

ΙΑΤΡΙΚΗ

ΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ
ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ



iatriki

PUBLISHED MONTHLY BY THE
SOCIETY FOR MEDICAL STUDIES

ΙΔΙΟΚΤΗΣΙΑ, ΣΥΝΤΑΞΗ

ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

Σεβαστουπόλεως 76, 115 26 Αθήνα

Τηλ. (210) 69 82 950 – 69 94 258

FAX: (210) 69 94 258

e-mail: eis-iatriki@otenet.gr

www.etaireia-iatrikon-spoudon.org.gr

ΕΚΔΟΤΗΣ-ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ

Ιωάννης Καραϊτιανός

ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ ΕΚΔΟΣΗΣ

Διαφημίσεις

Εγγραφές συνδρομητών-Επιταγές:



EN ISO 9001:2000

Υπεύθυνος τυπογραφείου

Α. Βασιλάκου

Αδριανείου 3 – 115 25 Αθήνα

Τηλ. (210) 67 14 340

Εργασίες

Επιστημονική αλληλογραφία

Συνδρομές μελών

ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

Συνδρομή μελών 60 €

ΕΤΗΣΙΕΣ ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ 2010

(περιλαμβανομένου Φ.Π.Α. 5,5%)

Γιατροί 60 €

Φοιτητές 40 €

Εταιρείες-Όργανισμοί-Βιβλιοθήκες 130 €

Ευρωπαϊκή Ένωση 90 €

Λοιπές Χώρες 120 €

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ

Πρόεδρος

Ι. Καραϊτιανός

Αντιπρόεδρος

Κ. Τσαμακίδης

Γενικός Γραμματέας

Δ. Δημητρουλόπουλος

Αν. Γενικός Γραμματέας

Κ. Μαυραντώνης

Ταμίας

Ι. Κώστογλου-Αθανασίου

Μέλη

Χρ. Καλαντζής

Π. Κληρίδης

Ε. Μαραγκουδάκης

Χ. Πανόπουλος

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Διευθυντής Σύνταξης

Α. Πεφάνης

Αν. Διευθύντρια Σύνταξης

Ντ. Τηνιακού

Μέλη

Α. Αδαμόπουλος

Π. Αθανασίου

Α. Αλεξοπούλου

Γ. Ανδρούτσος

Π. Καλοχαϊρέτης

Α. Καραϊτιανού-Βελονάκη

Ι. Καραϊτιανός

Α. Καραφουλίδου

Α. Κυρούδη-Βούλγαρη

Χ. Κώσταλος

Η. Μυγδάλης

Ν. Παπαντωνίου

Θ. Πέππας

Λ. Ραλλιδής

Γ. Σακοράφας

Κ. Συρίγος

Π. Τζαρδής

EDITED BY THE

SOCIETY FOR MEDICAL STUDIES

76, Sevastoupoleos str,

GR-115 26 Athens, Greece

Tel. +30210-69 82 950 – 69 94 258

FAX: +30210-69 94 258

e-mail: eis-iatriki@otenet.gr

PUBLISHER-DIRECTOR

Ι. Καραϊτιανός

EDITING

Subscription and

Advertising Enquiries:



EN ISO 9001:2000

Printing supervision

Α. Βασιλάκου

3, Adrianiou str. – GR-115 25 Athens

Tel. +30210-67 14 340

Papers' submission

Scientific correspondence

Fees payment

SOCIETY FOR MEDICAL STUDIES

Members' subscription 60 €

2010 ANNUAL SUBSCRIPTION

(VAT 5,5% included)

Greece

Personal edition 60 €

Student edition 40 €

Library edition 130 €

European Union 90 €

Other Countries 120 €

ADVISORY BOARD

President

Ι. Καραϊτιανός

Vice President

Κ. Τσαμακίδης

Secretary General

Δ. Dimitropoulos

Dep. Secretary General

Κ. Mavrandonis

Treasurer

Ι. Kostoglou-Athanassiou

Members

Chr. Kalantzis

P. Kliridis

E. Maragoudakis

Ch. Panopoulos

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief

Α. Πεφάνης

Dep. Editor in Chief

Δ. Τηνιακός

Members

Α. Adamopoulos

Α. Alexopoulou

Γ. Androutsos

Π. Athanassiou

Π. Kalocheritis

Α. Karaitianou-Velonaki

Ι. Karaitianos

Α. Karafoulidou

Α. Kiroudi-Voulgari

Ch. Kostalos

Η. Migdalis

Ν. Papantoniou

Th. Peppas

Λ. Rallidis

Γ. Sakorafas

Κ. Syrigos

Π. Tzardis

Περιοχόμενα

Ανασκοπήσεις	
Βιταμίνη D και καρκίνος. Συγκελλάκης ΠΝ	335
Φαρμακοοικονομία και λήψη αποφάσεων στο σύστημα υγείας. Παρόν και μέλλον. Καραμπλή Ελ, Αθανασάκης Κ, Κυριόπουλος Γ	354
Τι νεότερο στη θεραπεία του μεταστατικού μελανώματος; Χριστοπούλου ΑΝ	363
Σταδιοποίηση του καρκίνου του παχέος εντέρου. Παπαγιώργης ΠΧ, Ζίζη ΑΕ	370
Επιθηλιο-μεσεγχυματική μετατροπή και καρκινογένεση. Μεντής ΑΦ, Καραρίζου Ευ	379
Ειδικό άρθρο	
Μνημόνιο θωρακο-καρδιοχειρουργικής. Δόσιος Θ	386
Περιοχόμενα τόμου 98	395

Contents

Reviews	
Vitamin D and cancer. Singhellakis PN	335
Pharmacoeconomics and decision-making in health care. Current situation and future trends. Karampli El, Athanasakis K, Kyriopoulos J	354
What's new in the treatment of malignant melanoma? Christopoulou AN	363
Staging of colorectal cancer. Papagiorgis PCh, Zizi AE	370
Epithelial-mesenchymal transition and cancerogenesis. Mentis AF, Kararizou Ev	379
Special article	
Memorandum in cardio-thoracic surgery. Dosios Th	386
Contents volume 98	395

Όγϊ äñï ì ì áðï õñáêôêêèðò Ûðï ì éáð êáôÛ ôï ì ýðï ì

I. Παπαϊωάννου

Πανεπιστημιακή Πνευμονολογική Κλινική, “Sleep & Ventilation Unit”, Royal Brompton Hospital, National Heart & Lung Institute, Λονδίνο, Κέντρο Διαταραχών Ύπνου, Γενική Κλινική, Νοσοκομείο «Μητέρα», Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Το Σύνδρομο της αποφρακτικής άπνοιας κατά τον ύπνο (ΣΑΥ) είναι μια διαταραχή της αναπνοής κατά τον ύπνο και ορίζεται από τον αριθμό απνοιών/υποπνοιών ανά ώρα ύπνου και την παρουσία συμπτωμάτων όπως η ημερήσια υπνηλία. Η επίπτωση του ΣΑΥ στο γενικό πληθυσμό είναι 2% στις γυναίκες και 4% στους άνδρες, σύμφωνα με μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες. Η χαρακτηριστική παθοφυσιολογική διαταραχή του ΣΑΥ είναι ο κύκλος άπνοια-υποξυγοναιμία-αφύπνιση, που επαναλαμβάνεται κατά τον ύπνο και διαταράσσει τη συνέχειά του, με σοβαρές συνέπειες για την υγεία μας. Είναι γνωστό ότι η διαλείπουσα υποξυγοναιμία και οι συχνές αφυπνίσεις έχουν ως συνέπεια την αυξημένη ημερήσια υπνηλία, ενώ έχει αποδειχθεί ότι το ΣΑΥ είναι αιτιολογικός παράγον για την ανάπτυξη της αρτηριακής υπέρτασης. Αντιθέτως, ενώ υπάρχει συσχέτιση του ΣΑΥ με άλλα καρδιαγγειακά νοσήματα όπως η στεφανιαία νόσος, τα αγγειακά εγκεφαλικά αλλά και ο σακχαρώδης διαβήτης, δεν υπάρχουν στοιχεία που να αποδεικνύουν αιτιολογική σχέση. Η εφαρμογή συνεχόμενης θετικής πίεσης στους ανώτερους αεραγωγούς με το CPAP εξαλείφει πλήρως και αποτελεσματικά τις άπνοιες και τις υπόπνοιες.

Λέξεις ευρετηρίου Σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας κατά τον ύπνο (ΣΑΥ), Continuous positive airway pressure (CPAP).

Αλληλογραφία: I. Παπαϊωάννου, Δ. Σούτσου 41, Πλ. Μαβίλη, 115 21 Αθήνα
e-mail: j_papaioanou@hotmail.com

Obstructive sleep apnoea syndrome

I. Papaioannou

“Sleep & Ventilation Unit”, Royal Brompton Hospital, National Heart & Lung Institute, London, UK, Sleep Disorder Centre, General Clinic, “Mitera” Hospital, Athens, Greece

ABSTRACT The obstructive sleep apnoea syndrome (OSAS) is a sleep breathing disorder defined from the number of apnoeas and hypopnoeas per hour of sleep and the presence of symptoms such as excessive daytime sleepiness. The prevalence of OSAS in the general population is 2% and 4% for the female and male population respectively as demonstrated by several epidemiological studies. The characteristic pathophysiological mechanism in OSAS is the repeated cycle apnoea/hypopnoea-intermittent hypoxia-arousal that disturbs the sleep architecture and is associated with adverse health outcomes. It is well known that intermittent hypoxia and sleep fragmentation are associated with excessive daytime sleepiness and there is evidence that OSAS is a cause for arterial hypertension. However, although current data show that there is an association between OSAS and cardiovascular diseases or glucose metabolism disorders there is no evidence to support a causal relationship. The application of continuous positive pressure with CPAP at the upper airway abolishes with great efficacy the apnoeas and hypopnoeas.

Key words Obstructive sleep apnoea syndrome (OSAS), Continuous Positive Airway Pressure (CPAP).

Corresponding author: I. Papaioannou, 41 D. Soutsou street, Mavili sq, GR-115 21 Athens, Greece
e-mail: j_papaioanou@hotmail.com

1. Εισαγωγή

Το Σύνδρομο της αποφρακτικής άπνοιας κατά τον ύπνο (ΣΑΥ) ορίζεται ως μία διαταραχή της αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου και αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για τα καρδιαγγειακά νοσήματα¹ και το σακχαρώδη διαβήτη.² Επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν ότι το ΣΑΥ είναι πολύ συχνό στον γενικό πληθυσμό,³ όμως το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών αυτών δεν παραπέμπεται προς διερεύνηση ώστε να υποβληθεί σε μελέτη ύπνου, καθώς οι διαγνωστικοί και κλινικοί αλγόριθμοι δεν έχουν ακόμα αφομοιωθεί από την ιατρική κοινότητα.⁴

Από τη δεκαετία του 1960⁵ είχε παρατηρηθεί ότι οι διαταραχές της αναπνοής κατά τον ύπνο οδηγούσαν σε συχνές αφυπνίσεις, όμως μόλις το 1976 στο Stanford οι Guilleminault et al περιγράφουν το ΣΑΥ.⁶ Η τραχειοστομία ήταν η μοναδική θεραπεία του ΣΑΥ⁷ και είχε εφαρμοσθεί σε περιορισμένο αριθμό ασθενών, έως ότου οι Sullivan et al δημοσίευσαν στο Lancet το 1981 τα αποτελέσματα μιας πρωτοποριακής μελέτης⁸ προτείνοντας μια νέα θεραπεία για το ΣΑΥ, αυτή της συνεχούς θετικής πίεσης των αεραγωγών, το CPAP (continuous positive airway pressure). Η θεραπεία αυτή αναστρέφει πλήρως τα συμπτώματα της νόσου και η αποτελεσματικότητά της έδωσε νέο ενδιαφέρον στο χώρο των διαταραχών του ύπνου και ώθηση για περαιτέρω ερευνητικές εργασίες.

2. Ορισμός

Το ΣΑΥ χαρακτηρίζεται από συνεχείς και επαναλαμβανόμενες παύσεις της αναπνοής, λόγω της επαναλαμβανόμενης απόφραξης του ανώτερου αεραγωγού κατά τη διάρκεια του ύπνου. Οι παύσεις της αναπνοής μπορεί να είναι μερικές (υπόπνοιες) ή ολικές (άπνοιες) και είναι αποφρακτικού τύπου, εφόσον συμβαίνουν παρά την αναπνευστική προσπάθεια, εξαιτίας του ότι ο αεραγωγός είναι κλειστός. Αντιθέτως, οι άπνοιες/υπόπνοιες κεντρικού τύπου είναι οι παύσεις της αναπνοής λόγω απουσίας της αναπνευστικής προσπάθειας και δεν θα συζητηθούν σε αυτήν την ανασκόπηση.

Είναι σημαντικό να γνωρίζουμε ότι τόσο οι άπνοιες όσο και οι υπόπνοιες έχουν την ίδια κλινική σημασία⁹ και λαμβάνονται υπόψη ισότιμα

στον ορισμό του ΣΑΥ. Συνεπώς το ΣΑΥ μπορεί να διαγνωσθεί χωρίς να διαπιστώνονται άπνοιες στη μελέτη ύπνου αλλά μόνο υπόπνοιες.

Και ενώ η άπνοια ορίζεται εύκολα (παύση της αναπνοής για 10 sec), ο ορισμός της υπόπνοιας είναι πιο σύνθετος και ορίζεται με δύο τρόπους σύμφωνα με τις πρόσφατες οδηγίες της Αμερικανικής Ακαδημίας της Ιατρικής του Ύπνου (American Academy of Sleep Medicine, AASM):¹⁰

1. Μείωση κατά 30% της ροής του αέρα στη μύτη με πτώση του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης στο αίμα >4%
2. Μείωση κατά 50% της ροής του αέρα στη μύτη, με πτώση του κορεσμού >3% ή παρουσία αφύπνισης.

Πρέπει να διαχωρίσουμε την Αποφρακτική Άπνοια κατά τον Ύπνο από το ΣΑΥ. Η αποφρακτική άπνοια/υπόπνοια ορίζεται μόνο από τον αριθμό των άπνοιών και υποπνοιών ανά ώρα ύπνου, δηλαδή από το δείκτη άπνοιας-υπόπνοιας (AHI), ενώ το ΣΑΥ ορίζεται εκτός από το AHI και από την ύπαρξη συμπτωμάτων.

Σύμφωνα με την Αμερικανική Εταιρεία των Διαταραχών του Ύπνου (American Sleep Disorder Association, ASDA)¹¹ η διάγνωση του ΣΑΥ τίθεται όταν ο δείκτης AHI είναι μεγαλύτερος του 5 και συνυπάρχουν συμπτώματα όπως η ημερήσια υπνηλία, που δεν εξηγείται από άλλα νοσήματα, ή 2 από τα ακόλουθα: συχνές αφυπνίσεις, μη αναζωογονητικός ύπνος, ροχαλητό, αφύπνιση με αίσθημα πνιγμού, διαταραχή της συγκέντρωσης και κούραση κατά τη διάρκεια της ημέρας.

3. Φυσική ιστορία

Δεν γνωρίζουμε πολλά για τη φυσική ιστορία του ΣΑΥ αλλά η εξέλιξη από το απλό ροχαλητό έως την εμφάνιση των κλασικών συμπτωμάτων του απαιτεί αρκετές δεκαετίες.¹² Το απλό ροχαλητό¹³ όπως και το ΣΑΥ¹⁴ επιδεινώνονται σταδιακά για μεγάλο χρονικό διάστημα. Η εμφάνιση του ροχαλητού αρχικά οφείλεται στα ανατομικά χαρακτηριστικά του ανώτερου αεραγωγού και της κρανιοπροσωπικής χώρας, αλλά και στη διαταραχή της λειτουργίας των μυών που κρατούν ανοικτό τον ανώτερο αεραγωγό κατά τον ύπνο. Με την πάροδο του χρόνου παρατηρούνται άπνοιες, αρχικά κατά την ύπτια θέση, κατόπιν

σε οποιαδήποτε θέση και παράλληλα κάνουν την εμφάνισή τους και τα συμπτώματα, με κλασικότερο την ημερήσια υπνηλία.

Η φυσική εξέλιξη από το ροχαλητό στο ΣΑΥ εξηγείται από τη φλεγμονώδη διήθηση του βλενογόνου και των μυών της μαλακής υπερώας που προκαλεί νευρομυϊκές διαταραχές¹⁵ στην περιοχή του φάρυγγα, με αποτέλεσμα τη μείωση του τόνου των μυών του φάρυγγα. Οι παραπάνω διαταραχές οφείλονται σε χρόνιους μικροτραυματισμούς λόγω του ροχαλητού^{16,17} και των συνεχών μυϊκών συσπάσεων των μυών της φαρυγγικής χώρας, προδιαθέτοντας στην απόφραξη των τοιχωμάτων του αεραγωγού, με επακόλουθο τις άπνοιες και τις υπόπνοιες.

4. Επιδημιολογία

Η πιο σημαντική επιδημιολογική μελέτη για το ΣΑΥ συμπεριέλαβε εργαζόμενους από το Wisconsin (Wisconsin Sleep Cohort) και έδειξε ότι η επίπτωση της αποφρακτικής άπνοιας κατά τον ύπνο (AHI > 5) ήταν 24% στους άνδρες και 9% στις γυναίκες πριν την εμμηνόπαυση. Όταν όμως στην ανάλυση ελήφθησαν υπόψη και τα συμπτώματα όπως η υπνηλία (ΣΑΥ), η επίπτωση μειώθηκε στο 4% για τους άνδρες και 2% στις γυναίκες.³

Άλλες πιο πρόσφατες μελέτες^{18,19} έχουν αναδείξει διαφορετικά ποσοστά επίπτωσης στο γενικό πληθυσμό για το ΣΑΥ και την αποφρακτική άπνοια. Αυτό οφείλεται στο ότι ο δείκτης AHI, και κατά συνέπεια η επίπτωση του ΣΑΥ, μπορεί να επηρεασθεί από τον ορισμό της υπόπνοιας, από τη μέθοδο που χρησιμοποιήθηκε για την καταγραφή της ροής του αέρα, όπως και από την ηλικία του πληθυσμού που συμπεριέλαβαν οι μελέτες. Πρέπει να τονισθεί ότι ο ορισμός της υπόπνοιας βασίζεται στο βαθμό του αποκλεισμού που χρησιμοποιείται (3% ή 4%)²⁰ όπως και στον αριθμό των αφυπνίσεων και οι επιδημιολογικές μελέτες δεν χρησιμοποίησαν τον ίδιο ορισμό. Είναι γνωστό ότι οι υπόπνοιες είναι αριθμητικά περισσότερες από τις άπνοιες και διαμορφώνουν σε μεγάλο βαθμό το δείκτη AHI.¹⁰ Κατόπιν τούτου, η Αμερικανική Ακαδημία της Ιατρικής του Ύπνου τόνισε την ανάγκη να χρησιμοποιούνται κοινά κριτήρια για τον ορισμό της υπόπνοιας, κα-

θώς είχε ήδη αναφερθεί στη βιβλιογραφία ότι δεν υπήρχε συμφωνία στον ορισμό της.²¹

5. Φυσιολογία του ανώτερου αναπνευστικού

Για να κατανοήσουμε την παθοφυσιολογία του ΣΑΥ πρέπει να γνωρίζουμε την ανατομία και τη φυσιολογία του ανώτερου αναπνευστικού. Κατά τη διάρκεια του ύπνου παρατηρείται επαναλαμβανόμενη μείωση του εύρους του ανώτερου αεραγωγού (upper airway narrowing) ειδικά στο σημείο του στοματοφάρυγγα,²² που προκύπτει από τη φυσιολογική μείωση του τόνου των φαρυγγικών μυών και πιο ειδικά του γενειογλωσσικού και του εκτείνοντα την υπερώα, που διαστέλλουν και σταθεροποιούν τον ανώτερο αεραγωγό. Κατά τη διάρκεια του ύπνου, στην εισπνευστική προσπάθεια οι παραπάνω φαρυγγικοί μύς έχουν μειωμένη δραστηριότητα, προκαλώντας αυξημένη αντίσταση στο φάρυγγα και αρνητικές ενδοθωρακικές πιέσεις, που προδιαθέτουν στην απόφραξη του και στην ανάπτυξη άπνοιών.

Η μεταβολή όμως του εύρους του φάρυγγα παρουσιάζει διακυμάνσεις, καθώς εξαρτάται από παράγοντες που μεταβάλλονται διαρκώς (θέση κατά τον ύπνο, στάδιο του ύπνου) αλλά και από ανατομικά αίτια του ανώτερου αεραγωγού και της κρανιοπροσωπικής χώρας. Αυτό που πρέπει να ξέρουμε είναι ότι από τα πρώτα στάδια του ύπνου μειώνεται η δραστηριότητα των μυών που διαστέλλουν τον ανώτερο αεραγωγό,²³ όμως σε υγιή άτομα αυτό δεν είναι ικανό να προκαλέσει στένωση ή απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού και αποφρακτικές άπνοιες.

6. Παθοφυσιολογία της αποφρακτικής άπνοιας του ύπνου

Το κύριο παθοφυσιολογικό χαρακτηριστικό του ΣΑΥ είναι, λοιπόν, η απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού κατά τον ύπνο, με συνέπεια το ροχαλητό, τις άπνοιες και τις υπόπνοιες. Έχει αποδειχθεί με απεικονιστικές μεθόδους ότι οι ασθενείς με ΣΑΥ έχουν μειωμένο εύρος του ανώτερου αεραγωγού στην οπισθοϋπερώια χώρα σε σχέση με φυσιολογικά άτομα.^{24,25}

Παράλληλα, η φυσιολογική μείωση της νευρομυϊκής δραστηριότητας που παρατηρείται στο

γενειογλωσσικό²⁶ και στον εκτείνοντα την υπερώα μυ²⁷ από τα πρώτα στάδια του ύπνου είναι μεγαλύτερου βαθμού σε ασθενείς με ΣΑΥ, προδιαθέτοντας σε επαναλαμβανόμενες άπνοιες και υπόπνοιες. Πρέπει να σημειωθεί ότι στο στάδιο REM η δραστηριότητα και ο τόνος των μυών αυτών μειώνεται περισσότερο, οδηγώντας συχνότερα και πιο παρατεταμένα στην ανάπτυξη άπνοιών. Η απώλεια του τόνου των ανωτέρω μυών κατά τον ύπνο έχει ιδιαίτερη σημασία για την ανάπτυξη του ΣΑΥ στην περίπτωση που υπάρχουν ανατομικές διαταραχές στην κρανιοπροσωπική χώρα,²⁸ καθώς ο ασθενής οδηγείται σε αρνητικότερες ενδοθωρακικές πιέσεις, προδιαθέτοντας σε επαναλαμβανόμενη απόφραξη στο στοματοφάρυγγα.

Η πίεση κατά την οποία παρατηρείται η απόφραξη του φάρυγγα ονομάζεται Critical Closing Pressure (Pcrit) και έχει περιγραφεί από τον Schwartz et al.²⁹ Η απόφραξη αυτή είναι αποτέλεσμα της διαφοράς των αρνητικών ενδοαυλικών πιέσεων του αεραγωγού κατά την εισπνευστική προσπάθεια και των πιέσεων που ασκούνται από τους μυς του ανώτερου αεραγωγού κρατώντας τον ανοικτό.

Σε ασθενείς με ΣΑΥ η απόφραξη εντοπίζεται στην οπισθοϋπερώια και οπισθογλωσσική χώρα,³⁰ στο 50–70% των περιπτώσεων επεκτείνεται προς τη βάση της γλώσσας και παρατηρείται στο τέλος της εκπνοής ή στην αρχή της εισπνοής.³¹ Σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού νόσημα, η απόφραξη είναι πιο εκτεταμένη κατά το στάδιο του REM (Rapid Eye Movement) και επαναλαμβάνεται στο ίδιο σημείο κατά τη διάρκεια της νύκτας³² στο 80% των άπνοιών.

Η άπνοια και η υπόπνοια έχουν ως συνέπεια την αύξηση του PCO₂ και τη μείωση του PO₂ στο αίμα, που αποτελούν ισχυρά ερεθίσματα για την αύξηση της δραστηριότητας των φαρυγγικών μυών,³³ οδηγώντας στην ηλεκτροεγκεφαλογραφική αφύπνιση και την εξάλειψη της απόφραξης του φάρυγγα. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την εξάλειψη των άπνοιών και των υποπνοιών. Παρά τις κρανιοπροσωπικές δυσμορφίες, η σύμπτωση των τοιχωμάτων του φάρυγγα συμβαίνει μόνο στον ύπνο, γιατί οι ασθενείς με ΣΑΥ προστατεύονται κατά τη διάρκεια της εγρήγορης από την αυξημένη δραστηριότητα των φαρυγγικών μυών που

κρατούν το φάρυγγα ανοικτό, με αποτέλεσμα να μην αναπτύσσονται άπνοιες ή υπόπνοιες.³⁴

Συνεπώς, η διαδικασία του ύπνου είναι απαραίτητη ώστε τα συγκεκριμένα ανατομικά χαρακτηριστικά να οδηγήσουν στο ροχαλητό και τις άπνοιες. Κατά το ροχαλητό, σε αντίθεση με τις άπνοιες, η αναπνοή δεν σταματά, είναι όμως μειωμένη και θορυβώδης λόγω της αυξημένης αντίστασης του αεραγωγού από τη στένωσή του.

6.1. Ρόλος της αφύπνισης στο ΣΑΥ

Η αφύπνιση έχει σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία του ΣΑΥ και ορίζεται ως μία αύξηση της ηλεκτροεγκεφαλογραφικής δραστηριότητας τουλάχιστον για 3 sec, ενώ πρέπει να προηγούνται τουλάχιστον 10 sec ύπνου.³⁵ Ο παθοφυσιολογικός κύκλος άπνοια-υποξία/υπερκαπνία/μείωση της ενδοθωρακικής πίεσης καταλήγει στην αφύπνιση και επαναλαμβάνεται μόλις ο ασθενής εισέλθει εκ νέου στα πρώτα στάδια ύπνου. Κατά τη διάρκεια της αναπνευστικής προσπάθειας και ενώ ο φάρυγγας είναι κλειστός, η μείωση της ενδοθωρακικής πίεσης μπορεί να φθάσει και στο $-80 \text{ cmH}_2\text{O}$ και αποτελεί άλλον ένα παθοφυσιολογικό μηχανισμό που οδηγεί στις αφυπνίσεις.

Οι αφυπνίσεις συνήθως προηγούνται ή συμπίπτουν με την αύξηση του τόνου των φαρυγγικών μυών και αποτελούν ένα σημαντικό μηχανισμό προστασίας για τον τερματισμό των άπνοιών, όμως διαταράσσουν την αρχιτεκτονική του ύπνου (sleep fragmentation) και έχει αποδειχθεί ότι προκαλούν αυξημένη υπνηλία την ημέρα.³⁶ Ο τερματισμός των άπνοιών συνήθως συμβαίνει απότομα ή σταδιακά κατά την εισπνοή.

7. Παράγοντες κινδύνου

7.1. Παχυσαρκία

Ο πιο σημαντικός παράγοντας κινδύνου είναι η παχυσαρκία και σχετίζεται με τη σοβαρότητα και την εξέλιξη της νόσου.³⁷ Το 50% των ασθενών είναι παχύσαρκοι, το 25–30% είναι υπέρβαροι, ενώ σε μια μελέτη βρέθηκε ότι μόνο το 7% των ασθενών με ΣΑΥ είχαν φυσιολογικό βάρος.³⁸ Η επίπτωση του ΣΑΥ αυξάνεται με την αύξηση του δείκτη μάζας σώματος (Body Mass Index, BMI), της περιμέτρου του λαιμού και της σχέσης μέσης/ισχίου (waist to hip ratio). Η πιο σημαντική μελέτη για τη

σχέση σωματικού βάρους και ΣΑΥ προέρχεται από έναν υποπληθυσμό του Wisconsin Sleep Cohort (n=690). Πρόκειται για μία προοπτική μελέτη που έδειξε ότι αύξηση του βάρους κατά 10% σχετίζεται με 6 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για ανάπτυξη του ΣΑΥ σε άτομα που αρχικά ήταν ελεύθερα από κάθε σχετικό σύμπτωμα.³⁹ Αντίθετα με τους ασθενείς μέσης ηλικίας, σε ηλικιωμένους ασθενείς η παχυσαρκία δεν σχετίζεται με τη σοβαρότητα της νόσου.⁴⁰ Άρα δεν πρέπει να αποκλείουμε το ΣΑΥ σε ασθενείς που δεν είναι παχύσαρκοι, όπως και η απώλεια βάρους δεν πρέπει να θεωρείται ασφαλής τρόπος εξάλειψης του ΣΑΥ. Παράλληλα, πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι η απώλεια βάρους σε ασθενείς με ΣΑΥ οδηγεί σε σημαντική μείωση του δείκτη AHI, ειδικά στους παχύσαρκους.⁴¹

7.2. Ανατομικοί παράγοντες

Οι ανατομικές διαταραχές της κρανιοπροσωπικής χώρας προδιαθέτουν στην απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού και στην ανάπτυξη του ΣΑΥ, ειδικά σε άτομα με καταγωγή από την Ασιατική ήπειρο.⁴² Οι πιο συχνές από αυτές είναι η υποπλασία της κάτω γνάθου και ο οπισθογοναθισμός,⁴³ που μειώνουν το χώρο της στοματοφαρυγγικής κοιλότητας λόγω της οπίσθιας μετατόπισης της βάσης της γλώσσας και της μαλακής υπερώας. Η μετατόπιση του υοειδούς οστού προς τον υποφάρυγγα είναι συχνό χαρακτηριστικό των ασθενών με ΣΑΥ και σχετίζεται με αυξημένο δείκτη AHI.⁴⁴

Η αύξηση των μαλακών μορίων του φάρυγγα, λόγω της φλεγμονής των τοιχωμάτων του αλλά και της εναπόθεσης λιπώδους ιστού τοπικά, μειώνει το εύρος του φάρυγγα.²⁴ Μία σειρά ασθενών με ΣΑΥ διερευνήθηκε με Μαγνητικό Τομογράφο στην κρανιοφαρυγγική χώρα και φάνηκε ότι η αύξηση των μαλακών μορίων στα πλάγια τοιχώματα του φάρυγγα είναι συχνή στους ασθενείς αυτούς και αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα κινδύνου.

Το αυξημένο μήκος του φάρυγγα⁴⁵ είναι παράγοντας κινδύνου. Μελέτες που χρησιμοποίησαν απεικονιστικές μεθόδους έδειξαν ότι οι άνδρες με ΣΑΥ έχουν αυξημένο μήκος του φάρυγγα σε σχέση με τους υγιείς. Αντιθέτως, οι γυναίκες έχουν μειωμένο μήκος φάρυγγα σε σχέση με τους άνδρες και αυτό είναι μία από τις αιτίες για τις οποίες το ΣΑΥ είναι λιγότερο συχνό σε αυτές.

Η μείωση του πνευμονικού όγκου⁴⁶ κατά τη διάρκεια του ύπνου επηρεάζει την ενδοτικότητα (compliance) του φάρυγγα, δηλαδή την ευκολία με την οποία η σύμπτωση των τοιχωμάτων του μπορεί να επιτευχθεί, προδιαθέτοντας στις αποφρακτικές άπνοιες. Αυτό συμβαίνει γιατί κατά τον ύπνο ο ασθενής αναπνέει σε μειωμένους πνευμονικούς όγκους και έτσι προκαλείται μια ανακατανομή των ιστών γύρω από τον ανώτερο αεραγωγό, οι πιέσεις μεταβάλλονται στους περιβάλλοντες ιστούς, με συνέπεια η απόφραξη του φάρυγγα να είναι ευκολότερη.

7.3. Εμμηνόπαυση

Μετά την εμμηνόπαυση ο κίνδυνος για την ανάπτυξη του ΣΑΥ στις γυναίκες που δεν λαμβάνουν ορμονική υποκατάσταση είναι αυξημένος⁴⁷ σε σχέση με αυτές που λαμβάνουν, ανεξάρτητα από το σωματικό βάρος και την ηλικία. Οι διαφορές στα επίπεδα των οιστρογόνων και της προγεστερόνης εξηγούν τις διαφορές της επίπτωσης του ΣΑΥ πριν και μετά την εμμηνόπαυση όπως και τη διαφορά μεταξύ ανδρών και γυναικών.

7.4. Κάπνισμα, κατανάλωση αλκοόλ

Μελέτες μικρής κλίμακας έδειξαν ότι η κατανάλωση οινοπνεύματος έχει άμεση δράση στην αύξηση του δείκτη AHI,⁴⁸ όμως είναι άγνωστο αν η μακροπρόθεσμη κατανάλωση οινοπνεύματος συμβάλλει στην ανάπτυξη και την εξέλιξη του ΣΑΥ.

Μία μελέτη αναφέρει ότι το κάπνισμα είναι παράγων κινδύνου για την ανάπτυξη του ΣΑΥ,⁴⁹ σε σχέση με τους πρώην και τους μη καπνιστές, όμως αυτό δεν επιβεβαιώνεται από μεγάλο αριθμό μελετών. Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός που συνδέει το κάπνισμα και τη διαταραχή του ύπνου πιθανολογείται ότι είναι η φλεγμονή των ανώτερων αεραγωγών λόγω του καπνίσματος.

7.5. Νοσήματα/σύνδρομα που προδιαθέτουν στο ΣΑΥ

Πρέπει να ξέρουμε ότι ο υποθυρεοειδισμός, το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών,⁵⁰ η ακρομεγαλία⁵¹ και το σύνδρομο Marfan είναι νοσήματα που σχετίζονται συχνά με το ΣΑΥ.

Στην παιδική ηλικία τα σύνδρομα Cruzon, Apert, Pierre-Robin αποτελούν παράγοντες κινδύνου για το ΣΑΥ καθώς χαρακτηρίζονται από κρα-

νιοπροσωπικές δυσμορφίες. Τέλος, η ρινική απόφραξη κατά τη διάρκεια του ύπνου,⁵² είτε λόγω αλλεργικής ρινίτιδος είτε λόγω οξείας λοίμωξης του ανώτερου αναπνευστικού, επιδεινώνει το ροχαλητό και τη βαρύτητα του ΣΑΥ, καθώς αυξάνει την αντίσταση των αεραγωγών.

8. Συμπτώματα

Τα συμπτώματα του ΣΑΥ χωρίζονται σε αυτά που αναφέρουν οι ασθενείς και σε αυτά που αναφέρει το συγγενικό περιβάλλον.

8.1. Συμπτώματα που αναφέρονται από τον ασθενή

Η ημερήσια υπνηλία είναι το πιο σημαντικό σύμπτωμα και επηρεάζει την επαγγελματική και κοινωνική ζωή του ασθενούς. Αναφέρεται στο 80–90% των περιπτώσεων και σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για τροχαία ατυχήματα.⁵³ Η υπνηλία εκτιμάται εύκολα και γρήγορα με την κλίμακα Epworth Sleepiness Scale,⁵⁴ που είναι ένα απλό ερωτηματολόγιο σχετικά με το πόσο συχνά ο ασθενής αισθάνεται αυξημένη υπνηλία σε συγκεκριμένες καθημερινές συνθήκες. Ο ασθενής παραδέχεται ότι έχει μη αναζωογονητικό ύπνο και μπορεί να αναφέρει διαταραχές της συγκέντρωσης ενώ υπάρχει αυξημένος κίνδυνος να εμφανίσει κατάθλιψη. Οι ασθενείς που ροχαλίζουν,⁵⁵ όπως αυτοί που έχουν ΣΑΥ,⁵⁶ εμφανίζουν συχνότερα διαταραχές της στυτικής λειτουργίας σε σχέση με τους υγιείς.

Κατά τη διάρκεια της νύχτας περιγράφονται συμπτώματα όπως η αφύπνιση με αίσθημα πνιγμού (choking) από το 30% των ασθενών. Η νυκτουρία αναφέρεται συχνά και οφείλεται στην αύξηση της απέκκρισης του νατρίου. Αυτό εξηγείται από την αύξηση του κοιλιακού νατριουρητικού πεπτιδίου (Atrio Natriuretic Peptide, ANP)⁵⁷ λόγω της αύξησης της κοιλιακής πλήροτητας από τις αρνητικές ενδοθωρακικές πιέσεις.

8.2. Συμπτώματα που αναφέρονται από τους συγγενείς

Είναι πολύ σημαντικό να λαμβάνουμε το ιστορικό και από τους συγγενείς, ώστε να επιβεβαιωθεί η παρουσία και η σταδιακή επιδείνωση του ροχαλητού τα τελευταία έτη, η συχνότητα των απνοιών και των αφυπνίσεων κατά τον ύπνο. Επίσης εί-

ναι σημαντικό να γνωρίζουμε αν οι άπνοιες και το ροχαλητό παρατηρούνται κάθε βράδυ σε ύπτια ή σε οποιαδήποτε θέση κατά τον ύπνο. Ακόμα και το απλό ροχαλητό σχετίζεται άμεσα με την ημερήσια υπνηλία, ανεξάρτητα από τον δείκτη AHI. Ο ύπνος μπορεί να είναι ανήσυχος από τις συχνές αφυπνίσεις λόγω της υποξίας από τις άπνοιες.

8.3. Συμπτώματα του ΣΑΥ σε ηλικιωμένους ασθενείς άνω των 70 ετών

Η επιδείνωση του ΣΑΥ και του ροχαλητού παρουσιάζει ύφεση από το εξηκοστό πέμπτο έτος και η κλινική εικόνα αλλάζει, καθώς οι ηλικιωμένοι παρουσιάζουν ηπιότερα συμπτώματα.⁴⁰ Η παχυσαρκία δεν αποτελεί ισχυρό προγνωστικό παράγοντα κινδύνου στους ηλικιωμένους ασθενείς και είναι χαρακτηριστικός ο ηπιότερος βαθμός της ημερήσιας υπνηλίας. Αυτό μπορεί να οφείλεται και στο γεγονός ότι οι κεντρικού τύπου άπνοιες είναι πιο συχνές σε αυτούς, όπως αναφέρει ο Bixler et al.⁵⁸

Συνεπώς δεν πρέπει να αποκλείουμε την ύπαρξη του ΣΑΥ σε ασθενείς άνω των 60 ετών βασιζόμενοι μόνο στην απουσία των κλασικών συμπτωμάτων.

9. Κλινική εξέταση

Οι ασθενείς με ΣΑΥ έχουν αυξημένη περίμετρο λαιμού και μέσης ενώ αυξημένος είναι και ο δείκτης μάζας σώματος. Πρέπει να ξέρουμε ότι η περίμετρος του λαιμού έχει μεγαλύτερη συσχέτιση με τη σοβαρότητα της νόσου από το δείκτη σωματικού βάρους για την ανάπτυξη του ΣΑΥ, ειδικά αν είναι πάνω από 44 cm.⁵⁹ Συνεπώς η κλινική εξέταση πρέπει να αρχίζει από την εκτίμηση του σωματικού βάρους του ασθενούς και τη μέτρηση της περιμέτρου του λαιμού και της μέσης.

Επίσης σημαντική είναι και η επισκόπηση της στοματικής κοιλότητας, ώστε να αποκλεισθεί πιθανή υπερτροφία στις παρίσθμιες αμυγδαλές, όπως αύξηση του μεγέθους της σταφυλής, που προδιαθέτουν στην ανάπτυξη αποφρακτικής άπνοιας, ειδικά στα παιδιά.⁶⁰ Συνεπώς, η εκτίμηση του φάρυγγα κατά Mallampati είναι χρήσιμη καθώς εκτιμάει την απόφραξη στη στοματοφάρυγγική χώρα.

Η συστηματική εξέταση του καρδιαγγειακού συστήματος μπορεί να αποκαλύψει υψηλή αρτη-

ριακή πίεση και κλινικά σημεία ανεπάρκειας της δεξιάς κοιλίας. Σε παχύσαρκους ασθενείς στους οποίους έχει διαγνωσθεί το ΣΑΥ πρέπει να αποκλεισθεί η αναπνευστική ανεπάρκεια. Η συνύπαρξη του ΣΑΥ και χρόνιου αναπνευστικού νοσήματος, όπως η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ), μπορεί να επιδεινώσει τη νυκτερινή υποξία. Οι ασθενείς με σοβαρού βαθμού ΧΑΠ έχουν 20% χαμηλότερο μέσο όρο κορεσμού κατά τον ύπνο non-REM και 40% κατά τον ύπνο REM, σε σχέση με την εγρήγορση, κυρίως λόγω της μείωσης του αναπνεόμενου όγκου (Tidal Volume).⁶¹

10. Σύνδρομο της άπνοιας και άλλα νοσήματα

Η νοσηρότητα του ΣΑΥ οφείλεται κυρίως στον αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο,¹ στις διαταραχές του μεταβολισμού της γλυκόζης⁶² και στις διαταραχές της συγκέντρωσης.⁶³ Παρόλ' αυτά, μόνο η αρτηριακή υπέρταση έχει αιτιολογική σχέση με το ΣΑΥ. Γι' αυτό, πριν αναφερθούμε στη σχέση των καρδιαγγειακών νοσημάτων με το ΣΑΥ, θα γίνει αναφορά στις επιπτώσεις του φυσιολογικού ύπνου στο καρδιαγγειακό σύστημα.

10.1. Φυσιολογικός ύπνος και καρδιαγγειακό σύστημα

Έχει παρατηρηθεί ότι οι αιμοδυναμικές παράμετροι κατά τη διάρκεια του ύπνου μεταβάλλονται ανάλογα με το στάδιο του και αυτό οφείλεται στη δραστηριότητα του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Πιο συγκεκριμένα, η συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση είναι μειωμένες κατά 10% όταν κοιμόμαστε, λόγω της αυξημένης δραστηριότητας του παρασυμπαθητικού.⁶⁴ Παράλληλα η μεταβολική λειτουργία, η δραστηριότητα του συμπαθητικού συστήματος, η καρδιακή συχνότητα, ο όγκος παλμού, η καρδιακή παροχή και οι περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις μειώνονται προοδευτικά κατά τη διάρκεια του ύπνου non-REM (αποτελεί και το 85% της διάρκειας του ύπνου).⁶⁵

Στο στάδιο REM η καρδιακή συχνότητα και η αρτηριακή πίεση αυξάνονται, λόγω της αυξημένης δραστηριότητας του συμπαθητικού. Παρόλ' αυτά ο ύπνος REM είναι μόνο το 15% της συνολικής διάρκειας του ύπνου και τα γενικά επίπεδα της καρδιακής λειτουργίας παραμένουν κάτω από αυτά της εγρήγορσης.

10.2. Αποφρακτική άπνοια και καρδιαγγειακό σύστημα

Το ΣΑΥ σχετίζεται με αιμοδυναμικές διαταραχές και αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Η αποφρακτική άπνοια χαρακτηρίζεται από δυσμενείς αλλά αναστρέψιμες επιπτώσεις στη λειτουργία της αριστερής κοιλίας, λόγω της μείωσης της ενδοθωρακικής πίεσης, της υποξίας και της υπερκαπνίας.

Στο ΣΑΥ οι επαναλαμβανόμενες αποφράξεις οδηγούν σε επαναλαμβανόμενα επεισόδια υποξίας/υπερκαπνίας, ενώ είναι γνωστό ότι η υποξία και η υπερκαπνία ενεργοποιούν το συμπαθητικό σύστημα, αυξάνοντας τα επίπεδα των κατεχολαμινών⁶⁶ αλλά και τις περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις.⁶⁷ Παράλληλα, η αναπνευστική προσπάθεια έναντι κλειστού αεραγωγού προκαλεί αρνητικές ενδοθωρακικές πιέσεις, με συνέπεια η αύξηση του μεταφόρτιου και η μείωση του προφόρτιου⁶⁸ της αριστερής κοιλίας⁶⁹ να οδηγήσει σε αύξηση της αρτηριακής πίεσης και συνεχείς μεταβολές της καρδιακής παροχής.⁷⁰

Κατά τη διάρκεια της άπνοιας η αρτηριακή πίεση και ο καρδιακός σφυγμός μειώνονται, όμως με την αφύπνιση και τον τερματισμό της άπνοιας παρατηρείται αύξηση της αρτηριακής πίεσης και της καρδιακής συχνότητας⁷¹ λόγω της αύξησης της δραστηριότητας του συμπαθητικού από την αφύπνιση. Συνεπώς, η δραστηριότητα του συμπαθητικού και παρασυμπαθητικού συστήματος είναι άμεσα εξαρτημένη από τα στάδια του ύπνου και αποτελεί ρυθμιστικό παράγοντα της καρδιακής λειτουργίας.

Το ΣΑΥ είναι αιτία ανθεκτικής υπέρτασης και αυτό αναγνωρίζεται από το 2003,⁷² όμως η θεραπεία με το CPAP μειώνει την αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού και ακολούθως την αρτηριακή πίεση.^{73,74}

Με τη συνεχή επανάληψη των απνοιών εκλείπει ο προστατευτικός ρόλος του παρασυμπαθητικού και το καρδιαγγειακό σύστημα εκτίθεται σε μεγάλες διακυμάνσεις της αρτηριακής πίεσης και της καρδιακής συχνότητας.

10.3. Αρτηριακή υπέρταση

Η αρτηριακή υπέρταση είναι πολύ συχνή στο γενικό πληθυσμό (20–25%), όμως μόνο στο 10% των περιπτώσεων υπάρχει αιτιολογικός παράγο-

ντας. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι το ΣΑΥ μπορεί να προκαλέσει αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Η ανάλυση των δεδομένων από το Wisconsin Sleep Cohort έδειξε ότι σε άτομα με ήπια διαταραχή του ύπνου (AHI 1–5 άπνοιες/υπόπνοιες ανά ώρα ύπνου) και φυσιολογική αρτηριακή πίεση που επανεκτιμήθηκαν 4 χρόνια αργότερα, ο κίνδυνος ήταν αυξημένος κατά 42% να αναπτύξουν υπέρταση σε σχέση με αυτούς που δεν είχαν διαταραχή του ύπνου (AHI=0).⁷⁵

Η θεραπεία με το CPAP μειώνει την αρτηριακή πίεση, σύμφωνα με τυχαιοποιημένες μελέτες που συγκρίναν το CPAP versus CPAP υποθεραπευτικής πίεσης με 1 cmH₂O (sham CPAP) σε ασθενείς με ΣΑΥ. Στην πιο σημαντική από αυτές η μείωση ήταν της τάξεως των 3,3 mmHg σε σχέση με αυτούς που λάμβαναν sham CPAP.⁷³ Η μείωση παρατηρήθηκε κατά τη διάρκεια της ημέρας και της νύχτας, ακόμα και σε ασθενείς που είχαν ήπια υπέρταση.

Πρέπει να σημειωθεί ότι η μείωση των 3,3 mmHg οδηγεί σε μείωση κατά 20% στα αγγειακά εγκεφαλικά και 15% στη στεφανιαία νόσο, σύμφωνα με μεγάλες προοπτικές μελέτες.⁷⁶

10.4. Καρδιακή ανεπάρκεια

Μικρής κλίμακας επιδημιολογικές μελέτες που έχουν γίνει στο γενικό πληθυσμό δείχνουν ότι το 10% των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια έχουν ΣΑΥ,⁷⁷ ενώ η ανάλυση των στοιχείων από τη Sleep Health and Heart Study έδειξε ότι οι ασθενείς με ΣΑΥ (AHI>11) έχουν αυξημένο κίνδυνο (odds ratio 2,38) να αναπτύξουν καρδιακή ανεπάρκεια, ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες κινδύνου, σε σχέση με τους υγιείς.¹ Όπως ξέρουμε, η θεραπεία με CPAP μειώνει την αρτηριακή πίεση και αυξάνει το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας.⁷⁸

Οι ασθενείς με ΣΑΥ και καρδιακή ανεπάρκεια έχουν κεντρικού τύπου άπνοιες και εμφανίζουν περιοδική αναπνοή τύπου Cheyne Stoke, που είναι δυσμενής προγνωστικός παράγοντας.⁷⁹ Επίσης έχουν ηπιότερα συμπτώματα, με κύριο χαρακτηριστικό την απουσία της ημερήσιας υπνηλίας.⁸⁰ Το ερώτημα όμως που πρέπει να απαντηθεί είναι αν η θεραπεία με το CPAP βελτιώνει την πρόγνωση σε ασθενείς με ΣΑΥ και καρδιακή ανεπάρκεια. Σύμφωνα με μια μεγάλη τυχαιοποιημένη μελέτη από τον Καναδά, το CPAP μειώνει τις άπνοιες κεντρικού τύπου κατά 50%, βελτιώνει το κλάσμα

εξώθησης, δεν μεταβάλλει όμως την επιβίωση και τον χρόνο έως τη μεταμόσχευση καρδιάς σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.⁸¹

10.5. Ισχαιμική καρδιοπάθεια

Η διαλείπουσα νυκτερινή υποξία (intermittent hypoxia) που χαρακτηρίζει το ΣΑΥ είναι υπεύθυνη για το φαινόμενο ισχαιμία/επαναιμάτωση (ischaemia/reperfusion) και μπορεί να οδηγήσει σε ισχαιμία του μυοκαρδίου και αυξημένο κίνδυνο για αρρυθμίες. Το ΣΑΥ σχετίζεται με την ισχαιμική καρδιοπάθεια και αυτό προκύπτει από τη Sleep Health and Heart Study, που είχε σκοπό να διερευνήσει τη σχέση της διαταραχής του ύπνου και των παραγόντων κινδύνου της καρδιαγγειακής νόσου.¹ Η ανάλυση έδειξε ότι υπάρχει αυξημένος κίνδυνος στεφανιαίας νόσου (odds ratio 1.27) και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (odds ratio 1,58) σε ασθενείς που έχουν ήπιου και μετρίου βαθμού ΣΑΥ (AHI>11) σε σχέση με αυτούς που δεν έχουν (AHI<1). Αυτό επιβεβαιώθηκε και από μια άλλη σημαντική μελέτη, στην οποία επί 12 συναπτά έτη παρακολούθηθηκαν 264 άτομα χωρίς ΣΑΥ, 377 άτομα που ανέφεραν απλό ροχαλητό, 403 ασθενείς με ήπιου ή μέτριου βαθμού ΣΑΥ, 235 ασθενείς με σοβαρό ΣΑΥ που αρνήθηκαν να λάβουν θεραπεία και 372 ασθενείς υπό θεραπεία.⁸² Η μελέτη αυτή έδειξε ότι οι ασθενείς με σοβαρού βαθμού ΣΑΥ που δεν λαμβάνουν θεραπεία έχουν αυξημένο κίνδυνο για θανατηφόρο και μη θανατηφόρο καρδιαγγειακό επεισόδιο σε σχέση με αυτούς που λαμβάνουν θεραπεία.

10.6. Αποφρακτική άπνοια και σακχαρώδης διαβήτης

Το ΣΑΥ σχετίζεται με τις διαταραχές του μεταβολισμού της γλυκόζης όπως ο σακχαρώδης διαβήτης. Ασθενείς με ΣΑΥ έχουν αυξημένα επίπεδα γλυκόζης πλάσματος νηστείας, ινσουλίνης και γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης. Όμως οι περισσότερες από τις μελέτες που διερεύνησαν τη σχέση του ΣΑΥ και του σακχαρώδη διαβήτη χαρακτηρίζονται από ανεπαρκή έλεγχο συγχυτικών παραγόντων, ενώ ο σχεδιασμός τους δεν ήταν ο κατάλληλος^{83,84} για να αποδείξει ότι το ΣΑΥ προηγείται χρονικά του σακχαρώδους διαβήτη ώστε να υπάρχει αιτιολογική σχέση. Η αιτιολογική σχέση αποδεικνύεται μόνο από μεγάλες προοπτικές

ή τυχαιοποιημένες μελέτες και βεβαίως αφού έχουν ελεγχθεί πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες. Η δυσκολία εδώ προκύπτει από το γεγονός ότι οι παραπάνω συγχυτικοί παράγοντες συνυπάρχουν στο ΣΑΥ και στο σακχαρώδη διαβήτη. Τα κενά αυτά ανανωρίσθηκαν στη βιβλιογραφία και η σχέση του ΣΑΥ με το σακχαρώδη διαβήτη διερευνήθηκε με τυχαιοποιημένες μελέτες, ενώ παράλληλα ελέγχθηκαν παράγοντες όπως η παχυσαρκία, όχι μόνο μέσω του BMI αλλά και της περιμέτρου μέσης,⁸⁵ που έχει ισχυρότερη συσχέτιση με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο.

Τα στοιχεία που έχουμε αυτή τη στιγμή μας οδηγούν στο συμπέρασμα ότι υπάρχει συσχέτιση του ΣΑΥ με το σακχαρώδη διαβήτη, καθώς η αύξηση του δείκτη AHI σχετίζεται με αύξηση της αντίστασης στην ινσουλίνη.^{2,86} Η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι ένα προδιαβητικό στάδιο και το 10–15% των περιπτώσεων εξελίσσεται σε σακχαρώδη διαβήτη εντός ενός έτους. Επίσης υπάρχουν κάποιες ενδείξεις ότι το ΣΑΥ συνεισφέρει αιτιολογικά στην ανάπτυξη του σακχαρώδη διαβήτη. Μια πρόσφατη προοπτική μελέτη έδειξε ότι υπάρχει αυξημένος κίνδυνος διάγνωσης σακχαρώδους διαβήτη σε ασθενείς με AHI > 15 σε σχέση με αυτούς που έχουν AHI < 5 (Odds Ratio 1,68), ανεξάρτητα από την ηλικία και το σωματικό βάρος.⁸⁷ Παρόλ' αυτά δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για να υποστηρίξουμε ότι το ΣΑΥ προκαλεί σακχαρώδη διαβήτη ή ότι η θεραπεία με CPAP μειώνει τα επίπεδα της γλυκόζης και της ινσουλίνης σε ασθενείς με ΣΑΥ. Αυτό προκύπτει από μια άλλη μελέτη, που έδειξε ότι η θεραπεία με το CPAP δεν μειώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη σε παχύσαρκους ασθενείς με σοβαρού βαθμού άπνοια (AHI > 30),⁸⁸ ενώ μία άλλη από την Οξφόρδη⁸⁹ έδειξε ότι η έναρξη της θεραπείας με CPAP για 3 μήνες σε ασθενείς με ΣΑΥ που είχαν ήδη σακχαρώδη διαβήτη, δεν μειώνει τα επίπεδα της γλυκόζης του ορού και την αντίσταση στην ινσουλίνη. Η πιθανή εξήγηση γι' αυτό είναι ότι το CPAP δεν έχει επίδραση στην αντίσταση στην ινσουλίνη αν αυτή έχει εξελιχθεί σε σακχαρώδη διαβήτη. Συνεπώς, η θεραπεία με το CPAP σε ασθενείς, όταν αυτοί έχουν πρώιμο στάδιο της διαταραχής της γλυκόζης, μπορεί να εμποδίσει την πρόοδο σε σακχαρώδη διαβήτη.

Αυτό που πρέπει να γνωρίζουμε είναι ότι το ΣΑΥ παρουσιάζει αυξημένη συχνότητα σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, (17–20%)⁹⁰ αλλά και ότι το 30% των ασθενών με ΣΑΥ έχει σακχαρώδη διαβήτη ενώ ένα άλλο 20% έχει μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη.⁹¹ Οι λόγοι της συσχέτισης ΣΑΥ και σακχαρώδη διαβήτη δεν έχουν διευκρινιστεί, πιθανολογείται όμως ότι η παχυσαρκία, η αύξηση του κοιλιακού λίπους και οι διαταραχές του αυτόνομου νευρικού συστήματος⁹² στο σακχαρώδη διαβήτη προδιαθέτουν στην ανάπτυξη του ΣΑΥ.

11. Διαφορική διάγνωση της ημερήσιας υπνηλίας

Η υπνηλία και το ροχαλητό είναι τα πιο σημαντικά συμπτώματα του ΣΑΥ, όμως ειδικά η ημερήσια υπνηλία μπορεί να εκδηλωθεί στο πλαίσιο και άλλων νοσημάτων. Είναι λοιπόν σημαντικό να αποκλείσουμε άλλες αιτίες που μπορεί να προκαλέσουν την ίδια κλινική εικόνα.

Η υπνηλία στον γενικό πληθυσμό κυμαίνεται από 1–13%,⁹³ όμως εξαρτάται από τον τρόπο που την ορίζουμε και συνήθως είναι πιο συχνή στις γυναίκες απ' ό,τι στους άνδρες (11% vs 6%)⁹⁴ ενώ στους ηλικιωμένους ανέρχεται στο 20%.⁹⁵

Η πιο συχνή αιτία υπνηλίας είναι η στέρηση ύπνου και οι ασθενείς πρέπει να ερωτώνται πάντα αν ο νυκτερινός τους ύπνος έχει διάρκεια τουλάχιστον 7 ώρες. Η φυσιολογική διάρκεια του ύπνου θεωρείται ότι είναι 7–7,5 ώρες και αυτό προκύπτει από επιδημιολογικές μελέτες⁹⁶ που έδειξαν ότι η νοσηρότητα και η θνησιμότητα είναι αυξημένη σε αυτούς που αναφέρουν ύπνο διάρκειας μικρότερης των 7 ωρών κατά μέσο όρο.

Το σύνδρομο της περιοδικής κίνησης των άκρων (Periodic Limb Movement) χαρακτηρίζει ηλικιωμένους ασθενείς σε ποσοστό 5–10% και μπορεί να προκαλέσει υπνηλία. Ορίζεται ως αυξημένη δραστηριότητα των καμπτήρων μυών των κάτω άκρων που διαρκεί από 0,5–5 sec. Η διάγνωση τίθεται εάν έχουμε 5 συμβάματα ανά ώρα ύπνου. Η ναρκοληψία έχει ως κύριο σύμπτωμα την υπνηλία με επίπτωση 0,05% στο γενικό πληθυσμό. Τα συμπτώματά της ξεκινούν τη δεύτερη δεκαετία και είναι λιγότερο σπάνια απ' όσο νομίζουμε.

Τέλος, στους ασθενείς που ροχαλίζουν πρέπει να διερευνηθεί αν πρόκειται για ένα απλό ροχα-

λητό ή αν αυτό συνοδεύεται από διαταραχές της αναπνοής κατά τον ύπνο.

12. Διάγνωση

Από τότε που διαπιστώθηκε πόσο συχνό είναι το ΣΑΥ στο γενικό πληθυσμό, το ενδιαφέρον στράφηκε στην ανάπτυξη απλών και γρήγορων διαγνωστικών μέσων ώστε να διαπιστώνεται και να εκτιμάται η διάγνωση και η σοβαρότητά του. Γι' αυτό το λόγο αναπτύχθηκαν ερωτηματολόγια και διαγνωστικοί αλγόριθμοι (prediction rules) που βασίζονται σε κλινικά ευρήματα όπως και συμπτώματα ώστε να προβλέπεται η διάγνωση του ΣΑΥ. Τα πιο γνωστά ερωτηματολόγια είναι η κλίμακα Erworth Sleepiness Scale, που εκτιμά με υποκειμενικά κριτήρια την ημερήσια υπνηλία. Η μέθοδος με την οποία εκτιμάται αντικειμενικά η υπνηλία είναι το Multiple Sleep Latency Test (MSLT), όμως δεν χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη εκτός από τη διάγνωση της ναρκοληψίας.

Το Berlin Questionnaire (πίν. 1)⁹⁷ είναι μια σειρά από ερωτήσεις και έχει ως σκοπό να εντοπίσει ασθενείς που έχουν υψηλό κίνδυνο να αναπτύξουν ΣΑΥ. Οι ερωτήσεις σχετίζονται με την ύπαρξη του ροχαλητού, των απνοιών, την ημερήσια υπνηλία, το σωματικό βάρος και τυχόν ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης. Συνήθως οι ασθενείς υψηλού κινδύνου είναι υπέρβαροι και ανδρικού φύλου, έχουν ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης, ροχαλίζουν και παρατηρούνται άπνοιες κατά τον ύπνο τους.

Οι διαγνωστικοί αλγόριθμοι-κανόνες⁹⁸ βασίζονται συνήθως σε στοιχεία της κλινικής εξέτασης και ο ρόλος τους είναι να προβλέψουν τη διάγνωση και τη βαρύτητα του ΣΑΥ, όμως δεν χρησιμοποιούνται ευρέως.

Οι σημαντικότεροι προγνωστικοί κλινικοί παράγοντες είναι το συχνό ροχαλητό (>3 νύκτες την εβδομάδα), η νυκτουρία, η ημερήσια υπνηλία, η αρτηριακή υπέρταση, η αύξηση του βάρους (BMI >30) και η περίμετρος του λαιμού >44 cm.

Παρόλ' αυτά, η ακριβής διάγνωση του ΣΑΥ γίνεται με την πολυπαραμετρική καταγραφή του ύπνου,⁹⁹ η οποία καταγράφει διάφορες βιολογικές παραμέτρους κατά τη διάρκεια του ύπνου. Οι παράμετροι αυτές είναι το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα, το οφθαλμογράφημα, η αναπνευστική προσπάθεια, η οξυμετρία και η ροή του αέρα

Πίνακας 1. Berlin Questionnaire

Ροχαλίζετε;	Ναι.....	1
	Όχι.....	0
	Δεν ξέρω.....	0
Αν ροχαλίζετε το ροχαλητό σας είναι:		
Λίγο πιο θορυβώδες από την αναπνοή σας.....		0
Όσο η ομιλία σας.....		0
Περισσότερο από την ομιλία σας.....		1
Πολύ θορυβώδες.....		1
Πόσο συχνά ροχαλίζετε;		
Κάθε βράδυ.....		1
3-4 φορές την εβδομάδα.....		1
1-2 την εβδομάδα.....		0
1-2 το μήνα.....		0
Ποτέ ή σχεδόν ποτέ.....		0
Το ροχαλητό σας είναι ενοχλητικό για το περιβάλλον σας;		
Ναι.....		1
Όχι.....		0
Πόσο συχνά παρατηρούνται άπνοιες;		
Σχεδόν κάθε μέρα.....		1
3-4 φορές την εβδομάδα.....		1
1-2 φορές την εβδομάδα.....		0
1-2 φορές το μήνα.....		0
Ποτέ ή σχεδόν ποτέ.....		0
Αισθάνεστε κουρασμένος μετά τον ύπνο;		
Σχεδόν κάθε μέρα.....		1
3-4 φορές την εβδομάδα.....		1
1-2 φορές την εβδομάδα.....		0
1-2 φορές το μήνα.....		0
Ποτέ ή σχεδόν ποτέ.....		0
Είστε κουρασμένος κατά την ημέρα;		
Σχεδόν κάθε μέρα.....		1
3-4 φορές την εβδομάδα.....		1
1-2 φορές την εβδομάδα.....		0
1-2 φορές το μήνα.....		0
Ποτέ ή σχεδόν ποτέ.....		0
Έχετε νιώσει έντονη υπνηλία κατά την οδήγηση;		
Ναι.....		1
Όχι.....		0
Έχετε συστηματική υπέρταση;		
Ναι.....		1
Όχι.....		0
Δεν ξέρω.....		0

Εάν το τελικό σκορ είναι 3 ή 2 ο ασθενής έχει υψηλό κίνδυνο να αναπτύξει ΣΑΥ ενώ εάν το σκορ είναι 0 ή 1 ο ασθενής έχει χαμηλό κίνδυνο

στη μύτη, ώστε να διαπιστωθεί η διαταραχή του ύπνου. Αυτή η εξέταση μας δίνει τη δυνατότητα να επιβεβαιώσουμε τη σοβαρότητα του ΣΑΥ μέσω του δείκτη AHI και του δείκτη αποκορεσμού της αιμοσφαιρίνης στο αίμα όπως και τις συνέ-

πριες αυτών στην αρχιτεκτονική του ύπνου. Η μελέτη ύπνου γίνεται σε εξειδικευμένο κέντρο διαταραχών του ύπνου υπό την επίβλεψη και την ευθύνη εξειδικευμένου ιατρικού προσωπικού. Η Αμερικανική Εταιρεία των Διαταραχών του Ύπνου (American Sleep Disorder Association) αξιολόγησε και άλλες διαγνωστικές διαδικασίες, όπως είναι οι μελέτες ύπνου κατ' οίκον (portable monitor),¹⁰⁰ που διενεργούνται χωρίς επίβλεψη ιατρικού προσωπικού και δεν περιλαμβάνουν καταγραφή εγκεφαλογραφήματος. Έως σήμερα δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία ότι οι μελέτες κατ' οίκον μπορούν να υποκαταστήσουν την πλήρη πολυσωματοκαταγραφική μελέτη.¹⁰⁰

12.1. Διαγνωστικά κριτήρια

Η διάγνωση του ΣΑΥ βασίζεται στον αριθμό των απνοιών και υποπνοιών που καταγράφονται ανά ώρα ύπνου και στην παρουσία συμπτωμάτων.¹¹ Εάν έχουμε από 5 έως και 15 άπνοιες-υπόπνοιες ανά ώρα ύπνου το ΣΑΥ είναι ήπιου βαθμού, εάν είναι από 15 έως 30 το ΣΑΥ είναι μέτριου βαθμού και εάν ο δείκτης AHI είναι άνω των 30 τότε πρόκειται για ΣΑΥ σοβαρού βαθμού. Το κατώτερο όριο των 5 απνοιών ανά ώρα ύπνου καθιερώθηκε από ερευνητικά δεδομένα που προέκυψαν από τη μελέτη Sleep Health and Heart Study, που έδειξε ότι ασθενείς με ΣΑΥ με δείκτη $AHI \geq 5$ είχαν αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν καρδιαγγειακά νοσήματα.

13. Θεραπεία

13.1. Θεραπεία με CPAP

Η τραχειοστομία ήταν η μόνη διαθέσιμη θεραπεία πριν οι Sullivan et al το 1982 περιγράψουν τη συνεχή θετική πίεση των αεραγωγών (CPAP). Έκτοτε το CPAP παραμένει η μόνη θεραπεία για το ΣΑΥ, αναστρέφοντας από την πρώτη ημέρα της εφαρμογής τα συμπτώματα, βελτιώνοντας την ποιότητα ζωής του ασθενούς.^{101,102} Η αποτελεσματικότητα του CPAP αμφισβητήθηκε από τον Wright et al¹⁰³ αλλά η απάντηση ήρθε από προοπτικές τυχαίοποιημένες μελέτες των ερευνητικών ομάδων της Οξφόρδης και του Εδιμβούργου. Στις μελέτες αυτές συγκρίθηκε η θεραπεία με CPAP έναντι Sham CPAP^{73,102} ή δισκίων χωρίς θεραπευτική δράση¹⁰¹ και απεδείχθη ότι σε συμπτωματικούς ασθενείς με μέτριου ή σοβαρού βαθμού ΣΑΥ η θεραπεία με CPAP βελτιώνει την υπνηλία, που

εκτιμάται με υποκειμενικά (Epworth Sleepiness Scale) ή αντικειμενικά κριτήρια (MSLT), όπως και την ποιότητα ζωής. Παράλληλα, από την ερευνητική ομάδα της Οξφόρδης δημοσιεύθηκε η πρώτη μελέτη που έδειξε ότι η θεραπεία με το CPAP για 3 μήνες οδηγεί σε σημαντική μείωση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ΣΑΥ.⁷³ Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας του CPAP δεν μπορεί πλέον να αμφισβητηθεί και έχει αποδειχθεί από τις ακόλουθες παρατηρήσεις:

1. Εφαρμόζοντας τη θεραπεία με το CPAP καταργείται ο παθοφυσιολογικός κύκλος άπνοια-υποξυγοναιμία-αφύπνιση, ο οποίος επανεμφανίζεται όταν η πίεση του CPAP μειωθεί.⁸
2. Η εξάλειψη των απνοιών και των αφυπνίσεων από το CPAP εξαλείφει την υπνηλία¹⁰⁴ και βελτιώνει την ποιότητα ζωής,³⁶ σύμφωνα με μελέτες διαφορετικών ερευνητικών κέντρων.^{102,105} Η βελτίωση αυτή έχει αποδειχθεί ότι οφείλεται στη δράση του CPAP και όχι σε δράση placebo του CPAP.¹⁰⁶
3. Η θεραπεία των συμπτωμάτων στους ασθενείς υπό θεραπεία με CPAP οφείλεται στην εξάλειψη της απόφραξης του φάρυγγα και όχι σε δράση placebo λόγω της χρήσης της ρινικής μάσκας ή της συσκευής του CPAP.¹⁰²

Οι περισσότερες μελέτες που έγιναν σχετικά με την αποτελεσματικότητα του CPAP περιλάμβαναν ασθενείς με μέτριου (AHI 15–30) προς σοβαρού βαθμού (AHI > 30) ΣΑΥ. Οι μελέτες που διερεύνησαν την αποτελεσματικότητα του CPAP σε ασθενείς με ήπιου βαθμού (AHI 5–15) νόσημα^{107,108} έδειξαν ότι το CPAP δεν βελτιώνει την υπνηλία κατά την ημέρα σε αυτήν την κατηγορία των ασθενών.

Το CPAP συστήνεται σε ασθενείς με μετρίου ή σοβαρού βαθμού ΣΑΥ, με ή χωρίς συμπτώματα, καθώς αυτοί οι ασθενείς έχουν αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακά νοσήματα ακόμα και όταν η ημερήσια υπνηλία απουσιάζει. Σε ασθενείς με ήπιου βαθμού ΣΑΥ (AHI = 5–15) η αποτελεσματικότητα του CPAP δεν έχει αποδειχθεί.¹⁰⁹

Επίσης δεν έχει ακόμα διευκρινισθεί η αποτελεσματικότητα του CPAP σε ασθενείς χωρίς ημερήσια υπνηλία, έστω και αν αυτοί πάσχουν από σοβαρού βαθμού ΣΑΥ. Ο Barbe et al,¹¹⁰ σε μια μελέτη που συμπεριέλαβε ασθενείς με σοβαρού βαθμού ΣΑΥ (AHI > 30) αλλά χωρίς υπνηλία κατά την ημέρα

ρα (ESS<12), έδειξε ότι η θεραπεία με το CPAP δεν βελτίωσε την ποιότητα ζωής ενώ η αρτηριακή πίεση των ασθενών δεν μειώθηκε. Μια άλλη τυχαιοποιημένη μελέτη έδειξε ότι σε 35 παχύσαρκους υπερτασικούς ασθενείς χωρίς υπνηλία η θεραπεία με CPAP δεν μειώνει την αρτηριακή πίεση.⁸⁸

Πρέπει λοιπόν να γνωρίζουμε ότι ένα σημαντικό κριτήριο για την αποτελεσματικότητα της θεραπείας είναι η υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας.

13.2. Χειρουργική θεραπεία σε ασθενείς με ΣΑΥ

Μια από τις πιο σημαντικές χειρουργικές επεμβάσεις σε ασθενείς με ΣΑΥ είναι η πλαστική της σταφυλής και της μαλθακής υπερώας (uvulopalatopharyngoplasty, UPPP), κατά την οποία αφαιρείται η σταφυλή όπως και ιστός από τη μαλθακή υπερώα. Η περιγραφή της χρονολογείται από το 1981, όμως η αποτελεσματικότητά της είναι αμφιλεγόμενη, καθώς μετεγχειρητικά στις περισσότερες περιπτώσεις ο δείκτης AHI δεν μειώθηκε σημαντικά. Επίσης, η αποτελεσματικότητά της UPPP δεν έχει ελεγχθεί με μεγάλες μελέτες.

Η laser assisted uvulopalatoplasty (LAUP) είναι μια τεχνική που, σύμφωνα με την Αμερικανική Εταιρεία των Διαταραχών του Ύπνου, ενδείκνυται για τη θεραπεία του ροχαλητού, όμως δεν μπορεί να υποκαταστήσει τη UPPP για τη θεραπεία του ΣΑΥ. Οι ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε LAUP πρέπει να διερευνώνται προεγχειρητικά με πολυπαραμετρική μελέτη ύπνου όπως και να παρακολουθούνται μετεγχειρητικά για πιθανή ανάπτυξη ΣΑΥ.¹¹¹

13.3. Ενδοστοματικές προθέσεις

Οι ενδοστοματικές προθέσεις εμποδίζουν τη σύμπτωση των τοιχωμάτων του φάρυγγα και έχει αποδειχθεί ότι αποτελούν μία αποτελεσματική εναλλακτική θεραπεία του ΣΑΥ.¹¹² Όμως η αποτελεσματικότητά τους σε σχέση με το CPAP είναι μειωμένη και η χρήση ενδείκνυται σε ασθενείς με ροχαλητό ή αυτούς με ήπιο ή μέτριο ΣΑΥ που δεν ανταποκρίνονται σε θεραπεία με CPAP.¹¹³

14. Συμμόρφωση στη θεραπεία

Η συμμόρφωση στη θεραπεία κρίνεται από τις πρώτες εβδομάδες, για αυτό και πρέπει οι ασθενείς να παρακολουθούνται στενά και να τους

παρέχεται η καλύτερη δυνατή υποστήριξη,¹¹⁴ ώστε να εξαλειφθούν ενδεχόμενες παρενέργειες ή επιπλοκές της θεραπείας. Το 10% των ασθενών συνήθως διακόπτει τη θεραπεία τους πρώτους μήνες και οι λόγοι είναι η κλειστοφοβία, η αίσθηση ότι δεν έχουν κάποιο όφελος από το CPAP και ο θόρυβος από τη συσκευή. Η συμμόρφωση που απαιτείται ώστε να αναστραφούν τα συμπτώματα του ΣΑΥ είναι περίπου 5 ώρες θεραπεία κάθε βράδυ, καθώς αυτός είναι ο ελάχιστος χρόνος θεραπείας που οδηγεί σε βελτίωση της ποιότητας ζωής και στην εξάλειψη των συμπτωμάτων, σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες.¹⁰²

15. Συμπεράσματα

Η μεγαλύτερη πρόοδος στην έρευνα στον τομέα των διαταραχών του ύπνου έγινε τα τελευταία 20 χρόνια όσον αφορά την επιδημιολογία της νόσου, τη συσχέτιση κυρίως με τα καρδιαγγειακά νοσήματα, αλλά και την αποτελεσματικότητα της θεραπείας, μέσω των τυχαιοποιημένων μελετών.

Το ΣΑΥ είναι συχνό στο γενικό πληθυσμό και η επίπτωσή του αναμένεται να αυξηθεί καθώς η επίπτωση της παχυσαρκίας, του σημαντικότερου παράγοντα κινδύνου του ΣΑΥ, αναμένεται επίσης να αυξηθεί τα επόμενα χρόνια.¹¹⁵ Οι περισσότεροι ασθενείς παρουσιάζουν επιδείνωση του ΣΑΥ με την πάροδο των ετών και το ροχαλητό με την ημερήσια υπνηλία είναι τα σημαντικότερα συμπτώματα. Οι σημαντικότεροι προγνωστικοί παράγοντες είναι η παχυσαρκία, το ανδρικό φύλο, οι κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες και η περίμετρος του λαιμού.

Το ΣΑΥ σχετίζεται επίσης με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο και διαταραχές του μεταβολισμού της γλυκόζης (αντίσταση στην ινσουλίνη και σακχαρώδη διαβήτη) και έχει αποδειχθεί ότι η θεραπεία μειώνει την αρτηριακή πίεση και τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Αντιθέτως, στους ασθενείς με ΣΑΥ και σακχαρώδη διαβήτη, η θεραπεία με το CPAP δεν βελτιώνει τη μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη ούτε την αντίσταση στην ινσουλίνη. Γι' αυτό είναι σημαντικό να διερευνηθεί αν η έγκαιρη αντιμετώπιση του ΣΑΥ ανακόπτει την πρόοδο από την αντίσταση στην ινσουλίνη στο σακχαρώδη διαβήτη.

Αναφορές

1. Shahar E, Whitney CM, Redline S et al. *Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. Cross-sectional results of the sleep heart health study*, 2001:19–25
2. Punjabi NM, Shahar E, Redline S et al. *Resnick, sleep-disordered breathing, glucose intolerance and insulin resistance. The sleep heart health study*, 2004:521–530
3. Young T, Palta M, Dempsey J et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *Am J Respir Crit Care Med* 1993, 328:1230–1235
4. Flemons WW. Clinical practice. Obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2002, 347:498–504
5. Gastaut H, Tassinari CA, Duron B. Polygraphic study of the episodic diurnal and nocturnal (hypnic and respiratory) manifestations of the Pickwick syndrome. *Brain Res* 1966, 1:167–186
6. Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC. The sleep apnea syndromes. *Annu Rev Med* 1976, 27:465–484
7. Lugaresi E, Coccagna G, Mantovani M et al. Effect of tracheotomy in hypersomnia with periodic respiration. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1971, 30:373–374
8. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M et al. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1981, 1:862–865
9. Gould GA, Whyte KF, Rhind GB et al. The sleep hypopnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988, 137:895–898
10. Ruehland WR, Rochford PD, O'Donoghue FJ et al. The new AASM criteria for scoring hypopneas: impact on the apnea hypopnea index. *Sleep* 2009, 32:150–157
11. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep* 1999, 22:667–689
12. Lugaresi E, Plazzi G. Heavy snorer disease: from snoring to the sleep apnea syndrome—an overview. *Respiration* 1997, 64(Suppl 1):11–14
13. Lindberg E, Taube A, Janson C et al. A 10-year follow-up of snoring in men. *Chest* 1998, 114:1048–1055
14. Berger G, Berger R, Oksenberg A. Progression of snoring and obstructive sleep apnoea: the role of increasing weight and time. *Eur Respir J* 2009, 33:338–345
15. Boyd JH, Petrof BJ, Hamid Q et al. Upper airway muscle inflammation and denervation changes in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2004, 170:541–546
16. Kimoff RJ, Sforza E, Champagne V et al. Upper airway sensation in snoring and obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2001, 164:250–255
17. Svanborg E. Upper airway nerve lesions in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2001, 164:187–189
18. Duran J, Esnaola S, Rubio R et al. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 years. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001:685–689
19. Gislason T, Almqvist M, Eriksson G et al. Prevalence of sleep apnea syndrome among Swedish men – an epidemiological study. *J Clin Epidemiol* 1988, 41:571–576
20. Meoli AL, Casey KR, Clark RW et al. Hypopnea in sleep-disordered breathing in adults. *Sleep* 2001, 24:469–470
21. Moser NJ, Phillips BA, Berry DT et al. Harbison, What is hypopnea, anyway? *Chest* 1994, 105:426–428
22. Wiegand L, Zwillich CW, White DP. Collapsibility of the human upper airway during normal sleep. *J Appl Physiol*, 1989:1800–1808
23. Worsnop C, Kay A, Pierce R et al. Activity of respiratory pump and upper airway muscles during sleep onset. *J Appl Physiol* 1998, 85:908–920
24. Schwab RJ, Pasirstein M, Pierson R et al. Identification of upper airway anatomic risk factors for obstructive sleep apnea with volumetric magnetic resonance imaging. *Am J Respir Crit Care Med* 2003, 168:522–530
25. Arens R, McDonough JM, Corbin AM et al. Upper airway size analysis by magnetic resonance imaging of children with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2003, 167:65–70
26. Fogel RB, Trinder J, White DP et al. The effect of sleep onset on upper airway muscle activity in patients with sleep apnoea versus controls. *J Physiol* 2005, 564:549–562
27. Pierce R, White D, Malhotra A et al. Upper airway collapsibility, dilator muscle activation and resistance in sleep apnoea. *Eur Respir J*, 2007:345–353
28. Tangel DJ, Mezzanotte WS, Sandberg EJ et al. Influences of NREM sleep on the activity of tonic vs inspiratory phasic muscles in normal men. *J Appl Physiol* 1992, 73:1058–1066
29. Gold AR, Schwartz AR. The pharyngeal critical pressure. The whys and hows of using nasal continuous positive airway pressure diagnostically. *Chest* 1996, 110:1077–1088
30. Katsantonis GP, Moss K, Miyazaki S et al. Determining the site of airway collapse in obstructive sleep apnea with airway pressure monitoring. *Laryngoscope* 1993, 103:1126–1131
31. Morrell JM, Arabi Y, Zahn B et al. Progressive Retropalatal Narrowing Preceding Obstructive Apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1998, 158:1974–1981
32. Rollheim J, Tvinnereim M, Sitek J et al. Repeatability of sites of sleep-induced upper airway obstruction. A 2-night study based on recordings of airway pressure and flow. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2001, 258:259–264
33. Stanchina ML, Malhotra A, Fogel RB et al. Genioglossus muscle responsiveness to chemical and mechanical stimuli during non-rapid eye Movement Sleep. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002:945–949
34. Fogel RB, Malhotra A, Pillar G et al. Genioglossal activation in patients with obstructive sleep apnea vs control subjects. mechanisms of muscle control. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001:2025–2030
35. EEG arousals: scoring rules and examples: a preliminary report from the sleep disorders atlas task force of the American sleep disorders association. *Sleep* 1992, 15:173–184
36. Jenkinson C, Stradling J, Petersen S et al. Comparison of three measures of quality of life outcome in the evaluation of continuous positive airways pressure therapy for sleep apnoea. *J Sleep Res* 1997, 6:199–204
37. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. *Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. Am J Respir Crit Care Med*, 2002:1217–1239
38. Smith R, Ronald J, Delaive K et al. What are obstructive sleep apnea patients being treated for prior to this diagnosis? *Chest* 2002, 121:164–172
39. Peppard PE, Young T, Palta M et al. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA* 2000:3015–3021
40. Young T, Shahar E, Nieto FJ et al. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the sleep heart health study. *Arch Intern Med* 2002, 162:893–900

41. Johansson K, Neovius M, Lagerros YT et al. Effect of a very low energy diet on moderate and severe obstructive sleep apnoea in obese men: a randomised controlled trial. *BMJ* 2009, 339:4609
42. Ip MSM, Lam B, Launder IJ et al. A community study of sleep-disordered breathing in middle-aged chinese men in Hong Kong. *Chest* 2001, 119:62–69
43. Riha RL, Brander P, Vennelle M et al. A cephalometric comparison of patients with the sleep apnea/hypopnea syndrome and their siblings. *Sleep* 2005, 28:315–320
44. Young JW, McDonald JP. An investigation into the relationship between the severity of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome and the vertical position of the hyoid bone. *Surgeon* 2004, 2:145–151
45. Malhotra A, Huang Y, Fogel RB et al. *The male predisposition to pharyngeal collapse: importance of airway length*. 2002:1388–1395
46. Heinzer RC, Stanchina ML, Malhotra A. Lung volume and continuous positive airway pressure requirements in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care* 2005, 172:114–117
47. Young T, Finn L, Austin D et al. *Menopausal status and sleep-disordered breathing in the Wisconsin sleep cohort study*. *Am J Respir Crit Care* 2003, 167:1181–1185
48. Robinson RW, White DP, Zwillich CW. Moderate alcohol ingestion increases upper airway resistance in normal subjects. *Am Rev Respir Dis* 1985, 132:1238–1241
49. Wetter DW, Young TB, Bidwell TR et al. Smoking as a risk factor for sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med* 1994, 154:2219–2224
50. Tasali E, Van Cauter E, Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome and obstructive sleep apnea. *Sleep Med Clin* 2008, 3:37–46
51. Ip MSM, Tan KCB, Peh WCG et al. Effect of sandostatin ^{®} on sleep apnoea in acromegaly: correlation with computerized tomographic cephalometry and hormonal activity. 2001:477–483
52. McNicholas WT. The nose and OSA: variable nasal obstruction may be more important in pathophysiology than fixed obstruction. *Eur Respir J* 2008, 32:3–8
53. George CF. Sleep. 5: Driving and automobile crashes in patients with obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax* 2004, 59:804–807
54. Johns MW. Daytime sleepiness, snoring, and obstructive sleep apnea. The Epworth Sleepiness Scale. *Chest* 1993, 103:30–36
55. Hanak V, Jacobson DJ, McGree ME et al. Snoring as a risk factor for sexual dysfunction in community men. *J Sex Med* 2008, 5:898–908
56. Shin HW, Rha YC, Han DH et al. Erectile dysfunction and disease-specific quality of life in patients with obstructive sleep apnea. *Int J Impot Res* 2008 20:549–553
57. Umlauf MG, Chasens ER, R.A. Greevy RA et al. Obstructive sleep apnea, nocturia and polyuria in older adults. *Sleep* 2004, 27:139–144
58. Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T et al. Effects of age on sleep apnea in men. I. Prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care* 1998, 157:144–148
59. Davies RJ, Ali NJ, Stradling JR. Neck circumference and other clinical features in the diagnosis of the obstructive sleep apnoea syndrome. *Thorax* 1992, 47:101–105
60. Greenfeld M, Tauman R, DeRowe A et al. Obstructive sleep apnea syndrome due to adenotonsillar hypertrophy in infants. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2003, 67:1055–1060
61. Becker HF, Piper AJ, Flynn WE et al. Breathing during sleep in patients with nocturnal desaturation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999, 159:112–118
62. Tasali E, Mokhlesi B, Van Cauter E et al. Obstructive sleep apnea and type 2 diabetes: interacting epidemics. *Chest* 2008, 133:496–506
63. Jennum P, Sjol A. Self-assessed cognitive function in snorers and sleep apneics. An epidemiological study of 1,504 females and males aged 30–60 years: the Dan-MONICA II Study. *Eur Neurol* 1994, 34:204–208
64. Van de Borne P, Nguyen H, Biston P et al. Effects of wake and sleep stages on the 24-h autonomic control of blood pressure and heart rate in recumbent men. *Am J Physiol* 1994, 266:548–554
65. Somers VK, Dyken ME, Mark AL et al. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *N Engl J Med* 1993, 328:303–307
66. Somers VK, Mark AL, Abboud FM et al. Sympathetic activation by hypoxia and hypercapnia – implications for sleep apnea. *Clin Exp Hypertens A* 1988, 10(Suppl 1):413–422
67. Leuenberger U, Jacob E, Sweer L et al. Surges of muscle sympathetic nerve activity during obstructive apnea are linked to hypoxemia. *J Appl Physiol* 1995, 79:581–588
68. Tolle FA, Judy WV, Yu PL et al. Reduced stroke volume related to pleural pressure in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* 1983, 55:1718–1724
69. Bradley TD, Hall MJ, Ando S et al. Hemodynamic effects of simulated obstructive apneas in humans with and without heart failure. *Chest* 2001, 119:1827–1835
70. Tilkian AG, Guilleminault C, Schroeder JS et al. Hemodynamics in sleep-induced apnea. Studies during wakefulness and sleep. *Ann Intern Med* 1976, 85:714–719
71. Davies RJ, Belt PJ, Roberts SJ et al. Arterial blood pressure responses to graded transient arousal from sleep in normal humans. *J Appl Physiol* 1993, 74:1123–1130
72. Logan AG, Tkacova R, Perlikowski SM et al. Refractory hypertension and sleep apnoea: effect of CPAP on blood pressure and baroreflex. *Eur Respir J* 2003, 21:241–247
73. Pepperell JC, Ramdassingh-Dow S, Crosthwaite N et al. Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised parallel trial. *Lancet* 2002, 359:204–210
74. Faccenda JF, Mackay TW, Boon NA et al. Randomized placebo-controlled trial of continuous positive airway pressure on blood pressure in the sleep apnea-hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care* 2001, 163:344–348
75. Peppard PE, Young T, Palta M et al. *Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension*. 2000:1378–1384
76. Kiely JL, McNicholas WT. *Cardiovascular risk factors in patients with obstructive sleep apnoea syndrome*. 2000:128–133
77. Javaheri S, Parker TJ, Liming JD et al. *Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure: types and their prevalences, consequences and presentations*. 1998: 2154–2159
78. Kaneko Y, Floras JS, Usui K et al. Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2003. 348:1233–1241
79. Lanfranchi PA, Bagnoli A, Bosimini E et al. Prognostic value of nocturnal Cheyne-Stokes respiration in chronic heart failure. *Circulation* 1999, 99:1435–1440

80. Arzt M, Young T, Finn L et al. Sleepiness and sleep in patients with both systolic heart failure and obstructive sleep apnea. *Arch Intern Med* 2006, 166:1716–1722
81. Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ et al. Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. *N Engl J Med* 2005, 353:2025–2033
82. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E et al. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005, 365:1046–1053
83. Smurra M, Philip P, Taillard J et al. CPAP treatment does not affect glucose-insulin metabolism in sleep apneic patients. *Sleep Med* 2001, 2:207–213
84. Stoohs RA, Facchini F, Guilleminault C. Insulin resistance and sleep-disordered breathing in healthy humans. *Am J Respir Crit Care Med* 1996, 154:170–174
85. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet* 2005 366:1640–1649
86. Ip MSM, Lam B, Ng MMT et al. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med* 2002, 165:670–676
87. Reichmuth KJ, Austin D, Skatrud JB et al. Association of sleep apnea and type II diabetes: a population-based study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005, 172:1590–1595
88. Robinson GV, Smith DM, Langford BA et al. Continuous positive airway pressure does not reduce blood pressure in nonsleepy hypertensive OSA patients. *Eur Respir J* 2006, 27:1229–1235
89. West SD, Nicoll DJ, Wallace TW et al. Effect of CPAP on insulin resistance and HbA1c in men with obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes. *Thorax* 2007, 62:969–974
90. West SD, Nicoll DJ, Stradling JR. Prevalence of obstructive sleep apnoea in men with type 2 diabetes. *Thorax* 2006, 61:945–950
91. Meslier N, Gagnadoux F, Giraud P et al. Impaired glucose-insulin metabolism in males with obstructive sleep apnoea syndrome. 2003:156–160
92. Peltier AC, Consens FB, Sheikh K et al. Autonomic dysfunction in obstructive sleep apnea is associated with impaired glucose regulation. *Sleep Med* 2007, 8:149–155
93. D'Alessandro R, Rinaldi R, Cristina E et al. Prevalence of excessive daytime sleepiness an open epidemiological problem. *Sleep* 1995, 18:389–391
94. Hublin C, Kaprio J, Partinen M et al. Daytime sleepiness in an adult, Finnish population. *J Intern Med* 1996, 239:417–423
95. Whitney CW, Enright PL, Newman AB et al. Correlates of daytime sleepiness in 4578 elderly persons: the cardiovascular health study. *Sleep* 1998, 21:27–36
96. Patel SR, Ayas NT, Malhotra MR et al. A prospective study of sleep duration and mortality risk in women. *Sleep* 2004, 27:440–444
97. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM et al. Using the Berlin questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med* 1999, 131:485–491
98. Ward Flemons W, McNicholas WT. Clinical prediction of the sleep apnea syndrome. *Sleep Med Rev* 1997, 1:19–32
99. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures. Polysomnography Task Force, American Sleep Disorders Association Standards of Practice Committee. *Sleep* 1997, 20:406–422
100. Executive summary on the systematic review and practice parameters for portable monitoring in the investigation of suspected sleep apnea in adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2004, 169:1160–1163
101. Engleman HM, Martin SE, Deary IJ et al. Effect of CPAP therapy on daytime function in patients with mild sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax* 1997, 52:114–119
102. Jenkinson C, Davies RJ, Mullins R et al. Comparison of therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised prospective parallel trial. *Lancet* 1999, 353:2100–2105
103. Wright J, Johns R, Watt I et al. Health effects of obstructive sleep apnoea and the effectiveness of continuous positive airways pressure: a systematic review of the research evidence. *BMJ* 1997, 314:851–860
104. Ballester E, Badia JR, Hernandez L et al. Evidence of the effectiveness of continuous positive airway pressure in the treatment of sleep apnea/hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999, 159:495–501
105. Engleman HM, Martin SE, Kingshott RN et al. Randomised placebo controlled trial of daytime function after continuous positive airway pressure (CPAP) therapy for the sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax* 1998, 53:341–345
106. Engleman HM, Martin SE, Deary IJ et al. Effect of continuous positive airway pressure treatment on daytime function in sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Lancet* 1994, 343:572–575
107. Redline S, Adams N, Strauss ME et al. Rosenberg, Improvement of mild sleep-disordered breathing with CPAP compared with conservative therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 1998, 157:858–865
108. Barnes M, McEvoy RD, Banks S et al. Efficacy of positive airway pressure and oral appliance in mild to moderate obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2004, 170:656–664
109. Gay P, Weaver T, Loubé D et al. Evaluation of positive airway pressure treatment for sleep related breathing disorders in adults. *Sleep* 2006, 29:381–401
110. Barbe F, Mayoralas LR, Duran J et al. Treatment with continuous positive airway pressure is not effective in patients with sleep apnea but no daytime sleepiness. a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2001, 134:1015–123
111. Littner M, Kushida CA, Hartse K et al. Practice parameters for the use of laser-assisted uvulopalatoplasty: an update for 2000. *Sleep* 2001, 24:603–619
112. Mehta A, Qian J, Petocz P et al. A randomized, controlled study of a mandibular advancement splint for obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2001, 163:1457–1461
113. Kushida CA, Morgenthaler TI, Littner MR et al. Practice parameters for the treatment of snoring and obstructive Sleep Apnea with oral appliances: an update for 2005. *Sleep* 2006, 29:240–243
114. Hoy CJ, Vennelle M, Kingshott TN et al. Can intensive support improve continuous positive airway pressure use in patients with the sleep apnea/hypopnea syndrome? *Am J Respir Crit Care Med* 1999, 159:1096–1100
115. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL et al. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999–2000. *JAMA* 2002, 288:1723–1727

Ç öõóêþ éõõì ñβá
 ôçò HPV-ëì βì ùîçò
 Ì éá áí þóç óçì áí ôéêþ
 ãéá ôçì õããβá ì áò

M. Σταματάκος, B. Τζανετάκου

4η Χειρουργική Κλινική, Πανεπιστήμιο Αθηνών,
 «Αττικόν» Νοσοκομείο, Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Η λοίμωξη από τον ιό των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV) είναι η πιο συχνή σεξουαλικά μεταδιδόμενη λοίμωξη και ανιχνεύεται στο 99,7% των περιπτώσεων του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, ο οποίος αποτελεί τη δεύτερη πιο συχνή αιτία θανάτου από καρκίνο στις γυναίκες. Μετά από λοίμωξη με HPV, μπορεί να επέλθει κάθαρση, όπως συμβαίνει στο 90% όπου ο ιός δεν ανιχνεύεται μετά από 2 έτη, ή να επιμείνει και να εξελιχθεί σε προκαρκινική βλάβη. Η προκαρκινική βλάβη με τη σειρά της μπορεί να υποχωρήσει ή να εξελιχθεί σε καρκίνο του τραχήλου. Έτσι, η HPV λοίμωξη αποτελεί αναγκαία αλλά όχι ικανή αιτία του καρκίνου του τραχήλου. Ο προφυλακτικός εμβολιασμός αναμένεται να μειώσει την επίπτωση της HPV λοίμωξης και του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.

Λέξεις ευρετηρίου HPV, προκαρκινική βλάβη, τράχηλος μήτρας, λοίμωξη.

1. Εισαγωγή

Περισσότερα από 100 στελέχη ιών των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV) έχουν ταυτοποιηθεί και πάνω από 40 από αυτά τα στελέχη έχουν απομονωθεί από το βλεννογόνο του γεννητικού συστήματος και του πρωκτού.^{1,2}

The natural course
 of HPV-infection
 The knowledge
 that matters

M. Stamatakos, B. Tzanetakou

4th Department of Surgery, Medical School, University
 of Athens, "Attikon" Hospital, Athens, Greece.

ABSTRACT HPV infection is the most frequent sexually transmitted disease and it is diagnosed in 99.7% of cases of cervix cancer, which represents the second cause of death in females. Approximately, 90% of the patients experience total regression, in which histological evidence of the virus does not exist, or it may remain in hibernation and lead to cervical dysplasia. Consequently, HPV infection is not a sine qua non cause of cervical cancer. Preventive vaccination is expected to reduce HPV infection and cervical cancer incidence.

Key words HPV, dysplasia, cervix, infection.

Οι τύποι του HPV που προσβάλλουν το γεννητικό σύστημα του ανθρώπου ταξινομούνται ανάλογα με την παρουσία ή απουσία συσχέτισης με τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας³ (πίν. 1) Λοίμωξη με στελέχη «χαμηλού κινδύνου», όπως οι HPV-6 και 11, έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία οξυτενών κονδυλωμάτων, χαμηλού βαθμού

Πίνακας 1. Ταξινόμηση των στελεχών του HPV

Στελέχη «υψηλού κινδύνου»	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82
Πιθανά στελέχη «υψηλού κινδύνου»	26, 53, 66
Στελέχη «χαμηλού κινδύνου»	6, 11, 40, 42, 43, 4454, 61, 70, 72, 81, CP6108
Στελέχη «ακαθόριστου κινδύνου»	34, 57, 83

δυσπλασίας του πλακώδους επιθηλίου του τραχήλου, βαθμού-1 ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία του αιδοίου και υποτροπιάζουσα θηλωμάτωση του αναπνευστικού. Τα στελέχη «υψηλού κινδύνου» δύνανται να προκαλέσουν καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, του πρωκτού, του στοματοφάρυγγα καθώς και άλλους καρκίνους του γεννητικού συστήματος.^{4,5}

2. Επιδημιολογία

Η λοίμωξη από τον HPV υπολογίζεται ότι είναι η πιο συχνή σεξουαλικά μεταδιδόμενη λοίμωξη.⁴ Ο αριθμός των γυναικών παγκοσμίως που είναι HPV θετικές υπολογίζεται στα 291 εκατομμύρια και 105 εκατομμύρια γυναίκες εκτιμάται ότι θα αποκτήσουν λοίμωξη από τον HPV 16 ή 18 τουλάχιστον μια φορά κατά τη διάρκεια της ζωής τους.⁶ Συλλοίμωξη με πολλούς τύπους του ιού καθώς και ακόλουθη λοίμωξη με νέους τύπους συμβαίνουν συχνά (5–30%), ιδιαίτερα σε πληθυσμούς υψηλού κινδύνου, και ο κίνδυνος απόκτησης νέου τύπου HPV εμφανίζεται να είναι ανεξάρτητος της προηγούμενης λοίμωξης με άλλα στελέχη.^{7,8}

Όταν βλάπτεται η ακεραιότητα του επιθηλίου λόγω τραυμάτων και μικροεκδορών, ο HPV μολύνει τα βασικά επιθηλιακά κύτταρα, τα οποία είναι τα μοναδικά κύτταρα στην επιθηλιακή στιβάδα που διαιρούνται ενεργά.⁷ Το σωματίδιο του ιού αλληλεπιδρά με την κυτταρική μεμβράνη μέσω αλληλεπίδρασης της βασικής πρωτεΐνης L2 του καψιδίου του ιού με τις πρωτεογλυκάνες της θειικής ηπαρίνης.⁹ Το σωματίδιο του ιού εισέρχεται στο κύτταρο μέσω ενδοκύτωσης με κυστίδια που καλύπτονται με κλαθρίνη. Η απομάκρυνση της κλαθρίνης και η απελευθέρωση των ιικών σωματιδίων μπορεί να είναι αποτέλεσμα διάσπασης των δισουλφιδικών δεσμών του καψιδίου. Το ιικό DNA τότε μεταφέρεται στον πυρήνα, για να

λάβουν χώρα οι διαδικασίες της μεταγραφής και του αναδιπλασιασμού.¹⁰

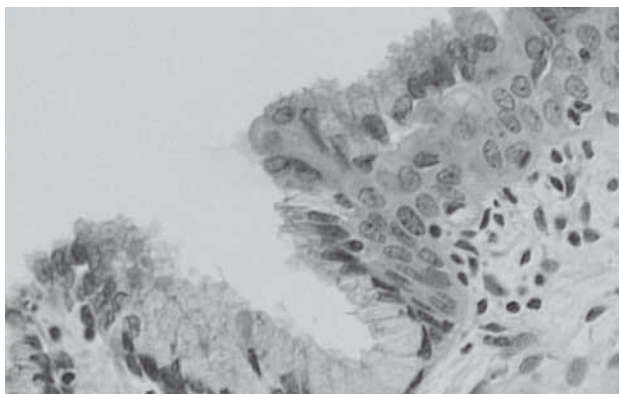
Η αντιγραφή του HPV DNA στηρίζεται στους μηχανισμούς αντιγραφής του DNA του ξενιστή. Παρά το γεγονός ότι τα υψηλά διαφοροποιημένα επιθηλιακά κύτταρα δεν μπορούν να υποστηρίξουν τη σύνθεση του DNA, η αντιγραφή του DNA του ιού πραγματοποιείται στα κύτταρα αυτά και ο HPV κωδικοποιεί τις πρωτεΐνες E6 και E7 που δημιουργούν συνθήκες ικανές για την αντιγραφή του DNA, όπως την επαγωγή της σύνθεσης του DNA του ξενιστή και την πρόληψη της απόπτωσης.¹¹ Οι πρωτεΐνες E6 και E7 παράγονται σε αφθονία στις υψηλού βαθμού βλάβες και η συνεχής παραγωγή αυτών επάγει την εξέλιξη σε καρκίνο του τραχήλου,¹² λόγω του πλεονεκτήματος που αποκτούν τα κύτταρα αυτά όσον αφορά την ανάπτυξή τους και γίνονται επιρρεπή σε γενετικές αλλαγές. Ο βαθμός της έκφρασης των γονιδίων E6 και E7 συνδέεται στενά με τον τύπο της τραχηλικής βλάβης. Στις «χαμηλού βαθμού» βλάβες, τα γονίδια E6 και E7 εκφράζονται σε μικρές ποσότητες στα βασικά κύτταρα του επιθηλίου και σε μεγάλες ποσότητες στις ανώτερες στιβάδες, ενώ στις «υψηλού βαθμού» βλάβες εκφράζονται σε μεγάλες ποσότητες σε όλο το επιθήλιο.⁷

3. Φυσική ιστορία

3.1. Ζώνη μετάπτωσης

Η ζώνη μετάπτωσης είναι ιδιαίτερα επιρρεπής στην ανάπτυξη νεοπλασίας (περισσότερο από το 90% των νεοπλασιών της κατώτερης γεννητικής οδού ξεκινούν από τη ζώνη μετάπτωσης)¹³ λόγω επίμονης HPV λοίμωξης, παρά το γεγονός ότι η HPV λοίμωξη είναι εξίσου συχνή και στον κόλπο¹⁴ (εικ. 1). Στον τράχηλο η περιοχή του κυλινδρικού επιθηλίου μετασχηματίζεται σε πλακώδες. Υπάρχουν και άλλες περιοχές με ζώνη μετάπτωσης, όπως ο πρωκτός και οι αμυγδαλές, που είναι και αυτές επιρρεπείς στην HPV λοίμωξη.¹⁵

Στις εφήβους η ζώνη μετάπτωσης είναι ακόμη πιο επιρρεπής, γιατί η διαδικασία της πλακώδους μεταπλασίας είναι πιο ενεργητική σε αυτή την περίοδο. Μάλιστα, ο τράχηλος της μήτρας των εφήβων με πολλούς συντρόφους μοιάζει πιο πολύ με τον τράχηλο των μεγαλύτερων γυναικών, με μικρές περιοχές εκτοπίας. Αυτό μπορεί



Εικόνα 1. Η ζώνη μετάπτωσης αποτελεί την περιοχή μετάβασης από το πολύστιβο πλακώδες επιθήλιο του εξωτραχήλου στο αδενικό επιθήλιο του ενδοτραχήλου

να συμβαίνει λόγω της έκθεσης σε σεξουαλικά μεταδιδόμενες λοιμώξεις, οι οποίες επάγουν τη φλεγμονή, την επιδιόρθωση και τη μεταπλασία ή μπορεί το σπέρμα από μόνο του να επάγει τη μεταπλασία.¹⁶

Όμως ο HPV μπορεί να μολύνει και το αδενικό επιθήλιο του ενδοτραχήλου, με αποτέλεσμα την ανάπτυξη αδενοκαρκινώματος *in situ* ή διηθητικού αδενοκαρκινώματος.¹⁷

3.2. Τρόποι μετάδοσης

Η HPV λοίμωξη είναι μια σεξουαλικά μεταδιδόμενη λοίμωξη, η οποία μεταδίδεται όταν κατά τη διάρκεια της σεξουαλικής πράξης έρχονται σε επαφή οι δερματικές ή βλεννογονικές επιφάνειες μεταξύ τους.¹⁴ Η σεξουαλική επαφή περιλαμβάνει και κολπική και πρωκτική συνουσία.

Η πρωκτική συνουσία συνδέεται στενά με την ανίχνευση του HPV στον πρωκτικό σωλήνα ομοφυλόφιλων και αμφισεξουαλικών αντρών και λιγότερο συχνά στις γυναίκες. Στις γυναίκες, μερικές HPV λοιμώξεις του πρωκτού μπορεί να συμβαίνουν μέσω κολπικών εκκρίσεων, οι οποίες περιέχουν τον ιό λόγω HPV λοίμωξης του τραχήλου της μήτρας ή του κόλπου.⁸

Η διεισδυτική σεξουαλική επαφή δεν είναι πλήρως απαραίτητη για να επιτευχθεί η λοίμωξη, αν και η μετάδοση της λοίμωξης είναι σπάνια σε άλλες περιπτώσεις. Οι τύποι του HPV μπορούν να μεταφερθούν από τον πρόδομο του κόλπου, την αρχική εστία της λοίμωξης, στον τράχηλο της μήτρας.¹⁴ Επίσης, μπορεί να συμβεί διασπορά της

λοίμωξης από μία πρωκτογεννητική περιοχή σε μία άλλη μέσω αυτενοφθαλμισμού.¹⁸

Η πιθανότητα μετάδοσης του ιού υπολογίζεται ότι είναι υψηλή. Με βάση τα αποτελέσματα μιας έρευνας στη Φινλανδία, υπολογίστηκε ότι η πιθανότητα μετάδοσης του HPV 16 μέσω ετερόφυλης σεξουαλικής επαφής είναι 60% για κάθε σύντροφο.¹⁹ Δεν είναι γνωστή κάποια διαφορά όσον αφορά τη μετάδοση των διαφόρων τύπων του ιού. Η ταυτόχρονη μετάδοση διαφορετικών τύπων του ιού είναι πιθανή με μια μόνο σεξουαλική επαφή.¹⁴

Επίσης, παρατηρείται λοίμωξη της στοματικής κοιλότητας και των δακτύλων με γεννητικούς τύπους του HPV, αν και ο κίνδυνος μετάδοσης είναι πολύ μικρός. Ακόμη, σπάνια, συμβαίνει μετάδοση της HPV λοίμωξης περιγεννητικώς ή στα παιδιά, αφού το DNA του ιού και αντισώματα στον ορό ανιχνεύονται σε νεογνά και σε παιδιά.⁸

Η έκθεση κατά τη γέννηση μπορεί να επηρεάσει αργότερα την ανοσολογική απόκριση, όταν συμβεί έκθεση κατά τη σεξουαλική επαφή. Για να διευκρινιστεί όμως αυτό πρέπει να διεξαχθούν περαιτέρω μελέτες.¹⁸

Η μετάδοση των τύπων HPV 6 και 11 των κονδυλωμάτων ευθύνεται για την υποτροπιάζουσα θηλωμάτωση του λάρυγγα. Η νόσος μπορεί να διασπαρθεί μέσω του τραχειοβρογχικού δέντρου και να εξελιχθεί σε πνευμονική θηλωμάτωση και επακόλουθη θανατηφόρο πνευμονική λοίμωξη.

Αν και το DNA του HPV έχει απομονωθεί από ιατρικά όργανα και κατά τη διάρκεια ιατρικής εξέτασης ή θεραπείας, όπως για παράδειγμα από αέρια που εξατμίζονται κατά τη διάρκεια εξαίρεσης CIN βλάβης, δεν έχει αποδειχτεί ότι το απομονωμένο DNA μπορεί να προκαλέσει λοίμωξη.²⁰

3.3. Κάθαρση ή επιμονή της HPV λοίμωξης

Οι περισσότερες τραχηλικές HPV λοιμώξεις, είτε με φυσιολογική είτε με παθολογική κυτταρολογία, είναι παροδικές και υπόκεινται σε κάθαρση ή καταστολή από την κυτταρική ανοσία. Το 70% λύεται μέσα σε ένα έτος και το 90% μέσα σε δύο έτη από την έκθεση (μέσος χρόνος κάθαρσης: 6–18 μήνες).^{14,21} Αυτό υποδηλώνει ότι και άλλοι παράγοντες, όπως περιβαλλοντικοί παράγοντες και παράγοντες που αφορούν τον ιό και τον ξενιστή, διαδραματίζουν

ρόλο στην εξέλιξη σε καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, εκτός της HPV λοίμωξης.⁷ Στους άντρες η HPV λοίμωξη φαίνεται ότι διαρκεί επίσης μικρό διάστημα και η πλειοψηφία των λοιμώξεων δεν είναι ανιχνεύσιμη μετά την πάροδο ενός έτους.

Οι λοιμώξεις με στέλεχος «υψηλού κινδύνου» επιμένουν περισσότερο σε σχέση με τις λοιμώξεις με στέλεχος «χαμηλού κινδύνου»⁸ και ο μέσος χρόνος κάθαρσης της λοίμωξης σε γυναίκες ηλικίας 18–35 ετών είναι 9,8 μήνες για τα στελέχη «υψηλού κινδύνου» και 4,3 μήνες για τα στελέχη «χαμηλού κινδύνου».²² Όμως, μερικοί μη ογκογενετικοί τύποι, όπως ο HPV 61, μπορεί να δείχνουν επιμονή.¹⁵

Η λοίμωξη με τον HPV 16 τείνει να έχει μεγαλύτερη διάρκεια συγκριτικά με τις άλλες επίμονες λοιμώξεις. Επίσης, στελέχη που συνδέονται φυλογενετικά με τον HPV 16, όπως είναι οι HPV 31, 33, 35, 52 και 58, έχουν ενδιάμεσους χρόνους κάθαρσης. Δεν έχει ξεκαθαριστεί αν η λοίμωξη με πολλά στελέχη ταυτόχρονα οδηγεί σε μεγαλύτερη διάρκεια και επιμονή της λοίμωξης, συγκριτικά με τη λοίμωξη από ένα μόνο στέλεχος.²³

Ως επίμονη λοίμωξη μπορεί να οριστεί η ανίχνευση του ίδιου τύπου του HPV δύο ή περισσότερες φορές για μια συγκεκριμένη περίοδο.¹⁸ Ακριβής ορισμός του χρονικού διαστήματος πάνω από το οποίο η HPV λοίμωξη θεωρείται επίμονη δεν υπάρχει, αν και φαίνεται ότι οι κυτταρολογικές ανωμαλίες που διαρκούν περισσότερο από ένα έτος, και ιδιαίτερα περισσότερο από δύο έτη, υποδηλώνουν επίμονη λοίμωξη. Όσο πιο πολύ επιμένει μια HPV λοίμωξη, τόσο η πιθανότητα επακόλουθης κάθαρσης μειώνεται και ο κίνδυνος διάγνωσης προκαρκινικής βλάβης αυξάνεται. Μικρό ποσοστό των λοιμώξεων επιμένει για πολλά χρόνια και ανιχνεύεται κυρίως σε γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας συγκριτικά με τις νεότερες, ίσως γιατί αντιπροσωπεύουν λοιμώξεις που έχουν ήδη μακρά διάρκεια.¹⁴

Μετά την κάθαρση μπορεί να επανεμφανιστεί λοίμωξη από το ίδιο στέλεχος του ιού, υποδηλώνοντας ότι ο ιός μπορεί να παραμένει σε λανθάνουσα κατάσταση, το οποίο υποστηρίζεται από το γεγονός ότι η HPV λοίμωξη επανεμφανίζεται σε ανοσοκατεσταλμένους HIV ασθενείς. Δεν μπορεί όμως να αποκλεισθεί και η πιθανότητα επανάκτησης του ίδιου στελέχους, ιδιαίτερα αν

πρόκειται για κοινό στέλεχος. Έτσι, δεν είναι ξεκαθαρισμένο αν επέρχεται πλήρης κάθαρση της λοίμωξης ή αν ο ιός παραμένει σε λανθάνουσα κατάσταση στα βασικά κύτταρα του επιθηλίου και πολλαπλασιάζεται σε εξαιρετικά μικρές ποσότητες.

Η δεύτερη αιχμή που παρατηρείται σε μερικούς πληθυσμούς στις μετεμνηνοπαυσιακές γυναίκες μπορεί να οφείλεται και στην ενεργοποίηση του ιού από τη λανθάνουσα κατάσταση, η οποία είναι πρακτικά αβλαβής, αφού οι μεγαλύτερες γυναίκες με μακρά περίοδο απουσίας κυτταρολογικών ανωμαλιών έχουν πολύ μικρό κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του τραχήλου.¹⁴

3.4. Εξέλιξη σε προκαρκινική τραχηλική βλάβη

Στις λίγες περιπτώσεις, στις οποίες η λοίμωξη επιμένει, μπορεί να εμφανιστεί μια σειρά σταδίων εξέλιξης της λοίμωξης. Στην κυτταρολογική εξέταση αναγνωρίζονται οι χαμηλού βαθμού (LSIL) και οι υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακές βλάβες (HSIL), ενώ στην ιστολογική οι τραχηλικές ενδοεπιθηλιακές νεοπλασίες βαθμού 1, 2 και 3 (CIN1, CIN2, CIN3).²¹ Τα άτυπα κύτταρα ακαθόριστης σημασίας (ASCUS) αντιπροσωπεύουν κύτταρα που δεν είναι καλώς ορατά και προέρχονται από LSIL, HSIL ή από μη λοιμώδη διαδικασία, όπως είναι το επουλωμένο τραχηλικό έλκος και η κυτταρική ατροφία που παρατηρείται στην εμμηνόπαυση¹⁶ (πίν. 2).

Στον ορισμό της προκαρκινικής βλάβης περιλαμβάνονται οι περιπτώσεις των τραχηλικών ενδοεπιθηλιακών νεοπλασιών τρίτου βαθμού

Πίνακας 2. Κατηγορίες τραχηλικών ενδοεπιθηλιακών βλαβών

Ταξινόμηση κατά BATHESDA	Ταξινόμηση κατά WHO
ASCUS	Ατυπία
LSIL	Κονδυλώματα, CIN1
HSIL	CIN2, CIN3, Καρκίνωμα <i>in situ</i>

WHO: World Health Organization, ASCUS: Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance, LSIL: Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion, HSIL: High Grade Squamous Intraepithelial lesion, CIN: Cervical Intraepithelial Neoplasia

WHO: Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας, ASCUS: Άτυπα κύτταρα ακαθόριστης σημασίας, LSIL: Χαμηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακές βλάβες, HSIL: Υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακές βλάβες, CIN: Τραχηλική ενδοεπιθηλιακή δυσπλασία

(CIN3) ή αλλιώς καρκίνωμα *in situ*, όπου παρατηρείται σοβαρή δυσπλασία ή δυσκαρύωση, όπου τα αδιαφοροποίητα κύτταρα με γεννητικές ανωμαλίες έχουν αντικαταστήσει όλο το πάχος του τραχηλικού επιθηλίου. Η τραχηλική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία δευτέρου βαθμού (CIN2) χαρακτηρίζεται από μέτρια δυσπλασία και αποτελεί και αυτή προκαρκινική βλάβη. Η ιστολογική της εικόνα εμφανίζει μεγάλη ετερογένεια, λόγω της ποικιλομορφίας της, με αποτέλεσμα τη δύσκολη διαφοροδιάγνωσή της από τις ιστολογικές εικόνες των τραχηλικών ενδοεπιθηλιακών νεοπλασιών πρώτου και τρίτου βαθμού (CIN1, CIN3). Μερικές φορές μπορεί να προκληθεί από στελέχη «χαμηλού κινδύνου» του ιού και τότε η δυνατότητα εξέλιξης σε καρκίνο είναι αμφισβητήσιμη.¹⁴

Οι υψηλού βαθμού CIN έχουν χαμηλές συχνότητες αυτόματης κάθαρσης (30–40%) και πολύ μεγαλύτερες συχνότητες εξέλιξης σε καρκίνο (>12%) χωρίς θεραπεία συγκριτικά με τις χαμηλού βαθμού. Το 1,44% των περιπτώσεων CIN3 εξελίσσονται σε διηθητικό καρκίνο του τραχήλου της μήτρας.²² Ειδικά για τον HPV 16, ο κίνδυνος ανάπτυξης CIN3 αγγίζει το 40% μετά από παραμονή της λοίμωξης για 5 έτη.¹⁵

Η HSIL αποτελεί την κυτταρολογική εικόνα της προκαρκινικής βλάβης και συμβαίνει και αυτή όταν τα πολλαπλασιαζόμενα ανώριμα κύτταρα του επιθηλίου, που έχουν μολυνθεί από τον ιό, δεν μπορούν να ωριμάσουν και να διαφοροποιηθούν, με αποτέλεσμα το συνεχή πολλαπλασιασμό των ανώριμων κυττάρων και την άθροιση των γενετικών ανωμαλιών, οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν στη δημιουργία κλώνου καρκινικών κυττάρων.²⁴

Στην τραχηλική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία πρώτου βαθμού (CIN1), οι αλλαγές οι οποίες πραγματοποιούνται στα επιθηλιακά κύτταρα επάγονται από τον ενεργό πολλαπλασιασμό του ιού μέσα στα κύτταρα και έχουν ως αποτέλεσμα την εμφάνιση ήπιας δυσπλασίας. Η CIN1 μπορεί να εξελιχθεί σε CIN2 ή CIN3. Η CIN1 είναι πολύ πιθανό να υποχωρήσει αυτόματα, ενώ στην περίπτωση της CIN2 αυτό δεν είναι τόσο πιθανό. Η τραχηλική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία πρώτου βαθμού (CIN1) ενέχει μικρότερο κίνδυνο εξέλιξης της βλάβης αυτής σε καρκίνο του τραχήλου συγκριτικά με τις πλακώδεις ενδοεπιθηλιακές βλάβες χαμηλού

βαθμού (LSIL), ενώ δεν ενέχει μεγαλύτερο κίνδυνο εξέλιξης σε CIN3 από μια αρνητική βιοψία.^{12,14}

Η περίπτωση της LSIL αντιπροσωπεύει και αυτή μια παροδική εκδήλωση παραγωγικής λοίμωξης από τον ιό, όπου τα μολυσμένα επιθηλιακά κύτταρα υπόκεινται σε διαφοροποίηση και ωρίμανση και τα κύτταρα έχουν υποστεί ελάχιστες αλλαγές.²⁴ Η συχνότητα της LSIL κυμαίνεται από 2% μέχρι 14% στις εφήβους, ενώ στις γυναίκες μεγαλύτερες των 30 ετών από 0,6% έως 1%. Πάνω όμως από τα τρία τέταρτα των εφήβων με LSIL παρουσιάζουν φυσιολογική κυτταρολογία. Το 92% των εφήβων και νέων γυναικών με LSIL παρουσίασε υποχώρηση μέσα σε 36 μήνες από τη διάγνωση και μόνο το 3% εξελίχθηκε σε HSIL. Η συχνότητα της υποχώρησης είναι μικρότερη σε μεγαλύτερες γυναίκες και συνήθως υποδηλώνεται μια ήδη επίμονη λοίμωξη με αυξημένο κίνδυνο εξέλιξης σε HSIL.¹⁶ Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μετα-ανάλυσης, το 47% των περιπτώσεων LSIL υποχωρούν, το 21% εξελίσσεται σε HSIL και το 0,15% σε καρκίνο του τραχήλου της μήτρας.²²

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας εκ πλακωδών κυττάρων ξεκινά από περιοχές της ζώνης μετάπτωσης με CIN1/LSIL, οι οποίες εξελίσσονται στις προκαρκινικές βλάβες CIN2-3/HSIL. Από τη στιγμή της δημιουργίας των βλαβών αυτών, πιστεύεται ότι τα ογκογονίδια E6 και E7 του ιού υπεισέρχονται στον έλεγχο του κυτταρικού κύκλου και στους μηχανισμούς απόπτωσης του κυττάρου-ξενοστή, επέρχεται απώλεια των ογκοκατασταλτικών γονιδίων, ενεργοποίηση της τελομεράσης και ενίσχυση των κεντροσωμάτων και έτσι σηματοδοτείται η κακοήθης εξέλιξη της HPV λοίμωξης.^{14,25}

Το διάστημα μεταξύ της λοίμωξης και της εμφάνισης προκαρκινικής βλάβης μπορεί να είναι πολύ μικρό, συχνά περίπου 5 έτη. Υπάρχουν περιπτώσεις ιστολογικής διάγνωσης δύο έτη μετά την έναρξη της σεξουαλικής δραστηριότητας. Ο μέσος όρος ηλικίας της διάγνωσης ποικίλλει μεταξύ 25 και 35 ετών και εξαρτάται από τη μέση ηλικία της πρώτης σεξουαλικής επαφής, ως ένδειξη της πρώτης έκθεσης στον ιό, και από τη συχνότητα του προληπτικού ελέγχου.¹⁴

Ο τύπος του ιού αποτελεί πιο σημαντικό παράγοντα στην ανάπτυξη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας συγκριτικά με την παρουσία

ή απουσία ήπιων μικροσκοπικών ενδείξεων της λοίμωξης. Αυτό συμβαίνει γιατί τα στελέχη «χαμηλού κινδύνου» προκαλούν κυτταρολογικές και ιστολογικές ανωμαλίες, ενώ ο τύπος του HPV προμηνύει το αποτέλεσμα.

Ομοίως, η HPV λοίμωξη που ανιχνεύεται μόνο με PCR συχνά συνδέεται με φυσιολογική μικροσκοπική εικόνα και με μικρό κίνδυνο εξέλιξης σε προκαρκινική βλάβη και καρκίνο, ενώ η HPV λοίμωξη που ανιχνεύεται με λιγότερο ευαίσθητες μεθόδους είναι πιο πιθανό να προμηνύει προκαρκινική εξέλιξη.¹⁵

3.5. Διηθητικός καρκίνος του τραχήλου της μήτρας

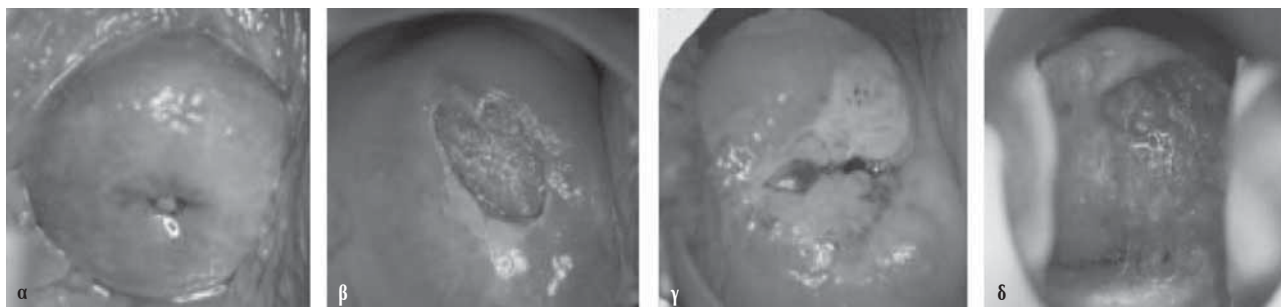
Σε πληθυσμούς στους οποίους δεν πραγματοποιούνται εντατικοί προληπτικοί έλεγχοι, ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας εμφανίζεται στα 35–55 έτη, νωρίτερα δηλαδή από τους υπόλοιπους καρκίνους των ενηλίκων. Αυτό ίσως συμβαίνει γιατί η HPV λοίμωξη, που αποτελεί την αιτία του καρκίνου αυτού, μεταδίδεται στην εφηβεία και νωρίς κατά την ενήλικο ζωή.¹⁴

Το μέσο διάστημα μεταξύ HPV λοίμωξης και προκαρκινικής βλάβης είναι πολύ μικρότερο από το μέσο διάστημα μεταξύ προκαρκινικής βλάβης και ανάπτυξης διηθητικού καρκίνου. Η μέση ηλικία των γυναικών με διηθητικό καρκίνο είναι μεγαλύτερη κατά 10 χρόνια της μέσης ηλικίας γυναικών με CIN3 και η μέση ηλικία ανάπτυξης του καρκίνου αυξάνεται, όταν μειώνεται η ποιότητα του προληπτικού ελέγχου.^{15,18} Από το σύνολο των προκαρκινικών βλαβών, μόνο ένα μικρό ποσοστό εξελίσσεται σε διηθητική μορφή και πι-

στεύεται ότι ο κίνδυνος διήθησης είναι 20–30% σε διάστημα 5–10 ετών¹⁴ (εικ. 2).

Οι HPV16, HPV18 και HPV45 ανιχνεύονται σε μεγαλύτερο ποσοστό στις περιπτώσεις καρκίνου από ότι στις προκαρκινικές βλάβες, συγκριτικά με άλλους τύπους. Ακόμα, η ενσωμάτωση του γονιδιώματος του ιού στο γονιδίωμα του ξενιστή συσχετίζεται με τον διηθητικό καρκίνο, αν και η ενσωμάτωση δεν είναι απαραίτητη για την εξέλιξη αυτή. Η συνεχής μεταγραφική δραστηριότητα των ογκογονιδίων του ιού είναι αναγκαία για την ανάπτυξη διηθητικού καρκίνου του τραχήλου.¹⁴

Η παθογένεια του καρκίνου του τραχήλου στηρίζεται στον αυξημένο πολλαπλασιασμό των κυττάρων μετά την HPV λοίμωξη, με αποτέλεσμα την πρόκληση καθυστέρησης ή και απώλειας της διαφοροποίησης των πλακωδών κυττάρων. Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας πιστεύεται ότι προέρχεται από την αναπαραγωγή ενός ή λίγων μετασχηματισμένων κυττάρων, τα οποία μέχρι στιγμής δεν έχει καταστεί δυνατό να αναγνωρισθούν και να αναλυθούν. Έτσι, η διηθητική μορφή του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας αναπτύσσεται σε CIN περιοχές, οι οποίες με τη σειρά τους αποτελούν την εξέλιξη περιοχών του πλακώδους επιθηλίου με μεταπλασία και είναι καλώς καθορισμένες. Η αιτία δημιουργίας ξεχωριστών, καλώς περιγεγραμμένων περιοχών με CIN λόγω HPV λοίμωξης είναι αδιευκρίνιστη. Παρομοίως, η κλωνική αναπαραγωγή ενός βλαστικού κυττάρου μπορεί να είναι υπεύθυνη για την επιδιόρθωση μιας συγκεκριμένης περιοχής του επιθηλίου και για τη δημιουργία ενός περιγεγραμμένου μεταπλαστικού τμήματος.²⁶



Εικόνα 2. Εξέλιξη της HPV λοίμωξης. Ο φυσιολογικός τράχηλος (α) μπορεί να μολυνθεί με τον HPV (β). Μετά την HPV λοίμωξη μπορεί να επέλθει κάθαρση αυτής και ο τράχηλος να γίνει πάλι φυσιολογικός ή να εξελιχθεί σε προκαρκινική βλάβη (γ). Η προκαρκινική βλάβη μπορεί να υποχωρήσει ή να εξελιχθεί σε διηθητικό καρκίνο (δ)

3.6. Ανταπόκριση του ανοσοποιητικού στην HPV λοίμωξη

Η επιμονή της HPV λοίμωξης και η σπάνια αλλά πιθανή εξέλιξή της σε καρκίνο του τραχήλου μπορεί να οφείλεται στην ανεπαρκή απόκριση του ανοσοποιητικού έναντι του ιού ή στην ικανότητα του HPV να διαφεύγει από τους μηχανισμούς άμυνας του ξενιστή, με αποτέλεσμα την επιμήκυνση του διαστήματος κάθαρσης της λοίμωξης από το ανοσοποιητικό.⁷

Φυσιολογικά, τα μολυσμένα κύτταρα λύνονται από τη μη ειδική ανοσία και οι κυτταροκίνες που παράγονται από αυτά τα κύτταρα συμβάλλουν στην ένταση της μη ειδικής ανοσίας και στην έναρξη της ειδικής ανοσίας.¹² Όμως τα σωματίδια του HPV, μετά την πρόκληση λοίμωξης, απελευθερώνονται μέσω της φυσιολογικής αποφολιδωτικής διαδικασίας. Έτσι δεν προκαλείται κυτταροπαθολογικός θάνατος, με αποτέλεσμα την πρόκληση μικρής φλεγμονής και ενεργοποίησης της μη ειδικής ανοσίας. Όμως είναι λιγότερο πιθανό οι γυναίκες με λανθάνουσα HPV λοίμωξη να αναπτύξουν κυτταρική ή χυμική ανοσία συγκριτικά με γυναίκες με επίμονη λοίμωξη, υποδηλώνοντας ότι η μη ειδική ανοσία μπορεί να καταστρέψει τα αντιγόνα του ιού πριν αυτά πυροδοτήσουν την ανάπτυξη ανοσολογικής μνήμης.¹⁵

Τα Τ-λεμφοκύτταρα ενεργοποιούνται μέσω της αναγνώρισης των πρωτεϊνών του ιού και παράγουν πρόσθετες κυτταροκίνες, που επάγουν την ανάπτυξη και την ωρίμανση των Β-λεμφοκυττάρων. Τα Β-λεμφοκύτταρα ανευρίσκονται στον λεμφικό ιστό της γεννητικής οδού και ενεργοποιούνται μέσω αλληλεπίδρασης με τα Τ-λεμφοκύτταρα και σύνδεσης των HPV αντιγόνων με αντισώματα επιφανείας. Για να παραχθούν αντισώματα πρέπει να υπάρξει αναγνώριση ή αντίδραση των αδρανοποιητικών αντισωμάτων με τις πρωτεΐνες L1 και L2. Τα αδρανοποιητικά αντισώματα διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παρεμπόδιση της λοίμωξης, πριν ο ιός εισέλθει στα κύτταρα και παράγονται από Β-λεμφοκύτταρα του τραχήλου. Τα αντισώματα του ορού έχουν επίσης την ικανότητα να εξουδετερώνουν τους «υψηλού κινδύνου» τύπους του ιού αλλά πρέπει η συγκέντρωσή τους να είναι τόσο υψηλή ώστε

να υπάρχει η δυνατότητα διείσδυσης στο επιθήλιο. Μερικά Β-λεμφοκύτταρα διαφοροποιούνται σε κύτταρα μνήμης και μπορούν να αναγνωρίζουν συγκεκριμένα τις πρωτεΐνες του καψιδίου σε περίπτωση επαναλοίμωξης ή δεύτερης έκθεσης. Με τα κύτταρα μνήμης υπάρχει γρηγορότερη ανταπόκριση στη λοίμωξη, γιατί αυτά παράγουν αντισώματα με μεγαλύτερη συγγένεια για τα ιικά αντιγόνα.¹²

Μεταξύ γυναικών με λοίμωξη από τους HPV 16 και 18, παρατηρήθηκε ορομετατροπή στο 59,5% και το 54,1% αντίστοιχα, μετά την πάροδο 18 μηνών από την ανίχνευση του DNA του ιού. Σε μερικές γυναίκες με επίμονη λοίμωξη δεν παρατηρείται ορομετατροπή, γεγονός το οποίο δείχνει την ικανότητα διαφυγής του ιού από το ανοσοποιητικό. Όμως η HPV λοίμωξη από στελέχη «υψηλού κινδύνου» δε συσχετίζεται με προστασία σε περίπτωση επαναλοίμωξης με τον HPV 16 ή άλλους ογκογενετικούς τύπους. Έχει επίσης καταδειχτεί ότι η ορομετατροπή είναι αργή μετά από φυσική λοίμωξη και ότι επίμονη λοίμωξη με μεγάλα ιικά φορτία είναι συχνά αναγκαία για να υπάρξουν ανιχνεύσιμα επίπεδα αντισωμάτων έναντι του HPV 16,¹² ενώ μετά από λοίμωξη με στελέχη «χαμηλού κινδύνου» συμβαίνει πιο γρήγορα.⁷ Η ορομετατροπή είναι πιο συχνή σε γυναίκες με υψηλού βαθμού βλάβες και καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, συγκριτικά με γυναίκες που παρουσιάζουν χαμηλού βαθμού ή και καθόλου βλάβες.¹²

Τα προφυλακτικά εμβόλια επάγουν την παραγωγή υψηλών συγκεντρώσεων IgG στον ορό, τα οποία μπορούν να διαχυθούν σε όλο το επιθήλιο και να εξουδετερώσουν τον ιό. Επίσης, έχουν τη δυνατότητα να υποκινήσουν διασταυρούμενη εξουδετέρωση και διασταυρούμενη προστασία μέσω αναγνώρισης συγκεκριμένων αντιγόνων-στόχων.¹²

4. Επίλογος

Η σχέση του HPV και του καρκίνου του τραχήλου οδήγησε στη δημιουργία εμβολίων που χορηγούνται προληπτικά και η συχνότητα της HPV λοίμωξης αναμένεται να μειωθεί μακροπρόθεσμα κατά 70%. Είναι σημαντικό επίσης να διερευνηθεί εάν το ανοσοποιητικό σύστημα

διεγείρεται μέσω του εμβολίου, με αποτέλεσμα την αναγνώριση και άλλων τύπων του ιού, εκτός από τους συγκεκριμένους. Είναι πιθανό με τον τρόπο αυτό να αλλάξει η φυσική ιστορία της λοίμωξης από τους τύπους αυτούς. Ακόμη πραγματοποιούνται έρευνες για την παραγωγή θεραπευτικών εμβολίων έναντι των μεταγραφι-

κών παραγώγων των ογκογονιδίων E6 και E7. Τέλος, απαιτείται περαιτέρω κατανόηση του κύκλου ζωής του ιού και των μηχανισμών που επάγουν την καρκινογένεση, έτσι ώστε να αντιμετωπιστούν οι προκλήσεις στο πεδίο της HPV λοίμωξης και της εξέλιξης αυτής σε καρκίνο του τραχήλου της μήτρας.

Αναφορές

- Schiffman M, Castle PE. Human papillomavirus: epidemiology and public health. *Arch Pathol Lab Med* Aug 2003, 127:930–934
- Woodman CBJ, Collins SI, Young LS. The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. *Nat Rev Cancer* 2007, 7:11–22
- Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003, 348:518–527
- Dunne E, Unger E, Sternberg M et al. Prevalence of HPV infection among females in the United States. *JAMA* 2007, 297:813–819
- Wiley D, Masongsong E. Human papillomavirus: the burden of infection. *Obstet Gynecol Surv* 2006, 61:S3–S14
- Clifford GM, Gallus S, Herrero R et al. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. *Lancet* 2005, 366:991–998
- Scheuer ME, Tortolero-Luna G, Adler-Storthz K. Human papillomavirus infection: biology, epidemiology and prevention. *Int J Gynecol Cancer* 2005, 15:727–746
- Burchell AN, Winer RL, de Sanjose S et al. Chapter 6: epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine* 2006, 24:52–61
- Horvath CA, Boulet GA, Renoux VM et al. Mechanisms of cell entry by human papillomaviruses: an overview. *Virology* 2010, 7:11
- Thomison J, Thomas LK, Shroyer K. Human papillomavirus: molecular and cytologic/histologic aspects related to cervical intraepithelial neoplasia and carcinoma. *Hum pathol* 2008, 39:154–166
- Psyrris A, DiMaio D. Human papillomavirus in cervical and head-and-neck cancer. *Nat Clin Pract Oncol* 2008, 5:24–31
- Einstein MH. Acquired immune response to oncogenic human papillomavirus associated with prophylactic cervical cancer vaccines. *Cancer Immunol Immunother* 2008, 57:443–451
- Narisawa-Saito M, Kiyono T. Basic mechanisms of high-risk human papillomavirus-induced carcinogenesis: roles of E6 and E7 proteins. *Cancer Sci* 2007, 98:1505–1510
- Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J et al. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 2007, 370:890–907
- Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S et al. Chapter 5: updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine* 2006, 24:42–51
- Moscicki AB. HPV infection in adolescents. *Dis Markers* 2007, 23:229–234
- Ault KA. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections in the female genital tract. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2005, 2006:1–5
- Schiffman M, Kruger Kjaer S. Natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003, 31:14–19
- Barnabas RV, Laukannen P, Koshela P et al. Epidemiology of HPV 16 and cervical cancer in Finland and the potential impact of vaccination: mathematical modeling analysis. *PLoS Med* 2006, 3:e138
- de Sanjose S, Bosch XF. The epidemiology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Dis Markers* 2007, 23:213–227
- Steben M, Duarte-Franco E. Human papillomavirus infection: Epidemiology and pathophysiology. *Gynecol Oncology* 2007, 107:S2–S5
- Cox JT. The development of cervical cancer and its precursors. What is the role of human papillomavirus infection? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2006, 18:S5–S13
- Trottier H, Franco EL. The epidemiology of human papillomavirus infection. *Vaccine* 2006, 24:S4–S15
- Baseman JG, Koutsky LA. The epidemiology of human papillomavirus infection. *J Clin Virol* 2005, 32S:S16–S24
- Snijders PJ, Steenbergen RD, Heideman DA et al. HPV-mediated cervical carcinogenesis: concepts and clinical implications. *J Pathol* 2006, 208:152–164
- Reich O, Pickel H, Regauer S. Why do human papillomavirus infections induce sharply demarcated lesions of the cervix? *J Low Genit Tract Dis* 2008, 12:8–10

Υποβλήθηκε 17.10.2009
Εγκρίθηκε 12.11.2009

Iatriki 2009, 96(6):466–474

Iatriki 2009, 96(6):466–474

Άοῶι ὀάᾱβά/ēōōōáñēēüð «áōōi êáí êááēéōi üð» êáé êáñēbí i ð

A. Γιατρομανωλάκη, E. Σιβρίδης

Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής, Ιατρική Σχολή, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, ΠΓΝ Αλεξανδρούπολης, Αλεξανδρούπολη

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Η αυτοφαγία αποτελεί μηχανισμό κυτταρικής αυτο-αποδόμησης, μέσω του οποίου τα κύτταρα, ανακυκλώνοντας τα κυτταροπλασματικά τους συστατικά, αντλούν ενέργεια –πρωτεΐνες και αδενοσινωτριφωσφορικό οξύ (ATP)– ενώ αποβάλλουν πλεονάζοντα ή ελαττωματικά οργανύλλια. Τα φυσιολογικά κύτταρα χρησιμοποιούν την αυτοφαγία ως ένα μηχανισμό προσαρμογής στα διάφορα stress, κυρίως στη στέρηση οξυγόνου και θρεπτικών ουσιών, ενώ η αποδόμηση αλλοιωμένων/μεταλλαχθέντων μιτοχονδρίων συμβάλλει στη διατήρηση της ακεραιότητας του γονιδιώματος. Μορφολογικά, τα στοιχειώδη γνωρίσματα της αυτοφαγίας είναι οι «μεμβράνες απομόνωσης» –ημισελινοειδούς σχήματος μονήρεις μεμβράνες με ικανότητα παγίδευσης κυτταροπλασματικών συστατικών– και τα «αυτοφαγοσώματα»/«αυτολυσώματα»– κυστίδια περιβαλλόμενα από διπλή μεμβράνη με ικανότητα κατακράτησης και επεξεργασίας του κυτταροπλασματικού φορτίου. Τα νεοπλασματικά κύτταρα, επωφελούμενα της δυνατότητας ανακύκλωσης κυτταροπλασματικών συστατικών, επιβιώνουν και αυτά δυσμενών μικρο-περιβαλλοντικών συνθηκών, αν και υπέρμετρη ενεργοποίηση της αυτοφαγίας μπορεί να οδηγήσει σε ατελή αποδόμηση/συσσώρευση αλλοιωμένου κυτταρικού φορτίου και μάζική καταστροφή, αντί επιβίωσης, των νεοπλασματικών κυττάρων. Το φαινόμενο της αυτοφαγίας διερευνάται, με τη βοήθεια της ηλεκτρονικής μικροσκοπίας κυρίως, αν και πρόσφατως η αντίχενυσή της κατέστη εφικτή με συνήθεις ανοσοϊστοχημικές τεχνικές, χάρις στην παρασκευή πολυκλωνικών και μονοκλωνικών αντισωμάτων έναντι ειδικών πρωτεϊνών σχετιζομένων με την αυτοφαγία (autophagy-related proteins ή Atg).

Λέξεις ευρετηρίου Αυτοφαγία, LC3A, Beclin I, ανοσοϊστοχημεία, απλή μικροσκοπία.

Αλληλογραφία: A. Γιατρομανωλάκη, ΠΓΝ Αλεξανδρούπολης, Αλεξανδρούπολη
e-mail: agiatrom@med.duth.gr

Autophagy/cellular “autocannibalism” and cancer

A. Giatromanolaki, E. Sivridis

Department of Pathology, Medical School, Democritus University of Thrace and University General Hospital of Alexandroupolis, Alexandroupoli, Greece

ABSTRACT Autophagy is a self-degradation mechanism through which cells, by recycling their own cytoplasmic constituents, produce energy –proteins and adenosine triphosphate (ATP)– and dispose of excess or defective organelles. Normal cells use autophagy as an adaptation mechanism to various stresses, mainly starvation and oxygen deprivation, while degradation of damaged/alterd mitochondria contributes to maintain the integrity of the genome. Morphologically, the essential features of autophagy are the “isolation membranes” –crescent-like single membrane structures with an ability to entrap cytoplasmic constituents and the “autophagosomes”/“autolysosomes”– double membrane vesicles detaining and elaborating the cytoplasmic cargo. Tumour cells, exploiting the potential of recycling of cytoplasmic components, may also survive the adverse micro-environmental conditions, although excessive activation of autophagy may lead to defective degradation/accumulation of altered cytoplasmic cargo and massive destruction of tumour cells rather than cell survival. The phenomenon of autophagy is investigated, by and large, with the help of electron microscopy, although more recently its detection became possible by standard immunohistochemical techniques after the introduction of polyclonal and monoclonal antibodies against specific proteins, the autophagy-related proteins (Atg).

Key words Autophagy, LC3A, Beclin I, immunohistochemistry, light microscopy.

Corresponding author: A. Giatromanolaki, University General Hospital of Alexandroupoli, Alexandroupoli, Greece
e-mail: agiatrom@med.duth.gr

1. Εισαγωγή

1.1. Γενικά περί αυτοφαγίας

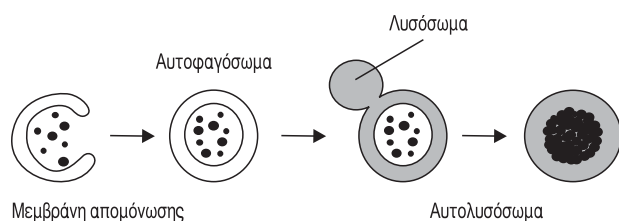
Η ανάπτυξη ενός κακοήθους όγκου και, κυρίως, η αύξηση και η εξέλιξή του εξαρτώνται, πρωτίστως, από την παρουσία ενός πλούσιου αγγειακού δικτύου.¹ Η υποξία και η στέρηση θρεπτικών ουσιών αποτελούν συνθήκες ακατάλληλες για τον άμετρο και ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό των νεοπλασματικών κυττάρων και αντιμετωπίζονται από τον ίδιο τον αναπτυσσόμενο όγκο με αγγειογένεση –σχηματισμό νέων αιμοφόρων αγγείων από προϋπάρχοντα τριχοειδή αγγεία και το «φαινόμενο Warburg»– στροφή του όγκου από την οξειδωτική φωσφορυλίωση στην αναερόβια γλυκόλυση.²⁻⁵ Πρόσθετες πηγές ενέργειας για ένα τέτοιο, υπό εξέλιξη, κακόηθες νεόπλασμα αποτελούν η ενεργοποίηση αντι-αποπτωτικών οδών^{6,7} και, για τους πλέον επιθετικούς και ταχέως πολλαπλασιαζόμενους όγκους, η υποκίνηση της μεταβολικής οδού της αυτοφαγίας.

Η αυτοφαγία, γνωστή και ως αυτοφαγοκυττάρωση ή «αυτοκανιβαλισμός», αποτελεί μηχανισμό κυτταρικής αυτο-αποδόμησης, μέσω του οποίου τα κύτταρα, ανακυκλώνοντας τα κυτταροπλασματικά τους συστατικά, συνθέτουν πρωτεΐνες και αδενοσινωτριφωσφορικό οξύ (ATP)^{8,9} ενώ, ταυτόχρονα, αποβάλλουν τα πλεονάζοντα ή ελαττωματικά (μεταλλαχθέντα) οργανύλλια.⁸⁻¹⁰ Με τον τρόπο αυτό, η αυτοφαγία λειτουργεί τόσο ως μηχανισμός επιβίωσης όσο και ως μηχανισμός αυτοπροστασίας των φυσιολογικών κυττάρων από κακοήθη εξαλλαγή, εφόσον αφενός προσφέρει θρεπτικές ουσίες και αφετέρου συμβάλλει στη διατήρηση της ακεραιότητας του γονιδιώματος.^{11,12} Πράγματι, απώλεια ή παρεμπόδιση της αυτοφαγίας οδηγεί σε συσώρευση αλλοιωμένων μιτοχονδρίων και παραγωγή υψηλών επιπέδων ελευθέρων ριζών με βλάβη του DNA, γενετικές αλλαγές και πιθανή ανάπτυξη κακοήθων όγκων.¹² Αλλά και η επιβίωση/εξέλιξη των καρκινικών κυττάρων, εφόσον τελικά προκύψει κακοήθης εξαλλαγή και η ανάπτυξή της συνοδεύεται από ένδεια οξυγόνου και θρεπτικών ουσιών, εξαρτάται, όπως προαναφέρθηκε, από την αυτοφαγία.¹³ Συνεπώς, το φαινόμενο της αυτοφαγίας αναδεικνύεται ιδιαίτερα σημαντικό,

αλλά και πολύπλοκο, για την ανάπτυξη του καρκίνου, δεδομένου ότι στα αρχικά στάδια της καρκινογένεσης η δράση της αυτοφαγίας είναι ανασταλτική, για να καταλήξει στη συνέχεια (από τη στιγμή της ανάπτυξης του όγκου και μετά) σε δράση επιταχυντική της εξέλιξης του όγκου (προαγωγική δράση). Από την άλλη πλευρά, αυτοφαγία επιτελούμενη σε εξόχως υψηλούς ρυθμούς, μετά από συνεχή και υπέρμετρη διέγερση των καρκινικών κυττάρων, μπορεί να οδηγήσει σε κυτταρικό/«αυτοφαγικό» θάνατο (autophagic cell death) ή προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο τύπου II (type II programmed cell death),¹³ λόγω εξάντλησης των αποθεματικών ουσιών του κυττάρου ή υπερφόρτωσης των λυσοσωμάτων και αδυναμίας διάσπασης των κυτταροπλασματικών συστατικών.

2. Μηχανισμός αυτοφαγίας

Το φαινόμενο της αυτοφαγίας, σε αντίθεση με εκείνο της αγγειογένεσης, της αναερόβιας γλυκόλυσης¹⁴⁻¹⁹ και της ενεργοποίησης των αντι-αποπτωτικών οδών,^{6,7} παραμένει, εν πολλοίς, αδιερεύνητο, εφόσον μόνον προσφάτως απέσπασε το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας. Σήμερα είναι γνωστό, παραδείγματος χάριν, ότι η αυτοφαγία αποτελεί μηχανισμό προσαρμογής του κυττάρου στις αντίξοες συνθήκες του μικροπεριβάλλοντος και, ως εκ τούτου, υποκινείται κυρίως, αν και όχι αποκλειστικά, από την υποξία, τη στέρηση θρεπτικών ουσιών και την ελάττωση των αυξητικών παραγόντων.^{9,20} Στις περιπτώσεις αυτές, ουσιώδη συστατικά του κυτταροπλάσματος παγιδεύονται αρχικά εντός ημισεληνειδών μεμβρανικών σχηματισμών, μονήρους υφής, γνωστών ως «μεμβρανών απομόνωσης» (isolation membranes), οι οποίοι εν συνεχεία συνενώνονται κατά τα άκρα τους για να σχηματίσουν κυστίδια με διπλές μεμβράνες, ονομαζόμενα «αυτοφαγοσώματα» (autophagosomes) ή «αυτοφαγικά κενοτόπια» (autophagic vacuoles) (εικ. 1). Τα αυτοφαγοσώματα συγχωνεύονται, αντιστοίχως προς την εξωτερική τους μεμβράνη, με λυσοσώματα του κυτταροπλάσματος μεταπίπτουν σε «αυτολυσοσώματα» (autolysosomes)^{9,21,22} εντός των οποίων επιτυγχάνεται η αποδόμηση του περιεχομένου των αυτοφαγοσωμάτων με τη βοήθεια



Εικόνα 1. Σχηματική παράσταση της αυτοφαγικής διαδικασίας. Τμήμα του κυτταροπλάσματος εγκλείεται αρχικά, και μόνον εν μέρει, από αυτοφαγική μεμβράνη απομόνωσης. Αυτή συνενώνεται κατά τα άκρα της για να σχηματίσει πλήρη κύκλο, το αυτοφαγόσωμα. Στη συνέχεια, η εξωτερική μεμβράνη του αυτοφαγόσωματος συγχέεται με λυσόσωμα του κυτταροπλάσματος (αυτολυσόσωμα) προκειμένου να αποδομήσει τα κυτταροπλασματικά συστατικά/έγκλειστα

λυσοσωματικών υδρολασών.^{9,21,23} Με τον ίδιο τρόπο πραγματοποιείται και η αποδόμηση της εσωτερικής τους μεμβράνης, ενώ τα προκύπτοντα μακρομόρια ανακυκλώνονται αποδίδοντας στο κύτταρο ενέργεια (πρωτεΐνες και ATP).

Η διαδικασία αυτή μεταφοράς και αποδόμησης διαφόρων κυτταροπλασματικών συστατικών εντός των λυσοσωμάτων, συμπεριλαμβανομένων και των πλεοναζόντων ή ελαττωματικών (μεταλλαχθέντων) οργανυλλίων,²³ επιτυγχάνεται με την ενεργοποίηση ειδικών πρωτεϊνών του κυτταροπλάσματος, γνωστών ως πρωτεϊνών σχετιζόμενων με την αυτοφαγία ή Atg (autophagy-related proteins). Σημειώνεται ότι περισσότερες από 25 πρωτεΐνες του τύπου αυτού²³⁻²⁷ έχουν ανιχνευθεί έως σήμερα, οι οποίες και αποτελούν αναπόσπαστα συστατικά του φαινομένου της αυτοφαγίας.^{26,27}

Αποτυχία ολοκλήρωσης της ως άνω περιγραφείσης αυτο-αποδομητικής διεργασίας οδηγεί σε συσσώρευση μη χρήσιμων/περιττών κυτταρικών ουσιών,^{21,28,29} και σε μαζική καταστροφή των νεοπλασματικών κυττάρων. Υποστηρίζεται ότι μια τέτοια κατάληξη θα μπορούσε να είναι αποτέλεσμα υπερφόρτωσης των λυσοσωμάτων από κυτταροπλασματικά συστατικά και αδυναμίας διάσπασης αυτών, προφανώς λόγω ενζυματικής εξάντλησης των λυσοσωμάτων ή λυσοσωματικής ενζυματικής ατέλειας.^{21,29,30} Από την άλλη πλευρά, δεν θα μπορούσε να αποκλεισθεί η πιθανότητα μιας ειδικής ανωμαλίας των καρκινικών κυττάρων στρεφόμενης per se κατά του ίδιου φαινομέ-

νου της αυτοφαγίας. Υπό τις ως άνω συνθήκες, η αυτοφαγία, κατά βάση μηχανισμός επιβίωσης των κυττάρων, αναδεικνύεται σε μηχανισμό αυτοκαταστροφής τους (αυτοφαγικός κυτταρικός θάνατος ή προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος τύπου II).

3. Μέθοδοι ανίχνευσης της αυτοφαγίας

Η αυτοφαγία, ως φαινόμενο ενδοκυτταροπλασματικό, μελετάται, κατά βάση, με τη βοήθεια της ηλεκτρονικής μικροσκοπίας.^{21,31} Η δυσχερής, εντούτοις, αναγνώριση διαφόρων ηλεκτρομικροσκοπικών ειδώλων και η ενδεχόμενη εσφαλμένη αξιολόγησή τους ως αυτοφαγοσωμάτων δημιουργεί σοβαρούς προβληματισμούς.^{21,31} Αναμφίβολα, περισσότερο ακριβής είναι η ηλεκτρονική μικροσκοπία ανοσοφθορισμού, η οποία χρησιμοποιεί αντισώματα κατά αυτοφαγοσωματικών δεικτών,^{9,21} αλλά η μέθοδος αυτή επιβαρύνεται από δαπανηρό εξοπλισμό και την ανάγκη εξειδικευμένου προσωπικού.³¹ Χρήσιμη θα μπορούσε να θεωρηθεί επίσης η μέθοδος μικροσκοπικής ανοσοφθορισμού, αν δεν υπήρχε η έντονη αντιδραστικότητα του υποστρώματος (μη ειδικός φθορισμός), η οποία καθιστά την αναγνώριση των κυτταροπλασματικών αυτοφαγοσωμάτων σχεδόν αδύνατη.³¹⁻³³

Λιγότερο προβληματική είναι, οπωσδήποτε, η ανοσοϊστοχημική μέθοδος ανίχνευσης της αυτοφαγίας, η οποία κατέστη προσφάτως δυνατή, χάρις στη χρησιμοποίηση συνήθων ανοσοϊστοχημικών τεχνικών και πολυκλωνικών ή μονοκλωνικών αντισωμάτων έναντι ορισμένων πρωτεϊνών της αυτοφαγίας (Atg). Συγκεκριμένα, με την τεχνική αυτή αναγνωρίζεται η πρωτεΐνη LC3A, η μορφή II της οποίας εντοπίζεται στις μεμβράνες απομόνωσης και σε εκείνες των αυτοφαγοσωμάτων και αυτολυσωμάτων.^{9,21,32,34} Οι μεμβράνες απομόνωσης του κυτταροπλάσματος θεωρούνται κέντρα οργάνωσης και σχηματισμού των αυτοφαγικών κυστιδίων³⁵ και, ως εκ τούτου, αποτελούν θέση εντόπισης των πρωτεϊνών Atg.^{24,25,27,34} Άλλο, εξίσου χρήσιμο, αντίσωμα ανοσοϊστοχημικής ανάδειξης της αυτοφαγίας (εκτός του LC3A) είναι η πρωτεΐνη Beclin-1,

η οποία αποτελεί σημαντικό ρυθμιστικό γονίδιο της αυτοφαγίας.²⁴

4. Πρωτεΐνες σχετιζόμενες με την αυτοφαγία ή Atg

Όπως προαναφέρθηκε, 25 και πλέον πρωτεΐνες έχουν ανιχνευθεί ως απολύτως απαραίτητες για την έναρξη και ολοκλήρωση της αυτοφαγίας [Autophagy-related (Atg) genes] στον πρότυπο μύκητα μελέτης του φαινομένου *Saccharomyces cerevisiae*.^{36,37} Από αυτές, οι περισσότερες διατηρούνται και στα θηλαστικά,²² αν και σήμερα μόνον οι πρωτεΐνες Beclin 1 και LC3A χρησιμοποιούνται ευρέως προς ανοσοϊστοχημική διερεύνηση.

Η πρωτεΐνη Beclin 1 είναι ορθόλογη του γονιδίου Atg6 του μύκητα *Saccharomyces cerevisiae* και θεωρείται στοιχειώδης για το σχηματισμό του αυτοφαγοσώματος.³⁸⁻⁴⁰ Το ανθρώπινο γονίδιο beclin 1 εντοπίζεται επί του χρωματοσώματος 17q21, περιοχή που συνήθως εξαλείφεται, τουλάχιστον στο ένα από τα δύο αλληλία (αλληλόμορφα γονίδια), σε κυτταρικές σειρές καρκίνου μαστού ανθρώπου (MCF7), ωθηθήκης και προστάτη.^{38,39,41,42} Επιπλέον, πειραματόζωα που εμφανίζουν τη μετάλλαξη beclin 1+/- αναδεικνύονται επιρρεπή στην ανάπτυξη κακοήθων όγκων.³⁸ Οι παρατηρήσεις αυτές υπαινίσσονται ότι η πρωτεΐνη beclin-1 αποτελεί ετεροζυγωτικό υποτελές ογκοκατασταλτικό γονίδιο,^{12,42-44} με ρυθμιστικό ρόλο στο μηχανισμό της αυτοφαγίας.¹²

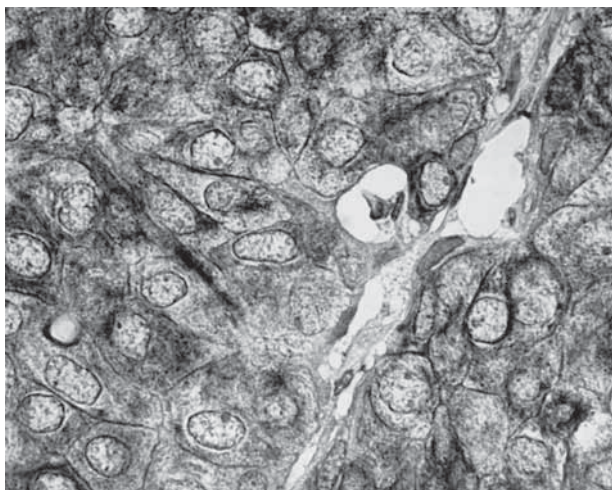
Η πρωτεΐνη LC3A-II (microtubule associated protein 1 light chain 3 MAP1LC3A-II) είναι αντίστοιχη της πρωτεΐνης Atg8 του μύκητα *Saccharomyces cerevisiae* και, όπως η Beclin 1, αποτελεί στοιχειώδες συστατικό του αυτοφαγικού μηχανισμού.^{45,46} Η LC3A-II προέρχεται από μια προ-LC3 πρωτεΐνη (30kDa). Αρχικά, η προ-LC3 πρωτεΐνη διασπάται στην κυτταροπλασματική μορφή LC3A-I (18 kDa) και, εν συνεχεία, η LC3A-I μετατρέπεται στη μεμβρανική μορφή LC3A-II (16 kDa).^{9,21,45} Η τελευταία εντοπίζεται στις μεμβράνες απομόνωσης και στις διπλές μεμβράνες (έσω και έξω) των αυτοφαγοσωμάτων και αυτολυσοσωμάτων, αποτελώντας κατάλληλο δείκτη αυτοφαγικής δραστηριότητας. Η πιθανότητα παραγωγής της LC3-II απευθείας

από την προLC3, χωρίς να αποκλείεται, δεν είναι γενικά αποδεκτή.³²

5. Ανοσοϊστοχημικά πρότυπα αυτοφαγίας

Μετά από επιτυχή ανοσοϊστοχημική αντίδραση διαφόρων κακοήθων όγκων με τα αντισώματα LC3A ή Beclin-1, τα νεοπλασματικά κύτταρα που διαθέτουν αυτοφαγική δραστηριότητα εμφανίζουν, υπό το φως πάντα του απλού μικροσκοπίου, μια διάχυτη λεπτοκοκκώδη κυτταροπλασματική χρώση (εικ. 2). Ως όγκοι, εντούτοις, υψηλής αυτοφαγικής αντιδραστικότητας θεωρούνται μόνον εκείνοι που εμφανίζουν έντονη κυτταροπλασματική θετικότητα σε ποσοστό μεγαλύτερο του 30% των νεοπλασματικών κυττάρων⁴² ή, κατ' άλλους >50%.^{47,48} Η ποσοστιαία εκτίμηση θα πρέπει να γίνεται σε όλα τα οπτικά πεδία του όγκου υπό μεγέθυνση $\times 200$ και να εκφράζεται ως μέσος όρος όλων των μετρήσεων. Η αξιολόγηση είναι προτιμότερο να πραγματοποιείται χωρίς προηγούμενη γνώση της κλινικής πορείας του ασθενούς και από δύο, τουλάχιστον, ανεξάρτητους παρατηρητές, ώστε να εξασφαλίζεται αντικειμενικότητα και εκτίμηση της μεταβλητότητας· τυχούσες διαφορές θα πρέπει να επιλύονται σε μικροσκοπικό πολλαπλής παρατήρησης.

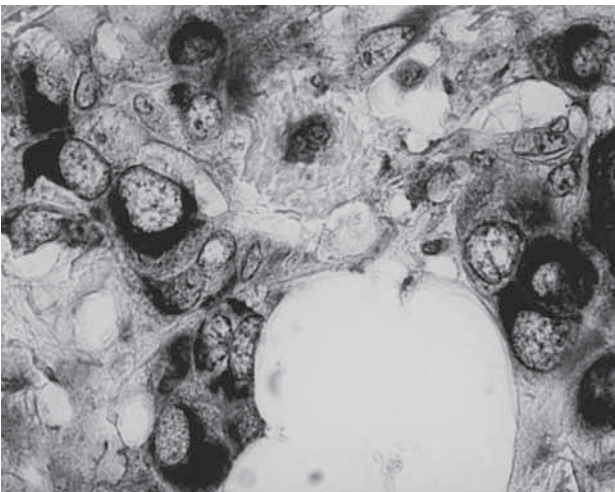
Η διάχυτη αντίδραση του κυτταροπλάσματος, εντούτοις, δεν φαίνεται να αποτελεί το μόνο ανο-



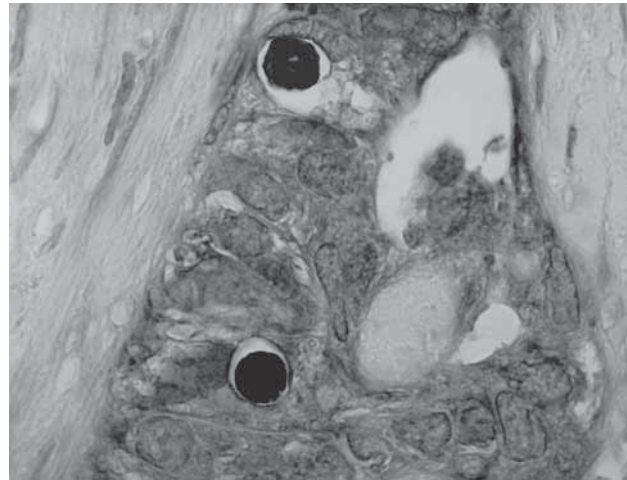
Εικόνα 2. Πρότυπο διάχυτης κυτταροπλασματικής αντίδρασης. Ανοσοϊστοχημική τεχνική, αντίσωμα LC3A. Μεγέθυνση $\times 1000$

σοϊστοχημικό πρότυπο αυτοφαγικής δραστηριότητας. Χρησιμοποιώντας το αντίσωμα LC3A και μια κλασική ανοσοϊστοχημική τεχνική, η ομάδα μας ανέδειξε δύο, επιπλέον, πρότυπα αυτοφαγικής δραστηριότητας, ευκόλως και σαφώς διακριτά στην απλή μικροσκόπηση: (α) κυτταροπλασματική χρώση εντοπισμένη πέριξ του πυρήνα υπό τη μορφή ημισεληνοειδούς (crescent-like) ή περιπυρηνικού σχηματισμού («ημισεληνοειδές/περιπυρηνικό» πρότυπο) (εικ. 3), και (β) το πρότυπο πυρήνος καρπού («κουκουτσάκι») (stone-like structures): άμορφο βαθυχρωματικό υλικό, ευμέγεθες, σφαιροειδούς σχήματος, εγκλεισμένο εντός κυτταροπλασματικού κυστιδίου (εικ. 4).⁴⁹ Το μέγεθος των βαθυχρωματικών αυτών μορφωμάτων, LC3A θετικών, ποικίλλει σε διάμετρο από 1,2 έως 12 μm, ενώ το κυστιδίο εντός του οποίου εμπεριέχονται ποικίλλει από 1,5 έως 22 μm. Τα περισσότερα, πάντως, πρότυπα του τύπου «πυρήνος καρπού» έχουν, κατά μέσο όρο, διάμετρο 5 μm χωρίς το κυστιδίο, και 10 μm με το κυστιδίο.⁴⁹ Η αξιοπιστία των ευρημάτων αυτών επιβεβαιώθηκε με πολλές εξειδικευμένες μεθόδους, όπως western blotting, κυτταροκαλλιέργειες, νεοπλασματικά σφαιροειδή, ξένα μοσχεύματα, καθώς και ηλεκτρονική μικροσκοπία.⁴⁹

Άλλοι ερευνητές, εξετάζοντας αυτοφαγοσώματα σε εμβρυϊκούς ινοβλάστες, ηπατικά και παγκρεατικά κύτταρα, παρατήρησαν μεγέθη κυ-



Εικόνα 3. «Ημισεληνοειδές/περιπυρηνικό» πρότυπο. Ανοσοϊστοχημική τεχνική, αντίσωμα LC3A. Μεγέθυνση x1000



Εικόνα 4. Πρότυπο πυρήνος καρπού («κουκουτσάκι») (stone-like structures): άμορφο βαθυχρωματικό υλικό, ευμέγεθες, σφαιροειδούς σχήματος, εγκλεισμένο εντός κυτταροπλασματικού κυστιδίου. Ανοσοϊστοχημική τεχνική, αντίσωμα LC3A. Μεγέθυνση x1000

μαινόμενα από 0,5 έως 1,5 μm και έως μικροσκοπικώς ορατά,⁹ ενώ άλλοι, χρησιμοποιώντας ως πειραματόζωα χέλια, διαπίστωσαν διακύμανση μεγεθών από 5 έως 6 μm.⁵⁰

Όλα τα ως άνω πρότυπα, πέραν του ότι είναι ευκόλως διακριτά σε συνήθη απλή μικροσκόπηση, παρουσιάζουν ελάχιστη ή αμελητέα μεταβλητότητα μεταξύ ανεξάρτητων παρατηρητών, καθιστώντας έτσι την πρωτεΐνη LC3A αξιόπιστο δείκτη αυτοφαγικής δραστηριότητας.⁴⁶

6. Αυτοφαγία υπό το πρίσμα της παθογοοανατομικής διερεύνησης

Αν και ο ρόλος της αυτοφαγίας στην αύξηση και εξέλιξη των κακοήθων όγκων φαίνεται να είναι, εν πολλοίς, καθοριστικός, η ακριβής σημασία του φαινομένου στην ιατρική παραμένει υπό διερεύνηση.

Οι Liang et al, μελετώντας καρκινώματα μαστού, μετά από ανοσοϊστοχημική ανίχνευση του γονιδίου *Beclin-1*, συνέδεσαν την απώλεια ή τη μειωμένη έκφραση της διάχυτης κυτταροπλασματικής αντίδρασης με απώλεια των κατασταλτικών λειτουργιών των καρκινικών κυττάρων.⁵¹ Ομοίως, οι Won et al επιβεβαίωσαν τον κατασταλτικό αυτό ρόλο του γονιδίου στην ανάπτυξη καρκίνου του μαστού, όταν παρατήρησαν τη μειωμένη έκφρα-

ση της πρωτεΐνης Beclin-1, με αντίστοιχη αύξηση της έκφρασης της πρωτεΐνης bcl-2, σε ιστικές μικροσυστοιχίες.⁵² Η θετικότητα στην πρωτεΐνη Beclin-1 συσχετίστηκε με πολυμορφισμό των πυρήνων και μιτωτική δραστηριότητα. Ανάλογη μειωμένη έκφραση της πρωτεΐνης Beclin-1 σε αστροκυτταρικούς όγκους και μηνιγγιώματα χαρακτηρίστηκε από τους Miracco et al ως στοιχείο επιθετικής συμπεριφοράς για τους εγκεφαλικούς αυτούς όγκους.⁵³ Μείωση των αυτοφαγικών γονιδίων και της αντίστοιχης αυτοφαγικής δραστηριότητας της Beclin-1 παρατηρήθηκε και σε ηπατοκυτταρικά καρκινώματα.⁵⁴ Επιπλέον, στην ίδια μελέτη υπήρξε συσχέτιση μεταξύ της έκφρασης Beclin-1 και της διαφοροποίησης των όγκων, αν και μόνον επί θετικότητας του αντιαποπτωτικού γονιδίου bcl-xl (έλλειψη αποπτωτικής λειτουργίας). Παραδόξως, οι Ahn et al συσχέτισαν την αυξημένη έκφραση της Beclin-1 σε όγκους στομάχου και παχέος εντέρου με την καρκινογένεση του γαστρεντερικού σωλήνα,⁴² ενώ οι Li et al ανέδειξαν την αυξημένη έκφραση αυτής με ευοίωνη επιβίωση.⁵⁵ Η ένταση της αντίδρασης αυτής, όταν είναι ισχυρή σε σχέση με τους αντίστοιχους φυσιολογικούς ιστούς, όπως π.χ. είναι σε αδενοκαρκινώματα του προστάτη, θεωρήθηκε από τους DiPaola et al απαραίτητη για την επιβίωση των νεοπλασματικών κυττάρων υπό συνθήκες στέρησης θρεπτικών ουσιών.⁵⁶

Άλλοι ερευνητές, όπως οι Fujii et al, χρησιμοποιώντας την πρωτεΐνη LC3, συσχέτισαν την υψηλή κυτταροπλασματική δραστηριότητα της πρωτεΐνης αυτής, αντιστοίχως προς τις περιφερικές περιοχές των όγκων παγκρέατος, με το μέγεθος του όγκου, τις περιοχές νέκρωσης και, κυρίως, με δυσοίωση πρόγνωση.⁴⁷ Η υψηλή κυτταροπλασματική θετικότητα/αντιδραστικότητα του αντισώματος LC3B σε γλοιοβλαστώματα συσχετίστηκε με Karnofsky Performance Scale,⁵⁷ ενώ όμοια ανοσοϊστοχημική αντίδραση των πρωτεϊνών LC3A και LC3B υπήρξε πλέον έντονη σε καρκινικούς παρά φυσιολογικούς ιστούς μαζικού αδένου (ιδιαίτερα η πρωτεΐνη LC3A), χωρίς να καταγραφεί συσχέτιση μεταξύ LC3B και ιστολογικών παραμέτρων.⁵⁸ Στο υλικό μας, υψηλή LC3A αντιδραστικότητα, κατά το πρότυπο της διάχυτης κυτταροπλασματικής χρώσης, συσχετίστηκε σε καρκινώματα μαστού με

υψηλή έκφραση ορμονικών υποδοχέων, οιστρογόνων (ER) και προγεστερόνης (PgR), αλλά όχι με επιβίωση.⁴⁹ Αντίθετα, υψηλή παραπυρηνική χρώση του κυτταροπλάσματος, κατά το ημισεληνοειδές/περιπυρηνικό πρότυπο, όχι απλώς συσχετίστηκε με υψηλή έκφραση ορμονικών υποδοχέων σε καρκινώματα του μαστού αλλά, επιπλέον, συνδέθηκε αντιστρόφως ανάλογα με το μέγεθος του όγκου και ευθέως ανάλογα με ευνοϊκή επιβίωση.⁴⁹ Σε ότι αφορά την αντίδραση LC3A κατά το πρότυπο του «πυρήνος καρπού», αυτό συσχετίστηκε ευθέως ανάλογα με όγκους υψηλού βαθμού κακοηθείας, αντιστρόφως ανάλογα προς τον οιστρογονικό υποδοχέα (ER) και ευθέως ανάλογα με την ελάττωση της μακρόχρονης επιβίωσης.⁴⁹

7. Αυτοφαγία-θέματα μεθοδολογίας

Η κλινική σημασία της αυτοφαγικής δραστηριότητας, τουλάχιστον ως προς το πρότυπο της διάχυτης κυτταροπλασματικής αντίδρασης και τη σχέση της με την πρόγνωση, είναι υπό διερεύνηση. Πρωτίστως θα πρέπει να υπερκερασθεί το έλλειμμα εφαρμογής μιας ομοιόμορφης μεθοδολογίας και η μη εδραίωση παγκοσμίως αποδεκτών κριτηρίων αντιδραστικότητας. Πράγματι, σε ότι αφορά τη μεθοδολογία, ενώ οι περισσότεροι ερευνητές χρησιμοποιούν στις μελέτες τους πλήρεις ιστολογικές τομές,^{46,51,59} ορισμένοι περιορίζονται στην αξιολόγηση των περιφερικών μόνον περιοχών του όγκου, και άλλοι προτιμούν πλακίδια ιστικών μικροσυστοιχιών.^{42,54,56} Τα χρησιμοποιούμενα πρωτογενή αντισώματα, αν και πάντα ειδικά της αυτοφαγίας, είναι διαφορετικά ως προς την αντιγονικότητα (LC3A, LC3B ή Beclin-1)^{42,46,49,51-59} ή την πυκνότητα του διαλύματος, με εύρος που κυμαίνεται από 1:20 έως 1:240.^{42,47,49,53,54,56} Διαφορετικοί είναι, επίσης, οι ιστολογικοί τύποι των όγκων στις διάφορες μελέτες, καθώς και η πρωτοπαθής τους προέλευση – μαστός, στόμαχος, πάγκρεας, εγκέφαλος κ.λπ. – γνωστού όντος ότι η αυτοφαγία είναι οργανο- και τυπο-εξαρτώμενη.^{42,60} Αλλά και τα όρια διαχωρισμού των νεοπλασμάτων σε όγκους υψηλής και χαμηλής αυτοφαγικής αντιδραστικότητας κάθε άλλο παρά είναι σταθερά, καθώς τα κριτήρια διαχωρισμού (ποσοστό κυττάρων με θετική κυτταροπλασματική χρώση, ένταση της χρώσης)

ποικίλλουν, με την κυτταροπλασματική θετικότητα των νεοπλασματικών κυττάρων να κυμαίνεται από 10%,⁵⁴ 30%⁴² έως 50%.^{47,49,54}

Αναφορικά με τα δύο άλλα πρότυπα αυτοφαγικής δραστηριότητας, οι μεταξύ τους διαφορές είναι σαφείς. Έτσι, το «ημισεληνοειδές/περιπυρηνικό» πρότυπο χαρακτηρίζει όγκους χαμηλής αυξητικής ικανότητας και υψηλής ανταπόκρισης στην ορμονική θεραπεία. Προφανώς, η παραπυρηνική αυτή αντίδραση του κυτταροπλάσματος αντιπροσωπεύει πρωτεΐνες Atg απαραίτητες για έναν άθικτο αυτοφαγικό μηχανισμό.²⁵ Η άποψη αυτή ενισχύεται (α) από το γεγονός ότι όμοια πρότυπα ημισεληνοειδούς/περιπυρηνικής διάμορφωσης αναγνωρίζονται όχι μόνο σε κακοήθη κύτταρα αλλά και σε παρακαείμενα μη κακοήθη/«φυσιολογικά» κύτταρα ευρισκόμενα, προφανώς, υπό συνθήκες παρόμοιου stress, και (β) από το ότι οι κακοήθεις όγκοι αυτοί καθ' εαυτοί χαρακτηρίζονται από περίσσεια υποδοχέων ER, PgR και καλή πρόγνωση.

Από την άλλη πλευρά, το ανοσοϊστοχημικό πρότυπο «πυρήνος καρπού», αποτελούμενο προφανώς από την έσω μεμβράνη του αυτοφαγοσώματος, άπεπτα κυτταροπλασματικά συστατικά και υπολείμματα εκφυλισμένων οργανυλλίων, αποτελεί το αποκλειστικό γνώρισμα των κακοήθων όγκων. Το μόρφωμα, μέσου μεγέθους 5 μm,⁴⁹ εμφανίζεται υπό συνθήκες ακραίου stress, όταν η αυξημένη αυτοφαγική διέγερση οδηγεί σε υπερφόρτωση εκφυλισμένων κυτταροπλασματικών συστατικών, εξάντληση λυσοσωματικών ενζύμων ή λυσοσωματικές ενζυματικές ατέλειες^{21,29,30} και, τελικά, στη συσσώρευση περιττών ουσιών και μαζική καταστροφή νεοπλασματικών κυττάρων. Πράγματι, το πρότυπο αυτό φαίνεται να αντιπροσωπεύει μια ελαττωματική αυτοφαγική αντίδραση, ως απόρροια μαζικής αποδόμησης κυτταρικών συστατικών.^{21,29,35,61,62} Το ίδιο πρότυπο εμφανίζει σχέση αντιστρόφως ανάλογη με τον οιστρογονικό υποδοχέα ER και ευθέως ανάλογη με καρκινώματα μαστού χαμηλής διαφοροποίησης – η συνδυασμένη αυτή απώλεια νεοπλασματικής διαφοροποίησης και ανεπαρκούς έκφρασης ορμονικών υποδοχέων αξιολογείται ως ένδειξη επιθετικότητας του όγκου,⁶³ άποψη που επιβεβαιώνεται και από τη μείωση της επιβίωσης των ασθενών.

Ανάλογη ελαττωματική έκφραση της λυσοσωματικής λειτουργίας παρατήρησαν σε ορισμένες κακοήθεις νόσους του ανθρώπου οι Fehrenbacher & Jaattela,⁶⁴ ενώ ο Jain αναγνώρισε αυτοφαγικό κυτταρικό θάνατο σε συνδυασμό με μαζική καταστροφή νεοπλασματικών κυττάρων.⁶⁵

8. Πρώιμα συμπεράσματα

Από τα παραπάνω καθίσταται πλέον σαφές ότι οι πρωτεΐνες LC3A, LC3B και Beclin-1 αποτελούν δείκτες αυτοφαγικής δραστηριότητας οι οποίοι, με τη βοήθεια ανοσοϊστοχημικών τεχνικών, επιτρέπουν τη μελέτη του φαινομένου υπό το φως του απλού μικροσκοπίου.

Ορισμένα μορφολογικά/ανοσοϊστοχημικά πρότυπα της LC3A αυτοφαγίας, όπως η διάχυτη χρώση του κυτταροπλάσματος και το «ημισεληνοειδές/περιπυρηνικό» πρότυπο, είναι κοινά σε νεοπλασματικούς και μη νεοπλασματικούς ιστούς, σχετιζόμενα με την έκφραση ορμονικών υποδοχέων (υψηλή απάντηση των όγκων σε ορμονικούς χειρισμούς;) και καλή πρόγνωση.

Άλλα πρότυπα, όπως εκείνο του «πυρήνος καρπού», υποκρύπτοντα, προφανώς, έναν ανωμάλως ανταποκρινόμενο ή ρυθμιζόμενο αυτοφαγικό μηχανισμό, παρατηρούνται κατ' αποκλειστικότητα σε κακοήθεις όγκους και συνδέονται με επιθετική βιολογική συμπεριφορά.

Κατ' ακολουθία, η αυτοφαγία, ως θεμελιώδης βιολογική διαδικασία, εμφανίζει, κατά τη διάρκεια εξέλιξης ενός όγκου, κατασταλτικές ή προαγωγικές ιδιότητες, ανάλογα με το χρόνο εκδήλωσης (πρώιμα ή όψιμα στάδια) και τις τοπικές περιβαλλοντικές συνθήκες.⁶⁶ Συγκεκριμένα, χαμηλή αυτοφαγική δραστηριότητα φαίνεται να προάγει την οικονομία και την επιβίωση φυσιολογικών και νεοπλασματικών κυττάρων, ενώ υπερδραστηριότητα του φαινομένου επάγει τον κυτταρικό θάνατο.⁴⁷

Οπωσδήποτε, απαιτείται περαιτέρω επιστημονική προσπάθεια προκειμένου να διασαφηνισθούν και νέες άγνωστες πτυχές του φαινομένου της αυτοφαγίας, όπως η ακριβής σημασία της στη ρύθμιση της αύξησης και της εξέλιξης του καρκίνου, και ο καθορισμός της απάντησης των νεοπλασματικών κυττάρων στην αντικαρκινική θεραπεία.⁶⁷

Ανάλυση άρθρου

1. Folkman J. What is the evidence that tumors are angiogenesis-dependent? *J Natl Cancer Inst* 1990, 82:4–6
2. Giatromanolaki A, Sivridis E, Koukourakis MI. Tumour angiogenesis:vascular growth and survival. *APMIS* 2004, 112:431–40
3. Sivridis E, Giatromanolaki A, Koukourakis MI. The vascular network of tumours-what is it not for? *J Pathol* 2003, 201:173–80
4. DeBerardinis RJ, Lum JJ, Hatzivassiliou G et al. The biology of cancer. Metabolic reprogramming fuels cell growth and proliferation. *Cell Metab* 2008, 7:11–20
5. Ganapathy V, Thangaraju M, Prasad PD. Nutrient transporters in cancer: Relevance to Warburg hypothesis and beyond. *Pharmacol Ther* 2009, 121:29–40
6. Bursch W, Ellinger A, Gerner C et al. Programmed cell death (PCD). Apoptosis, autophagic PCD, or others? *Ann N Y Acad Sci* 2000, 926:1–12
7. Viktorsson K, Lewensohn R, Zhivotovsky B. Apoptotic pathways and therapy resistance in human malignancies. *Adv Cancer Res* 2005, 94:143–196
8. Shintani T, Klionsky DJ. Autophagy in health and disease:a double-edged sword. *Science* 2004, 306:990–995
9. Mizushima N, Ohsumi Y, Yoshimori T. Autophagosome formation in mammalian cells. *Cell Struct Funct* 2002, 27: 421–429
10. Yorimitsu T, Klionsky DJ. Autophagy: Molecular machinery for self eating. *Cell Death Differ* 2005, 12:1542–1552
11. Edinger AL, Thompson CB. Defective autophagy leads to cancer. *Cancer Cell* 2003, 4:422–424
12. Eisenberg-Lerner A, Kimchi A. The paradox of autophagy and its implication in cancer etiology and therapy. *Apoptosis* 2009, 14:376–391
13. Levine B, Yuan J. Autophagy in cell death:an innocent convict? *J Clin Invest* 2005, 115:2679–2688
14. Locopo N, Fanelli M, Gasparini G. Clinical significance of angiogenic factors in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1998, 52:159–173
15. Giatromanolaki A, Harris AL. Tumour hypoxia, hypoxia signaling pathways and hypoxia inducible factor expression in human cancer. *Anticancer Res* 2001, 21:4317–4324
16. Koukourakis MI, Manolas C, Minopoulos G et al. Angiogenesis relates to estrogen receptor negativity, c-erbB-2 overexpression and early relapse in node-negative ductal carcinoma of the breast. *Int J Surg Pathol* 2003, 11:29–34
17. Giatromanolaki A, Sivridis E, Simopoulos C et al. Differential assessment of angiogenic activity and of vascular survival ability (VSA) in breast cancer. *Clin Exp Metastasis* 2002, 19:673–679
18. Airley RE, Mobasher A. Hypoxic regulation of glucose transport, anaerobic metabolism and angiogenesis in cancer: novel pathways and targets for anticancer therapeutics. *Chemotherapy* 2007, 53:233–256
19. Koukourakis MI, Pitiakoudis M, Giatromanolaki A et al. Oxygen and glucose consumption in gastrointestinal adenocarcinomas:correlation with markers of hypoxia, acidity and anaerobic glycolysis. *Cancer Sci* 2006, 97:1056–1060
20. Mortimore GE, Poso AR. Intracellular protein catabolism and its control during nutrient deprivation and supply. *Annu Rev Nutr* 1987, 7:539–564
21. Martinet W, De Meyer GRY, Andries L et al. *In situ* detection of starvation-induced autophagy. *J Histochem Cytochem* 2006, 54:85–96
22. Kuma A, Matsui M, Mizushima N. LC3, an autophagosome marker, can be incorporated into protein aggregates independent of autophagy. Caution in the interpretation of LC3 localization. *Autophagy* 2007, 3:323–328
23. Yen WL, Klionsky DJ. Atg27 is a second transmembrane cycling protein. *Autophagy* 2007, 3:254–256
24. Reggiori F, Tucker KA et al. The Atg1-Atg13 complex regulates Atg9 and Atg23 retrieval transport from the pre-autophagosomal structure. *Dev Cell* 2004, 6:79–90
25. Webber JL, Young ARJ, Tooze SA. Atg9 trafficking in mammalian cells. *Autophagy* 2007, 3:54–56
26. Edinger AL, Thompson CB. Defective autophagy leads to cancer. *Cancer Cell* 2003, 4:422–424
27. He C, Klionsky DJ. Atg9 trafficking in autophagy-related pathways. *Autophagy* 2007, 3:71–274
28. Bhattacharyya TK, Buttler DG. Ultrastructure of the adrenocortical homologue in dexamethasone-treated eels. *J Anat* 1980, 130:323–332
29. Fedorko M. Effect of chloroquine on morphology of cytoplasmic granules in maturing human leukocytes-an ultrastructural study. *J Clin Investigation* 1967, 12:1932–1942
30. Hickman S, Neufeld EF. A hypothesis for I-cell disease: Defective hydrolases that do not enter lysosomes. *Bioch Biophys Res Comm* 1972, 49:992–999
31. Martinet W, De Meyer GRY, Andries L et al. Detection of autophagy in tissue by standard immunohistochemistry. *Autophagy* 2006, 2:55–57
32. Kabeya Y, Mizushima N, Ueno T et al. LC3, a mammalian homologue of yeast Apg8p, is localized in autophagosome membranes after processing. *EMBO J* 2000, 19:5720–5728
33. Mizushima N. Methods for monitoring Autophagy. *Int J Biochem Cell Biol* 2004, 36:2491–2502
34. Motyl T, Gajkowska B, Zarzynska J et al. Apoptosis and autophagy in mammary gland remodelling and breast cancer chemotherapy. *J Physiol Pharmacol* 2006, 57(Supp 7):17–32
35. Legakis JE, Yen Wei-Lien, Klionsky DJ. A cycling protein complex required for selective autophagy. *Autophagy* 2007, 3:422–432
36. Klionsky DJ, Cregg JM, Dunn WA Jr et al. A unified nomenclature for yeast autophagy-related genes. *Dev Cell* 2003, 5:539–545
37. Yen WL, Klionsky DJ. Atg27 is a second transmembrane cycling protein. *Autophagy* 2007, 3:254–256
38. Karantza-Wadsworth V, White E. Role of autophagy in breast cancer. *Autophagy* 2007, 3:610–613
39. Kametaka S, Okano T, Ohsumi M et al. Apg14p and Apg6/Vps30p form a protein complex essential for autophagy in the yeast, *Saccharomyces cerevisiae*. *J Biol Chem* 1998, 273:22284–22291
40. Liang XH, Yu J, Brown K et al. Beclin 1 contains a leucine-rich nuclear export signal that is required for its autophagy and tumor suppressor function. *Cancer Res* 2001, 61:3443–3449
41. Aita VM, Liang XH, Murty VV et al. Cloning and genomic organization of beclin 1, a candidate tumor suppressor gene on chromosome 17q21. *Genomics* 1999, 59:59–65

42. Ahn CH, Jeong EG, Lee JW et al. Expression of beclin-1, an autophagy-related protein, in gastric and colorectal cancers. *APMIS* 2007, 115:1344–1349
43. Yue Z, Jin S, Yang C et al. Beclin 1, an autophagy gene essential for early embryonic development, is a haploinsufficient tumor suppressor. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003, 100:15077–15082
44. Qu X, Yu J, Bhagat G et al. Promotion of tumorigenesis by heterozygous disruption of the beclin 1 autophagy gene. *J Clin Invest* 2003, 112:1809–1820
45. Kabeya Y, Mizushima N, Ueno T et al. LC3, a mammalian homologue of yeast Apg8p, is localized in autophagosomal membranes after processing. *EMBO J* 2000, 19:5720–5728
46. He H, Dang Y, Dai F et al. Post-translational modifications of three members of the human MAP1LC3 family and detection of a novel type of modification for MAP1LC3B. *J Biol Chem* 2003, 278:29278–29287
47. Fujii S, Mitsunaga S, Yamazaki M et al. Autophagy is activated in pancreatic cancer cells and correlates with poor patient outcome. *Cancer Sci* 2008, 99:1813–1819
48. Pirtoli L, Cevenini G, Tini P et al. The prognostic role of beclin 1 protein expression in high-grade gliomas. *Autophagy* 2009, 5:930–936
49. Sivridis E, Koukourakis MI, Zois C et al. LC3A-positive light microscopy-detected patterns of autophagy and prognosis in operable breast carcinomas. *Am J Pathol* 2010, (accepted for publication)
50. Bhattacharyya TK, Buttler DG. Ultrastructure of adrenocortical homologue in dexamethasone-treated eels. *J Anat* 1980, 130:323–332
51. Liang XH, Jackson S, Seaman M et al. Induction of autophagy and inhibition of tumorigenesis by beclin 1. *Nature* 1999, 402:672–676
52. Won KY, Kim GY, Kim YW et al. Clinicopathologic correlation of beclin-1 and bcl-2 expression in human breast cancer. *Hum Pathol* 2010, 41:107–112
53. Miracco C, Cosci E, Oliveri G et al. Protein and mRNA expression of autophagy gene Beclin 1 in human brain tumours. *Int J Oncol* 2007, 30:429–436
54. Ding ZB, Shi YH, Zhou J et al. Association of autophagy defect with a malignant phenotype and poor prognosis of hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 2008, 68:9167–9175
55. Li BX, Li CY, Peng RQ et al. The expression of beclin 1 is associated with favorable prognosis in stage III/IV colon cancers. *Autophagy* 2009, 5:303–306
56. DiPaola RS, Dvorzhinski D, Thalasila A et al. Therapeutic starvation and autophagy in prostate cancer: a new paradigm for targeting metabolism in cancer therapy. *Prostate* 2008, 68:1743–1752
57. Aoki H, Kondo Y, Aldape K et al. Monitoring autophagy in glioblastoma with antibody against isoform B of human microtubule-associated protein 1 light chain 3. *Autophagy* 2008, 4:467–475
58. Othman EQ, Kaur G, Mutee AF et al. Immunohistochemical expression of MAP1LC3A and MAP1LC3B protein in breast carcinoma tissues. *J Clin Lab Anal* 2009, 23:249–258
59. Sato K, Tsuchihara K, Fujii S et al. Autophagy is activated in colorectal cancer cells and contributes to the tolerance to nutrient deprivation. *Cancer Res* 2007, 67:9677–9684
60. Mizushima N, Yamamoto A, Matsui M et al. *In vivo* analysis of autophagy in response to nutrient starvation using transgenic mice expressing a fluorescent autophagosomal marker. *Mol Biol Cell* 2004, 15:1101–1111
61. Novikoff AB, Shin WY. Endoplasmic reticulum and autophagy in rat hepatocytes. *Proc Nat Acad Sci* 1978, 75:5039–5042
62. Miyata S, Takemura G, Kawase Y et al. Autophagic cardiomyocyte death in cardiomyopathic hamsters and its prevention by granulocyte colony-stimulating factor. *Am J Pathol* 2006, 168:386–397
63. Vincent RA, Jr, Spicer SS. Giant dense bodies in fibroblasts cultured from beige mice with Chediak-Higashi syndrome. *Am J Pathol* 1981, 105:270–278
64. Fehrenbacher N, Jäättelä M. Lysosomes as targets for cancer therapy. *Cancer Res* 2005, 65:2993–2995
65. Jain RK. Molecular regulation of vessel maturation. *Nat Med* 2003, 9:685–693
66. Klionsky DJ. The molecular machinery of autophagy. Unanswered questions. *J Cell Sci* 2005, 118:7–18
67. Hippert MM, O'Toole PS, Thorburn A. Autophagy in cancer: good, bad, or both? *Cancer Res* 2006, 66:9343–9351

Υποβλήθηκε 10.10.2009

Εγκρίθηκε 12.11.2009

Ιατρική 2009, 96(6):475–481

Iatriki 2009, 96(6):475–481

Επί αιτιολογίας βλάβης ίσως επιβεβαιώνεται ο ρόλος των

Π. Παπαγιώργης,¹ Σ. Τσελένη,² Ν. Νικητέας³

¹Χειρουργικό Τμήμα, Ιατρικό Κέντρο Αθηνών, ²Παθολογοανατομικό Εργαστήριο, Ιατρική Σχολή Αθηνών, ³Β' Χειρουργική Προπαιδευτική Κλινική, «Λαϊκό» Νοσοκομείο Αθηνών, Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Με δεδομένη την υψηλή συχνότητα και θνητότητα του καρκίνου του παχέος εντέρου στις Δυτικές χώρες, η ανάγκη καθορισμού αξιόπιστων προγνωστικών δεικτών έχει οδηγήσει σε εκτεταμένες μελέτες πληθώρας παραμέτρων. Κλινικοπαθολογικοί, ιστολογικοί, περιεγχειρητικοί και αμιγώς κλινικοί παράγοντες έχουν προταθεί, ενώ τα τελευταία χρόνια το ενδιαφέρον έχει στραφεί στους μοριακούς (γενετικούς) παράγοντες. Οι τελευταίοι περιλαμβάνουν ένα ευρύτατο φάσμα δεικτών, όπως τους σχετιζόμενους με τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, την απόπτωση, τα ογκογονίδια και τα κατασταλτικά γονίδια, τη μικροδορυφορική αστάθεια του DNA, το καθεστώς πλοειδικότητας του όγκου κ.ά. Με εξαίρεση το καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο (CEA), που έχει καθιερωθεί σαν δείκτης μετεγχειρητικής παρακολούθησης και ανταπόκρισης στη χημειοθεραπεία, κανένας άλλος μοριακός παράγοντας δεν προσφέρεται μέχρι στιγμής για κλινική αξιοποίηση. Επίσης, η προγνωστική σημασία της εντόπισης του πρωτοπαθούς όγκου (ιδιαιτέρως μεταξύ δεξιού και αριστερού τμήματος) δεν έχει ακόμη σαφώς καθοριστεί, αν και οι δυο κατηγορίες διαφέρουν σε μια σειρά κλινικών, ιστολογικών και γενετικών χαρακτηριστικών που πιθανότατα συσχετίζονται με την έκβαση. Συμπερασματικά, το στάδιο της νόσου με τις επιμέρους συνιστώσες του (τοιχωματική επέκταση, διήθηση λεμφαδένων, μεταστάσεις) εξακολουθούν να καθορίζουν την έκβαση της νόσου και την ακολουθούμενη θεραπευτική στρατηγική στην παρούσα φάση, αν και διαφαίνονται προοπτικές κλινικών εφαρμογών και για άλλες παραμέτρους.

Λέξεις ευρετηρίου Προγνωστικοί παράγοντες, παχύ έντερο, στάδιο νόσου, βαθμός διαφοροποίησης, εντόπιση όγκου, μοριακοί δείκτες.

Αλληλογραφία: Π. Παπαγιώργης, Νεοσοίκων 35, 185 36 Πειραιάς, e-mail: entos_1@yahoo.gr

Prognostic factors in colorectal cancer

P. Papagiorgis,¹ S. Tseleni,² N. Nikiteas³

¹Department of Surgery, Athens Medical Center, ²Department of Pathology, Athens Medical School, ³2nd Surgical Propedeutic Department, "Laiko" Hospital, Athens Medical School

ABSTRACT The high incidence and mortality rates of colorectal cancer in Western countries underline the need for an accurate identification of reliable prognostic factors. Several parameters have been extensively studied, including clinicopathological, histological and surgery-related factors. Lately, research has been focused on the molecular biology field, examining a broad spectrum of markers, including those associated with cell proliferation or apoptosis, oncogenes and tumor suppressor genes, microsatellite instability (MSI), tumor ploidy status etc. For now, none of these molecular markers (with the exception of carcinoembryonic antigen-CEA, being an established marker for postoperative follow-up and response of metastatic disease to chemotherapy) has been recommended for clinical application. Moreover, the variability in the prognostic significance according to tumor location (i.e. proximal versus distal cancers) is rather unclear, although these particular tumor categories differ in clinical, histological and genetic features – potentially affecting the outcome. In conclusion, the stage of the disease and its particular components (intramural spread, nodal involvement and distant metastases) remain the most important prognostic determinants, also addressing patient stratification for adjuvant therapy, although prospects for potential clinical applications of other parameters are visible.

Key words Prognostic factors, colon, stage of disease, grade, tumor location, molecular markers.

Αλληλογραφία: P. Papagiorgis, 35 Neosikon street, GR-185 36 Piraeus, Greece, e-mail: entos_1@yahoo.gr

1. Εισαγωγή

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου είναι από τους συχνότερους στις Δυτικές χώρες (μαζί με εκείνους του πνεύμονα, του μαστού και του προστάτη). Κατέχει τη δεύτερη θέση μετά από τον καρκίνο του πνεύμονα σαν αιτία θανάτου από κακοήθη νεοπλασμάτα, για το σύνολο του πληθυσμού, σε αυτές τις χώρες. Κατά φύλο, στους μεν άνδρες έρχεται επίσης δεύτερος σε θνητότητα μετά τον καρκίνο του πνεύμονα, ενώ στις γυναίκες είναι τρίτος μετά από τους καρκίνους του πνεύμονα και του μαστού.¹⁻³

Η μέση πιθανότητα νόσησης ενός ατόμου στις ΗΠΑ κατά τη διάρκεια της ζωής του υπολογίζεται σε 4% (1/25).³ Βέβαια, είναι γνωστό ότι η πιθανότητα αυτή αυξάνεται με την ηλικία και υπολογίζεται ότι η ετήσια επίπτωση της νόσου είναι υπερδεκαπλάσια στην ηλικία των 80 ετών, συγκρινόμενη με αυτή των 50 ετών.¹

Με βάση τα πιο πάνω ζοφερά επιδημιολογικά στοιχεία, γίνεται αντιληπτή η σημασία του προσδιορισμού των παραμέτρων εκείνων που επηρεάζουν την έκβαση της νόσου. Πληθώρα τέτοιων παραγόντων έχουν μελετηθεί και προταθεί τα τελευταία χρόνια αλλά και παλαιότερα.

2. Κλινικοπαθολογοανατομικοί παράγοντες

2.1. Στάδιο νόσου (Clinicopathological staging)

Θεωρείται ο σημαντικότερος προγνωστικός παράγοντας για τον καρκίνο του παχέος εντέρου, ο οποίος και ουσιαστικά καθορίζει τα ποσοστά επιβίωσης μετά από χειρουργική εκτομή του πρωτοπαθούς όγκου^{1,4-6} (πίν. 1).

Η σταδιοποίηση βασίζεται σε ένα συνδυασμό κλινικών και ιστολογικών χαρακτηριστικών του καρκίνου, όπως είναι ο βαθμός (ή έκταση) διήθησης του εντερικού τοιχώματος, η επέκταση στους λεμφαδένες και οι μεταστάσεις σε ενδοκοιλιακά ή εξωκοιλιακά όργανα. Από τα ανωτέρω, η λεμφαδενική επέκταση και ιδιαίτερα ο αριθμός των διηθουμένων λεμφαδένων φαίνεται να έχουν βαρύνουσα προγνωστική σημασία για τη μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών, που τελικά υποβάλλονται σε θεραπευτική επέμβαση.⁷⁻⁹ Τα επικρατέστερα συστήματα σταδιοποίησης είναι η κλασική κατά Dukes¹⁰

Πίνακας 1. Ποσοστά πενταετούς επιβίωσης καρκίνου παχέος εντέρου ανά στάδιο νόσου

Στάδιο (κατά Dukes)	Μέση επιβίωση*(%)
A	80
B	60
C	30
D	5
Σύνολο (όλα τα στάδια)	
Ανεξαρτήτως θεραπείας (θεραπευτική επέμβαση, παρηγορική επέμβαση, ανεγχείρητο)**	35
Μετά από θεραπευτική επέμβαση***	55

* Στοιχεία προερχόμενα από πολλές σειρές

** Περίπου 10% του συνόλου των ασθενών έχουν μη εξαιρέσιμους όγκους, ενώ άλλοι 20% εμφανίζουν απομακρυσμένες μεταστάσεις (κυρίως ηπατικές)

*** Θεραπευτική επέμβαση γίνεται περίπου στο 70% των ασθενών
Διαμορφωμένο με βάση στοιχεία από: Chang et al. In: *Way's and Doherty's Current Surgical Diagnosis and Treatment*. 11th ed. (Chapter 31), 2003:716-725

και η νεότερη της TNM¹¹ (που εξετάζει αναλυτικά τόσο το βαθμό τοιχωματικής επέκτασης του όγκου όσο και τον αριθμό διηθουμένων λεμφαδένων). Οι δύο σταδιοποιήσεις και η μεταξύ τους αντιστοιχία εκτίθενται στον πίνακα 2. Με βάση αυτή την αναλυτικότερη περιγραφή των επιμέρους συνιστωσών του σταδίου κατά TNM, διαπιστώνεται μία ευρύτατη διακύμανση των ποσοστών 5ετούς επιβίωσης, π.χ. στο στάδιο I (Tis, T1, T2), που αντιστοιχεί στο στάδιο A κατά Dukes, παρατηρείται ποσοστό 5ετούς επιβίωσης 80-95%, ενώ στο στάδιο III (N1, N2, N3), που αντιστοιχεί στο C κατά Dukes, τα συγκεκριμένα ποσοστά κυμαίνονται από 25-60%.⁹

Παρά την αναμφισβήτητη υπεροχή του όσον αφορά την εκτίμηση της εξέλιξης και επακόλουθης έκβασης της νόσου, ωστόσο το στάδιο είναι ένας σχετικά αδρός προγνωστικός δείκτης, χωρίς δυνατότητα επιλεκτικής εξατομίκευσης περιπτώσεων εφαρμογής συμπληρωματικών θεραπειών, ιδιαίτερα της ενισχυτικής χημειοθεραπευτικής αγωγής. Έχει διαπιστωθεί ότι σε ασθενείς με στάδιο B κατά Dukes (στους οποίους γενικώς δεν συνιστάται χημειοθεραπεία) υπάρχει ένα ποσοστό περιπτώσεων που τελικά εμφανίζουν υποτροπή και πιθανότατα θα είχαν ωφεληθεί από τη χορήγησή της. Αντίθετα, σχεδόν το 60% των ασθενών με στάδιο C (στους οποίους συνήθως συνιστάται χημειοθε-

Πίνακας 2. Συνδυασμός σταδιοποιήσεων TNM και Dukes

Στάδιο TNM	T Τοιχωματική επέκταση όγκου	N Λεμφαδενική επέκταση	M Μεταστάσεις	Στάδιο Dukes
0	Tis	N ₀	M ₀	A Καρκίνος εντός του εντερικού τοιχώματος
I	T ₁ , T ₂	N ₀	M ₀	B Καρκίνος διασπών τον ορογόνο και επεκτεινόμενος σε παρακείμενους ιστούς
II	T ₃ , T ₄	N ₀	M ₀	
III	Οποιοδήποτε T	N ₁ , N ₂ , N ₃	M ₀	C Καρκίνος που επινέμεται τους λεμφαδένες
IV	Οποιοδήποτε T	Οποιοδήποτε N	M ₁	D Μεταστάσεις σε απομακρυσμένα όργανα

Πρωτοπαθής όγκος T:

Tis: Ενδοβλεννογόνιος καρκίνος, T1: Καρκίνος διηθών τον υποβλεννογόνο, T2: Καρκίνος διηθών τον μυϊκό χιτώνα, T3: Καρκίνος διηθών τον ορογόνο, T4: Καρκίνος διηθών το σπλαχνικό περιτόναιο, παρακείμενους ιστούς και όργανα

Λεμφαδένες N:

N0: Χωρίς λεμφαδενική επέκταση, N1: Επέκταση καρκίνου σε 1-3 λεμφαδένες, N2: Επέκταση σε 4 ή περισσότερους επιχώριους λεμφαδένες, N3: Επέκταση έστω και σε ένα λεμφαδένα κατά μήκος μεγάλου αγγείου

Μεταστάσεις M:

M0: Χωρίς μεταστάσεις, M1: Μεταστάσεις σε οποιοδήποτε απομακρυσμένο όργανο

ραπεία) δεν εμφανίζουν υποτροπή μετά από θεραπευτική χειρουργική επέμβαση και επομένως υπερθεραπεύονται.^{7,8}

Κατά συνέπεια, είναι εμφανής η ανάγκη ανεύρεσης και εφαρμογής και άλλων προγνωστικών δεικτών, που σε συνδυασμό με το στάδιο θα καθορίζουν ακριβέστερα τους ασθενείς εκείνους που χρήζουν συμπληρωματικής αγωγής (χημειοθεραπευτικής ή ακτινοθεραπευτικής).

3. Ιστολογικοί παράγοντες (μικροσκοπική εικόνα)

Τα μικροσκοπικά χαρακτηριστικά του όγκου θεωρείται ότι επηρεάζουν την πρόγνωση, όπως:

– Ο βαθμός κυτταρικής διαφοροποίησης (Grade): οι καλύτερα διαφοροποιημένοι όγκοι έχουν συνήθως καλύτερη έκβαση.^{4,12,13}

Αντίθετα, τα ακόλουθα θεωρείται ότι συμβαδίζουν με δυσμενέστερη πρόγνωση:¹³

- Διήθηση φλεβικών και λεμφικών αγγείων
- Παρουσία καρκινικών κυττάρων στον περιστρωματικό χώρο
- Βλεννώδη αδενοκαρκινώματα
- Αδενοκαρκινώματα με κύτταρα δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου.

Ωστόσο, τα περισσότερα από αυτά τα χαρακτηριστικά, και ιδιαίτερα ο βαθμός κακοήθειας (Grade), δεν φαίνεται να αποτελούν ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες, καθώς ασκούν την επίδρασή τους στην έκβαση της νόσου κυρίως μέσω της συσχέτισής τους με το στάδιο.^{4,5} Π.χ. οι περισσότεροι καλά διαφοροποιημένοι όγκοι παρατηρούνται στα στάδια A και B, δηλαδή σε μη προχωρημένη νόσο. Αντίθετα, οι πτωχά διαφοροποιημένοι καρκίνοι εμφανίζονται κυρίως στα στάδια C και D, δηλαδή σε μεταστατική νόσο.^{4,13}

Εξάιρεση ενδεχομένως αποτελεί η διήθηση φλεβικών και λεμφικών αγγείων, που εμφανίζει ανεξάρτητη δυσμενή προγνωστική επίπτωση.⁵

4. Κλινικοί παράγοντες

Η πρόγνωση φαίνεται να επιβαρύνεται^{1,5,6,14} από κλινική εκδήλωση με επιπλοκές, όπως:

- Εντερική απόφραξη (συνηθέστερη σε όγκους του αριστερού τμήματος)
- Διάτρηση του εντέρου.

Η επιβάρυνση οφείλεται κατά κύριο λόγο στο γεγονός ότι οι συγκεκριμένες καταστάσεις συσχετίζονται με μεγαλύτερη έκταση της νόσου και δευτερευόντως στην αυξημένη περιεγχειρητική και μετεγχειρητική τους θνητότητα.^{1,5}

5. Περιεχειρητικοί παράγοντες

- Ο αριθμός των μεταγίσεων κατά τη χειρουργική επέμβαση φαίνεται, σύμφωνα με κάποιες εργασίες, να επηρεάζει δυσμενώς την πρόγνωση.¹⁵ Δεν υπάρχει ομοφωνία επί του θέματος και είναι πιθανό η τυχόν δυσμενέστερη έκβαση να μην σχετίζεται με τις μεταγίσεις αλλά με την ίδια τη νεοπλασία, η οποία μπορεί να είναι εκτεταμένη και η εξαίρεσή της δυσχερέστερη, επομένως να απαιτούνται περισσότερες μεταγίσεις.
- Ο αριθμός των εξεταζομένων λεμφαδένων στο χειρουργικό παρασκεύασμα φαίνεται επίσης να συσχετίζεται με την πρόγνωση. Εξέταση πλέον των 12 λεμφαδένων φαίνεται να συνοδεύεται από βελτιωμένη έκβαση, είτε επειδή επιτρέπει ακριβέστερη σταδιοποίηση (και επακόλουθη καλύτερη επιλογή ασθενών για χημειοθεραπεία) είτε (και) επειδή υποδηλώνει καλύτερη χειρουργική τεχνική και εμπειρία.¹⁶

6. Επιδημιολογικοί παράγοντες

Ορισμένες μελέτες αναφέρουν χειρότερη πρόγνωση της νόσου σε πληθυσμούς χαμηλής εισοδηματικής στάθμης, στους οποίους δεν παρατηρείται μόνο εκδήλωση της νεοπλασίας σε προχωρημένη μορφή, αλλά, επίσης, και δυσμενέστερη έκβαση, ξεχωριστά κατά στάδιο, συγκρινόμενοι με πληθυσμούς υψηλότερου εισοδήματος. Δεν υπάρχει επί του παρόντος επαρκής ερμηνεία για τις συγκεκριμένες παρατηρήσεις.^{1,4}

7. Μοριακοί-γενετικοί παράγοντες

Μεγάλος αριθμός μοριακών παραγόντων μελετάται τα τελευταία χρόνια και έχει επιχειρηθεί η συσχέτισή τους με την πρόγνωση του καρκίνου του παχέος εντέρου. Αν και αρκετοί συγγραφείς έχουν καταδείξει τέτοιες συσχετίσεις για ορισμένους παράγοντες, ωστόσο η έρευνα μέχρι στιγμής δεν έχει ολοκληρωθεί μέχρι του σημείου που να επιτρέπει ενσωμάτωση κάποιων δεικτών στην καθημερινή κλινική πρακτική.^{9,17,18}

Εξαίρεση αποτελεί το *καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο* (CEA), το οποίο φαίνεται να έχει καθιερωθεί σαν εύχρηστος και απλός δείκτης μετεχειρητικής παρακολούθησης, τόσο για την ανίχνευση υπο-

τροπών ή μεταστάσεων, όσο και για την εκτίμηση της ανταπόκρισης στη χημειοθεραπευτική αγωγή (επί διαπιστωμένων μεταστάσεων). Προοδευτικά αυξανόμενα ή επίμονα υψηλά επίπεδα CEA υποδηλώνουν είτε πιθανή επανεμφάνιση της νόσου είτε πτωχή ανταπόκριση στη χορηγούμενη αγωγή.^{1,19} Επίσης, αντίστοιχες υψηλές τιμές προεχειρητικά φαίνεται να συσχετίζονται με δυσμενή πρόγνωση.⁵

Για περιγραφικούς λόγους, οι μελετώμενοι δείκτες (εκτός του CEA) μπορούν να διακριθούν στις παρακάτω κατηγορίες:¹⁷

- Δείκτες κυτταρικού πολλαπλασιασμού (Ki-67)²⁰⁻²²
- Παράγοντες επηρεάζοντες την κυτταρική απόπτωση: Bcl-2 (αναστολέας απόπτωσης), BAX (προάγει την απόπτωση) κ.ά.²³⁻²⁵
- Ογκογονίδια (K-ras)^{26,27}
- Κατασταλτικά του όγκου γονίδια (DCC, p53) και απώλεια ετεροζυγωτίας (LOH)²⁸⁻³¹
- Αυξητικοί παράγοντες (EGFR)³²⁻³⁴
- Μικροδορυφορική αστάθεια του DNA (microsatellite instability-MSI)³⁵⁻³⁷
- Δείκτες διήθησης/μετάστασης (μεταλλοπρωτεϊνάσες στρώματος,³⁸ μόρια σχετιζόμενα με το πλάσμινογόνο)³⁹
- Η θυμιδική συνθετάση (TS)^{21,40,41}
- Δείκτες αγγειογένεσης (δείκτες μέτρησης αριθμού μικροαγγείωσης καθώς και ο VEGF).^{42,43}
- Το καθεστώς πλοειδικότητας του όγκου. Οι διπλοειδικοί όγκοι φαίνεται να εμφανίζουν σαφώς καλύτερη πρόγνωση συγκρινόμενοι με τους ανευπλοειδικούς,⁴⁴⁻⁴⁶ χωρίς να υπάρχουν επί του παρόντος οριστικά συμπεράσματα.¹⁹

Η κλινική αξιοποίηση τυχόν συσχέτισης δεικτών με την πρόγνωση εξαρτάται από παράγοντες όπως η μεθοδολογία και το υλικό των συγκεκριμένων μελετών, αλλά και από τα χαρακτηριστικά του δείκτη (π.χ. η παρατηρούμενη συχνότητα έκφρασης του στον καρκίνο). Η ανοσοϊστοχημεία- συνήθης μέθοδος προσδιορισμού πολλών δεικτών- περιλαμβάνει σημαντικά ποσοστά ψευδώς θετικών και αρνητικών ευρημάτων (δηλαδή είτε θετική χρώση σε απουσία γονιδιακής μεταβολής, είτε αδυναμία ανίχνευσης υπάρχουσας μεταβολής). Παράλληλα, δεν έχουν

καθοριστεί κοινώς αποδεκτά όρια με βιολογική σημασία στην ανοσοϊστοχημική έκφραση ενός δείκτη (Cut off levels). Η θεωρούμενη ως πλέον αξιόπιστη μέθοδος της *μοριακής ανάλυσης του DNA* –με την οποία ανιχνεύονται άμεσα οι γονιδιακές μεταβολές– επηρεάζεται από παράγοντες που σχετίζονται με την εφαρμοζόμενη τεχνική αλλά και το εξεταζόμενο υλικό. Επίσης, δεν έχουν όλες οι ανιχνευόμενες μεταλλάξεις βιολογική σημασία.^{9,17,18}

Πέραν τούτου, η γενική συσχέτιση ενός δείκτη με την πρόγνωση δεν είναι κλινικά εύχρηστη αν δεν συνοδεύεται με αποδείξεις της προγνωστικής της επίπτωσης σε συγκεκριμένη ομάδα ασθενών, δηλαδή αυτούς με νόσο Dukes B, στους οποίους συνήθως τίθεται το ερώτημα της ενισχυτικής χημειοθεραπευτικής αγωγής. Για να αποδειχθεί όμως στατιστικά μία τέτοια συσχέτιση, προφανώς απαιτείται σημαντικός αριθμός περιστατικών (συνολικός, αλλά κυρίως και της συγκεκριμένης ομάδας), μία προϋπόθεση που δεν τηρείται σε αρκετές εργασίες (συνήθως αναδρομικές), όπως επισημαίνουν οι Graziano & Cascinu στη σχετική ανασκόπησή τους.¹⁷

Θα πρέπει επίσης να γίνεται διάκριση ανάμεσα σε παραμέτρους που σχετίζονται με την έκβαση (μετά από δυναμικά θεραπευτική επέμβαση), ανεξαρτήτως περαιτέρω θεραπευτικών χειρισμών όπως χημειοθεραπευτική αγωγή ή ακτινοθεραπεία (prognostic markers) και σε παράγοντες που σχετίζονται με την ανταπόκριση σε αυτούς τους χειρισμούς (predictive markers). Πάντως τα όρια μεταξύ των δυο κατηγοριών είναι συχνά ασαφή και σε ορισμένες περιπτώσεις αντιφατικά.^{9,18}

Η πολυπλοκότητα του θέματος καταδεικνύεται από την εφαρμογή των νεότερων (και πολλά υποσχόμενων) *στοχευμένων θεραπειών* του ορθοκολικού καρκίνου, με τα φάρμακα cetuximab και bevacizumab-αναστολείς των δεικτών EGFR και VEGF αντιστοίχως. Παραδόξως, τα συγκεκριμένα μόρια-στόχοι των φαρμάκων δεν αποτελούν (με τις υπάρχουσες μεθόδους προσδιορισμού) και δείκτες ανταπόκρισης στην αγωγή (predictive markers) και επομένως δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την επιλογή ασθενών κατάλληλων για τη συγκεκριμένη θεραπεία.⁹

8. Εντόπιση όγκου

Αναφέρεται ότι οι όγκοι του ορθού έχουν χειρότερη πρόγνωση από αυτούς του κόλου.^{1,6,14,47} Επίσης, τα ιδιαίτερα τμήματα του κόλου παρουσιάζουν σημαντικές διαφοροποιήσεις όσον αφορά την έκβαση της νόσου. Έτσι, οι όγκοι του εγκάρσιου και του κατιόντος φαίνεται να εμφανίζουν δυσμενέστερη πρόγνωση συγκρινόμενοι με εκείνους του ανιόντος και του σιγμοειδούς.⁶

Ωστόσο, σημαντική προγνωστική διαφοροποίηση φαίνεται να υπάρχει και μεταξύ όγκων δεξιού και αριστερού τμήματος του παχέος εντέρου,^{4,25,29,40,46,48,49,52} εντασσόμενη ενδεχομένως στις γενικότερες διαφορές ανάμεσα σε αυτές τις δύο κατηγορίες της νόσου (διαφορετική αιμάτωση, εμβρυολογική προέλευση, κλινική εκδήλωση, μακροσκοπική εμφάνιση, επιδημιολογικά χαρακτηριστικά και μηχανισμός ογκογένεσης).⁴⁸

Η πρόγνωση εμφανίζεται χειρότερη για όγκους του δεξιού κόλου σε σειρές που περιλαμβάνουν όλα τα στάδια της νόσου, στις οποίες οι συγκεκριμένες βλάβες φαίνεται να διαγιγνώσκονται σε πλέον προχωρημένο στάδιο, grade και ηλικία.^{4,49,50} Τα ευρήματα συμφωνούν και με δικές μας πρόσφατες παρατηρήσεις.⁵¹ Πιθανή ερμηνεία μπορεί να είναι η καθυστέρηση στη διάγνωση, επειδή η κλινική εκδήλωση αυτών των όγκων είναι λιγότερο θορυβώδης.⁵⁰

Αντίθετα, σε μελέτες συγκεκριμένων σταδίων (π.χ. Dukes B), η έκβαση φαίνεται να είναι χειρότερη για καρκίνους με εντόπιση περιφερικότερα της σπληνικής καμπής.^{25,29,40,46,52} Η ύπαρξη διαφορετικού μηχανισμού ογκογένεσης που οδηγεί σε επιθετικότερη συμπεριφορά αυτών των όγκων –η οποία γίνεται εμφανής όταν συγκρίνονται βλάβες με το ίδιο στάδιο νόσου– ενδεχομένως ερμηνεύει τα συγκεκριμένα ευρήματα.⁵²

Πέραν τούτου, η εντόπιση του όγκου φαίνεται να επηρεάζει σε σημαντικό βαθμό την επίπτωση στην έκβαση της νόσου άλλων προγνωστικών παραγόντων, όπως το Grade,⁴⁷ του οποίου η προγνωστική βαρύτητα αφορά περισσότερο τους όγκους του ορθού (όπως άλλωστε είχε υποθέσει εξ αρχής ο Broders¹²) και λιγότερο αυτούς του κόλου. Μία άλλη επηρεαζόμενη από την εντόπιση προγνωστική παράμετρος είναι η απόφραξη, η οποία φαίνεται να επιβαρύνει την έκβαση των

όγκων του δεξιού κυρίως τμήματος του παχέως εντέρου.¹⁴ Αναφέρεται επίσης ότι ο αριθμός των εξεταζομένων λεμφαδένων στο χειρουργικό παρασκευάσμα (ο οποίος φαίνεται να συσχετίζεται με την πρόγνωση) είναι μεγαλύτερος σε καρκίνους του δεξιού κόλου.^{16,49}

Έχουν, επίσης, αναφερθεί επιλεκτικές επιδράσεις στην προγνωστική επίπτωση ορισμένων μοριακών δεικτών όπως το p53³¹ και το Bcl-2,²³ ο EGFR,³⁴ η θυμιδυλική συνθετάση⁴¹ και ενδεχομένως και άλλων, ανάλογα με την εντόπιση της νεοπλασίας.

9. Δημογραφικοί παράγοντες

– **Ηλικία:** Οι γηραιότεροι ασθενείς φαίνεται να έχουν δυσμενέστερη έκβαση,^{4,5,49} τόσο για την πρωτοπαθή νόσο, όσο και για τις υποτροπές/μεταστάσεις της νόσου.⁵³ Συνυπάρχουσες νόσοι (συχνότερες στους ηλικιωμένους) πιθανότατα συνεισφέρουν σε αυτό το αποτέλεσμα, αυξάνοντας την περιεγχειρητική και μετεγχειρητική θνητότητα, αλλά και μειώνοντας το προσδόκιμο επιβίωσης. Επίσης, το υψηλότερο ποσοστό όγκων δεξιάς εντόπισης σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα^{48–51} ενδεχομένως συμβάλλει σε αυτό το αποτέλεσμα, αφού οι συγκεκριμένοι καρκίνοι

φαίνεται να διαγιγνώσκονται σε πλέον προχωρημένο στάδιο.^{4,49–51}

– **Φύλο:** Ορισμένες μελέτες αναφέρουν καλύτερη έκβαση για τις γυναίκες ασθενείς,^{5,37,49} χωρίς πάντως αυτό να αποτελεί τον κανόνα.⁴ Η πιθανή εμπλοκή ορμονικών παραμέτρων θα πρέπει να διερευνηθεί για την ερμηνεία αυτών των ευρημάτων.

10. Συμπέρασμα

Παρά τη ραγδαία εξέλιξη στον τομέα τις μοριακής βιολογίας, το στάδιο της νόσου παραμένει ο σημαντικότερος προγνωστικός παράγοντας στον καρκίνο του παχέως εντέρου, καθορίζοντας επί του παρόντος και την ακολουθούμενη θεραπευτική προσέγγιση. Ο βαθμός διαφοροποίησης (grade) φαίνεται επίσης να επηρεάζει την έκβαση, αν και αυτή η επίδραση φαίνεται να συσχετίζεται με το στάδιο. Το καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο (CEA) φαίνεται να έχει καθιερωθεί ως αξιόπιστος δείκτης μετεγχειρητικής παρακολούθησης. Η προγνωστική σημασία άλλων μοριακών δεικτών αλλά και παραμέτρων όπως η εντόπιση του πρωτοπαθούς όγκου χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης.

Αναφορές

1. Chang J, Shelton A, Shrock T et al. In: Way's L, Doherty G (eds) *Current Surg. Diagnosis and Treatment*. 11th ed. Lange/McGraw, Hill Medical book, 2003:716–725
2. Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe 2004. *Ann Oncol* 2005, 16:481–488
3. Jemal A, Murray T, Samuels A et al. Cancer statistics, CA Cancer. *J Clin* 2003, 53:5–26
4. Jessup JM, McGinnis L, Steele Jr G et al. The National Cancer Data Base. Report on colon cancer. *Cancer* 1996, 784:918–926
5. Ratto C. Prognostic factors on colorectal cancer, literary review for clinical application. *Dis Colon Rectum* 1998, 41:1033–1049
6. Casciato D, Lowits B. *Manual of Clinical Oncology*. 4th ed. Lippincott, Williams and Wilkins, Colorectal Cancer chapter, 2000:189
7. Gill S, Loprinzi CL, Sergeant DJ et al. Pooled analysis of fluoracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer. Who benefits and by how much? *J Clin Oncol* 2004, 22:1797–1806
8. Figuereto A, Charette ML, Maroun J et al. Adjuvant therapy for stage II colon cancer. A systematic review from the Cancer Care Ontario Program in evidence-based care's gastrointestinal cancer disease site group. *J Clin Oncol* 2004, 22:3395
9. Tejpar S. The use of molecular markers in the diagnosis and treatment of colorectal cancer. *Best Practice & Research Clin Gastroenterol* 2007, 21:1071–1087
10. Dukes C. The classification of cancer of the rectum. *J Pathol Bacteriol* 1932, 35:323–332
11. American Joint Committee on Cancer. *The Manual for Staging of cancer* Philadelphia, JB Lippincott, 1988:75–80, 145–150
12. Broders AC. The grading of carcinoma. *Minn Med* 1925, 8:726–730
13. Imbembo A, Lefor A. In: Sabiston's D (ed) *Carcinoma of the colon rectum and anus*. Textbook of Surgery. 14th ed. WB Saunders Company Chap, 1991, 32:944–957
14. Wolmark N, Wiland HS, Rockette HC et al. The prognostic significance of tumor location and bowel obstruction in Dukes B and C colorectal cancer findings from the NSABP clinical trial. *Ann Surg* 1983, 198:743–752
15. Busch O, Hop W, Hoyneck M et al. Blood transfusions and prognosis in colorectal cancer. *N Eng J Med* 1993, 328:1372–1376
16. Bilimoria K, Palis B, Stewart A et al. Impact of tumor location on nodal evaluation for color cancer. *Dis Colon & Rectum* 2007, 51:154–161
17. Graziano F, Cascinu S. Prognostic molecular markers for planning adjuvant chemotherapy trials in Dukes B colorectal

- cancer patients: how much evidence is enough? *Ann Oncology* 2003, 14:1026–1038
18. Pasche B, Mulcanly M, Benson A. Molecular markers in prognosis of colorectal cancer and prediction of response to treatment. Best practice and Research Clinical. *Gastroenterology* 2002, 16:331–345
 19. Locker GY, Hamilton S, Harris J et al. ASCO 2006 Update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol* 2006, 24:5313–5327
 20. Brown D, Gatter K. Ki-67 protein: the immaculate deception? *Histopathology* 2002, 40:2–11
 21. Rosati G, Chiacchio R, Reggiardo G et al. Thymidylate synthase expression P53, Bcl-2, Ki-67, and p27 in colorectal cancer. Relationship with tumour recurrence and survival. *Tum Biol* 2004, 25:5–6, 258–263
 22. Garrity M, Burgart L, Mahoney M. Prognostic value of proliferation, apoptosis, defective DNA mismatch repair and P53 overexpression in patients with Dukes B2 or C colon cancer. *J Clin Oncol* 2004, 22:1572–1582
 23. Manne U, Weiss H, Grizzle W. Bcl-2 expression is associated with improved prognosis in patients with distal colorectal adenocarcinomas. *Int J Cancer* 2000, 89:423–430
 24. Paradiso A, Simone G, Lena MD et al. Expression of apoptosis-related markers and clinical outcome in patients with advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 2001, 84:651–658
 25. Krajewska M, Kim H, Kim C et al. Analysis of apoptosis protein expression in early-stage colorectal cancer suggests opportunities for new prognostic biomarkers. *Clin Cancer Res* 2005, 11:5451–5461
 26. Andreyev H, Norman A, Cunningham D et al. Kirsten Ras mutations in patients with colorectal cancer, the RASCAL II study. *Br J Cancer* 2001, 85:692–696
 27. Bazan V, Migliavacca M, Zanna I et al. Specific codon 13 K-ras mutations are predictive of clinical outcome in colorectal cancer patients whereas codon 12 K-ras mutations are associated with mucinous histotype. *Ann Oncol* 2002, 13:1438–1446
 28. Shibata D, Reale M, Lavin P et al. The DCC protein and prognosis in colorectal cancer. *N Eng J of Medicine* 1996, 335:1727–1732
 29. Choi S, Lee k, Bae Y et al. Genetic classification of colorectal cancer based on chromosomal loss and microsatellite instability predicts survival. *Clin Cancer Res* 2002, 8:2311–2322
 30. Petersen S, Thames HD, Nieder C et al. The results of colorectal cancer treatment by P53 status: treatment-specific overview. *Dis Colon Rectum* 2001, 44:322–333
 31. Russo A, Bazan V, Iacopetta D et al. The TP53 colorectal cancer international collaborative study on the prognostic and predictive significance of p53 mutation: influence of tumor site, type of mutation, and adjuvant treatment. *J Clin Oncol* 2005, 23:7518–7528
 32. Nicholson R, Gee J, Harper M. EGFR and cancer prognosis. *Eur J Cancer* 2001, 37(Suppl 4):S9–S15
 33. Resnic MB, Ronthier J, Konkin T et al. EGFR, C-MET, b-catenin and p53 expression as prognostic indicators in stage II colon cancer: a tissue microarray study. *Clin Cancer Res* 2004, 10:3069–3075
 34. Giralt J, De Las Heras M, Gerezo L et al. The expression of EGFR results in a worse prognosis for patients with rectal cancer treated with preoperative radiotherapy: a multicenter retrospective analysis. *Radiother Oncol* 2005, 74:101–108
 35. Samowitz W, Curtin K, Mak et al. Microsatellite instability in sporadic colon cancer is associated with improved prognosis at population level. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001, 10:917–923
 36. Popat S, Hubner R, Houlston RS. Systematic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. *J Clin Oncol* 2005, 23:609–618
 37. Malesci A, Laghi L, Bianchi P et al. Reduced likelihood of metastases in patients with microsatellite-unstable colorectal cancer. *J Clin Cancer Res* 2007, 13:3831–7528
 38. Myliwiec A, Ornstein D. Matrix metalloproteinases in colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2002, 1:208–214
 39. Stephens R, Nielsen H, Christensen I et al. Plasma urokinase Receptor levels in patients with colorectal cancer: relationship to prognosis. *J Natl Cancer Inst* 1999, 10:869–874
 40. Lenz HJ, Danenberg KD, Leichman CC et al. p53 and Thymidylate Synthase expression in untreated Stage II colon cancer: Associations with recurrence, survival and site. *Clin Cancer Res* 1998, 4:1227–1234
 41. Edler D, Halstrom M, Johnston P et al. Thymidylate synthase expression, an independent prognostic role for local recurrence, distant metastasis, disease free and overall survival in rectal cancer. *Clin Cancer Res* 2000, 6:1378–1384
 42. Banner B, Whitehouse R, Backer S et al. Tumour angiogenesis in stage II colorectal carcinoma: association with survival. *Am J Clin Pathol* 1998, 109:733–737
 43. Cascinu S, Staccioli M, Gasparini C et al. Expression for VEGF can predict event free survival in stage II colon cancer. *Clin Cancer Res* 2000, 6:2803–2807
 44. Lanza G, Goela R, Santini A et al. Prognostic significance of DNA ploidy in patients with stage II and stage III colon carcinoma; a prospective flow cytometry study. *Lancet* 1998, 352:49–59
 45. Karella N, Pattel D, Pesay N et al. Prognostic significance of DNA aneuploidy and p21 ras oncoprotein expression in colorectal cancer and their role in the determination of treatment modalities. *Int J Biol Markers* 2001, 16:97–104
 46. Sinicrope F, Rego R, Halling K et al. Prognostic impact of microsatellite instability and DNA ploidy in human carcinoma patients. *Gastroenterology* 2006, 131:1729–1737
 47. Park YJ, Park KJ, Park JG et al. Prognostic factors in 2230 Korean colorectal cancer patients, analysis of consecutively operated cases. *World J Surg* 1999, 23:721–726
 48. Iacopetta B. Are there two sites to colorectal cancer? *Int J Cancer* 2002, 101:403–408
 49. Menguid R, Slidell MB, Wolfgang L et al. Is there a difference in survival between right-versus left-sided colon cancers? *Ann Surg Oncol* 2008, 15:2388–2394
 50. Nawa T, Kato J, Kawamoto H et al. Differences between right and left-sided colon cancer in patient characteristics, cancer morphology and histology. *J Gastroenterol and Hepatol* 2008, 23:418–423
 51. Παπαγιώργης Π, Οικονομάκης Ι, Καραπαναγιώτου Ι και συν. Καρκίνος του παχέος εντέρου. Διαφορετικό μοντέλο ανάπτυξης μεταξύ δεξιού και αριστερού κόλου. *Ιατρική* 2006, 90:161–166
 52. Cervaz P, Bouzourene H, Cerottini JP et al. Dukes B. Colorectal Cancer; Distinct genetic categories and clinical outcome based on proximal or distal tumor location. *Dis Colon Rectum* 2001, 44:364–373
 53. Guyot F, Faivre J, Manfredi S et al. Time trends in the treatment and survival of recurrences from colorectal cancer. *Ann Oncol* 2005, 16:756–761

Ιατρική 2009, 96(6):482–491

Άί οϊ ÷P
 οϊ ὀ *Helicobacter pylori*
 όόά άί όέάεί όέέÜ
 Ì ç÷άί έοί ì ß άί οϊ ÷Pò
 έάέ ì ì ñέάέYò όå÷ί έέYò

Π. Τσιμπούρης, Χρ.Ν. Καλαντζής

Γαστρεντερολογική Κλινική, ΝΙΜΤΣ Αθηνών, Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού αποτελεί τον κυριότερο αιτιολογικό παράγοντα των περισσότερων γαστροδωδεκαδακτυλικών νοσημάτων. Η πιστή εφαρμογή των ενδείξεων θεραπείας μπορεί να περιορίσει την ανάπτυξη αντοχής του βακτηρίου στα αντιβιοτικά, η οποία στην Ελλάδα το 2004 ήταν 21% στην κλαριθρομυκίνη, 32% στη μετρονιδαζόλη και 3% στη λεβοφλοξασίνη. Η αντοχή στα αντιβιοτικά σχετίζεται με σημειακές μεταλλάξεις στο γονιδίωμα του βακτηρίου, πλην της αντοχής στη μετρονιδαζόλη, που αποδίδεται σε διαταραχές στην παραγωγή της NADPH νιτροοξειδογένεσης. Για το λόγο αυτό μπορούν να μελετηθούν ευχερώς με τη βοήθεια μοριακών τεχνικών. Οι μοριακές τεχνικές πλεονεκτούν της καλλιέργειας στο ότι δεν απαιτούν μεγάλη προσοχή στη λήψη και μεταφορά των δειγμάτων, στο ότι δεν απαιτούν τόσο μεγάλη εξειδίκευση και μπορούν να δώσουν αξιόπιστο αποτέλεσμα σε 24 ώρες από τη λήψη του δείγματος, όταν η καλλιέργεια χρειάζεται 10–14 ημέρες. Οι κυριότερες μοριακές τεχνικές είναι αυτές που βασίζονται στην PCR με ανάλυση του γονιδιώματος, χρήση περιοριστικών ενζύμων ή ολιγονουκλεοτιδικών προτύπων και αυτές που βασίζονται στον *in situ* υβριδισμό. Κάποιες από αυτές μάλιστα είναι αυτοματοποιημένες και δεν απαιτούν μεγάλη τεχνική εξειδίκευση ή υψηλό κόστος, όπως η DPO bases multiplex PCR ή η GenoType®HelicoDR.

Λέξεις ευρετηρίου Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού, αντοχή στα αντιβιοτικά, μετρονιδαζόλη, κλαριθρομυκίνη, λεβοφλοξασίνη, μοριακές μέθοδοι ανίχνευσης.

Αλληλογραφία: Π. Τσιμπούρης, Μπισκίνη 29, 157 71 Ζωγράφου, Αθήνα
 e-mail: tsibofam@yahoo.com

Iatriki 2009, 96(6):482–491

Helicobacter pylori
 resistance
 Mechanisms and molecular
 assays for resistance
 identification

P. Tsibouris, Chr.N. Kalantzis

Gastroenterology Clinic NIMTS General Hospital of Athens, Athens, Greece

ABSTRACT *Helicobacter pylori* represents the main etiologic factor for the majority of gastro-duodenal diseases. Strict enforcement of treatment indications can reduce development of antibiotic resistance against the bacterium, which was in 2004 in Greece 21% for clarithromycin, 32% for metronidazole and 3% for levofloxacin. Antibiotic resistance can be attributed to point mutations in the bacterial genome, except of metronidazole resistance, which is related to a deficiency in the production of NADPH reductase. Therefore they can be easily studied by molecular assays. Molecular assays have an advantage over bacterial culture, because they do not necessitate special care in specimen receiving and handling, they do not demand high experience and can produce reliable results in 24 hours when culture needs 10–14 days from specimen processing. Main molecular assays based on PCR is genome analysis, use of restrictive enzymes or oligonucleotide probes as well as those based on *in situ* hybridisation. Some of them, such as DPO bases multiplex PCR or GenoType®HelicoDR, can be fully automated and demand no high technical expertise or high cost.

Key words *Helicobacter pylori*, antibiotic resistance, metronidazole, clarithromycin, levofloxacin, molecular assays.

Corresponding author: P. Tsibouris, 29 Biskini street, GR-157 71 Zografou, Athens, Greece
 e-mail: tsibofam@yahoo.com

1. Γενικά

Η ανακάλυψη του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού (HP) και η ανάδειξη της HP λοίμωξης ως της κύριας αιτίας για τις περισσότερες γαστροδωδεκαδακτυλικές νόσους αποτέλεσε έναν από τους σημαντικότερους σταθμούς στη σύγχρονη γαστρεντερολογία. Οι περισσότερες γαστροδωδεκαδακτυλικές παθήσεις σήμερα θεωρούνται λοιμώδους αιτιολογίας και αντιμετωπίζονται με τη λήψη αντιβιοτικών.¹ Η ευρεία χρήση αντιβιοτικών, ειδικά σε διαταραχές όπως η μη ελκωτική δυσπεψία, για τις οποίες η θεραπεία του HP έχει μόνο οριακό όφελος από άποψη κόστους, οδήγησε σε μια σειρά προβλήματα, που σχετίζονται με την ανάπτυξη αντοχής του βακτηρίου στα αντιβιοτικά και τον περιορισμό της αποτελεσματικότητας των πιο διαδεδομένων θεραπευτικών σχημάτων.²

2. Ενδείξεις θεραπείας της HP λοίμωξης

Η Ευρωπαϊκή Ομάδα για τη Μελέτη του Ελικοβακτηριδίου, σε μια σειρά από ετήσιες συναντήσεις αρχής γενομένης από το 1987, διευκρίνισε μια σειρά από ζητήματα, που αφορούσαν την HP λοίμωξη και προχώρησε σε τρεις συναντήσεις για την έκδοση θέσεων ομοφωνίας σχετικών με την αντιμετώπιση της HP λοίμωξης. Οι ενδείξεις, με βάση την πρώτη συνάντηση ομοφωνίας του Maastricht του 2000, ήταν οι ακόλουθες: (α) πεπτικό έλκος (γαστρικό ή δωδεκαδακτυλικό), ανεξάρτητα από την ενεργότητα της νόσου τη στιγμή της διάγνωσης ή την παρουσία ή όχι επιπλοκών (επίπεδο επιστημονικής βεβαιότητας 1a, αποδεικνύεται δηλαδή από πολλαπλές τυχαιοποιημένες μελέτες υψηλής ποιότητας και χαμηλής ετερογένειας), (β) MALT λέμφωμα (επίπεδο επιστημονικής βεβαιότητας 1c, που αποδεικνύεται από μη τυχαιοποιημένες μελέτες), (γ) ατροφική γαστρίτις (επίπεδο επιστημονικής βεβαιότητας 2a, που αποδεικνύεται από τη συστηματική ανάλυση των μελετών κοορτής), (δ) μετά από τμηματική γαστρεκτομή για γαστρικό καρκίνωμα (επίπεδο επιστημονικής βεβαιότητας 3b, που αποδεικνύεται μόνο από μελέτες ασθενών μαρτύρων), (ε) συγγένεια πρώτου βαθμού με ασθενείς, στους οποίους διαπιστώθηκε γαστρικός καρκίνος (επίπεδο επιστημονικής βεβαιότητας 3b), (στ) η θεραπεία της λοίμωξης αποτελεί προσωπική επιθυμία του ασθενούς (επίπεδο επιστημονικής βεβαιότητας 5 και αποτελεί μόνο τη σύσταση των

ειδικών στην HP λοίμωξη).³ Η νεότερη συνάντηση ομοφωνίας του Maastricht του 2006 προσθέτει στις ενδείξεις για τη χορήγηση θεραπείας στην HP λοίμωξη, που είχαν καθοριστεί από την πρώτη συνάντηση ομοφωνίας, τις ακόλουθες ενδείξεις: (α) ασθενείς με δυσπεψία, που δεν έχει διερευνηθεί και οι οποίοι είναι νεότεροι από 45 και δεν παρουσιάζουν ενδείξεις υψηλού κινδύνου (επίπεδο επιστημονικής βεβαιότητας 1a), (β) ασθενείς που λαμβάνουν μακροχρόνια θεραπεία με αναστολείς της αντλίας πρωτονίων για γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσο (επίπεδο επιστημονικής βεβαιότητας 2b και βασίζεται σε μεμονωμένες μελέτες κοορτής ή τυχαιοποιημένες μελέτες χαμηλής ποιότητας), (γ) σε ασθενείς που λαμβάνουν μακροχρόνια θεραπεία με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, αν και εφόσον συνυπάρχει προηγούμενο ιστορικό έλκους ή/και αιμορραγίας, μόνη η θεραπεία εκρίζωσης είναι ανεπαρκής (επίπεδο επιστημονικής βεβαιότητας 1b και βασίζεται σε μεμονωμένη τυχαιοποιημένη μελέτη υψηλής ποιότητας), (δ) ασθενείς που πρόκειται να ξεκινήσουν θεραπεία με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (επίπεδο επιστημονικής βεβαιότητας 1b), (ε) ασθενείς με ανεξήγητη σιδηροπενική αναιμία, (στ) ασθενείς με ιδιοπαθή θρομβοπενική πορφύρα.⁴

3. Η αντοχή στα αντιβιοτικά

Από πολύ νωρίς φάνηκε ότι η θεραπεία της HP λοίμωξης, όπως και άλλων χρονίων λοιμώξεων, θα αντιμετώπιζε το πρόβλημα της ανάπτυξης αντοχής στα αντιβιοτικά. Δυστυχώς, παρά την πληθώρα των διαθέσιμων μελετών, τα στοιχεία για την αντοχή του HP στα αντιβιοτικά στο γενικό πληθυσμό είναι περιορισμένα. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι η πλειοψηφία των μελετών προέρχεται από εξειδικευμένα κέντρα και αφορά σε περιορισμένο αριθμό στελεχών του HP, με συνέπεια για τις περισσότερες περιοχές του κόσμου να εξαγονται έμμεσα συμπεράσματα από μελέτες για την εισαγωγή νέων σχημάτων και φαρμάκων.¹

Η κλαριθρομυκίνη αποτελεί το σημαντικότερο αντιβιοτικό στο τριπλό σχήμα εκρίζωσης, που καθιερώθηκε ως σχήμα πρώτης γραμμής από την πρώτη συνάντηση ομοφωνίας του Maastricht του 2000.³ Η αντοχή στην κλαριθρομυκίνη παρουσιάζει σημαντική διαφοροποίηση στην Ευρώπη μεταξύ Βορρά και Νότου. Στις βόρειες χώρες η αντοχή ήταν το 1998 στο 4,2%, ενώ στις νότιες έφτανε το 18%.⁵ Στα

παιδιά, ανάμεσα στο 1998 και το 2000 η αντοχή κυμαινόταν από 12,4% έως 23,5%, προϋποθέτοντας για την αύξηση της αντοχής στους ενήλικους στο μέλλον.⁶ Για τα υπόλοιπα αντιβιοτικά, που χρησιμοποιούνται στην εκρίζωση του HP, η αντοχή στη μετρονιδαζόλη, με εξαίρεση τη Βόρειο Ιταλία, κυμαίνεται στις αναπτυγμένες χώρες από 20% έως 40%.⁷ Η αντοχή στις φθοριοκινολόνες το 1999 ήταν κάτω από 5%, με εξαίρεση την Πορτογαλία, τη χώρα στην οποία η λεβοφλοξασίνη εισήχθη πρώτα και στην οποία η αντοχή ήταν ήδη 20,9%.⁷ Σήμερα τα πράγματα είναι πολύ διαφορετικά, με την αντοχή στη λεβοφλοξασίνη να έχει ανέβει στο 16,8% στο Βέλγιο το 2006,⁸ 22,1% στη Γερμανία το 2005⁹ και 15% στη Γαλλία το 2005.¹⁰ Στα υπόλοιπα αντιβιοτικά η αντοχή είναι ακόμα πολύ χαμηλή.⁷ Στην Ελλάδα το 2004 η αντοχή στην κλαριθρομυκίνη υπολογίστηκε σε πληθυσμό από την Αττική στο 21%, στη μετρονιδαζόλη στο 32% και στη λεβοφλοξασίνη στο 3%.¹¹

Η αποτελεσματικότητα του τριπλού σχήματος εκρίζωσης, με κλαριθρομυκίνη 500 mg×2, αμοξικιλίνη 1000 mg×2 και αναστολέα της αντλίας δις ημερησίως για 7 ημέρες, είναι 18,3% σε ασθενείς ανθεκτικούς στην κλαριθρομυκίνη,¹ ενώ αυτή της διαδοχικής θεραπείας είναι 58%.¹² Η αποτελεσματικότητα του τριπλού σχήματος εκρίζωσης με μετρονιδαζόλη 500 mg×3, αμοξικιλίνη 1000 mg×2 και αναστολέα της αντλίας πρωτονίων δις ημερησίως για 7 ημέρες είναι 56,4% σε ασθενείς ανθεκτικούς στην μετρονιδαζόλη,¹³ ενώ αυτή του 7ήμερου τετραπλού σχήματος με βισμουθιο είναι 76%¹ και αυτή του 14ήμερου τετραπλού σχήματος με βισμουθιο και μετρονιδαζόλη 500 mg×4 είναι 95%.¹⁴ Η αποτελεσματικότητα του τριπλού σχήματος εκρίζωσης με λεβοφλοξασίνη 500 mg×2, αμοξικιλίνη 1000 mg×2 και αναστολέα της αντλίας δις ημερησίως για 7 ημέρες είναι 33–50%.^{15,16}

3.1. Παράγοντες που καθορίζουν την πιθανότητα ανάπτυξης αντοχής

Η πιθανότητα κάθε μεμονωμένου ασθενούς να παρουσιάζει αντοχή σε κάποιο από τα αντιβιοτικά, που χρησιμοποιούνται στην εκρίζωση του HP, πέρα από το σχετικό κίνδυνο, που προκύπτει από τη μέση επίπτωση των ανθεκτικών στελεχών στην περιοχή όπου διαμένει, καθορίζεται επίσης από: (1) την υποκείμενη διαταραχή, για την οποία λαμβάνει θεραπευτική αγωγή. Για παράδειγμα, η αντοχή στην κλαριθρομυκίνη σε μια μελέτη από τη

Γερμανία ήταν 5,6% σε ασθενείς με πεπτικό έλκος και 16,7% σε ασθενείς με μη ελκωτική δυσπεψία.¹⁷ Η διαφορά έχει αποδοθεί: (α) στη λιγότερο συχνή συμμετοχή των πιο ευαίσθητων CagA στελεχών του HP στην ανάπτυξη μη ελκωτικής δυσπεψίας, (β) στη μεγαλύτερη διάρκεια της λοίμωξης σε ασθενείς με μη ελκωτική δυσπεψία, λόγω της ηπιότερης κλινικής εικόνας, αλλά και (γ) στο ψυχοκοινωνικό υπόστρωμα των ασθενών με μη ελκωτική δυσπεψία, που προδιαθέτει σε φτωχότερη συμμόρφωση στη θεραπευτική αγωγή,¹ (2) στην πυκνότητα των HP στο στόμαχο. Επειδή η ανάπτυξη αντοχής δεν είναι σταθερή στο χρόνο, για την εμφάνιση των γενετικών μεταλλαγών είναι απαραίτητη μια κρίσιμη πυκνότητα βακτηρίων, που σχετίζεται με την πιθανότητα εμφάνισης κάθε μετάλλαξης,¹⁸ (3) την προηγούμενη χρήση της κάθε ομάδας των αντιβιοτικών και τη φαρμακοκινητική του πλέον χρησιμοποιούμενου αντιβιοτικού της ομάδας αυτής στην περιοχή όπου ζει ο ασθενής. Για παράδειγμα, αν το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο αντιβιοτικό είναι η κλαριθρομυκίνη, η αντοχή σε αυτήν μπορεί να φτάσει και το 66%.¹⁹ Αντίθετα, αν η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη μακρολίδη είναι η αζιθρομυκίνη, μια μακρολίδη με υψηλές συγκεντρώσεις στους ιστούς και μακρά διάρκεια ζωής, αλλά φτωχή αποτελεσματικότητα έναντι του HP, η αντοχή στην κλαριθρομυκίνη περιορίζεται στο 23%,²⁰ (4) την πολιτική χρήσης των αντιβιοτικών. Αυξημένη αντοχή διαπιστώνεται σε χώρες με χαλαρή πολιτική συνταγογράφησης, και ελάχιστη όταν η συνταγογράφηση γίνεται μόνο με αυστηρές ενδείξεις. Ως συνέπεια της πολύ αυστηρής συνταγογράφησης, η χώρα με τη χαμηλότερη αντοχή στην κλαριθρομυκίνη είναι η Ολλανδία.²¹

3.2. Μηχανισμοί αντοχής

Η αντοχή του HP στα αντιβιοτικά είναι αποτέλεσμα μετατροπής του γονιδιώματος του βακτηρίου ή προκύπτει ως συνέπεια μεταφοράς ανάμεσα σε βακτήρια. Δεν μεταφέρεται όμως από πλασμίδια και για το λόγο αυτό δεν έχει φτάσει σε πολύ υψηλά επίπεδα, παρά το μεγάλο αριθμό θεραπευόμενων ασθενών.¹

Η αντοχή στην κλαριθρομυκίνη σχετίζεται με δυο κυρίως μεταλλάξεις στην περιοχή που κωδικογραφεί την πεπτιδοτρανσφεράση του 23S ριβοσωμικού RNA και με αυτόν τον τρόπο εμποδίζεται η προσκόλληση του φαρμάκου στο ριβόσωμα και ανα-

στέλλεται η βακτηριακή βιοσύνθεση με: (α) αλλαγή γουανίνης-θυμίνης στη θέση 2143, που απαντάται στο 70% των ανθεκτικών στελεχών και (β) μετάθεση 2142/2143 αδενίνης/γουανίνης, που απαντάται στο 12% των ανθεκτικών στελεχών.²² Σπανιότερη είναι η αλλαγή αδενίνης-κυτοσίνης στη θέση 2142, που απαντάται στο 2,6% των ανθεκτικών στελεχών και συνδυάζεται με το μέγιστο επίπεδο αντοχής (MIC>256).² Τέλος, σε μια μόνο μελέτη έχουν περιγραφεί μεταλλάξεις στη θέση T2717C του 23S ριβοσωμιακού RNA, να συνδυάζονται με μέτρια αντοχή στην κλαριθρομυκίνη.²³

Η αντοχή στη λεβοφλοξασίνη σχετίζεται με μεταλλάξεις στο γονίδιο *gyrA*, που κωδικογραφεί τη γυράση και στα κωδικόνια 86, 87, 91. Πιο συχνές είναι οι μεταλλάξεις, που οδηγούν σε αλλαγή του ασπαρτικού οξέος με ασπαραγινάση στο κωδικόνιο 86, στην αλλαγή της θρεονίνης με ισολευκίνη στη θέση 87 και της ασπαραγινάσης με τυροσίνη στην ίδια θέση.²⁴

Η αντοχή στη μετρονιδαζόλη πιθανώς σχετίζεται με μεταβολές στο γονίδιο *rdxA*, που κωδικογραφεί την NADPH νιτρορεδουκτάση (RdxA), χωρίς όμως να έχει αναδειχθεί συγκεκριμένη μετάλλαξη, ενώ σημαντικές είναι και οι αλλαγές στο γονίδιο *fdxA*, που κωδικογραφεί την πρωτεΐνη δίκην φεροδοτοξίνης και στο *fdxB*, που κωδικογραφεί την NADPH φλαβίνη της νιτρορεδουκτάσης.²⁵

Η αντοχή στην αμοξικιλίνη σχετίζεται με μεταλλάξεις στο γονίδιο *rbp-1*, που κωδικογραφεί την πρωτεΐνη που συνδέει την πενικιλίνη.²⁶ Η αντοχή στις τετρακυκλίνες σχετίζεται με μεταλλάξεις στις θέσεις 926-928 (αλλαγή αδενίνης-γουανίνης-αδενίνης με θυμίνη-θυμίνη-κυτοσίνη) του γονιδίου που κωδικογραφεί το 30S ριβοσωμιακό RNA²⁷ και η αντοχή στη ριφαμπικίνη με μεταλλάξεις στο γονίδιο *rpoB*, που κωδικογραφεί την DNA εξαρτημένη RNA πολυμεράση.²⁸

3.3. Μεταφορά των δειγμάτων

Η μελέτη της αντοχής του HP στα αντιβιοτικά είναι δυνατή μέσω της καλλιέργειας και των μοριακών τεχνικών. Κλειδί και στις δυο περιπτώσεις αποτελεί η λήψη και μεταφορά των δειγμάτων. Ιστοτεμαχίδια, που λαμβάνονται κατά τη γαστροσκόπηση, μπορεί να χρησιμοποιηθούν τόσο για την καλλιέργεια, όσο και για τις μοριακές τεχνικές. Επίσης και οι δυο τεχνικές μπορεί να εφαρμοστούν

σε δείγματα γαστρικού υγρού, ενώ σε δείγματα κοπράνων κυρίως εφαρμόζονται μοριακές τεχνικές,²⁹ ενώ η καλλιέργεια μπορεί να εφαρμοστεί μόνο μετά από πρόκληση διάρροιας και μόνο σε επιδημιολογικές μελέτες, καθώς το βακτήριο καλλιεργείται μόνο στο 50% των ασθενών με HP θετική γαστρίτιδα.³⁰

Σημαντικό είναι να εξασφαλιστεί ότι ο ασθενής δεν λαμβάνει αναστολείς της αντλίας πρωτονίων για δυο εβδομάδες ή H-2 αναστολείς για μια εβδομάδα και αντιβιοτικά για ένα μήνα. Βέβαια η λήψη μιας μόνης δόσης αναστολέων της αντλίας πρωτονίων δεν έχει σημασία, όπως επίσης και η μακρόχρονη χρήση αντιόξινων ή σουκραλφάτης.²⁹ Οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων, παρότι δεν έχουν άμεση αντιβακτηριδιακή δράση, επηρεάζουν την κατανομή του HP στο γαστρικό βλεννογόνο, οδηγώντας σε εξαφάνιση του βακτηρίου από το άντρο.³¹

Το HP, που είναι ευαίσθητο βακτήριο, πρέπει να προστατευτεί από την αφυδάτωση, το οξυγόνο της ατμόσφαιρας και τη σχετικά χαμηλή θερμοκρασία δωματίου. Τα δείγματα για καλλιέργεια διατηρούνται σε φυσιολογικό ορό μέχρι 4 ώρες, ενώ σε ειδικό ημιστερεό άγαρ (π.χ. *Portagerm pylori*, bioMerieux, Marcy l' Etoile, France ή υλικό μεταφοράς Stuart) με παγοκύστες στους 4 °C μπορούν να διατηρηθούν μέχρι 24 ώρες.³² Ένα διάλυμα 20% γλυκερόλης εξασφαλίζει στους 4 °C βιωσιμότητα του βακτηρίου 81% για μεγαλύτερο διάστημα.³³ Πέρα των 24 ωρών καλύτερα τα δείγματα να διατηρούνται στους -70 °C.²⁹

Για τις μοριακές τεχνικές μπορούν να χρησιμοποιηθούν στελέχη που απομονώνονται από καλλιέργειες, αλλά μπορούν όμως να χρησιμοποιηθούν και δείγματα, που έχουν ληφθεί για αυτό το σκοπό, χωρίς να απαιτείται τόσο αυστηρότητα για τη μεταφορά, καθώς απαιτείται η διατήρηση του βακτηριακού DNA και όχι αυτού καθαυτού του βακτηρίου. Μπορούν λοιπόν να χρησιμοποιηθούν και τα ιστοτεμαχίδια που βρίσκονται στα τεστ ουρεάσης³⁴ ή αυτά που λαμβάνονται από μπλοκ παραφίνης. Τα τελευταία είναι πολύ χαμηλότερης ποιότητας από τα φρέσκα δείγματα ιστού.²⁹ Από τα ιστοτικά δείγματα το DNA απομονώνεται με βρασμό στους 100 °C. Η τεχνική αυτή εξασφαλίζει αξιοπιστία ανάλογη με την καλλιέργεια. Μεγαλύτερη αξιοπιστία από το βρασμό εξασφαλίζουν η εκχύλιση με φαινόλη, αλλά και ειδικά kit (π.χ. QIAGEN,

Valencia, CA), που επιτρέπουν αυτοματοποίηση της διαδικασίας.³⁵

Ως αντιστάθμισμα της ευκολίας στη μεταφορά των δειγμάτων όμως, οι μοριακές τεχνικές απαιτούν μεγάλη αυστηρότητα στα πρωτόκολλα καθαρισμού των ενδοσκοπίων και των οργάνων που χρησιμοποιούνται για την PCR, ώστε να εξασφαλιστεί ότι το DNA του HP δεν θα επιμολυνθεί από αλλογενές γενετικό υλικό.³⁶

Η απομόνωση του HP από τα κόπρανα με μοριακές τεχνικές ενέχει ιδιαίτερες δυσκολίες. Δίαιτα φτωχή σε φυτικές ίνες για 48 ώρες αυξάνει τη συγκέντρωση των βακτηρίων στα κόπρανα,³⁷ ενώ η χρησιμοποίηση μαγνητικών μικροσφαιρών επιτρέπει τον ανοσομαγνητικό διαχωρισμό του HP.³⁸ Διαχωρισμός του DNA του HP από τα κόπρανα μπορεί να επιτευχθεί και με ειδικά φίλτρα πολυπροπυλενίου³⁹ ή με την ηλεκτροφόρηση σε γέλη.⁴⁰

3.4. Προβλήματα με την καλλιέργεια

Παρότι η ειδικότητα της καλλιέργειας είναι 100%, η ευαισθησία της κυμαίνεται από 70% έως 92% και εξαρτάται από την οργάνωση και την εμπειρία του εργαστηρίου που την πραγματοποιεί.⁴¹ Το HP, ως ιδιαίτερα ευαίσθητο, μικροαερόφιλο βακτήριο, αναπτύσσεται αργά και απαιτεί μεγάλη προσοχή κατά την καλλιέργειά του. Ακόμα και σε εργαστήρια με μεγάλη εμπειρία, από τη λήψη της βιοψίας μέχρι να ληφθεί το τελικό αποτέλεσμα με τα κλασικά e-tests μεσολαμβάνουν 10–14 ημέρες.² Πολύ πρόσφατα οι Sainsus et al περιέγραψαν επιτάχυνση της διαδικασίας χρησιμοποιώντας υλικό Ham's F-12 σε 5% ορό προβάτου, όμως η τεχνική αυτή, όπως και άλλες τεχνικές σε υγρά μέσα καλλιέργειας, απαιτούν μεγάλη εξειδίκευση και εμπειρία του εργαστηρίου και δεν μπορούν να προτυποποιηθούν.⁴²

Τα προβλήματα λοιπόν με την καλλιέργεια του HP οδήγησαν στην ανάγκη ανάπτυξης μοριακών τεχνικών, οι οποίες μπορούν να δώσουν αποτέλεσμα μέσα σε λίγες ώρες για την ευαισθησία του βακτηρίου.

3.5. Μοριακές τεχνικές

Οι κυριότερες μοριακές τεχνικές παρουσιάζονται στον πίνακα 1. Η PCR, μια τεχνική που αναπτύχθηκε τη δεκαετία του 1980, αποτελεί τη βάση της πλειοψηφίας των τεχνικών αυτών. Η PCR έλαβε μεγάλη ώθηση στη μελέτη του HP μετά την

Πίνακας 1. Μοριακές τεχνικές ανίχνευσης της ευαισθησίας του HP στα αντιβιοτικά

Ανάλυση γονιδιώματος
PCR-RFLP (PCR επιμήκους πολυμορφισμού τεμαχιδίων που προκύπτουν από χρήση περιοριστικών ενζύμων)
DEIA (ανοσοενζυμική ανάλυση του DNA)
INNOLIPA (γραμμική ανάλυση με χρήση αναλόγων)
OLA (ολιγονουκλεοτιδική μέθοδος απολίωσης)
PHFA (μέθοδος εκλεκτικού σχηματισμού ομοδιμερών)
DG-DGGE (μέθοδος διπλής διαβάθμισης βασισμένη στην ηλεκτροφόρηση διαβαθμισμένης μετουσίωσης)
FRET (μέθοδος βασισμένη σε ανοσοφθορισμό με μεταφορά ενέργειας από συντονισμό)
PCR βασισμένη στη γονιδιακή αστάθεια
Τεχνική Scorpion
DPO bases multiplex PCR (PCR με χρήση δυο εκκινητών και ολιγονουκλεοτιδικών προτύπων)
GenoType®HelicoDR
Τεχνική DHPLC (μετουσίωση με υψηλής πιστότητας υγρή χρωματογραφία) βασισμένη στην PCR
FISH (μέθοδος <i>in situ</i> υβριδισμού βασισμένη στον ανοσοφθορισμό)
CISH (χρωμογόνος <i>in situ</i> υβριδισμός)

εισαγωγή της θερμοανθεκτικής DNA πολυμεράσης του *Thermophilus aquaticus* (Taq πολυμεράση) και επιτρέπει τον ταχύ και ακριβή πολλαπλασιασμό του βακτηριακού γονιδιώματος, σε ποσότητες που επιτρέπουν την ανίχνευσή του διά γυμνού οφθαλμού.²⁹ Τα κυριότερα προβλήματα της PCR βασισμένης στην Taq πολυμεράση είναι η ευαισθησία της μεθόδου, που εξαρτάται από την παρουσία αναστολέων της Taq πολυμεράσης⁴³ και η εξάρτησή της από πιθανή επιμόλυνση με εξωγενές γενετικό υλικό, προερχόμενο τόσο από προκαρυωτικά όσο και από ευκαρυωτικά κύτταρα.²⁹ Για την υπέρβαση των προβλημάτων αυτών έχει προταθεί η χρήση της PCR φωλιάς (nested PCR), που όμως είναι εκτεθειμένη στην αερογενή επιμόλυνση,⁴⁴ αλλά και η επανάληψη της PCR με τη χρήση του αυτού εκκινητή.⁴⁵ Επίσης η χρησιμοποίηση ολιγονουκλεοτιδικών προτύπων, η οποία και αποτελεί τη βάση των περισσότερων σύγχρονων τεχνικών και κατά την οποία η χρήση μορίων αναφοράς υπόκειται στις ίδιες περιβαλλοντολογικές επιδράσεις με το βακτηριακό γενετικό υλικό, αλλά και η RT-PCR (PCR με αντίστροφη μεταγραφή), με βάση RNA και όχι DNA μόρια.²⁹ Τέλος, σταθμό στην ανάπτυξη των μοριακών τεχνικών αποτελεί η PCR αληθούς χρόνου, η οποία επιτρέπει την αξιοποίηση του βακτηριακού

DNA κατά το χρόνο σχηματισμού του, επιταχύνοντας με τον τρόπο αυτό την όλη διαδικασία.⁴⁶

Να σημειωθεί επίσης ότι όλες οι μοριακές μέθοδοι επιτρέπουν την ανίχνευση συγκεκριμένων μεταλλάξεων, επομένως μπορούν να χρησιμοποιηθούν για όλα τα αντιβιοτικά πλην της μετρονιδαζόλης, για την οποία μόνο ανοσολογικές τεχνικές, με τη χρήση anti-RdxA αντιορού από κουνέλι, μπορούν να δώσουν αξιόπιστα στοιχεία για την πραγματική αντοχή στο φάρμακο.⁴⁷

3.6. Ανάλυση γονιδιώματος

Η ανάλυση του γονιδιώματος βασίζεται στην αποκωδικοποίηση όλων των περιοχών του βακτηριακού DNA, που σχετίζονται με την αντοχή στο υπό μελέτη αντιβιοτικό. Αποτελεί τη χρυσή μέθοδο, για την ανίχνευση μεταλλάξεων σχετιζόμενων με την αντοχή του HP στα αντιβιοτικά. Είναι η μόνη που επιτρέπει ανίχνευση νέων μεταλλάξεων, απαιτεί όμως μεγάλη εξειδίκευση, ενώ έχει και υψηλό κόστος.² Σε μια προσπάθεια αξιοποίησης της μεθόδου εκτός ερευνητικών πρωτοκόλλων, χρησιμοποιήθηκε η πυροαλληλουχία (pyrosequence). Βασίζεται σε ανάλυση με πυρόλυση μικρών αλληλουχιών 25–30 bp του βακτηριακού DNA με τη χρήση ειδικών Kit (PyroMark KRAS Kit, Smart PyroMark Q24 system) και ειδικών αναλυτών (ABI PRISM 3100). Η ευαισθησία της μεθόδου αυτής είναι 75% και η ειδικότητα 98%.⁴⁸

3.6.1. PCR-RFLP. Η μέθοδος εισήχθη για πρώτη φορά το 1996. Είναι ταχεία, μπορεί να δώσει δηλαδή αποτέλεσμα στο ίδιο 24ωρο. Επίσης μπορεί να χρησιμοποιηθεί και για την ποσοτική ανάλυση του HP. Βασίζεται στη χρήση περιοριστικών ενδονουκλεασών χαρακτηριστικών για κάθε μετάλλαξη, που ευθύνεται για την αντοχή του HP στα αντιβιοτικά.²⁹ Για την αντοχή στην κλαριθρομυκίνη χρησιμοποιούνται: για τη μετάλλαξη A2142G η ενδονουκλεάση Mbo II/BbsI, η ενδονουκλεάση BsaI για τη μετάλλαξη A2143G και η BceA1 για την A2142C.⁴⁹ Μετά τον τεμαχισμό του βακτηριακού DNA από τις ενδονουκλεάσες ακολουθεί ηλεκτροφόρηση σε γέλη, κατά την οποία ο διαχωρισμός γίνεται με βάση τη διαφορά στην κινητικότητα ανάλογα με το μέγεθος (π.χ. το τμήμα που σχετίζεται με τη μετάλλαξη A2142G έχει μέγεθος 700 bp).² Καθότι η PCR-RFLP είναι PCR βασισμένη στην Taq πολυμεράση, υπόκειται σε όλους τους περιορισμούς της μεθόδου.²⁹

3.6.2. Τεχνικές με ολιγονουκλεοτιδικά πρότυπα. Οι τεχνικές αυτές αποτελούν παραλλαγές της PCR με χρησιμοποίηση ολιγονουκλεοτιδικών προτύπων. Τα ολιγονουκλεοτιδικά πρότυπα είναι πρότυπα μόρια DNA, που σχεδιάζονται με ειδικό λογισμικό και αναπαριστούν την περιοχή που θέλουμε να μελετήσουμε. Τα πρότυπα αυτά μόρια DNA συνδεδεμένα με σεπταβιδίνη-αλκαλική φωσφατάση ή διγοξίνη αλληλεπιδρούν με το γονιδιακό υλικό του HP, που έχει ήδη πολλαπλασιαστεί με PCR αληθούς χρόνου. Ακολουθεί υβριδισμός των ολιγονουκλεοτιδικών προτύπων με το βακτηριακό DNA είτε σε μικροκοιλότητες (microwells, τεχνική υγρής φάσης, DEIA)⁵⁰ ή σε ταινίες νιτροκυτταρίνης και ακολουθεί ηλεκτροφόρηση (τεχνική dot blot, INNOLIPA).⁵¹ Ο βαθμός σύνδεσης μετράται με ανοσοενζυμικές μεθόδους. Επειδή η όλη διαδικασία συμβαίνει σε τυποποιημένες συνθήκες, ουσιαστικά σε κλειστό σωλήνα, το αποτέλεσμα είναι περισσότερο ελεγχόμενο από αυτό της PCR-RFLP.²⁹ Η όλη διαδικασία από τη λήψη του βιοπτικού υλικού μπορεί να ολοκληρωθεί σε 5 ώρες, ενώ η ευαισθησία είναι 97%. Σε κάθε κύκλο μπορούν να μελετηθούν 7 μεταλλάξεις, ενώ μπορεί να μελετηθούν και άλλες παράμετροι, όπως η έκφραση των τοξινών CagA και VacA.⁵² Παραλλαγή της τεχνικής DEIA στα κόπρανα αποτελεί η αυτοματοποιημένη τεχνική clariRes, που εφαρμόζεται σε δείγματα κοπράνων, βασίζεται σε PCR αληθούς χρόνου και επιτυγχάνει ευαισθησία 63% στα παιδιά και 98% στους ενήλικες, με ειδικότητα 100%.⁵³

Η πρώτη και πιο απλή εφαρμογή των ολιγονουκλεοτιδικών προτύπων αφορούσε την PCR βασισμένη στη γονιδιακή αστάθεια, όπου ένα ολιγονουκλεοτιδικό πρότυπο αντίστοιχο με την υπό μελέτη μετάλλαξη αλληλεπιδρά με το βακτηριακό DNA, για να διαπιστωθεί αν το HP φέρει ή όχι τη μετάλλαξη.⁵⁴

Ο συνδυασμός της χρήσης περιοριστικών ενζύμων και ολιγονουκλεοτιδικών προτύπων για την ανίχνευση μεταλλάξεων στο HP, στη μέθοδο OLA, περιορίζει επίσης τα μειονεκτήματα της PCR-RFLP.⁵⁵

Ο συνδυασμός σε ένα μόριο του εκκινητή με το ολιγονουκλεοτιδικό πρότυπο αποτελεί τη βάση της τεχνικής Scorpion. Το πρότυπο σημαίνεται με φθορισμό και επιτρέπει τη μελέτη αυστηρά σημειακών μεταλλάξεων, όπως οι περισσότερες μεταλλάξεις, που σχετίζονται με την αντοχή του HP στα αντιβιοτικά. Ο φθορισμός των προτύπων μετράται σε ένα θερμοκύλινδρο SmartCycler. Η ευαισθησία της

μεθόδου είναι 98,5%, και η ειδικότητα 92,5% σε σύγκριση με την καλλιέργεια, ενώ η όλη διαδικασία ολοκληρώνεται σε μια ώρα μόνο.⁵⁶

Μια άλλη παραλλαγή της μεθόδου των ολιγονουκλεοτιδικών προτύπων βασίζεται στη χρήση δυο ολιγονουκλεοτιδικών προτύπων, ένα για την ανίχνευση της μετάλλαξης και ένα για τη σύνδεση και συγκράτηση του πρώτου, τρεις βάσεις ψηλότερα (DPO bases multiplex PCR). Μετά από πολλαπλασιασμό των μορίων DNA με τη χρήση LightCycler, ο προσδιορισμός των μεταλλάξεων βασίζεται στο διαφορετικό σημείο βρασμού κάθε μετάλλαξης. Για τις μεταλλάξεις που σχετίζονται με την αντοχή στην κλαριθρομυκίνη τα σημεία βρασμού είναι: 54 °C για τη μετάλλαξη A2142G, 53 °C για την A2143G και 62 °C για τη μετάλλαξη A2142C. Η ευαισθησία της μεθόδου είναι 96,4% και η συμφωνία με τα αποτελέσματα ανάλυσης του γονιδιώματος είναι πλήρης.⁵⁷

Η PCR με χρήση δυο εκκινητών και ολιγονουκλεοτιδικών προτύπων (DPO bases multiplex PCR) είναι φθηνή, γρήγορη και αξιόπιστη τεχνική. Η ευαισθησία της είναι 96% με πρότυπο την καλλιέργεια. Η DPO bases multiplex PCR διαφοροποιείται από τις άλλες τεχνικές ολιγονουκλεοτιδικών προτύπων στη χρήση δυο εκκινητών, η οποία εξασφαλίζει μεγαλύτερη ακρίβεια και επαναληψιμότητα της PCR.⁵⁸

Η τεχνική FRET βασίζεται στην PCR αληθούς χρόνου με χρήση DNA ολιγονουκλεοτιδικών προτύπων σημασμένων με φλουροσεΐνη (SYBR Green 1, πράσινο) για το ευαίσθητο στέλεχος και Cy3 (LC Red 640, κόκκινο) για το μεταλλαγμένο. Η μελέτη των υβριδίων βακτηριακού και προτύπου DNA γίνεται σε μικροσκόπιο φθορισμού. Η τεχνική είναι ευαίσθητη, ταχεία, ολοκληρώνεται σε 2 ώρες και δεν επηρεάζεται σημαντικά από εξωτερικές επιδράσεις, καθώς η όλη διαδικασία ολοκληρώνεται σε ένα σωλήνα. Επιτρέπει τη μελέτη των μεταλλάξεων για τις οποίες δεν υπάρχουν περιοριστικά ένζυμα, ενώ απαιτεί προσαρμογή όταν εφαρμόζεται σε άλλα ελικοβακτηρίδια πλην του HP.⁵⁹

Η τεχνική GenoType®HelicoDR είναι αυτοματοποιημένη PCR με χρήση DNA ολιγονουκλεοτιδικών προτύπων και ηλεκτροφόρηση σε ταινία στους 45 °C. Η ευαισθησία αυτής της τεχνικής για την αντοχή στην κλαριθρομυκίνη είναι 94% και η ειδικότητα 99%, ενώ για την αντοχή στη λεβοφλοξασίνη η ευαισθησία της είναι 87% και η ειδικότητα 98,5%. Το ενδιαφέρον με την τεχνική αυτή είναι ότι

ως αυτοματοποιημένη τεχνική δεν απαιτεί μεγάλη εξειδίκευση και μπορεί να εφαρμοστεί χωρίς διαφοροποιήσεις και σε άλλα ελικοβακτηρίδια. Ο χρόνος για τη μελέτη των μεταλλάξεων στα δυο κύρια αντιβιοτικά δεν ξεπερνά τις 2 ώρες, που σημαίνει ότι στην καθημέρα πράξη το αποτέλεσμα μπορεί να είναι διαθέσιμο το πολύ 24 ώρες από τη λήψη της βιοψίας.⁶⁰

Παραλλαγή της τεχνικής FRET είναι η τεχνική DG-DGGE, στην οποία η αλληλεπίδραση των DNA ολιγονουκλεοτιδικών προτύπων σημασμένων με φλουροσεΐνη, ακολουθείται από ηλεκτροφόρηση γέλης διαβαθμισμένης μετουσίωσης.⁶¹

Η τεχνική DHPLC βασισμένη στην PCR αποτελεί συνδυασμό της ανάλυσης γονιδιώματος και της PCR με χρησιμοποίηση ολιγονουκλεοτιδικών προτύπων. Τα ολιγονουκλεοτιδικά πρότυπα χρησιμοποιούνται για τον εντοπισμό περιοχών του βακτηριακού DNA, που στη συνέχεια θα υποστούν ανάλυση με τη μέθοδο της υγρής χρωματογραφίας υψηλής πιστότητας. Το αυτοματοποιημένο σύστημα WAVE DNA Fragment Analysis System επιτρέπει την ταχεία μελέτη τμημάτων του DNA μήκους 700–900 bp.⁶²

Τέλος, η τεχνική PHFA βασίζεται στη μέτρηση της αναλογίας των σημασμένων και μη σημασμένων ολιγονουκλεοτιδικών προτύπων, όταν το σύνολο των μορίων του βακτηριακού DNA έχει συνδεθεί με τα ολιγονουκλεοτιδικά πρότυπα, με τη βοήθεια ανοσοενζυμικής μεθόδου.⁶³

3.6.3. In situ υβριδισμός. Η τεχνική αυτή έχει εφαρμοστεί κυρίως στη μελέτη της αντοχής του HP στην κλαριθρομυκίνη.⁶⁴ Η μέθοδος FISH αντιπροσωπεύει rRNA τεχνική βασισμένη στον *in situ* υβριδισμό. Χρησιμοποιεί RNA πρότυπα σημασμένα με φλουροσεΐνη (SYBR Green 1, πράσινο) για το 23S rRNA και Cy3 (LC Red 640, κόκκινο) για το 16S και το μικροσκόπιο ανοσοφθορισμού στη μελέτη των συμπλεγμάτων των RNA προτύπων με το βακτηριακό DNA.⁶⁵

Η ευαισθησία της τεχνικής FISH είναι 85–99% και η ειδικότητα 100%, σε σύγκριση με την καλλιέργεια.⁶⁶ Μπορεί να εφαρμοστεί σε ολόκληρα κύτταρα και δεν επηρεάζεται από επιμόλυνση, από αναστολείς της PCR ή τη διατήρηση των κυττάρων σε φορμόλη. Αναδεικνύει τις κοκκώδεις μορφές, που δεν μπορούν να μελετηθούν με καλλιέργεια. Ολοκληρώνεται σε 2 ώρες, αλλά εξαρτάται από

αυτόν που τη διαβάζει και η αποτελεσματικότητά περιορίζεται σε μείγμα ανθεκτικών ευαίσθητων στελεχών, που αποικίζει το γαστρικό βλεννογόνο.²⁹

Αντικατάσταση των φθοριζουσών ουσιών με ένζυμα επιτρέπει την εφαρμογή του *in situ* υβριδισμού στη μελέτη του HP, χωρίς την ανάγκη του ειδικού μικροσκοπίου για μελέτη φθορισμού. Πρόκειται για την τεχνική CISH.⁶⁷

3.6.4. Αποτελέσματα της χρήσης μοριακών τεχνικών στην εκρίζωση του HP. Πρόσφατα δεδομένα με τη χορήγηση προσαρμοσμένης θεραπείας μετά την εφαρμογή μοριακών τεχνικών στην εκρίζωση του HP κατέδειξαν ποσοστά εκρίζωσης του βακτηρίου 94,3% με την προσαρμοσμένη θεραπεία και 71,4% με το κλασικό τριπλό σχήμα με κλαριθρομυκίνη. Μάλιστα το αποτέλεσμα για την ευαισθησία στο βακτήριο ήταν διαθέσιμο σε 24 ώρες και βασιζόταν σε μελέτη των κοπράνων, χωρίς δηλαδή επεμβατικές τεχνικές.⁶⁸ Ανάλογα αποτελέσματα επιτυγχάνονται με τη χρήση της τεχνικής GenoType®HelicoDR σε γαστρικές βιοψίες.⁵⁹ Να σημειωθεί μάλιστα ότι η εφαρμογή των μοριακών τεχνικών δεν συνεπάγεται απαραίτητα υψηλή τεχνική εξειδίκευση ούτε υψηλό κόστος και τεχνικές όπως η DPO bases multiplex PCR μπορούν άνετα να εφαρμοστούν σε χώρες του 3ου κόσμου χωρίς ακριβό εξοπλισμό.

4. Συμπεράσματα

Το HP αποτελεί τον κυριότερο αιτιολογικό παράγοντα των περισσότερων γαστροδωδεκαδακτυλικών νοσημάτων. Η πιστή εφαρμογή των ενδειξών θεραπείας του HP, όπως αυτές περιγράφονται στις θέσεις ομοφωνίας του Maastricht του 2006, μπορεί να περιορίσει την ανάπτυξη αντοχής στο βακτήριο, η οποία έχει ως συνέπεια τον περιορισμό της αποτελεσματικότητας των κυριότερων σχημάτων εκρίζωσης που διαθέτουμε σήμερα. Στην Ελλάδα, το 2004 η αντοχή στην κλαριθρομυκίνη ήταν 21%, στη μετρονιδαζόλη ήταν 32% και στη λεβοφλοξασίνη 3%.

Η αντοχή στα αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία του HP σχετίζεται με σημειακές μεταλλάξεις στο γονιδίωμα του βακτηρίου, πλην της αντοχής στη μετρονιδαζόλη, που αποδίδεται σε διαταραχές στην έκφραση της NADPH νιτροεδουκτάσης. Για το λόγο αυτό μπορούν να μελετηθούν ευχερώς με τη βοήθεια μοριακών τεχνικών. Οι μοριακές τεχνικές πλεονεκτούν της καλλιέργειας στο ότι δεν απαιτούν μεγάλη προσοχή στη λήψη και μεταφορά των δειγμάτων, στο ότι δεν απαιτούν τόσο μεγάλη εξειδίκευση και μπορούν να δώσουν αποτέλεσμα σε 24 ώρες από τη λήψη του δείγματος, όταν η καλλιέργεια χρειάζεται 10–14 ημέρες.

Οι κυριότερες μοριακές τεχνικές είναι αυτές που βασίζονται στην PCR με ανάλυση του γονιδιώματος, χρήση περιοριστικών ενζύμων ή ολιγονουκλεοτιδικών προτύπων και αυτές που βασίζονται στον *in situ* υβριδισμό. Κάποιες από αυτές μάλιστα είναι αυτοματοποιημένες και δεν απαιτούν μεγάλη τεχνική εξειδίκευση ή υψηλό κόστος, όπως η DPO bases multiplex PCR ή η GenoType®HelicoDR.

Η εισαγωγή τους στην κλινική πράξη τα επόμενα χρόνια αναμένεται να είναι ραγδαία, καθώς γίνεται όλο και περισσότερο συνειδητό ότι, όπως και στις άλλες βακτηριακές λοιμώξεις, μόνο η θεραπεία που βασίζεται στη γνώση της βακτηριδιακής αντοχής μπορεί να εξασφαλίσει αποτελεσματική εκρίζωση της HP λοίμωξης. Αντίθετα, η εμπειρική θεραπεία αναμένεται να οδηγήσει σε απαξίωση της λεβοφλοξασίνης και της ριφαμπουτίνης, των μόνων αντιβιοτικών που παραμένουν ακόμα αποτελεσματικά έναντι της HP λοίμωξης, όπως έχει ήδη συμβεί σε μεγάλο βαθμό με την κλαριθρομυκίνη και τη μετρονιδαζόλη. Οι μοριακές τεχνικές υπόσχονται να ξεπεράσουν πολλές από τις δυσκολίες της καλλιέργειας του HP, που εμπόδιζαν τους ειδικούς να χορηγήσουν θεραπείες βασισμένες στην αντοχή του βακτηρίου στα αντιβιοτικά.

Αναφορές

1. Megraud F. *H. pylori*, antibiotic resistance: prevalence, importance and advances in testing. *Gut* 2004, 53:1374–1384
2. Owen RJ. Molecular testing for antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*. *Gut* 2002, 50:285–289
3. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002, 16:167–170

4. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht II Consensus Report. *Gut* 2007, 56:772–781
5. Glupczynski Y, Megraud F, Lopez-Brea M et al. European multicenter survey of *in vitro* antimicrobial resistance in *Helicobacter pylori*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000, 11:820–823
6. Boyanova L, Mentis A, Gubina M et al. The status of antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in eastern Europe. *Clin Microbiol Infect* 2002, 8:388–396
7. Cabrita J, Oleastro M, Matos R et al. Features and trends in *Helicobacter pylori* antibiotic resistance in Lisbon area, Portugal (1990–1999). *J Antimicrob Chemother* 2000, 46:1029–1031
8. Bogaerts P, Berhin C, Nizet H et al. Prevalence and mechanisms of resistance to fluoroquinolones in *Helicobacter* strains from patients living in Belgium. *Helicobacter* 2006, 11:441–445
9. Glocker E, Stueger HP, Kist M. Quinolone resistance in *Helicobacter* isolates in Germany. *Antimicrob Agents Chemother* 2007, 51:346–349
10. Cattoir V, Nectoux J, Lascos C et al. Update on fluoroquinolone resistance in *Helicobacter pylori*: new mutations leading to resistance and first description of a *gyrA* polymorphism associated with hypersusceptibility. *Int J Antimicrob Agents* 2007, 29:389–396
11. Καλλιάρopoulos Α, Σγουράς Δ, Παναγιώτου Ι και συν. Πρωτοπαθής και δευτεροπαθής αντοχή στελεχών *Helicobacter pylori* από παιδιά και ενήλικες. Ανακοίνωση στο 10ο Πανελλήνιο Συνέδριο για το Ελικοβακτηρίδιο του Πυλωρού, Αθήνα, 2005
12. Wu DC, Hsu PI, Wu JY et al. Sequential and concomitant therapy with 4 drugs are equally effective for eradication of *H. pylori* infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009 Oct 3. Epub ahead of print
13. Lui SY, Yeoh KG, Ho B. Metronidazole-resistant *Helicobacter pylori* is more prevalent in patients with nonulcer dyspepsia than in peptic ulcer patients in a multiethnic Asian population. *J Clin Microbiol* 2003, 41:5011–5014
14. Dore MP, Graham DY, Mele R et al. Colloidal bismuth subcitrate-based twice a day quadruple therapy as primary or salvage treatment for *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2002, 97:857–860
15. Perna F, Zullo A, Ricci C et al. Levofloxacin-based triple therapy for *Helicobacter pylori* re-treatment: role of bacterial resistance. *Dig Liver Dis* 2007, 39:1001–1005
16. Gatta L, Zullo A, Perna F et al. A 10-day levofloxacin-based triple therapy in patients who have failed two eradication courses. *Aliment Pharmacol Ther* 2005, 22:45–49
17. Kist M, Glocker E, Wolf B et al. ResiNet-A nationwide German sentinel study on development and risk factors of antimicrobial resistance in *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 2003, 8:465
18. Xia H, Buckley M, Keane CT et al. Clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori*: prevalence in untreated dyspeptic patients and stability *in vitro*. *J Antimicrob Chemother* 1996, 37:473–481
19. Heep M, Kist M, Strobel S et al. Secondary resistance among 554 isolates of *Helicobacter pylori* after failure of therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000, 19:538–541
20. Laurent J, Megraud F, Flejou JF et al. A randomized comparison of four omeprazole-based triple therapy regimens for the eradication of *Helicobacter pylori* in patients with non-ulcer dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2001, 15:1787–1793
21. Glupczynski Y, Megraud F, Lopez-Brea M et al. European multicenter survey of *in vitro* antimicrobial resistance in *Helicobacter pylori*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000, 11:820–823
22. de Francesco V, Margiotta M, Zullo A et al. Primary clarithromycin resistance in Italy assessed on *Helicobacter pylori* DNA sequences by TaqMan real-time polymerase chain reaction. *Aliment Pharmacol Ther* 2006, 23:429–435
23. Fontana C, Favaro M, Minelli S et al. New site of modification of 23S rRNA associated with clarithromycin resistance of *Helicobacter pylori* clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2002, 46:3765–3769
24. Cattoir V, Nectoux J, Lascos C et al. Update on fluoroquinolone resistance in *Helicobacter pylori*: new mutations leading to resistance and first description of a *gyrA* polymorphism associated with hypersusceptibility. *Int J Antimicrob Agents* 2007, 29:389–396
25. Marais A, Bilardi C, Cantet F et al. Characterization of the genes *rdxA* and *frxA* involved in metronidazole resistance in *Helicobacter pylori*. *Res Microbiol* 2003, 154:137–144
26. Gerrits MM, Schuijffel D, van Zwet AA et al. Alterations in penicillin-binding protein 1A confer resistance to β-lactam antibiotics in *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Agents Chemother* 2002, 46:2229–2233
27. Gerrits MM, de Zoete MR, Arents NL et al. 16S rRNA mutation-mediated tetracycline resistance in *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Agents Chemother* 2002, 46:2996–3000
28. Heep M, Beck D, Bayerdorffer E et al. Rifampin and rifabutin resistance mechanism in *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Agents Chemother* 1999, 43:1497–1479
29. Megraud F, Lehours P. *Helicobacter pylori* detection and antimicrobial susceptibility testing. *Clin Microbiol Rev* 2007, 20:280–322
30. Parsonnet J, Shmueli H, Haggerty T. Fecal and oral shedding of *Helicobacter pylori* from healthy infected adults. *JAMA* 1999, 282:2240–2245
31. Megraud F, Boyanova L, Lamouliatte H. Activity of lansoprazole against *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1991, 337:1486
32. Grove DJ, McLeay RA, Byron KE et al. Isolation of *Helicobacter pylori* after transport from a regional laboratory of gastric biopsy specimens in saline. *Portagerm pylori* or cultured on chocolate agar. *Pathology* 2001, 33:362–364
33. Han SW, Flamm R, Hachem CY et al. Transport and storage of *Helicobacter pylori* from gastric mucosal biopsies and clinical isolates. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995, 14:349–352
34. Di Bonaventura G, Neri M, Angelucci D et al. Detection of *Helicobacter pylori* by PCR on gastric biopsy specimens taken for CP test: comparison with histopathological analysis. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2004, 17:77–82
35. Wang JT, Lin JC, Sheu JC et al. Detection of *Helicobacter pylori* in gastric biopsy tissue by polymerase chain reaction. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993, 12:367–371
36. Roosendaal R, Kuipers EJ, van der Brule AJ et al. Importance of the fiberoptic endoscope cleaning procedure for detection of *Helicobacter pylori* in gastric biopsy specimens by PCR. *J Clin Microbiol* 1994, 32:1123–1126

37. Monteiro L, Gras N, Vidal R et al. Detection of *Helicobacter pylori* DNA in human feces by PCR: DNA stability and removal of inhibitors. *J Microbiol Methods* 2001, 45:89–94
38. Enroth H, Engstrand L. Immunomagnetic separation and PCR for detection of *Helicobacter pylori* in water and stool specimens. *J Clin Microbiol* 1995, 33:2162–2165
39. Cavallini A, Notarnicola P, Berloco P et al. Use of macroporous polypropylene filter to allow identification of bacteria by PCR in human fecal samples. *J Microbiol Methods* 2000, 39:265–270
40. Monteiro L, Gras N, Megraud F. Magnetic immuno-PCR assay with inhibitor removal for direct detection of *Helicobacter pylori* in human feces. *J Clin Microbiol* 2001, 39:3778–3780
41. Perez-Perez GI. Accurate diagnosis of *Helicobacter pylori*. Culture, including transport. *Gastroenterol Clin North Am* 2000, 29:879–884
42. Sainsus N, Cattori V, Lepadatu C et al. Liquid culture medium for the rapid cultivation of *Helicobacter pylori* from biopsy specimens. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008, 27:1209–1217
43. Thoreson ACE, Borre M, Andersen LP et al. *Helicobacter pylori* detection in human biopsies: a competitive PCR assay with internal control reveals false results. *FEMS Immunol. Med Microbiol* 1999, 24:201–208
44. European *Helicobacter pylori* Study Group. Guidelines for clinical trials in *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 1997, 41 (Suppl 2):1–9
45. Sicinski LA, Correa P, Bravo LE et al. Detection and typing of *Helicobacter pylori* *cagA/vacA* genes by radioactive, onestep polymerase chain reaction in stool samples from children. *J Microbiol Methods* 2003, 52:197–207
46. Wittwer CT, Ririe KM, Andrew RV et al. The LightCycler: a microvolume multisample fluorimeter with rapid temperature control. *BioTechniq* 1997, 22:176–181
47. Latham SR, Labigne A, Jenks PJ. Production of the RdxA protein in metronidazole-susceptible and -resistant isolates of *Helicobacter pylori* cultured from treated mice. *J Antimicrob Chemother* 2002, 49:675–678
48. Moder KA, Layer F, König W et al. Rapid screening of clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori* by pyrosequencing. *J Med Microbiol* 2007, 56:1370–1376
49. Menard A, Santos A, Megraud F et al. PCR-restriction fragment length polymorphism can also detect point mutation A2142C in the 23S rRNA gene, associated with *Helicobacter pylori* resistance to clarithromycin. *Antimicrob Agents Chemother* 2002, 46:1156–1157
50. van Amsterdam K, Bart A, van der Ende A. A *Helicobacter pylori* TolC efflux pump confers resistance to metronidazole. *Antimicrob. Agents Chemother* 2005, 49:1477–1482
51. van Doorn LJ, Debets-Ossenkopp YJ, Marais A et al. Rapid detection, by PCR and reverse hybridization, of mutations in the *Helicobacter pylori* 23S rRNA gene, associated with macrolide resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 1999, 43:1779–1782
52. van Doorn LJ, Figueiredo C, Rossau R et al. Typing of *Helicobacter pylori* *vacA* gene and detection of *cagA* gene by PCR and reverse hybridization. *J Clin Microbiol* 1998, 36:1271–1276
53. Lottspeich C, Schwarzer A, Panthel K et al. Evaluation of the Novel *Helicobacter pylori* ClariRes real-time PCR assay for detection and clarithromycin susceptibility testing of *H. pylori* in stool specimens from symptomatic children. *J Clin Microbiol* 2007, 45:1718–1722
54. Alarcon T, Domingo D, Prieto N et al. PCR using 3-mismatched primers to detect A2142C mutation in 23S rRNA conferring resistance to clarithromycin in *Helicobacter pylori* clinical isolates. *J Clin Microbiol* 2000, 38:923–925
55. Stone GG, Shortridge D, Versalovic J et al. A PCR-oligonucleotide ligation assay to determine the prevalence of 23S rRNA gene mutations in clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Agents Chemother* 1997, 41:712–714
56. Burucoa C, Garnier M, Silvain C et al. Quadruplex real-time PCR assay using allele-specific Scorpion primers for detection of mutations conferring clarithromycin resistance to *Helicobacter pylori*. *J Clin Microbiol* 2008, 46:2320–2326
57. Oleastro M, Menard A, Santos A et al. Real-time PCR assay for rapid and accurate detection of point mutations conferring resistance to clarithromycin in *Helicobacter pylori*. *J Clin Microbiol* 2003, 41:397–402
58. Woo HY, Park DI, Park H et al. Dual-priming oligonucleotide-based multiplex PCR for the detection of *Helicobacter pylori* and determination of clarithromycin resistance with gastric biopsy specimens. *Helicobacter* 2009, 14:22–28
59. Gibson JR, Saunders NA, Burke B et al. Novel method for rapid determination of clarithromycin sensitivity in *Helicobacter pylori*. *J Clin Microbiol* 1999, 37:3746–3748
60. Cambau E, Allerheiligen V, Coulon C et al. Evaluation of a new test, genotype HelicoDR, for molecular detection of antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*. *J Clin Microbiol* 2009, 47:3600–3607
61. Scarpellini P, Carrera P, Cavallero A et al. Direct detection of *Helicobacter pylori* mutations associated with macrolide resistance in gastric biopsy material taken from human immunodeficiency virus-infected subjects. *J Clin Microbiol* 2002, 40:2234–2237
62. Posteraro P, Branca G, Sanguinetti M et al. Rapid detection of clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori* using a PCR-based denaturing HPLC assay. *J Antimicrob Chemother* 2006, 57:71–78
63. Maeda S, Yoshida H, Matsunaga H et al. Detection of clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* strains by a preferential homoduplex formation assay. *J Clin Microbiol* 2000, 38:210–214
64. Trebesius K, Panthel K, Strobel S et al. Rapid and specific detection of *Helicobacter pylori* macrolide resistance in gastric tissue by fluorescent in situ hybridisation. *Gut* 2000, 46:608–614
65. Juttner S, Vieth M, Miehlke S et al. Reliable detection of macrolide-resistant *Helicobacter pylori* via fluorescence in situ hybridization in formalin-fixed tissue. *Mod Pathol* 2004, 17:684–689
66. Tajbakhsh S, Samarbaft-Zadeh AR, Moosavian M. Comparison of fluorescent in situ hybridization and histological method for the diagnosis of *Helicobacter pylori* in gastric biopsy samples. *Med Sci Monit* 2008, 14:BR183–187
67. Varon C, Mosnier JF, Lehours P et al. Gastric carcinogenesis and *Helicobacter pylori* infection. *Methods Mol Biol* 2009, 511:237–265
68. Kawai T, Yamagishi T, Yagi K et al. Tailored eradication therapy based on fecal *Helicobacter pylori* clarithromycin sensitivity. *J Gastroenterol Hepatol* 2008, 23(Suppl 2):S171–S174

Iatriki 2009, 96(6):492–496

Iatriki 2009, 96(6):492–496

ΝοδᾶñÜ öëââêÜ Ýëêç êÜôù Üêñùí Áí ôêí ãõððéóç ì á áõñðäç ãðèèÝì áóá áñᾶýñì ò

**Ε. Δημακάκος,¹ Ι. Καλεμικεράκης,²
Κ. Κατσένης,¹ Ε. Κοσμά,³ Θ. Κώτσης,¹
Χ. Καλκανδής,¹ Β. Αράπογλου¹**

¹Αγγειολογική-Αγγειοχειρουργική Μονάδα, Β΄ Χειρουργική Κλινική, Πανεπιστήμιο Αθηνών, «Αρεταίειο» Νοσοκομείο, Αθήνα, ²Τμήμα Εφαρμογών, Νοσηλευτική Β΄, ΤΕΙ Αθήνας, Αθήνα, ³Β΄ Χειρουργική Κλινική, ΕΑΝΠ «Μεταξά», Πειραιάς

ΣΚΟΠΟΣ Τα φλεβικά έλκη των κάτω άκρων χαρακτηρίζονται από καθυστερημένη επούλωση και συχνά εμφανίζουν λοιμώξεις. Με την παρούσα μελέτη διερευνάται η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του αφρώδους επιθέματος με άργυρο έναντι της χρήσης αφρώδους επιθέματος χωρίς άργυρο για την προαγωγή της επούλωσης σε ρυπαρά φλεβικά έλκη ή έλκη με λοίμωξη.

ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ Μελετήθηκαν για εννέα εβδομάδες 42 ασθενείς με ρυπαρά φλεβικά έλκη και έλκη με κλινική εικόνα λοίμωξης, οι οποίοι ταξινομήθηκαν τυχαία σε δύο ομάδες. Συγκρίθηκε η επούλωση των ελκών, η ένταση του πόνου και οι ανεπιθύμητες ενέργειες, και των δύο υλικών, στη διάρκεια της θεραπείας.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ Η ομάδα Α είχε σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό επούλωσης ($P=0,02$) έναντι της ομάδας Β. Η ένταση του πόνου μειώθηκε σημαντικά στους ασθενείς της ομάδας Α έναντι της ομάδας Β κατά τη διάρκεια της μελέτης.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ Φαίνεται ότι η χρήση αφρώδους επιθέματος αργύρου έχει πλεονεκτήματα έναντι της χρήσης απλού επιθέματος αφρώδους πολυουρεθάνης στη φροντίδα ρυπαρών ή/και με λοίμωξη ελκών, φλεβικής αιτιολογίας.

Λέξεις ευρετηρίου Ρυπαρά φλεβικά έλκη κάτω άκρων, αφρώδες επίθεμα αργύρου, αφρώδες επίθεμα.

Αλληλογραφία: Ε. Δημακάκος, Αισώπου 10, 151 22 Μαρούσι, Αθήνα
e-mail: edimakakos@yahoo.gr

Infected venous leg ulcers Management with silver-releasing foam dressing

**E. Dimakakos,¹ J. Kalemikerakis,²
K. Katsenis,¹ E. Kosma,³ Th. Kotsis,¹
Ch. Kalkandis,¹ V. Arapoglou¹**

¹Angiology-Vascular Surgery Unit, 2nd Clinic of Surgery, University of Athens, “Areteion” Hospital, Athens, ²Department of Nursing, 2nd Technological Education Institute of Athens, ³2nd Clinic of Surgery, “Metaxa” Oncological Hospital of Piraeus, Piraeus, Greece

AIM Venous ulcers are characterized by delayed healing, and usually develop infections. In the present study, we investigated the safety and effectiveness of the use of a silver foam dressing, in comparison to a foam dressing without silver, for the promotion of healing of dirty or infected ulcers of the lower limbs.

MATERIAL-METHODS Forty two patients with dirty or infected venous ulcers were included in the study and were randomized into 2 groups. We compared the rate of healing, the intensity of pain and the side effects of the two materials, during a treatment period of 9 weeks.

RESULTS The rate of healing was superior in the group of patients treated with a silver foam dressing versus the group of patients treated with a foam dressing without silver ($P=0.02$). The same was true regarding the reduction in the intensity of pain.

CONCLUSIONS The use of silver foam dressing demonstrated advantages compared to the foam polyurethane dressing without silver for the treatment of dirty or infected venous ulcers.

Key words Infected venous ulcers, silver foam dressing, foam dressing.

Corresponding author: E. Dimakakos, 10 Aisopou street, GR-151 22 Maroussi, Athens, Greece
e-mail: edimakakos@yahoo.gr

Τα φλεβικά έλκη μπορούν να αποτελέσουν σημαντικό πρόβλημα για τον ασθενή καθώς επίσης και για την υγεία του στο σύνολο. Είναι γνωστό ότι τα φλεβικά έλκη αναπτύσσονται σε υπόβαθρο χρόνιας φλεβικής ανεπάρκειας που οφείλεται σε πολλούς παράγοντες, όπως παχυσαρκία, εγκυμοσύνη, οικογενειακό ιστορικό, επάγγελμα κ.λπ.^{1,2} Οι ασθενείς με έλκη πάσχουν συνήθως από αιμορραγία, άλγος, τοπική ή συστηματική φλεγμονή. Αυτή η χρόνια κατάσταση προκαλεί σοβαρό οικονομικό, κοινωνικό και ψυχολογικό βάρος στον ασθενή και την οικογένειά του.³ Γι' αυτό το λόγο τέτοιες φλεγμονές πρέπει να αντιμετωπίζονται γρήγορα, σε μία προσπάθεια ταχείας επίτευξης της θεραπείας των ελκών καθώς και άμεσης συμπτωματικής ανακούφισης του ασθενούς.⁴ Μεταξύ των διάφορων υλικών που έχουν χρησιμοποιηθεί για την επίτευξη της θεραπείας των ελκών, το μη κολλητικό αφρώδες επίθεμα αργύρου θεωρείται από τα πιο υποσχόμενα για αυτό το σκοπό.⁵⁻⁸ Το αφρώδες επίθεμα αργύρου εμφανίζει ευρύ αντιμικροβιακό φάσμα λόγω των ιδιοτήτων του αργύρου και συνοδεύεται με καλά θεραπευτικά αποτελέσματα.^{7,9,10}

Σκοπός αυτού του πρωτοκόλλου είναι η σύγκριση της αποτελεσματικότητας του μη κολλητικού αφρώδους επιθέματος αργύρου Biatain® Ag σε σχέση με το μη κολλητικό αφρώδες επίθεμα Biatain® χωρίς άργυρο (Coloplast A/S Høtveddam 1, DK-3050 Humlebæk, Denmark), για την επίτευξη της θεραπείας των φλεβικών ελκών, μετά από συνεχή θεραπεία εννέα εβδομάδων.

Υλικό και μέθοδος

Το ερευνητικό πρωτόκολλο εγκρίθηκε από την Επιστημονική Επιτροπή του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Αρεταίειο της Αθήνας και όλοι οι ασθενείς υπέγραψαν ενημερωτική μορφή συγκατάθεσης. Όλοι οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε υπερηχογραφικό έλεγχο των αρτηριών και των φλεβών των κάτω άκρων όπως και σε εξετάσεις αίματος. Επιπλέον, όλα τα ρυπαρά φλεβικά έλκη είχαν τα κλινικά σημεία της φλεγμονής. Κριτήρια αποκλεισμού ήταν τα εξής ακόλουθα: κύηση, ψυχιατρικές διαταραχές, διαβήτης, κολλαγονώσεις, χρήση στεροειδών, ιστορικό αλλεργιών ή σφυροβραχιόλιος δείκτης πίεσης <1.

Η επούλωση του έλκους μετά από εννέα εβδομάδες αντιμετώπισης καθορίστηκε ως ο πρωταρχικός στό-

χος στην έκβαση της μελέτης, ενώ ως δευτερεύων η εξέλιξη της έντασης του πόνου.

Συνολικά 42 άτομα έλαβαν μέρος στη μελέτη και ταξινομήθηκαν τυχαία σε δύο ομάδες: Η ομάδα Α (21 ασθενείς, 12 γυναίκες – 9 άνδρες, μέση ηλικία 61,2 έτη) και η ομάδα Β (21 ασθενείς, 14 γυναίκες – 7 άνδρες και μέση ηλικία 58,7 έτη). Και στις δύο ομάδες πραγματοποιήθηκε μια αρχική μέτρηση της διαμέτρου και του βάθους των ελκών και αξιολογήθηκε ο βαθμός έκκρισης του έλκους. Αξιολογήθηκε επίσης ο πόνος του έλκους με τη χρήση οπτικής αναλογικής κλίμακας (VAS), όπου το 0 αντιστοιχεί σε μηδενικό πόνο ενώ το 10 αντιστοιχεί στη χειρότερη εφικτή μορφή πόνου. Ο πόνος ταξινομήθηκε ως ήπιος (κλίμακα VAS<4), μέτριος (4-7) και σοβαρός (>7). Επίσης, πριν από κάθε πρώτο καθαρισμό του έλκους γινόταν λήψη καλλιέργειας για να διαπιστωθεί εάν υπήρχαν μικροοργανισμοί.

Μετά από την αρχική αξιολόγηση, γίνονταν πλύσεις του έλκους με τη χρήση φυσιολογικού ορού και διαλύματος 10% ιωδιούχου ποβιδόνης (Betadine, Lavipharm Hellas, Ελλάδα). Εν συνεχεία στα έλκη των ομάδων Α γινόταν εφαρμογή επιθεμάτων από μη κολλητικό αφρώδες επίθεμα αργύρου Biatain® Ag της Coloplast A/S Humlebæk, Denmark, με διαστάσεις 10×10 cm ή 15×15 cm ανάλογα με το μέγεθος του έλκους και ακολουθούσε περιδεδση του άκρου με ένα βραχύ ελαστικό επίδεσμο, ως θεραπεία συμπίεσης, από την ίδια νοσηλεύτρια. Στα έλκη της ομάδας Β έγινε εφαρμογή από μη κολλητικό αφρώδες επίθεμα Biatain® (Coloplast A/S Humlebæk, Δανία) με διαστάσεις 10×10 cm ή 15×15 cm ανάλογα με το μέγεθος του έλκους και ακολουθούσε περιδεδση του σκέλους με βραχύ ελαστικό επίδεσμο, ως θεραπεία συμπίεσης. Τελικά όλοι οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν για εννέα εβδομάδες, κατά τη διάρκεια των οποίων τα επιθέματα των ελκών αλλάζονταν δύο φορές την εβδομάδα. Πριν από κάθε αλλαγή, γινόταν καταγραφή της έντασης του πόνου όπως αναφέρεται άνωθεν. Η στατιστική ανάλυση έγινε χρησιμοποιώντας παραμετρικές και μη-παραμετρικές δοκιμασίες, ανάλογα με την περίπτωση.

Αποτελέσματα

Δώδεκα ασθενείς στην ομάδα Α και δεκατέσσερις στην ομάδα Β είχαν ιστορικό καθυστέρησης στην επούλωση του έλκους (περισσότερο από ένα μήνα), πριν από την εμπλοκή τους στη μελέτη.

Στην ομάδα Α, η αρχική διάμετρος των ελκών ήταν <1 cm σε 2 ασθενείς, 1-2 cm σε 5, 2-3 cm σε 4, 3-4 cm σε 7 και >4 cm σε 3 ασθενείς (πίν. 1). Στην ίδια ομάδα, το βάθος των ελκών ήταν <0,5 cm σε 14 ασθενείς και >0,5 cm σε 7 ασθενείς (πίν. 2).

Πίνακας 1. Αριθμός ασθενών (n) με αρχική διάμετρο έλκους (cm) στις δύο ομάδες

	<1 cm	1-2 cm	2-3 cm	3-4 cm	>4 cm
Ομάδα Α (n)	2	5	4	7	3
Ομάδα Β (n)	3	4	5	5	4

Πίνακας 2. Αριθμός ασθενών (n) με αρχικό βάθος έλκους (cm) στις 2 ομάδες

	<0,5 cm	>0,5 cm
Ομάδα Α (n)	14	7
Ομάδα Β (n)	16	5

Κατά τη διάρκεια της αρχικής αξιολόγησης 5 ασθενείς εμφάνιζαν σοβαρό άλγος, 11 μέτριο άλγος και 5 ήπιο άλγος (πίν. 3). Συγχρόνως 6 ασθενείς εμφάνιζαν σημαντική έκκριση, 11 μέτρια έκκριση και 4 μικρή έκκριση (πίν. 4). Στην ομάδα Β, η αρχική διάμετρος των ελκών ήταν <1 cm σε 3 ασθενείς, 1-2 cm σε 4, 2-3 cm σε 5, 3-4 cm σε 5 και >4 cm σε 4 ασθενείς (πίν. 1). Το βάθος των ελκών ήταν <0,5 cm σε 16 ασθενείς και >0,5 cm σε 5 ασθενείς (πίν. 2). Επιπλέον, 5 ασθενείς εμφάνιζαν σοβαρό άλγος, 8 μέτριο άλγος και 8 ήπιο άλγος (πίν. 3). Τελικά στην αρχική αξιολόγηση των ασθενών ομάδας Β, 8 εμφάνιζαν σοβαρή έκκριση, 8 μέτρια και 5 ασθενείς μικρή έκκριση (πίν. 4). Κατά τη διάρκεια της αρχικής αξιολόγησης δεν υπήρξε στατιστικά καμία σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων, σχετικά με την ένταση του πόνου ($P=0,17$), το βαθμό έκκρισης, το μέγεθος των ελκών (ομάδα Α μέσος όρος: 2,37 cm, ομάδα Β μέσος όρος: 2,23 cm) και το βάθος των ελκών ($P=0,74$).

Πίνακας 3. Αριθμός ασθενών (n) με την ανάλογη αρχική ένταση του άλγους

	Σοβαρό	Μέτριο	Μηδενικό/ήπιο
Ομάδα Α (n)	5	11	5
Ομάδα Β (n)	5	8	8

Πίνακας 4. Αριθμός ασθενών (n) με τον ανάλογο αρχικό βαθμό έκκρισης από τα έλκη

	Σοβαρή	Μέτρια	Μικρή
Ομάδα Α (n)	6	11	4
Ομάδα Β (n)	8	8	5

Μετά από 9 εβδομάδες θεραπείας των ελκών, το ποσοστό επούλωσής τους ήταν 85,7% στην ομάδα Α (18 από τους 21 ασθενείς) και 48% στην ομάδα Β (10 από τους 21 ασθενείς). Η διαφορά στο ποσοστό επούλωσης των ελκών μεταξύ των δύο ομάδων ήταν στατιστικά σημαντική [$P=0,02$ με ποσοστό εμπιστοσύνης 95% (x-square, Yates's correction)].

Στην ομάδα Α, ο χρόνος ολοκλήρωσης της θεραπείας ήταν 3 εβδομάδες για 2 ασθενείς, 4 εβδομάδες για 3 ασθενείς, 5 εβδομάδες για 3 ασθενείς, 6 εβδομάδες για 2 ασθενείς, 7 εβδομάδες για 1 ασθενή, 8 εβδομάδες για 2 ασθενείς και 9 εβδομάδες για 4 ασθενείς. Οι αντίστοιχοι χρόνοι στην ομάδα Β ήταν 3 εβδομάδες για 2 ασθενείς, 4 εβδομάδες για 1 ασθενή, 5 εβδομάδες για 1 ασθενή, 6 εβδομάδες για 1 ασθενή, 8 εβδομάδες για 2 ασθενείς και 9 εβδομάδες για 3 ασθενείς (πίν. 5).

Στην ομάδα Α, 71% (5 περιπτώσεις) των εν τω βάθει ελκών (>0,5 cm) και 93% (13 περιπτώσεις) των πιο επιφανειακών ελκών (<0,5 cm) επουλώθηκαν μέχρι το τέλος των 9 εβδομάδων θεραπείας. Αντίθετα, στην ομάδα Β, την ίδια περίοδο μόνο το 20% (1 περίπτωση) των εν τω βάθει ελκών και το 56% (9 περιπτώσεις) των επιπολής ελκών επέτυχαν την πλήρη θεραπεία (πίνακες 6, 7). Επιπλέον, μετά από 9 εβδομάδες θεραπείας, στην ομάδα Α επιτεύχθηκε επούλωση των ελκών σε 6 ασθενείς με την σοβαρή έκκριση, σε 10 ασθενείς με μέτρια έκκριση και σε 1 ασθενή με μικρή έκκριση, ενώ

Πίνακας 5. Αριθμός ασθενών (n) και ο ανάλογος χρόνος (εβδομάδες) επούλωσης του έλκους

	3	4	5	6	7	8	9
Ομάδα Α (n)	2	3	3	2	2	2	4
Ομάδα Β (n)	2	1	1	1	0	2	3

Πίνακας 6. Ποσοστό ασθενών με επούλωση επιφανειακών (<0,5 cm) ελκών με διάρκεια αντιμετώπισης 9 εβδομάδων

Ομάδα Α (n)	93% (n=13)
Ομάδα Β (n)	56% (n=9)

Πίνακας 7. Ποσοστό ασθενών με επούλωση εν τω βάθει (>0,5 cm) ελκών με διάρκεια αντιμετώπισης 9 εβδομάδων

Ομάδα Α	71% (n=5)
Ομάδα Β	20% (n=1)

στην ομάδα Β δεν επιτεύχθηκε πλήρης επούλωση σε κανένα από τους ασθενείς με σοβαρή έκκριση, ενώ επιτεύχθηκε σε 6 ασθενείς με μέτρια έκκριση και σε 4 ασθενείς με μικρή έκκριση.

Ως προς την ένταση του πόνου, οι περισσότεροι ασθενείς στην ομάδα Α με σοβαρό άλγος (2 από τους 5 ασθενείς) ή μέτριο άλγος (8 από τους 11 ασθενείς) ανακουφίστηκαν από τον πόνο μέχρι το τέλος της 3ης εβδομάδας θεραπείας. Όλοι οι ασθενείς στην ομάδα Α (100%) ανακουφίστηκαν του άλγους μέχρι το τέλος της 8ης εβδομάδας θεραπείας. Αντίθετα, στην ομάδα Β, σε 4 εβδομάδες θεραπείας ανακουφίστηκαν από τον πόνο ασθενείς με σοβαρό άλγος (1 από τους 5 ασθενείς) και μέτριο άλγος (3 από τους 8 ασθενείς), ενώ μέτριο άλγος ενέμεινε σε 4 ασθενείς μέχρι το τέλος της 9ης εβδομάδας θεραπείας. Στην ομάδα Β το 62% των ασθενών ανακουφίστηκαν του άλγους μέχρι το τέλος της 9ης εβδομάδας θεραπείας.

Τα δεδομένα όσον αφορά την παρουσία μικροοργανισμών σύμφωνα με τις αρχικές καλλιέργειες των ελκών παρουσιάζονται στον πίνακα 8. Δεν υπήρξε καμία σημαντική διαφορά στις δύο ομάδες σχετικά με τον αριθμό των θετικών καλλιεργειών. Όλοι οι ασθενείς με θετικές καλλιέργειες θεραπεύθηκαν με τα κατάλληλα αντιβιοτικά.

Κατά τη διάρκεια των 9 εβδομάδων παρακολούθησης των ασθενών, κανένας ασθενής και των 2 ομάδων δεν εμφάνισε τοπικές ή συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες που θα μπορούσαν να αποδοθούν στην εφαρμογή των επιθεμάτων.

Πίνακας 8. Αριθμός απομονωθέντων μικροοργανισμών σύμφωνα με τις αρχικές καλλιέργειες των ελκών

Μικροοργανισμοί	Ομάδα Α (n)	Ομάδα Β (n)
<i>Staphylococcus aureus</i>	9	4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7	5
<i>Escherichia coli</i>	7	8
<i>Staphylococcus capitis</i>	6	6
<i>Enterococcus spp.</i>	7	4
<i>Streptococcus viridans</i>	4	4
<i>Proteus spp.</i>	3	6
<i>Bacteroides spp.</i>	3	3
<i>Clostridium spp.</i>	3	1
Σύνολο	49	41

Συζήτηση

Μερικές κλινικές μελέτες απέδειξαν ευεργετική επίδραση από την εφαρμογή επιθέματος αφρώδους αργύρου σε ασθενείς με μέτρια-σοβαρή έκκριση. Εντούτοις, η περίοδος παρακολούθησης σε αυτές τις μελέτες ήταν περιορισμένη (μέχρι 4 εβδομάδες).^{7,9,11-13} Η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη μελέτη της αποτελεσματικότητας της θεραπείας διάρκειας εννέα εβδομάδων με επιθέματα αφρώδους αργύρου σε περιπτώσεις ρυπαρών φλεβικών ελκών. Τα επιθέματα αφρώδους αργύρου συγκρίθηκαν με τα αφρώδη επιθέματα, που εισήχθησαν το 1998 και έγιναν γρήγορα δημοφιλή εξαιτίας της αυξημένης ικανότητάς τους στη διαχείριση του εξιδρώματος όσον αφορά τα εκκριτικά έλκη. Χαρακτηριστικό γνώρισμα των αφρώδων επιθεμάτων αποτελεί το μαλακό και προς το δέρμα-φιλικό κολλητικό στρώμα, που καλύπτει λιγότερο από το 50% της επιφάνειας του αφρώδους επιθέματος, προκειμένου να διατηρηθεί η πολύ καλή διαχείριση της έκκρισης.^{14,15}

Οι ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με τα επιθέματα αφρώδους αργύρου είχαν άριστη επούλωση. Ένα αξιοπρόσεκτο ποσοστό 81% των ασθενών στην ομάδα Α, σε σχέση με μόνο 48% των ασθενών της ομάδας Β, πέτυχε πλήρη επούλωση των ελκών μέσα σε 9 εβδομάδες θεραπείας. Μόνο 4 ασθενείς στην ομάδα Α χρειάστηκαν θεραπεία για περισσότερο από 9 εβδομάδες, γεγονός που πιθανώς οφείλεται στο μακροχρόνιο ιστορικό καθυστερημένης επούλωσης αυτών των ελκών και όχι στο βαθμό έκκρισης, που ήταν μικρός σε 1 ασθενή, μέτριος σε 2 και σημαντικός σε 1 μόνο ασθενή. Είναι γνωστό ότι τα επιθέματα αφρώδους αργύρου είναι πολύ αποδοτικά στα έλκη με σοβαρό βαθμό έκκρισης επειδή έχουν μεγάλη απορροφητική ικανότητα.^{10,11} Επιπλέον, τα επιθέματα αφρώδους αργύρου περιέχουν ιόντα αργύρου που εμφανίζουν ευρύ αντιβακτηριακό φάσμα, συμπεριλαμβανομένων των αερόβιων, αναερόβιων, πολυανθεκτικών μικροοργανισμών και των μυκήτων.^{5,10,12,16-18} Ο άργυρος καθαρίζει το έλκος από τους μικροοργανισμούς και επιταχύνει τη διαδικασία. Συνολικά, πιστεύουμε ότι η διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων οφείλεται στη βέλτιστη διαχείριση της έκκρισης και το ευρύ αντιβακτηριδιακό φάσμα των επιθεμάτων αφρώδους αργύρου, ένας συνδυασμός που προωθεί

τη γρήγορη θεραπεία και συνεπώς τη μείωση ή την εξαφάνιση του άλγους.¹⁹ Η απουσία δε ανεπιθύμητων ενεργειών του επιθέματος αφρώδους αργύρου σε αυτήν τη μελέτη κάνει τη χρήση του ακόμα πιο ελκυστική.

Παρά τις πρόσφατες προόδους στη θεραπεία των φλεγμονών, τα φλεβικά έλκη συνεχίζουν να αποτελούν πρόβλημα για τους ασθενείς καθώς και για τη δημόσια υγεία. Εκτός από τις ιατρικές επιπλοκές που απαιτούν δαπανηρή θεραπεία, τα χρόνια φλεβικά έλκη μπορούν επίσης να έχουν σοβαρές επιπτώσεις στην ποιότητα της ζωής των ασθενών και των οικογενειών τους.²⁰ Η παρούσα μελέτη είναι μια από τις πρώτες κλινικές μελέτες που έδειξαν ότι υψηλά ποσοστά πλήρους θεραπείας των ελκών καθώς και ανακούφισης του πόνου μπορούν να επιτευχθούν σε λογικό χρονικό διάστημα (9 εβδομάδες), χρησιμοποιώντας απλή εφαρμογή του επιθέματος αφρώδους αργύρου. Ιδιαίτερα ελπιδοφόρα αποτελέσματα επιτεύχθη-

καν στην υποομάδα των ασθενών εκείνων με τα ευρέα, εν τω βάθει, ρυπαρά έλκη, με σοβαρό βαθμό έκκρισης. Σημαντικός περιορισμός της μελέτης είναι ο μικρός αριθμός των ασθενών. Εάν η γνωστή αντιβακτηριακή δράση του αργύρου αποτέλεσε σημαντικό ρόλο στην παρατηρηθείσα επιτάχυνση της επούλωσης μένει να αποδειχθεί από πιο λεπτομερείς μικροβιολογικές μελέτες. Μεγαλύτερες κλινικές δοκιμές απαιτούνται προκειμένου να καθοριστούν τα βέλτιστα πρωτόκολλα θεραπείας (διάρκεια, συχνότητα αλλαγής των επιθεμάτων, πιθανή συγχορήγηση και άλλων παραγόντων, κ.λπ.) για κάθε υποομάδα ασθενών με έλκος.

Ευχαριστίες

Οι συγγραφείς ευχαριστούν τον Ιατρό Σεραφείμ Τούμπη και την Ιατρό Κωνσταντίνα Κατσένη για τις πολύτιμες συνεισφορές τους στη συγγραφή του παραπάνω άρθρου.

Αναφορές

1. Abbade LP, Lastoria S. Venous ulcer: epidemiology, physiopathology, diagnosis and treatment. *INT J Dermatol* 2005, 44:449-456
2. Agren MS, Eaglstein WH, Ferguson MW et al. Causes and effects of the chronic inflammation in venous leg ulcers. *Acta Derm Venereol*, 2000, 210(Suppl):3-17
3. Phillips T, Stanton B, Provan A et al. A study of the impact of leg ulcers on quality of life: financial, social and psychologic implications *J Am Acad Dermatol* 1994, 31:49-53
4. Callam MJ, Harper DR, Dale JJ et al. Chronic ulcer of the leg: clinical history. *Br Med J* 1987, 294:1389-1391
5. Lansdown ABG. Silver 1: Its antimicrobial properties and its mechanism of action. *J Wound Care* 2002, 11:124-130
6. Lansdown ABG. Silver 2: Toxicity in mammals and how its products aid wound repair. *J Wound Care* 2002, 11:125-130
7. Jorgensen B, Price P, Andersen KE et al. The silver-releasing foam dressing, Contreet Foam, promotes faster healing of critically colonised venous leg ulcers: a randomised, controlled trial. *Int Wound J* 2005, 2:64-73
8. Vanscheidt W, Lazareth I, Routkovsky-Norval C. Safety evaluation of a new ionic silver dressing in the management of chronic ulcers. *Wounds* 2003, 15:371-378
9. Jorgensen B, Bech-Thomsen N, Grenov B et al. Effect of a new silver dressing on chronic venous leg ulcers with signs of critical colonisation. *J Wound Care* 2006, 15:97-100
10. Lansdown AB, Williams A, Chandler S et al. Silver absorption and antibacterial efficacy of silver dressings. *J Wound Care* 2005, 14:155-160
11. Karlsmark T, Agerslev RH, Bendz SH et al. Clinical performance of a new silver dressing, Contreet Foam, for chronic exuding venous leg ulcers. *J Wound Care* 2003, 12:351-354
12. Demling RH, Di Santi L. Effects of silver on wound management. *Wounds* 2001, 13(Suppl A):5-15
13. Vermeulen H, van Hattem JM, Storm-Versloot MN et al. Topical silver for treating infected wounds. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007, CD005486 (Review)
14. Vogensen H. Evaluation of Biatain Soft-Hold foam dressing. *Br J Nurs* 2006, 15:1162-1165
15. Lohmann M, Thomsen JK, Edmonds ME et al. Safety and performance of a new non-adhesive foam dressing for the treatment of diabetic foot ulcers. *J Wound Care* 2004, 13:118-120
16. Ballard K, McGregor F. Silver hydropolymer dressing for critically colonized wounds. *Br J Nurs* 2002, 11:206, 208-211
17. Kingsley A. The Wound infection continuum and its application to clinical practice. *Ostomy Wound Manage* 2003, 49(Suppl 7A):1-7
18. Frank C, Bayoumi I, Westendorp C. Approach to infected skin ulcers. *Can Fam Physician* 2005, 51:1352-1359
19. Freedman G, Cean C, Duron V et al. Pathogenesis and treatment of pain in patients with chronic wounds. *Surg Technol Int* 2003, 11:168-179
20. Scanlon E, Karlsmark T, Leaper DJ et al. Cost-effective faster wound healing with a sustained silver-releasing foam dressing in delayed healing leg ulcers-a health-economic analysis. *Int Wound J* 2005, 2:150-160

Υποβλήθηκε 15.11.2009
Εγκρίθηκε 25.11.2009

Ιατρική 2009, 96(6):497–502

Iatriki 2009, 96(6):497–502

Άι ἀñέêρ ἰ ὀάἰ ḍññὺός ḍἰ ḗḗḗḍêρὸ ὀἰἠἷ ἁḗḗḗḍêρὸ ἁḗḗḗḗ ḗἰ ἁβἁḗ

**I. Κώστογλου-Αθανασίου,¹ Π. Αθανασίου,²
Γ. Κλάγκος,¹ Α. Χροναίου,¹ Α. Μίχου,¹
Α. Καρφή¹**

¹Ενδοκρινολογικό Τμήμα, ΓΝΑ «Κοργιαλένιο-Μπενάκειο» ΕΕΣ, Αθήνα, ²Ρευματολογική Κλινική, ΓΝ Θεσσαλονίκης «Άγιος Παύλος», Θεσσαλονίκη

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Η ανδρική οστεοπόρωση αναγνωρίζεται σήμερα σαν μια συχνή κατάσταση που συχνά διαφεύγει της διάγνωσης, λόγω του ότι η οστεοπόρωση θεωρείται γυναικεία νόσος. Περιγράφεται η περίπτωση άνδρα που είχε λάβει στο παρελθόν θεραπεία με αντικαταθλιπτικά φάρμακα για την αντιμετώπιση διπολικής διαταραχής, με θειαζολιδινεδιόνες για τη ρύθμιση σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 και με αντιεπιληπτικά φάρμακα για τη σταθεροποίηση του συναισθήματος στη διπολική διαταραχή και προσήλθε στο νοσοκομείο με αυτόματα κατάγματα. Κατά τον έλεγχο διαπιστώθηκε βαριά ανεπάρκεια της βιταμίνης D. Η οστική μάζα ήταν πολύ ελαττωμένη. Χορηγήθηκε βιταμίνη D για την αναπλήρωση της έλλειψης και κατόπιν βιταμίνη D, ασβέστιο και παραθορμόνη για την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης. Η περίπτωση του ασθενούς που περιγράφεται αποτελεί ένδειξη της επίδρασης που μπορεί να έχει η χορήγηση πολλών φαρμάκων στον οστικό μεταβολισμό και υποδεικνύει ότι ίσως όλοι οι ασθενείς με κατάθλιψη και χρόνια χορήγηση φαρμάκων θα πρέπει να ελέγχονται για την τυχόν ύπαρξη οστεοπόρωσης και να αντιμετωπίζονται ανάλογα, προληπτικά και θεραπευτικά.

Λέξεις ευρετηρίου Οστεοπόρωση, ανδρική οστεοπόρωση, βιταμίνη D, ανεπάρκεια βιταμίνης D, θειαζολιδινεδιόνες, αντικαταθλιπτικά φάρμακα, αντιεπιληπτικά.

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

A case of multiple drug-related male osteoporosis

**I. Kostoglou-Athanassiou,¹ P. Athanassiou,²
G. Klangos,¹ A. Chronaiou,¹ A. Michou,¹
A. Karfi¹**

¹Department of Endocrinology, “Korgialenio-Mpenakio” General Hospital of Athens Athens, ²Department of Rheumatology, St. Paul’s Hospital of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece

ABSTRACT Male osteoporosis is increasingly recognized today. The case of a male patient with multiple drug-related osteoporosis is described. A 52 year old male patient was on antidepressants for the management of manic depressive bipolar disorder for a period of 4 years, thiazolidinediones for the management of diabetes mellitus type 2, antiepileptic drugs for the stabilization of bipolar disorder and presented with multiple fractures. Severe vitamin D deficiency was diagnosed. Bone mineral density was severely impaired. Vitamin D was administered for the repletion of vitamin D. Consecutively intact parathyroid hormone along with calcium and vitamin D was administered. This case illustrates the effect of many drugs on bone mineral density and suggests that patients receiving antidepressants should be screened for the presence of osteoporosis and should be followed up properly with a preventive and therapeutic strategy.

Key words Osteoporosis, drug related osteoporosis, vitamin D, vitamin D deficiency, antidepressants, thiazolidinediones, antiepileptics.

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

Η ανδρική οστεοπόρωση είναι μια υπαρκτή νόσος. Αναγνωρίζεται και απασχολεί τη διεθνή και ελληνική βιβλιογραφία όλο και συχνότερα.⁷ Από τους ασθενείς με ανδρική οστεοπόρωση, 50% πάσχουν από δευτεροπαθή οστεοπόρωση, οι περισσότεροι των οποίων από οστεοπόρωση φαρμακευτικής αιτιολογίας. Πολλαπλοί φαρμακευτικοί παράγοντες σχετίζονται με την εμφάνιση οστεοπόρωσης. Μεταξύ αυτών τα αντικαταθλιπτικά έχει ανακοινωθεί πρόσφατα ότι σχετίζονται με την εμφάνιση οστεοπόρωσης. Η χρήση εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης της σεροτονίνης αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καταγμάτων ευθραυστότητας.²⁻⁴ Τα αντιδιαβητικά δισκία θειαζολιδινεδιόνες φαίνεται ότι σχετίζονται με την εμφάνιση οστεοπόρωσης και έχουν δράση στα κύτταρα που είναι υπεύθυνα για την αναγέννηση και δημιουργία νέου οστίτιου ιστού, τους οστεοβλάστες.^{5,6} Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αναστολή της γαστρικής έκκρισης, αναστολείς της αντλίας πρωτονίων, με σκοπό την ελάττωση του γαστρικού ερεθισμού και άλγους, επίσης σχετίζονται με την εμφάνιση οστεοπόρωσης.^{7,8}

Η ανεπάρκεια της βιταμίνης D είναι μια σύγχρονη επιδημία.^{9,10} Διαγιγνώσκεται όλο και συχνότερα στο γενικό πληθυσμό. Υπάρχουν, όμως, ευπαθείς ομάδες, όπως τα άτομα που για θρησκευτικούς λόγους καλύπτουν καθόλη τη διάρκεια του έτους το μεγαλύτερο μέρος της επιφάνειας του δέρματός τους με σκουρόχρωμα ενδύματα, που είναι ιδιαίτερα ευπαθείς στην εμφάνιση ανεπάρκειας της βιταμίνης D.¹¹ Η ανεπάρκεια της βιταμίνης D είναι υπεύθυνη για την εμφάνιση οστεοπάθειας και προδιαθέτει στην εκδήλωση οστεοπόρωσης.¹²

Περιγράφεται η περίπτωση άνδρα, ιερέα, που έπασχε από ανεπάρκεια βιταμίνης D και εμφάνισε οστεοπόρωση πολλαπλής φαρμακευτικής αιτιολογίας.

Περιγραφή περιπτώσεως

Ασθενής, άνδρας ηλικίας 52 ετών, ιερέας, προσήλθε λόγω διαχύτων εντόνων οστικών και μυϊκών άλγών. Ο ασθενής ήταν σαρκοπενικός και εμφάνιζε μυϊκή αδυναμία. Προ τριμήνου είχε υποστεί κάταγμα του 4ου μετακαρπίου δεξιάς χειρός λόγω πτώσης και ήπιας κάκωσης του αντίστοιχου άκρου (εικ. 1). Ο ασθενής



Εικόνα 1. Απλή ακτινογραφία όπου φαίνεται το κάταγμα 4ου μετακαρπίου δεξιάς χειρός

έπασχε από διπολική διαταραχή και συνοδό άνοια, που διεγνώσθη μετά από επεισόδιο ξυλοδαρμού κατά τη διάρκεια συμβάντος στην επαγγελματική του ζωή. Για την αντιμετώπιση της διπολικής διαταραχής ελάμβανε αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης από 4ετία, μηλεϊνική λεβομεπρομαζίνη 25 mg άπαξ ημερησίως επί 2ετία, βρωμαζεπάμη 1,5 mg 3 φορές ημερησίως από 6μήνου. Είχε επίσης εκδηλώσει συνοδό άνοια και ελάμβανε τον αναστολέα ακετυλοχολινεστεράσης doneπεζίλη, 10 mg ημερησίως από 2ετίας. Ακόμη, ελάμβανε το αντιεπιληπτικό φάρμακο λαμοτριγίνη, 100 mg δις ημερησίως, για τη σταθεροποίηση του συναισθήματος στα πλαίσια της αντιμετώπισης της διπολικής διαταραχής. Ο ασθενής έπασχε επίσης από σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και είχε λάβει επί 4ετία στο παρελθόν πιογλιταζόνη σε δόση 45 mg ημερησίως. Η πιογλιταζόνη είχε διακοπεί προ έτους και ο ασθενής ήταν υπό αγωγή με μετφορμίνη για την αντιμετώπιση του σακχαρώδους διαβήτη. Ο ασθενής είχε επίσης ενοχλήματα χρόνιας γαστρίτιδας για την οποία ελάμβανε αναστολείς της αντλίας πρωτονίων, ενώ για την αντιμετώπιση γλαυκώματος ελάμβανε αναστολέα καρβονικής ανυδράσης.

Έγινε εργαστηριακός και απεικονιστικός έλεγχος. Ο εργαστηριακός έλεγχος έδειξε φυσιολογική γοναδική, θυρεοειδική και λοιπή υποφυσιακή λειτουργία. Η νεφρική λειτουργία του ασθενούς ήταν φυσιολογική, η ουρία ήταν 42 mg/dL, η κρεατινίνη 0,7 mg/dL (ΦΤ 0,5–1,3 mg/dL), το ουρικό οξύ 4,8 mg/dL (ΦΤ <7 mg/dL), το νάτριο ορού 140 mmol/L (ΦΤ 136–145 mmol/L), το κάλιο ορού 4,3 mmol/L (ΦΤ 3,5–5,1 mmol/L), η αιμοσφαι-

ρίνη 13 g/dL, ο αιματοκρίτης 38,9% και η ΤΚΕ 5 mm/h. Η 25(OH)D₃ ήταν 7,4 ng/mL (ΦΤ 9,2–45,2 ng/mL), η παραθορμόνη 26 pg/mL (ΦΤ 10–65 pg/mL), η οστεοκαλσίνη αίματος 11 ng/mL (ΦΤ 6,3–37 ng/mL), το ασβέστιο 8,9 mg/dL (ΦΤ 8,4–10,5 mg/dL) και ο φωσφόρος 3,2 mg/dL (ΦΤ 2,5–4,5 mg/dL). Η μέτρηση της οστικής πυκνότητας στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης έδειξε οστική πυκνότητα 0,736 g/cm², T-score-4,3. Ο απεικονιστικός έλεγχος ανέδειξε συμπιεστικό κάταγμα του 5ου θωρακικού σπονδύλου σε αποδρομή και επούλωση (εικ. 2) και το κάταγμα του 4ου μετακαρπίου δεξιάς χειρός (εικ. 1). Χορηγήθηκε βιταμίνη D για την αναπλήρωση της έλλειψης και κατόπιν βιταμίνη D, ασβέστιο και intact παραθορμόνη 100 µg ημερησίως για την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης.

Συζήτηση

Η οστεοπόρωση δεν είναι αποκλειστικά γυναικείο πρόβλημα. Η ανδρική οστεοπόρωση είναι ένα υπαρκτό πρόβλημα που σήμερα αναγνωρίζεται όλο και συχνότερα.¹ Ο τρόπος αντιμετώπισης της ανδρικής οστεοπόρωσης αποτελεί θέμα της σύγχρονης έρευνας. Η ανδρική οστεοπόρωση είναι σε 50% των περιπτώσεων δευτεροπαθής. Ένα από τα αίτια της δευτεροπαθούς ανδρικής οστεοπόρωσης είναι η λήψη φαρμάκων. Ωστόσο, η ακριβής συμμετοχή των φαρμάκων και ο ακριβής τρόπος δράσης τους στον οστικό μεταβολισμό δεν είναι γνωστός.

Τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα φαίνεται ότι προσβάλλουν τον οστικό μεταβολισμό και προκαλούν οστεοπόρωση.^{2–4} Ωστόσο, αυτή καθεαυ-

τή η κατάθλιψη μπορεί να σχετίζεται με την εμφάνιση οστεοπόρωσης.^{13,14} Η κατάθλιψη μπορεί να συνοδεύεται από αύξηση του κινδύνου εμφάνισης χαμηλής οστικής μάζας και καταγμάτων. Η σχέση αυτή μπορεί να οφείλεται σε ενεργοποίηση του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων και του άξονα συμπαθητικού-επινεφριδίων. Μελετήθηκε ο κίνδυνος εμφάνισης οστεοπορωτικών καταγμάτων μετά καθημερινή χρήση εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης της σεροτονίνης σε 5008 ηλικιωμένους στην κοινότητα που παρακολούθηθηκαν για την εμφάνιση καταγμάτων.¹⁵ Η χρήση των εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης της σεροτονίνης συνοδευόταν από διπλάσιο κίνδυνο καταγμάτων ευθραυστότητας, χαμηλότερη οστική πυκνότητα στο ισχίο και τάση για ελαττωμένη οστική πυκνότητα στη σπονδυλική στήλη. Η επίδραση αυτή ήταν δόσοεξαρτώμενη. Ωστόσο, και η ίδια η κατάθλιψη φαίνεται ότι σχετίζεται με την εμφάνιση οστεοπόρωσης, μέσω μηχανισμών όπως η υπερβολική έκκριση κορτιζόλης αλλά και άλλων ορμονικών μηχανισμών.^{13,14} Το σεροτονινεργικό σύστημα μπορεί να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη φυσιολογία του οστού. Λειτουργικοί υποδοχείς της σεροτονίνης έχουν ανιχνευθεί στους οστεοβλάστες και οστεοκλάστες.¹⁶ Η σεροτονίνη φαίνεται να τροποποιεί την επίδραση στο σκελετό της παραθορμόνης και του μηχανικού ερεθισμού.¹⁷ Ποντίκια με null μετάλλαξη του μεταφορέα σεροτονίνης είχαν ελαττωμένη σκελετική μάζα και οστική ισχύ. Αναπτυσσόμενα ποντίκια που ελάμβαναν εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης είχαν ελαττωμένη οστική ανάπτυξη.¹⁸

Τα αντιδιαβητικά φάρμακα της ομάδας των θειαζολιδινεδιονών φαίνεται ότι επίσης προσβάλλουν τον οστικό μεταβολισμό και προκαλούν οστεοπόρωση.^{5,6} Η πρόσληψη θειαζολιδινεδιονών έχει σχετισθεί με την εμφάνιση οστεοπόρωσης στους άνδρες, αλλά και στις γυναίκες.^{19–22} Φαίνεται ότι οι θειαζολιδινεδιόνες επάγουν το σχηματισμό λιποκυττάρων και όχι οστεοβλαστών από τα μεσεγγυματικά κύτταρα^{23–25} και με τον τρόπο αυτό αναστέλλουν το σχηματισμό των οστεοβλαστών, των κυττάρων που συμμετέχουν στη δημιουργία νέου οστίτου ιστού κατά τη συνεχή διεργασία της οστικής εναλλαγής, αναστέλλουν την οστική κα-



Εικόνα 2. Απλή ακτινογραφία όπου φαίνεται το συμπιεστικό κάταγμα 5ου θωρακικού σπονδύλου σε αποδρομή και επούλωση

τασκευή και με τον τρόπο αυτό προκαλούν οστεοπόρωση.

Τα αντιεπιληπτικά φάρμακα φαίνεται ότι επιταχύνουν το μεταβολισμό της ενδογενούς βιταμίνης D και προκαλούν ανεπάρκεια βιταμίνης D.²⁶ Ωστόσο, το αντιεπιληπτικό φάρμακο λαμοτριγίνη που ελάμβανε ο ασθενής που περιγράφεται θεωρείται ότι δεν επάγει το κυττόχρωμα p450, όντας επομένως non-inducer και συνεπώς δεν συνετέλεσε στην εμφάνιση της ανεπάρκειας της βιταμίνης D.

Η ανεπάρκεια της βιταμίνης D προκαλεί οστεομαλακία και προδιαθέτει στην εμφάνιση οστεοπόρωσης, δηλαδή μείωσης της οστικής μάζας, αλλά και οστικής ευθραυστότητας.^{27,28} Η ανεπάρκεια βιταμίνης D είναι ιδιαίτερα συχνή στη σύγχρονη εποχή και παρατηρείται σε όλες τις ηλικίες και σε όλους τους πληθυσμούς.^{9,29} Στον άνθρωπο βιταμίνη D συντίθεται στο δέρμα μετά έκθεση στο ηλιακό φως, ενώ προσλαμβάνεται με τη δίαιτα και με διαιτητικά συμπληρώματα. Δίαιτα πλούσια σε λιπαρά ψάρια προλαμβάνει την ανεπάρκεια της. Η υπεριώδης ακτινοβολία B (μήκος κύματος 250–315 nm) διαπερνά το δέρμα και μετατρέπει την 7-δεϋδροχοληστερόλη σε προβιταμίνη D₃, που μετατρέπεται ταχέως σε βιταμίνη D₃. Βαριά ανεπάρκεια βιταμίνης D θεωρείται ότι υπάρχει όταν η 25(OH)D₃ είναι <20 ng/mL (50 nmol/L), ενώ σχετική ανεπάρκεια όταν η 25(OH)D₃ είναι 21–29 ng/mL (52–72 nmol/L). Ένα δισεκατομμύριο άνθρωποι έχουν ανεπάρκεια ή σχετική ανεπάρκεια βιταμίνης D. Από τον πληθυσμό των ηλικιωμένων που διαβιώνουν στην κοινότητα στην Ευρώπη και τις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής, 40–100% έχουν ανεπάρκεια βιταμίνης D, ενώ περισσότερο από 50% των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών που λαμβάνουν αντιοστεοπορωτική θεραπεία έχουν 25(OH)D₃ <30 ng/mL.^{30,31} Σε μελέτη που έγινε στη Βοστώνη παρατηρήθηκε ότι 52% των Ισπανικής καταγωγής και μαύρων εφήβων είχαν 25(OH)D₃ <20 ng/mL.³² Σε άλλη μελέτη βρέθηκε ότι 48% των λευκών, προεφηβικής ηλικίας κοριτσιών στο Maine στην Αμερική είχαν 25(OH)D₃ <20 ng/mL.³³ Ανεπάρκεια της βιταμίνης D έχει παρατηρηθεί και στην Ελλάδα, ακόμη και σε ιδιαίτερα ηλιόλουστες περιοχές, όπως η Κρήτη και η Αττική.³⁴ Σε μελέτη που έγινε στην

Αθήνα παρατηρήθηκε ότι άτομα μεγαλύτερα των 60 ετών είχαν στο τέλος του χειμώνα βαριά ανεπάρκεια της 25(OH)D₃ σε ποσοστό 20%, ενώ μόνο 6,5% είχαν επάρκεια.¹⁰ Η κατάσταση βελτιωνόταν το καλοκαίρι, αλλά ακόμη και το καλοκαίρι ανεπάρκεια της 25(OH)D₃ παρατηρήθηκε σε ποσοστό 64,8%. Η ανεπάρκεια της βιταμίνης D οφείλεται σε ανεπαρκή πρόσληψη, ανεπαρκή έκθεση στον ήλιο, στην προϊούσα ηλικία και στην παχυσαρκία. Στον ασθενή που περιγράφεται, η ανεπάρκεια της βιταμίνης D μπορεί να οφειλόταν και στην ανεπαρκή πρόσληψη λόγω παρατεταμένων περιόδων νηστείας και στην ανεπαρκή έκθεση στον ήλιο, λόγω κάλυψης με ενδύματα του μεγαλύτερου μέρους του σώματος καθόλη τη διάρκεια του έτους.

Η βαριά ανεπάρκεια βιταμίνης D καταλήγει σε οστεομαλακία στους ενήλικες και ραχίτιδα στα παιδιά. Η ανεπάρκεια της βιταμίνης D προκαλεί οστεοπάθεια.^{27,28} Η ελαφρού βαθμού ανεπάρκεια προκαλεί δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό και οστεοπόρωση, που χαρακτηρίζεται από υψηλό ρυθμό οστικής εναλλαγής. Η μέτριου βαθμού ανεπάρκεια προκαλεί δυσαπορρόφηση ασβεστίου, οστεοπόρωση με υψηλή ή φυσιολογική οστική εναλλαγή και ίσως οστεομαλακία. Η βαριά ανεπάρκεια βιταμίνης D προκαλεί ελάττωση του ρυθμού οστικής εναλλαγής και τελικά οστεομαλακία. Παρατηρούνται εγγύς μυοπάθεια και μυϊκοί πόνοι.³⁵ Ο ασθενής που περιγράφεται είχε οστεοπόρωση, εξ ορισμού, καθώς είχε χαμηλό T-score και είχε εμφανίσει κατάγματα ευθραυστότητας. Η ανεπάρκεια βιταμίνης προκαλεί σαρκοπενία και μυϊκή αδυναμία, σημεία και συμπτώματα που είχε ο ασθενής που περιγράφεται και προδιαθέτει σε πτώσεις. Στην περίπτωση που υπάρχει ανεπάρκεια της βιταμίνης D, η παραθормόνη παρουσιάζει αντιροπιοτική αύξηση. Ωστόσο, στην περίπτωση του ασθενούς που περιγράφεται, η παραθормόνη ήταν φυσιολογική είτε λόγω του ότι τα επίπεδα του ασβεστίου αίματος ήταν φυσιολογικά είτε διότι ελάμβανε το αντιεπιληπτικό φάρμακο λαμοτριγίνη. Έχει αναφερθεί ότι ασθενείς που λαμβάνουν αντιεπιληπτικά μπορεί να μην εμφανίζουν την αύξηση της παραθормόνης που παρατηρείται σε ανεπάρκεια της βιταμίνης D.³⁶

Η αντιμετώπιση της ανεπάρκειας της βιταμίνης D γίνεται κατ' αρχήν με φόρτιση είτε από του στόματος είτε παρεντερικά και κατόπιν με τη χορήγηση της ημερήσιας απαιτούμενης δόσης της βιταμίνης μαζί με ασβέστιο.⁹ Η μέθοδος αυτή της χορήγησης εφαρμόστηκε στον ασθενή που περιγράφεται και είχε άμεσο αποτέλεσμα, τουλάχιστον όσο αφορά τη μυϊκή αδυναμία από την οποία έπασχε ο ασθενής.

Συμπερασματικά, περιγράφεται περίπτωση ασθενούς με οστεοπόρωση πολλαπλής φαρμα-

κευτικής αιτιολογίας, που έπασχε επίσης από βαριά ανεπάρκεια της βιταμίνης D. Ο ασθενής έπασχε από κατάθλιψη για την οποία ήταν υπό αγωγή με αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης, φάρμακα που σχετίζονται με την εμφάνιση οστεοπόρωσης. Τα δεδομένα αυτά υποδεικνύουν ότι όσοι νοσηλεύονται σε ψυχιατρικές κλινικές και νοσοκομεία είτε είναι συνδεδεμένοι με μονάδες ανοικτής περίθαλψης ψυχικά ασθενών θα πρέπει να διερευνώνται για την πιθανή ύπαρξη οστεοπόρωσης και να αντιμετωπίζονται κατάλληλα, προληπτικά και θεραπευτικά.

Αναφορές

- Briot K, Cortet B, Trémollières F et al. Male osteoporosis: diagnosis and fracture risk evaluation. *Joint Bone Spine* 2009, 76:129–133
- French DD, Campbell R, Spehar A et al. Outpatient medications and hip fractures in the US: a national veterans study. *Drugs Ag* 2005, 22:877–885
- Vestergaard P. Fracture risks of antidepressants. *Expert Rev Neurother* 2009, 9:137–141
- Haney EM, Warden SJ. Skeletal effects of serotonin (5-hydroxytryptamine) transporter inhibition: evidence from clinical studies. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2008, 8: 133–145
- Schwartz AV, Sellmeyer DE, Vittinghoff E et al. Thiazolidinedione use and bone loss in older diabetic adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, 91:3349–3354
- Yaturu S, Bryant B, Jain SK. Thiazolidinedione treatment decreases bone mineral density in type 2 diabetic men. *Diabet Care* 2007, 30:1574–1576
- Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Proton pump inhibitors, histamine H2 receptor antagonists, and other antacid medications and the risk of fracture. *Calcif Tissue Int* 2006, 79:76–83
- Yang YX. Proton pump inhibitor therapy and osteoporosis. *Curr Drug Saf* 2008, 3:204–209
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007, 357:266–281
- Papapetrou PD, Triantaphyllopoulou M, Karga H et al. Vitamin D deficiency in the elderly in Athens, Greece. *J Bone Miner Metab* 2007, 25:198–203
- Mishal AA. Effects of different dress styles on vitamin D levels in healthy young Jordanian women. *Osteoporos Int* 2001, 12:931–935
- Peacock M. Effects of calcium and vitamin D insufficiency on the skeleton. *Osteoporos Int* 1998, 8(Suppl 2):S45–S51
- Ilias I, Alesci S, Gold PW et al. Depression and osteoporosis in men: association or casual link? *Hormones (Athens)* 2006, 5:9–16
- Mezuk B, Eaton WW, Golden SH. Depression and osteoporosis: epidemiology and potential mediating pathways. *Osteoporos Int* 2008, 19:1–12
- Richards JB, Papaioannou A, Adachi JD et al. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on the risk of fracture. *Arch Intern Med* 2007, 167:188–194
- Bliziotis M, Eshleman A, Burt-Pichat B et al. Serotonin transporter and receptor expression in osteocytic MLO-Y4 cells. *Bone* 2006, 39:1313–1321
- Warden SJ, Bliziotis MM, Wires KM et al. Neural regulation of bone and the skeletal effects of serotonin (5-hydroxytryptamine). *Mol Cell Endocrinol* 2005, 242:1–9
- Warden SJ, Robling AG, Sanders MS et al. Inhibition of the serotonin (5-hydroxytryptamine) transporter reduces bone accrual during growth. *Endocrinology* 2005, 146:685–693
- Kahn SE, Zinman B, Lachin JM et al. Rosiglitazone-associated fractures in type 2 diabetes: an Analysis from A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT). *Diabetes Care* 2008, 31:845–851
- Dormuth CR, Carney G, Carleton B et al. Thiazolidinediones and fractures in men and women. *Arch Intern Med* 2009, 169:1395–1402
- Douglas IJ, Evans SJ, Pocock S et al. The risk of fractures associated with thiazolidinediones: a self-controlled case-series study. *PloS Med* 2009, 6:e1000154
- Glintborg D, Andersen M, Hagen C et al. Association of pioglitazone treatment with decreased bone mineral density in obese premenopausal patients with polycystic ovary syndrome: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, 93:1696–1701
- Akune T, Ohba S, Kamekura S et al. PPARgamma insufficiency enhances osteogenesis through osteoblast formation from bone marrow progenitors. *J Clin Invest* 2004, 113:846–855
- Ali AA, Weinstein RS, Stewart SA et al. Rosiglitazone causes bone loss in mice by suppressing osteoblast differentiation and bone formation. *Endocrinology* 2005, 146:1226–1235
- Lecka-Czernik B, Ackert-Bicknell C, Adamo ML et al. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) by rosiglitazone suppresses components of the insulin-like growth factor regulatory system *in vitro* and *in vivo*. *Endocrinology* 2007, 148:903–911
- Verrotti A, Coppola G, Parisi P et al. Bone and calcium metabolism and antiepileptic drugs. *Clin Neurol Neurosurg* 2009 Epub ahead of print
- Heaney RP. Functional indices of vitamin D status and ramifications of vitamin D deficiency. *Am J Clin Nutr* 2004, 80(Suppl 6):1706S–1709S

28. Borradale D, Kimlin M. Vitamin D in health and disease: an insight into traditional functions and new roles for the "sunshine vitamin". *Nutr Res Rev* 2009, 22:118–136
29. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008, 87:1080S–1086S
30. Holick MF, Siris ES, Binkley N et al. Prevalence of Vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90:3215–3224
31. Heaney RP. Vitamin D: how much do we need and how much is too much? *Osteoporos Int* 2000, 11:553–555
32. Gordon CM, DePeter KC, Feldman HA et al. Prevalence of vitamin D deficiency among healthy adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004, 158:531–537
33. Sullivan SS, Rosen CJ, Halteman WA et al. Adolescent girls in Maine are at risk for vitamin D insufficiency. *J Am Diet Assoc* 2005, 105:971–974
34. van der Wielen RP, Löwik MR, van den Berg H et al. Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *Lancet* 1995, 346:207–210
35. Holick MF. Vitamin D: the other steroid hormone for muscle function and strength. *Menopause* 2009, 16:1077–1078
36. Kulak CA, Borba VZ, Bilezikian JP et al. Bone mineral density and serum levels of 25 OH vitamin D in chronic users of antiepileptic drugs. *Arq Neuropsiquiatr* 2004, 62:940–948

Υποβλήθηκε 25.10.2009

Εγκρίθηκε 15.11.2009

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΙΣΤΟΡΙΑΣ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ

3η Πανελλήνια Ημερίδα Ιστορίας της Ιατρικής

«Ιστορία της Καρδιολογίας»

Υπό την αιγίδα της Εταιρείας Ιατρικών Σπουδών

Σάββατο 20 Μαρτίου 2010

Ξενοδοχείο Divani Caravel Αθήνα

Πληροφορίες: Αν. Καθηγητής, Γεώργιος Ανδρούτσος
Ηπείρου 1, 104 33 Αθήνα. Τηλ.: 210-822361, Fax: 210-8235710



ΙΑΤΡΙΚΗ

ΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΤΟΜΟΣ 96
ΙΟΥΛΙΟΣ–ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ 2009

VOLUME 99
JULY–DECEMBER 2009

*iatr*iki

Published Monthly by the Society for Medical Studies

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΣΥΓΓΡΑΦΕΩΝ

Α

Αθανασίου Π 497–502
 Αϊβάζογλου Θ 250–254, 332–335
 Αλεξανδράκης Γ 52–57
 Αλεξόπουλος Β 250–254, 332–335
 Αναστασιάδης Α 240–245
 Απέργης Σ 419–422
 Αράπογλου Β 492–496
 Αρχοντάκης Σ 43–51
 Αχιλλέως Ο 250–254, 332–335

Β

Βελονάκη Σ–Β 411–418
 Βερβερίδης Μ 332–335

Γ

Γεωργίου Ε 191–212
 Γεωργόπουλος Σ 310–318
 Γιαννοπούλου Κ 319–323
 Γιασεμίδου Μ 79–82
 Γιατρομανωλάκη Α 466–474
 Γκανέτσος Θ 319–323
 Γκέλη Μ 419–422
 Γκεσούλη-Βολτυράκη Ε 240–245

Δ

Δελβινιώτης Ξ 246–249
 Δημακάκος Ε 492–496
 Δημητρουλόπουλος Δ 213–223
 Δραγάτση Γ 319–323

Η

Ηλιόπουλος Δ 118–129

Κ

Καλαβέτση Β 303–309
 Καλαντζής Χ 303–309 482–491
 Καλεμικεράκης Ι 492–496
 Καλκανδής Χ 492–496
 Καλογεράκος Κ 275–287
 Καλοκαιρινού Α 411–418

Κανακάρης Σ 30–42
 Κανέλλος Κ 319–323
 Κανή Χ 393–404
 Καραβασίλη Α 319–323
 Καραϊτιανός Ι 43–51
 Καρτσούνη Β 419–422
 Καρφή Α 497–502
 Κατσένης Κ 492–496
 Κλάγκος Γ 497–502
 Κολοκυθά Δ 240–245
 Κοσμά Ε 492–496
 Κοσμίδης Π 107–117
 Κουτκιά Χ 240–245
 Κούτμος Θ 19–29
 Κώστογλου-Αθανασίου Ι 497–502
 Κώτσης Θ 492–496

Μ

Μανουβέλου Στ 419–422
 Μαστρογιάννης Δ 240–245
 Μαστωράκη Α 130–139
 Ματή Μ 319–323
 Μαυρογιάννη Π 52–57
 Μίχου Α 497–502
 Μπαϊκούσης Ν 30–42
 Μπαλτογιάννης Ν 275–287
 Μπεκιάρη Β 19–29
 Μώρης Δ 310–318

Ν

Νικητέας Ν 475–481
 Νικολαΐδου Η 52–57
 Ντελή Π 240–245
 Ντουράκης Σ 118–129 370–392

Ο

Οικονομάκης Ι 246–249

Π

Παπαγεωργίου Κ 234–239
 Παπαγιώργης Π 475–481
 Παπαδοπούλου-Νταϊφώτη Ζ 393–404

Παπαϊωάννου Ι 443–457
 Παπακυριάκου Π 79–82
 Παπαμιχαήλ Δ 191–212
 Παπανδρέου Χ 224–233, 324–331
 Παρασκευάς Ε 213–223
 Πέππας Θ 336–338
 Πεφράνης Α 288–294

Ρ

Ρόκα-Σκαφιδάκη Β 411–418

Σ

Σακοράφας Γ 58–78, 130–139 295–302, 405–410
 Σαφιολέας Μ 58–78 130–139, 295–302, 405–410
 Σιβρίδης Ε 466–474
 Σκόνδρας Ι 250–254, 332–335
 Σουρτζή Π 411–418
 Σοφούδης Χ 275–287
 Σταματάκος Μ 458–465
 Στεφανίδης Α 336–338
 Στεφανίδης Ν 332–335
 Συγκελλάκης Π 359–369

Τ

Τζανάκης Ν 224–233
 Τζανετάκου Β 458–465
 Τζωρτζοπούλου Α 30–42
 Τηνιακού Ι 240–245
 Τηνιακού Ντ 30–42
 Τσελένη Σ 475–481
 Τσιβίκη Ε 234–239
 Τιμπούρης Π 303–309, 482–491

Φ

Φωτοπούλου Α 213–223

Χ

Χατζής Χ 224–233
 Χροναίου Α 497–502

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΘΕΜΑΤΩΝ

Actigraphy 324–331
 Beclin I 466–474
 Continious positive airway pressure
 443–457
 DEXA 324–331
 FNA 43–51
H. Pylori 303–309
 HPV 458–465
 HPV-λοίμωξη 52–57
 JEL Classification 119, 319–323
 LC3A 466–474
 MALT λέμφωμα 303–309
 MRI 191–212
 Octreoscan 213–223
 PET 191–212

Α

Αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια
 310–318
 Αδενώματα πολλαπλά 359–369
 Αδεφοβίρη 370–392
 Ακτινοθεραπεία 58–78
 Αμυλοειδές 393–404
 Αναστολέας τυροσινικής κινάσης
 107–117
 Ανατομικές παραλλαγές 310–318
 Ανδρική οστεοπόρωση 497–502
 Ανεπάρκεια βιταμίνης D 497–502
 Ανοσοίστοχημεία 466–474
 Άνοια 319–323
 Αντικαταθλιπτικά φάρμακα
 497–502
 Αντιοξειδωτικά 224–233, 393–404
 Αντιφλεγμονώδη 393–404
 Αντοχή στα αντιβιοτικά 482–491
 Απλή μικροσκόπηση 466–474
 Ασβεστιομιμητικά 359–369
 Αυξητικός παράγοντας
 μετασχηματισμού β-κλινική
 εικόνα-διάγνωση 30–42
 Αυτοάνοση ηπατίτιδα 118–129
 Αυτοφαγία 466–474
 Αφαιμαξομεταγγίσεις 118–129
 Αφρώδες επίθεμα 492–496
 Αφρώδες επίθεμα αργύρου 492–
 496

Β

Βαθμός διαφοροποίησης 475–481
 Βιοψία διά λεπτής βελόνης 130–139
 Βιταμίνη D 497–502

Γ

Γαστρεντερικό 107–117
 Γαστρικός καρκίνος 303–309
 Γονιδιακές μεταλλάξεις 359–369
 Γονιδιακή θεραπεία 58–78

Δ

Διάρκεια ύπνου 324–331
 Διφωσφονικά 359–369
 ΔΜΣ 324–331
 Δρεπανοκυτταρική ηπατοπάθεια
 118–129
 Δρεπανοκυτταρική νόσος 118–129

Ε

Ελεύθερες ρίζες οξυγόνου 224–233
 Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού
 482–491
 Εμβολιασμός 240–245
 Εμβόλιο-πρόληψη 303–309
 Ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία
 πρωκτού 52–57
 Εντεκαβίρη 370–392
 Εντόπιση όγκου 475–481
 Επαγγελματίες υγείας 240–245
 Έσω καρωτίδα 310–318

Η

Ηπατικά αποστήματα 118–129
 Ηπατίτιδα C 370–392
 Ηπατίτιδα B 370–392

Θ

Θειαζολιδινεδιόνες 497–502
 Θηλώδες-χειρουργική-
 υπερηχογράφημα-μετάσταση
 295–302
 Θυρεοειδεκτομή 130–139

Θυρεοειδής 295–302, 405–410,
 419–422

Θυρεοειδής-χειρουργική-
 υπερηχογράφημα 130–139

Ι

Ιατρική απεικόνιση 191–212
 Ιατρική-μουσική-τέχνη-Βιέννη-
 19ος αιώνας 336–338
 Ινιδίνη-1 30–42
 Ιός ανθρωπίνων θηλωμάτων
 240–245

Κ

Καντιντουρία 288–294
 Καρδιαγγειακά νοσήματα 224–233
 Καρδιολογία 191–212
 Καρκινοειδές 213–223
 Καρκινοειδές πεπτικού 213–223
 Καρκίνος 130–139, 224–233,
 295–302
 Καρκίνος παγκρέατος 43–51
 Καρκίνος πρωκτού 52–57
 Καρκίνος μαστού 58–78
 Καρκίνος του τραχήλου της
 μήτρας 240–245
 Κάταγμα ισχίου 319–323
 Κατευθυνόμενη υπερηχογραφικά
 βιοψία με λεπτή βελόνη 419–
 422
 Κήλη της μηνιοειδούς γραμμής
 Spiegel 246–249
 Κλαρυθρομυκίνη 482–491
 Κύκλος Willis 310–318

Λ

Λαμβουδίνη 370–392
 Λεβοφλοξασίνη 482–491
 Λεμφαδενικός καθαρισμός 295–
 302
 Ληνός του Ηροφίλου 310–318
 Λιπώδης μάζα 324–331

Μ

Μεσογειακή διατροφή 224–233

Μετάχρονη υπερπλασία 359–369
 Μετρονιδαζόλη 482–491
 Μηνοειδής γραμμή του Spiegel
 246–249
 Μοριακές μέθοδοι ανίχνευσης
 482–491
 Μοριακοί δείκτες 475–481
 Μυελοειδές καρκίνωμα 405–410

N

Νέες τεχνολογίες 191–212
 Νεόπλασμα 19–29
 Νευροενδοκρινείς όγκοι 213–223
 Νευρολογία 191–212
 Νευρομεταβιβαστής 393–404
 Νόσος Alzheimer 393–404
 Νόσος Parkinson 319–323

O

Ογκολογία 191–212
 Όγκοι παγκρέατος 43–51
 Όζοι 130–139
 Οικογενής υποασβεστιουργική
 υπερασβεστιαϊμία 359–369
 Οξειδωτικό στρες 224–233
 Οξυτενή ορθοπρωκτικά
 κονδυλώματα 52–57
 Ορμονοθεραπεία 58–78
 Οστεοπόρωση 497–502
 Οστικά νεοπλάσματα 19–29
 Ουροκαθετήρες 288–294
 Ουρολοιμωξη-νοσοκομειακή-
 κοινότητας 288–294
 Ουροσθήψη 288–294

Π

Παραθορμόνη 79–82
 Παρακέντηση διά λεπτής βελόνης
 43–51

Παρακέντηση υπό την
 καθοδήγηση αξονικού
 τομογράφου 43–51
 Παρανεοπλασματικά σύνδρομα
 19–29
 Παχύ έντερο 475–481
 Πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη 370–
 392
 Πεπτικό έλκος 303–309
 Πλευρίωση 310–318
 Πνευμονική εμβολή-διάγνωση-
 κανόνες πρόβλεψης 275–287
 Ποζιτρονική τομογραφία 191–212
 Προαγωγή υγείας ηλικιωμένων-
 κατευθυντήριες οδηγίες-
 αξιολόγηση 411–418
 Προγνωστικοί παράγοντες 475–
 481
 Προγράμματα αγωγής υγείας
 411–418
 Προκαρκινική βλάβη 458–465
 Προφυλακτική χειρουργική 405–
 410
 Πρωτοπαθές λέμφωμα 419–422
 Πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοει-
 δισμός 359–369
 Πυελονεφρίτιδα 288–294
 Πυελοπλαστική κατά Hanes-
 Anderson 332–335

P

Ραδιοφάρμακα 191–212
 Ριμπαβιρίνη 370–392
 Ρυπαρά φλεβικά έλκη κάτω
 άκρων 492–496

Σ

Στάδιο νόσου 475–481
 Στένωση πυελοουρηθικής
 συμβολής, βρέφος 332–335
 Στρωματικοί όγκοι 107–117

Συμπληρώματα διατροφής 224–
 233
 Σύνδρομο Budd Chiari 118–129
 Σύνδρομο Marfan 30–42
 Σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας
 κατά τον ύπνο 443–457
 Σύνδρομο MEN1 359–369
 Σύνδρομο MEN2A 359–369
 Συντηρητική χειρουργική 58–78
 Σωματική δραστηριότητα
 324–331
 Σωματοστατίνη 213–223

T

Τελμπιβουδίνη 370–392
 Τενοφοβίρη 370–392
 Τοξοειδής γραμμή του Douglas
 246–249
 Τράχηλος μήτρας-λοιμωξη
 458–465

Υ

Υδροξουρία 118–129
 Υπερηχοτομογραφία 419–422
 Υπομαγνησία 79–82
 Υποπαραθυρεοειδισμός 79–82

Φ

Φλεβώδεις κόλποι 310–318

Χ

Χημειοθεραπεία 58–78

Ψ

Ψυχολογική καταπόνηση-πηγές-
 σχολείο-συνέπειες-πρόληψη-
 μαθητές 234–239