

Ελληνική Ιατρική

Helliniki Iatriki

ISSN 2241-8253



Τόμος 78, Τεύχος 1-2, Ιανουάριος – Ιούνιος 2012 • Περιοδικό της Ιατρικής Εταιρείας Θεσσαλονίκης
Volume 78, Issue 1-2, January – June 2012 • Official Journal of the Thessaloniki Medical Society

Helliniki Iatriki



Ελληνική Ιατρική

Τριμηνιαία Ιατρική Έκδοση
Εκδίδεται από το 1927 - Ε' Περίοδος, Όργανο της Ιατρικής Εταιρείας Θεσσαλονίκης
Έπαινος Ακαδημίας Αθηνών

Ιδιοκτήτης – Εκδότης
ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ
Δημοσθένους 4, 546 24 Θεσσαλονίκη
Ηλεκτρονική Έκδοση
UNIVERSITY STUDIO PRESS
Αρμενοπούλου 32, 546 35 Θεσσαλονίκη

Quarterly Publication
Official Journal of Thessaloniki Medical Society
First published in 1927 – Fifth period
Correspondence should be addressed to the Medical Society of Thessaloniki,
4, Dimosthenous Street, 546 24 Thessaloniki, Greece

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ

Πρόεδρος Π. Νικολαΐδης
Α' Αντιπρόεδρος Γ. Ηλινίδης **Β' Αντιπρόεδρος** Π. Αργυροπούλου-Πατάκα
Γεν. Γραμματέας Α. Καμπαρούδης
Ταμίας Σ. Μεταλλίδης **Ειδ. Γραμματέας** Δ. Γάκης
Έφορος Στέγης Μ. Βλαχογιάννης **Έφορος Βιβλιοθήκης** Θ. Δαρδαβέσης
Μέλη Κ. Κοτζάμπαση, Ν. Μαλισιόβας, Μ. Δανιηλίδης
Αναπλ. Μέλη Δ. Καπουκρανίδου, Β. Παπανικολάου, Χ. Παπανικολάου
Ελεγκτική Επιτροπή Μ. Αθανασίου-Μεταξά, Κ. Καλλαράς, Ι. Στυλιάδης

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Διευθυντής Σύνταξης
Κ. Καλλαράς
Αναπλ. Διευθυντές Σύνταξης
Ε. Μανδαλά, Α. Καμπαρούδης
Μέλη
Μ. Αθανασίου-Μεταξά, Θ. Γερασιμίδης, Θ. Δαρδαβέσης, Δ. Δημητριάδης, Γ. Ηλινίδης, Δ. Καπουκρανίδου,
Ν. Μαλισιόβας, Η. Ντεγιάννης, Π. Νικολαΐδης, Β. Παπανικολάου, Χ. Παπανικολάου, Α. Σαχινίδης,
Π. Τέκκης, Μ. Χάιιτς, Α. Χαριτάντη, Ε. Χολόγκιτας

Ιστοσελίδα: <http://www.helliniki-iatriki.gr>
Αλληλογραφία: info@helliniki-iatriki.gr

ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ

Η ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ, στη νέα της εκδοτική περίοδο, θα δημοσιεύει εργασίες στα ελληνικά και στα αγγλικά όλων των ειδικοτήτων όπως επίσης και αυτές που προέρχονται από τις βασικές βιολογικές επιστήμες και την ιατρική εκπαίδευση, με κύριο σκοπό την καλλίτερη και πληρέστερη ενημέρωση του γιατρού.

Κάθε εργασία ακολουθεί μια αυστηρή δομή και ανήκει σ' ένα τύπο άρθρου. Μεικτές κατηγορίες εργασιών δε γίνονται δεκτές.

Αναλυτικότερα το περιοδικό δημοσιεύει:

Ανασκοπήσεις: Γράφονται από ένα συγγραφέα, κατ' εξαίρεση από δύο όταν το θέμα απαιτεί συγγραφείς δύο διαφορετικών ειδικοτήτων. Ο συγγραφέας πρέπει να είναι ιδιαίτερα εξοικειωμένος με το θέμα, ώστε η ενημέρωση του αναγνώστη να είναι πλήρης και ουσιαστική. Η ενημέρωση αυτή αφορά όλους τους σταθμούς που πέρασαν οι γνώσεις στο θέμα με κύρια έμφαση όμως στις σύγχρονες απόψεις, τεκμηριωμένες από τη διεθνή βιβλιογραφία.

Η έκταση του άρθρου πρέπει να είναι 15 έως 25 δακτυλογραφημένες σελίδες στις οποίες περιλαμβάνονται η εικονογράφηση, η βιβλιογραφία και η περίληψη στην ελληνική και αγγλική γλώσσα.

Επίκαιρα θέματα - Ενημερωτικά άρθρα: Το αντικείμενο των άρθρων της κατηγορίας αυτής μπορεί να είναι διαγνωστικού ή θεραπευτικού περιεχομένου ή και να αφορά οποιοδήποτε τομέα της ιατρικής επιστήμης. Γράφονται για να κάνουν ευρύτερα γνωστό ένα πρόσφατο επίτευγμα στον τομέα που έχουν επιλέξει οι συγγραφείς. Τα άρθρα αυτά υποβάλλονται στο περιοδικό κατόπιν συνεννοήσεως με την Επιτροπή Συντάξεως.

Η έκταση του άρθρου πρέπει να περιορίζεται σε 5-10 περίπου δακτυλογραφημένες σελίδες με 8-10 βιβλιογραφικές παραπομπές και τον τίτλο στην αγγλική. Τα ενημερωτικά άρθρα πρέπει να συνοδεύονται από περίληψη στην ελληνική και αγγλική γλώσσα.

Ερευνητικές εργασίες: Έχουν κλινικό-εργαστηριακό περιεχόμενο. Το κείμενο περιλαμβάνει βραχεία εισαγωγή, όπου αναφέρεται ο σκοπός της εργασίας, περιγραφή του υλικού και των μεθόδων, έκθεση των αποτελεσμάτων, συζήτηση στην οποία περιλαμβάνονται και τα τελικά συμπεράσματα καθώς και περίληψη στα ελληνικά και αγγλικά και τη βιβλιογραφία. Η περίληψη πρέπει να είναι αυτοτελής και να περιέχει το σκοπό της εργασίας, τις βασικές μεθόδους που χρησιμοποιήθηκαν, τα κύρια ευρήματα και τα σημαντικότερα συμπεράσματα.

Ενδιαφέροντες περιπτώσεις: Σ' αυτές παρουσιάζο-

νται σπάνιες περιπτώσεις με κλινικές εκδηλώσεις που περιγράφονται για πρώτη φορά, στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν νέες διαγνωστικές ή θεραπευτικές μέθοδοι ή διατυπώνονται νέες απόψεις για την παθογένειά τους.

Έχουν έκταση 2-4 δακτυλογραφημένες σελίδες και περιλαμβάνουν σύντομη εισαγωγή, περιγραφή της περιπτώσεως, πίνακες ή σχήματα (έως 4), τα κύρια εργαστηριακά ευρήματα, βραχύ σχόλιο-συζήτηση, περιορισμένη βιβλιογραφία (5-10 παραπομπές) και περίληψη στα ελληνικά και αγγλικά.

Γενικά θέματα: Εδώ υπάγονται ποικίλα θέματα που αφορούν την ιατρική εκπαίδευση και δεοντολογία, την οργάνωση και τον προγραμματισμό της υγείας σ' όλες τις βαθμίδες της καθώς και ιατρικά θέματα με ευρύτερο κοινωνικό ενδιαφέρον. Μπορούν να γραφούν κάτω από τον τίτλο "Ειδικό άρθρο", "Γενικά θέματα", "Πρόοδοι στην Ιατρική" κ.τ.λ.).

Το άρθρο της κατηγορίας αυτής δεν απαιτεί ειδική δομή κατά τη σύνταξή του.

Όλες οι εργασίες (μαζί με τις φωτογραφίες τους) που αποστέλλονται στο περιοδικό (ηλεκτρονικά μέσω της ιστοσελίδας <http://www.helliniki-iatriki.gr>) συνοδεύονται απαραίτητα από μια επιστολή προς τη Συντακτική Επιτροπή, όπου δηλώνεται ότι η εργασία δεν έχει δημοσιευτεί σε άλλο περιοδικό και επίσης ότι έχει την έγκριση για δημοσίευση όλων των συγγραφέων που συμμετέχουν. Μετά τον έλεγχο και εφόσον η εργασία εκπληρώνει τις οδηγίες για τους συγγραφείς, στέλνεται για διπλή κρίση σε δύο αρμόδιους επισημονικούς συμβούλους του περιοδικού.

Όταν επιστρέψει (ο χρόνος δεν μπορεί να προκαθοριστεί) συμπληρώνεται από τους συγγραφείς (αν χρειαστεί) σύμφωνα με τις υποδείξεις των συμβούλων και τελικά παίρνει σειρά δημοσίευσής τους.

Όταν η εργασία σεληδοποιηθεί ηλεκτρονικά αποστέλλεται στους συγγραφείς, για έλεγχο, δοκίμιο της α' διορθώσεως. Στο δοκίμιο αυτό δεν είναι δυνατή καμιά απολύτως προσθήκη, αλλαγή, βελτίωση κ.λ.π., παρ'όσον η διόρθωση λαθών του τυπογραφείου.

Οι εργασίες που δημοσιεύονται στην ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ αποτελούν πνευματική ιδιοκτησία του συγγραφέα και του περιοδικού. Η αναδημοσίευση μερικώς ή ολικώς επιτρέπεται μόνο ύστερα από έγγραφη άδεια του περιοδικού.

Η τήρηση των παραπάνω οδηγιών είναι απαραίτητη προϋπόθεση για τη δημοσίευση της εργασίας.

Ανάπτυξο με τις αναλυτικές οδηγίες προς τους συγγραφείς μπορείτε να αναζητήσετε στην ιστοσελίδα <http://www.helliniki-iatriki.gr>

Ελληνική Ιατρική

Τόμος 78 • Τεύχος 1-2
Ιανουάριος – Ιούνιος 2012

Περιεχόμενα

Ενημερωτικά άρθρα	7	Πρωτοπαθής χολική κίρρωση: Από την παθογένεια στη θεραπεία <i>Ε. Αραπογιάννη, Ε. Χολόγκιτας</i>
	19	Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 και οστικός μεταβολισμός - Νεότερα δεδομένα <i>Μ.Π. Γιαβροπούλου, Ι.Γ. Γιώβος</i>
	26	Κλινικές εφαρμογές της καρδιογραφίας αντίστασης (Impedance cardiography) <i>Γ.Π. Χατζηαντωνίου, Γ.Α. Κουλούρης</i>
Συστηματική ανασκόπηση	40	Ο ρόλος της τεκμηριωμένης Ιατρικής στη θεραπευτική προσέγγιση των καρδιαγγειακών νοσημάτων: Συστηματική ανασκόπηση <i>Θ. Σταροδέλη, Ε. Γαβριηλάκη, Γ. Καρακιουλάκης</i>
Βραχεία σειρά	52	Λειτουργικές και μη λειτουργικές παραθυρεοειδικές κύστες <i>Ν.Ε. Πονतिकίδης, Σ. Καρράς, Α. Καπράρα, Α. Σέβα, Α. Δούμας, Δ. Μπότσιος, Α. Μοσχίδης, Γ.Ε. Κρασσάς, Η. Ευθυμίου</i>
Ειδικά άρθρα	62	Φυσιολογικό προφίλ αθλητών καλαθοσφαίρισης με αμαξίδιο <i>Α. Κυργερίδου, Ε. Δημητρός, Β. Γαροπούλου</i>
	69	Ο ιατρός στο Μακεδονικό Αγώνα <i>Κ. Μπουντούλας, Χ. Μπουντούλας</i>

Helliniki Iatriki

Volume 78 • No 1-2
January – June 2012

Contents

<i>Brief reviews</i>	7	Primary biliary cirrhosis. From pathogenesis to treatment <i>E. Arapogianni, E. Chologitas</i>
	19	Type 2 diabetes mellitus and bone metabolism - Newer data <i>M. Giavropoulou, I. Giovos</i>
	26	Clinical applications of impedance cardiography <i>G.P. Chatziantoniou, G.A. Koulouris</i>
<i>Systematic review</i>	40	The role of evidence-based medicine in the treatment of cardiovascular diseases: A systematic review <i>T. Stardeli, E. Gavrilaki, G. Karakiulakis</i>
<i>Brief series</i>	52	Functioning and nonfunctioning parathyroid cysts <i>N.E. Pontikides, S. Karras, A. Kaprara, A. Cheva, A. Doumas, D. Botsios, A. Moschidis, G.E. Krassas</i>
<i>Special article</i>	62	Physiological profile of wheelchair basketball athletes <i>A. Kyrgeridou, E. Dimitros, V. Garopoulou</i>
	69	The doctor in the Macedonian struggle <i>K. Boudoulas, H. Boudoulas</i>

Επιστολή του Διευθυντή Συντάξεως

Αγαπητές και Αγαπητοί Συνάδελφοι,

Το Διοικητικό Συμβούλιο της Ιατρικής Εταιρείας Θεσσαλονίκης αποφάσισε τη διακοπή της έντυπης έκδοσης του περιοδικού «Ελληνική Ιατρική», επειδή με την τρέχουσα εθνική οικονομική δυσπραγία σε συνδυασμό και με την απροθυμία των φαρμακευτικών εταιρειών για χρηματοδότηση με τη μορφή της καταχωρήσεως διαφημίσεων, το κόστος εκδόσεώς του έγινε δυσβάστακτο.

Με το τεύχος-τόμο 77 του 2011 κλείνει άλλη μία εκδοτική περίοδος του περιοδικού. Ιστορικά η Ελληνική Ιατρική για τρεις περιόδους (1927-1938, 1939-1970, 1971-1978) εκδόθηκε χωρίς την οικονομική υποστήριξη ιδιωτικού ή κρατικού φορέα και από το 1982 (Δ' εκδοτική περίοδος) αποτελεί το επίσημο επιστημονικό όργανο της Ιατρικής Εταιρείας Θεσσαλονίκης. Έτσι η συνέχιση της εκδόσεώς του, επιβάλλεται αφενός μεν για τη διατήρηση και τον εμπλουτισμό της ιατρικής βιβλιογραφίας στην ελληνική γλώσσα, αφετέρου δε για τη διάδοση των αποτελεσμάτων της ελληνικής ιατρικής έρευνας (βασικής και κλινικής) στον ελλαδικό αλλά και παγκόσμιο χώρο, γεγονός ιδιαίτερα σημαντικό ιδίως για τους γιατρούς της πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας, τόσο από ενημερωτική όσο και από διδακτική άποψη.

Από το 2012 εγκαινιάζεται η ηλεκτρονική έκδοση του περιοδικού (Ε' εκδοτική περίοδος) με δυνατότητα πλέον υποβολής των εργασιών για κρίση και δημοσίευση, σε ξεχωριστή ιστοσελίδα (<http://www.helliniki-iatriki.gr>). Σκοπός αυτής της αλλαγής είναι η ευκολότερη και ταχύτερη διακίνηση των υποβαλλόμενων εργασιών, η συντόμευση του χρόνου εκδόσεως των τευχών του περιοδικού, γεγονός που θα οδηγήσει και σε επικαιροποίησή του, και η σημαντική ελάττωση του κόστους εκδόσεώς του.

Το περιοδικό θα είναι πλέον δίγλωσσο. Οι συγγραφείς θα μπορούν να υποβάλλουν τις εργασίες τους είτε στα ελληνικά είτε στα αγγλικά, ώστε βαθμιαία και υπό προϋποθέσεις, να είναι δυνατή η καταχώρησή τους σε διεθνείς βάσεις δεδομένων και να επιτευχθεί έτσι ο στόχος της διάδοσης των αποτελεσμάτων της δημοσιευόμενης στο περιοδικό ελληνικής ιατρικής έρευνας (βασικής και κλινικής) και στο διεθνή χώρο.

Εκ μέρους της Συντακτικής Επιτροπής θα ήθελα να σας ενημερώσω ότι μπορείτε να στείλετε ηλεκτρονικά τις εργασίες σας στο περιοδικό, δομημένες σύμφωνα με τις οδηγίες προς τους συγγραφείς, ώστε να προχωρήσουμε με επιτυχία στην ολοκλήρωση της νέας αυτής προσπάθειας.

Με συναδελφικούς χαιρετισμούς,

Για τη Συντακτική Επιτροπή

Ο Διευθυντής Συντάξεως

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΚΑΛΛΑΡΑΣ

Καθηγητής Φυσιολογίας

Ιατρικής Σχολής Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης

Πρωτοπαθής χολική κίρρωση: Από την παθογένεια στη θεραπεία

Ευθυμία Αραπογιάννη, Ευάγγελος Χολόγκιτας

Δ' Παθολογική Κλινική, Α.Π.Θ, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο, Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Η Πρωτοπαθής Χολική Κίρρωση (ΠΧΚ) είναι μια χρόνια χολοστατική νόσος του ήπατος που αφορά κυρίως γυναίκες μέσης ηλικίας και χαρακτηρίζεται από την παρουσία θετικών αντιμιτοχονδριακών αντισωμάτων (AMA). Στην παθογένεια της νόσου θεωρείται ότι εμπλέκεται συνδυασμός γενετικών παραγόντων και περιβαλλοντικών ερεθισμάτων. Η διάγνωση τίθεται όταν πληρούνται δύο από τα ακόλουθα κριτήρια: α) βιοχημικά ευρήματα χολόστασης και κυρίως αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης, β) παρουσία θετικών AMA και γ) ύπαρξη ιστολογικών ευρημάτων στη βιοψία του ήπατος συμβατών με ΠΧΚ. Οι ασθενείς είναι συνήθως ασυμπτωματικοί, ενώ η κόπωση και ο κνησμός αποτελούν

τα δύο πιο συχνά συμπτώματα της νόσου. Η κίρρωση αναπτύσσεται σε προχωρημένα στάδια, ενώ πυλαία υπέρταση μπορεί να εμφανιστεί και σε προ-κίρρωτικό στάδιο. Για τη θεραπεία της νόσου, το αρκτοδεοξυχολικό οξύ (UDCA) σε δοσολογία 13-15 mg/kg/ημέρα είναι το μοναδικό εγκεκριμένο φάρμακο. Σε ασθενείς με μη ικανοποιητική βιοχημική ανταπόκριση στο UDCA μπορεί να δοκιμασθούν και άλλοι φαρμακευτικοί παράγοντες στα πλαίσια κλινικών μελετών. Τέλος, η μεταμόσχευση ήπατος αποτελεί τη μοναδική αποτελεσματική θεραπεία σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση. *Ελλην Ιατρ 2012, 78: 7 - 18.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η πρωτοπαθής χολική κίρρωση (ΠΧΚ) (primary biliary cirrhosis, PBC) είναι μία χρόνια χολοστατική νόσος του ήπατος, η οποία χαρακτηρίζεται από καταστροφή των μικρού και μεσαίου μεγέθους χολαγγείων. Θα πρέπει να τονιστεί ότι παρά το όνομα της νόσου, δεν πάσχουν όλοι οι ασθενείς με ΠΧΚ από κίρρωση, αλλά η τελευταία εγκαθίσταται κατά τα τελικά στάδια της νόσου, όπως συμβαίνει και σε άλλες χρόνιες ηπατοπάθειες. Μεταξύ των ιστολογικών ευρημάτων της νόσου περιλαμβάνονται η απώλεια των επιθηλιακών κυττάρων των χοληφόρων και των μικρών ενδοηπατικών χολαγγείων με πυλαία διήθηση από T και B λεμφοκύτταρα, μακροφάγα, ηωσινόφιλα και κύτταρα φυσικούς φονείς^{1,2}. Τα τελευταία έτη έχει σημειωθεί σημαντική πρόοδος στην καλύτερη κατανόηση των μηχανισμών που εμπλέκονται στην παθογένεια της

νόσου, αλλά και την καλύτερη θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών που πάσχουν από ΠΧΚ. Αν και η πλήρης βιβλιογραφική κάλυψη όλων των πτυχών που αφορούν στη νόσο είναι πρακτικά αδύνατο να γίνει σε λίγες σελίδες, στόχος του ενημερωτικού άρθρου που ακολουθεί είναι η αναφορά των κυριότερων σύγχρονων δεδομένων σχετικών με την επιδημιολογία, παθογένεια, διάγνωση, φυσική πορεία και θεραπεία της ΠΧΚ.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Όπως και σε άλλα νοσήματα αυτοάνοσης αιτιολογίας, η ΠΧΚ εμφανίζεται συχνότερα στις γυναίκες σε σχέση με τους άντρες (αναλογία 10:1, αντιστοίχως)³. Η ΠΧΚ εμφανίζεται συνήθως κατά την 5^η δεκαετία και πολύ σπάνια σε άτομα μικρότερα των 25 ετών³. Αρχικές μελέτες που δημοσιεύτηκαν μεταξύ του 1974 και 1986 ανέφεραν επιπολασμό

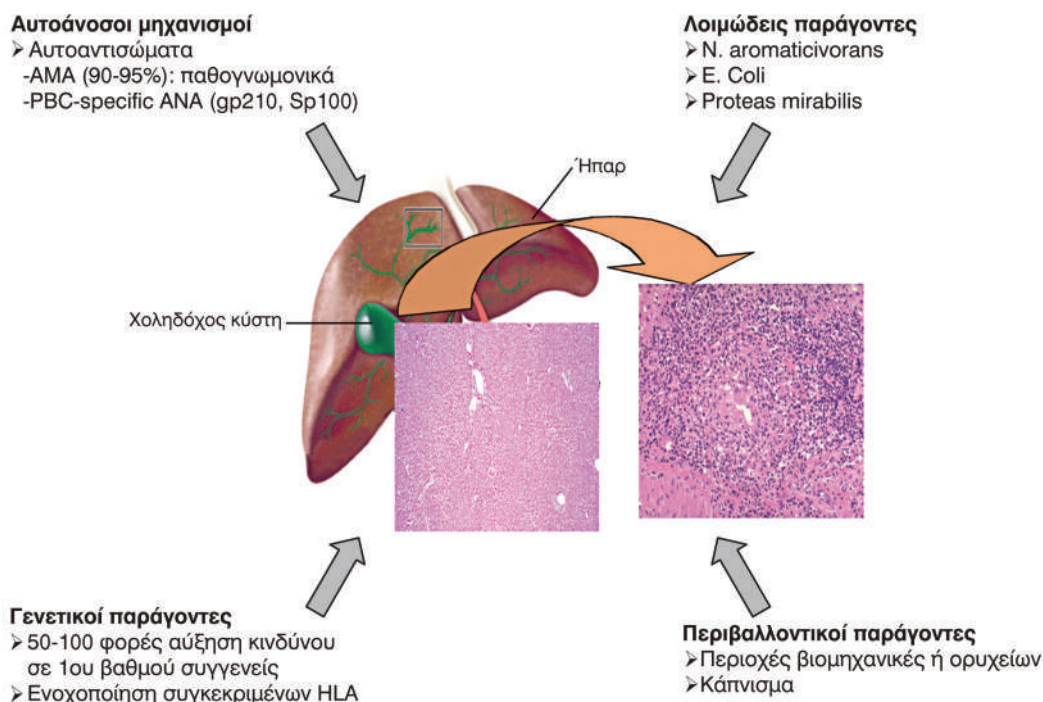
από 23,1 έως 128 περιστατικά ανά εκατομμύριο πληθυσμού^{4,5}. Πιο πρόσφατες μελέτες έχουν καταγράψει αύξηση της συχνότητας της νόσου, με επιπολασμό μεταξύ 6,7 έως 402 περιστατικά ανά εκατομμύριο πληθυσμού⁶⁻¹¹. Πολλές ερμηνείες έχουν προταθεί για αυτή την αύξηση, όπως είναι η μεγαλύτερη έκθεση σε περιβαλλοντικούς παράγοντες που προδιαθέτουν στην εμφάνιση της νόσου, η γήρανση του πληθυσμού, η αυξημένη επιβίωση των ήδη διαγνωσμένων ασθενών, η έγκαιρη διάγνωση και η κλινική υποψία που οδηγεί σε συχνότερη διάγνωση της νόσου. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η αύξηση της καταγραφής περιστατικών σε περιοχές υψηλών συγκεντρώσεων τοξικών αποβλήτων και ατμοσφαιρικών ρύπων¹².

ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Οι ακριβείς μηχανισμοί που σχετίζονται με την παθογένεια της ΠΧΚ δεν έχουν πλήρως διευκρινιστεί. Ωστόσο, φαίνεται ότι η νόσος μπορεί να εμφανιστεί με την επίδραση συνδυασμού γενετικής προδιάθεσης και περιβαλλοντικών παραγόντων. Η συμμετοχή των αυτοάνοσων μηχανισμών στην παθογένεια της νόσου αναδεικνύεται από την ανίχνευση των αντιμιτοχονδριακών αντισωμάτων (AMA), τα οποία είναι παθογνωμονικά για τη νό-

σο, καθώς ανευρίσκονται στο 90%-95% των ασθενών με ΠΧΚ¹³. Υποστηρίζεται ότι στο υπόλοιπο 5%-10% των ασθενών με ΠΧΚ και μη ανιχνεύσιμα AMA, το αποτέλεσμα εξαρτάται από την ευαισθησία της μεθόδου. Κατά κανόνα ανιχνεύονται T λεμφοκύτταρα με αντιγονική ειδικότητα ίδια με αυτή των AMA¹⁶. Τα AMA έχουν ως στόχο μια οικογένεια ενζύμων της 2-οξο-οξικής αφυδρογονάσης που εδράζονται στην έσω μιτοχονδριακή μεμβράνη και περιλαμβάνουν συνηθέστερα την πυροσταφυλική αφυδρογονάση (PDC-E2), και σπανιότερα τη διακλαδισμένη άλυσσο της 2-οξο-οξικής αφυδρογονάσης και τη 2-οξο-γλουταρική οξική αφυδρογονάση (Εικ. 1). Η λειτουργία αυτών των ενζύμων σχετίζεται με την οξειδωτική αποκαρβοξυλίωση των κετοξέων^{14,15}.

Τόσο η μέθοδος του ανοσοφθορισμού, όσο και η ELISA, χρησιμοποιούνται στην ανίχνευση της παρουσίας των AMA. Η διαδικασία με την οποία τα ένζυμα της 2-οξο-οξικής αφυδρογονάσης καθίστανται αντιγονικός στόχος των AMA έχει μελετηθεί εκτενώς και διάφοροι πιθανοί μηχανισμοί έχουν προταθεί, συμπεριλαμβανομένου της μοριακής μίμησης, της δημιουργίας «νεο-αντιγόνων» μετά από τη μεσολάβηση ξеноβιοτικών ουσιών, και της απελευθέρωσης άθικτων ανοσοποιητικών επιτόπων μετά την απόπτωση των χολαγ-



Εικ. 1. Κυριότεροι μηχανισμοί που εμπλέκονται στην παθογένεια της πρωτοπαθούς χολικής κίρρωσης. AMA: αντιμιτοχονδριακά αντισώματα, ANA: αντιπυρηνικά αντισώματα.

γειοκυττάρων¹⁷. Πρόσφατα δεδομένα προτείνουν την πρόκληση «αυτοάνοσης επίθεσης» εξαιτίας της παρουσίας άθικτων μορίων PDC-E2 εντός των αποπτωτικών σωματίων των χολαγαιοκυττάρων¹⁸. Ενδεχομένως, οποιοσδήποτε συνδυασμός των παραπάνω μηχανισμών μπορεί να οδηγήσει στη έναρξη ενός αυτοάνοσου καταρράκτη, το τελικό αποτέλεσμα του οποίου εξαρτάται από τους περιβαλλοντικούς παράγοντες και το γενετικό υπόβαθρο του ασθενούς.

Γενετικοί παράγοντες

Η ύπαρξη γενετικής προδιάθεσης στην εμφάνιση της ΠΧΚ διαφαίνεται από τη μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης της νόσου μεταξύ των μονοζυγωτικών διδύμων¹⁹, καθώς και από τη συχνότερη ύπαρξη άλλων αυτοάνοσων νοσημάτων, όπως είναι η θυρεοειδίτιδα Hashimoto, το σύνδρομο CREST και η μυασθένεια Gravis, σε ασθενείς με ΠΧΚ, αλλά και μεταξύ των μελών των οικογενειών τους²⁰. Η συχνότητα της οικογενούς ΠΧΚ κυμαίνεται από 1% έως 6,4%, ποσοστό που είναι σημαντικά υψηλότερο σε σχέση με το γενικό πληθυσμό²¹. Υπολογίζεται ότι περίπου 10% των συγγενών 1^{ου} βαθμού των ασθενών με ΠΧΚ έχουν θετικά AMA, γεγονός που συνηγορεί υπέρ της κληρονομικής προδιάθεσης στην εμφάνιση της νόσου²².

Όπως και σε άλλα αυτοάνοσα νοσήματα, αρκετές μελέτες έχουν συσχετίσει την ύπαρξη συγκεκριμένων HLA γονιδίων με την εμφάνιση της ΠΧΚ, όπως είναι τα μόρια τάξης II DRB1*08, ειδικότερα το DRB1*0801 στους Κανκασίους της Ευρώπης και της Νότια Αμερικής²³ και τα DRB1*0803 στους Ιάπωνες²⁴. Επίσης, αλληλόμορφες παραλλαγές των MHC τάξης II (DR, DQ), στοιχεία της φυσικής (C4*Q0, C4B*2, NRAMP1/SLC11A1, MBL, VDR) και της ειδικής ανοσίας (CTLA4, IL-beta, TNF-alpha, IL12A, IL12RB2), έχει αποδειχθεί ότι σχετίζονται με την ΠΧΚ²⁵. Έχει προταθεί ο πιθανός ρόλος αλληλόμορφων παραλλαγών του συστήματος ανοσίας, που αφορούν κυρίως τη διαδικασία έναρξης και/ή διαιώνισης της φλεγμονώδους διαδικασίας. Το Α αλληλόμορφο του G/A πολυμορφισμού στη θέση 308 του υποκινητή του παράγοντα νέκρωσης του όγκου (TNF) έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη έκφραση του TNF²⁶. Οι Gordon και συνεργάτες²⁷ υποστηρίζουν ότι η μεταφορά του 308Α αλληλόμορφου παρατηρείται λιγότερο συχνά σε ασθενείς με PBC, σε σχέση με υγιείς μάρτυρες, αλλά μετα-

γενέστερες μελέτες δεν επιβεβαίωσαν τα παραπάνω ευρήματα^{28,29}. Γενετικές παραλλαγές σε δύο γονίδια της ιντερλευκίνης-12, μίας κυτταροκίνης που είναι σημαντική στην Th1 ανοσιακή απάντηση, θεωρείται ότι αυξάνουν την προδιάθεση της εμφάνισης της νόσου²⁵. Το αντιγόνο CTLA4 των κυτταροτοξικών Τ λεμφοκυττάρων κωδικοποιεί έναν ανοσοϋποδοχέα, ο οποίος παίζει σημαντικό ρόλο στην ανοσολογική ανοχή και στην παρεμπόδιση αυτοανοσίας, μέσω αναστολής της δραστηριότητας των Τ κυττάρων. Γενετικές παραλλαγές του CTLA4 έχουν συσχετιστεί με την εμφάνιση σειράς αυτοάνοσων νοσημάτων, μεταξύ των οποίων και της ΠΧΚ²⁹⁻³¹.

Γενετικές παραλλαγές στην αλληλουχία των εξονίων των τριών γονιδίων της κερατίνης (K8/K18/K19), τα οποία εκφράζονται στα επιθηλιακά κύτταρα των χοληφόρων, ανιχνεύονται συχνότερα σε ασθενείς με PBC, σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες, γεγονός που υποδηλώνει πιθανή απουσία της προστατευτικής δράσης αυτών των γονιδίων στους συγκεκριμένους ασθενείς³². Παρά τα πολλαπλά ευρήματα και τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα, περαιτέρω μελέτες χρειάζονται για την καλύτερη κατανόηση των γενετικών μηχανισμών που εμπλέκονται στην παθογένεια της νόσου.

Περιβαλλοντικοί παράγοντες

Εκτιμάται ότι η έκθεση σε συγκεκριμένους περιβαλλοντικούς παράγοντες, ατόμων με γενετική προδιάθεση, μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση της ΠΧΚ. Μεταξύ των περιβαλλοντικών παραγόντων, τα ξενοβιοτικά και οι μικροβιακοί παράγοντες έχουν μελετηθεί περισσότερο στην παθογένεια της ΠΧΚ^{33,34}.

Τα ξενοβιοτικά είναι ουσίες άγνωστες στον ανθρώπινο οργανισμό, τα οποία μπορούν να οδηγήσουν στην παραγωγή αυτοαντισωμάτων μέσω της μετατροπής μοριακών δομών του ανθρώπινου οργανισμού σε νεοαντιγόνα. Με άλλα λόγια, τα ξενοβιοτικά οδηγούν στην παραγωγή τροποποιημένων ανθρώπινων πρωτεϊνών, τα οποία αναγνωρίζονται ως «ξένα», με αποτέλεσμα την αυτοάνοση απάντηση. Για παράδειγμα, παρατηρήθηκε παραγωγή AMA όταν ένας αλογονωμένος οργανικός παράγοντας συνδέονταν με έναν συγκεκριμένο μιτοχονδριακό επίτοπο³⁵. Πιο πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι AMA από ασθενείς με ΠΧΚ στρέφονταν εναντίον συγκεκριμένων οργανικών οξέων χωρίς να παρουσιάζουν διασταυρούμενη αντίδρα-

ση με τη μητρική μορφή του PDC-E2. Το εύρημα αυτό είναι πολύ ενδιαφέρον, καθώς αυτά τα οργανικά οξέα δεν υπάρχουν φυσιολογικά στον ανθρώπινο οργανισμό, αλλά αποτελούν συστατικά διαφόρων καλλυντικών προϊόντων, συμπεριλαμβανομένου του βερνικιού νυχιών³⁶.

Πολλές επιδημιολογικές μελέτες έχουν αναδείξει την σημασία σειράς μικροβιακών παραγόντων στην παθογένεια της ΠΧΚ³⁷. Για παράδειγμα, οι ασθενείς με ΠΧΚ αναφέρουν συχνότερα υποτροπιάζουσες λοιμώξεις του ουροποιητικού και/ή γενετικού συστήματος σε σχέση με υγιείς μάρτυρες. Θεωρείται ότι η μοριακή μίμηση αποτελεί το βασικό μηχανισμό με τον οποίο οι μικροβιακοί παράγοντες μπορούν να προκαλέσουν την παραγωγή αυτοαντισωμάτων σε ποικίλα αυτοάνοσα νοσήματα, συμπεριλαμβανομένου της ΠΧΚ, δηλαδή μέσω της ομοιότητας της αλληλουχίας αμινοξέων μεταξύ των μικροβίων και του ανθρώπινου οργανισμού. Εκτός από την *E. Coli*, που αποτελεί και το συχνότερο μικροβιακό παράγοντα ουρολοιμώξεων, σημαντικός αριθμός άλλων βακτηρίων έχει ενοχοποιηθεί στην παραγωγή AMA, όπως *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumonia*, *Staphylococcus aureus*, *Neisseria meningitidis*, *Salmonella minnesota*, *Mycobacterium gordonae* και *Trypanosoma brucei*³⁷. Πρόσφατα, το Gram αρνητικό βακτήριο *Novosphingobium aromaticivorans*, θεωρείται ο ιδανικός μικροβιακός παράγοντας «επαγωγής» της ΠΧΚ για δύο λόγους: α) περιέχει δύο πρωτεΐνες με την υψηλότερου βαθμού ομολογία με την PDC-E2 σε σχέση με τους υπόλοιπους μικροβιακούς παράγοντες, και β) μπορεί να μεταβολίσει οργανικά μόρια και οιστρογόνα τροποποιώντας την αντιγονική τους δομή³⁸. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι ο *Novosphingobium aromaticivorans* εμφανίζει πολύ έντονη αντιδραστικότητα (έως και 1000 φορές μεγαλύτερη απ' ότι η *E. Coli*) με τον ορό ασθενών με ΠΧΚ, αλλά καμία με τον ορό υγιών μαρτύρων³⁸. Τέλος, αν και ο άνθρωπος β-ρετροϊός έχει απομονωθεί από το ήπαρ ασθενών με ΠΧΚ και ορισμένοι ερευνητές ανέφεραν βελτίωση της ηπατικής βιοχημείας μετά από χορήγηση αντιικής αγωγής σε ασθενείς με ΠΧΚ, αλλά πρόσφατες μελέτες δεν επιβεβαίωσαν τα παραπάνω ευρήματα³⁹⁻⁴⁰.

Συνήθειες και τρόπος ζωής έχουν επίσης ενοχοποιηθεί στην αιτιολογία της PBC. Ασθενείς με ΠΧΚ έχουν υψηλότερη συχνότητα με ιστορικό καπνίσματος, σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες (76% έναντι 57%, αντιστοίχως)⁴¹⁻⁴³. Έχει προτα-

θεί ότι ορισμένες χημικές ουσίες που βρίσκονται στον καπνό του τσιγάρου, μπορούν να διεγείρουν την κυτταρική ανοσία των ασθενών με ΠΧΚ⁴². Τέλος, σύμφωνα με παλαιότερη μελέτη, οι ασθενείς με ιστορικό χειρουργικής επέμβασης, πιθανόν λόγω των φαρμακευτικών ουσιών που χορηγούνται κατά τη γενική αναισθησία, έχουν διπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου⁴³.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση της ΠΧΚ πρέπει να τίθεται στο ασυμπτωματικό στάδιο, πριν δηλαδή ο ασθενής εμφανίσει κάποια από τις κλινικές εκδηλώσεις της νόσου. Ο κνησμός αποτελεί τη συχνότερη κλινική εκδήλωση. Υπολογίζεται ότι τα τελευταία χρόνια πάνω από το 50% των ασθενών με ΠΧΚ είναι ασυμπτωματικοί κατά τη διάγνωση της νόσου. Η φυσική εξέταση είναι συνήθως χωρίς ιδιαίτερα ευρήματα. Περιστασιακά, εμφανίζονται ξανθελάσματα και ξανθώματα λόγω της υπερλιπιδαιμίας. Αραχνοειδείς ευρυαγγείες και σπληνομεγαλία παρατηρούνται σε προχωρημένο στάδιο με την εγκατάσταση πυλαίας υπέρτασης. Ο ίκτερος αποτελεί όψιμο εύρημα και υποδηλώνει προχωρημένη ηπατική νόσο.

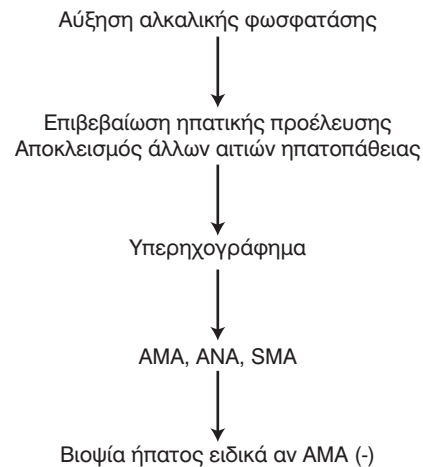
Η υποψία της ΠΧΚ θα πρέπει να τίθεται σε κάθε ασθενή με χρόνια χολόσταση και αφού αποκλειστούν άλλα χρόνια νοσήματα του ήπατος. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες⁴⁴, η διάγνωση μπορεί να τεθεί όταν πληρούνται δύο από τα ακόλουθα τρία κριτήρια: α) βιοχημικές ενδείξεις χολόστασης, συνήθως αυξημένα επίπεδα γ-GT και αλκαλικής φωσφατάσης τουλάχιστον 2 φορές πάνω από την της ανώτερης φυσιολογικής τιμής, β) παρουσία θετικών αντιμυτοχονδριακών αντισωμάτων (AMA) σε τίτλο $\geq 1/40$, γ) ιστολογικά ευρήματα βιοψίας ήπατος συμβατά με ΠΧΚ.

Οι ασθενείς με ΠΧΚ εμφανίζουν διαταραχές χολοστατικού τύπου με αυξημένα επίπεδα γ-GT και αλκαλικής φωσφατάσης, μέτρια αύξηση αμινοτρανσφερασών και αυξημένα επίπεδα ανοσοσφαιρινών, κυρίως των IgM. Ο βαθμός των διαταραχών της ηπατικής βιοχημείας φαίνεται ότι σχετίζεται με το στάδιο της νόσου και τη βαρύτητα των ιστολογικών βλαβών⁴⁵⁻⁴⁶. Έτσι, σε ασθενείς με ΠΧΚ χωρίς εγκατεστημένη κίρρωση, η αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης σχετίζεται με τη βαρύτητα της χολαγγειοπενίας, ενώ η αύξηση των αμινοτρανσφερασών και των IgG ανοσοσφαιρινών του ορού αντικατοπτρίζει κυρίως το βαθμό της περιπυλαίας και λοβιδιακής νέκρωσης και φλεγμονής. Να σημειω-

θεί ότι η αύξηση της χολερυθρίνης παρατηρείται σε προχωρημένα στάδια της νόσου, ενώ μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων και της λευκοματίνης ορού αποτελούν δείκτες ανάπτυξης κίρρωσης, σπληνομεγαλίας και πυλαίας υπέρτασης^{45,46}. Όπως και σε άλλα χρόνια χολοστατικά νοσήματα, τα επίπεδα της χοληστερόλης είναι συνήθως αυξημένα⁴⁷.

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, τα AMA ανιχνεύονται στο 90%-95% περίπου των ασθενών με PBC, ενώ αντιπυρηνικά (ANA) και αντισώματα έναντι των λείων μυϊκών ινών (SMA) ανευρίσκονται στο 50% των ασθενών⁴⁸. Συνεπώς, περίπου 5-10% των ασθενών πάσχουν από ΠΧΚ με αρνητικά AMA. Οι τελευταίοι θεωρούνταν ότι έπασχαν από «αυτοάνοση χολαγγειίτιδα», αλλά σήμερα ο όρος αυτός έχει αντικατασταθεί από τον όρο «ΠΧΚ με αρνητικά AMA». Ο τίτλος των AMA δεν έχει σημασία στη διάγνωση ή την κλινική πορεία της νόσου. Σε αρκετούς ασθενείς, αντιπυρηνικά αντισώματα εναντίον του πρωτεϊνικού σώματος ή των ενθυλακωμένων πρωτεϊνών του πυρήνα, όπως είναι τα anti-SP100 και anti-GP210, τα οποία εμφανίζονται στον έμμεσο ανοσοφθορισμό ως πολλαπλές πυρηνικές κουκκίδες και περιπυρηνικές ζώνες, αντιστοίχως, έχουν χαμηλή ευαισθησία αλλά άριστη ειδικότητα (>95%) σε ασθενείς με ΠΧΚ. Συνεπώς, η ανίχνευση τους είναι ιδιαίτερα χρήσιμη στη διάγνωση της ΠΧΚ με αρνητικά AMA⁴⁹⁻⁵². Εναλλακτικά, μπορούν να χρησιμοποιηθούν τα anti-AMA-M2 (anti-PDC-E2, σύμπλεγμα 2-οξο-γλουταμικής οξικής δεϋδρογονάσης)^{53,54}.

Η βιοψία ήπατος είναι απαραίτητη στη διάγνωση της νόσου κυρίως επί απουσίας AMA και για τον αποκλεισμό άλλων νοσημάτων του ήπατος, όπως είναι η αυτοάνοση ηπατίτιδα, η μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα και η πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα με προσβολή μόνο των μικρών χολαγγειών. Η αξία της βιοψίας ήπατος στην πρόγνωση της νόσου δεν έχει πλήρως τεκμηριωθεί. Στα ιστολογικά ευρήματα της νόσου περιλαμβάνονται η ύπαρξη μη διαπυητικής χολαγγειίτιδας. Στην πρόκληση των βλαβών συμμετέχουν πλασματοκύτταρα, μακροφάγα, και πολυμορφοπύρηνα (ιδιαίτερα ηωσινόφιλα)⁵⁵. Το μήκος του βιοψικού τεμαχίου ήπατος είναι σημαντικό για την ακριβή εκτίμηση της βαρύτητας των ιστολογικών βλαβών. Τουλάχιστον 10-15 πυλαία διαστήματα θεωρούνται απαραίτητα για την ακριβή εκτίμηση της χολαγγειοπενίας. Οι ιστολογικές βλάβες διακρίνονται σε τέσσερα στάδια. Το στάδιο I χαρακτηρίζε-



Εικ. 2. Βασικός αλγόριθμος στη διαγνωστική προσέγγιση ασθενών με πρωτοπαθή χολική κίρρωση. AMA: αντιμυτοχονδριακά αντισώματα, ANA: αντιπυρηνικά αντισώματα, SMA: αντισώματα έναντι των λείων μυϊκών ινών.

ται από πυλαία φλεγμονή που περιορίζεται στα πυλαία διαστήματα. Στο στάδιο II υπάρχει επέκταση της περιπυλαίας βλάβης στα ηπατικά λόβια. Το στάδιο III χαρακτηρίζεται από διαταραχή της αρχιτεκτονικής δομής του ήπατος με ίνωση. Το στάδιο IV ορίζεται ως κίρρωση με παρουσία αναγεννητικών όζων⁵⁶.

Από τις απεικονιστικές εξετάσεις, το υπερηχογράφημα ήπατος αποτελεί την πιο απλή και οικονομική προσέγγιση για την εκτίμηση του ήπατος και του χοληφόρου δένδρου και θα πρέπει να διενεργείται σε όλους τους ασθενείς με βιοχημικά ευρήματα χολόστασης. Η μαγνητική χολαγγειογραφία είναι μια χρήσιμη επιλογή για τον αποκλεισμό της πρωτοπαθούς σκληρυντικής χολαγγειίτιδας ή άλλων χολοστατικών νοσημάτων. Η ελαστογραφία ήπατος (Fibroscan) για τη μη επεμβατική εκτίμηση του βαθμού της ηπατικής ίνωσης, έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ΠΧΚ⁵⁷ με ενθαρρυντικά αποτελέσματα, αλλά δεν έχει λάβει ακόμα έγκριση από την Αμερικανική Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA). Ένας αδρός αλγόριθμος στη διαγνωστική προσέγγιση της PBC παρουσιάζεται στην εικόνα 2.

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Όπως αναφέρθηκε, τα τελευταία έτη η διάγνωση της ΠΧΚ τίθεται συνήθως πριν ο ασθενής εμφανίσει κλινικές εκδηλώσεις της νόσου. Ο κνησμός και η κόπωση είναι τα συχνότερα πρώιμα συμπτώματα. Η κόπωση είναι το πιο συχνό, αν και μη ειδικό σύμπτωμα (ως και 78% των ασθενών με ΠΧΚ)⁵⁶⁻⁶⁵ και μπορεί να επηρεάζει σημαντικά την ποιότητα

ζωής^{64,65}. Δεν σχετίζεται με τη βαρύτητα, το ιστολογικό στάδιο ή τη διάρκεια της νόσου, αλλά μπορεί να αποτελεί αρνητικό προγνωστικό δείκτη επιβίωσης⁶⁶. Τα ακριβή αίτια της κόπωσης παραμένουν άγνωστα, αν και πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι πιθανόν να σχετίζεται με την παρουσία δυσαντονομικής νευροπάθειας⁶⁷. Στη διαφορική διάγνωση θα πρέπει να τεθεί η ύπαρξη υποθυρεοειδισμού, ο οποίος εμφανίζεται περίπου στο 20% των ασθενών με PBC^{68,69}.

Ο κνησμός είναι πιο ειδικό σύμπτωμα και σε παλαιότερες μελέτες αναφέρεται ότι εμφανίζεται στο 20-70% των ασθενών με ΠΧΚ. Μπορεί να είναι εντοπισμένος ή σε όλο το σώμα, συνήθως επιδεινώνεται κατά τη διάρκεια της νύχτας, κατά την κατάκλιση, μετά από επαφή με μάλλινα υφάσματα, με τη θερμότητα και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Χαρακτηριστικά, η ένταση του κνησμού μπορεί να μειωθεί με την πάροδο του χρόνου⁷⁰ ειδικά μετά την εγκατάσταση κίρρωσης ή τελικού σταδίου ηπατικής ανεπάρκειας. Τα ακριβή αίτια του κνησμού δεν έχουν πλήρως διευκρινιστεί⁷². Έχει προταθεί ότι οφείλεται στην χολόσταση⁷³ ή τη διέγερση του συστήματος των οπιοειδών⁷². Άλλα συμπτώματα που μπορεί να εμφανίζουν οι ασθενείς με ΠΧΚ είναι το σύνδρομο sicca (αίσθημα ξηρότητας οφθαλμών και στόματος), και πολύ σπανιότερα η δερματική ασβέστωση, το φαινόμενο Raynaud και η δυσφαγία στα πλαίσια του συνδρόμου CREST.

Όπως και σε άλλα χρόνια νοσήματα του ήπατος, η κίρρωση εμφανίζεται σε προχωρημένα στάδια της νόσου. Αντιθέτως, η πυλαία υπέρταση μπορεί να αναπτυχθεί και σε προ-κίρρωτικό στάδιο, με αποτέλεσμα την εμφάνιση αιμορραγίας από οισοφαγικούς ή γαστρικούς κιρσούς. Το γεγονός αυτό οφείλεται στην παρουσία οζώδους αναγεννητικής υπερπλασίας που οδηγεί στην απόφραξη των πυλαίων φλεβιδίων και την εμφάνιση πυλαίας υπέρτασης^{74,75}. Συνεπώς, οι ασθενείς μπορεί να έχουν πολύ καλή επιβίωση αρκετά χρόνια μετά την εκδήλωση κιρσορραγίας^{74,76}. Ο ασκίτης και η ηπατική εγκεφαλοπάθεια αναπτύσσονται σε ασθενείς με προχωρημένα στάδια ηπατικής νόσου.

Υπολογίζεται ότι άνω του 1/3 των ασθενών με ΠΧΚ πάσχει από οστεοπόρωση^{77,78}. Ο σχετικός κίνδυνος οστεοπόρωσης ασθενών με PBC είναι 4,4 φορές μεγαλύτερος σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό αντίστοιχης ηλικίας και φύλου⁷⁷. Οι ασθενείς είναι συνήθως ασυμπτωματικοί, ενώ η ύπαρξη βαριάς οστεοπόρωσης με οστικά κατάγματα είναι

πλέον σπάνια⁷⁹⁻⁸¹. Η οστεοπόρωση δεν σχετίζεται με ειδικά εργαστηριακά ευρήματα και επιβεβαιώνεται με τη μέτρηση της οστικής πυκνότητας. Τα ακριβή αίτια της οστεοπόρωσης παραμένουν άγνωστα. Οι ασθενείς με PBC φαίνεται να έχουν οστεοπόρωση χαμηλού “turnover”, όπου υπάρχει αναστολή του οστικού σχηματισμού, ενώ η οστική απορρόφηση είναι χαμηλή ή φυσιολογική^{79,82,83}. Ο μεταβολισμός της βιταμίνης D είναι φυσιολογικός σε ασθενείς με ΠΧΚ, εκτός αυτών με ίκτερο και προχωρημένη ηπατική νόσο⁸⁴⁻⁸⁶.

Οι ασθενείς με ΠΧΚ έχουν αυξημένα λιπίδια ορού⁸⁷. Ο μηχανισμός της υπερλιπιδαιμίας είναι διαφορετικός σε σχέση με άλλα μη ηπατικά νοσήματα. Η HDL χοληστερόλη είναι δυσανάλογα αυξημένη σε σύγκριση με την LDL χοληστερόλη, ενώ παρατηρούνται ασυνήθη λιποπρωτεϊνικά μόρια, όπως η λιποπρωτεΐνη X⁸⁸. Τα επίπεδα ολικής χοληστερόλης στο αίμα των ασθενών μπορεί να κυμαίνονται από 120 έως πολύ υψηλότερα των 1000 mg/dL⁸⁸. Παρά την υπερλιπιδαιμία, οι ασθενείς με ΠΧΚ δεν παρουσιάζουν υψηλή θνητότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα, εκτός αν συνυπάρχουν και άλλοι παράγοντες υψηλού κινδύνου (κάπνισμα, παχυσαρκία κτλ)^{89,90}.

Τέλος, παρά τη μειωμένη έκκριση χολικών οξέων που σχετίζεται με δυσαπορρόφηση των λιποδιαλυτών βιταμινών (A, D, E, K), δεν παρατηρείται συχνά υποβιταμίνωση κλινικά σημαντική^{91,92}. Όπως και σε άλλα χρόνια ηπατικά νοσήματα, τα επίπεδα της 25-OH βιταμίνης D και 1,25(OH)₂ βιταμίνης D στον ορό είναι συνήθως χαμηλότερα σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό. Η βαρύτητα της ηπατικής νόσου σχετίζεται με συχνότερη και βαρύτερη ανεπάρκεια βιταμίνης D. Σήμερα, οι περισσότεροι ασθενείς με ΠΧΚ δεν έχουν έλλειψη βιταμίνης D, λόγω της χορήγησης συμπληρωμάτων συνδυασμού με ασβέστιο για την πρόληψη της οστεοπόρωσης. Χαμηλά επίπεδα των βιταμινών A, D, E και K προκαλούν νυκτωπία, οστεοπενία, νευρολογικές διαταραχές και παράταση του χρόνου προθρομβίνης^{93,94}.

ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Οι υποτροπιάζουσες λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος θα πρέπει να αναγνωρίζονται και να θεραπεύονται⁹⁵. Οι συγγενείς πρώτου βαθμού ασθενών με ΠΧΚ διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου ή άλλων αυτοάνοσων νοσημάτων, γι' αυτό θα πρέπει να ενημερώνονται και

να αξιολογούνται ανάλογα. Για παράδειγμα, οι συγγενείς με θετικά AMA χωρίς άλλα παθολογικά ευρήματα θα πρέπει να τεθούν σε περιοδικό έλεγχο της ηπατικής βιοχημείας για την έγκαιρη διάγνωση της ΠΧΚ.

Επίσης, θα πρέπει να εξετάζεται ο ασθενής για συμπτώματα και σημεία πυλαίας υπέρτασης, όπως η σπληνομεγαλία με παρουσία θρομβοπενίας ή παγκυτταροπενίας, παράταση του χρόνου προθρομβίνης και χαμηλά επίπεδα λευκωματίνης. Οι ασθενείς με αυτά τα ευρήματα θα πρέπει να υποβάλλονται σε περιοδικό ενδοσκοπικό έλεγχο για κίρσους οισοφάγου και να αντιμετωπίζονται ανάλογα, καθώς και σε περιοδικό έλεγχο με τις κατάλληλες απεικονιστικές τεχνικές (υπερηχογράφημα ήπατος) για την ανάπτυξη ηπατοκυτταρικού καρκίνου. Η κόπωση και ο κνησμός πρέπει να αντιμετωπίζονται όταν επηρεάζουν την ποιότητα ζωής. Τα επίπεδα της χολερυθρίνης του ορού αποτελούν αρνητικό προγνωστικό δείκτη επιβίωσης. Για παράδειγμα, ήπια αύξηση των επιπέδων χολερυθρίνης σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης σημαντικής ίνωσης ή κίρρωσης τα επόμενα 10 έτη⁹⁵.

Ο ρυθμός εξέλιξης της νόσου ποικίλει. Υπολογίζεται ότι 20% των ασθενών χωρίς θεραπεία παραμένουν ασυμπτωματικοί τα επόμενα 10 έτη. Η χορήγηση του αρκτοδεοξυχολικού οξέος (UDCA) σε ασθενείς με ΠΧΚ σχετίζεται με βελτίωση της βιοχημικής εικόνας και ίσως σταθεροποίηση της νόσου, αλλά δεν έχει αποδειχθεί να επηρεάζει σημαντικά την φυσική ιστορία της νόσου. Επιπρόσθετα, η βιοχημική ανταπόκριση στο UDCA σχετίζεται με καλύτερη πρόγνωση. Ασθενείς οι οποίοι μετά από ένα έτος χορήγησης UDCA, παρουσιάζουν μείωση των επιπέδων της γ-GT και αλκαλικής φωσφατάσης, της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης και της ολικής χολερυθρίνης (<1 mg/dL), έχουν ικανοποιητική δεκαετή επιβίωση, παρόμοια με τον υγιή πληθυσμό^{96,97}.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Το αρκτοδεοξυχολικό οξύ (UDCA) σε δοσολογία 13-15 mg/kg/ημέρα από το στόμα είναι η μοναδική εγκεκριμένη θεραπεία της ΠΧΚ. Το UDCA φαίνεται ότι μπορεί να βελτιώσει την επιβίωση και να μειώσει την ανάγκη για μεταμόσχευση ήπατος⁹⁸, ιδιαίτερα σε ασθενείς που ξεκινούν τη θεραπεία ενώ βρίσκονται σε πρώιμα στάδια της νόσου⁹⁹. Δοσολογία υψηλότερη των 13-15 mg/kg/ημέρα δεν έχει κανένα πρόσθετο όφελος για τον ασθενή. Δεν

χρειάζεται προσαρμογή της δόσης του UDCA ανάλογα με την ηπατική ή νεφρική λειτουργία. Βελτίωση της ηπατικής βιοχημείας αναμένεται από τις πρώτες εβδομάδες χορήγησης. Περίπου 20% των ασθενών θα έχουν ομαλοποίηση των βιοχημικών εξετάσεων μετά από 2 έτη χορήγησης⁹⁵ και ένα επιπλέον 15% στα επόμενα 3 έτη. Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας εκτιμάται με βάση τη μείωση της γ-GT, της αλκαλικής φωσφατάσης και της κλίμακας Mayo. Το τελευταίο είναι ένα μαθηματικό μοντέλο πρόγνωσης επιβίωσης των ασθενών με ΠΧΚ, που υπολογίζεται με βάση την ηλικία, τη λευκωματίνη, την ολική χολερυθρίνη, τον χρόνο προθρομβίνης και την παρουσία ή όχι ασκίτη¹⁰⁰.

Η χορήγηση του UDCA σχετίζεται με μείωση της LDL χοληστερόλης, μείωση του κινδύνου ανάπτυξης κίρσων οισοφάγου και καθυστέρηση στην εξέλιξη των ιστολογικών βλαβών. Ωστόσο, το UDCA δε φαίνεται να βελτιώνει την κόπωση, τον κνησμό και την οστική νόσο¹⁰¹. Γενικά το UDCA θεωρείται ασφαλές φάρμακο με ελάχιστες παρενέργειες, όπως η γαστρική δυσφορία, το αίσθημα καύσου, η αύξηση του σωματικού βάρους (συνολικά περίπου 2 kg) και πιο σπάνια μαλακά κόπρανα και αραιώση της κόπης¹⁰². Η χολεστυραμίνη που χρησιμοποιείται για τη μείωση του κνησμού μπορεί να επηρεάσει την απορρόφηση του UDCA, γι αυτό θα πρέπει να χορηγείται με διαφορά 2-4 ωρών από τη λήψη του UDCA.

Πρόσθετες θεραπευτικές προσεγγίσεις

Ασθενείς με μη ικανοποιητική βιοχημική ανταπόκριση στο UDCA αποτελούν πρόκληση για τον κλινικό ιατρό. Κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι αυτοί οι ασθενείς μπορούν να ωφεληθούν από την προσθήκη βουδεσονίδης 6-9 mg/ημέρα¹⁰³. Αν και η μεθοτρεξάτη βελτίωσε την ηπατική βιοχημεία σε μη ανταποκρινόμενους στο UDCA ασθενείς, άλλες μελέτες δεν επιβεβαίωσαν τα παραπάνω ευρήματα¹⁰⁴. Πιθανόν η μεθοτρεξάτη να είναι χρήσιμη σε ασθενείς που δεν έχουν αναπτύξει κίρρωση¹⁰⁴. Τυχαιοποιημένες μελέτες χορήγησης κυκλοσπορίνης ως μονοθεραπεία στην ΠΧΚ έδειξαν ενθαρρυντικά αποτελέσματα με βελτίωση της επιβίωσης¹⁰⁵, αλλά παρατηρήθηκε υψηλό ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών¹⁰⁶. Σειρά φαρμάκων, όπως η κολχικίνη, η γλωραμβουκίλη, η πενικιλλαμίνη, η αζαθειοπρίνη, η μυκοφαινόλη, και η θαλιδομίδη έχουν δοκιμαστεί με πτωχά γενικά αποτελέσματα¹⁰⁷.

Μεταμόσχευση ήπατος

Η μεταμόσχευση ήπατος αποτελεί τη μόνη αποτελεσματική θεραπεία σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση. Οι ασθενείς θα πρέπει να παραπέμπονται σε κέντρο μεταμόσχευσης ήπατος με: επίπεδα χολερυθρίνης άνω των 6 mg/dL, τιμές κλίμακας Mayo $\geq 7,8$ ή μοντέλο ηπατικής νόσου τελικού σταδίου (MELD) μεγαλύτερο του 12. Η νόσος μπορεί να υποτροπιάσει στο ηπατικό μόσχευμα σε ποσοστό που ανέρχεται στο 20% αλλά η υποτροπή αυτή δεν οδηγεί σε σημαντική δυσλειτουργία του μοσχεύματος ή σε επιδείνωση της επιβίωσης μετά την μεταμόσχευση^{108,109}. Η υποτροπή μετά τη μεταμόσχευση είναι συχνότερη σε ασθενείς που έλαβαν ανοσοκατασταλτική αγωγή χωρίς κυκλοσπορίνη. Η ευεργετική επίδραση του UDCA σε μεταμοσχευμένους ασθενείς με υποτροπή της νόσου δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί¹¹⁰.

Θεραπεία των συμπτωμάτων και των επιπλοκών

Η χολεστυραμίνη χρησιμοποιείται ευρέως ως πρώτη θεραπευτική επιλογή στην αντιμετώπιση του κνησμού¹¹¹. Η ριφαμπικίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε δοσολογία έως 600 mg/ημέρα, ωστόσο, μπορεί να προκαλέσει φαρμακευτική ηπατίτιδα¹¹². Άλλες θεραπευτικές προσεγγίσεις για τον κνησμό αποτελούν η σερεταλίνη και οι ανταγωνιστές των οπιοειδών (π.χ. ναλτρεξόνη)¹¹³. Η πλάσμαφαίρεση θα πρέπει να επιλέγεται όταν οι υπόλοιπες θεραπευτικές μέθοδοι αποτύχουν. Ο επίμονος μη ανταποκρινόμενος στη φαρμακευτική αγωγή κνησμός αποτελεί ένδειξη μεταμόσχευσης ήπατος.

Η μοδαφινίλη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται στη ναρκοληψία, αναφέρεται ότι μειώνει το αίσθημα της κόπωσης¹¹⁴. Χρησιμοποιείται σε δοσολογία έως 400 mg/ημέρα, είναι καλώς ανεκτή και πολύ αποτελεσματική, αλλά πιθανόν το όφελος σε μακροχρόνια χορήγηση να είναι λιγότερο εντυπωσιακό. Το UDCA προκαλεί κατά μέσο όρο 15-20% μείωση της ολικής χοληστερόλης και της LDL χοληστερόλης μετά από ένα έτος θεραπείας¹¹⁵. Όταν κριθεί απαραίτητη η αντιμετώπιση της υπερχοληστερολαιμίας, οι στατίνες αποτελούν μια ασφαλή και αποτελεσματική επιλογή¹¹⁶. Για την πρόληψη και θεραπεία της οστεοπενίας και οστεοπόρωσης συνιστώνται σωματική άσκηση, χορήγηση ασβεστίου, συμπληρώματα βιταμίνης D και διφωσφονικά (κυρίως αλενδρονάτη)⁴⁴.

ABSTRACT

Arapogianni E, Chologitas E. Primary biliary cirrhosis. From pathogenesis to treatment. Hell Jatr 2012; 78: 7-18.

Primary biliary cirrhosis (PBC) is a chronic inflammatory autoimmune liver disease that primarily affects women and is characterized by high titers of serum anti mitochondrial antibodies (AMA). The development of PBC is attributed to genetic factors interacting with environmental triggers. The diagnosis of PBC is documented by the presence two of the following criteria: a) biochemical evidence of cholestasis based mainly on γ -GT and alkaline phosphatase elevation, b) high titers of AMA in serum and c) liver biopsy showing florid bile duct lesions and cholestasis. Patients are usually asymptomatic at the time of diagnosis. Fatigue and pruritus are the two most frequent symptoms. Cirrhosis is developed in later stages. Ursodeoxycholic acid (UDCA) is the treatment of choice and should be administered at a recommended dose of 13-15 mg/kg/day per os. Patients with inadequate response to UDCA therapy may need additional medical therapy, but further studies are needed for final conclusions. Finally, liver transplantation is the only effective treatment for patients with decompensated cirrhosis.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Yeaman SJ, Kirby JA, Jones DE. Autoreactive responses to pyruvate dehydrogenase complex in the pathogenesis of primary biliary cirrhosis. *Immunol Rev* 2000, 174: 238-49.
2. Terasaki S, Nakanuma Y, Yamazaki M, Unoura M. Eosinophilic infiltration of the liver in primary biliary cirrhosis: a morphological study. *Hepatology* (Baltimore, Md.) 1993, 17(2): 206-12.
3. Hohenester S, Oude-Elferink RP, Beuers U. Primary biliary cirrhosis. *Semin Immunopathol* 2009, 31(3): 283-307.
4. Hamlyn AN, Sherlock S. The epidemiology of primary biliary cirrhosis: a survey of mortality in England and Wales. *Gut* 1974, 15(6):473-9.
5. Hamlyn AN, Macklon AF, James O. Primary biliary cirrhosis: geographical clustering and symptomatic onset seasonality. *Gut* 1983, 24(10): 940-5.
6. Balakrishnan V, Bhaskaran AS. Primary biliary cirrhosis with pruritus in India. *Indian J Gastroenterol* 1997, 16(3): 121-2.
7. Boberg KM, Aadland E, Jahnsen J, Raknerud N, Stiris M, Bell H. Incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, and autoimmune hepatitis in a Norwegian population. *Scand J Gastroenterol* 1998, 33(1): 99-103.
8. Kim WR, Lindor KD, Locke 3rd GR, et al. Epidemiology

- and natural history of primary biliary cirrhosis in a US community. *Gastroenterology* 2000, 119 (6): 1631-6.
9. Ray-Chadhuri D, Rigney E, McComack K. Epidemiology of PBC in Sheffield updated: Demographics and Relation to Water Supply. London: British Association for the Study of the Liver; 2001: 42.
 10. Hurlburt KJ, McMahon BJ, Deubner H, Hsu-Trawinski B, Williams JL, Kowdley KV. Prevalence of autoimmune liver disease in Alaska Natives. *Am J Gastroenterology* 2002, 97(9): 2402-7.
 11. Sood S, Gow PJ, Christie JM, Angus PW. Epidemiology of primary biliary cirrhosis in Victoria, Australia: high prevalence in migrant populations. *Gastroenterology* 2004, 127(2): 470-5.
 12. Ala A, Stanca CM, Bu-Ghanim M, et al. Increased prevalence of primary biliary cirrhosis near superfund toxic waste sites. *Hepatology* 2006, 43: 525-31.
 13. Gershwin ME, Mackay IR, Sturgess A, Coppel RL. Identification and specificity of a cDNA encoding the 70 kd mitochondrial antigen recognized in primary biliary cirrhosis. *J Immunol* 1987, 138: 3525-31.
 14. Moteiki S, Leung PS, Dickson ER, et al. Epitope mapping and reactivity of autoantibodies to the E2 component of 2-oxoglutarate dehydrogenase complex in primary biliary cirrhosis using recombinant 2-oxoglutarate dehydrogenase complex. *Hepatology* 1996, 23: 436-44.
 15. Tanaka A, Nalbandian G, Leung PS, et al. Mucosal immunity and primary biliary cirrhosis: presence of antimitochondrial antibodies in urine. *Hepatology* 2000, 32: 910-15.
 16. Oertelt S, Rieger R, Selmi C, et al. A sensitive bead assay for antimitochondrial antibodies: Chipping away at AMA-negative primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2007, 45: 659-65.
 17. Palmer JM, Kirby JA, Jones DE. The immunology of primary biliary cirrhosis: the end of the beginning? *Clin Exp Immunol* 2002, 129 (2): 191-7.
 18. Lleo A, Selmi C, Invernizzi P, et al. Apoptosis and the biliary specificity of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* (Baltimore, Md.) 2009, 49(3): 871-9.
 19. Selmi C, Mayo MJ, Bach N, et al. Primary biliary cirrhosis in monozygotic and dizygotic twins: genetics, epigenetics, and environment. *Gastroenterology* 2004, 127 (2): 485-92.
 20. Jones DE, Donaldson PT. Genetic factors in the pathogenesis of primary biliary cirrhosis. *Clin Liver Disease* 2003, 7(4): 841-64.
 21. Juran BD, Lazaridis KN. Genetics and genomics of primary biliary cirrhosis. *Clin Liver Disease* 2008, 12 (2): 349-65.
 22. Lazaridis KN, Juran BD, Boe GM, et al. Increased prevalence of antimitochondrial antibodies in first-degree relatives of patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* (Baltimore, Md.) 2007, 46(3): 785-92.
 23. Donaldson PT, Baragiotta A, Heneghan MA, et al. HLA class II alleles, genotypes, haplotypes, and amino acids in primary biliary cirrhosis: a large-scale study. *Hepatology* (Baltimore, Md.) 2006, 44(3): 667-74.
 24. Onishi S, Sakamaki T, Maeda T, et al. DNA typing of HLA class II genes; DRB1*0803 increases the susceptibility of Japanese to primary biliary cirrhosis. *J Hepatology* 1994, 21(6): 1053-60.
 25. Hirschfield GM, Liu X, Xu C, et al. Primary biliary cirrhosis associated with HLA, IL12A, and IL12RB2 variants. *N Engl J Med* 2009, 360 (24): 2544-55.
 26. Wilson AG, Symons JA, McDowell TL, McDewitt HO, Duff GW. Effects of a polymorphism in the human tumor necrosis factor alpha promoter on transcriptional activation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997, 94(7): 3195-9.
 27. Gordon MA, Oppenheim E, Camp NJ, di Giovine FS, Duff GW, Gleeson D. Primary biliary cirrhosis shows association with genetic polymorphism of tumour necrosis factor alpha promoter region. *J Hepatology* 1999, 31(2): 242-7.
 28. Jones DE, James OF, Portmann B, Burt AD, Williams R, Hudson M. Development of autoimmune hepatitis following liver transplantation for primary biliary cirrhosis. *Hepatology* (Baltimore, Md.) 1999, 30(1): 53-7.
 29. Juran BD, Atkinson EJ, Schlicht EM, Fridley BL, Petersen GM, Lazaridis KN. Interacting alleles of the coinhibitory immunoreceptor genes cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 and programmed cell-death 1 influence risk and features of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* (Baltimore, Md.) 2008, 47(2): 563-70.
 30. Agarwal K, Jones DE, Daly AK, et al. CTLA-4 gene polymorphism confers susceptibility to primary biliary cirrhosis. *J Hepatology* 2000, 32(4): 538-41.
 31. Juran BD, Atkinson EJ, Schlicht EM, Fridley BL, Lazaridis KN. Primary biliary cirrhosis is associated with a genetic variant in the 3' flanking region of the CTLA4 gene. *Gastroenterology* 2008, 135 (4): 1200-6.
 32. Zhong B, Strnad P, Selmi C, et al. Keratin variants are overrepresented in primary biliary cirrhosis and associate with disease severity. *Hepatology* (Baltimore, Md.) 2009, 50(2): 546-54.
 33. Van de Water J, Ishibashi H, Coppel RL, et al. Molecular mimicry and primary biliary cirrhosis: premises not promises. *Hepatology* 2001, 33: 771-5.
 34. Christen U, Hintermann E, Holdener M, et al. Viral triggers for autoimmunity: is the 'glass of molecular mimicry' half full or half empty? *J Autoimmun* 2009, 34: 38-44.
 35. Long SA, Quan C, Van de Water J, et al. Immunoreactivity of organic mimeotopes of the E2 component of pyruvate dehydrogenase: connecting xenobiotics with primary biliary cirrhosis. *J Immunol* 2001, 167: 2956-63.
 36. Gershwin ME, Selmi C, Worman HJ, et al. Risk factors and comorbidities in primary biliary cirrhosis: a controlled interview-based study of 1032 patients. *Hepatology* 2005, 42: 1194-202.
 37. Selmi C, Gershwin ME. Bacteria and human autoimmunity: the case of primary biliary cirrhosis. *Curr Opin Rheumatol* 2004, 16: 406-10.
 38. Selmi C, Balkwill DL, Invernizzi P, et al. Patients with primary biliary cirrhosis react against a ubiquitous xenobiotic-metabolizing bacterium. *Hepatology* 2003, 38: 1250-7.

39. *McDermid J, Chen M, Li Y, et al.* Reverse transcriptase activity in patients with primary biliary cirrhosis and other autoimmune liver disorders. *Aliment Pharmacol Ther* 2007, 26: 587-95.
40. *Selmi C, Gershwin ME.* The retroviral myth of primary biliary cirrhosis: is this (finally) the end of the story? *J Hepatol* 2009, 51: 412-3.
41. *Parikh-Patel A, Gold EB, Worman H, Krivy KE, Gershwin ME.* Risk factors for primary biliary cirrhosis in a cohort of patients from the united states. *Hepatology* (Baltimore, Md.) 2001, 33(1): 16-21.
42. *Gershwin ME, Selmi C, Worman HJ, et al.* Risk factors and comorbidities in primary biliary cirrhosis: a controlled interview-based study of 1032 patients. *Hepatology* (Baltimore, Md.) 2005, 42(5): 1194-202.
43. *Howel D, Fischbacher CM, Bhopal RS, Gray J, Metcalf JV, James OF.* An exploratory population-based case-control study of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* (Baltimore, Md.) 2000, 31(5): 1055-60.
44. *EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases.* *J Hepatol* 2009, 51: 237-67.
45. *Corpechot C, Poujol-Robert A, et al.* Biochemical markers of liver fibrosis and lymphocytic piecemeal necrosis in UDCA-treated patients with primary biliary cirrhosis. *Liver Int* 2004, 24: 187-93.
46. *Poupon R, Chazouilleres O, Balkau B, Poupon RE.* Clinical and biochemical expression of the histopathological lesions of primary biliary cirrhosis. UDCA-PBC Group. *J Hepatol* 1999, 30: 408-12.
47. *Nikkilä K, Nissinen M, Gylling H, Isoniemi H, Miettinen T.* Serum sterols in patients with primary biliary cirrhosis and acute liver failure before and after liver transplantation. *J Hepatol* 2008, 49: 936-45.
48. *Sorokin A, Brown JL, Thompson PD.* Primary biliary cirrhosis, hyperlipidemia, and atherosclerotic risk: a systematic review. *Atherosclerosis* 2007, 194: 293-9.
49. *Nakamura M, Kondo H, Mori T, Komori A, Matsuyama M, Ito M, et al.* Anti-gp210 and anti-centromere antibodies are different risk factors for the progression of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2007, 45: 118-27.
50. *Ludwig J, Dickson ER, McDonald GS.* Staging of chronic nonsuppurative destructive cholangitis (syndrome of primary biliary cirrhosis). *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 1978, 379: 103-12.
51. *Scheuer PJ.* Primary biliary cirrhosis: diagnosis, pathology and pathogenesis. *Postgrad Med J* 1983, 59: 106-15.
52. *Beuers U.* Drug insight: mechanisms and sites of action of ursodeoxycholic acid in cholestasis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006, 3: 318-28.
53. *Invernizzi P, Lleo A, Podda M.* Interpreting serological tests in diagnosing autoimmune liver diseases. *Semin Liver Dis* 2007, 27: 161-72.
54. *Vergani D, Alvarez F, Bianchi FB, et al.* Liver autoimmune serology: a consensus statement from the committee for autoimmune serology of the International Autoimmune Hepatitis Group. *J Hepatol* 2004, 41: 677-83.
55. *Kaplan MM, Gershwin ME.* Primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 2005, 353(12): 1261-73.
56. *Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, Kaplan M, Bergasa NV, Heathcote EJ.* Primary biliary cirrhosis. *Hepatology* (Baltimore, Md.) 2009, 50(1): 291-308.
57. *Poupon RE, Balkau B, Eschwege E, Poupon R.* A multicenter, controlled trial of ursodiol for the treatment of primary biliary cirrhosis. UDCA-PBC Study Group. *N Engl J Med* 1991, 324(22): 1548-54.
58. *Talwalkar JA, Lindor KD.* Primary biliary cirrhosis. *Lancet* 2003, 2(9377): 53-61.
59. *Zein CO, Angulo P, Lindor KD.* When is liver biopsy needed in the diagnosis of primary biliary cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003, 1: 89-95.
60. *Corpechot C, El Naggar A, Poujol-Robert A, et al.* Assessment of biliary fibrosis by transient elastography in patients with PBC and PSC. *Hepatology* 2006, 43: 1118-24.
61. *Goldblatt J, Taylor PJ, Lipman T, Prince MI, Baragiotta A, Bassendine MF, et al.* The true impact of fatigue in primary biliary cirrhosis: a population study. *Gastroenterology* 2002, 122: 1235-41.
62. *Prince MI, Chetwynd A, Craig WL, Metcalf JV, James OF.* Asymptomatic primary biliary cirrhosis: clinical features, prognosis, and symptom progression in a large population based cohort. *Gut* 2004, 53: 865-70.
63. *Forton DM, Patel N, Prince M, et al.* Fatigue and primary biliary cirrhosis: association of globus pallidus magnetisation transfer ratio measurements with fatigue severity and blood manganese levels. *Gut* 2004, 53: 587-92.
64. *Newton JL, Jones DE.* Modafinil is effective treatment for excessive daytime somnolence and fatigue in primary biliary cirrhosis [Abstract]. *Hepatology* 2006, 44: 628A.
65. *Poupon RE, Chretien Y, Chazouilleres O, Poupon R, Chwalow J.* Quality of life in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2004, 40: 489-94.
66. *Jones DE, Bala N, Burt J, Goldblatt BJ, Prince M, Newton JL.* Four year follow up of fatigue in a geographically defined primary biliary cirrhosis cohort. *Gut* 2006, 55: 536-46.
67. *Bergasa NV, Mason A, Floreani A, et al.* Primary biliary cirrhosis: Report of a focus group. *Hepatology* 2004, 40: 1013-20.
68. *Van Os E, van den Broek WW, Mulcer PGH, ter Borg PC, Bruijn JA, van Buuren HR.* Depression in patients with primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2007, 46: 1099-103.
69. *Elta GH, Sepersky RA, Goldberg MJ, Connors CM, Miller KB, Kaplan MM.* Increased incidence of hypothyroidism in primary biliary cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1983, 28: 971-5.
70. *Talwalkar JA, Souto E, Jorgensen RA, Lindor KD.* Natural history of pruritus in primary biliary cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003, 1: 297-302.
71. *Ghent C, Bloomer J, Klatskin G.* Elevations in skin tissue levels of bile acids in human cholestasis: relation to serum levels and to pruritus. *Gastroenterology* 1977, 73: 1125-30.
72. *Jones EA, Bergasa NV.* The pruritus of cholestasis: from bile acids to opiod antagonists. *Hepatology* 1999, 11: 884-7.
73. *Ng VL, Ryckman FC, Porta G, et al.* Long-term outcome after partial external biliary diversion for intractable pruritus in patients with intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008, 30: 152-6.

74. Thornton JR, Triger DR. Variceal bleeding is associated with reduced risk of severe cholestasis in primary biliary cirrhosis. *Q J Med* 1989, 71: 467-71.
75. Colina F, Pinedo F, Solis JA, Moreno D, Nevado M. Nodular regenerative hyperplasia of the liver in early histological stages of primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1992, 102: 1319-24.
76. Boyer TD, Kokenes DD, Hertzler G, Kutner MH, Henderson JM. Effect of distal splenorenal shunt on survival of patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1994, 20: 1482-6.
77. Springer JE, Cole DE, Rubin LA, Cauch-Dudek K, Harewood L, Evroviski J, et al. Vitamin D-receptor genotypes as independent genetic predictors of decreased bone mineral density in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 2000, 118: 145-51.
78. Menon KV, Angulo P, Weston S, Dickson ER, Lindor KD. Bone disease in primary biliary cirrhosis: independent indicators and rate of progression. *J Hepatol* 2001, 35: 316-23.
79. Guanabens N, Pares A, Ros I, et al. Severity of cholestasis and advanced histological stage but not menopausal status are major risk factors for osteoporosis in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2005, 42: 573-7.
80. Ormarsdottir S, Ljunggren O, Mallmin H, Olsson R, Prytz H, Loof L. Longitudinal bone loss in postmenopausal women with primary biliary cirrhosis and well-preserved liver function. *J Intern Med* 2002, 252: 537-41.
81. Boulton-Jones JR, Fenn RM, West J, Logan RF, Ryder SD. Fracture risk of women with primary biliary cirrhosis: no increase compared with general population controls. *Aliment Pharmacol Ther* 2004, 20: 551-7.
82. Hodgson SF, Dickson ER, Wahner HW, Johnson KA, Mann KG, Riggs BL. Bone loss and reduced osteoblast function in primary biliary cirrhosis. *Ann Intern Med* 1985, 103: 855-60.
83. Janes CH, Dickson ER, Okazaki R, Bonde S, McDonagh AF, Riggs BL. Role of hyperbilirubinemia in the impairment of osteoblast proliferation associated with cholestatic jaundice. *J Clin Invest* 1995, 95: 2581-6.
84. Kaplan MM, Elta GH, Furie B, Sadowski JA, Russell RM. Fat-soluble vitamin nutriture in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1988, 95: 787-92.
85. Matloff DS, Kaplan MM, Neer RM, Goldberg MJ, Bitman W, Wolfe HJ. Osteoporosis in primary biliary cirrhosis: effects of 25-hydroxyvitamin D3 treatment. *Gastroenterology* 1982, 83: 97-102.
86. Eastell R, Dickson ER, Hodgson SF, Wiesner RH, Porayko MK, Wahner HW, et al. Rates of vertebral bone loss before and after liver transplantation in women with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1991, 14: 296-300.
87. Gregory WL, Game FL, Farrer M, Idle JR, Laker MF, James OF. Reduced serum lipoprotein(a) levels in patients with primary biliary cirrhosis. *Atherosclerosis* 1994, 105: 43-50.
88. Jahn CE, Schaefer EJ, Hoofnagle JH, et al. Lipoprotein abnormalities in primary biliary cirrhosis. Association with hepatic lipase inhibition as well as altered cholesterol esterification. *Gastroenterology* 1985, 89: 1266-78.
89. Crippin JS, Lindor KD, Jorgensen R, Kottke BA, Harrison JM, Murtaugh PA, et al. Hypercholesterolemia and atherosclerosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1992, 15: 858-62.
90. Allocca M, Crosignani A, Gritti A, Ghilardi G, Gobatti D, Caruso D, et al. Hypercholesterolaemia is not associated with early atherosclerotic lesions in primary biliary cirrhosis. *Gut* 2006, 55: 1795-800.
91. Lansa SJ, Chan AT, Bell JS, Go VL, Dickson ER, Di-Magno EP. Pathogenesis of steatorrhea in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1985, 5: 837-42.
92. Phillips JR, Angulo P, Pettersson T, Lindor KD. Fat-soluble vitamin levels in patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2001, 96: 2745-50.
93. Jeffrey GP, Muller DP, Matthews S, et al. Vitamin E deficiency and its clinical significance in adults with. *J Hepatol* 1987, 4: 307-17.
94. Munoz SJ, Heubi JE, Balistreri WF, Maddrey WC. Vitamin E deficiency in primary biliary cirrhosis: gastrointestinal. *Hepatology* 1989, 9: 525-31.
95. Poupon R. Primary biliary cirrhosis: A 2010 update. *J Hepatol* 2010, 52: 745-58.
96. Corpechot C, Abenavoli L, Rabahi N, et al. Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* (Baltimore, Md.) 2008, 48(3): 871-7.
97. Kuiper EM, Hansen BE, de Vries RA, et al. Improved prognosis of patients with primary biliary cirrhosis that have a biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 2009, 136(4): 1281-7.
98. Lee J, Belanger A, Joucette JT, Stanca C, Friedman S, Bach N. Transplantation trends in primary biliary cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007, 5: 1313-5.
99. Jones D E., Al-Rif A. The independent effects of fatigue and UDCA therapy on mortality in primary biliary cirrhosis: Results of a 9 year follow-up. *J Hepatol* 2010, 53(5): 911-7.
100. Jones, D, Newton J. Reply to: Do fatigue and UDCA therapy truly have independent effects on mortality in PBC? *J Hepatol* 2011, 55(3): 729.
101. Corpechot C, Chretien Y. Biochemical Response to UDCA and long-term risk of death or liver transplantation in PBC. *J Hepatol* 2007, 46(Supplement 1): S49-S49.
102. Siegel JL, Jorgensen R, Angulo P, Lindor KD. Treatment with ursodeoxycholic acid is associated with weight gain in patients with primary biliary cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2003, 37: 183-5.
103. Rautiainen H, Kärkkäinen P, Karvonen AL. Budesonide combined with UDCA to improve liver histology in primary biliary cirrhosis: a three-year randomized trial. *Hepatology* 2005, 41(4): 747-52.
104. Novak K, Swain M. G. Role of Methotrexate in the Treatment of Chronic Cholestatic Disorders. *Clinics in Liver Disease* 2008, 12(1): 81-96.
105. Mita S, Suzuki H, Akita H, et al. Inhibition of bile acid transport across Na⁺/taurocholate cotransporting polypeptide (SLC10A1) and bile salt export pump (ABCB 11)-coexpressing LLC-PK1 cells by cholestasis-inducing drugs. *Drug Metab Dispos* 2006, 34: 1575-81.

106. *Tsuboi K, Tazuma S, Ochi H, Chayama K*. Hydrophilic bile salts have a cytoprotective effect against cyclosporine A-induced cholestasis through enhanced canalicular membrane fluidity and transporter activity. *Hepatol Res* 2003, 25: 38-47.
107. *Silveira MG, Lindor KD*. Treatment of primary biliary cirrhosis: therapy with choleretic and immunosuppressive agents. *Clin Liver Dis* 2008, 12: 425-43.
108. *MacQuillan GC, Neuberger J*. Liver transplantation for primary biliary cirrhosis. *Clin Liver Dis* 2003, 7: 941-56.
109. *Gautan M, Cheruvattach R, Balan V*. Recurrence of autoimmune liver disease after liver disease after liver transplantation: a systemic review. *Liver Transpl* 2006, 12: 1813-24.
110. *Schreuder TC, Hubscher SG, Neuberger J*. Autoimmune liver diseases and recurrence after orthotopic liver transplantation: what have we learned so far? *Transpl Int* 2009, 22: 144-52.
111. *Rust C, Sauter GH, Oswald M, et al*. Effect of cholestyramine on bile acid pattern and synthesis during administration of ursodeoxycholic acid in man. *Eur J Clin Invest* 2000, 30: 135-9.
112. *Prince MI, Burt AD, Jones DE*. Hepatitis and liver dysfunction with rifampicin therapy for pruritus in primary biliary cirrhosis. *Gut* 2002, 50: 436-9.
113. *Bergasa NV*. Pruritus in primary biliary cirrhosis: pathogenesis and therapy. *Clin Liver Dis* 2008, 12: 385-406.
114. *Kaplan MM, Bonis PA*. Modafinil for the treatment of fatigue in primary biliary cirrhosis. *Ann Intern Med* 2005, 143: 546-7.
115. *Braga, M.F.B., M.G.A. Grace*. Efficacy and safety of UDCA in primary, type IIa or IIb hypercholesterolemia: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial, *Atherosclerosis* 2009, 203 (2): 479-82.
116. *Stojakovic, T, Claudel T*. Low-dose atorvastatin improves dyslipidemia and vascular function in patients with primary biliary cirrhosis after one year of treatment. *Atherosclerosis* 2010, 209 (1): 178-83.

Αλληλογραφία:

Ε. Χολόγκιτας

Δ' Παθολογική Κλινική, ΑΠΘ

Νοσοκομείο Ιπποκράτειο, Θεσσαλονίκη

Κωνσταντινουπόλεως 49, 546 42

Τηλ: 2310-892110, Fax: 2310 992940

e-mail: echolog@auth.gr

Corresponding author:

Ε. Cholongitas

4th Department of Internal Medicine,

Medical School of Aristotle University of Thessaloniki

"Hippokration" General Hospital of Thessaloniki,

49, Konstantinopoleos Street, 546 42

Thessaloniki, Greece

Tel: +30-2310892110, Fax: +30-2310992940

e-mail: echolog@auth.gr, cholongitas@yahoo.gr

Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 και οστικός μεταβολισμός - Νεότερα δεδομένα

Μαρία Π. Γιαβροπούλου, Ιωάννης Γ. Γιώβος

Τμήμα Κλινικής Ενδοκρινολογίας και Μεταβολισμού ΑΠΘ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Οι ασθενείς με ΣΔ έχουν αυξημένο κίνδυνο κατάγματος συγκριτικά με τους ανίσοιχους σε ηλικία και φύλο υγιείς ενήλικες. Επιπλέον, ο ήδη αυξημένος καταγματικός κίνδυνος επιδεινώνεται περαιτέρω από τις μικρο και μακροαγγειακές επιπλοκές του σακχαρώδη διαβήτη, που μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένο κίνδυνο τραυματισμού λόγω πτώσεων. Οι υποκείμενοι παθογενετικοί μηχανισμοί, ωστόσο, που οδηγούν στην αυξημένη αυτή οστική ευθραστότητα στο διαβήτη διαφέρουν ανάμεσα στους τύπους 1 και 2. Στο ΣΔΤ2 διατα-

ράσσεται κυρίως η οστική ποιότητα, που αφορά την οστική μικροαρχιτεκτονική και τα χαρακτηριστικά της οστικής αντοχής, και λιγότερο ή καθόλου η οστική μάζα σε αντίθεση με το ΣΔ τύπου 1 που συχνά συνοδεύεται από σημαντική μείωση της οστικής πυκνότητας. Σκοπός του παρόντος ενημερωτικού άρθρου είναι η παρουσία των νεότερων δεδομένων σχετικά με την παθογένεια της οστικής νόσου στο ΣΔΤ2.

Ελλην Ιατρ 2012, 78: 19 - 25.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο σακχαρώδης διαβήτης και η οστεοπόρωση αποτελούν νοσήματα με μεγάλο επιπολασμό σε άτομα προχωρημένης ηλικίας. Η αυξανόμενη ηλικία αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για κάταγμα, ενώ παράλληλα ο αριθμός των ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔΤ2) αυξάνεται τόσο λόγω αύξησης του μέσου όρου ζωής, όσο και λόγω επιδημικής αύξησης της παχυσαρκίας.

Μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες της τελευταίας δεκαετίας έδειξαν ότι τόσο οι ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 όσο και οι ασθενείς με ΣΔΤ2 έχουν αυξημένο κίνδυνο κατάγματος συγκριτικά με τους αντίστοιχους σε ηλικία και φύλο υγιείς ενήλικες. Επιπλέον ο ήδη αυξημένος καταγματικός κίνδυνος επιδεινώνεται περαιτέρω από τις μικρο- και μακροαγγειακές επιπλοκές του σακχαρώδη διαβήτη, που μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένο κίνδυνο τραυματισμού λόγω πτώσεων^{1,2}. Επίσης, παράγοντες όπως η διάρκεια της νόσου, η μεγάλη ηλικία,

το προηγούμενο ιστορικό καταγμάτων και η χρήση κορτικοστεροειδών δύναται να επιδεινώσουν ακόμα περισσότερο τον καταγματικό κίνδυνο των διαβητικών ασθενών³.

Οι υποκείμενοι παθογενετικοί μηχανισμοί, ωστόσο, που οδηγούν στην αυξημένη αυτή οστική ευθραστότητα στο διαβήτη διαφέρουν ανάμεσα στους τύπους 1 και 2^{4,5}.

Στο ΣΔΤ2 διαταράσσεται κυρίως η οστική ποιότητα, που αφορά την οστική μικροαρχιτεκτονική, και λιγότερο ή καθόλου η οστική μάζα σε αντίθεση με το ΣΔ τύπου 1 που συχνά συνοδεύεται από σημαντική μείωση της οστικής πυκνότητας.

Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι η παρουσία των νεότερων δεδομένων σχετικά με την παθογένεια της οστικής νόσου στο ΣΔΤ2, που παρά την εντατική έρευνα που πραγματοποιείται στο πεδίο αυτό μόλις τα τελευταία χρόνια άρχισαν να γίνονται γνωστοί και να κατανοούνται οι μοριακοί μηχανισμοί που οδηγούν στον αυξημένο καταγματικό κίνδυνο των ασθενών αυτών.

ΚΑΤΑΓΜΑΤΙΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2

Είναι γνωστό ότι οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔΤ2) παρότι έχουν συνήθως φυσιολογική ή και αυξημένη οστική πυκνότητα σε σχέση με μη διαβητικά άτομα παρουσιάζουν, αυξημένο καταγματικό κίνδυνο^{6,7}. Συστηματικές αναλύσεις 16 συνολικά μελετών που διεξήχθησαν σε πληθυσμούς της Ευρώπης και των Ηνωμένων Πολιτειών Αμερικής έδειξαν ότι η ύπαρξη του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 συσχετίζεται με διπλάσια αύξηση του κινδύνου κατάγματος ισχίου σε γυναίκες (RR relative risk 2,1) και σε άντρες (RR relative risk 2,8) πάσχοντες⁷. Επίσης σε μελέτες που έγιναν στον πληθυσμό της Ιαπωνίας έδειξαν ότι άντρες (OR odds ratio 4,73) και γυναίκες (OR odds ratio 1,64) ασθενείς με ΣΔΤ2 είχαν αυξημένο κίνδυνο σπονδυλικών καταγμάτων⁸. Σε πρόσφατες επιδημιολογικές μελέτες έχει διαπιστωθεί ότι εκτός από τα συνήθη κατάγματα ισχίου και σπονδυλικής στήλης οι ηλικιωμένοι κυρίως ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων και σε άλλες σκελετικές θέσεις όπως το βραχιόνιο οστόν και τα οστά των κάτω άκρων.

ΟΣΤΙΚΗ ΠΥΚΝΟΤΗΤΑ ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2

Είναι γνωστή η ισχυρή θετική συσχέτιση που υπάρχει στο γενικό πληθυσμό μεταξύ οστικής πυκνότητας και καταγμάτων⁹. Ελάττωση της οστικής πυκνότητας κατά 10% σε οποιαδήποτε σκελετική θέση επιφέρει 1,6-2,6 φορές αύξηση του καταγματικού κινδύνου στο ισχίο και 1,7-2,3 φορές αύξηση του καταγματικού κινδύνου στη σπονδυλική στήλη¹⁰.

Στους ασθενείς με ΣΔΤ2 η οστική πυκνότητα στη σπονδυλική στήλη αλλά και στο ισχίο ανευρίσκεται συνήθως αυξημένη¹¹⁻¹³. Σε μία μελέτη διαπιστώθηκε ότι οι γυναίκες με ΣΔΤ2 είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν οστεοπόρωση σε σχέση με μη διαβητικές γυναίκες ίδιας ηλικίας. Στην ίδια μελέτη το 60,36% των διαβητικών γυναικών με φυσιολογική οστική πυκνότητα ήταν παχύσαρκες, ενώ η πλειοψηφία (64,3%) των διαβητικών γυναικών που είχαν και οστεοπόρωση είχαν φυσιολογικό δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ)¹⁴.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΙΣΤΟΜΟΡΦΟΜΕΤΡΙΚΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΠΕΙΡΑΜΑΤΟΖΩΑ ΜΕ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2

Η απουσία σημαντικής συσχέτισης μεταξύ οστικής πυκνότητας και καταγματικού κινδύνου, αποτελεί ένδειξη ότι στο ΣΔΤ2 διαταράσσεται κυρίως η οστική ποιότητα.

Τα αποτελέσματα ιστομορφομετρικών μελετών από τη διενέργεια βιοψίας στη λαγόνιο ακρολοφία διαβητικών ασθενών έχουν δείξει αύξηση της οστικής επιφάνειας με παράλληλη διατήρηση του όγκου του σπογγώδους οστού αλλά και της επιφάνειας του οστεοειδούς¹⁵. Ο χαμηλός ρυθμός οστικής κατασκευής στους διαβητικούς ασθενείς φαίνεται να αυξάνει την εναπόθεση ανόργανων αλάτων στο σκελετό, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια της σωματικής άσκησης. Επίσης, σε μεγάλες ηλικίες ο χαμηλός ρυθμός οστικής ανακατασκευής επιβραδύνει την οστική απώλεια που επέρχεται φυσιολογικά κατά τη διαδικασία γήρανσης του σκελετού¹⁶.

Οι δείκτες οστικής απορρόφησης NTX, β-CTX και δεοξυπυριδινολίνης βρέθηκαν αυξημένοι στον ορό και στα ούρα αντίστοιχα διαβητικών ασθενών με σύγκριση με υγιή άτομα ίδιας ηλικίας και φύλου¹⁷. Η αύξηση της οστικής απορρόφησης, όπως αυτή αντανακλάται στα επίπεδα των οστικών δεικτών, αποκαθίσταται με τη βελτίωση της γλυκαιμικής ρύθμισης, επιβεβαιώνοντας τη συμμετοχή της υπεργλυκαιμίας στη διαταραχή του οστικού μεταβολισμού στο διαβήτη. Επίσης έχει παρατηρηθεί αρνητική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων οστεοκαλσίνης του ορού (βιοχημικός δείκτης οστικής κατασκευής) και των επιπέδων γλυκόζης του αίματος^{18,19}.

Σε διαβητικούς επίμνες έχει παρατηρηθεί μείωση του αριθμού των οστεοβλαστών, της εναπόθεσης οστεοειδούς και του ρυθμού επιμετάλλωσης²⁰ καθώς και μείωση της αντοχής του οστού. Επίσης, σε πειραματικά μοντέλα με χορήγηση αλλοξάνης στους επίμνες παρατηρήθηκαν τα εξής: α) μείωση του όγκου του σπογγώδους οστού και του εύρους του φλοιώδους στη μετάφυση και στη διάφυση του μηριαίου οστού αντίστοιχα, β) αυξημένη γλυκοσυλίωση του κολλαγόνου σε βαθμό ανάλογο της εξωκυττάριας συγκέντρωσης του κολλαγόνου, γ) αυξημένη αντίσταση του κολλαγόνου στην υδρόλυση με κολλαγενάση και δ) μείωση του ρυθμού οστικής κατασκευής²⁰⁻²¹.

Στην προσπάθεια να διαχωρισθεί η συμμετοχή του παράγοντα της φλεγμονής στην οστική απώ-

λεια που παρατηρείται στο ΣΔΤ2, οι ερευνητές²² συνέκριναν τα ιστομορφομετρικά ευρήματα σε δύο ομάδες διαβητικών επίμυων (κατόπιν χορήγησης στρεπτοζοτοκίνης) με ή χωρίς πρόκληση άσχηπτης φλεγμονής με υποδόρια εμφύτευση τάλκου (πειραματικό πρότυπο οστεοπενίας φλεγμονώδους αρχής - Inflammation mediated osteopenia). Η εν λόγω μελέτη έδειξε ότι η μείωση της επιμετάλλωσης και του όγκου του σπογγώδους οστού ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στους διαβητικούς με ή χωρίς φλεγμονή σε σύγκριση με τους επίμυς στους οποίους είχε προκληθεί μόνο φλεγμονή²².

Η ΟΜΟΙΟΣΤΑΣΙΑ ΤΟΥ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ ΚΑΙ Ο ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΣΤΟ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2

Διαιτητικοί παράγοντες που έχουν αρνητική επίδραση στον οστικό μεταβολισμό, όπως η δυσανοχή ρόφιση ασβεστίου, η υπερασβεστιουρία και η έλλειψη βιταμίνης D έχουν επίσης περιγραφεί στον ΣΔ. Επίσης, στους διαβητικούς ασθενείς έχει περιγραφεί μείωση των επιπέδων του μαγνησίου και της παραθορμόνης, ενώ η μείωση του ιονισμένου ασβεστίου, σε πειραματικό πλαίσιο, δεν συνοδεύεται από ανάλογη αύξηση της παραθορμόνης, πιθανόν λόγω λειτουργικού υποπαραθυρεοειδισμού που προκαλείται από την ένδεια μαγνησίου²¹.

Αντισταθμιστικό ρόλο στη μειωμένη ανταπόκριση της παραθορμόνης, φαίνεται να διαδραματίζει το σχετιζόμενο με την παραθορμόνη πεπτιδίο (PTH_{rp}) τα επίπεδα του οποίου έχουν βρεθεί να είναι υψηλότερα στους ασθενείς με ΣΔΤ2²³. Επιπλέον το PTH_{rp} φαίνεται να επιδρά και στην ομοιοστασία των υδατανθράκων αφού εκκρίνεται παράλληλα με την ινσουλίνη ως απάντηση στη μεταγευματική αύξηση της γλυκόζης^{23,24}.

Είναι γνωστό ότι ο ενεργός μεταβολίτης της βιταμίνης D είναι κριτικής σημασίας για την εκκριτική ικανότητα των β-κυττάρων του παγκρέατος. Αντίστοιχα το ενζυμικό σύστημα της 1-α-υδροξυλάσης στα νεφρικά κύτταρα έχει ανάγκη την παρουσία της ινσουλίνης. Χορήγηση αναλόγων βιταμίνης D σε πειραματόζωα αποτρέπει την πρόκληση πειραματικού διαβήτη από στρεπτοζοτοκίνη, ενώ η καλοσιτριόλη βελτιώνει τη διαταραγμένη ομοιοστασία της γλυκόζης με παράλληλη αύξηση της οστικής μάζας σε διαβητικούς επίμυς²⁵.

Σε υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες η γλυκόζη νηστείας έχει δείχθει να σχετίζεται αντίστροφα με τα επίπεδα της 25-υδροξυ βιταμίνης D

στον ορό²⁶, ενώ αντίστοιχα σε διαβητικές γυναίκες παρατηρείται μεγαλύτερη επίπτωση της υποβιταμίνωσης D σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό²⁷. Επιπλέον έχει διαπιστωθεί θετική συσχέτιση των επιπέδων της βιταμίνης D με την ευαισθησία των περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης, καθώς και αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης της βιταμίνης D και του κινδύνου εμφάνισης του ΣΔΤ2²⁸. Σε κυτταρικό επίπεδο η εκκριτική ικανότητα των β-κυττάρων είναι μειωμένη σε άτομα με χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D²⁹.

ΜΟΡΙΑΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ

α) Η δράση της ινσουλίνης και του ινσουλινόμορφου αυξητικού παράγοντα (IGF-1)

Η αναβολική δράση της ινσουλίνης στον οστικό ιστό είναι από παλαιότερα γνωστή. Μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει ότι υπάρχει μειωμένος κύκλος οστικής εναλλαγής, που επιβεβαιώνεται από τα χαμηλά επίπεδα της οστεοκαλσίνης στον ορό, τον μειωμένο αριθμό οστεοβλαστών, τη μείωση της θεμελίου ουσίας και τους μειωμένους ρυθμούς εναπόθεσης ασβεστίου, σε συνθήκες ένδειας ινσουλίνης. Πρόσφατα δεδομένα αναφέρουν επίσης ότι τα υψηλά επίπεδα ινσουλίνης οδηγούν σε αυξημένη οστική μάζα ελαπτώνοντας τον αριθμό των οστεοκλαστών και την οστική απορρόφηση, ενώ παράλληλα αναστέλλουν σε μικρότερο βαθμό τον πολλαπλασιασμό και τη λειτουργία των οστεοβλαστών³⁰.

Ανεξάρτητα, ωστόσο, με την άμεση δράση της ινσουλίνης στα οστά, φαίνεται ότι και η ανεπάρκεια του ινσουλινόμορφου αυξητικού παράγοντα (IGF-1) που προκύπτει από τα χαμηλά επίπεδα ινσουλίνης σε συνδυασμό με την αντίσταση των περιφερικών ιστών στη δράση της, συνεισφέρει σημαντικά στη διαταραχή του οστικού μεταβολισμού που παρατηρείται στο σακχαρώδη διαβήτη³¹. Ο αυξητικός παράγοντας IGF-1 σε επίπεδο ιστού προάγει τη διαφοροποίηση και αυξάνει τη λειτουργία των οστεοβλαστών με επακόλουθο την αύξηση της οστικής κατασκευής^{32,33}. Η ινσουλίνη αναστέλλει επίσης την έκφραση του γονιδίου της δεσμευτικής πρωτεΐνης του παράγοντα IGF-1 (IGFBP-1) στο ήπαρ και σε καλλιέργειες ανθρώπινων οστεοβλαστών. Συνεπώς, σε συνθήκες ανεπάρκειας ινσουλίνης και ινσουλινοαντίστασης δύναται να αυξάνεται στο οστικό μικροπεριβάλλον η έκφραση της IGFBP-1 προκαλώντας περαιτέρω μείωση της διαθεσιμότητας του IGF-1³⁴.

Υπάρχουν αρκετά δεδομένα που καταδεικνύουν τη σημασία της οδού του IGF-1 στον σκελετό. Σε διαβητικούς επίμυες (μετά από χορήγηση στρεπτοζοτοκίνης), υπάρχει μειωμένη έκφραση του IGF-1, των υποδοχέων του IGF-1 και της ινσουλίνης και μειωμένη οστική ανάπτυξη. Είναι ενδιαφέρον επίσης το γεγονός ότι ο ινσουλινοεπίσθητος γλυκοζομεταφορέας-4 (GLUT4) που είναι σημαντικός για την πρώιμη οστική ανάπτυξη τόσο στα διαβητικά ποντίκια όσο και στους μάρτυρες, ρυθμίζεται από τον υποδοχέα του IGF-1 αλλά όχι από τον υποδοχέα της ινσουλίνης³⁵.

Η δράση του IGF-1 φαίνεται να είναι διαφορετική στο σπογγώδες από ό,τι στο φλοιώδες οστόν, γεγονός που αποδίδεται σε διαφορές στην τοπική έκφραση ή τα κυκλοφορούντα επίπεδα.

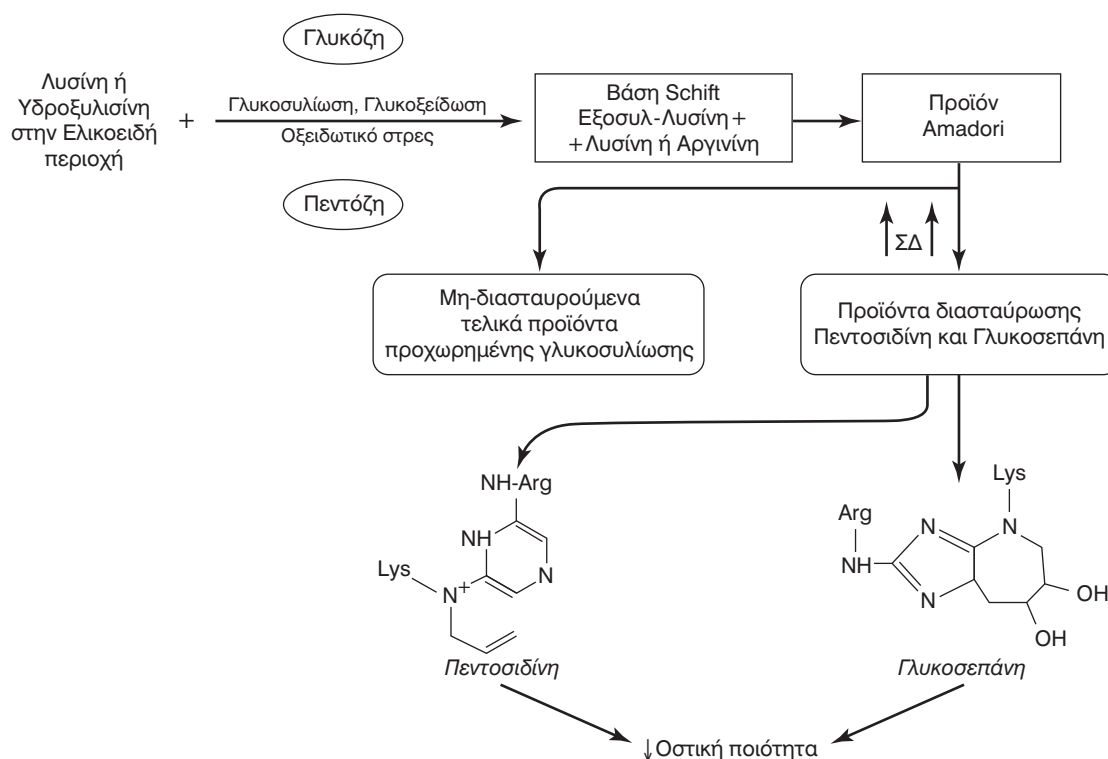
Σε διαγονιδιακά ποντίκια με υπερέκφραση του IGF-1, τα μηριαία οστά εμφανίζονται μακρύτερα και πλατύτερα, με σαφώς μεγαλύτερη επιφάνεια διατομής, γεγονός που προδικάζει θεωρητικά μεγαλύτερη οστική αντοχή. Το δοκιδωδες οστόν, ωστόσο, δεν δείχνει ότι επηρεάζεται. Όταν τα επίπεδα του IGF-1 στην κυκλοφορία είναι χαμηλότερα, το δοκιδωδες οστόν επηρεάζεται περισσότερο από το φλοιώδες.

Στο ΣΔΤ2 ο υποδοχέας ινσουλίνης (IR) δεν φαίνεται να είναι αναγκαίος για τη διατήρηση της οστικής πυκνότητας, όπως έχει δείχθει σε μοντέλα knockout για τον IR τα οποία παρουσιάζουν φυσιολογική οστική μάζα. Ωστόσο, η οστική ποιότητα είναι διαταραγμένη³⁶.

Η ενδοκυττάρια σηματοδοτική οδός που ενεργοποιείται από τον υποδοχέα του IGF-1 (IGFR-1) φαίνεται να είναι κριτικός παράγοντας της δράσης της ινσουλίνης στα οστά.

β) Ο ρόλος των προϊόντων προχωρημένης γλυκοσυλίας

Τα προϊόντα προχωρημένης γλυκοσυλίας (AGEs, advanced glycosylation and products) παράγονται in vivo μέσω της χημικής αντίδρασης Maillard. Η αντίδραση αυτή περιλαμβάνει την προσθήκη μορίων γλυκόζης σε πρωτεΐνες με αποτέλεσμα το σχηματισμό των ασταθών δομικά προϊόντων Amadori (ενδιάμεσα προϊόντα), τα οποία στη συνέχεια σταθεροποιούνται οδηγώντας σε μη αναστρέψιμη μη-ενζυμική μετα-μεταγραφική τροποποίηση των πρωτεϊνών και επακόλουθη μεταβολή της φυσιολογικής λειτουργίας των.



Εικ. 1. Η γλυκοσεπάνη (glycosepane) και η πεντοσιδίνη (pentosidine) είναι προϊόντα προχωρημένης γλυκοσυλίας που παρεμβάλλονται στη δημιουργία των διασταυρούμενων δεσμών μεταξύ των μορίων του κολλαγόνου και οδηγούν σε αυξημένη ευθραυστότητα των οστών. (de Paula et al 2010, *Diabetes Metab Res Rev* 26: 622-630).

Η υπεργλυκαιμία οδηγεί στην παραγωγή μεγάλων ποσοτήτων AGEs τα οποία συσσωρεύονται στους διάφορους ιστούς και διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη των επιπλοκών του σακχαρώδη διαβήτη. Τα υψηλότερα επίπεδα των προϊόντων αυτών ανευρίσκονται στους ιστούς με χαμηλή ανακατασκευή όπως ο χονδρίτης ιστός, το δέρμα, οι τένοντες και ο οστίτης ιστός³⁷. Η συσσώρευση των AGEs στα οστά ελαττώνει την οστεοπαραγωγική λειτουργία των οστεοβλαστών μέσω ενεργοποίησης του υποδοχέα τους RAGE. Παράλληλα, αυξάνουν την οστεοκλαστογένεση, αυξάνοντας την έκφραση του RANKL από τους οστεοβλάστες και διαταράσσουν την οστική επιμετάλλωση, ελαττώνοντας την έκφραση της αλκαλικής φωσφατάσης και της οστεοκαλσίνης³⁷ (Εικ. 1). Επιπλέον τα AGEs σχετίζονται με τη δημιουργία επιπρόσθετων δεσμών στα ινίδια κολλαγόνου με αποτέλεσμα τη διαταραχή της δομής του⁸. Η διαδικασία αυτή επηρεάζει αρνητικά τις βιομηχανικές ιδιότητες του σκελετού αυξάνοντας την ακαμψία αλλά και την ευθραστότητα των οστών³⁸.

Πρόσφατα δεδομένα δείχνουν σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ των αυξημένων επιπέδων της πεντοσιδίνης, που αποτελεί το πιο σημαντικό προϊόν προχωρημένης γλυκοσυλίνωσης και τον αυξημένο καταγματικό κίνδυνο στους διαβητικούς ασθενείς^{39,40}.

γ) Ο ρόλος των κυτταροκινών

Σε αρκετές μελέτες των τελευταίων ετών αναφέρεται ο ρόλος της χρόνιας χαμηλού βαθμού ιστικής φλεγμονώδους επεξεργασίας που σχετίζεται με την παχυσαρκία, στην ανάπτυξη περιφερικής αντίστασης της ινσουλίνης και στην επακόλουθη ανάπτυξη του ΣΔΤ2 σε γενετικώς προδιαθετεμένα άτομα.

Η αύξηση του λιπώδους ιστού σχετίζεται με την αύξηση της έκφρασης προφλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως οι ιντερλευκίνες IL-1 και IL-6 και πρωτεϊνών της οξείας φάσεως (CRP) που με τη σειρά τους ενεργοποιούν και επιδεινώνουν την υποκείμενη ιστική φλεγμονή⁴¹. Παράλληλα, είναι γνωστό ότι η φλεγμονή αυξάνει τον κίνδυνο συστηματικής οστικής απώλειας οδηγώντας σε οστεοπόρωση, αύξηση του καταγματικού κινδύνου και αύξηση της επακόλουθης νοσηρότητας⁴²⁻⁴⁴.

Οι φλεγμονώδεις παράγοντες IL-1, IL-6, IL-11 και ο παράγων νέκρωσης όγκου (Tumornecrosis factor) παράγονται με αυξημένο ρυθμό

στον λιπώδη ιστό των παχύσαρκων-διαβητικών ατόμων και αυτό έχει ως συνέπεια την επιδείνωση του ήδη διαταραγμένου από τη νόσο οστικού μεταβολισμού⁴⁵.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Παρά τη μεγάλη πρόοδο που έχει σημειωθεί τα τελευταία χρόνια αναφορικά με τους υποκείμενους μηχανισμούς που εμπλέκονται στην παθογένεια της διαταραχής του οστικού μεταβολισμού στο ΣΔΤ2 τα ερωτήματα παραμένουν περισσότερα από τις απαντήσεις. Πρόσφατα δεδομένα αναφέρουν τον ενδεχόμενο ρόλο των ινκρετινών, γλυκοεξαρτώμενο ινσουλινοτρόπο πεπτίδιο (GIP) και γλουκαγονόμορφα πεπτίδια 1 και 2 (GLP-1, 2) που επίσης εμπλέκονται στην παθογένεια της διαταραγμένης ομοιοστασίας της γλυκόζης στο ΣΔ, στο μεταβολισμό του οστίτη ιστού⁴⁶. Μελλοντικές μελέτες αναμένεται να δείξουν αν η χορήγηση παραγόντων, όπως οι GLP-1 αγωνιστές, θα μπορούσαν παράλληλα με τη ρύθμιση της γλυκόζης του πλάσματος να έχουν και θετική επίδραση στα οστά. Επίσης, τελευταίες μελέτες αναφέρονται και στην πιθανή δράση της οστεοκαλσίνης, μιας γλυκοπρωτεΐνης που εκκρίνεται σχεδόν αποκλειστικά από τους ώριμους οστεοβλάστες της οστικής θεμελίου ουσίας, στη ρύθμιση της ινσουλινο-ευαισθησίας στους περιφερικούς ιστούς, παρατήρηση που υποδηλώνει την πιθανή ύπαρξη ενός παγκρεατο-οστικού άξονα⁴⁷, και καταδεικνύει το σημαντικό συνεργικό ρόλο των δύο ιστών στην εύρυθμη λειτουργία του οργανισμού ως σύνολο.

ABSTRACT

Giavropoulou M, Giovos I. Type 2 diabetes mellitus and bone metabolism - Newer data. Hell Iatr 2012, 78: 19-25.

It is widely known that patients with diabetes mellitus have an increased risk of fractures, compared to matched for gender and age healthy individuals. This increased fracture risk can be further aggravated by micro- and macro vascular complications of the disease that predispose to increased rate of falls. The underlying pathogenetic mechanisms, however, differ between the two types of diabetes. In type 2 diabetes bone mineral density is usually normal or even increased, indicating a deterioration of bone quality and microarchitecture, whereas in type 1 diabetes there is usually a decrease in bone mass. The aim of the present review is to outline recent

knowledge about the pathogenetic mechanisms involved in the impairment of bone metabolism in diabetes mellitus type 2.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Vestergaard P, Rejnmark L, Muosekilde L. Diabetes and its complications and their relationship with risk of fractures in type 1 and 2 diabetes. *Calcif Tissue Int* 2009, 84: 45-55.
2. Schwartz AV, Hiller TA, Sellmeyer DE et al. Older women with diabetes have a higher risk of falls: a prospective study. *Diabetes Care* 2002, 25: 1749-54.
3. Melton LJ, Leibson CL, Achenbach SJ, et al. Fracture risk in type 2 diabetes: update of a population-based study. *J Bone Miner Res* 2008, 23: 1334-42.
4. Hofbauer LC, Brueck CC, Singh SK, Dobnig H. Osteoporosis in patients with diabetes mellitus. *J Bone Miner Res* 2007, 22: 1317-28.
5. Nicodemus KK, Folsom AR. Iowa Women's Health Study. Type 1 and type 2 diabetes and incident hip fractures in postmenopausal women. *Diabetes Care* 2001, 7: 1192-7.
6. Lecka-Czernik B. Bone as a target of type 2 diabetes treatment. *Curr Opin Investig Drugs* 2009, 10: 1085-1090.
7. Forsen L, Meyer HE, Midthjell K, Edna TH. Diabetes mellitus and the incidence of hip fracture: results from the Nord-Trondelag Health Survey. *Diabetologia* 1999, 42: 920-5.
7. Janghorbani M, Vam Dam RM, Willen WC, Hu FB. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *Am J Epidemiol* 2007, 166: 495-505.
8. Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M et al. Diabetic patients have an increased risk of vertebral fractures independent of BMD or diabetic complications. *J Bone Miner Res* 2009, 24: 702-709.
9. Cummings SR, Nevill MC, Browner WS et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 1995, 332: 767-73.
10. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996, 312: 1254-9.
11. van Daete PL, Stolk RP, Burger H et al. Bone density in non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 1995, 122: 409-14.
12. de Liefde II, van der Klift M, de Laet CE, van Daele PL, Hofman A, Pols HA. Bone mineral density and fracture risk in type-2 diabetes mellitus: the Rotterdam Study. *Osteoporos Int*. 2005, 16: 1713-20.
13. Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with Type 1 and Type 2 diabetes – a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2007, 18: 427-44.
14. Sta Romana M, Li-Yu JT. Investigation of the relationship between Type 2 diabetes and osteoporosis using Bayesian inference. *J Clin Densitom* 2007, 10: 386-90.
15. Χατζηδάκης Α. Νόσος και οστικός μεταβολισμός. Εκδόσεις Γ.Β. Παρισιάνος, Αθήνα 2010.
16. Krakauer JC, McKenna MJ, Buderer NF et al. Bone loss and bone turnover in diabetes. *Diabetes* 1995, 44: 775-782.
17. Suzuki K, Kurose T, Takizawa M, et al. Osteoclastic functions is accelerated in male patients with type 2 diabetes mellitus: the preventive role of osteoclastogenesis inhibitory factor/osteoprotegerin (OCIF/OPG) on the decrease of bone mineral density. *Diabetes Res Clin Pract* 2005, 68: 117-25.
18. Verhaeghe J, van Herck E, Visser WJ, et al. Bone and mineral metabolism in BB rats with long-term diabetes. Decreased bone turnover and osteoporosis. *Diabetes* 1990, 39: 477-82.
19. Dobnig H, Piswanger-Sölkner JC, Roth M et al. Type 2 diabetes mellitus in nursing home patients: effects on bone turnover, bone mass, and fracture risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, 91: 3355-63.
20. Locatto ME, Abranzon H, Caferra D, Fernandez MC, Alloatti R, Puche RC. Growth and development of bone mass in untreated alloxan diabetic rats. Effects of collagen glycosylation and parathyroid activity on bone turnover. *Bone Miner* 1993, 23: 129-44.
21. Saggese G, Bertelloni S, Baroncelli GI, Federico G, Calisti L, Fusaro C. Bone demineralization and impaired mineral metabolism in insulin-dependent diabetes mellitus. A possible role of magnesium deficiency. *elv Paediatr Acta*. 1989, 43: 405-14.
22. Hadjidakis D, Lempert UG, Minne HW, Ziegler R. Bone loss in experimental diabetes. Comparison with the model of inflammation mediated osteopenia. *Horm Metab Res* 1993, 25: 77-81.
23. Ishida H, Suzuki K, Someya Y, et al. Possible compensatory role of parathyroid hormone-related peptide on maintenance of calcium homeostasis in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1993, 129: 519-24.
24. Shor R, Halabe A, Aberbuh E, et al. PTHrP and insulin levels following oral glucose and calcium administration. *Eur J Intern Med* 2006, 14: 408-11.
25. Del Pino-Montes J, Benito GE, Fernandez-Salazar MP, et al. Calcitriol improves streptozotocin-induced diabetes and recovers bone mineral density in diabetic rats. *Calcif Tissue Int* 2004, 75: 526-32.
26. Need AG, O'Loughlin PD, Horowitz M, Nordin BE. Relationship between fasting serum glucose, age, body mass index and serum 25 hydroxyvitamin D in postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005, 62: 738-41.
27. Isaia G, Giorgino R, Adami S. High prevalence of hypovitaminosis D in female type 2 diabetic population. *Diabetes Care* 2001, 24: 1496.
28. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Li T, Van Dam RM, Willett WC, Manson JE, Hu FB. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2006, 29: 650-6.
29. Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004, 79: 820-5.
30. Huang S, Kaw M, Harris MT et al. Decreased osteoclastogenesis and high bone mass in mice with impaired in-

- sulin clearance due to liver-specific inactivation to CEACAM1. *Bone* 2010, 46: 1138-1145.
31. *Botolin S, McCabe LR*. Bone loss and increased bone adiposity in spontaneous and pharmacologically induced diabetic mice. *Endocrinology*. 2007, 148: 198-205.
 32. *DiGirolamo DJ, Mukherjee A, Fulzele K et al*. Mode of growth hormone action in osteoblasts. *J Biol Chem* 2007, 282: 31666-74.
 33. *Sjögren K, Sheng M, Movérate S, et al*. Effects of liver-derived insulin-like growth factor I on bone metabolism in mice. *J Bone Miner Res* 2002, 17: 1977-87.
 34. *Conover CA, Lee PD, Riggs BL, Powell DR*. Insulin-like growth factor-binding protein-1 expression in cultured human bone cells: regulation by insulin and glucocorticoid. *Endocrinology* 1996, 137: 3295-301.
 35. *Maor G, Karnieli E*. The insulin-sensitive glucose transporter (GLUT4) is involved in early bone growth in control and diabetic mice, but is regulated through the insulin-like growth factor I receptor. *Endocrinology* 1999, 140: 1841-51.
 36. *Irwin R, Lin HV, Motyl KJ, McCabe LR*. Normal bone density obtained in the absence of insulin receptor expression in bone. *Endocrinology* 2006, 147: 5760-7.
 37. *Franke S, Siggelkow H, Wolf G, Hein G*. Advanced glycation end products influence the mRNA expression of RAGE, RANKL and various osteoblastic genes in human osteoblasts. *Arch Physiol Biochem*. 2007, 113: 154-61.
 38. *Vashishth D*. Collagen glycation and its role in fracture properties of bone. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2005, 5: 316.
 39. *Schwartz AV, Garnero P, Hillier TA et al*. Pentosidine and increased fracture risk in older adults with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, 94: 2380-2386.
 40. *Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M et al*. Serum pentosidine levels are positively associated with the presence of vertebral fractures in postmenopausal women with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, 93: 1013-1019.
 41. *Wisse BE*. The inflammatory syndrome: the role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity. *J Am Soc Nephrol* 2004, 15: 2792-800.
 42. *Clowes JA, Riggs BL, Khosla S*. The role of the immune system in the pathophysiology of osteoporosis. *Immunol Rev* 2005, 208: 207-27.
 43. *Ginaldi L, Di Benedetto MC, De Martinis M*. Osteoporosis, inflammation and ageing. *Immun Ageing*. 2005, 2: 14.
 44. *Tilg H, Moschen AR, Kaser A, Pines A, Dotan I*. Gut, inflammation and osteoporosis: basic and clinical concepts. *Gut*. 2008, 57: 684-94.
 45. *Korczowska I, Lacki JK*. (Changes in certain biochemical markers of bone turnover in rheumatoid arthritis patients treated with short-term low dose glucocorticosteroids). *Przegl Lek*. 2005, 62: 1384-6.
 46. *McIntosh CH, Widenmaier S, Kim SJ*. Pleiotropic actions of the incretin hormones. *Vitamin Horm*. 2010, 84: 21-79.
 47. *Ng KW*. Regulation of glucose metabolism and the skeleton. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011, 75:147-55. May 2.
- Αλληλογραφία:*
 Ι.Γ. Γιώβος
 Σ. Κυριακίδη 1
 54636 Θεσσαλονίκη
- Corresponding author:*
 I. G. Giovos
 1, S. Kyriakidi str.
 54636 Thessaloniki
 Greece

Κλινικές εφαρμογές της καρδιογραφίας αντίστασης (Impedance cardiography)

Γεώργιος Π. Χατζηαντωνίου¹, Γεώργιος Α. Κουλούρης²

¹ Διεύθυνση Κοινωνικών Υπηρεσιών Δήμου Αιγάλεω

² Εργοερευνητική ΜΚΟ

Περίληψη. Έχουν περάσει σαράντα χρόνια αφότου σχεδιάστηκε η τεχνική για την μέτρηση και την παρακολούθηση των βασικών αιμοδυναμικών παραμέτρων σε ανθρώπους με την μέθοδο της καρδιογραφίας αντίστασης, που είναι επίσης γνωστή ως πληθυσμογραφία αντιστάσεων του θώρακα ή ηλεκτρική βιοαντίσταση του θώρακα. Με τη μέθοδο αυτή υπολογίζουμε τον όγκο παλμού και την καρδιακή παροχή, μπορούμε να εκτιμήσουμε το προφορτίο μέσω της εκτίμησης της περιεκτικότητας του θώρακα σε υγρά, το μεταφορτίο με την μέτρηση των συστηματικών αγγειακών αντιστάσεων και της συσταλτικότητας-φορτίου, με την μέτρηση του δείκτη επιτάχυνσης και του δείκτη ταχύτητας. Επιπροσθέτως, υπολογίζονται η προσυστολική ή προεξωθητική περίοδος, ο χρόνος συστολής και ο χρόνος εξώθησης της αριστεράς κοιλίας, η χρονική αναλογία της συστολικής περιόδου και ο καρδιακός ρυθμός. Η επιτευχθείσα πρόοδος στα ψηφιακά ηλεκτρονικά συστήματα σημάτων και η ανάπτυξη αλγορίθμων βελτίωσαν σημαντικά την ποιότητα και την αξιοπιστία των προσλαμβανόμενων τιμών. Η ακρίβεια και η επαναληψιμότητα των αποτελεσμάτων επιβεβαιώθηκαν από μελέτες που συνέκριναν τα ευρήματα της μεθόδου με τα αντίστοιχα μετά από υπερηχογραφικές ή επεμβατικές μεθόδους. Η διαγνωστική μέθοδος

εφαρμόστηκε με απόλυτη επιτυχία σε μονάδες εντατικής θεραπείας, σε χειρουργικές επεμβάσεις και κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης. Επίσης, εφαρμόστηκε επιτυχώς ως επαναλαμβανόμενη μέθοδος εκτίμησης των αιμοδυναμικών παραμέτρων για την αξιολόγηση της θεραπευτικής αγωγής σε υπερτασικούς ασθενείς και σε πάσχοντες από καρδιακή ανεπάρκεια, όπως και σε καρδιοπαθείς εγκύους. Σήμερα η μέθοδος προτείνεται ως εξέταση αρχικής εκτίμησης τόσο ασθενών ευρισκομένων σε σοβαρή κατάσταση στα τμήματα πρώτων βοηθειών, όσο και σε κάθε ασθενή με δύσπνοια, υπέρταση ή υπόταση, ή σε κάθε ασθενή που πάσχει από πνευμονική υπέρταση ή προγραμματίζεται για κολποκοιλιακή ή αμφικοιλιακή βηματοδότηση. Η μέθοδος αποδεικνύεται πολύτιμο διαγνωστικό εργαλείο χωρίς κλινικά προβλήματα ή τεχνικές δυσκολίες, χωρίς τους κινδύνους της επεμβατικής παρακολούθησης της πνευμονικής κυκλοφορίας και χωρίς τους μικρούς αλλά υπαρκτούς κινδύνους ή τους περιορισμούς από τις χρονοβόρες ημιεπεμβατικές υπερηχογραφικές δοκιμασίες. Οι περιορισμοί της μεθόδου είναι ελάχιστες, περιλαμβάνουν μόνο άτομα με ακραία ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά, πάσχοντες από επίμονες και σοβαρές αρρυθμίες και βηματοδοτημένους με αισθητήρα minute validation.

Ελλην Ιατρ 2012, 78: 26 - 39.

Η ΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΑ ΑΝΤΙΣΤΑΣΗΣ ΣΤΗΝ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Η Καρδιογραφία Αντίστασης ή Impedance cardiography (ICG), χρησιμοποιείται στη διάγνωση και στην θεραπεία των υπερτασικών ασθενών. Παρόλο που η αρτηριακή υπέρταση καθορίζεται από τις αυξημένες τιμές αρτηριακής πίεσης αίματος, σχε-

τίζεται επίσης με ανώμαλη καρδιακή παροχή, με τις αγγειακές αντιστάσεις και με την ενδοτικότητα των αρτηριών. Η αρτηριακή ενδοτικότητα (susceptibility) ορίζεται ως η σχέση του όγκου παλμού SV (stroke volume) προς την πίεση παλμού PP (pulse pressure) και εκφράζει την διαφορά μεταξύ της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης¹.

Η γνώση των αιμοδυναμικών παραμέτρων επί αρτηριακής υπέρτασης έχει μεγάλη σημασία στην αιτιολογική διάγνωση, στην ολοκληρωμένη αξιολόγηση της κυκλοφορίας του αίματος, στην εκτίμηση του βαθμού κινδύνου και στην κλινική αξιολόγηση της ακολουθούμενης θεραπείας. Η αρτηριακή υπέρταση δεν αποτελεί από μόνη της επαρκές κριτήριο αξιολόγησης όλου του κυκλοφοριακού συστήματος. Η μέση αρτηριακή πίεση (mean arterial pressure, MAP) εξαρτάται από δυο άλλες αιμοδυναμικές παραμέτρους, την καρδιακή παροχή (cardiac output, CO) και τις συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις (systemic vascular resistance, SVR). Η αρτηριακή υπέρταση μπορεί να είναι αποτέλεσμα αυξημένης καρδιακής παροχής ή αυξημένων αγγειακών περιφερικών αντιστάσεων ή συνάφησης και των δυο αυτών παραμέτρων. Οι αιμοδυναμικές παρατηρήσεις με την ICG επιτρέπουν την αιτιολογική διαφορική διάγνωση αυτών των ασθενών, διακρίνοντας αυτούς που έχουν αυξημένη καρδιακή παροχή από αυτούς που έχουν αυξημένες αγγειακές αντιστάσεις ή αυτούς που παρουσιάζουν συνύπαρξη και των δυο αυτών μηχανισμών².

Στις μελέτες των Linb και Eisenberg όπου αξιολογήθηκε η αντιυπερτασική θεραπεία με την μέθοδο της ICG, η χρήση ενός β-αναστολέα, της προπρανολόλης, είχε ευνοϊκή αντιυπερτασική επίδραση σε ασθενείς με αυξημένη καρδιακή παροχή, ενώ ο αναστολέας ασβεστίου (διυδροπυριδίνη) νιφεδιπίνη ήταν αποτελεσματικός στην κάμψη της υπέρτασης των ασθενών με αυξημένες περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις. Επίσης παρατήρησαν ότι με την πάροδο του χρόνου, καθώς οι ασθενείς είχαν όλο και μεγαλύτερη ηλικία, σημειώνεται σταδιακά μείωση της καρδιακής παροχής και αύξηση των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων. Επομένως, σε νέους ενήλικες συνήθως η υπέρταση σχετίζεται με αυξημένη καρδιακή παροχή ενώ σε πιο ηλικιωμένους συνδέεται με αύξηση των αγγειακών αντιστάσεων³.

Η ICG μπορεί να χρησιμοποιηθεί με επιτυχία για την εκτίμηση του κινδύνου εμφάνισης επιπλοκών από την αρτηριακή υπέρταση. Η ερευνητική ομάδα του Galarza εξέτασε με την μέθοδο της ICG δυο ομάδες υπερτασικών ασθενών, εκ των οποίων η πρώτη είχε ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ενώ η δεύτερη ήταν ελεύθερη τέτοιου ιστορικού. Διαπίστωσαν ότι στην πρώτη ομάδα η καρδιακή παροχή ήταν περισσότερο μειωμένη και οι περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις περισσότερες αυξημένες. Αυτές οι διαφορές ήταν παρούσες

και εμμένοντες παρά την επίτευξη ταυτόσημου αντιυπερτασικού αποτελέσματος και παρά την χορήγηση ίδιας αντιυπερτασικής αγωγής⁴.

Η μέθοδος της ICG χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση της μη φαρμακευτικής αντιμετώπισης των ασθενών με καλοήγη αρτηριακή υπέρταση. Σε ασθενείς που τέθηκαν σε δίαιτα με χαμηλή περιεκτικότητα νατρίου, η καρδιογραφία αντίστασης έδειξε μείωση του όγκου παλμού, ελάττωση της διαστολικής αρτηριακής πίεσης, αύξηση της βασικής αντίστασης του θώρακα, ελάττωση της περιεκτικότητας σε υγρό του θώρακα (thoracic fluid content, TFC) και μείωση του όγκου των εξωκυττάρων υγρών. Οι μετρήσεις όλων των επιμέρους αιμοδυναμικών παραμέτρων είναι χρήσιμες στην επιλογή του είδους της αντιυπερτασικής θεραπείας, στην επιλογή της δόσης των φαρμάκων και στην εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας. Μεγάλη σειρά δημοσιεύσεων ερευνητικών δεδομένων έχει δείξει ότι η αντιυπερτασική θεραπεία που εφαρμόζεται στηριζόμενη στα αιμοδυναμικά δεδομένα της ICG, επιφέρει βέλτιστο αποτέλεσμα στον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης^{5,6}.

Οι Taler και συν⁷ εξέτασαν 104 υπερτασικούς ασθενείς που παρουσίαζαν ανεπαρκή ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, ενώ ελάμβαναν δυο ή και περισσότερα φάρμακα. Οι ασθενείς αυτοί τυχαιοποιήθηκαν σε δυο ομάδες, εκ των οποίων η πρώτη έλαβε αντιυπερτασική αγωγή καθοδηγούμενη από τις αιμοδυναμικές παραμέτρους της καρδιογραφίας αντίστασης, ενώ η δεύτερη ακολούθησε την κλασική εμπειρική θεραπεία. Ως κριτήριο επαρκούς ρύθμισης αναγνωρίστηκε η επίτευξη πίεσης κάτω από 140 και 90 mmHg συστολικής και διαστολικής πίεσης, αντιστοίχως. Σύμφωνα με τα αποτελέσματά τους, η επίτευξη σωστής ρύθμισης ήταν 70% συχνότερη στην ομάδα που καθοδηγείτο από την καρδιογραφία αντίστασης. Σε αυτή την ομάδα παρατηρήθηκε μεγαλύτερη πτώση των αγγειακών αντιστάσεων, ενώ ταυτόχρονα χρησιμοποιήθηκε πιο έντονη διουρητική αγωγή, βασισμένη στα επίπεδα της περιεκτικότητας του θώρακα σε υγρό (TFC).

Η περιεκτικότητα του θώρακα σε υγρό (Thoracic fluid content, TFC), είναι η αιμοδυναμική παράμετρος που θεωρείται ως ο κατ' εξοχήν δείκτης εκτίμησης του προφορτίου. Η παράμετρος αυτή είναι αντιστρόφως ανάλογη με τη διαθωρακική ηλεκτρική βιοαντίσταση του θώρακα και αντανακλά τον συνολικό ενδοαγγειακό και εξωαγγειακό όγκο των υγρών που περιέχονται στην θωρακική κοιλότητα. Η παράμετρος διαθέτει μεγάλη με-

ταβλητότητα και οι ανιχνευόμενες μεταβολές της βιοαντίστασης αντανακλούν με σημαντική αξιοπιστία τις αλλαγές της περιεκτικότητας των συνολικών ενδοθωρακικών υγρών και κατ' αναλογία του συνολικού όγκου υγρών του σώματος. Ο προσδιορισμός του TFC έχει σημαντική αξία για την παρακολούθηση των μεταβολών του όγκου του αίματος, ιδίως για την αξιολόγηση της επίδρασης φαρμάκων ή αγγειοδραστικών παραγόντων ενδογενούς προέλευσης ή εξωγενούς χορήγησης^{8,9}.

Σε ασθενείς με ανθεκτική αρτηριακή υπέρταση, δηλαδή σε ασθενείς όπου η συστολική πίεση εξακολουθεί να είναι πάνω από 140 mmHg ή η διαστολική πίεση πάνω από 90 mmHg παρά τη λήψη αγωγής, οι Sharman και συν⁸ εφάρμοσαν θεραπευτικό πρωτόκολλο με χορήγηση δυο φαρμάκων, καθοδηγούμενοι από τις αιμοδυναμικές υποδείξεις της καρδιογραφίας αντίστασης. Με τον τρόπο αυτό κατάφεραν νορμοτασική ρύθμιση στο 51,7 % των ανθεκτικών υπέρτασικών, στους οποίους δεν είχε γίνει διαγνωστική χρήση και θεραπευτική αξιοποίηση των ευρημάτων της καρδιογραφίας αντίστασης. Παρόμοια ευρήματα και παρεμφερή θεραπευτικά συμπεράσματα ανέφεραν οι Shramek και συν¹¹, οι οποίοι συμπέραναν ότι η χρήση της καρδιογραφίας αντίστασης βοηθάει στη βέλτιστη αντιυπερτασική αγωγή. Επίσης, συμπέραναν ότι οι αποκλίσεις των τιμών των αιμοδυναμικών παραμέτρων από τις αναμενόμενες, είτε υποδεικνύουν τους ασθενείς που διέκοψαν πρώιμα τη θεραπεία είτε δηλώνουν εμφάνιση επιπλοκών όπως την επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας. Επιπροσθέτως, συμπέραναν ότι επί εφαρμογής ορθής και καθοδηγούμενης αγωγής, η εμφάνιση επιδείνωσης των δεικτών μυοκαρδιακής συσταλτικότητας VI και STR, συνήθως υποδεικνύουν ανάπτυξη ανεπάρκειας της αριστεράς κοιλίας. Οι δείκτες αυτοί κρίθηκαν ως οι πλέον πρώιμοι ανιχνευτές καρδιακής ανεπάρκειας είτε οφειλόταν σε βαλβιδοπάθεια είτε σε ισχαιμία απότοκης στεφανιαίας αθηρωμάτωσης.

Ο δείκτης ταχύτητας Velocity Index (VI), είναι αιμοδυναμικός παράγων εκτιμητής μυοκαρδιακής συσταλτικότητας. Αποτελεί μια μέτρηση της ταχύτητας του αίματος της μέγιστης διαβαλβιδικής αορτικής ροής κατά την περίοδο της εξώθησης και ως παράγων μυοκαρδιακής συσταλτικότητας, είναι εξαρτώμενος τόσο από το προφορτίο όσο και από το μεταφορτίο¹². Ο δείκτης STR που προέρχεται από τον όρο Systolic Time Ratio, αναφέρεται στο κλάσμα της συστολικής περιόδου που

αντιπροσωπεύει την χρονική αναλογία της συστολής επί του συνολικού καρδιακού κύκλου¹³⁻¹⁶.

Η ΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΑ ΑΝΤΙΣΤΑΣΗΣ ΣΤΗΝ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

Η Καρδιογραφία αντίστασης είναι χρήσιμη στην διαφορική διάγνωση, στην διάγνωση, στην λήψη επειγουσών θεραπευτικών αποφάσεων και στην προγνωστική αξιολόγηση μιας μεγάλης σειράς περιπτώσεων όπου προεξάρχει η σημειολογία ή η συμπτωματολογία από το αναπνευστικό, όπως είναι η δύσπνοια ή η πνευμονική υπέρταση. Η ομάδα των Springfield και συν. οδηγήθηκε στο συμπέρασμα ότι η χρήση της καρδιογραφίας αντίστασης μπορεί με στατιστική βεβαιότητα να διακρίνει αν η δύσπνοια είναι καρδιακής ή μη καρδιακής αιτιολογίας⁷. Στο εγχειρίδιο χρήσης της συσκευής που κυκλοφόρησε η CardioDynamics το 2001 εμπεριέχεται ο υπολογισμός της πίεσης ενσφίνωσης της πνευμονικής αρτηρίας, ως υπολογιζόμενη αλγοριθμικά. Έκτοτε χρησιμοποιήθηκε σε δεκάδες μελέτες σε ασθενείς με πνευμονική υπέρταση ή και σε ασθενείς με αυξημένες αγγειακές πνευμονικές αντιστάσεις, με μεγάλη στατιστική συμφωνία. Στην μελέτη των Chatziantoniou και συν. επιβεβαιώθηκε η σημαντική προσφορά της μεθόδου ICG ως αλάνθαστου κριτηρίου πρώτης διαφοροδιαγνωστικής προσέγγισης του δυσπνοϊκού ασθενούς¹⁸.

Οι Ziegler και συν¹⁹ αξιοποίησαν τον αναίμακτο αιμοδυναμικό προσδιορισμό της καρδιακής παροχής στην παρακολούθηση ασθενών ευρισκόμενων σε μηχανικό αερισμό και διαπίστωσαν σχεδόν ταυτόσημα ευρήματα εν σχέση με την επεμβατική μέθοδο της θερμοαραίωσης. Πολλές επίσης εργασίες προερχόμενες από διαφορετικά ερευνητικά κέντρα καταλήγουν σε ανάλογα συμπεράσματα για τον υψηλό βαθμό θετικής στατιστικής συσχέτισης μεταξύ του αναίμακτου αιμοδυναμικού προσδιορισμού της καρδιακής παροχής και των επεμβατικών ή ημιεπεμβατικών μεθόδων και εισηγούνται την διεύρυνση της κλινικής χρήσης της καρδιογραφίας αντίστασης²⁰⁻²³.

Η ΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΑ ΑΝΤΙΣΤΑΣΗΣ ΣΤΗΝ ΚΑΡΔΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ

Η καρδιογραφία αντίστασης είναι πολλαπλώς χρήσιμη στην λήψη θεραπευτικών αποφάσεων κατά την περίοδο φροντίδας μετά από επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης. Επίσης, την ίδια θετική συνεισφορά μπορεί να παρουσιάσει σε ασθε-

νείς νοσηλευόμενους σε μονάδες εντατικής θεραπείας και σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, όπου πολύτιμος κρίνεται ο υπολογισμός του όγκου παλμού και η περιεκτικότητα σε υγρά της θωρακικής κοιλότητας. Σε ασθενείς δε που φέρουν βηματοδότη, επιπλέον διευκολύνεται η βελτιστοποίηση των παραμέτρων βηματοδότησης²⁴⁻²⁷.

Οι Silver και συν²⁸ έδειξαν την σπουδαιότητα από την εφαρμογή της καρδιογραφίας αντίστασης σε ασθενείς που έφεραν συσκευή μηχανικής υποβοήθησης της αριστεράς κοιλίας. Στις μελέτες των Thangathurai και συν²⁹, των Roessler και συν³⁰ όπως και των Savino και συν³¹, επιβεβαιώθηκε η σημασία της συνεχούς διεγχειρητικής αναίμακτης αιμοδυναμικής παρακολούθησης των ασθενών που υποβάλλονται σε ποικίλες χειρουργικές επεμβάσεις και ιδιαίτερα τονίστηκε η σπουδαιότητα στους ηλικιωμένους ασθενείς. Τόσο οι προαναφερόμενοι τρεις συγγραφείς όσο και οι Koenig και συν³² και Feng και συν³³, αναγνώρισαν την σπουδαιότητα της χρήσης των αναίμακτων αιμοδυναμικών δεικτών ACI, VI και dz/dt στην διάγνωση της στεφανιαίας καρδιοπάθειας.

Εξ αυτών, ο δείκτης ταχύτητας ή Velocity Index (VI) αντιπροσωπεύει την μέγιστη επιτευχθείσα ταχύτητα της αιματικής ροής στην διαβαλβιδική αορτική ροή κατά την περίοδο εξώθησης. Ο δείκτης καρδιακής επιτάχυνσης ή Acceleration Cardiac Index (ACI) είναι παράμετρος της αρχικής επιτάχυνσης της αορτικής ροής αίματος και η μέτρησή του εκφράζει την πραγματική ινότροπη κατάσταση του μυοκαρδίου και ως αιμοδυναμική παράμετρος είναι ανεξάρτητη από το μεταφορτίο³⁴. Όσον αφορά στο κλάσμα dz/dt , αυτό εκφράζει τις μεταβολές της ηλεκτρικής αντίστασης του θώρακα στον χρόνο, που εξαρτώνται κυρίως από τις μεταβολές του όγκου του αίματος στην ανιούσα αορτή³⁵⁻³⁷.

Σημαντικά χαμηλότερες παράμετροι συσταλτικότητας και ιδίως οι ACI και dz/dt παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με γνωστή στεφανιαία καρδιοπάθεια, τόσο στην ηρεμία όσο και στην προσπάθεια, παρά σε άτομα που δεν έπασχαν από στεφανιαία νόσο. Το σημαντικότερο όμως διαφοροδιαγνωστικό στοιχείο είναι ότι μεταξύ των δυο ομάδων στεφανιαίων και μη ασθενών δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές ως προς τον όγκο παλμού SV. Το συμπέρασμα από τις παρατηρήσεις αυτές είναι ότι οι δείκτες ACI και dz/dt αποτελούν την πρωιμότερη διαγνωστική προσέγγιση της στεφανιαίας νόσου, ιδίως όταν επισυμβαίνει δυσανάλογη πτώση των επιπέδων τους σε συνθήκες ελαφριάς παραγωγής σωματικού μόχθου³³.

Η ΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΑ ΑΝΤΙΣΤΑΣΗΣ ΣΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ

Η καρδιογραφία αντίστασης έχει αποδειχθεί πολύ χρήσιμη για την παρακολούθηση των μεταβολών των αιμοδυναμικών παραμέτρων του κυκλοφορικού συστήματος στις εγκυμονούσες γυναίκες. Από την 6^η εβδομάδα της εγκυμοσύνης αρχίζει σταδιακή αύξηση του όγκου πλάσματος της εγκύου, ως προσαρμοστικός μηχανισμός στις αυξημένες μεταβολικές ανάγκες του αναπτυσσόμενου εμβρύου. Στο τέλος του δεύτερου τριμήνου της εγκυμοσύνης μάλιστα ο όγκος του κυκλοφορούντος πλάσματος έχει αυξηθεί κατά 40 έως 45% και παραμένει σε αυτά τα επίπεδα ως τον τοκετό. Η αύξηση αυτή του όγκου πλάσματος συνοδεύεται με δυσανάλογα μικρότερη αύξηση του αριθμού και της συνολικής μάζας των ερυθρών αιμοσφαιρίων, με αποτέλεσμα την εμφάνιση της αναιμίας της κύησης, στην οποία υπό φυσιολογικές συνθήκες ο αιματοκρίτης διαμορφώνεται στο 33-34% και η αιμοσφαιρίνη στο 11-12 g/dl³⁸⁻⁴⁰.

Κατά την εξέλιξη της εγκυμοσύνης συμβαίνει επίσης αύξηση της καρδιακής συχνότητας κατά 10-20%, με επίτευξη της μέγιστης συχνότητας την 20^η εβδομάδα. Παράλληλα με αυτούς τους αιμοδυναμικούς μηχανισμούς στην εγκυμοσύνη καταγράφεται μείωση των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων και πτώση των επιπέδων των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων, καθώς και μικρή μείωση της συστολικής και μεγαλύτερη μείωση της διαστολικής αρτηριακής πίεσης. Αποτέλεσμα της υπεργαιμίας, της ταχυφυγμίας και της πτώσης των αγγειακών αντιστάσεων είναι η αύξηση της καρδιακής παροχής κατά 35%-40%⁴⁰. Η μέθοδος της καρδιογραφίας αντίστασης ως μη επεμβατική, προτείνεται ως η ιδανική για την παρακολούθηση των εγκύων, λαμβανομένου υπ' όψιν ότι οι καρδιοπάθειες αποτελούν την δεύτερη πιο συχνή αιτία μητρικού θανάτου, ενώ οι καρδιακές παθήσεις είναι παρούσες στο 0,5-1% των εγκύων γυναικών⁴¹⁻⁴⁴.

Επίσης πολύτιμος είναι ο ρόλος της σε νεογνά, σε βρέφη και σε παιδιά, αφού η μέθοδος απ' ενός μεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί με επιτυχία, απ' εταίρου δε στερείται επιπλοκών, ενώ η διενέργεια καθετηριασμού πνευμονικής αρτηρίας σε αυτές τις ηλικίες είναι από δυσχερής έως αδύνατη. Λόγω της περιορισμένης επιφάνειας του σώματος, όταν εφαρμόζεται η μέθοδος ICG σε βρέφη ή σε νεογνά, χρησιμοποιείται διαφορετική διαμόρφωση τοποθέτησης των αισθητήρων της συσκευής και ταυτοχρόνως χρησιμοποιούνται ειδικά καλώδια.

Σε αυτές τις περιπτώσεις οι δημοσιευμένες μελέτες δεν παρουσιάζουν έως σήμερα ομοφωνία συμπερασμάτων και ως εκ τούτου εγγύηση αξιοπιστίας των μετρήσεων δεν παρέχεται. Η εφαρμογή της μεθόδου στα βρέφη και ειδικά στα νοσηλεύμενα σε θερμοκοιτίδες θα πρέπει να γίνεται ως ενδεικτική χρήσιμων πληροφοριών μόνο και να μην εκλαμβάνονται οι τιμές των αιμοδυναμικών παραμέτρων ως στατιστικά ασφαλείς, έως ότου αναπτυχθούν και δημοσιευθούν νέοι επιβεβαιωμένοι αλγόριθμοι^{44,45}.

Η ΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΑ ΑΝΤΙΣΤΑΣΗΣ ΣΤΗΝ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΒΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣΗ

Μεγάλες προοπτικές φαίνεται πως ανοίγονται από την καθοδηγητική εφαρμογή της καρδιογραφίας αντίστασης για την επίτευξη βέλτιστων κολποκοιλιακών ρυθμίσεων σε βηματοδότες DDD, ενώ ήδη η μέθοδος καθιερώθηκε σαν ιδανικός αλγόριθμος για τους βηματοδότες CRT. Οι διπλοεστιακοί βηματοδότες DDD έχουν δυνατότητα λειτουργίας πολλών προγραμματιζόμενων παραμέτρων. Η λειτουργία σε DDD mode αποκαθιστά τον συγχρονισμό μεταξύ κόλπου και κοιλίας, βελτιώνοντας την καρδιακή παροχή. Οι βηματοδότες CRT (Cardiac Resynchronization Therapy) χρησιμοποιούνται για αμφικοιλιακή βηματοδότηση με στόχο τον καρδιακό επανασυγχρονισμό. Είναι γνωστό ότι σε πολλούς ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, καταγράφεται καθυστερημένη διέγερση της αριστεράς κοιλίας σε σχέση με την δεξιά, ενώ ταυτόχρονα τα επιμέρους τμήματα του τοιχώματος της αριστεράς κοιλίας δεν συστέλλονται με ενοποιημένο ή συντονισμένο τρόπο. Η CRT βηματοδότηση επιφέρει βέλτιστο συντονισμό στην αλληλουχία ηλεκτρικών και μηχανικών φαινομένων στις κοιλίες, ώστε το τελικό αποτέλεσμα της καρδιακής λειτουργίας να είναι ο όσο το δυνατόν μεγαλύτερος όγκος παλμού και η επίτευξη της μέγιστης δυνατής καρδιακής παροχής⁴⁶.

Η εφαρμογή της μεθόδου ICG προ και μετά την εμφύτευση βηματοδότη DDD ή CRT, μπορεί να βοηθήσει στην επιλογή τηλεμετρικής εφαρμογής παραμέτρων τέτοιων ώστε να επιτυγχάνεται η μέγιστη καρδιακή παροχή. Ακόμη, η χρήση της μεθόδου και κατά την διάρκεια της εμφύτευσης, δυνατόν να βοηθήσει και στην επιλογή της βέλτιστης θέσης εφαρμογής του κολπικού ηλεκτροδίου ή του δεξιού κοιλιακού ηλεκτροδίου ή ακόμη και του αριστερού κοιλιακού ηλεκτροδίου^{47,48}.

Η ICG διαβιβάζει ένα μικρό ρεύμα υψηλής

συχνότητας μέσω του θώρακα και στην συνέχεια υπολογίζει την αντίσταση. Αυτό το μικρό ρεύμα μπορεί να επηρεάσει μερικούς βηματοδότες που διαθέτουν ειδικές λειτουργίες ανίχνευσης. Μέχρι σήμερα έχει επιβεβαιωθεί ότι τα ηλεκτρικά σήματα της ICG παρεμβαίνουν μόνο στους «ελεγχόμενου ρυθμού ανταποκρινόμενους βηματοδότες» που συνήθως αποκαλούνται «minute ventilation pacemakers MVP». Αυτοί οι βηματοδότες ανιχνεύουν τα σήματα ηλεκτρικής αντίστασης (impedance) από τις αναπνευστικές κινήσεις προκειμένου να ρυθμίσουν την συχνότητα των καρδιακών ερεθισμάτων και μπορεί κατά λάθος να εκλάβουν την μεταβολή της αντίστασης από το σήμα της ICG ως αναπνευστικό σήμα. Ως εκ τούτου προκειμένου να εφαρμοστεί η μέθοδος σε βηματοδοτημένο ασθενή, πρέπει να έχει εξασφαλιστεί ότι ο βηματοδότης δεν είναι MVP⁴⁶⁻⁵⁰.

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΔΥΣΠΝΟΙΑΣ

Οι Springfield και συν¹⁷ έδειξαν ότι η καρδιογραφία αντίστασης είναι χρήσιμο εργαλείο στην διαφοροδιαγνωστική προσπέλαση δυσπνοϊκών ασθενών. Οι ερευνητές αυτοί διαπίστωσαν σημαντικές διαφορές στον καρδιακό δείκτη CI, στην αναλογία του συστολικού χρόνου STR και στον δείκτη ταχύτητας VI. Συγκεκριμένα, στην ομάδα της δύσπνοιας καρδιογενούς αιτιολογίας ο μέσος CI ήταν 2,2 έναντι 3,1 της ομάδας μη καρδιογενούς δύσπνοιας, ($p < 0,0001$), το μέσο STR βρέθηκε 0,52 έναντι 0,37 ($p < 0,01$) και οι μέσες τιμές του VI ήταν 32,9 έναντι 42,7 ($p < 0,01$), αντίστοιχα στις προαναφερόμενες ομάδες. Σε παρόμοια συμπεράσματα καταλήγει η μελέτη των Chatziantoniou και συν¹⁸ όπου επιβεβαιώθηκε η σημαντική προσφορά της μεθόδου ως αλάνθαστου κριτηρίου πρώτης διαφοροδιαγνωστικής προσέγγισης του δυσπνοϊκού ασθενούς.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΚΑΘΟΔΗΓΟΥΜΕΝΗ ΑΠΟ ΑΙΜΟΔΥΝΑΜΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΥΣ

Οι Albert και συν⁵¹ συμπέραναν ότι η διαθεσιμότητα των αιμοδυναμικών παραμέτρων μπορεί να επηρεάσει ευμενώς την ακολουθούμενη θεραπεία. Στην μελέτη που πραγματοποίησαν με ασθενείς που είχαν χαμηλή καρδιακή παροχή CO, η συχνή παρακολούθηση της καρδιακής απόδοσης, αύξησε τον αριθμό των θεραπευτικών αποφάσεων, ενώ ταυτόχρονα ελάττωσε τον μέσο χρόνο νοσηλείας κατά δυο ημέρες.

Στην μελέτη ED-IMPACT αξιολογήθηκε η αι-

μοδυναμική συνεισφορά της καρδιογραφίας αντίστασης στην λήψη θεραπευτικών χειρισμών σε ασθενείς με δύσπνοια που αντιμετωπίστηκαν στο τμήμα επειγόντων περιστατικών. Διαπιστώθηκε ότι στο 24% αυτών των ασθενών απαιτήθηκε αλλαγή της θεραπευτικής στρατηγικής όταν λαμβάνονταν οι αιμοδυναμικές τιμές από την διενέργεια καρδιογραφίας αντίστασης, ενώ η αλλαγή θεραπευτικής στρατηγικής έγινε μόνο στο 11% των ασθενών όταν χρησιμοποιήθηκε ως κριτήριο το επίπεδο του εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου (brain natriuretic peptide, BNP). Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η καρδιογραφία αντίστασης πλεονεκτεί σαφώς έναντι του νατριουρητικού πεπτιδίου, ως προς την λήψη θεραπευτικών αποφάσεων⁵².

Οι Taler και συν⁵³ στην μελέτη τους τόνισαν την αποτελεσματικότητα της καρδιογραφίας αντίστασης στην καθοδήγηση της αντιυπερτασικής θεραπείας στην ανθιστάμενη υπέρταση. Οι Yung και συν⁵⁴ επιβεβαίωσαν την ακρίβεια των αιμοδυναμικών τιμών της καρδιακής παροχής CO και του καρδιακού δείκτη CI που λήφθηκαν με την καρδιογραφία αντίστασης σε ασθενείς που έπασχαν από πνευμονική υπέρταση. Στην μελέτη τους συνέκριναν τις τιμές που λαμβάνονταν με τρεις μεθόδους, την καρδιογραφία αντίστασης (ICG), την μέθοδο της θερμοαραιώσης (TD) και την μέθοδο του Fick (F). Οι στατιστικές συσχετίσεις που έκαναν στην συνέχεια έδειξαν πολύ υψηλή σημαντικότητα και συγκεκριμένα βρέθηκαν οι εξής συσχετίσεις: ICG με F 0,84, TD με F 0,89 και ICG με TD 0,80.

ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΣΥΜΦΟΡΗΣΗΣ

Η καρδιογραφία αντίστασης μπορεί να εφαρμοστεί ως αιμοδυναμική παρακολούθηση κατά την διάρκεια της διουρητικής θεραπείας καθώς και κατά την εκκενωτική παρακέντηση του θώρακα (πλευροκέντηση) όπως και κατά την περικαρδιοκέντηση. Η περιεκτικότητα υγρών του θώρακα (Thoracic Fluid Content, TFC), είναι μέγεθος αντίστροφο της θωρακικής αντίστασης Z και σχετίζεται στενά με το συνολικό ποσό υγρών της θωρακικής κοιλότητας, τόσο το ενδοαγγειακό όσο και το εξωαγγειακό. Οι Peterson και συν⁵⁵ έδειξαν υψηλό βαθμό συσχέτισης μεταξύ του πλευριτικού υγρού που αφαιρείται με την πλευροκέντηση και την αλλαγή της αντίστασης του θώρακα. Παρόμοια ήταν και τα ευρήματα των Ebert και συν⁵⁶ οι οποίοι ανέδειξαν μια σχεδόν ιδανική γραμμική συσχέτιση μεταξύ των αλλαγών στην κεντρική φλε-

βική πίεση και των μεταβολών της συνολικής αντίστασης του θώρακα.

ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΟΡΘΟΤΟΠΙΚΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΚΑΡΔΙΑΣ

Με τις αιμοδυναμικές παραμέτρους της καρδιογραφίας αντίστασης μπορεί να γίνει παρακλινική εκτίμηση ασθενών που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση καρδιάς. Σύμφωνα με την μελέτη των Nollert και Reichart⁵⁷, ελάττωση κατά 20% του δείκτη καρδιακής επιτάχυνσης (Acceleration Cardiac Index, ACI) που αποτελεί ευαίσθητο δείκτη μυοκαρδιακής συσταλτικότητας, έχει ευαισθησία 71% και ειδικότητα 100% στην διάγνωση απόρριψης καρδιακού μοσχεύματος. Οι ίδιοι συγγραφείς συμπέραναν επίσης ότι η παρακολούθηση των μεταμοσχευμένων με την καρδιογραφία αντίστασης μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική μείωση τον αριθμό των απαιτούμενων καρδιακών βιοψιών.

ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

Τα στοιχεία των αιμοδυναμικών παραμέτρων που λαμβάνονται από την καρδιογραφία αντίστασης είναι πολύ χρήσιμα στην διάγνωση και την θεραπεία των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια καθώς και στην εξαγωγή ασφαλούς πρόγνωσης^{58,59}. Οι Albert και συν⁶⁰ απέδειξαν την χρησιμότητα της μεθόδου σε περιπτώσεις μη αντιρροπούμενης καρδιακής ανεπάρκειας. Χάρη στην καρδιογραφία αντίστασης οι κίνδυνοι που σχετίζονται με τον καθετηριασμό της πνευμονικής αρτηρίας, όπως είναι η λοίμωξη, η διάτρηση και η πρόκληση αρρυθμίας, μπορούν να αποφευχθούν. Επιπρόσθετα πλεονεκτήματα αυτής της μη επεμβατικής μεθόδου είναι το χαμηλό κόστος και η εξοικονόμηση χρόνου τόσο για το ιατρικό όσο και για το νοσηλευτικό προσωπικό.

Εξάλλου, ο μη επεμβατικός υπολογισμός του όγκου παλμού (stroke volume, SV), έχει ιδιαίτερη σημασία για ασθενείς ευρισκόμενους σε ενδοφλέβια φαρμακοθεραπεία συμπεριλαμβανομένων των ινοτρόπων.

Οι Vijayaraghavan και συν⁶¹ απέδειξαν τον προγνωστικό ρόλο των αιμοδυναμικών παραμέτρων που λαμβάνονται με την καρδιογραφία αντίστασης σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, καθώς και την ισχυρή θετική συσχέτιση των μεταβολών αυτών των παραμέτρων με την λειτουργική κλάση της καρδιακής ανεπάρκειας καθώς και με την ποιότητα ζωής. Χάρη στην μέθοδο αυτή εί-

ναι δυνατό να διερευνηθεί η επίδραση των φαρμάκων στις αιμοδυναμικές παραμέτρους, να αξιολογηθεί η αστάθεια ή η σταθερότητα του κυκλοφορικού συστήματος, καθώς και να επιλεγεί η κατάλληλη ή η πιο έγκαιρη στιγμή για την φαρμακευτική παρέμβαση ανάσχεσης των κυκλοφορικών διαταραχών ή πρόληψης της αιμοδυναμικής κατάρρευσης.

Τα πλέον κλασσικά παραδείγματα φαρμακευτικής καθοδήγησης είναι η χορήγηση β-αναστολέα, η χορήγηση αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, η απόφαση για την κατάλληλη στιγμή έναρξης χορήγησης κατεχολαμινών επί καρδιακής κάμψης και ο καθορισμός της χορηγούμενης δοσολογίας όπως και η παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας της ακολουθούμενης θεραπείας σε περιπτώσεις μη αντιρροπούμενης καρδιακής ανεπάρκειας.⁵¹ Σε πάρα πολλές κλινικές μελέτες η καρδιογραφία αντίστασης συγκρίθηκε με τις επεμβατικές αιμοδυναμικές τεχνικές της θερμοαραίωσης και της μεθόδου του Fick, όπως και με τις αναίμακτες ή ημιεπεμβατικές τεχνικές της διοισοφάγειας υπερηχογραφίας. Σε όλες αυτές τις συγκριτικές μελέτες βρέθηκε υψηλός βαθμός στατιστικής συσχέτισης μεταξύ των τιμών των αιμοδυναμικών παραμέτρων που εξάγονται με την καρδιογραφία αντίστασης και αυτών που συνάγονται από την εφαρμογή επεμβατικών ή αναίμακτων ημιεπεμβατικών τεχνικών^{13,14,63-65}.

Οι Drazner και συν⁸ μελέτησαν μια μεγάλη ομάδα ασθενών που έπασχαν από σοβαρού βαθμού καρδιακή ανεπάρκεια και υποβλήθηκαν σε καθετηριασμό της πνευμονικής αρτηρίας. Σε αυτούς τους ασθενείς συνέκριναν τα αιμοδυναμικά ευρήματα που ελήφθησαν μετά τον καθετηριασμό με αυτά που έλαβαν με την τεχνική της καρδιογραφίας αντίστασης. Διαπίστωσαν ότι η συσχέτιση των τιμών του όγκου παλμού (SV) όπως εκτιμήθηκε με την καρδιογραφία αντίστασης και με την μέθοδο του Fick, ήταν σε στατιστική συμφωνία με την σύγκριση μεταξύ της θερμοαραίωσης και της μεθόδου του Fick. Οι συγγραφείς αυτοί έδειξαν ότι η συσχέτιση Pearson μεταξύ της καρδιογραφίας αντίστασης και της θερμοαραίωσης ήταν 0,76 για την καρδιακή παροχή (CO) και 0,64 για τον καρδιακό δείκτη (CI). Στην εργασία εξάλλου των Albert και συν⁵¹ οι αντίστοιχες συσχετίσεις βρέθηκαν 0,89 και 0,82 αντιστοίχως και τοιουτοτρόπως όλοι οι συγγραφείς μπόρεσαν να ισχυριστούν ότι η καρδιογραφία αντίστασης έχει αποδεδειγμένη κλινική χρησιμότητα στην καρδιακή ανεπάρκεια και ότι ο ρόλος της είναι από πολύτιμος έως ανα-

ντικατάστατος στην μη αντιρροπούμενη ή στην οριακά αντιρροπούμενη μορφή της.

Άλλες μέθοδοι υπολογισμού αιμοδυναμικών παραμέτρων

Σε αντίθεση με τα προαναφερόμενα υπάρχουν αρκετές μελέτες που δεν επιβεβαίωσαν την υψηλή στατιστική συσχέτιση μεταξύ καρδιογραφίας αντίστασης και των επεμβατικών τεχνικών. Οι Engoren και Barbee δήλωσαν ότι η μέτρηση του όγκου παλμού μέσω της καρδιογραφίας αντίστασης, της θερμοαραίωσης και της μεθόδου του Fick δεν είναι συγκρίσιμες σε μια ετερογενή ομάδα ασθενών ευρισκόμενων σε βαριά κλινική κατάσταση⁶⁶. Σε αυτές τις περιπτώσεις η μέτρηση του όγκου παλμού (SV) με την καρδιογραφία αντίστασης δεν ήταν αρκετά ακριβής ώστε να μπορέσει να αντικαταστήσει την μέθοδο της θερμοαραίωσης. Η μέτρηση του όγκου παλμού μπορεί να προσδιοριστεί με την υπερηχογραφία και ιδίως με την διοισοφάγεια τεχνική με καλή συσχέτιση συγκρινόμενη με τις επεμβατικές τεχνικές. Όμως, σε σχέση με την καρδιογραφία αντίστασης, η υπερηχογραφία είναι πιο χρονοβόρα, πιο δαπανηρή, ημιεπεμβατική και απαιτεί κατάλληλο εργαστήριο όπως και κατάλληλα εκπαιδευμένο προσωπικό^{15,67}.

Οι Parrot και συν⁶⁸ συνέκριναν την καρδιογραφία αντίστασης με την υπερηχογραφία και συμπέραναν ότι η πρώτη μέθοδος εντόπιζε αλλαγές στη απόδοση της καρδιάς πιο εύκολα, πιο πρώιμα και με ασήμαντο οικονομικό κόστος. Οι συγγραφείς αυτοί απέδειξαν μεγάλο βαθμό συσχέτισης μεταξύ των αλλαγών στις παραμέτρους CI (καρδιακός δείκτης) και STR (αναλογία συστολικού χρόνου) και του υπερηχογραφικού κλάσματος εξώθησης (EF) και συγκεκριμένα οι συσχετίσεις που βρέθηκαν ήταν 0,85 μεταξύ του CI και του EF και -0,73 μεταξύ του STR και του EF.

Η εκτίμηση της καρδιακής παροχής μέσω της άμεσης μεθόδου του Fick θεωρείται ως η πιο ακριβής μέθοδος, παρόλο που είναι πολύ χρονοβόρος και περιλαμβάνει την αναγκαιότητα λήψης δειγμάτων αίματος από την πνευμονική αρτηρία καθώς και λήψης περιφερικού αρτηριακού αίματος. Αντίθετα, η έμμεση μέθοδος κατά Fick χρησιμοποιεί την μέθοδο της παλμικής οξυμετρίας αντί την λήψης αίματος, αν και εξακολουθεί ακόμα να προτιμάται σε περιπτώσεις δυσχέρειας καθετηριασμού της πνευμονικής. Όμως είναι γνωστό ότι η μέθοδος του Fick είναι μη εφαρμόσιμη ή και άχρηστη επί ύπαρξης πνευμονικών νοσημάτων.

Η μέθοδος που προτιμάται σήμερα περισσότερο είναι η θερμοαεραίωση, δεδομένου ότι πολύ συχνά συνυπάρχουν αναπνευστικά νοσήματα, ιδίως σε υπερήλικες ή σε βαριές περιπτώσεις καρδιακής ανεπάρκειας. Η μέθοδος θερμοαεραίωσης, όμως, έχει και αυτή τους δικούς της περιορισμούς. Είναι γνωστό ότι κατά την θερμοαεραίωση η εξαγόμενη τιμή της καρδιακής παροχής παρουσιάζει μεταβλητότητα που μπορεί να κυμαίνεται από 5% έως και 20%. Για τον λόγο αυτό και προς περιορισμό του στατιστικού σφάλματος, προκειμένου να εξαχθεί η καρδιακή παροχή η μέθοδος πραγματοποιείται τρεις φορές και υπολογίζεται ο μέσος όρος των τιμών, εφ' όσον οι λαμβανόμενες τιμές δεν ξεπερνούν μεταξύ τους μια διασπορά της τάξης του 10%. Όμως τόσο η θερμοαεραίωση όσο και η μέθοδος του Fick είναι πράξεις δαπανηρές και χρονοβόρες και ενέχουν τους δυνητικούς κινδύνους και τις ενδεχόμενες επιπλοκές του καθετηριασμού της πνευμονικής αρτηρίας^{35,69-72}.

Είναι ευκολότερος ο υπολογισμός του όγκου παλμού μέσω της καρδιογραφίας αντίστασης από ότι με την μέθοδο της θερμοαεραίωσης, ενώ ταυτόχρονα πραγματοποιείται πιο γρήγορα, πιο οικονομικά και χωρίς τον κίνδυνο λοίμωξης ή τους άλλους κινδύνους του καθετηριασμού της πνευμονικής. Επιπροσθέτως, η καρδιογραφία αντίστασης επιτρέπει την παρακολούθηση της τιμής του όγκου παλμού και της καρδιακής παροχής σε συνεχή χρονική ροή, σε αντίθεση με την θερμοαεραίωση, στην οποία πραγματοποιούνται απλές και πεπερασμένου χρόνου μετρήσεις, με την ταυτόχρονη απαίτηση ένεσης υγρών, πράξης που προσθέτει επιβάρυνση στους ήδη επιβαρυνμένους ασθενείς.

Στην βιβλιογραφία μπορούμε να βρούμε πολλές εργασίες που αναφέρουν ότι η θεραπεία ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια έχει καλύτερα αποτελέσματα όταν στηρίζεται στα ευρήματα που λαμβάνονται από τον καθετηριασμό της πνευμονικής. Επίσης μπορούμε να βρούμε πληθώρα εργασιών που αναφέρουν αντίθετα συμπεράσματα, θέτοντας εύλογα ερωτήματα για την χρησιμότητα, την ασφάλεια και τα ενδεχόμενα οφέλη από την χρήση αιματηρών αιμοδυναμικών τεχνικών. Οι εργασίες αυτές τονίζουν ότι οι επεμβατικές τεχνικές ακόμη και όταν βελτιώνουν την αποτελεσματικότητα της θεραπείας, αυξάνουν την συχνότητα των επιπλοκών και το απορρέον συνολικό κόστος, οδηγώντας σε μικρή ή και μηδενική συνολική ωφέλεια για τον ασθενή. Οι Silver και συν³⁵ τόνισαν το υψηλό κόστος του καθετηριασμού της πνευμονικής και πρό-

τειναν την αντικατάσταση της μεθόδου από την καρδιογραφία αντίστασης (ICG)^{35,71-74}. Σε παρόμοιες διαπιστώσεις και ανάλογες συστάσεις κατέληξε και η ανασκόπηση του Hendrickson⁷⁵.

ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΕΣ ΟΨΕΙΣ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΑΣ ΑΝΤΙΣΤΑΣΗΣ

Το κόστος της καρδιογραφίας αντίστασης έγκειται στην δαπάνη αγοράς της συσκευής και στο επιπρόσθετο κόστος από την αγορά των ηλεκτροδίων τα οποία έχουν αναλώσιμο χαρακτήρα και χαμηλή τιμή αγοράς. Δεν υπάρχουν επιπρόσθετα κοστολόγια. Δεν υπάρχουν κίνδυνοι κατά την εκτέλεση της εξέτασης ούτε πιθανότητα επιπλοκών μετά την ολοκλήρωση της μελέτης. Τα αποτελέσματα της αιμοδυναμικής μελέτης λαμβάνονται αμέσως μετά την ολοκλήρωση της εξέτασης, επιταχύνοντας την εξαγωγή ασφαλούς διάγνωσης και έναρξης της καταλληλότερης φαρμακευτικής αγωγής ή τροποποίησης αυτής και με αυτόν τον τρόπο συντομεύει η διάρκεια της νοσηλείας, επιφέροντας περαιτέρω μείωση του κόστους.

Σύμφωνα με την μελέτη των Clancy και συν⁷⁶ η αρχική βασική εξοικονόμηση χρημάτων από την εφαρμογή της καρδιογραφίας αντίστασης για αιμοδυναμική προσπέλαση αντί της διενέργειας επεμβατικού καθετηριασμού της πνευμονικής, ξεπερνάει τα 600 δολάρια ανά ασθενή. Επιπροσθέτως, η εξοικονόμηση χρόνου από το ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό καθώς και η δεδομένη αποφυγή της θεραπείας των επιπλοκών του πνευμονικού καθετηριασμού, αντιστοιχούν σε περαιτέρω σημαντικές μειώσεις από την συνολική αποτίμηση του κόστους, που όμως αν και είναι σίγουρες και σημαντικές, δεν είναι δυνατόν να προσδιοριστούν επακριβώς και με στατιστικές μεθόδους, αφού αναφέρονται σε τυχαία γεγονότα ποικίλης διασποράς και απροσδιόριστης συχνότητας.

Η ένδειξη καθετηριασμού της πνευμονικής

Τα τελευταία χρόνια όλο και περισσότερο τίθεται το ερώτημα αν ο καθετηριασμός της πνευμονικής εξακολουθεί να είναι χρήσιμος, με δεδομένους τους κινδύνους επιπλοκών που εγχυμονούνται και που στην βιβλιογραφία αναφέρονται ολοένα και με μεγαλύτερη συχνότητα⁷⁷. Πολλές μελέτες έδειξαν ότι η συνήθης χρήση καθετήρων πνευμονικής αρτηρίας σε ασθενείς νοσηλευόμενους σε κρίσιμη κατάσταση, συνδυάζεται με αυξημένη θνητότητα και αυξημένο κόστος της θεραπείας^{78,79}.

Στην μελέτη των Chittock και συν⁸⁰ βρέθηκε ότι η χρήση ενός καθετήρα πνευμονικής αρτηρίας μείωσε την θνητότητα σε ασθενείς νοσηλεύμενους σε σοβαρή κατάσταση, ενώ αντίθετα σε ασθενείς που δεν ευρίσκονταν σε βαριά κατάσταση συσχετίστηκε με αξιολογή αύξηση της θνητότητας. Το 1997 η Ιατρική Εταιρεία Επείγουσας Φροντίδας (The Society of Critical Care Medicine, SCCM) εξέφρασε την άποψη ότι η διενέργεια καθετηριασμού της πνευμονικής αρτηρίας σε πάσχοντες από καρδιακή ανεπάρκεια ήταν αμφίβολης αποτελεσματικότητας και εισηγήθηκε ότι ήταν αναγκαία η έναρξη τυχαιοποιημένων μελετών, προκειμένου να αποσαφηνιστεί αν τα οφέλη του εν λόγω καθετηριασμού υπερβαίνουν τους κινδύνους ή τις επιπλοκές του⁸¹.

Με βάση τις εισηγήσεις της SCCM σχεδιάστηκε και προχωρά η πολυκεντρική τυχαιοποιημένη μελέτη ESCAPE (Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness). Η μελέτη αυτή έχει σχεδιαστεί έτσι ώστε να γίνει εκτίμηση της αποτελεσματικότητας του καθετηριασμού της πνευμονικής ως μεθόδου εκτίμησης της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας⁸². Ταυτόχρονα έχει διαμορφωθεί μια υποομάδα βιοαντίστασης (bioimpedance subgroup), όπου μελετάται η χρησιμότητα της καρδιογραφίας αντίστασης σε ασθενείς με προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια.

Ο καθετηριασμός της πνευμονικής αρτηρίας είναι γνωστό ότι ενέχει μεγάλη ποικιλία επιπλοκών, μεταξύ των οποίων στην βιβλιογραφία αναφέρονται τα εξής: τρώση ή σχάση του τοιχώματος της πνευμονικής αρτηρίας, πνευμοθώρακας, εμβολή από αέρα, σπληναιμία, φλεβοθρόμβωση, πνευμονική εμβολή, ενδοκαρδίτις, αρρυθμίες και αύξηση της θνητότητας. Επειδή έως σήμερα δεν υπήρξαν προοπτικές μελέτες που να αποδεικνύουν τα πλεονεκτήματα του καθετηριασμού, πολλοί Ιατροί εγκατέλειψαν την μέθοδο. Επιπλέον, με την πάροδο του χρόνου, ολοένα και λιγότεροι από τους βαρέως πάσχοντες ασθενείς που παρουσιάζουν επιδεινούμενη καρδιακή ανεπάρκεια νοσηλεύονται σε μονάδες εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ), όπου είναι δυνατός ο καθετηριασμός της πνευμονικής. Σε αυτούς τους ασθενείς η καρδιογραφία αντίστασης μπορεί να παράσχει τα αναγκαία αιμοδυναμικά στοιχεία σε οποιοδήποτε τμήμα του Νοσοκομείου και αν νοσηλεύονται⁵⁹.

Με βάση τα ανωτέρω συμπεραίνεται ότι η καρδιογραφία αντίστασης είναι μέθοδος απλού-

στερη, ταχύτερη, σημαντικά ασφαλέστερη από κάθε άλλη ως μη επεμβατική και δεν επιβαρύνει καθόλου τον ασθενή, ενώ ταυτόχρονα εγγυάται στατιστική αξιοπιστία.

Τα τελευταία χρόνια και συγκεκριμένα το 2005 και το 2007, έχουν ολοκληρωθεί δυο πολυκεντρικές μελέτες που αφορούν την εφαρμογή της καρδιογραφίας αντίστασης στην διαχείριση ασθενών με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια. Η πρώτη μελέτη είναι η PREDICT (Prospective Evaluation and Identification of Decompensation by Impedance Cardiography Test), όπου μελετάται προοπτικά η πρόγνωση της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας, στηριζόμενη στους αιμοδυναμικούς δείκτες της καρδιογραφίας αντίστασης. Η δεύτερη μελέτη είναι η BIG (BioImpedance cardioGraphy), που αποτελεί μέρος της μεγάλης μελέτης ESCAPE (Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterisation Effectiveness) και όπου τα αιμοδυναμικά ευρήματα παραβάλλονται με τα αντίστοιχα του καθετηριασμού. Τα αποτελέσματα αυτών των μελετών που ήδη έχουν δημοσιευθεί, υποδεικνύουν με πολύ συγκεκριμένο τρόπο τον σημαντικό ρόλο της καρδιογραφίας αντίστασης στην φαρμακευτική και γενικότερη διαχείριση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια^{82,83}.

ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΑΣ ΑΝΤΙΣΤΑΣΗΣ

Τα αποτελέσματα που λαμβάνονται με την καρδιογραφία αντίστασης μπορεί να εμπεριέχουν ανακριβείς τιμές στις ακόλουθες περιπτώσεις:

1. Όταν συνυπάρχει **σημαντική ανεπάρκεια αορτής**. Στην περίπτωση της σημαντικής ανεπάρκειας της αορτής μια σημαντική ποσότητα αίματος ρέει πίσω προς την αριστερά κοιλία κατά την διάρκεια της πρώιμης διαστολής. Αν και το αίμα αυτό εξωθείται έξω από την καρδιά κατά την συστολή, αυτό τελικά δεν ρέει προς την περιφέρεια και τοις άλλοις μειώνει την πραγματική καρδιακή παροχή. Η ICG εκτιμά τον πλήρη όγκο παλμού και επομένως υπερεκτιμά την πραγματική καρδιακή παροχή, αφού συνυπολογίζεται ο επιστρεφόμενος όγκος αίματος. Οι δείκτες όμως συσταλτικότητας ACI και VI υπολογίζονται σωστά, αφού δεν επηρεάζονται από την παλινδρομη ροή. Οι Schieken και συν. πρότειναν μέθοδο προσδιορισμού του παλινδρομού όγκου αίματος από την ανάλυση της κυματομορφής του ICG κύματος. Παρόλα αυτά η μέθοδος που πρότειναν αν και τεκμηριωμένη δεν είναι κλινικά εύχρηστη^{84,85}.

2. Όταν συνυπάρχει **βαριά στένωση αορτής**. Όταν υπάρχει βαριά στένωση αορτής το αλγοριθμικό πρότυπο βάσει του οποίου αξιολογείται η εξώθηση του αίματος δεν υφίσταται, με αποτέλεσμα να υποεκτιμάται σημαντικά ο πραγματικός όγκος παλμού^{84,85}.

3. **Μειωμένη αορτική ενδοτικότητα**. Η ενδοτικότητα είναι η διατασιμότητα της αορτής, η οφειλόμενη στις αλλαγές της πίεσης του αίματος. Κανονικά, σε αντίθεση με τις πιο περιφερειακά ευρισκόμενες αρτηρίες, η θωρακική αορτή έχει μια πολύ υψηλή ενδοτικότητα. Το αποτέλεσμα αυτής της υψηλής ενδοτικότητας είναι ότι η αύξηση της πίεσης κατά τη διάρκεια της εξώθησης του αίματος είναι χαμηλή. Το καρδιακό έργο παραμένει επίσης χαμηλό. Αυτή η λειτουργία είναι επίσης γνωστή ως Windkessel λειτουργία της αορτής. Η υψηλή ενδοτικότητα προκαλεί μία χαμηλή ταχύτητα του σφυγμικού κύματος. Επομένως, το αίμα που εξωθείται έξω από την αριστερά κοιλία παραμένει στη θωρακική αορτή για έναν πιο παρατεταμένο χρόνο. Αυτή είναι η βάση που η ICG μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την μέτρηση του όγκου παλμού της καρδιάς. Για τον προσδιορισμό της μέγιστης συστολικής ταχύτητας εξώθησης ($dZ_{max} = C - \text{σημείο}$), το εξωθούμενο αίμα από την κοιλία πρέπει να παραμείνει στο μετρούμενο τμήμα έως ότου επιτευχθεί η μέγιστη του ταχύτητα εξώθησης ($C - \text{σημείο}$). Όσο σκληρότερη είναι η αορτή, δηλαδή όσο πιο μειωμένη είναι η ενδοτικότητά της ή/και πιο καθυστερημένα συμβαίνει η μέγιστη συστολική ταχύτητα εξώθησης ως προκαλούμενη από μία σημαντικά μειωμένη συσταλτικότητα της καρδιάς, τόσο περισσότερο αίμα έχει ήδη φύγει από το μετρούμενο τμήμα, γεγονός το οποίο προκαλεί χαμηλότερο ύψος της καμπύλης της ICG. Συνεπώς, η καρδιακή παροχή και οι σχετιζόμενες με αυτήν παράμετροι όπως οι ACI και VI, θα υποτιμηθούν. Δηλαδή η πραγματική καρδιακή παροχή θα είναι υψηλότερη από την μετρηθείσα τιμή. Σε μερικές περιπτώσεις βαριάς ή χρονίζουσας υπέρτασης, η ενδοτικότητα της αορτής είναι συνήθως μειωμένη. Όμως είναι γνωστόν ότι η σχέση μεταξύ της αρτηριακής πίεσης και της ενδοτικότητας της αορτής είναι μη γραμμική. Γενικά, όσο υψηλότερη η αρτηριακή πίεση, τόσο περισσότερη είναι ήδη η τοιχωματική τάση της αορτής και τόσο μικρότερη η ενδοτικότητά της^{86,87}. Οι ακόλουθες παθολογικές μεταβολές ή παθήσεις είτε υπάρχουν αυτοτελώς είτε συνυπάρχουν, μπορούν να προξενήσουν σημαντική μείωση της αορτικής ενδοτικότητας:

1. Σημαντικού βαθμού αθηροσκληρώση
2. Υψηλή μέση αρτηριακή πίεση (όσο μεγαλύτερη είναι η τοιχωματική τάση του αρτηριακού τοιχώματος, τόσο χαμηλότερη είναι η ενδοτικότητα του)
3. Προσθετική επέμβαση στην αορτική βαλβίδα ή στην ανιούσα αορτή

Οι περιορισμοί που προπεριγράφονται μπορούν να συναντηθούν συνήθως στις ακόλουθες ομάδες ασθενών:

- ηλικιωμένοι ασθενείς με σημαντικού βαθμού αθηροσκληρώση
- ασθενείς με υψηλό βαθμό υπέρτασης ή με υπέρταση χρονολογούμενη από ετών
- ασθενείς με πολύ κακή αριστερή καρδιακή λειτουργία, όπως ασθενείς ευρισκόμενοι σε σηπτικό shock

Στην κλινική πρακτική, οι προπεριγραφείσες παθολογικές μεταβολές μπορούν να αναγνωριστούν μόνο σε πολύ προχωρημένα στάδια των παθήσεων, με βάση την μορφή της ICG καμπύλης, όπου κανένα σαφές συστολικό κύμα δεν ανευρίσκεται. Επομένως, στις περιπτώσεις τέτοιων ασθενών, τα αποτελέσματα της καρδιογραφίας αντιστάσεων πρέπει να αξιολογούνται με πολύ προσοχή. Ειδικότερα, αν ο ασθενής έχει ένα πολύ χαμηλό όγκο παλμού ή πολύ μικρό καρδιακό δείκτη (ως υποτιμώμενος), ο οποίος δεν ανταποκρίνεται στο ιστορικό και στην κλινική εικόνα, πρέπει να υποτεθεί ότι η ακρίβεια της ICG έχει μειωθεί λόγω των αναφερθέντων περιορισμών της μεθόδου. Κάτω απ' αυτές τις συνθήκες, οι απόλυτες τιμές δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν για διαγνωστικούς σκοπούς. Όμως οι χρονικές παράμετροι και οι μεταβολές των παραμέτρων σε διαδοχικές εκτιμήσεις μπορούν να παράσχουν χρήσιμες κλινικές πληροφορίες.

4. Όταν κατά την διενέργεια της εξέτασης υπάρχει **σημαντικού βαθμού αρτηριακή υπέρταση** με μέση αρτηριακή πίεση $>130\text{mmHg}$ ($\text{MAP}>130\text{mmHg}$). Ο προσδιορισμός της ταχύτητας του σφυγμικού κύματος στην αορτή επιτρέπει την αξιολόγηση του αγγειακού συστήματος ενός ασθενή (επίπεδο αρτηριοσκληρωτικών αλλαγών) και μπορεί να εξεταστεί με την ICG, αφού η αρτηριακή πίεση συμπεριλαμβάνεται στις παραμέτρους, καθώς η ταχύτητα του σφυγμικού κύματος εξαρτάται επίσης απ' αυτήν. Όσο υψηλότερη η αρτηριακή πίεση, τόσο χαμηλότερη η ενδοτικότητα των αγγείων και τόσο υψηλότερη η ταχύτητα του σφυγμικού κύματος⁸⁸.

5. Όταν το **ύψος** του εξεταζόμενου είναι μικρότερο από 120 cm ή μεγαλύτερο από 230 cm⁸⁹⁻⁹¹.

6. Όταν το **βάρος** του ασθενούς είναι μικρότερο από 30 Kg ή μεγαλύτερο από 155 Kg⁸⁹⁻⁹¹.

7. Όταν στον εξεταζόμενο έχει τοποθετηθεί μπαλόνι **ενδοαορτικής αντλίας** για αιμοδυναμική υποστήριξη, διότι τότε τροποποιείται το αυτόχθον σφυγμικό κύμα⁹².

8. Σε ασθενείς που φέρουν **μόνιμο βηματοδότη** με αισθητήρα που αναγνωρίζει τον ρυθμό των αναπνευστικών κινήσεων ανά λεπτό (sensor responsible for minute ventilation rate). Η βηματοδοτική συχνότητα αυτών των ασθενών μπορεί να αυξηθεί από το ηλεκτρικό σήμα που διοχετεύεται κατά την διενέργεια καρδιογραφίας αντίστασης, γι' αυτό πρέπει να γίνεται απενεργοποίηση του εν λόγω προγράμματος όταν προγραμματίζεται η εξέταση⁹³⁻⁹⁴.

9. Σε ασθενείς με **κολπική μαρμαρυγή ή πολυάριθμες έκτακτες συστολές**, μια σημαντική επίταση του αρρυθμολογικού φαινομένου κατά την εκτέλεση της εξέτασης μπορεί να επηρεάσει το σήμα της καρδιογραφίας αντίστασης και να κάνει αδύνατη την αιμοδυναμική διερεύνηση^{93,94}.

ABSTRACT

Chatziantoniou GP, Koulouris GA. Clinical applications of impedance cardiography. Hell Iatr 2012; 78: 26-39.

There have been forty years already since the design of the technique for the measurement and monitoring of the basic haemodynamics parameters on humans based on the method of impedance cardiography, which is also known as chest impedance plethysmography or thoracic electrical Bioimpedance. With this method we calculate the stroke volume and the cardiac output, we can estimate the preload by means of assessing the thoracic fluid content, the afterload by measuring the systemic vascular resistance and the contractility, load by measuring the acceleration index and velocity index. Additionally, it is possible to calculate the presystolic or preoutflow period, the contraction time, the output time of the left ventricle, the temporal proportion of the systolic period and the cardiac rhythm. The progress achieved on electronic digital signal systems and the development of algorithms have considerably improved the quality and reliability of values obtained.

The accuracy and reproducibility of the results have been confirmed by studies comparing the find-

ings of this method with the corresponding ones after using ultrasonographic or invasive methods. This diagnostic method has been used with total success in intensive treatment units, in surgical operations and during renal dialysis. It has also been used successfully as a repeat method for estimation of haemodynamics parameters and evaluation of therapeutic treatment, on hypertensive patients, on cardiac insufficiency patients and as well as on pregnant cardiac patients. Currently, this method has been recommended as on initial estimation examination for patients in serious conditions at the first aid departments as well as on any patients with dyspnea – breathlessness, hypertension or hypotension, or on any patient that has been programmed for atrioventricular or biventricular pacing. The method has been proven a valuable diagnostic tool without clinical problems or other technical difficulties, spared from the dangers of invasive monitoring of the pulmonary circulation and without the small but real risks or limitations from the time consuming, semi-invasive ultrasonographic tests.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Chemia D, Hebert J-L, Coirault, et al. Total arterial compliance estimated by stroke volume – to aortic pulse pressure ratio in humans. Am J Physiol, 1998; 274: H500 – H505.
2. Neath SX, Lazio L, Guss DA. Utility of impedance cardiography to improve physician estimation of hemodynamic parameters in the emergency department. Congest Heart Fail, 2005; 11: 17-20.
3. Linb G, Eisenberg BM. Noninvasive techniques for evaluation of heart function and hemodynamics in arterial hypertension. Acta Cardiol 1990; 45: 133-9.
4. Galarza C, Alfie J, Waisman G et al. Severe systemic Hemodynamic impairment in patients with stroke. Am J Hypertens, 1996; 9 (suppl. 1): 172A (abstract).
5. Koga Y, Gillum RF, Kubicek WG. An impedance cardiographic study of the mechanism of blood pressure fall after moderate dietary sodium restriction. Jpn Heart J, 1985; 26: 197-207.
6. Ventura HO, Taler SJ, Strobeck JE. Hypertension as a hemodynamic disease: the role of impedance cardiography in diagnostic, prognostic and therapeutic decision making. Am J Hypertens, 2005; 18: 26S-43SA.
7. Taler SJ, Textor SC, Augustine JE. Resistant hypertension: comparing hemodynamic management to specialist care. Hypertension, 2002; 39: 982-988.
8. Dranzer MH, Thompson B, Rosenberg PB, et al. Comparison of impedance cardiography with invasive hemodynamic measurements in patients with heart failure secondary to ischemic or nonischemic cardiomyopathy. Am J Cardiol, 2002; 89: 993-995.

9. *Van de Water J, Mount B, Chandra KMD, et al.* TFC (Thoracic Fluid Content): A new parameter for assessment of changes in chest fluid volume. *The American Surgeon*. 2005; 71: 81-84.
10. *Sharman DL, Gomes CP, Rutherford JP.* Improvement in Blood pressure control with impedance cardiograph – guided pharmacologic decision making. *Congest Heart Fail*, 2004; 10: 54-58.
11. *Sramek BB, Tichy JA, Hojerova M, Cervenka V.* Normo-hemodynamic goal – oriented antihypertensive therapy improves the outcome. *Am J Hypertens*, 1996; 9: 141A (abstract).
12. *Weinhold C, Reichenspumer H, Fulle P, Nollert G, Reichart B.* Registration of thoracic electrical Bioimpedance for early diagnosis of rejection after heart transplantation. *Journal of Heart and Lung Transplantation*, 1993; 12: 832-836.
13. *Lasater M.* Managing inotrope therapy noninvasively. *AACN Clin Iss*, 1999; 10: 32-35.
14. *Pickett B, Buell J.* Usefulness of impedance cardiogram to reflect left ventricular diastolic function. *Am J Cardiol*, 1993; 71: 1099-1103.
15. *Hoit BD, Rashwan M, Watt C, Sahn DJ, Bhargava VF.* Calculating cardiac output from transmitral volume flow using Doppler and M-mode echocardiography. *Am J Cardiol*, 1988; 62: 131-135.
16. *Pranulis M.* Impedance cardiography (ICG) noninvasive hemodynamic monitoring provides as opportunity to deliver cost effective quality care for patients with cardiovascular disorders. *Journal of Cardiovascular Management* 2000; 11(3): 13-18.
17. *Springfield CL, Sebat F, Johnson D, Lenge S, Sebat C.* Utility of impedance cardiography to determine cardiac vs. noncardiac cause of dyspnea in the emergency department. *Congest Heart Fail*. 2004; 10 (suppl. 2): 14-16.
18. *Chatziantoniou GP, Alexopoulos AD, Theodorakopoulou EP, Giannopoulos NG, Kyriakou DA, Koulouris GA.* The use of thoracic electrical Bioimpedance method in the diagnosis of acute dyspnea. *International J on Immunorehabilitation*; 2010; Vol. 12: 1 (Word Asthma & COPD Forum and Word forum of Pediatrics.) (abstract).
19. *Ziegler D, Grotti L, Krucke G.* Comparison of cardiac output measurements by TEB vs. intermittent bolus thermodilution in mechanical ventilated patients. *Chest*, 1999; 116: 281S (abstract).
20. *Buell JC.* A practical, cost-effective, noninvasive system for cardiac output and hemodynamic analysis. *American Heart Journal* 1988; 116(2): 657-66.
21. *Marik PE, Pendelton JE, Smith R.* A comparison of hemodynamic parameters derived from transthoracic electrical bioimpedance with those parameters obtained by thermodilution and ventricular angiography. *Crit Care Med*, 1997; 25: 1545-1550.
22. *Sageman WS, Riffenburg RH, Spiess BD.* Equivalence of bioimpedance and thermodilution in measuring cardiac index after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2002; 16: 8-14.
23. *Axler O, Tousignant C, Thompson CR, et al.* Comparison of transesophageal echocardiographic, fick, and thermodilution cardiac output in critically ill patients. *J Crit Care* 1996; 11: 109-116.
24. *Miltenyi G, Tory K, Stubnya G, et al.* Monitoring cardiovascular changes during hemodialysis in children. *Pediatr Nephrol*, 2001; 16: 19-24.
25. *Straver B, de Vries PM, ten Voorde BJ, Roggekamp MC, Donker AJ, ter Wee PM.* Intradialytic hypotension in relation to pre-existent autonomic dysfunction in hemodialysis patients. *Int J Artif Organs*, 1998; 21: 794-801.
26. *Santos JF, Parreira L, Madeira J, et al.* Noninvasive hemodynamic monitorization for AV interval optimization in patients with ventricular resynchronization therapy. *Rev Port Cardiol*, 2003; 22: 1091-1098.
27. *Ovshycher I, Katz A, Bondy C, Gross J, Furman S.* Thoracic impedance measurements as a method for assessment of cardiac output in pacemaker patients. *PACE*, 1993; 16: 180 (abstract).
28. *Silver MA, Lazzara D, Slaughter M, Szabo S, Pappas P.* Thoracic bioimpedance accurately determines cardiac output in patients with left ventricular assist devices. *J Card Fail*, 1999; 5 (suppl. 1): 38 (abstract).
29. *Thangathurai D, Charbonnet C, Roessler P et al.* Continuous intraoperative noninvasive cardiac output monitoring using a new thoracic bioimpedance device. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 1997; 11: 440-444.
30. *Roessler P, Thangathurai D, Wo C.* Intraoperative use of continuous noninvasive cardiac output monitoring in high risk patients. *Crit Care Med*, 1996; 24: A 46.
31. *Savino JS.* Noninvasive cardiac monitoring. 46th Annual Refresher Course and Clinical Update. *Am Soc Anesth*, 1995; 223: 1-6.
32. *Koerner K, Borzotta A, Lipman G, Wilson J.* Screening for coronary artery disease with impedance cardiography. *Crit Care Med*, 1997; 25: A 47 (abstract).
33. *Feng S, Okuda N, Fujinami T, Takada K, Nakano S, Ohte N.* Detection of impaired left ventricular function in coronary artery disease with acceleration index in the first derivative of the transthoracic impedance change. *Clin Cardiol*, 1998; 11: 843-847.
34. *Smarek BB.* Thoracic electrical Bioimpedance: basic principles and physiologic relationship. *Noninvas Cardiol* 1994; 3: 83-8.
35. *Strobeck J, Silver M.* Beyond the four quadrants: the critical and emerging role of impedance cardiography in heart failure. *Congest Heart Fail*, 2004; 10(suppl 2): 1-6.
36. *Siebert J.* Ocena wdrosci klinicznej badania ukladu krzenia i pluc za pomoca technik bio-impedan-cyjnych. Rozprawa habilitacyjna. Wydzial Lekarski, AMG, Gdansk 2000: 1333.
37. *Osycka MJ, Bernstein DP.* Electrophysiologic principles and theory of stroke volume determination by thoracic electrical Bioimpedance. *AACN Clin Iss*, 1999; 10: 385-395.
38. *Pregnancy and cardiovascular heart disease*, in: Zipers D, Libby P, Bonow R, Braunwald E (eds): *Braunwald's Heart Disease*, 8th edition. Elsevier Saunders, Philadelphia, 2007.
39. *Letsky E.* Haematological changes during pregnancy. In:

- Oakley C (ed). Heart disease in pregnancy, 1997. London: BMJ Publishing group.
40. Suzanne M, Mone MS, Stephen P. Sanders MD, Steven D, Colan MD. Control mechanisms for physiological hypertrophy of pregnancy. *Circulation* 1996; 94: 667-672.
 41. Lupton M. Cardiac disease in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2002 Apr; 14 (2): 137-43.
 42. Scardo JA, Vermillion ST, Hogg BB, Newman RB. Hemodynamic effects of oral nifedipine in preeclamptic hypertensive emergencies. *Am J Obstet Gynecol*, 1996; 175: 336-340.
 43. Van Oppen AC, Van der Tweel I, Alsbach GP, Heethaar RM, Bruinse HW. A longitudinal study of maternal hemodynamics during normal pregnancy. *Obstet Gynecol*, 1996; 88: 40-46.
 44. Heethaar RM, Van Oppen AC, Ottenhoff FA, Brouwer FA, Bruinse HW. Thoracic electrical bioimpedance: suitable for monitoring stroke volume during pregnancy? *Eur J Obstet Gynecol Reproduc Biol*, 1995; 58: 183-190.
 45. Lang D, Hilger F, Binswanger J, Andelfinger G, Hartmann W. Late effects of anthracycline therapy in childhood in relation to the function of the heart at rest and under physical stress. *Eur J Pediatr*, 1995; 154: 340-345.
 46. Hayes DL, Uayes SN, Hyberger LK, et al. Atrioventricular interval optimization after biventricular pacing: echo/doppler vs. impedance plethysmography. *Europace*, 2000; 1 (suppl. D): 108 (abstract).
 47. Adachi H, Hiratsuji T, Sakurai S, et al. Impedance cardiography and quantitative tissue Doppler echocardiography for evaluating the effect of cardiac resynchronization therapy: a case report. *J Cardiol*, 2003; 42: 37-42.
 48. Tse H, Yu C, Park E, et al. Impedance cardiography for atrioventricular interval optimization during permanent left ventricular pacing. *PACE*, 2003; 26: 189-191.
 49. Braun MU, Schnabel A, Rauwolf T, Schulze M, Strasser RH. Impedance cardiography as a noninvasive technique for atrioventricular interval optimization in cardiac resynchronization therapy. *J Interv Card Electrophysiol*, 2005; 13: 223-229.
 50. Gimbel JR. Method and demonstration of direct confirmation of response to cardiac resynchronization therapy via preimplant temporary biventricular pacing and impedance cardiography. *Am J Cardiol*, 2005; 96: 874-876.
 51. Albert N, Hail M, Li J, et al. Equivalence of bioimpedance and TD in measuring CO/CI in patients with advanced, decompensated chronic heart failure hosp. in critical care. *J. Am Coll Cardiol*, 2003; 41 (suppl. 6): 211A (abstract).
 52. Peacock WF, Summers RL, Vogel J, Emerman CE. Impact of impedance cardiography on diagnosis and therapy of emergent dyspnea: the ED-IMPACT trial. *Acad Emerg Med*, 2006; 13: 365-371.
 53. Taler SJ, Augustine JE, Textor Stephen C. A hemodynamic approach to resistant hypertension. *Congest Heart Fail*, 2000; 6: 36-39.
 54. Yung GL, Fedullo PF, Kinninger K, Johnson W, Channick R. Comparison of impedance cardiography to direct Fick and thermodilution cardiac output determination in pulmonary arterial hypertension. *Congest Heart Fail*, 2004; 10 (suppl. 2): 7-10.
 55. Peterson JR, Jensen BV, Drabaeck H, Viskum K, Mehlsen J. Electrical impedance measured changes in thoracic fluid content during thoracentesis. *Clin Physiol*, 1994; 14: 459-466.
 56. Ebert TJ, Smith JJ, Barney JA, Merrill DC, Smith GK. The use of thoracic impedance for determining thoracic blood volume changes in man. *Aviat Space Environ Med*, 1986; 57: 49-53.
 57. Nollert G, Reichart B. Registration of thoracic electrical bioimpedance for early diagnosis of rejection after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*, 1993; 12: 832-836.
 58. Dranzer MH, Thompson B, Rosenberg PB, et al. Comparison of impedance cardiography with invasive hemodynamic measurements in patients with heart failure secondary to ischemic or nonischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, 2002; 89: 993-995.
 59. Silver MA, Cianci P, Brennan S, Longeran-Thomas H, Ahmad F. Evaluation of impedance cardiography as an alternative to pulmonary artery catheterization in critically ill patients. *Congest Heart Fail*, 2004; 10 (suppl. 2): 17-21.
 60. Albert N, Hail M, Li J, et al. Equivalence of bioimpedance and TD in measuring CO/CI in patients with advanced, decompensated chronic heart failure hosp. in critical care. *J Am Coll Cardiol*, 2003; 41: (suppl. 6): 211A (abstract).
 61. Vijayaraghavan K, Crum S, Cherukuri S, Barnett – Avery L. Association of impedance cardiography parameters with changes in functional and quality of life measures in patients with chronic heart failure. *Congest Heart Fail*, 2004; 10 (suppl. 2): 22-27.
 62. Greenberg BH, Hermann DD, Pranulis MF, Lazio L, Cloutier D. Reproducibility of impedance cardiography hemodynamic measures in clinically stable heart failure patients. *Congest Heart Fail*, 2000; 6: 19-26.
 63. Engoren M, Barbee D. Comparison of cardiac output determinate by bioimpedance, thermodilution, and the Fick method. *Am J Crit Care*, 2005; 14: 40-45.
 64. Hubbard W, Fish D, McBrien D. The use of impedance cardiography in heart failure. *Int J Cardiol*, 1986; 12: 71-97.
 65. Yakimets J, Jensen L. Evaluation of impedance cardiography: comparison of NCCOM3-R7 with Fick and thermodilution methods. *Heart Lung*, 1995; 24: 194-206.
 66. Engoren M, Barbee D. Comparison of cardiac output determinate by bioimpedance, thermodilution, and the Fick method. *Am J Crit Care*, 2005; 14: 40-45.
 67. Northridge DB, Findlay IN, Wilson J, Henderson E, Dargie HJ. Non – invasive determination of cardiac output by Doppler echocardiography and electrical bioimpedance. *Br Heart J*, 1990; 63: 93-97.
 68. Parrot CW, Kenneth MB, Quale C, Lewis DL. Comparison of changes in ejection fraction to changes in impedance cardiography, cardiac index and systolic time ratio. *Congest Heart Fail*, 2004; 10 (suppl. 2): 11-13.

69. *Knauth M, Ordovas K, Higgins C.* Magnetic Resonance Imaging in adults with congenital heart disease. *Semin Roentgenol* 2008; 43: 246-58.
70. *Ranuci M.* Which cardiac surgical patients can benefit from placement of a pulmonary artery catheter? *Crit Care* 2006; 10 Suppl 3: S 6.
71. *Engoren M, Barbee D.* Comparison of cardiac output determinate by bioimpedance, thermodilution, and the Fick method. *Am J Crit Care*, 2005; 14: 40-45.
72. *Hubbard W, Fish D, McBrien D.* The use of impedance cardiography in heart failure. *Int J Cardiol*, 1986; 12: 71-97.
73. *Pickett B, Buell J.* Usefulness of impedance cardiogram to reflect left ventricular diastolic function. *Am J Cardiol*, 1993; 71: 1099-1103.
74. *Ramos MU.* An abnormal early diastolic impedance waveform: a predictor of poor prognosis in the cardiac patients? *Am Heart J*, 1997; 94: 274-281.
75. *Hendrickson K.* Cost-effectiveness of noninvasive hemodynamic monitoring. *AACN Clin Iss*, 1999; 10: 419-424.
76. *Clancy TV, Norman K, Reynolds R, Covington D, Maxwell JG.* Cardiac output measurement in critical care patients: Thoracic electrical bioimpedance versus thermodilution. *J Trauma*, 1999; 31: 1116-1119.
77. *Strobeck J, Silver M.* Beyond the four quadrants: the critical and emerging role of impedance cardiography in heart failure. *Congest Heart Fail*, 2004; 10(suppl 2): 1-6.
78. *Connors AF, Speroff T, Dawson NV et al.* The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. *SUPPORT Investigators. JAMA*, 1996; 18: 889-897.
79. *Sandham JD, Hull RD, Brant RF, et al.* Canadian Critical Care Clinical Trials Group. A randomized, controlled trial of the use of pulmonary artery catheters in high – risk surgical patients. *N Engl J Med*, 2003; 348: 5-14.
80. *Chittock DR, Dhingra VK, Ronco JJ et al.* Severity of illness and risk of death associated with pulmonary artery catheter use. *Crit Care Med*, 2004; 32: 911-915.
81. *Pulmonary Artery Catheter Consensus Conference: Consensus Statement. Crit Care Med*, 1997; 25: 910-925.
82. *Shah MR, O' Connor CM, Sopko G, Hasselblad V, Califf RM, Stevenson LW.* Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness (ESCAPE): design and rationale. *Am Heart J*, 2001; 141: 528-535.
83. *Binnanay C, Califf RM, Hasselblad V, O' Connor CM et al.* ESCAPE Investigation and ESCAPE Study Coordinators. Evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization effectiveness: the ESCAPE trial. *JAMA*, 2005; 294: 1625-1633.
84. *Scherhag AW, Stastny J, Pflieger S, et al.* Evaluation of systolic performance by automated impedance cardiography. In: *Proceedings of the X international conference on electrical bioimpedance*. Barcelona, 1998.
85. *Schieken RM, Patel MR, Falsetti HL.* The effect of acute aortic regurgitation on the transthoric impedance cardiogram. *Catheterization and Cardiovascular Diagnosis*, 1980; 6: 61-71.
86. *Schultheib B, Matthai H, Maiwald J, et al.* Continuous noninvasive monitoring of dynamic cardiac function during hemodialysis. In: *Proceedings of European Medical & Biological Engineering Conference*, 1999.
87. *Wojciechowska W, et al:* Reference Values in White Europeans for the Arterial Pulse Wave Recorded by Means of the SphygmoCor Device. *Hypertens Res*, 2006 Jul; 29(7): 475-83.
88. *Wolter HH, Bogard HJ, Bronzwaer JG, De Colc CC, De Vries PM.* Prediction of pulmonary capillary wedge pressure and assessment of stroke volume by noninvasive impedance cardiography. *Am Heart J*, 1997; 134: 450-455.
89. *Ronkin MA.* Rheoencephalography. In *Ronkin MA, Ivanov LB, editors. Rheography in clinical practice*. Moscow MBN 1997.
90. *Buell JC.* A practical, cost-effective, noninvasive system for cardiac output and hemodynamic analysis. *American Heart Journal* 1988; 116(2): 657-66.
91. *Fejfar Z, Zalic F.* Clinical value of impedance plethysmography. *Cas Lek Cesk* 1955; 95(11): 282-90.
92. *Melc F, Buhre W, Hanekop G, Tirilomis T, Hilgers R, Sonntag H.* Comparison of continuous cardiac output measurements in patients after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2003; 17: 111-113.
93. *Belott P.* Bioimpedance in the pacemaker clinic. *AACN Clin Iss*, 1999; 10: 414-418.
94. *Melc F, Buhre W, Hanekop G, Tirilomis T, Hilgers R, Sonntag H.* Comparison of continuous cardiac output measurements in patients after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2003; 17: 211-216.

Αλληλογραφία

Γ. Π. Χατζηαντωνίου

Διεύθυνση Κοινωνικών Υπηρεσιών

Δήμου Αιγιάλεω

Corresponding author

G.P. Chatziantoniou

Municipality of Aegaleo, Health Department

Ο ρόλος της τεκμηριωμένης ιατρικής στη θεραπευτική προσέγγιση των καρδιαγγειακών νοσημάτων: Συστηματική ανασκόπηση

Θ. Σταρδέλη, Ε. Γαβριηλάκη, Γ. Καρακιουλάκης

Α' Εργαστήριο Φαρμακολογίας, Ιατρική Σχολή ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Τα ιατρικά λάθη συνιστούν ένα πολυδιάστατο πρόβλημα για την ασφάλεια του ασθενούς και την αξιοπιστία των συστημάτων υγείας. Ως λύση για την ελαχιστοποίηση των λαθών έχει προταθεί η έμφαση στην τεκμηριωμένη Ιατρική. Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι να διερευνήσει το ρόλο της τεκμηριωμένης Ιατρικής στη θεραπευτική προσέγγιση μιας ευρείας και μείζονος σημασίας για τη δημόσια υγεία ομάδας νοσημάτων, των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Στη μελέτη εντάχθηκαν 19 συστηματικές ανασκοπήσεις της βάσης δεδομένων της Cochrane, με κοινό χαρακτηριστικό τη μη αποδοχή, με βάση τις υπάρχουσες ενδείξεις, της ευ-

ρείας χρήσης φαρμακολογικών ή μη παρεμβάσεων. Με βάση τα ευρήματα της ανασκόπησης συμπεραίνουμε πως η τεκμηριωμένη Ιατρική μπορεί να συμβάλλει στη διακοπή παγιωμένων παρεμβάσεων με μη αποδεδειγμένη ωφέλιμη δράση και στη συστηματική αξιολόγηση νέων παρεμβάσεων που συχνά εισάγονται εμπειρικά. Συνολικά, η τεκμηριωμένη Ιατρική αποτελεί ιδιαίτερα χρήσιμο εργαλείο για τη μείωση των λαθών που οφείλονται στη λανθασμένη επιλογή θεραπευτικής ή διαγνωστικής παρέμβασης.

Ελλην Ιατρ 2012, 78: 40 - 51.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα ιατρικά λάθη, τα οποία περιλαμβάνουν τα λάθη αγωγής, εγείρουν ολοένα και περισσότερο το ζήτημα της ασφάλειας των ασθενών. Εξαιτίας της υψηλής κατανάλωσης φαρμακευτικών ουσιών, ιδιαίτερα του γηράσκοντος πληθυσμού, το ζήτημα της σωστής χρήσης των φαρμάκων και της ασφάλειας των ασθενών βρίσκεται στο προσκήνιο της μέριμνας της δημόσιας υγείας παγκοσμίως¹.

Ως **ιατρικό λάθος (medical error)** ορίζεται η αποτυχία να ολοκληρωθεί μία προγραμματισμένη ενέργεια σύμφωνα με την πρόθεση ή η χρήση εσφαλμένου σχεδίου για την επίτευξη ενός στόχου². Τα ιατρικά λάθη μπορεί να οδηγήσουν σε δυσμενή συμβάματα (**adverse events**), δηλαδή σε βλάβη που προκαλείται από την ιατρική διαχείριση και όχι από την υποκείμενη νόσο ή κατάσταση

του ασθενή. Η επίπτωση των δυσμενών συμβαμάτων μεταξύ των ασθενών ενός νοσοκομείου είναι δείκτης της ασφάλειας των ασθενών. Περισσότερα από το ένα τρίτο των δυσμενών συμβαμάτων κρίνεται ότι θα μπορούσαν να είχαν αποφευχθεί.

Ο συχνότερος τύπος ιατρικού λάθους είναι το **λάθος αγωγής (medication error)**, δηλαδή κάθε λάθος που μπορεί να προληφθεί και μπορεί να προκαλέσει ή να οδηγήσει σε ακατάλληλη χρήση φαρμάκων² ή μία πράξη που μέσω άγνοιας, ανικανότητας ή ατυχήματος αποτυγχάνει να επιτύχει αυτό που θα έπρεπε να γίνει. Τέτοια λάθη μπορεί να σχετίζονται με την επαγγελματική πρακτική, τα προϊόντα φροντίδας υγείας, τις διαδικασίες και τα συστήματα, συμπεριλαμβανομένης της συνταγογράφησης, της επικοινωνίας, της σήμανσης των προϊόντων, τη συσκευασία, την ονοματολογία, τη σύνθεση, τη διανομή, τη χορήγηση, την εκπαίδευ-

ση και τον έλεγχο. Τα λάθη αγωγής χωρίζονται σε λάθη παράλειψης (omission), τα οποία σημαίνουν αποτυχία σωστής δράσης, και σε λάθη πράξης (commission), τα οποία συνεπάγονται λάθος δράση. Η ελάττωση των λαθών της αγωγής και η βελτίωση της ασφάλειας των ασθενών αποτελούν συγχνά θέματα συζήτησης, τόσο μεταξύ των νομοθετών των διάφορων κρατών, των ασφαλιστικών ταμείων και εταιρειών, των φαρμακευτικών εταιρειών, των επαγγελματιών υγείας, όσο και των ασθενών. Η προσοχή στο λάθος έχει μεταφέρει την προσοχή στην πρόληψη και στο τι μπορεί να γίνει ώστε να ελαχιστοποιηθούν τα λάθη αγωγής και να βελτιωθεί η ασφάλεια των ασθενών¹. Αυτό που θα έπρεπε να γίνει είναι ευρέως γνωστό ως «τα πέντε σωστά»: σωστή φαρμακευτική ουσία, σωστή δόση, σωστή οδός χορήγησης, σωστός χρόνος και σωστός ασθενής.

Δυσμενές σύμβαμα οφειλόμενο σε φαρμακευτική ουσία (adverse drug event) θεωρείται κάθε βλάβη προκαλούμενη από λάθος φαρμακευτικής αγωγής. Το 1% των σφαλμάτων αγωγής οδηγούν σε δυσμενή συμβάματα². Τα δυσμενή συμβάματα που οφείλονται σε φαρμακευτική ουσία μπορεί να μπορούν να προληφθούν όταν οφείλονται σε λάθη συνταγογράφησης, χορήγησης ή παρακολούθησης, είτε να μην μπορούν να προληφθούν, όταν οφείλονται σε σύμφυτες με τη φαρμακευτική ουσία επιδράσεις. **Εν δυνάμει δυσμενές σύμβαμα οφειλόμενο σε φαρμακευτική ουσία (potential adverse drug event)** είναι το λάθος αγωγής που θέτει τον ασθενή σε σημαντικό κίνδυνο βλάβης χωρίς όμως να την προκαλεί τελικά. Τα συμβάματα αυτά μπορεί να λανθάνουν της προσοχής, αλλά έχει σημασία η έγκαιρη ανίχνευσή τους στην πρόληψη των επιπλοκών τους.

Ως λύση για την ελαχιστοποίηση των λαθών που οφείλονται στην επιλογή της κατάλληλης φαρμακευτικής ουσίας έχει προταθεί η έμφαση στην τεκμηριωμένη ιατρική ή ιατρική βασισμένη στις ενδείξεις (evidence based medicine), καθώς και η εκπαίδευση των επαγγελματιών υγείας να λαμβάνουν αποφάσεις και να δρουν σύμφωνα με τα συμπεράσματα που εισάγει η τρέχουσα βιβλιογραφία³.

Η ιατρική βασισμένη στην τεκμηρίωση έχει εξελιχθεί σε τρεις τουλάχιστον διαφορετικές διαστάσεις: τη βασική τεκμηρίωση, τη συστηματική μέθοδο της ανασκόπησης και σύνθεσης και τη χρήση και εφαρμογή των τεκμηριωμένων ευρημάτων στην καθημερινή πράξη. Η σημερινή πρόκληση έγκειται στην ανάπτυξη καλύτερων μέσων ενο-

ποίησης διαφορετικών μορφών πληροφορίας από ένα εύρος πηγών, με στόχο τη βελτίωση των αποφάσεων για συγκεκριμένους ασθενείς, όπως και στην ισορροπία της εφαρμογής κατευθυντήριων οδηγιών και της αξιοποίησης της κλινικής εμπειρίας στην κλινική πράξη. Η ιατρική βασισμένη στην τεκμηρίωση εμπεριέχει την ιδέα ότι η επίκαιρη, σύγχρονη γνώση μπορεί να εφαρμοστεί στην κλινική πράξη σε συνδυασμό με την ατομική εμπειρία του κλινικού γιατρού και τις προσωπικές προτιμήσεις και προσδοκίες του ασθενή, ώστε να επιτευχθεί το καλύτερο δυνατό αποτέλεσμα. Η τεκμηρίωση παρέχεται από την πρωτογενή έρευνα, από τις συστηματικές ανασκοπήσεις που βρίσκουν, συλλέγουν, κρίνουν και ενοποιούν την παρούσα γνώση σε κάθε θέμα. Αυτό παρέχει τη βάση για τις κατευθυντήριες θεραπευτικές οδηγίες, οι οποίες ενσωματώνουν την ερμηνεία της διαθέσιμης ιατρικής πληροφορίας από τους ειδικούς, ενώ ταυτόχρονα λαμβάνονται υπόψη επιπλέον κριτήρια, όπως η διαθεσιμότητα της θεραπείας, το κόστος, καθώς και θέματα δεοντολογίας. Έτσι γίνεται η μετάβαση από την τεκμηρίωση στην κλινική πράξη^{1,3,4}.

ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης είναι να διερευνηθεί η σύνδεση της τεκμηριωμένης Ιατρικής και του τρόπου με τον οποίο τα δεδομένα αυτής μπορεί να επιδρούν στην κλινική πρακτική και να θέτουν υπό αμφισβήτηση καθιερωμένες ή εμπειρικές θεραπείες ή να τεκμηριώνουν τη χρήση νέων παρεμβάσεων. Για αυτό το σκοπό επιλέξαμε την ευρεία ομάδα των καρδιαγγειακών νοσημάτων, καθώς αυτά αποτελούν την πρώτη αιτία θανάτου στον ανεπτυγμένο κόσμο και υπολογίζεται πως μέχρι το 2030 οι θάνατοι από καρδιαγγειακά νοσήματα θα φτάσουν τα 23,6 εκατομμύρια⁵. Έτσι, η προσπάθεια της παγκόσμιας ερευνητικής κοινότητας να βρεθούν νέες, πιο αποτελεσματικές θεραπείες ή παρεμβάσεις για την αντιμετώπιση αυτών των νοσημάτων ή να εφαρμοστούν με πιο κατάλληλο τρόπο οι ήδη υπάρχουσες, είναι επιτακτική. Αξίζει ακόμη να επισημανθεί πως λόγω της έλλειψης άλλων πηγών στατιστικών στοιχείων, χρησιμοποιήθηκε η βάση δεδομένων του οργανισμού Cochrane, που αποτελεί πυλώνα της σύγχρονης θεώρησης της τεκμηριωμένης Ιατρικής με περισσότερες από 4.500 δημοσιευμένες συστηματικές ανασκοπήσεις⁶.

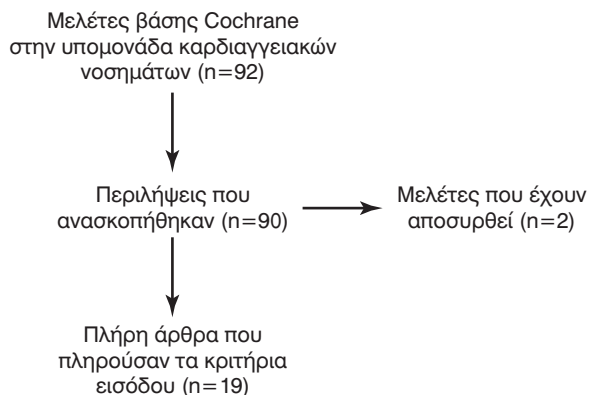
ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Στη μελέτη εντάχθηκαν όλες οι συστηματικές ανασκοπήσεις που περιλαμβάνονται στη βάση δεδομένων της Cochrane (The Cochrane Database of Systematic Reviews) ως και το πιο πρόσφατο τεύχος (2011, τεύχος 7), στη θεματική υπο-ενότητα των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Οι περιλήψεις των μελετών ανασκοπήθηκαν και αξιολογήθηκαν από δύο ανεξάρτητους ερευνητές. Στην ανασκόπηση συμπεριλήφθησαν μόνο οι μελέτες σύμφωνα με τις οποίες η χρήση συγκεκριμένων φαρμακολογικών ή μη παρεμβάσεων στην κλινική πρακτική είναι λανθασμένη με βάση τα ως τώρα δεδομένα στη βιβλιογραφία.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Συνολικά βρέθηκαν 92 συστηματικές ανασκοπήσεις στη θεματική υπο-ενότητα των καρδιαγγειακών νοσημάτων, εκ των οποίων 2 έχουν αποσυρθεί (όπως φαίνεται στην εικόνα 1). Από τις 90 δημοσιευμένες ανασκοπήσεις, οι 52 (57,8%) κατέληξαν στο συμπέρασμα πως είτε δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα για ασφαλή συμπεράσματα, είτε πως τα ως τώρα δεδομένα δε συνηγορούν προς την ευρεία χρήση των φαρμακολογικών ή μη παρεμβάσεων στην κλινική πράξη (19 ανασκοπήσεις). Παρακάτω αναφέρονται και εξηγούνται αναλυτικά τα αποτελέσματα των συστηματικών ανασκοπήσεων όπου η χρήση συγκεκριμένων φαρμακολογικών παρεμβάσεων δεν υποστηρίζεται από τα ως τώρα δεδομένα:

1. Cabello JB, Burls A, Emparanza JI, Bayliss S, Quinn T. **Oxygen therapy for acute myocardial infarction.**⁷



Εικ.1. Διάγραμμα ροής.

Η χορήγηση O_2 σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου (OEM) αποτελεί συνηθισμένη κλινική πρακτική και περιλαμβάνεται στις πρόσφατες διεθνείς οδηγίες από το Αμερικανικό Κολλέγιο Καρδιολογίας (American College of Cardiology)⁸, το Βρετανικό Ίδρυμα Καρδιολογίας (British Heart Foundation)⁹ και τη Διεθνή Επιτροπή Αναζωογόνησης (International Liaison Committee on Resuscitation). Είναι αξιοσημείωτο πως αυτές οι συστάσεις έγιναν μετά τη δημοσίευση μιας συστηματικής ανασκόπησης μη τυχαιοποιημένων μελετών¹⁰ και μιας μη συστηματικής ανασκόπησης, όπου υπήρχαν στοιχεία για πιθανή επιδείνωση της μυοκαρδιακής ισχαιμίας κατά τη χορήγηση O_2 ¹¹. Στο πνεύμα αυτών των μελετών, οι πρόσφατες Ευρωπαϊκές οδηγίες δεν προτείνουν τη χορήγηση O_2 ως ρουτίνα σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο¹². Η πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση της Cochrane που δημοσιεύτηκε το 2010, ασχολείται με το ερώτημα αυτό και αναλύει 3 τυχαιοποιημένες μελέτες με συνολικά 387 ασθενείς. Λόγω του μικρού αριθμού ασθενών και θανατηφόρων συμβαμάτων, δεν μπορεί να εξαχθεί ασφαλές συμπέρασμα, καθώς βρέθηκε μη στατιστικά σημαντική αύξηση του σχετικού κινδύνου για θάνατο στους ασθενείς που χορηγήθηκε O_2 (RR=2,88, 95% CI 0,88-9.39).

2. Cordina J, Mead GE. **Pharmacological cardioversion for atrial fibrillation and flutter.**¹³

Η κολπική μαρμαρυγή προσβάλλει 1-2% του πληθυσμού και σχετίζεται με αυξημένη θνησιμότητα και αυξημένο κίνδυνο αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και περιφερικής εμβολής¹⁴. Οι δύο βασικές στρατηγικές για την αντιμετώπιση της κολπικής μαρμαρυγής και του κολπικού πτερυγισμού είναι ο έλεγχος ρυθμού (rhythm control) και ο έλεγχος συχνότητας (rate control). Ο έλεγχος του ρυθμού ή καρδιοανάταξη πραγματοποιείται είτε ηλεκτρικά είτε φαρμακευτικά. Βασικά μειονεκτήματα της φαρμακολογικής καρδιοανάταξης αποτελούν το υψηλό ποσοστό υποτροπής, περίπου 25-50% σε ένα χρόνο, και οι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων. Η συστηματική αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της φαρμακευτικής καρδιοανάταξης έγινε από την ανασκόπηση της Cochrane (αναθεωρημένη το 2009). Καταγράφηκαν δύο μελέτες, AFFIRM¹⁵ και PIAF¹⁶, που πληρούσαν τα κριτήρια επιλογής και έδειξαν στατιστικά σημαντικά αυξημένες μέρες νοσηλείας και υψηλότερα ποσοστά ανεπιθύμητων ενεργειών στην ομάδα όπου εφαρμόστηκε έλεγχος ρυθμού έναντι αυτής

που εφαρμόστηκε έλεγχος συχνότητας, χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά στους δείκτες ποιότητας ζωής. Συνολικά, δεν βρέθηκε διαφορά στην ολική θνησιμότητα ανάμεσα στις δύο παρεμβάσεις (95% CI 1,00-1, 31). Από την αναζήτηση μεταγενέστερης από την ανασκόπηση βιβλιογραφίας επί του θέματος, στην υποκατηγορία των ασθενών άνω των 60 ετών, αρκετές μελέτες έχουν δείξει πως ο έλεγχος ρυθμού δεν έχει προγνωστικό πλεονέκτημα έναντι του ελέγχου συχνότητας. Βέβαια, τα ως τώρα δεδομένα δεν επιτρέπουν τη γενίκευση αυτής της διαπίστωσης και σε νεότερους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή¹⁷.

3. Amsallem E, Kasparian C, Haddour G, Boissel J-P, Nony P. **Phosphodiesterase III inhibitors for heart failure**.¹⁸

Οι αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης III (PDIIs III) αποτέλεσαν τη δεκαετία του '90 μία πολύ ελκυστική κατηγορία φαρμάκων για τη θεραπεία των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια. Εντούτοις, το 1991 δημοσιεύτηκε η πρώτη τυχαioποιημένη κλινική δοκιμή με ικανή στατιστική ισχύ, που έδειξε 28% αύξηση της ολικής θνησιμότητας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια σταδίου III ή IV κατά NYHA υπό μιλρινόνη (PDI III), που προκάλεσε και την πρόωγη διακοπή της μελέτης¹⁹. Ακόμη, παρά τα θετικά αποτελέσματα των πρώτων μελετών με βεσναρινόνη (άλλο σκεύασμα της ίδιας κατηγορίας)²⁰, η μελέτη VEST το 1998 έδειξε δοσοεξαρτώμενη αύξηση της θνησιμότητας²¹. Για να συνοψίσει τα υπάρχοντα δεδομένα διεξήχθη η συστηματική ανασκόπηση της Cochrane (αναθεωρημένη το 2009), με πρωτεύον τελικό σημείο την ολική θνησιμότητα και δευτερεύοντα τελικά σημεία την ειδική θνησιμότητα ανά αιτία, την επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας, το έμφραγμα του μυοκαρδίου, την αρρυθμία και τον ίλιγγο. Σε σύγκριση με placebo, η θεραπεία με PDIIs συσχετίστηκε με στατιστικά σημαντική αύξηση της ολικής θνησιμότητας κατά 17% και στατιστικά σημαντική αύξηση της θνησιμότητας από καρδιακά αίτια, του αιφνίδιου θανάτου, της εμφάνισης αρρυθμίας και ίλιγγου. Επίσης, είναι αξιοσημείωτο πως η βλαβερή αυτή δράση των PDIIs δεν επηρεάζεται από τη συγχρόνηση ή μη αγγειοδιασταλτικών ουσιών, τη βαρύτητα της καρδιακής ανεπάρκειας ή το σκεύασμα ή τη δραστική ουσία PDI που χρησιμοποιείται.

4. Reyes PPA, Vallejo M. **Trypanocidal drugs for late stage, symptomatic Chagas disease (Trypanosoma cruzi infection)**.²²

Η λοίμωξη από το παράσιτο *Trypanosoma*

cruzi προκαλεί τη νόσο του Chagas. Η κλινική πορεία των ασθενών με νόσο του Chagas χαρακτηρίζεται από μία οξεία φάση, με αυτόματη ύφεση σε 6-8 εβδομάδες, και μία χρόνια ασυμπτωματική φάση διάρκειας 30-40 ετών. Περίπου 30% των ασθενών με χρόνια λοίμωξη εμφανίζει μη αναστρέψιμες βλάβες του μυοκαρδίου, που προκαλούν τη χαρακτηριστική καρδιομυοπάθεια Chagas. Η πιθανώς ωφέλιμη δράση των γνωστών αντι-τρυπανοσωμικών σκευασμάτων (νιτροφουραντοϊκών ή ημιδαζολικών) σε ασθενείς με καρδιομυοπάθεια Chagas αξιολογήθηκε στη συστηματική ανασκόπηση της Cochrane (αναθεωρημένη το 2008). Βρέθηκε μόνο μία διπλή-τυφλή τυχαioποιημένη μελέτη πάνω στο θέμα, που δεν έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά στη μείωση των αντισωμάτων έναντι του παρασίτου ανάμεσα στις ομάδες υπό βενζιδαζόλη, νιφουρτιμόξη και placebo. Επίσης, βρέθηκαν ακόμη 5 μη τυχαioποιημένες μελέτες που δεν αξιολογήθηκαν. Συμπερασματικά, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα που να υποστηρίζουν την ωφέλιμη δράση των γνωστών αντι-τρυπανοσωμικών σκευασμάτων (νιτροφουραντοϊκών ή ημιδαζολικών) σε ασθενείς με καρδιομυοπάθεια Chagas.

5. Chen H-S, Yang M, Liu J. **Corticosteroids for viral myocarditis**.²³

Η οξεία μυοκαρδίτιδα απαντάται σε όλες τις ηλικιακές ομάδες και είναι συνήθως ιογενούς αιτιολογίας, με πιο σπάνιες μορφές την αυτοάνοση και την ιδιοπαθή. Η συμβατική θεραπεία σε ασθενείς με μυοκαρδίτιδα περιλαμβάνει τη χορήγηση διγοξίνης, διουρητικών ή αγγειοδιασταλτικών, β-αποκλειστών και α-MEA σε περιπτώσεις συστολικής δυσλειτουργίας της καρδιάς, αντιαρρυθμική θεραπεία σε περιπτώσεις αρρυθμιών και αντιικών σκευασμάτων μόνο στα πρώτα στάδια της νόσου. Λόγω των αυτοάνοσων μηχανισμών που εμπλέκονται στην παθογένεια της ιογενούς μυοκαρδίτιδας, έχει προταθεί και η χορήγηση στεροειδών. Τα αποτελέσματα των υπαρχουσών μελετών είναι αντιφατικά. Η αμερικανική κλινική μελέτη για τη θεραπεία της μυοκαρδίτιδας (American Myocarditis Treatment Trial) δεν έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά στη βελτίωση του κλάσματος εξώθησης σε ασθενείς με οξεία μυοκαρδίτιδα ανάμεσα στην ομάδα υπό αζαθειοπρίνη / κυκλοσπορίνη και πρεδνιζολόνη σε σύγκριση με την ομάδα placebo και την ομάδα υπό συμβατική θεραπεία²⁴. Αν και υπήρχαν μελέτες που έδειξαν ευνοϊκά αποτελέσματα από τη χρήση των στεροειδών^{25,26}, καμία μελέτη δε πληρούσε τα ποιοτικά

κριτήρια για την ένταξη στη συστηματική ανασκόπηση της Cochrane του 2009 (κυρίως λόγω ελλείψεως ή μη ορισμού της ιογενούς περικαρδίτιδας και προβλημάτων στην τυχαιοποίηση). Έτσι, η ανασκόπηση αναδεικνύει την ανάγκη τυχαιοποιημένων μελετών πάνω στο θέμα. Από την αναζήτηση της πιο πρόσφατης από την ανασκόπηση βιβλιογραφίας προκύπτει πως έχει δημοσιευθεί μία μόνο τυχαιοποιημένη μελέτη (με αμφίβολη ποιότητα τυχαιοποίησης) πάνω στο θέμα, σε παιδιατρικό πληθυσμό, που έδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση του κλάσματος εξώθησης στην ομάδα υπό πρεδνιζολόνη²⁷.

6. Robinson J, Hartling L, Vandermeer B, Klassen TP. **Intravenous immunoglobulin for presumed viral myocarditis in children and adults.**²⁸

Κατά το χρονικό διάστημα 1994-2002 δημοσιεύτηκαν αρκετές περιγραφές περιστατικών και σειρών ασθενών με οξεία μυοκαρδίτιδα και εντυπωσιακή απάντηση στην ενδοφλέβια χορήγηση ανοσοσφαιρίνης (IVIG)²⁹⁻³³. Ως αποτέλεσμα, η χορήγηση ενδοφλέβιας ανοσοσφαιρίνης στους ασθενείς αυτούς ήταν συχνή στην καθημερινή πρακτική. Ωστόσο, μία τυχαιοποιημένη μελέτη από τους McNamara et al. το 2001 σε 62 ασθενείς δεν έδειξε διαφορά ανάμεσα στις 2 παρεμβάσεις (2 g/kg i.v.IgG versus 0.1% αλβουμίνη)³⁴. Με βάση αυτό το αποτέλεσμα, η συστηματική ανασκόπηση της Cochrane (2010) δεν υποστηρίζει τη χορήγηση ενδοφλέβιας ανοσοσφαιρίνης με μυοκαρδίτιδα, πιθανώς ιογενούς αιτιολογίας, τονίζοντας την ανάγκη για περαιτέρω τυχαιοποιημένες μελέτες.

7. Cilliers A, Manyemba J, Saloojee H. **Anti-inflammatory treatment for carditis in acute rheumatic fever.**³⁵

Ο ρευματικός πυρετός παραμένει σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας, ιδίως στον αναπτυσσόμενο κόσμο³⁶. Η αντιβιοτική θεραπεία της στρεπτοκοκκικής φαρυγγίτιδας και η αντιβιοτική προφύλαξη αποτελούν καθιερωμένες και αποτελεσματικές πρακτικές για την πρόληψη της εμφάνισης και των υποτροπών του. Εντούτοις, δεν υπάρχει συμφωνία για την ενδεδειγμένη αντιμετώπιση της οξείας καρδίτιδας με στόχο των περιορισμό των επιπλοκών της. Στις χρησιμοποιούμενες πρακτικές περιλαμβάνεται η ξεκούραση στο κρεβάτι και η χορήγηση αντι-φλεγμονωδών σκευασμάτων, όπως τα στεροειδή, η ασπιρίνη και η ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη. Αμφιλεγόμενος παρέμεινε μέχρι τη διεξαγωγή της συστηματικής ανασκόπησης της Cochrane, ο ρόλος των στεροειδών

και της ενδοφλέβιας ανοσοσφαιρίνης. Με βάση την ανασκόπηση αυτή, δεν υπάρχουν στοιχεία που να αποδεικνύουν ωφέλιμη δράση των στεροειδών ή της ενδοφλέβιας ανοσοσφαιρίνης στην πρόληψη ή μείωση των επιπλοκών της καρδιακής νόσου σε ασθενείς με ρευματικό πυρετό.

8. Robertson-Malt S, Afrane B, Elbarbary M. **Prophylactic steroids for pediatric open heart surgery.**³⁷

Αν και υπάρχει αρκετή βιβλιογραφία που στηρίζει την ωφέλιμη δράση των στεροειδών ως προφυλακτική θεραπεία σε παιδιατρικά χειρουργεία ανοικτής καρδιάς^{38,39,40} άλλες μελέτες υποστηρίζουν πως η χορήγηση στεροειδών δεν μπορεί να αποτρέψει την εμφάνιση SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome), ενώ ενέχει τον κίνδυνο σημαντικών επιπλοκών⁴¹. Ακόμη, δεν έχει διευκρινιστεί η ενδεδειγμένη επιλογή στεροειδούς (αλατο- ή γλυκο-κορτικοστεροειδές) και το δοσολογικό σχήμα επιλογής. Η συστηματική ανασκόπηση της Cochrane προσπάθησε να δώσει απαντήσεις στα ερωτήματα αυτά, αναλύοντας 4 τυχαιοποιημένες μελέτες. Στην ανασκόπηση, η ολική θνητότητα δεν ήταν δυνατό να υπολογιστεί, λόγω ελλείψεων στοιχείων των χρησιμοποιούμενων αναφορών. Έδειξε μικρή υπεροχή της προφυλακτικής χρήσης κορτικοστεροειδών στη μείωση της παραμονής στην εντατική μονάδα, της θερμοκρασίας σώματος και της διάρκειας παραμονής στο μηχανικό αερισμό [(95% CI) -0,50 ώρες (-1,41 to 0,41), -0,20°C (-1,16 to 0,77) και -0,63 ώρες (-4,02 to 2,75), αντίστοιχα].

9. Gabriel Sanchez R, Sanchez Gomez LM, Carmona L, Roqué i Figuls M, Bonfill Cosp X. **Hormone replacement therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women.**⁴²

Οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου από τις νεότερες γυναίκες. Η ηλικία της εμμηνόπαυσης, ένα μέτρο της έκθεσης σε ενδογενή οιστρογόνα, είναι απόλυτος προγνωστικός δείκτης της θνησιμότητας από καρδιαγγειακά νοσήματα⁴³ και είναι εύλογο ότι τα εξωγενή οιστρογόνα θα μπορούσαν να είναι καρδιοπροστατευτικά⁴⁴. Γι' αυτό το λόγο η μετεμμηνοπαυσιακή ορμονική θεραπεία υποκατάστασης χρησιμοποιήθηκε ευρέως για ένα διάστημα με σκοπό την πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων στις γυναίκες⁴⁵. Υπάρχουν αρκετές έρευνες παρατήρησης που κατέδειξαν ότι η ορμονική θεραπεία υποκατάστασης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες προστατεύει από τα καρδιαγγεια-

κά νοσήματα^{46,47}. Όμως, παρά τις ενδείξεις αυτές από έρευνες παρατήρησης για καρδιοπροστατευτική δράση της χορήγησης εξωγενών οιστρογόνων, η αποτελεσματικότητα της ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης για την πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων σε μη επιλεγμένες γυναίκες παρέμενε ασαφής. Ήταν δύσκολο να ερμηνευτούν οι ενδείξεις από τις έρευνες παρατήρησης λόγω διαφορών ως προς τις χρησιμοποιούμενες ορμόνες, τη δοσολογία και τον τρόπο χορήγησης, αλλά κυρίως εξαιτίας του γεγονότος ότι οι γυναίκες που ήταν πρόθυμες να λάβουν ορμόνες μετά την εμμηνόπαυση, ήταν πιθανό να διαφέρουν σημαντικά από αυτές που δεν το επέλεξαν. Αυτό μπορεί να έδρασε συγχυτικά πάνω στις εκτιμήσεις της επίδρασης της ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης⁴⁸, όπως και να προσέθεσε στο γενικό φαινόμενο της υγιούς κοόρτης⁴⁹. Υπήρχαν έρευνες που έδειξαν ότι το καρδιαγγειακό προφίλ βελτιωνόταν με τη χορήγηση ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης, χωρίς όμως να διευκρινίζεται αν αυτό οδηγούσε και σε χαμηλότερη θνησιμότητα από καρδιαγγειακά αίτια, ενώ ταυτόχρονα υπήρχαν και ανεπιθύμητες ενέργειες^{50,51}. Την ίδια περίοδο, η πρώτη τυχαioποιημένη κλινική δοκιμή καταδείκνυε ότι γυναίκες διαγνωσμένες με καρδιαγγειακά προβλήματα δεν είχαν κανένα όφελος από την ορμονική θεραπεία υποκατάστασης⁵². Η πρώτη τυχαioποιημένη δοκιμή που αφορούσε στην προληπτική μετεμμηνοπαυσιακή ορμονική υποκατάσταση, διακόπηκε από την επιτροπή ελέγχου ασφάλειας, καθώς παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος επιθετικού καρκίνου του μαστού στις γυναίκες που λάμβαναν ορμονική θεραπεία υποκατάστασης⁵³. Η συστηματική ανασκόπηση της Cochrane συμπεριέλαβε τυχαioποιημένες κλινικές δοκιμές, οι οποίες συνέκριναν την ορμονική θεραπεία υποκατάστασης με ομάδες ελέγχου (με placebo ή άνευ θεραπείας) σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με διάρκεια παρακολούθησης τουλάχιστον 6 μήνες και καταγραφή εκβάσεων καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Οι εκβάσεις χωρίστηκαν σε πρωτογενείς (θάνατο από οποιαδήποτε αιτία, θάνατο οφειλόμενο σε καρδιαγγειακά συμβάματα, μη θανατηφόρο οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, στηθάγχη) και δευτερογενείς (πνευμονική εμβολή, φλεβική θρομβοεμβολή). Για καμία από τις εκβάσεις που μελετήθηκαν δεν ανιχνεύθηκε προστατευτική επίδραση της ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης.

10. Mart -Carvajal AJ, Solà I, Lathyris D,

Salanti G. **Homocysteine lowering interventions for preventing cardiovascular events.**⁵⁴

Στους μείζονες προδιαθεσικούς παράγοντες για την ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου συμπεριλαμβάνονται το κάπνισμα, η υπέρταση, η υπεργλυκαιμία, οι διαταραχές των λιπιδίων, η παχυσαρκία και η έλλειψη φυσικής άσκησης⁵⁵. Υπάρχουν, όμως, και άλλοι παράγοντες κινδύνου, οι οποίοι ονομάζονται αναδυόμενοι ή νέοι παράγοντες κινδύνου. Ένας από αυτούς τους αναδυόμενους παράγοντες κινδύνου είναι και τα επίπεδα της ολικής κυκλοφορούσας ομοκυστεΐνης (tHcy)⁵⁶. Η ομοκυστεΐνη είναι ένα αμινοξύ και διάφορες μελέτες παρατήρησης έχουν καταδείξει ότι η ολική κυκλοφορούσα ομοκυστεΐνη είναι παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου^{57,58}. Έχουν περιγραφεί παθοφυσιολογικά μονοπάτια, σύμφωνα με τα οποία η tHcy μπορεί να προκαλέσει βλάβη στα ενδοθηλιακά κύτταρα και να οδηγήσει σε αθηροσκλήρωση^{59,60}. Οι βιταμίνες του συμπλέγματος Β είναι απαραίτητες για τη διαμόρφωση, την έκκριση ή και τα δύο βήματα στο μεταβολικό μονοπάτι της tHcy^{61,62}. Αρκετές έρευνες έχουν καταδείξει ότι η υποκατάσταση με βιταμίνες Β συμπλέγματος μειώνει τα επίπεδα της tHcy^{63,64} αν και υπάρχει αμφιβολία για το αν η συσχέτιση tHcy και κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου είναι ισχυρή. Σύμφωνα με το National Institute of Health του Υπουργείου Υγείας των ΗΠΑ, οι ετήσιες πωλήσεις συμπληρωμάτων στις ΗΠΑ ανέρχονται στα 23 δισεκατομμύρια δολάρια, από τα οποία ένα μεγάλο μέρος σε βιταμίνες⁶⁵. Δυστυχώς, δεν είναι γνωστό τι ποσοστό αυτών λαμβάνεται για τον ειδικό σκοπό της μείωσης της tHcy. Η συστηματική ανασκόπηση της Cochrane είχε ως σκοπό να καθορίσει αν οι παρεμβάσεις μείωσης της tHcy με και χωρίς προϋπάρχουσα καρδιαγγειακή νόσο είναι αποτελεσματικές για την πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων και της θνησιμότητας και αν είναι ασφαλείς για την πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Η ανασκόπηση αυτή των παρεμβάσεων μείωσης της tHcy με βιταμίνες Β για την πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων βασίστηκε σε 8 τυχαioποιημένες κλινικές δοκιμές (24.210 συμμετέχοντες) αξιολογώντας τις βιταμίνες Β6, Β9 ή Β12, μόνες ή σε συνδυασμούς, σε οποιαδήποτε δόση, συγκρινόμενες με placebo ή με τη συμβατική φροντίδα. Η κριτική τους αξιολόγηση δεν υποστηρίζει τη χρήση αυτών των παρεμβάσεων. Δεν βρέθηκε σημαντική διαφορά στην επίπτωση του εμφράγματος του μυοκαρδίου (θανατη-

φόρο ή μη, στο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, στα επεισόδια ασταθούς στηθάγχης ή στη θνησιμότητα από οποιαδήποτε αιτία. Δεν φαίνεται κανένα όφελος από τις παρεμβάσεις αυτές για την πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων τόσο σε προϋπάρχουσα καρδιαγγειακή νόσο ή σε κίνδυνο αυτής, κάτι που κάνει αδικαιολόγητη τη συνταγογράφηση τους.

11. Dieleman JM, van Paassen J, van Dijk D, Arbous MSesmu, Kalkman CJ, Vandenbroucke JP, van der Heijden GJ, Dekkers OM. **Prophylactic corticosteroids for cardiopulmonary bypass in adults.**⁶⁶

Εκατομμύρια καρδιολογικών παρεμβάσεων λαμβάνουν χώρα σε ολόκληρο τον κόσμο. Εξ αυτών, 30-40% αφορά σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, κυρίως για επαναγγείωση ή ως θεραπεία για βαλβιδοπάθειες⁶⁷. Η ανάπτυξη της καρδιοπνευμονικής παράκαμψης στις αρχές της δεκαετίας του 1950 αποτέλεσε επανάσταση για την καρδιοχειρουργική⁶⁸. Η δυνατότητα της καταστολής της καρδιακής δραστηριότητας διατηρώντας τη συστηματική κυκλοφορία μηχανικά, έκανε δυνατές τις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις⁶⁹. Παρόλα αυτά, η εξωσωματική κυκλοφορία προκαλεί σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους απόκρισης⁷⁰, το οποίο σχετίζεται με πυρετό, διαταραγμένη ανταλλαγή αερίων, αγγειοδιαστολή, μυοκαρδιακή καταπληξία, νεφρική ανεπάρκεια, ακόμα και πολυοργανική δυσλειτουργία^{70,71}. Κατά τις περασμένες δεκαετίες, αρκετές έρευνες έχουν διερευνήσει τη συσχέτιση της συστηματικής φλεγμονώδους απόκρισης με τις μείζονες επιπλοκές μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. Έτσι, η χορήγηση αντιφλεγμονωδών παραγόντων έχει προταθεί ως ευεργετική για να μετριαστεί η συστηματική φλεγμονώδης απόκριση και, συνεπώς, και οι μείζονες επιπλοκές των καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων⁷². Οι κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικάνικης Καρδιολογικής Εταιρείας συνηγορούν υπέρ της προφυλακτικής ενδοφλέβιας χορήγησης κορτικοστεροειδών⁷² (μία ή δύο δόσεις dexamethasone ή methylprednisolone) πριν την έναρξη της καρδιοπνευμονικής παράκαμψης. Η χρήση, όμως, των κορτικοστεροειδών έχει σοβαρές πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες, μερικές από τις οποίες μπορούν να οδηγήσουν σε αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα⁷³. Επί του παρόντος, η χρήση των κορτικοστεροειδών στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις αποτελεί τον κανόνα σε πλήθος ευρωπαϊκών χωρών⁷⁴, ενώ στις ΗΠΑ ελάχιστα καρδιο-

χειρουργικά κέντρα χρησιμοποιούν κορτικοστεροειδή στην περιεγχειρητική περίοδο. Η συστηματική ανασκόπηση της Cochrane είχε ως στόχο να υπολογίσει πως επιδρά η χρήση των κορτικοστεροειδών κατά την καρδιοπνευμονική παράκαμψη πάνω στη θνησιμότητα, στις καρδιακές επιπλοκές, στις πνευμονικές επιπλοκές, καθώς και σε δευτερεύουσες εκβάσεις και στις προκαλούμενες από τα κορτικοστεροειδή επιπλοκές. Σε αυτήν τη μετανάλυση της επίδρασης της προφυλακτικής χορήγησης κορτικοστεροειδών στους ενήλικους καρδιοχειρουργικούς ασθενείς συμπεριλήφθηκαν 54 τυχαιοποιημένες μελέτες. Δε φάνηκε να υπάρχει προστατευτική δράση των κορτικοστεροειδών όσον αφορά στη θνησιμότητα (OR=1,12, 95% CI 0,65-1,92), τις καρδιακές επιπλοκές (OR=0,95, 95% CI 0,57-1,60) και τις πνευμονικές επιπλοκές (OR=0,83, 95% CI 0,49-1,40). Επίσης, εμφανίστηκε αυξημένος κίνδυνος πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών των κορτικοστεροειδών, όπως λοίμωξη, διαταραγμένη επούλωση τραύματος, γαστρεντερική εξέλκωση ή αιμορραγία. Από τις δευτερεύουσες εκβάσεις, μόνο ο κίνδυνος κολπικής μαρμαρυγής και οι μέρες νοσηλείας στη μονάδα εντατικής φροντίδας φάνηκαν να ελαττώνονται. Επίσης, καμία δοσοεξαρτώμενη επίδραση των κορτικοστεροειδών στις μετρούμενες εκβάσεις δεν ήταν δυνατόν να καταδειχθεί. Η παρούσα μετανάλυση δεν κατέδειξε προφυλακτική επίδραση των κορτικοστεροειδών και δεν δικαιολογεί την προτροπή της Αμερικάνικης Καρδιολογικής Εταιρείας για ελεύθερη χρήση κορτικοστεροειδών στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, με σκοπό τη μείωση των επιπλοκών από αυτές.

12. Li J, Zhang Q, Zhang M, Egger M. **Intravenous magnesium for acute myocardial infarction.**⁷⁵

Καθοριστικός παράγοντας της θνησιμότητας και νοσηρότητας του εμφράγματος του μυοκαρδίου είναι το μέγεθος του εμφράγματος. Πολλοί πρώτοι θάνατοι οφείλονται σε κοιλιακή μαρμαρυγή, αλλά σε ασθενείς που επιβιώνουν τις πρώτες ώρες, η έκβαση εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την έκταση της μυοκαρδιακής βλάβης. Το μαγνήσιο λειτουργεί, πιθανόν, ως ανόργανος αναστολέας των διαύλων ασβεστίου και έχουν προταθεί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί σύμφωνα με τους οποίους μπορεί να επιδρά ευεργετικά στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου⁷⁶. Σε μερικές χώρες το μαγνήσιο χορηγείται ενδοφλέβια σε ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου με σκοπό να περιορίσει

τη βλάβη στον καρδιακό μυ, να προλάβει σοβαρές αρρυθμίες και να μειώσει τον κίνδυνο θανάτου. Αρκετές μικρές δοκιμές φαινόταν να υποστηρίζουν την πρακτική αυτή. Αμφισβήτηση προέκυψε το 1995, όταν μία μεγάλη άρτια σχεδιασμένη κλινική δοκιμή με 58.050 συμμετέχοντες δεν κατέδειξε κάποια ευεργετική επίδραση του ενδοφλεβίως χορηγούμενου μαγνησίου σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, κάτι που ήρθε σε αντίθεση με προηγούμενες μεταanalύσεις και τις προγενέστερες μικρότερες δοκιμές. Η Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία στις κατευθυντήριες οδηγίες του 2010 για την καρδιοπνευμονική ανάνηψη και την επείγουσα καρδιαγγειακή φροντίδα συνιστά την ενδοφλέβια bolus χορήγηση 1-2g μαγνησίου (MgSO_4)⁷⁷. Η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία στις κατευθυντήριες οδηγίες της του 2008 για τη διαχείριση του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου σε ασθενείς με εμμένουσα ανάσπαση του κύματος ST, αναφέρει ότι η χρήση του μαγνησίου δεν είναι ιδανική και δεν υπάρχει ένδειξη χορήγησής του⁷⁸. Η συστηματική ανασκόπηση της Cochrane συμπεριέλαβε 26 κλινικές δοκιμές, που τυχαιοποιημένα είχαν χωρίσει ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου σε δύο ομάδες, από τις οποίες η μία λάμβανε ενδοφλέβια μαγνήσιο, ενώ η άλλη λάμβανε placebo. Τα αποτελέσματα των μελετών ήταν αντικρουόμενα. Η ενδοφλέβια χορήγηση μαγνησίου φάνηκε να μειώνει την επίπτωση των σοβαρών αρρυθμιών (κοιλιακή μαρμαρυγή OR=0,88, 95% CI 0,81-0,96), αλλά να αυξάνει την επίπτωση της σοβαρής υπότασης (OR=1.13, 95% CI 1,09-1,19), της βραδυκαρδίας (OR=1,49, 95% CI 1,26-1,77) και των εξάψεων. Δεν υπήρχε καμία διαφορά στην επίδραση της καρδιογενούς καταπληξίας ανάμεσα στις δύο ομάδες. Υπήρξαν και αβέβαια αποτελέσματα στη διαστρωματωμένη ανάλυση, όσον αφορά στην πρώιμη θνησιμότητα, όπως η επίδραση της χορήγησης μικρής δόσης μαγνησίου <75 mmol (OR=0,59, 95% CI 0,56-0,94) και η χορήγηση μαγνησίου σε ασθενείς που δεν έλαβαν θεραπεία θρομβόλυσης (OR=0,73, 95% CI 0,56-0,94). Η παρούσα μεταανάλυση καταλήγει στο συμπέρασμα ότι εφόσον χορηγούνται αποτελεσματικές θεραπείες (ασπιρίνη, β-blockers), δεν πρέπει να δίνεται έμφραση στην ενδοφλέβια χορήγηση μαγνησίου για την αντιμετώπιση του εμφράγματος του μυοκαρδίου.

13. Bennett MH, Lehm JP, Jepson N. **Hyperbaric oxygen therapy for acute coronary syndrome.**⁷⁹

Το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και η ασταθής στηθάγχη, οι οξείες δηλαδή καρδιακές προ-

σβολές, αναφέρονται μαζί ως οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ACS). Το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο είναι συχνό και μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές επιπλοκές, συμπεριλαμβανομένου του θανάτου. Η υπερβαρική οξυγονοθεραπεία είναι συμπληρωματική θεραπεία, η οποία έγκειται στη χορήγηση 100% οξυγόνου σε πίεση μεγαλύτερη της ατμοσφαιρικής (>1 atm) και συμπεριλαμβάνει την τοποθέτηση του ασθενούς σε αεροστεγή θάλαμο, την αύξηση της πίεσης στο εσωτερικό του θαλάμου και τη χορήγηση 100% οξυγόνου για εισπνοή. Με αυτόν τον τρόπο πιστεύεται ότι είναι πιθανό να μεταφέρεται στους ιστούς μεγαλύτερη μερική πίεση οξυγόνου. Έχει προταθεί ότι η χρήση της υπερβαρικής οξυγονοθεραπείας στο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να αυξήσει την παροχή οξυγόνου στην πάσχουσα καρδιά, σε μία προσπάθεια να περιορίσει την έκταση του ισχαιμικού καρδιακού μυ. Βασίζεται, δηλαδή, στο επιχείρημα ότι το μυοκάρδιο βρίσκεται σε υποξία και ότι η υπερβαρική οξυγονοθεραπεία μπορεί να αναστρέψει την υποξία σε περιοχές που αιματώνονται οριακά. Η υπερβαρική οξυγονοθεραπεία δεν αποτελεί πρακτική ρουτίνας για τη θεραπεία του οξέος στεφανιαίου συνδρόμου. Η Ευρωπαϊκή Επιτροπή για την υπερβαρική ιατρική (ECHM) δεν έχει ακόμα πραγματοποιήσει συνάντηση για τον καθορισμό της συμφωνίας (consensus conference) ως προς τη χρήση του υπερβαρικού οξυγόνου στη θεραπεία του οξέος στεφανιαίου συνδρόμου⁸⁰. Ούτε και η Εταιρεία Υποθαλάσσιας και Υπερβαρικής Ιατρικής (UHMS) έχει συμπεριλάβει μέχρι σήμερα στις ενδείξεις της υπερβαρικής οξυγονοθεραπείας το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο⁸¹. Η συστηματική ανασκόπηση της Cochrane βασίστηκε σε πέντε μελέτες. Η έκταση της μυοκαρδιακής βλάβης ήταν μικρότερη μετά από υπερβαρική οξυγονοθεραπεία, όπως φάνηκε από τη μικρότερη αύξηση των μυοκαρδιακών ενζύμων στο αίμα (MD 493 IU, $p=0,005$) και το καλύτερο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας (MD 5.5%, $p=0,001$). Υπήρχε τάση προς, αλλά όχι σημαντική, μείωση στον κίνδυνο θανάτου μετά από υπερβαρική οξυγονοθεραπεία (RR=0,63, 95%CI 0,38-1,03, $p=0,07$). Υπήρξαν ενδείξεις από μεμονωμένες μελέτες ότι υπήρχε μείωση στον κίνδυνο δυσμενών στεφανιαίων συμβαμάτων (RR=0,12, 95% CI 0,02-0,85, $p=0,03$; NNT 4, 95% CI 3-10), όπως και στον κίνδυνο αρρυθμιών (RR=0,59, 95% CI 0,39-0,89, $p=0,01$; NNT 6, 95% CI 3-24), καθώς και στη μείωση του χρόνου ανακούφισης από τον πόνο (MD 353 min,

95% CI 219-488, $p < 0.00001$). Η παρούσα ανασκόπηση καταλήγει στο συμπέρασμα πως παρόλο που υπάρχουν κάποιες ενδείξεις ότι η υπερβαρική οξυγονοθεραπεία μπορεί να βελτιώνει επιμέρους δείκτες της πορείας του οξέος στεφανιαίου συνδρόμου, αυτές δεν μπορούν να δικαιολογήσουν τον καθορισμό της υπερβαρικής οξυγονοθεραπείας ως θεραπείας ρουτίνας για το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο.

14. Hooper L, Harrison RA, Summerbell CD, Moore H, Worthington HV, Ness A, Capps N, Davey Smith G, Riemersma R, Ebrahim S. **Omega 3 fatty acids for prevention and treatment of cardiovascular disease.**⁸²

Από τη στιγμή που προτάθηκε ότι το χαμηλό ποσοστό θνησιμότητας από ισχαιμική καρδιοπάθεια στους Εσκιμώους της Γροιλανδίας οφείλεται στην άφθονη λήψη Ω3 λιπαρών οξέων με τη διατροφή τους⁸³, έχει υπάρξει ιδιαίτερο ενδιαφέρον για τον προστατευτικό ρόλο και τον πιθανό μηχανισμό δράσης των θαλάσσιων ακόρεστων λιπαρών. Υπάρχουν αρκετοί προτεινόμενοι μηχανισμοί του προστατευτικού ρόλου των Ω3 λιπαρών οξέων. Δεδομένου, όμως, ότι τα περισσότερα Ω3 λιπαρά λαμβάνονται με τη μορφή λιπαρών ψαριών ή λίπους ψαριών σε κάψουλες, η αναφορά μεγάλης περιεκτικότητας διάφορων τοξικών παραγώγων, όπως ο υδράργυρος, οι διοξίνες, τα πολυχλωριωμένα διφαινύλια (PCBs) στα λιπαρά ψάρια και στο λίπος των ψαριών, δημιουργεί ανησυχία για τις βλαπτικές επιδράσεις της λήψης των σκευασμάτων αυτών⁸⁴. Η λήψη σκευασμάτων από λιπαρά ψαριών αυξήθηκε κατά 44% από το 1992 έως το 1997 στο Ηνωμένο Βασίλειο⁸⁵, καθώς επιδημιολογικές μελέτες υποστήριζαν τη σχέση μεταξύ υψηλής πρόσληψης Ω3 λιπαρών οξέων και χαμηλότερων ποσοστών καρδιοαγγειακής νόσου⁸⁶. Η συστηματική ανασκόπηση της Cochrane συμπεριέλαβε σαράντα οκτώ τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές και σαράντα μία αναλύσεις κοόρτης. Τα αποτελέσματα των κλινικών δοκιμών δεν έδειξαν μείωση του κινδύνου της ολικής θνησιμότητας ή των καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε όσους λάμβαναν Ω3 λιπαρά. Ακόμα, δεν φάνηκε σημαντική διαφορά και μεταξύ των Ω3 λιπαρών οξέων ζωικής ή φυτικής προέλευσης. Τόσο οι κλινικές δοκιμές, όσο και οι μελέτες κοόρτης δεν κατέδειξαν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου με την αυξημένη λήψη Ω3 λιπαρών οξέων. Η ανασκόπηση καταλήγει στο συμπέρασμα πως δεν υπάρχουν ικανοποιητικές ενδείξεις ώστε να παροτρυνθούν όσοι λαμβάνουν Ω3 λιπαρά να διακόψουν τη χρή-

ση τους, όπως, επίσης, και ότι χρειάζονται καλά σχεδιασμένες, υψηλής ποιότητας κλινικές δοκιμές, ώστε να μπορεί να προταθεί η προστατευτική δράση των Ω3 λιπαρών οξέων, όσον αφορά στα καρδιαγγειακά νοσήματα.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Παρά τη διενέργεια πλήθους μελετών, που αναζητούν τη βέλτιστη θεραπευτική ή προληπτική παρέμβαση, η δημιουργία νέας γνώσης είναι πιο πολύπλοκη διαδικασία. Αυτό συμβαίνει γιατί δεν αρκεί να γίνονται μελέτες, αλλά πρέπει να διενεργούνται καλά σχεδιασμένες μελέτες, των οποίων τα αποτελέσματα θα συνδυάζονται. Αλλά ακόμα και όταν γίνεται αυτό, δε μεταφράζεται σε άμεση εφαρμογή της νέας γνώσης στην κλινική πράξη. Οι κατευθυντήριες οδηγίες από τους εκάστοτε οργανισμούς θα πρέπει να κατευθύνουν τον κλινικό γιατρό σύμφωνα με την τρέχουσα βιβλιογραφία, αλλά αυτό δεν θα πρέπει να υποσκελίζει τη χρησιμότητα της κλινικής εμπειρίας. Αν επιτευχθεί ισορροπία ανάμεσα σε αυτές τις συνιστώσες, θα μπορέσουν να ελαττωθούν τα λάθη που οφείλονται στη λανθασμένη επιλογή θεραπευτικής ή διαγνωστικής παρέμβασης.

ABSTRACT

Stardeli T, Gavrilaki E, Karakioulakis G. The role of evidence-based medicine in the treatment of cardiovascular diseases: a systematic review. Hell Iatr 2012, 78: 40-51.

Medical errors constitute a multidimensional problem of patient safety and health-system reliability. Evidence-based medicine has been suggested as a possible way of minimizing medical errors. The objective of the current systematic review is to determine the role of evidence-based medicine in the treatment of cardiovascular diseases, a broad spectrum of diseases severely affecting public health. In this systematic review, we included 19 systematic reviews of the Cochrane database, which did not support the use of certain pharmacological or non-pharmacological intervention. Based on our results, we conclude that evidence-based medicine is a useful tool, able to cease traditional interventions with no clear benefit and to systematically evaluate new interventions, which are often empirically used. Thus, evidence-based medicine could be used in order to minimize medical errors, due to inappropriate choice of diagnostic or therapeutic intervention.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Brownson R, Baker E, Leet T, Gillespie K. The need for evidence-based public health in evidence based public health. Oxford University Press; 1993.
2. Adhikari N. Medical harm and patient safety- II: Medication errors. J Nepal Paedtr Soc 2011, 31: 75-9.
3. Freddi G, Romàn-Pumar J. Evidence-based medicine: what it can and cannot do. Ann Ist Super Sanità 2011, 47: 22-5.
4. Croft P, Malmivaara A, van Tulder M. The pros and cons of evidence-based medicine. Spine Publish 2011, 36: E1121-5.
5. WHO. Fact sheet N°317 January 2011
6. <http://www.cochrane.org>
7. Cabello JB, Burls A, Emparanza JJ, Bayliss S, Quinn T. Oxygen therapy for acute myocardial infarction. Cochrane Database Syst Rev 2010, 6: CD007160.
8. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction-executive summary: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association. Circulation 2004, 110: 588-636.
9. Randerson A. Medical researcher queries use of oxygen to treat heart attacks. The Guardian 5th March 2007.
10. Nicholson C. A systematic review of the effectiveness of oxygen in reducing acute myocardial ischaemia. J Clin Nurs 2004, 13: 996-1007.
11. Beasley R, Aldington S, Weatherall M, Robinson G, McHaffie D. Oxygen therapy in myocardial infarction: An historical perspective. J R Soc Med 2007, 100: 130-3.
12. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Eur Heart J 2007, 28: 1598-660.
13. Mead GE, Elder AT, Flapan AD, Kelman A. Electrical cardioversion for atrial fibrillation and flutter. Cochrane Database Syst Rev 2005, 3: CD002903.
14. Khand AU, Rankin AC, Kaye GC, Cleland JGF. Systematic review of the management of atrial fibrillation in patients with heart failure. Eur Heart J 2000, 21: 614-32.
15. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2002, 347: 1825-33.
16. Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation-pharmacological intervention in atrial fibrillation (PIAF): a randomised trial. Lancet 2000, 356: 1789-94.
17. Wasmer K, Eckardt L. Management of atrial fibrillation around the world: a comparison of current ACCF/ AHA/HRS, CCS, and ESC guidelines. Europace 2011, 13: 1368-74.
18. Amsallem E, Kasparian C, Haddour G, Boissel JP, Nony P. Phosphodiesterase III inhibitors for heart failure. Cochrane Database Syst Rev 2005, 1: CD002230.
19. Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, et al. for the PROMISE Study Research Group. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. N Engl J Med 1991, 325:1468-75.
20. Feldman AM, Baughman KL, Lee WK, et al. Usefulness of OPC-8212, a quinolinone derivative, for chronic congestive heart failure in patients with ischemic heart disease or idiopathic dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol 1991, 68: 1203-10.
21. Cohn JN, Goldstein SO, Greenberg BH, et al. A dose-dependent increase in mortality with vesnarinone among patients with severe heart failure. Vesnarinone Trial Investigators. N Engl J Med 1998, 339: 1810-6.
22. Reyes PA, Vallejo M. Trypanocidal drugs for late stage, symptomatic Chagas disease (Trypanosoma cruzi infection). Cochrane Database Syst Rev 2005, 4: CD004102.
23. Chen H, Liu J, Yang M. Corticosteroids for viral myocarditis. Cochrane Database Syst Rev 2006, 4: CD004471.
24. Mason JW. Immunopathogenesis and treatment of myocarditis: the United States Myocarditis Treatment Trial. J Card Fail 1996, 2: S173-7.
25. Maisch B, Herzum M, Hufnagel G, et al. Immunosuppressive treatment in auto-reactive myocarditis results from a placebo-controlled trial. Postgrad Med J 1994, 70: S29-34.
26. Mason JW, O'Connell JB, Herskowitz A, et al. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. The Myocarditis Treatment Trial Investigators. N Engl J Med 1995, 333: 269-75.
27. Aziz KU, Patel N, Sadullah T, Tasneem H, Thawarani H, Talpur S. Acute viral myocarditis: role of immunosuppression: a prospective randomised study. Cardiol Young 2010, 20: 509-15.
28. Robinson J, Hartling L, Vandermeer B, Crumley E, Klassen TP. Intravenous immunoglobulin for presumed viral myocarditis in children and adults. Cochrane Database Syst Rev 2005, 1: CD004370.
29. Drucker NA, Colan SD, Lewis AB, et al. Gamma-globulin treatment of acute myocarditis in the pediatric population. Circulation 1994, 89: 252-7.
30. McNamara DM, Rosenblum WD, Janosko KM, et al. Intravenous immune globulin in the therapy of myocarditis and acute cardiomyopathy. Circulation 1997, 95(11): 2476-8.
31. Takeda Y, Yasuda S, Miyazaki S, Daikoku S, Nakatani S, Nonogi H. High-dose immunoglobulin G therapy for fulminant myocarditis. Japanese Circulation Journal 1998, 62: 871-2.
32. Nigro G, Bastianon V, Colloridi V, et al. Human parvovirus B19 infection in infancy associated with acute and chronic lymphocyte myocarditis and high cytokine levels: report of 3 cases and review. Clin Infect Dis 2001, 31: 65-9.
33. Tedeschi A, Giannini S, Ciceri L, Massari FM. High-dose intravenous immunoglobulin in the treatment of acute myocarditis. A case report and review of the literature. J Intern Med 2002, 251: 169-73.
34. McNamara DM, Holubkov R, Starling RC, et al. Controlled trial of intravenous immune globulin in recent-onset dilated cardiomyopathy. Circulation 2001, 103: 2254-9.
35. Cilliers AM, Manyemba J, Saloojee H. Anti-inflammatory treatment for carditis in acute rheumatic fever. Cochrane Database Syst Rev 2003, 2: CD003176.

36. *Olivier C.* Rheumatic fever- is it still a problem?. *J Antimicrob Chemother* 2000, 45: S13-21.
37. *Robertson-Malt S, Afrane B, El Barbary M.* Prophylactic steroids for pediatric open heart surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007, 4: CD005550.
38. *Morton JR, Hiebert CA, Lutes, White RL.* Effect of methylprednisolone on myocardial preservation during coronary artery surgery. *Am J Surgery* 1976, 131: 419-22.
39. *Seghaye MC, Engelhardt W, Grabitz RG, et al.* Multiple system organ failure after open heart surgery in infants and children. *Thorac Cardiovasc Surg* 1993, 41: 49-53.
40. *Mayumi H, Zhang QW, Nakashima A, et al.* Synergistic immunosuppression caused by highdose methylprednisolone and cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1997, 63: 129-37.
41. *Maharaj C, Laffey JG.* New strategies to control the inflammatory response in cardiac surgery. *Curr Opin Anaesth* 2004, 17:35-48.
42. *Gabriel SR, Carmona L, Roque M, Sanchez GL, Bonfill X.* Hormone replacement therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2005, 2: CD002229.
43. *de Kleijn MJ, van der Schouw YT, Verbeek ALM, Peeters PHM, Banga JD, van der Graaf Y.* Endogenous estrogen exposure and cardiovascular mortality risk in postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 2002, 155: 339-45.
44. *Wenger NK.* Hormonal and Non-hormonal therapies for the postmenopausal woman: What is the Evidence for Cardioprotection? *Am J Geriatr Cardiol* 2000, 9: 204-9.
45. *Keating NL, Cleary PD, Rossi AS, Zaslavsky AM, Ayanian JZ.* Use of hormone replacement therapy by postmenopausal women in the United States. *Ann Intern Med* 1999, 130: 545-53.
46. *Stampfer MJ, Colditz GA.* Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: a quantitative assessment of the epidemiologic evidence. *Prevent Med* 1991; 20: 47-63.
47. *Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, et al.* Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996, 355: 453-61.
48. *Lawlor DA, Davey Smith G, Ebrahim S.* Socioeconomic position and hormone replacement therapy use: explaining the discrepancy in evidence from observational and randomized controlled trials. *Am J Public Health* 2004, 94: 2149-54.
49. *Petitti DB.* Coronary heart disease and estrogen replacement therapy. Can compliance bias explain the results of observational studies? *Ann Epidemiol* 1994, 4: 115-8.
50. *The Writing Group for the PEPI Trial.* Effects of estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors on postmenopausal women. The postmenopausal estrogen/progestin (PEPI) trial. *JAMA* 1995, 273: 199-208.
51. *Posthuma WF, Westendorp RG, Vandenbroucke JP.* Cardioprotective effect of hormone replacement therapy in postmenopausal women: is the evidence biased? *BMJ* 1994, 308: 1268-9.
52. *Hulley S, Grady D, Bush T, et al.* Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998, 280: 605-13.
53. *Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators.* Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal Results from the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2002, 288: 321-33.
54. *Martí-Carvajal AJ, Solà I, Lathyris D, Salanti G.* Homocysteine lowering interventions for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, 4: CD006612.
55. *Epstein FH.* Cardiovascular disease epidemiology: a journey from the past into the future. *Circulation* 1996, 93: 1755-64.
56. *Myers GL, Christenson RH, Cushman M, et al.* National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice guidelines: emerging biomarkers for primary prevention of cardiovascular disease. *Clin Chem* 2009, 55: 378-84.
57. *Ford ES, Smith SJ, Stroup DF, Steinberg KK, Mueller PW, Thacker SB.* Homocyst(e)ine and cardiovascular disease: a systematic review of the evidence with special emphasis on case-control studies and nested case-control studies. *Int J Epidemiol* 2002, 31: 59-70.
58. *Splaver A, Lamas GA, Hennekens CH.* Homocysteine and cardiovascular disease: biological mechanism, observational epidemiology, and the need for randomized trials. *Am Heart J* 2004, 148: 34-40.
59. *Jakubowski H.* The pathophysiological hypothesis of homocysteine thiolactone-mediated vascular disease. *J Physiol Pharmacol* 2008, 59: S155-67.
60. *Riksen NP, Rongen GA, Boers GH, Blom HJ, van den Broek PH, Smits P.* Enhanced cellular adenosine uptake limits adenosine receptor stimulation in patients with hyperhomocysteinemia. *ATVB* 2005, 25: 109-14.
61. *Castro R, Rivera I, Blom HJ, Jakobs C, Tavares de Almeida I.* Homocysteine metabolism, hyperhomocysteinemia and vascular disease: an overview. *J Inherit Metab Dis* 2006, 29: 3-20.
62. *Per Å, a-Kaján J, Twardowski T, Jakubowski H.* Mechanisms of homocysteine toxicity in humans. *Amino Acids* 2007; 32: 561-72.
63. *Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration.* Dose-dependent effects of folic acid on blood concentrations of homocysteine: a meta-analysis of the randomized trials. *Am J Clin Nutr* 2005, 82: 806-12.
64. *Folsom AR, Nieto FJ, McGovern PG, et al.* Prospective study of coronary heart disease incidence in relation to fasting total homocysteine, related genetic polymorphisms, and B vitamins: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 1998, 98: 204-10.
65. *National Health Institutes.* NIH State-of-the-Science Conference Statement on Multivitamin/Mineral Supplements and Chronic Disease Prevention. *Ann Intern Med* 2006, 145: 364-71.
66. *Dieleman JM, van Paassen J, van Dijk D, et al.* Prophylactic corticosteroids for cardiopulmonary bypass in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011, 5: CD005566.

67. *American Heart Association*. Heart Disease & Stroke Statistics 2009.
68. *Hill JD, Gibbon JH Jr*. The development of the first successful heart-lung machine. *Ann Thorac Surg* 1982, 34: 337-41.
69. *Gibbon JH, Jr*. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minn Med* 1954, 37: 171-180.
70. *Asimakopoulos G, Smith PL, Ratnatunga CP, Taylor KM*. Lung injury and acute respiratory distress syndrome after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1999, 68: 1107-15.
71. *Moat NE, Shore DF, Evans TW*. Organ dysfunction and cardiopulmonary bypass: the role of complement and complement regulatory proteins. *Eur J Cardiothorac Surg* 1993, 7: 563-73.
72. *Whitlock RP, Chan S, Devereaux PJ, et al*. Clinical benefit of steroids use in patients undergoing cardiopulmonary bypass: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2008; 29: 2592-600.
73. *Ho KM, Tan JA*. Benefits and risks of corticosteroids prophylaxis in adult cardiac surgery; a dose-response meta-analysis. *Circulation* 2009, 119: 1853-66.
74. *Van Dijk I, Van Dijk D, Van Klarenbosch J, Kalkman CJ*. The use of corticosteroids by Dutch cardiac anesthesiologists. *Dutch Society of Anesthesiologists Annual Meeting, abstract* 2005.
75. *Li J, Zhang Q, Zhang M, Egger M*. Intravenous magnesium for acute myocardial infarction. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, 2: CD002755.
76. *Woods KL*. Possible pharmacological actions of magnesium in acute myocardial infarction. *Br J Clin Pharmacol* 1991; 32: 3-10.
77. *Vanden Hoek T, Morrison L, Shuster M, et al*. American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2010, 122: 829-62.
78. *Van de Werf F, Bax J, Betriu A, et al*. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2008 29, 2909-45.
79. *Bennett MH, Lehm JP, Jepson N*. Hyperbaric oxygen therapy for acute coronary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011, 8: CD004818.
80. *Undersea & Hyperbaric Medical Society*. Indications of Hyperbaric Oxygen Therapy, 12th Ed.
81. *Niinikoski J, Bakker D, Cronjé F, et al*. ECHM-ETRS joint conference on oxygen and tissue repair, Ravenna, Italy, October 27-28, 2006: recommendations by the international jury. *Int J Low Extrem Wounds*. 2007, 6: 139-42.
82. *Hooper L, Thompson RL, Harrison RA, et al*. Omega 3 fatty acids for prevention and treatment of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004, 4: CD003177.
83. *Bang HO, Dyerberg J*. Plasma lipids and lipoproteins in Greenlandic west coast eskimos. *Acta Med Scand* 1972; 192: 85-94.
84. *US FDA*. Mercury in fish: cause for concern? FDA Consumer, web site www.fda.gov 1995, issue May. [: September 1994, revised May 1995]
85. *Food Standards Agency UK*. Dioxins and PCBs in the UK diet: 1997 Total diet study samples. *Food Surveillance Information Sheet* 2000; Vol. 4/00. [: FSIS 4/00]
86. *Burr ML*. Fish and ischaemic heart disease. *Simopoulos AP (ed.): Nutrition in Health and Disease. World review of Nutrition and Dietetics* 1993; 72: 49-60.

Αλληλογραφία:

Καρακιουλάκης Γιώργος
Α' Εργαστήριο Φαρμακολογίας
Κτίριο Ιατρικής Σχολής
54124 Θεσσαλονίκη
E-mail: gkaraki@med.auth.gr

Corresponding author:

G. Karakioulakis
Α' Laboratory of Pharmacology
Medical School
54124 Thessaloniki, Greece
E-mail: gkaraki@med.auth.gr

Λειτουργικές και μη λειτουργικές παραθυρεοειδικές κύστεις

Ν.Ε. Πονतिकίδης¹, Σ. Καρράς¹, Α. Καπράρα¹, Α. Σέβα², Α. Δούμας³, Δ. Μπότσιος⁴, Α. Μοσχίδης⁵, Γ.Ε. Κρασσάς¹, Η. Ευθυμίου¹

¹ Τμήμα Ενδοκρινολογίας, Διαβήτη και Μεταβολισμού, Νοσοκομείο Παναγία

² Παθολογοανατομικό Τμήμα, Νοσοκομείο Παπανικολάου, Εξοχή Θεσσαλονίκης

³ Γ' Τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής, Τμήμα Ιατρικής ΑΠΘ, Νοσοκομείο Παπαγεωργίου, Θεσσαλονίκη

⁴ Δ' Χειρουργική Κλινική, Τμήμα Ιατρικής ΑΠΘ, Νοσοκομείο Παπανικολάου, Εξοχή Θεσσαλονίκης

⁵ Χειρουργική Κλινική, Νοσοκομείο Παναγία, Θεσσαλονίκη

Περίληψη. Οι παραθυρεοειδικές κύστεις είναι σπάνιες κλινικές οντότητες. Συνήθως είναι μη λειτουργικές και σπανιότερα λειτουργικές. Ανευρίσκονται είτε τυχαία είτε κατά την κλινική ή ιστολογική εξέταση στο πλαίσιο διερεύνησης οζόμορφης διόγκωσης τραχηλικής χώρας. Το μέγεθός τους ποικίλει και μπορεί να λάβει πολύ μεγάλες διαστάσεις προκαλώντας πιεστικά ενοχλήματα στις πέριξ δομές του τραχήλου και του μεσοθωρακίου. Οι λειτουργικές μπορούν να διαπιστωθούν στο πλαίσιο διερεύνησης πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού. Χαρακτηριστικό εύρημα στις μη λειτουργικές αποτελεί το διαυγές, λεπτόρευστο υγρό που αποδίδει η παρακέντηση με λεπτή βελόνη και το οποίο είναι ιδιαίτερα πλούσιο

σε παραθορμόνη. Αναφορικά με τη θεραπευτική αντιμετώπιση, στις μη λειτουργικές, συνήθως, αρκεί η εκκενωτική παρακέντηση. Επί υποτροπής ή πιεστικών συμπτωμάτων απαιτείται χειρουργική αντιμετώπιση με σύστοιχη παραθυρεοειδεκτομή, όπως και στην περίπτωση των λειτουργικών παραθυρεοειδικών κύστεων. Στην παρούσα μελέτη παρουσιάζουμε τις ιδιαίτερες κλινικές εκδηλώσεις καθώς και τη διαγνωστική και θεραπευτική αντιμετώπιση τους, με την ευκαιρία οκτώ νέων περιπτώσεων παραθυρεοειδικών κύστεων και γίνεται στη συζήτηση βραχεία ανασκόπηση των αντίστοιχων δεδομένων της αγγλόφωνης βιβλιογραφίας.

Ελλην Ιατρ 2012, 78: 52 - 61.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

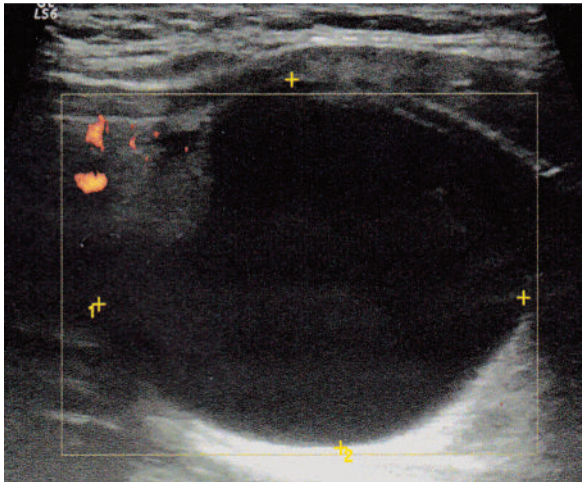
Παραθυρεοειδικές κύστεις (ΠΚ) περιγράφηκαν για πρώτη φορά το 1880 από το Σουηδό ανατόμο Sandstorm¹, αλλά η πρώτη παραθυρεοειδεκτομή για κύστη έγινε αρκετά χρόνια αργότερα από το Βέλγο χειρουργό, Goris². Από τότε έχουν περιγραφεί περί τις 300 ανάλογες περιπτώσεις^{3,4}. Οι ΠΚ υποδιαιρούνται σε λειτουργικές και μη λειτουργικές, ανάλογα με την ικανότητά τους να εκκρίνουν αυξημένες ποσότητες παραθορμόνης (PTH) ή όχι. Κατά τα τελευταία 20 χρόνια είχαμε την ευκαιρία στην κλινική μας να διαγνώσουμε και να αντιμετωπίσουμε περισσότερες από 400 περι-

πτώσεις πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού, μεταξύ των οποίων συμπεριλαμβάνονταν οκτώ ασθενείς με μη λειτουργικές και λειτουργικές ΠΚ, τις οποίες και παρουσιάζουμε, δίδοντας ιδιαίτερη έμφαση στα κλινικά, απεικονιστικά, ορμονολογικά και ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά τους.

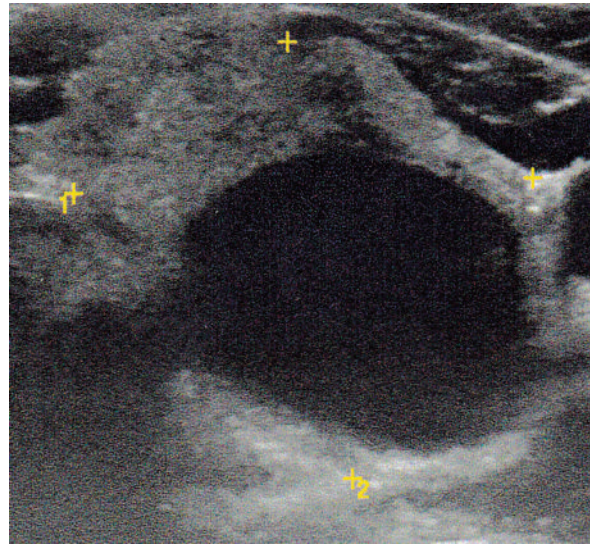
ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΩΝ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΝ

Περίπτωση 1 (Υφεση μετά αναρρόφηση με βελόνη)

α) Γυναίκα 52 ετών προσήλθε αιτιόμενη δυσφαγία και δύσπνοια κατά τη διάρκεια των τριών τελευταίων ετών. Είχε προηγουμένως εξεταστεί από



Εικ. 1. Κυστική μάζα με σαφή όρια η οποία εφάπτεται στον αριστερό λοβό του θυρεοειδούς αδένος.



Εικ. 2. Υποηχοϊκός όζος με κυστική εκφύλιση σε συνάφεια με το σύστοιχο λοβό του θυρεοειδούς αδένος.

ωτορινολαρυγγολόγο, ο οποίος της συνέστησε ενδοκρινικό έλεγχο, για πιθανή θυρεοειδική νόσο. Κατά την κλινική εξέταση βρέθηκε τραχηλική μάζα κοντά στον αριστερό λοβό του θυρεοειδούς αδένος, που δεν προκαλούσε αποφρακτικά συμπτώματα. Το υπερηχογράφημα τραχήλου έδειξε κυστική μάζα με σαφή όρια, διαστάσεων $3,4 \times 3,8 \times 3,5$ εκ. (Εικ. 1), που εφάπτονταν στον αριστερό λοβό του θυρεοειδούς. Ακολούθησε παρακέντηση με λεπτή βελόνη η οποία απέδωσε 11,5 κ.ε. άχρου, λεπτόρευστου υγρού, το οποίο έθεσε την υπόνοια της ύπαρξης ΠΚ. Η συγκέντρωση του ιονισμένου ασβεστίου (Ca^{++}) στο υγρό της κύστης ήταν 1,22 mmol/l (φυσιολογικές τιμές ορού 1,08 έως 1,28 mmol/l), ενώ η τιμή της PTH ήταν 204 pg/ml (φυσιολογικές τιμές ορού 10-65 pg/ml). Τα επίπεδα του Ca^{++} και της PTH στον ορό ήταν φυσιολογικά (1,20 mmol/l και 58 pg/ml, αντίστοιχα). Η παρακέντηση οδήγησε σε άμεση ύφεση των πιεστικών συμπτωμάτων. Τρία χρόνια μετά, το μέγεθος της κύστης δεν αυξήθηκε, ενώ τα επίπεδα Ca^{++} και PTH στον ορό παρέμειναν φυσιολογικά.

β) Γυναίκα 35 χρονών προσήλθε για διερεύνηση ανώδυνης τραχηλικής διόγκωσης. Το υπερηχογράφημα τραχήλου αποκάλυψε υποηχοϊκό όζο διαστάσεων $3,4 \times 2,9 \times 2,3$ εκ. με περιφερική αγγείωση και κυστική εκφύλιση (Εικ. 2). Η παρακέντηση με λεπτή βελόνη του όζου απέδωσε 11 κ.ε. άχρου, λεπτόρευστου υγρού με σπάνια κοκκιόκυτταρα και ερυθροκύτταρα, χωρίς καρκινικά κύτταρα. Τα επίπεδα της θυρεοσφαιρίνης (Tg) στο υγρό της κύστης ήταν σχεδόν απροσδιόριστα,

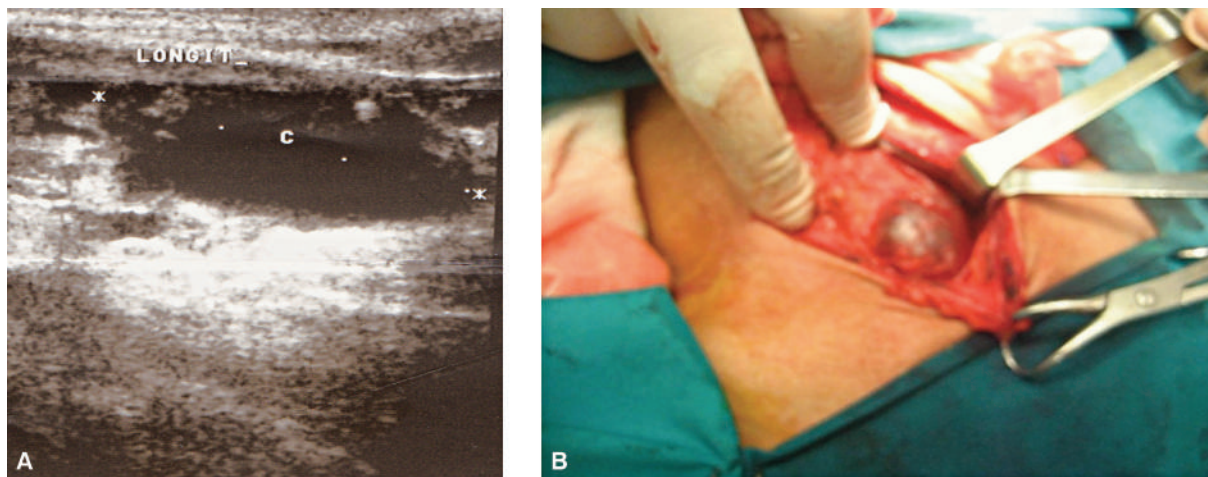
ενώ η τιμή της PTH ήταν 89,6 pg/ml. Η τιμή του Ca^{++} στον ορό ήταν 1,13 mmol/l. Στο διάστημα που μεσολάβησε μέχρι σήμερα (9 μήνες) δεν υπήρξε ένδειξη υποτροπής της κλινικής διόγκωσης.

Περίπτωση 2 (Υποτροπές μετά από επανειλημμένες παρακεντήσεις)

Γυναίκα 49 χρονών παρουσιάστηκε με δυσφαγία και δύσπνοια από τριμήνου. Το υπερηχογράφημα τραχήλου αποκάλυψε μεγάλη, μερικώς καταδυόμενη στο ανώτερο μεσοθωράκιο κυστική μάζα, διαστάσεων $6,0 \times 3,1 \times 2,5$ εκ. (Εικ. 3α). Έγινε παρακέντηση της μάζας με λεπτή βελόνη η οποία απέδωσε 14 κ.ε. άχρου, λεπτόρευστου, διαυγούς υγρού. Οι συγκεντρώσεις του Ca^{++} , της Tg και της PTH στο αναρρόφημα ήταν 1,2 mmol/l 1,3 ng/ml και 137 pg/ml αντίστοιχα, ενώ τα επίπεδα του Ca^{++} και της PTH στο ορό ήταν φυσιολογικά (1,19 mmol/l και 32 pg/ml, αντίστοιχα). Η κύστη στη συνέχεια υποτροπίασε και χρειάστηκαν δύο διαδοχικές παρακεντήσεις 4 και 12 μήνες μετά. Λόγω επιμονής της νόσου ακολούθησε χειρουργική αφαίρεση της κύστης (Εικ. 3β).

Περίπτωση 3 (Μη αναμενόμενο ιστοπαθολογικό εύρημα)

Γυναίκα 31 ετών ευθυρεοειδική με μεγάλη ($4,5 \times 3,5 \times 5,0$ εκ.) κυστική, ανώδυνη τραχηλική μάζα, αντίστοιχα προς τον αριστερό λοβό του θυρεοειδούς αδένος η οποία είχε μικρή οπισθοστερνική

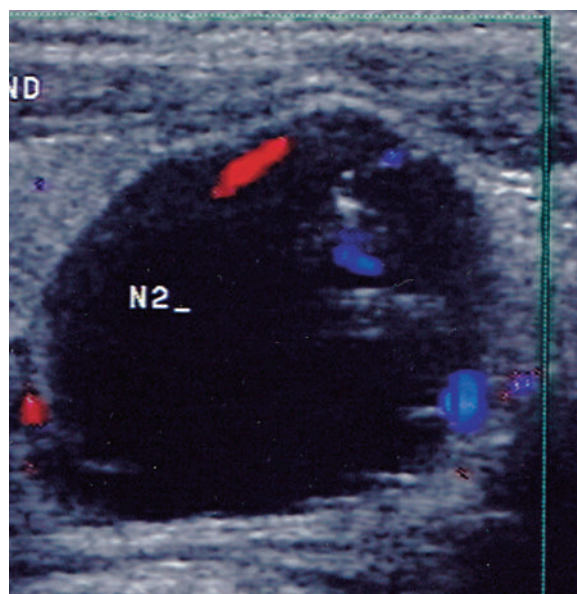


Εικ. 3. (α) Μεγάλη κυστική μάζα, (β) Διεγχειρητική αναγνώριση και αφαίρεση της κύστη.

επέκταση, υποβλήθηκε σε ολική θυρεοειδεκτομή. Η ιστοπαθολογική εξέταση αποκάλυψε ενδοθυρεοειδική κυστική δομή, η εσωτερική επιφάνεια της οποίας επενδύονταν από αποπλατυσμένα κύτταρα ενώ σε λίγες θέσεις τα κύτταρα αυτά εμφάνιζαν χαρακτηριστές του τύπου των κυρίων κυττάρων του παραθυρεοειδούς. Τα δεδομένα αυτά συνηγορούσαν υπέρ μη λειτουργικής ενδοθυρεοειδικής ΠΚ.

Περίπτωση 4 (Ασυμπτωματική κύστη: ύφεση, μετά από δύο παρακέντησεις)

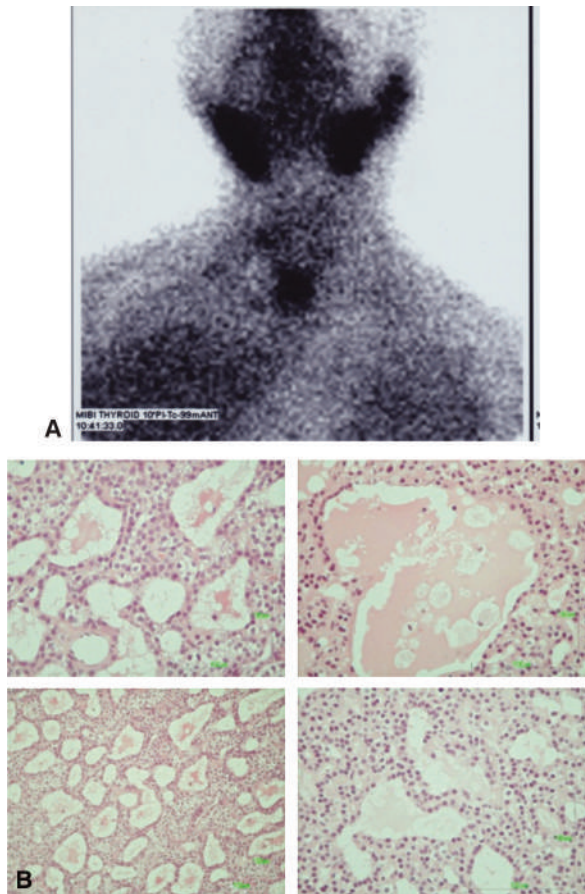
Γυναίκα 22 ετών παρουσιάστηκε με ανώδυνη οζώδη μάζα στην αριστερή τραχηλική χώρα χωρίς τοπικά ή άλλα σημεία ή συμπτώματα. Το υπερηχογράφημα τραχήλου αποκάλυψε κυστική οζόμορφη διόγκωση με σαφή όρια και διαστάσεις $1,2 \times 2,5 \times 3,1$ εκ. η οποία ήταν σε συνάφεια με τον αριστερό λοβό του θυρεοειδούς αδένος (Εικ. 4). Η παρακέντηση με λεπτή βελόνη απέδωσε 11,5 κ.ε. άχρους, διαυγούς υγρού. Η τιμή του Ca^{++} στο αναρρόφημα ήταν 1,22 mmol/l, ενώ της PTH ήταν 110 pg/ml. Τα αντίστοιχα επίπεδα στον ορό του ασθενούς ήταν μέσα στα φυσιολογικά όρια (1,10 mmol/l και 41 pg/ml). Σε σύντομο χρονικό διάστημα (3 μήνες) η κυστική βλάβη υποτροπίασε και η δεύτερη παρακέντηση έδειξε παρόμοια ευρήματα. Έκτοτε και για χρονικό διάστημα πλέον του έτους δεν παρατηρήθηκε υποτροπή της κυστικής αλλοίωσης.



Εικ. 4. Κυστική μάζα με σαφή όρια η οποία είναι σε συνάφεια με τον αριστερό λοβό του θυρεοειδούς αδένος.

Περίπτωση 5 (Κυστική μάζα που προκάλεσε σοβαρό υπερπαραθυρεοειδισμό)

Άντρας 82 ετών παρουσιάστηκε με σοβαρή δυσκοιλιότητα, πολυουρία και μυϊκή αδυναμία από εξαμήνου. Στο ιστορικό του ανέφερε αριστερή λοβεκτομή του θυρεοειδούς πριν από 30 χρόνια για οζώδη βρογχοκήλη. Ο κλινικός έλεγχος έδειξε ευμεγέθη οζόμορφη διόγκωση στη δεξιά τραχηλική χώρα, η οποία δεν προκαλούσε αποφρακτικά



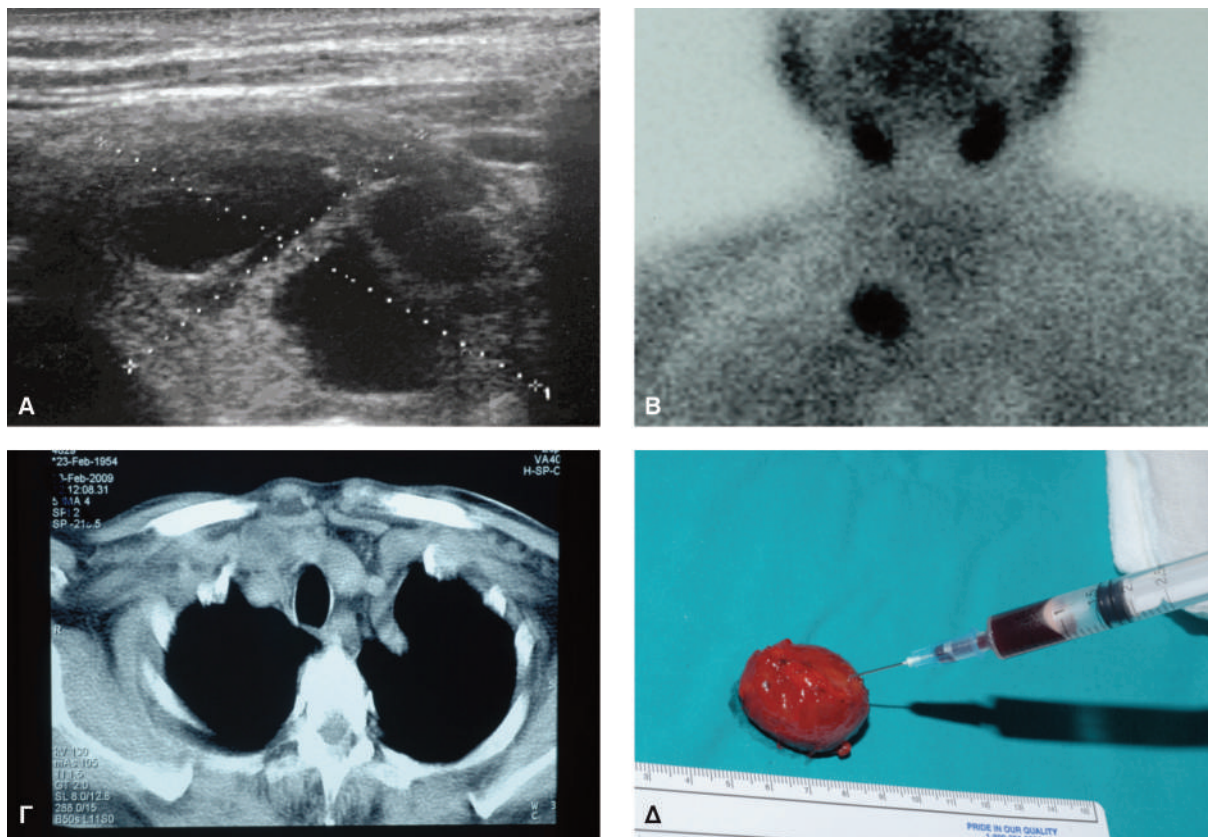
Εικ. 5. (α) Το σπινθηρογράφημα με Tc Sestamibi δείχνει μία μεγάλη «θερμή» μάζα στην ανατομική περιοχή του δεξιού λοβού του θυρεοειδούς αδένος, (β) Τα ιστοπαθολογικά ευρήματα δείχνουν μονόμορφο κυτταρικό πληθυσμό από θεμέλια κύτταρα παραθυρεοειδούς αδένος χωρίς στοιχεία κυτταρικής ατυπίας ή πυρηνοκίνησιες με συμπαγή διάταξη ή και ψευδοθυλακιοώδη, κεντρικά με κυστική εκφύλιση. Σε περιφερική θέση διακρίνονται λεπτή λωρίδα φυσιολογικού συμπιεσμένου παραθυρεοειδικού ιστού διαχωριζόμενου από λεπτή κάψα.

συμπτώματα. Ο εργαστηριακός έλεγχος ήταν συμβατός με σοβαρό πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό με τιμές Ca^{++} 1,48 mmol/l, φωσφόρου 2,1 mg/dl (φυσιολογικές τιμές 2,8 – 4,6 mg/dl) και PTH 1064 pg/ml. Το υπερηχογράφημα τραχήλου αποκάλυψε κυστική δομή με σαφή όρια διαστάσεων 5,6 × 4,0 × 4,2 εκ., που γειτνιάζε με το δεξιό λοβό του θυρεοειδούς αδένος. Το σπινθηρογράφημα με Tc Sestamibi έδειξε ευμεγέθη «θερμή» περιοχή στην ανατομική θέση του δεξιού λοβού του θυρεοειδούς (Εικ. 5α). Με την παρακέντηση αφαιρέθηκαν 14 κ.ε. αιματηρού, παχύρρευστου υγρού το οποίο είχε αυξημένα επίπεδα Ca^{++} , PTH και Tg

(1,28 mmol/l, 899 pg/ml και 2300 ng/ml, αντίστοιχα). Ο ασθενής υποβλήθηκε σε χειρουργική επέμβαση, κατά τη διάρκεια της οποίας τα επίπεδα της PTH παρουσίασαν ταχεία μείωση από 1128 σε 79 και 56 pg/ml στα 10' και 20', αντίστοιχα, μετά την αφαίρεση της κυστικής μάζας, εύρημα ενδεικτικό της επιτυχούς αφαίρεσης υπερλειτουργούντος παραθυρεοειδικού σωματίου, γεγονός που επιβεβαιώθηκε και ιστολογικά. Πιο συγκεκριμένα, τα ιστοπαθολογικά ευρήματα αποκάλυψαν μονόμορφο κυτταρικό πληθυσμό από θεμέλια κύτταρα παραθυρεοειδούς αδένος, χωρίς στοιχεία κυτταρικής ατυπίας ή πυρηνοκίνησιες, με συμπαγή ή και ψευδοθυλακιοώδη διάταξη, και με κεντρική κυστική εκφύλιση. Σε περιφερική θέση διακρίνονταν λεπτή λωρίδα φυσιολογικού συμπιεσμένου παραθυρεοειδικού ιστού διαχωριζόμενου από λεπτή κάψα (Εικ. 5β). Μετεγχειρητικά τα επίπεδα του Ca^{++} και του φωσφόρου επανήλθαν στα φυσιολογικά όρια εκτός από μία βραχεία περίοδο παροδικής υπασβεστιαϊμίας (σημείο Trousseau). Δύο μήνες αργότερα ο ασθενής ήταν ευθυρεοειδικός με τιμές Ca^{++} και PTH εντός των φυσιολογικών ορίων.

Περίπτωση 6 (Εμμένων υπερπαραθυρεοειδισμός: αφαίρεση δεύτερου μεγάλου έκτοπου οπισθοστερνικού λειτουργικού κυστικού παραθυρεοειδικού αδενώματος)

Άντρας 51 ετών παρουσιάστηκε με πολυουρία, πολυδιψία και μυϊκή αδυναμία. Ο βιοχημικός και ορμονολογικός έλεγχος αποκάλυψε υπερασβεστιαϊμία (1,48 mmol/l) και αυξημένα επίπεδα PTH (881 pg/ml), ευρήματα συμβατά με πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό. Ο απεικονιστικός έλεγχος με σπινθηρογράφημα με Tc Sestamibi έδειξε την ύπαρξη λειτουργικού παραθυρεοειδικού ιστού αντίστοιχα με τον κάτω πόλο του δεξιού λοβού του θυρεοειδούς. Ο ασθενής υποβλήθηκε σε σύστοιχη προς το εύρημα παραθυρεοειδεκτομή, κατά τη διάρκεια της οποίας υπήρξε ανεπαρκής μείωση των διεγχειρητικών επιπέδων της PTH. Τα δύο άνω παραθυρεοειδικά σωματίδια που επισκοπήθηκαν κατά τη διάρκεια του χειρουργείου ήταν ατροφικά. Για το λόγο αυτό διενεργήθηκε και θυρεοειδεκτομή για την πιθανότητα ύπαρξης ενδοθυρεοειδικού παραθυρεοειδικού αδενώματος, χωρίς ικανοποιητική και πάλι ελάττωση των επιπέδων της PTH. Ο προσδιορισμός των επιπέδων Ca^{++} και PTH 2 μήνες αργότερα, έδειξε επιμονή της νόσου (1,39 mmol/l και 489 pg/ml

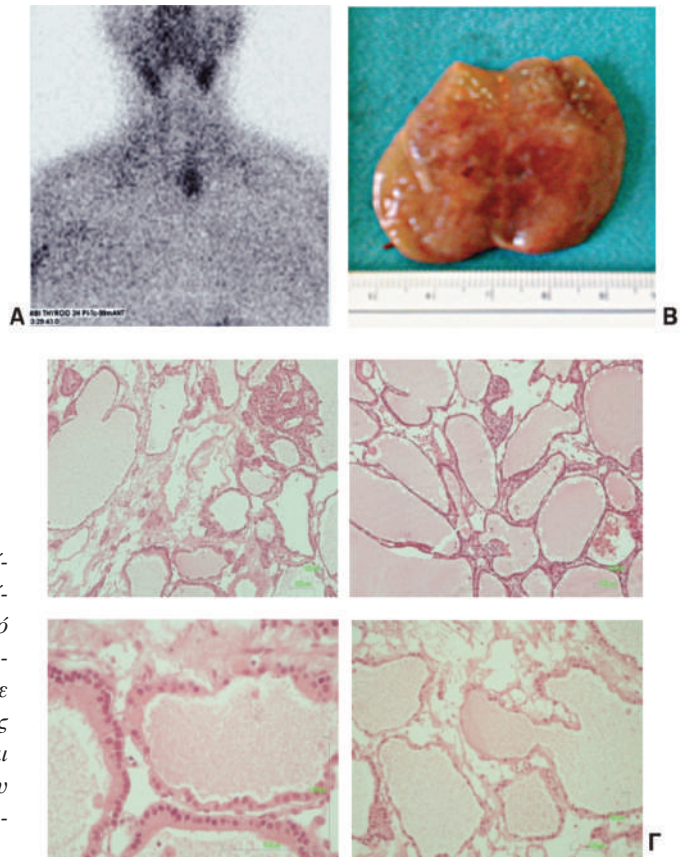


Εικ. 6. (α) Μεγάλη μάζα στην κάτω δεξιά πλευρά του τραχήλου, (β) Το σπινθηρογράφημα με Tc Sestamibi δείχνει μεγάλο «θερμό» όζο στη δεξιά στερνοκλειδική περιοχή, (γ) Έκτοπη στρογγυλή μάζα στο άνω μεσοθωράκιο, (δ) Η μάζα περιείχε παχύρρευστο υγρό.

αντίστοιχα). Ενδεδειγμένος απεικονιστικός έλεγχος έδειξε με μεν το υπερηχογράφημα μεγάλη μάζα ($3,3 \times 2,5$ εκ.) στη δεξιά κάτω τραχηλική χώρα (Εικ. 6α), με δε το σπινθηρογράφημα με Tc Sestamibi μεγάλη «θερμή» περιοχή αντίστοιχα προς τη δεξιά στερνοκλειδική συνάρθρωση (Εικ. 6β). Τα παραπάνω επιβεβαιώθηκαν από τα ευρήματα αξονικής τομογραφίας της περιοχής, η οποία αποκάλυψε έκτοπη στρογγυλή μάζα (3,5 εκ.), στο άνω μεσοθωράκιο παραπλευρώς της δεξιάς σφαγίτιδας (Εικ. 6γ). Ο ασθενής υποβλήθηκε εκ νέου σε στοχευμένη, επιτυχή αυτήν τη φορά, χειρουργική αφαίρεση της συγκεκριμένης μάζας (διεγχειρητικά επίπεδα PTH: 695 pg/ml πριν και 64 και 25 pg/ml 10' και 20' μετά την παραθυρεοειδεκτομή). Η μάζα περιείχε παχύρρευστο υγρό με υψηλή συγκέντρωση PTH (> 2500 pg/ml) και υψηλά-φυσιολογικά επίπεδα Ca^{++} (1,27 mmol/l) (Εικ. 6δ). Η ιστοπαθολογική εξέταση επιβεβαίωσε την ύπαρξη παραθυρεοειδικού αδενώματος εν μέρει κυστικού με οροαιματηρό περιεχόμενο.

Περίπτωση 7 (Εν μέρει κυστικό παραθυρεοειδικό αδένωμα)

Γυναίκα 43 ετών παρουσιάστηκε με ασυμπτωματικό μέσης βαρύτητας υπερπαραθυρεοειδισμό (τιμές Ca^{++} και PTH 1,42 mmol/l και 171 pg/ml, αντίστοιχα). Το υπερηχογράφημα τραχήλου και το σπινθηρογράφημα με Tc Sestamibi αποκάλυψαν μερικώς κυστική «θερμή» ογκόμορφη εξεργασία συμβατή με παραθυρεοειδικό αδένωμα ($4,0 \times 3,6 \times 2,1$ εκ.), αντίστοιχα προς την ανατομική θέση του αριστερού κάτω παραθυρεοειδικού σωματίου (Εικ. 7α). Ακολούθησε επιτυχής χειρουργική αφαίρεση της συγκεκριμένης μάζας (Εικ. 7β) με ταχεία ελάττωση των διεγχειρητικών τιμών της PTH από 212 pg/ml πριν σε 47 και 19 pg/ml 10' και 20' μετά την αφαίρεση, αντίστοιχα. Η ιστοπαθολογική εξέταση έδειξε αδένωμα παραθυρεοειδούς με θυλακίωδες και μικροκυστικό αρχιτεκτονικό πρότυπο ανάπτυξης και άφθονες εωσινόφιλες εκκρίσεις που μιμούνταν κολλοειδές. Η αλλοίωση περιβαλλόταν από ινώδη κάψα, όπου αναγνωρί-



Εικ. 7. (α) Το σπινθηρογράφημα με Tc Sestamibi δείχνει παραθυρεοειδικό λειτουργικό νεόπλασμα αντίστοιχα προς το αριστερό κατώτερο παραθυρεοειδικό σωματίο, (β) Η αφαιρεθείσα μάζα, (γ) Η ιστοπαθολογική εξέταση έδειξε αδένωμα παραθυρεοειδούς με θυλακιώδες και μικροκυστικό πρότυπο ανάπτυξης και άφθονες εωσινόφιλες εκκρίσεις που μιμούνται κολλοειδές. Περιβαλλόταν από ινώδη κάψα, όπου αναγνωρίστηκαν ελάχιστες νησίδες πιεσμένου παραθυρεοειδικού παρεκχύματος.

στηκαν ελάχιστες νησίδες πιεσμένου παραθυρεοειδικού παρεκχύματος (Εικ. 7γ).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η συχνότητα εμφάνισης των ΠΚ ποικίλλει μεταξύ των χειρουργικών και των υπερηχογραφικών μελετών. Οι McCoy et al, το 2009⁵, ανέφεραν 3% συχνότητα εμφάνισης κυστικής παραθυρεοειδικής βλάβης μεταξύ 1769 ασθενών που υποβλήθηκαν σε παραθυρεοειδεκτομή για πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό. Ωστόσο, σε πρόσφατη αναδρομική μελέτη 6621 ασθενών που υποβλήθηκαν σε υπερηχογράφημα τραχήλου, οι Carpellì et al⁶, ανέφεραν συχνότητα εμφάνισης 0,075%, σε επιλεγμένο πληθυσμό, πολύ χαμηλότερη από ό,τι είχε αναφερθεί στο παρελθόν^{7,8}. Σύμφωνα με την εμπειρία μας, σε περισσότερες από 400 παραθυρεοειδεκτομές κατά τα τελευταία 20 χρόνια, η συχνότητα εμφάνισης της αμιγούς ή εν μέρει κυστικής παραθυρεοειδικής βλάβης, τόσο της λειτουργικής όσο και της μη λειτουργικής, ήταν περίπου 2% (αδημοσίευστα στοιχεία).

Οι ΠΚ εμφανίζονται συνήθως την τέταρτη και πέμπτη δεκαετία της ζωής και είναι πιο συχνές σε

ηλικιωμένα άτομα⁹⁻¹¹. Ωστόσο, αρκετές περιπτώσεις έχουν περιγραφεί μέχρι σήμερα και σε παιδιά¹².

Οι περισσότερες ΠΚ είναι ορθότοπες, μονήρεις και συχνότερες στις γυναίκες. Όμως μπορεί να είναι και έκτοπες σε οποιοδήποτε σημείο του τραχήλου, συμπεριλαμβανομένου του θυρεοειδούς, του μεσοθωρακίου και του θύμου αδένος^{13,14}, όπως στην έκτη περίπτωση μας.

Η ετερογενής κλινική εκδήλωση των ΠΚ καθορίζεται από τη λειτουργική τους δραστηριότητα, το μέγεθος και τη θέση τους. Οι μη λειτουργικές αντιπροσωπεύουν το 80% του συνόλου των ΠΚ και δεν έχουν κλινικά έκδηλη ορμονική υπερδραστηριότητα¹⁰. Οι λειτουργικές ΠΚ είναι πιο συχνές σε ασθενείς που υποβάλλονται σε παραθυρεοειδεκτομή και ανευρίσκονται πιο συχνά στους άνδρες⁵. Οι μη λειτουργικές ΠΚ ανακαλύπτονται τυχαία κατά τη διάρκεια της κλινικής ή απεικονιστικής αξιολόγησης για άλλους λόγους (περιπτώσεις 1α και 2), ή μετά από χειρουργική εκτομή και ιστολογική εξέταση, όπως στην 3η περίπτωσης μας. Τα τοπικά συμπτώματα εξαρτώνται από το μέγεθος και τη θέση της κύστης. Μεγάλες μη λειτουργικές κύστες που εντοπι-

ζονται στο μεσοθωράκιο, μπορούν ενίοτε να προκαλέσουν πιεστικά συμπτώματα όπως δυσφαγία και δύσπνοια. Οι ΠΚ του μεσοθωρακίου αποκτούν συνήθως μεγάλες διαστάσεις (≥ 4 cm)^{13,15-18}. Επιπλέον, έχουν περιγραφεί ασυνήθιστα συμπτώματα, όπως παράλυση φωνητικών χορδών λόγω τοπικής συμπίεσης του παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου¹⁸⁻²⁰ και αναπνευστική ανεπάρκεια ή/και θρόμβωση της σφαγίτιδας, που οφείλονται σε μεγάλη κύστη μεσοθωρακίου²¹. Μη λειτουργικές ΠΚ μπορούν επίσης να βρίσκονται εντός του θυρεοειδούς και να αποκαλυφθούν στο πλαίσιο διερεύνησης πολυοζώδους βρογχοκήλης ή μονήρους θυρεοειδικού όζου²²⁻²⁵. Όταν μία ΠΚ επεκτείνεται στο ανώτερο μεσοθωράκιο, μπορεί να μιμείται οπισθοστερνική βρογχοκήλη²⁶. Ενώ όμως τα κλινικά συμπτώματα των μη λειτουργικών κύστεων περιορίζονται κυρίως σε αυτά που προκαλούνται από τη συμπίεση των παρακείμενων δομών, αυτά των λειτουργικών σχετίζονται με την υπερβολική παραγωγή και απελευθέρωση PTH (περιπτώσεις 5-7). Κατά συνέπεια, εκτός από τα κλινικά συμπτώματα που προκαλούνται από τη συμπίεση των παρακείμενων δομών, οι λειτουργικές ΠΚ μπορούν να εκδηλωθούν με σημεία και συμπτώματα υπερπαραθυρεοειδισμού, οξείας υπερασβεστιαμίας ή υπερασβεστιαμικής κρίσης²⁷⁻³⁰.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διαγνωστική προσέγγιση περιλαμβάνει την κλινική εξέταση, το υπερηχογράφημα τραχήλου, το σπινθηρογράφημα θυρεοειδούς-παραθυρεοειδών με Tc-Sestamibi, την αξονική τομογραφία, τη μαγνητική τομογραφία, τη βιοψία με λεπτή βελόνη και την αξιολόγηση των βιοχημικών και ορμονολογικών εξετάσεων.

Στην κλινική εξέταση (ψηλάφηση τραχήλου), οι ΠΚ συνήθως είναι μαλακές, ευκίνητες μάζες, εντοπιζόμενες στο κάτω μέρος του τραχήλου^{31,32}. Το υπερηχογράφημα μπορεί να αποκαλύψει την ύπαρξη κυστικής δομής αλλά δεν μπορεί να επιβεβαιώσει την προέλευση της κύστης (παραθυρεοειδική, θυρεοειδική ή βραγχιακή). Ωστόσο, το υπερηχογράφημα θεωρείται πολύτιμο διαγνωστικό εργαλείο³³. Το σπινθηρογράφημα με Tc Sestamibi μπορεί να δώσει αμφίβολα αποτελέσματα, ακόμη και στις περιπτώσεις των λειτουργικών ΠΚ^{34,35}. Η αξονική τομογραφία ή/και η μαγνητική τομογραφία μπορεί να είναι χρήσιμη σε περιπτώσεις με οπισθοστερνική κατάδυση, αποκαλύπτοντας την κυστική φύση της μάζας, χωρίς όμως

να μπορεί να διαφοροδιαγνώσει τις ΠΚ από άλλες κυστικές μάζες στην ίδια περιοχή³⁶. Η παρακέντηση με λεπτή βελόνη και η κυτταρολογική εξέταση του αναρροφήματος αποτελούν πολύτιμα διαγνωστικά εργαλεία. Τυπικά ανευρίσκεται υδαρές, άχροο ως από βράχου, υγρό, το οποίο είναι ενδεικτικό της διάγνωσης στην πλειοψηφία των ΠΚ^{37,38}, αν και ένα χρωματισμένο αναρρόφημα δεν αποκλείει την ύπαρξη ΠΚ. Έτσι, σε ορισμένες περιπτώσεις λειτουργικών ΠΚ το αναρρόφημα μπορεί να είναι κίτρινο, οροαιματηρό ή σκουρόχροο, που οφείλεται σε προϋπάρχοντα εκφυλισμένο ή θρομβωμένο παραθυρεοειδικό αδένωμα και περιέχει αιμοσιδηρίνη. Η διάγνωση μπορεί να επιβεβαιωθεί με την ανεύρεση αυξημένων επιπέδων PTH στο αναρρόφημα³⁹. Η παρακέντηση θυρεοειδικών κύστεων δίνει συνήθως ένα κίτρινωπό ή αιματηρό αναρρόφημα με υψηλά επίπεδα Tg και μη ανιχνεύσιμα επίπεδα PTH⁴⁰, ενώ το αναρρόφημα βραγχιακών κύστεων είναι κίτρινωπό και παχύρρευστο ή ιξώδες. Τα επίπεδα PTH στο κυστικό υγρό των μη λειτουργικών ΠΚ κυμαίνονται από μερικές εκατοντάδες έως πάνω από 400.000 pg/ml με φυσιολογική συγκέντρωση PTH ορού^{8,39}. Σύμφωνα με τα παραπάνω, η υπερδραστηριότητα των ΠΚ θα πρέπει να αξιολογείται, από τα επίπεδα Ca^{++} και PTH στον ορό του ασθενούς και όχι από τα επίπεδα της PTH στο αναρρόφημα της κύστης. Οι περισσότεροι συγγραφείς προτείνουν τη μέτρηση του ανέπαφου μορίου PTH για την αποφυγή ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων⁴¹⁻⁴³. Στην ιστοπαθολογική εξέταση ειδικά χαρακτηριστικά, όπως η απουσία κολοειδούς και οι ειδικές μορφές αγγείωσης και κοκκιοποίησης είναι ενδεικτικές ιστού παραθυρεοειδικής προέλευσης. Τα χαρακτηριστικά αυτά σε συνδυασμό με τα αυξημένα επίπεδα της PTH στο αναρρόφημα βοηθούν στη διαφοροδιάγνωση των ΠΚ από καρκινώματα ή αδενώματα του θυρεοειδούς. Ωστόσο, σε ορισμένες σπάνιες περιπτώσεις, η διαφορική διάγνωση είναι εξαιρετικά δυσχερής^{37,44}.

Αν μία ΠΚ ανακαλυφθεί στο χειρουργείο, εμφανίζεται ως λεία, γυαλιστερή, ημιδιαφανής, λεπτή κυστική μάζα σε γεινίαση με το θυρεοειδή αδένω, η οποία εύκολα αποκόπτεται από το θυρεοειδή και τους υπόλοιπους ιστούς που την περιβάλλουν⁴⁵. Η διεγχειρητική ρήξη της κύστης δεν είναι ασυνήθιστη και πρέπει να ακολουθηθούν ειδικές τεχνικές προκειμένου να αποφευχθεί η παραθυρωμάτωση (διασπορά παραθυρεοειδικού

ιστού με λειτουργική και μορφολειτουργική αυτονόμηση)⁵.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Υπάρχουν πολλές θεραπευτικές προσεγγίσεις, αλλά η θεραπεία εκλογής στις μη λειτουργικές ΠΚ είναι η διαδερμική αναρρόφηση της κύστης με λεπτή βελόνη. Άλλες θεραπευτικές επιλογές περιλαμβάνουν την έγχυση σκληρυντικών παραγόντων και τη χειρουργική αφαίρεση. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η παρακέντηση οδηγεί σε εξαφάνιση της κύστης⁴⁶. Ωστόσο, οι ΠΚ μπορεί να επανεμφανιστούν^{47,48}. Σε περίπτωση υποτροπών, όπως σε μία από τις περιπτώσεις μας, η χειρουργική αντιμετώπιση αποτελεί τη θεραπεία εκλογής.

Η χειρουργική εκτομή παραμένει εξάλλου η θεραπεία εκλογής των λειτουργικών ΠΚ καθώς και των μη λειτουργικών που εμφανίζουν πιεστικά ή διηθητικά συμπτώματα^{49,50}. Η ελάχιστη επεμβατική χειρουργική επέμβαση αποτελεί την ιδανική προσέγγιση των παραθυρεοειδών κυστικών αλλοιώσεων σε ειδικευμένα κέντρα¹⁵. Η διεγχειρητική μέτρηση των επιπέδων της PTH προσφέρει ένα χρήσιμο εργαλείο για την αξιολόγηση της επιτυχούς έκβασης του χειρουργείου, αλλά μπορεί να είναι παραπλανητική αν συμβεί ρήξη της κύστης κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης. Τα επίπεδα του Ca^{++} θα πρέπει να παρακολουθούνται μετεγχειρητικά καθώς έχει αναφερθεί υποσβεσταιμία μετά την επιτυχή απομάκρυνση λειτουργικών ΠΚ⁵.

Εναλλακτική θεραπεία αποτελεί η έγχυση σκληρυντικών παραγόντων στην κύστη (διάλυμα τετρακυκλίνης ή αιθανόλης), ιδίως σε περιπτώσεις υποτροπής. Η χρήση των σκληρυντικών παραγόντων ενέχει τον κίνδυνο ίνωσης και παράλυσης του λαρυγγικού νεύρου, ειδικά όταν εμπλέκεται το κατώτερο παραθυρεοειδικό σωματίο^{51,52}. Η επιλογή της θεραπείας θα πρέπει να προσαρμόζεται σε κάθε ασθενή ανάλογα με το μέγεθος της κύστης και την παρουσία κλινικών σημείων και συμπτωμάτων.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι ΠΚ είναι ασυνήθεις οντότητες στην κλινική πράξη και η συντριπτική πλειοψηφία αυτών είναι μη λειτουργικές. Σε ορισμένες περιπτώσεις προκαλούν τοπικά πιεστικά συμπτώματα, ενώ οι λειτουργικές ΠΚ μπορεί να προκαλέσουν και πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό. Η διάγνωση επιβεβαιώνεται με την ανεύρεση αυξημένων

επιπέδων PTH στο αναρρόφημα, το οποίο στις περισσότερες περιπτώσεις είναι υδαρές, άχρωμο, λεπτόρευστο, ως από βράχου. Η θεραπεία εκλογής στις μη λειτουργικές ΠΚ είναι η παρακέντηση, ενώ η χειρουργική αφαίρεση συνιστάται όταν παρουσιαστεί υποτροπή, ή υπάρχουν αποφρακτικά ή διηθητικά συμπτώματα. Η χειρουργική θεραπεία αποτελεί τη θεραπεία εκλογής στις λειτουργικές ΠΚ.

ABSTRACT

Pontikides NE, Karras, Kaprara A, Cheva A, Doumas A, Botsios D, Moschidis A, Krassas GE. Functioning and nonfunctioning parathyroid cysts. Hell Iatr 2012, 78: 52-61.

Parathyroid cysts are uncommon entities in clinical practice, and are usually nonfunctioning. They are commonly presented as asymptomatic nodular cervical lesions, and should be considered in the differential diagnosis of asymptomatic lesions in this region. Cyst aspiration which is both diagnostic and occasionally curative, reveals characteristically a watery clear fluid with high concentrations of parathyroid hormone. In rare cases parathyroid cysts are functioning, causing primary hyperparathyroidism. Surgical removal of the cyst is indicated in hyperfunctioning cysts, in cases of relapse after needle aspiration, and when compressive symptoms are present. The aim of this study was to report eight new cases of parathyroid cysts and to review the current literature regarding the clinical presentation, the etiopathology, the diagnostic procedures, as well as, the therapeutic modalities of this relatively rare clinical entity.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Sandstrom I. Om en kortel hos mennishkan och atskilliga doggdjus. Ups Lakafor Forhandl 1880, 14: 441-71.
2. Goris D. Extirpation de trios lobules parathyroidens kystiques. Ann Soc Belge Chir 1905, 5: 394-400.
3. Alvi A, Myssiorek D, Wasserman P. Parathyroid cysts: current diagnostic and management principles. Head Neck 1996, 18: 370-3.
4. Braccini F, Epron JP, Roux C, et al. Essential parathyroid cysts: a misleading lesion. Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord) 2000, 121: 165-8.
5. McCoy KL, Yim JH, Zuckerbraun BS, Ogilvie JB, Peel RL, Carty SE. Cystic parathyroid lesions: functional and nonfunctional parathyroid cysts. Arch Surg 2009, 144: 52-6.
6. Cappelli C, Rotondi M, Pirola I, et al. Prevalence of parathyroid cysts by neck ultrasound scan in unselected patients. J Endocrinol Invest 2009, 32: 357-9.

7. Mevio E, Gorini E, Sbrocca M, Artesi L, Mullace M, Lecce S. Parathyroid cysts: description of two cases and review of the literature. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2004, 24: 161-4.
8. Rangnekar N, Bailer WJ, Ghani A, Carbonell FA, Nowak M. Parathyroid cysts. Report of four cases and review of the literature. *Int Surg* 1996, 81: 412-4.
9. Wirowski D, Wicke C, Böhner H, et al. Presentation of 6 cases with parathyroid cysts and discussion of the literature. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2008, 116: 501-6.
10. Ippolito G, Palazzo FF, Sebag F, Sierra M, De Micco C, Henry JF. A single-institution 25-year review of true parathyroid cysts. *Langenbecks Arch Surg* 2006, 391: 13-8.
11. Lydiatt DD, Byers RM, Khouri KG, Whitworth PW, Sellin RV. Functional parathyroid cyst and hypocalciuric hypercalcemia. *Ear Nose Throat J* 1993, 72: 142-4.
12. Entwistle JW, Pierce CV, Johnson DE, O'Donovan SC, Bagwell CE, Salzberg AM. Parathyroid cysts: report of the sixth and youngest pediatric case. *J Pediatr Surg* 1994, 29: 1528-9.
13. Shields TW. Mesothelial cysts and other less common cysts of the mediastinum. In: Shields TW (ed) *General Thoracic Surgery*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005, 2858-62.
14. McCluggage WG, Russell CF, Toner PG. Parathyroid cyst of the thymus. *Thorax* 1995, 50: 913-4.
15. Shields TW, Immerman SC. Mediastinal parathyroid cysts revisited. *Ann Thorac Surg* 1999, 67: 581-90.
16. Gamondes JP, Maret G, Berger G, Brune J, Joud R. Parathyroid adenoma of the upper mediastinum with blood-filled cyst causing dyspnoea. *Nouv Presse Med* 1978, 7: 4149.
17. Umemori Y, Makihara S, Kotani K, Washio K. Mediastinal parathyroid cyst with tracheal constriction. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2002, 50: 85-7.
18. Sen P, Flower N, Papesch M, Davis A, Spedding AV. A benign parathyroid cyst presenting with hoarse voice. *J Laryngol Otol* 2000, 114: 147-8.
19. Grey AB, Shaw JH, Anderson NE, Holdaway IM. Parathyroid cyst with recurrent vocal cord paresis. *Aust N Z J Surg* 1993, 63: 561-2.
20. Coelho DH, Boey HP. Bening parathyroid cyst causing vocal fold paralysis: a case report and review of the literature. *Head Neck* 2006, 28: 564-6.
21. Gattas N, Solt I, Loberant N, Hazani E, Rimón D. Parathyroid cyst associated with acute respiratory failure and jugular vein thrombosis. *Harefuah* 2007, 146: 599-601, 646.
22. Capezzone M, Morabito E, Bellitti P, Giannasio P, de Santis D, Bruno R. Ectopic intrathyroidal nonfunctioning parathyroid cyst. *Endocr Pract* 2007, 13: 56-8.
23. Rickels MR, Langer JE, Mandel SJ. Hyperfunctioning intrathyroidal parathyroid cyst. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89: 1051-2.
24. Halenka M, Fryszak Z, Koranda P, Kucerova L. Cystic parathyroid adenoma within a multinodular goiter: a rare cause of primary hyperparathyroidism. *J Clin Ultrasound* 2008, 36: 243-6.
25. Cao H, Lai CK, Head CS, Sercarz JA. Cystic parathyroid presenting as an apparent thyroid goiter. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2008, 265: 1285-8.
26. McKay GD, Ng TH, Morgan GJ, Chen RC. Giant functioning parathyroid cyst presenting as a retrosternal goiter. *ANZ J Surg* 2007, 77: 297-304.
27. Mitmaker B, Lerman S, Lamoureux E, Begin L. Parathyroid cyst: diagnosis and treatment of an unusual surgical problem. *Can J Surg* 1991, 34: 59-61.
28. Gurbuz AT, Peetz ME. Giant mediastinal parathyroid cyst: an unusual cause of hypercalcemic crisis—case report and review of the literature. *Surgery* 1996, 120: 795-800.
29. Guvendik L, Oo LK, Roy S, Donaldson LA, Kennedy DD. Management of a mediastinal cyst causing hyperparathyroidism and tracheal obstruction. *Ann Thorac Surg* 1993, 55: 167-8.
30. Oh A, Mojica P, Sullivan M, et al. Malignant hypercalcemia associated with a parathyroid macrocyst and the early genesis of a giant cell tumor. *Am J Otolaryngol* 2006, 27: 54-7.
31. Jha BC, Nagarkar NM, Kochhar S, Mohan H, Dass A. Parathyroid cyst: a rare cause of anterior neck mass. *J Laryngol Otol* 1999, 113: 73-5.
32. Haid SP, Method HL, Beal JM. Parathyroid cysts. *Arch Surg* 1967, 94: 421-426.
33. Cappelli C, Gandossi E, Pirola I, De Martino E, Delbarba A, Maurizio C. Parathyroid cyst: often mistaken for a thyroid cyst. *World J Surg* 2007, 31: 2269.
34. Gough IR. Parathyroid cysts. *Aust N Z J Surg* 1999, 69: 404-6.
35. Ak I, Acikalin MF. Hyperparathyroidism with a functioning parathyroid cyst. *Clin Nucl Med* 2007, 32: 713-5.
36. Kato H, Kanematsu M, Kiryu T, et al. Nonfunctional mediastinal parathyroid cyst: imaging findings in two cases. *Clin Imaging* 2008, 32: 310-3.
37. Layfield LJ. Fine needle aspiration cytology of cystic parathyroid lesions. A cytomorphologic overlap with cystic lesions of the thyroid. *Acta Cytol* 1991, 35: 447-50.
38. Ihm PS, Dray T, Sofferman RA, Nathan M, Hardin NJ. Parathyroid cysts: diagnosis and management. *Laryngoscope* 2001, 111: 1576-8.
39. Pacini F, Antonelli A, Lari R, Gasperini L, Baschieri A, Pinchera A. Unsuspected parathyroid cysts diagnosed by measurement of thyroglobulin and parathyroid hormone concentrations in fluid aspirates. *Ann Intern Med* 1985, 102: 793-4.
40. Ujiki MB, Nayar R, Sturgeon C, Angelos P. Parathyroid cyst: often mistaken for a thyroid cyst. *World J Surg* 2007, 31: 60-4.
41. Silverman JF, Khazanie PG, Norris HT, Fore WW. Parathyroid hormone (PTH) assay of parathyroid cysts examined by fine-needle aspiration biopsy. *Am J Clin Pathol* 1986, 86: 776-80.
42. Nozeran S, Duquenne M, Guyetant S, et al. Diagnosis of parathyroid cysts: value of parathyroid hormone level in puncture fluid. *Presse Med* 2000, 29: 939-41.

43. Kasperk C, Buhr H, Raue F, Hofmann W, Lorenz D, Ziegler R. Endocrinously active parathyroid cysts. Their diagnosis by the determination of intact parathormone in the cyst fluid. *Dtsch Med Wochenschr* 1992, 117: 1093-6.
44. Lerud KS, Tabbara SO, DelVecchio DM, Frost AR. Cytomorphology of cystic parathyroid lesions: report of four cases evaluated preoperatively by fine-needle aspiration. *Diagn Cytopathol* 1996, 15: 306-11.
45. Clark OH. Parathyroid cysts. *Am J Surg* 1978, 135: 395-402.
46. Prinz RA, Peters JR, Kane JM, Wood J. Needle aspiration of nonfunctioning parathyroid cysts. *Am Surg* 1990, 56: 420-2.
47. Kodama T, Obara T, Fujimoto Y, Ito Y, Yashiro T, Hirayama A. Eleven cases of nonfunctioning parathyroid cyst--significance of needle aspiration in diagnosis and management. *Endocrinol Jpn* 1987, 34: 769-77.
48. Clark OH, Okerlund MD, Cavalieri RR, Greenspan FS. Diagnosis and treatment of thyroid, parathyroid, and thyroglossal duct cysts. *J Clin Endocrinol Metab* 1979, 48: 983-8.
49. Wright JG, Brangle RW. Carcinoma in a parathyroid cyst. *IMJ III Med J* 1985, 168: 98-100.
50. Pirundini P, Zarif A, Wihbey JG. A rare manifestation of parathyroid carcinoma presenting as a cystic neck mass. *Conn Med* 1998, 62: 195-7.
51. Sanchez A, Carretto H. Treatment of a nonfunctioning parathyroid cyst with tetracycline injection. *Head Neck* 1993, 15: 263-5.
52. Akel M, Salti I, Azar ST. Successful treatment of parathyroid cyst using ethanol sclerotherapy. *Am J Med Sci* 1999, 317: 50-2.

Αλληλογραφία:

N. Ποντικίδης
Ερμού 48
54623, Θεσσαλονίκη
E-mail: npontikidis@gmail.com

Corresponding author:

N. Pondikides
48, Ermou Str.
54623 Thessaloniki
Greece
E-mail: npontikidis@gmail.com

Φυσιολογικό προφίλ αθλητών καλαθοσφαίρισης με αμαξίδιο

Α. Κυργερίδου¹, Ε. Δημητρός², Β. Γαροπούλου³

¹ Καθηγήτρια Ειδικής Φυσικής Αγωγής Α.Π.Θ.

² Καθηγητής Φυσικής Αγωγής M.Sc. Α.Π.Θ.

³ Καθηγήτρια Ειδικής Φυσικής Αγωγής M.Sc., Ph.D. Α.Π.Θ.

Περίληψη. Η καλαθοσφαίριση με αμαξίδιο αποτελεί το πιο δημοφιλές αγώνισμα για άτομα με κινητικές αναπηρίες παγκοσμίως. Η απόδοση των αθλητών εξαρτάται από παράγοντες που συνθέτουν τη φυσική κατάσταση όπως την αντοχή, την ταχύτητα, τη δύναμη και την ευλυγισία. Επιπλέον, σημαντικό ρόλο διαδραματίζουν ο συντονισμός και η κινητικότητα του ατόμου. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με το φυσιολογικό προφίλ των αθλητών καλαθοσφαίρισης με αμαξίδιο προκειμένου να προσδιοριστούν τα επίπεδα όλων των παραγόντων που απαιτούνται για τη μέγιστη απόδοση. Τα δεδομένα από την ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας αναφέρουν ότι οι

αθλητές καλαθοσφαίρισης με αμαξίδιο παρουσιάζουν σημαντικά αυξημένες τιμές σε όλες τις συνιστώσες συγκριτικά με άτομα με αναπηρία που δεν ασκούνται, αλλά δεν υπάρχει καμία σημαντική διαφορά συγκριτικά με άτομα χωρίς αναπηρία που δεν ασκούνται. Ο σχεδιασμός του ετήσιου προγράμματος προπόνησης στην καλαθοσφαίριση με αμαξίδιο δε διαφέρει σημαντικά σε σχέση με εκείνο της καλαθοσφαίρισης. Ωστόσο, θα πρέπει να εξετασθεί ανάλογα με τις ικανότητες, το λειτουργικό επίπεδο, το είδος της αναπηρίας και την κατηγοριοποίηση του κάθε αθλητή.

Ελλην Ιατρ 2012, 78: 62 - 68.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η καλαθοσφαίριση με αμαξίδιο έχει γνωρίσει μεγάλη επιτυχία στους Παραολυμπιακούς Αγώνες και αποτελεί ένα από τα πιο γρήγορα αναπτυσσόμενα και δημοφιλή αθλήματα για τα άτομα με αναπηρία¹⁻³. Αποτελεί άθλημα υψηλού ανταγωνισμού σε παιδικό, κολεγιακό, εθνικό και διεθνές επίπεδο ενώ αναφέρεται και ως άθλημα αναγνώρισης⁴. Η αύξηση του ενδιαφέροντος για το συγκεκριμένο άθλημα διακρίνεται από την ολοένα μεγαλύτερη αύξηση του αριθμού των αθλητών υψηλού επιπέδου που λαμβάνουν μέρος από τους Παραολυμπιακούς Αγώνες του 1952 έως και σήμερα⁵.

Η καλαθοσφαίριση με αμαξίδιο χαρακτηρίζεται από υψηλής έντασης διαλειμματική δραστηριότητα αναφορικά με τους ελιγμούς για το χειρισμό

του αμαξιδίου και της μπάλας^{6,7}. Στους ελιγμούς περιλαμβάνονται, η προώθηση, η εκκίνηση, τα σταματήματα καθώς και οι αλλαγές κατεύθυνσης του αμαξιδίου ενώ στους χειρισμούς της μπάλας, η ντρίμπλα, το σουτ, η πάσα και το ριμπάουντ². Ο Strohkendl^{8,9} ανέπτυξε ένα σύστημα κατηγοριοποίησης των αθλητών καλαθοσφαίρισης με αμαξίδιο το οποίο βασίζεται σε συγκεκριμένες δεξιότητες. Η Παγκόσμια Ομοσπονδία Καλαθοσφαίρισης με Αμαξίδιο χρησιμοποιεί το σύστημα τεσσάρων κατηγοριών για την ταξινόμηση των αθλητών σε όλες τις διεθνείς διοργανώσεις.

Οι Vanlandewijck et al¹⁰ διαπίστωσαν σημαντική σχέση μεταξύ του συστήματος κατηγοριοποίησης υψηλού επιπέδου αθλητών και της απόδοσής τους στο συγκεκριμένο άθλημα. Αναφέρουν ότι το

σύστημα κατάταξης αντανάκλα τις διαφορές στην απόδοση υψηλού επιπέδου αθλητών. Επομένως, οι δυναμικές κινήσεις και το φυσικό προφίλ που σχετίζεται με το χειρισμό του αμαξιδίου διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην απόδοση των αθλητών. Επιπλέον, οι de Lira et al.¹¹ διαπίστωσαν ότι το σύστημα κατηγοριοποίησης που αναφέρεται σχετίζεται, επίσης, με αερόβιους και αναερόβιους δείκτες της απόδοσης υψηλού επιπέδου αθλητών καλαθοσφαίρισης με αμαξίδιο.

Η αθλητική απόδοση στην καλαθοσφαίριση με αμαξίδιο βασίζεται στην αντοχή, στη δύναμη, στην ταχύτητα, στο συντονισμό και την κινητικότητα. Οι αθλητές πρέπει να επιτυγχάνουν υψηλά επίπεδα ταχύτητας και αντοχής προκειμένου να συμμετέχουν σε αγωνίσματα υψηλού ανταγωνιστικού επιπέδου¹². Επιπλέον, η αερόβια ικανότητα αποτελεί σημαντική συνιστώσα της φυσικής κατάστασης σε αθλητές αγωνισμάτων με αμαξίδιο¹²⁻¹⁴. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με την επίδραση της καλαθοσφαίρισης με αμαξίδιο στην αερόβια ικανότητα, τη δύναμη, την αναπνευστική λειτουργία, την ανατομία της καρδιάς και την οστική πυκνότητα προκειμένου να διερευνηθεί το προφίλ των αθλητών του συγκεκριμένου αγωνίσματος.

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΗΝ ΑΕΡΟΒΙΑ ΙΚΑΝΟΤΗΤΑ

Η μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου (VO_{2max}) αποτελεί δείκτη αερόβιας ικανότητας¹⁵ και καρδιοαναπνευστικής επάρκειας του ατόμου¹⁶. Η πρόσληψη οξυγόνου κατά τη διάρκεια άσκησης υψηλής έντασης αντανάκλα σε μεγάλο βαθμό τη δραστηριοποίηση της ενεργής μυϊκής μάζας καθώς το μεγαλύτερο ποσοστό του οξυγόνου χρησιμοποιείται για την παραγωγή τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP) και κατά συνέπεια, παραγωγή μυϊκής δύναμης. Στους αθλητές με αμαξίδιο το ποσοστό μυϊκής μάζας που ενεργοποιείται είναι μικρότερο με αποτέλεσμα την χαμηλότερη επιβάρυνση του καρδιαγγειακού συστήματος και την επίτευξη πραγματικών τιμών μέγιστης πρόσληψης οξυγόνου¹⁷. Επιπλέον, έχει διαπιστωθεί σημαντική σχέση μεταξύ του βαθμού της κάκωσης και της καρδιοαναπνευστικής επάρκειας του άνω μέρους του σώματος^{18,19}. Όσο υψηλότερα εντοπίζεται η κάκωση του νωτιαίου μυελού τόσο πιο περιορισμένη τείνει να είναι η VO_{max} ¹⁹.

Οι Bhambhani et al.²⁰ εξέτασαν την αξιοπιστία και την εγκυρότητα ενός εργομέτρου για αθλητές με αμαξίδιο και διαπίστωσαν ότι μπορεί να χρησιμοποιηθεί για το σχεδιασμό, την παρακολούθηση

και την εκτίμηση προγραμμάτων θεραπευτικής άσκησης για άτομα με κάκωση του νωτιαίου μυελού. Οι de Lira et al.¹¹ αναφέρουν ότι η VO_2 καλαθοσφαιριστών υψηλού επιπέδου που συμμετείχαν στους Ολυμπιακούς Αγώνες της Αθήνας, το 2004, ήταν σε σχετικές τιμές $20,9 \pm 4,1$ ml/kg/min, ενώ σε απόλυτες $1,35 \pm 0,31$ L/min, στο αναπνευστικό κατώφλι και $30,8 \pm 6,1$ ml/kg/min και $1,92 \pm 0,37$ L/min κατά τη μέγιστη φάση, αντίστοιχα.

Σε άλλη μελέτη οι Bernardi et al.²¹ συγκρίνοντας Παραολυμπιονίκες αθλητές του σκι μακρινών αποστάσεων, καλαθοσφαίρισης, ξιφασκίας και αντισφαίρισης χρησιμοποιώντας χειροεργόμετρο διαπίστωσαν ότι η VO_2 των καλαθοσφαιριστών στο αναπνευστικό κατώφλι ήταν $1,91 \pm 0,317$ L/min σε απόλυτες και $26,0 \pm 2,13$ σε σχετικές τιμές. Η επιτευχθείσα VO_2 ήταν $2,7 \pm 0,45$ L/min σε απόλυτες και $36,9 \pm 3,698$ ml/kg/min σε σχετικές τιμές. Όλες οι τιμές ήταν σημαντικά μικρότερες συγκριτικά με αυτές των αθλητών του σκι και των μακρινών αποστάσεων και σημαντικά μεγαλύτερες συγκριτικά με αυτές των αθλητών της ξιφασκίας και του τένις. Σε παρόμοια μελέτη²² η επιτευχθείσα VO_2 ήταν μεγαλύτερη στους αθλητές καλαθοσφαίρισης με αμαξίδιο ($2,98 \pm 0,91$) συγκριτικά με τους αθλητές του τένις ($2,06 \pm 0,71$). Η μέση VO_2 ήταν επίσης σημαντικά υψηλότερη κατά τη διάρκεια του πραγματικού χρόνου παιχνιδιού στους αθλητές καλαθοσφαίρισης ($2,26 \pm 0,06$) συγκριτικά με τους αθλητές του τένις ($1,36 \pm 0,42$). Οι ερευνητές στα συμπεράσματα αναφέρουν ότι η καλαθοσφαίριση με αμαξίδιο απαιτεί υψηλής έντασης προπόνηση.

Οι Rotstein et al.²³ συγκρίνοντας δύο πρωτόκολλα προσδιορισμού της VO_{2max} αναφέρουν ότι κατά τη διάρκεια του πρωτοκόλλου με αμαξίδιο σε κυλιόμενο διάδρομο, η VO_{2max} ήταν $24,07 \pm 7,45$ ml/kg/min ενώ κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας στο χειροεργόμετρο ανήλθε στα $23,09 \pm 7,18$ ml/kg/min. Επίσης, παρατηρήθηκε χαμηλή συσχέτιση μεταξύ των δύο πρωτοκόλλων. Επομένως, το πρωτόκολλο που επιλέγεται ίσως επηρεάζει σε σημαντικό βαθμό τον προσδιορισμό της VO_{2max} στους αθλητές καλαθοσφαίρισης με αμαξίδιο.

Αναφορικά με το γυναικείο φύλο, οι αθλήτριες καλαθοσφαίρισης με αμαξίδιο έχουν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα μέγιστης πρόσληψης οξυγόνου ($33,7 \pm 5,2$ ml/kg/min) συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου ($18,3 \pm 3,3$ ml/kg/min) που αποτελούνταν από άτομα με κάκωση του νωτιαίου μυελού που δε συμμετείχαν σε καμία φυσική δραστηριότητα. Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκε καμία δια-

φορά στη VO_{2max} μεταξύ των αθλητών με διαφορετικό επίπεδο κάκωσης του νωτιαίου μυελού³.

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΗΝ ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΣ

Τα δεδομένα σχετικά με την επίδραση της καλαθοσφαίρισης με αμαξίδιο στην ανατομία της καρδιάς είναι ελάχιστα. Συγκεκριμένα, υπάρχει μία μόνο έρευνα η οποία μελέτησε τις μορφολογικές προσαρμογές της καρδιάς που επιφέρει η προπόνηση της καλαθοσφαίρισης με αμαξίδιο²⁴. Στην εν λόγω έρευνα, δεν παρατηρήθηκε καμία σημαντική διαφορά στις διαστάσεις ή το πάχος των τοιχωμάτων της αριστερής κοιλίας μεταξύ των καλαθοσφαιριστών με αμαξίδιο, των ατόμων με αμαξίδιο και των ατόμων χωρίς αναπηρία. Το κλάσμα εξώθησης και το κλάσμα βράχυνσης ήταν σημαντικά αυξημένο στους καλαθοσφαιριστές με αμαξίδιο συγκριτικά με των ατόμων με αμαξίδιο. Οι ερευνητές, συμπερασματικά, αναφέρουν ότι οι αθλητές της καλαθοσφαίρισης με αμαξίδιο εμφανίζουν υψηλότερες τιμές καρδιακής λειτουργίας από ότι τα άτομα με αμαξίδιο και ότι στη βελτίωση αυτή μπορούν να συμβάλλουν ένα πρόγραμμα άσκησης των άνω άκρων ή αθλήματα όπως αυτό της καλαθοσφαίρισης.

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΗΝ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

Η σπιρομέτρηση ηρεμίας αποτελεί μία χρήσιμη εξέταση αξιολόγησης των όγκων αέρα κατά την εισπνοή ή την εκπνοή σε συνάρτηση με το χρόνο και εκτίμησης της αναπνευστικής και πνευμονικής λειτουργίας²⁵. Τα άτομα με κάκωση του νωτιαίου μυελού παρουσιάζουν σημαντικές μεταβολές στην αναπνευστική λειτουργία που χαρακτηρίζονται από παράλυση ή αδυναμία των αναπνευστικών μυών σε συνδυασμό με δυσλειτουργία της πνευμονικής λειτουργίας²⁶. Επιπλέον, υπάρχουν ενδείξεις ότι η προπόνηση των αναπνευστικών μυών βελτιώνει την πνευμονική λειτουργία στο γενικό πληθυσμό²⁷.

Οι Moreno et al²⁸ αξιολογώντας τις μέγιστες αναπνευστικές πιέσεις καθώς και την περίμετρο του θώρακα αθλητών καλαθοσφαίρισης με παραπληγία και αθλητών του ράγκμπι με τετραπληγία διαπίστωσαν ότι η προπόνηση φαίνεται να έχει θετική επίδραση στη δύναμη των εισπνευστικών μυών καθώς και την κινητικότητα του θώρακα, κυρίως στους αθλητές με τετραπληγία.

Οι Goosey-Tolfrey et al²⁷ αναφέρουν ότι η προπόνηση των εισπνευστικών μυών βελτίωσε την

μέγιστη εισπνευστική και εκπνευστική πίεση τόσο στους αθλητές καλαθοσφαίρισης με αμαξίδιο κατά 17% και 23%, αντίστοιχα ($p < 0,03$), όσο και στην ομάδα "placebo" κατά 23% και 33%, αντίστοιχα, ($p < 0,03$). Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε καμία μεταβολή στην πνευμονική λειτουργία κατά την ηρεμία και στους δείκτες απόδοσης που σχετίζονται με τις επαναλαμβανόμενες δοκιμασίες ταχύτητας.

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΗ ΜΥΪΚΗ ΔΥΝΑΜΗ

Οι έρευνες σχετικά με την επίδραση των αθλημάτων με αμαξίδιο στη μυϊκή δύναμη είναι ελάχιστες. Οι περισσότερες μελέτες αναφέρονται σε ασθενείς με κάκωση του νωτιαίου μυελού χρησιμοποιώντας προγράμματα άσκησης με αντιστάσεις μέτριας έντασης ως συμπληρωματικό μέσο της αποκατάστασης και όχι σε αθλητές με αμαξίδιο, προκειμένου αυτοί να βελτιώσουν τη μυϊκή τους δύναμη και κατά συνέπεια την απόδοσή τους²⁹. Επιπλέον, δεν έχει ακόμα αποσαφηνιστεί εάν οι καθιερωμένες οδηγίες που ισχύουν για την προπόνηση με αντιστάσεις υψηλού επιπέδου αθλητών θα πρέπει να ισχύουν και για τους αθλητές με αμαξίδιο καθώς τα πειραματικά δεδομένα αναφορικά με προκαθορισμένες οδηγίες είναι ακόμα ασαφή³⁰.

Οι Calmels et al³¹ μελέτησαν τη μυϊκή δύναμη με ισοκινητικό δυναμόμετρο και τη μυϊκή μάζα με αξονική τομογραφία των καμπτήρων και εκτεινόντων μυών του αγκώνα σε 10 αθλητές με παραπληγία και 10 αθλητές καλαθοσφαίρισης με αμαξίδιο χωρίς παραπληγία. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η μυϊκή δύναμη και μάζα των καμπτήρων και εκτεινόντων μυών ήταν μεγαλύτερη στους πρώτους από ότι στους δεύτερους. Ωστόσο, η συσχέτιση μεταξύ μυϊκής μάζας και δύναμης ήταν σημαντική μόνο στους αθλητές χωρίς παραπληγία.

Στη μελέτη των Wang et al² παρατηρήθηκε τάση αύξησης της δύναμης των μυών που μετρήθηκαν από την άρθρωση του ώμου συγκριτικά με εκείνες που μετρήθηκαν από τις αρθρώσεις του αγκώνα και των καρπών. Η μυϊκή δύναμη των καμπτήρων μυών ήταν μεγαλύτερη από τη δύναμη των εκτεινόντων μυών των αρθρώσεων των άνω άκρων. Οι ερευνητές ωστόσο επισημαίνουν ότι η μυϊκή δύναμη που παράγεται από τις αρθρώσεις των ώμων και των αγκώνων θα πρέπει να μεταφέρεται στις αρθρώσεις των καρπών κατά τη διάρκεια ενός αγώνα καλαθοσφαίρισης με αμαξίδιο.

Οι Turbanski et al³² εφαρμόζοντας ένα πρόγραμμα άσκησης με αντιστάσεις διάρκειας 8 εβδο-

μάδων, υψηλής έντασης σε σύνολο 8 αθλητών καλαθοσφαίρισης και ράγκμπι με αμαξίδιο διαπίστωσαν σημαντική αύξηση της δύναμης, χωρίς να εντοπίζονται σημαντικές διαφορές με την ομάδα ελέγχου. Αντίθετα, παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση στο μέγιστο ρυθμό ανάπτυξης δύναμης στους αθλητές συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Συμπερασματικά, η προπόνηση δύναμης με αντιστάσεις υψηλής έντασης προτείνεται ανεπιφύλακτα ως μέθοδος βελτίωσης της απόδοσης σε ομαδικά αθλήματα όπως η καλαθοσφαίριση με αμαξίδιο.

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΗΝ ΟΣΤΙΚΗ ΠΥΚΝΟΤΗΤΑ

Η οστεοπόρωση αποτελεί επακόλουθο της κάκωσης του νωτιαίου μυελού. Επικρατεί ο ισχυρισμός ότι η απώλεια της οστικής πυκνότητας παρατηρείται μέχρι και ένα ή δύο έτη μετά τον τραυματισμό, χωρίς όμως να επανέρχεται στα αρχικά επίπεδα πριν από αυτόν³³. Είναι ευρύτερα αποδεκτό ότι η άσκηση στο γενικό πληθυσμό βελτιώνει την οστική πυκνότητα. Ωστόσο, δεν υπάρχουν ιδιαίτερες αναφορές για την επίδραση της καλαθοσφαίρισης με αμαξίδιο στην οστική πυκνότητα των αθλητών.

Στην έρευνα των Goktepe et al³⁴ αναφέρεται ότι η συστηματική άσκηση αθλητών καλαθοσφαίρισης με παραπληγία δεν είχε σημαντική επίδραση στην οστική πυκνότητα κάτω από το επίπεδο τραυματισμού συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου, παρά μόνο για το περιφερικό τμήμα της κερκίδας ($0,47 \pm 0,05$ vs $0,42 \pm 0,05$, $p=0,01$).

Ωστόσο, η άσκηση μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μέσο πρόληψης για την απώλεια της οστικής πυκνότητας σε αθλητές με αμαξίδιο και επομένως να επιφέρει βελτίωση της ποιότητας ζωής. Επιπλέον, όσο ταχύτερη είναι η έναρξη ενασχόλησης με κάποιο άθλημα, τόσο μικρότερη και η απώλεια οστικής πυκνότητας. Στα συμπεράσματα αυτά κατέληξαν οι Miyahara et al³⁵, οι οποίοι μελέτησαν την οστική πυκνότητα 28 αθλητών με παραπληγία σε αμαξίδιο εκ των οποίων 12 αθλητές καλαθοσφαίρισης, 9 αθλητές στίβου και 7 αθλητές τένις, ενώ την ομάδα ελέγχου αποτέλεσαν 25 άτομα χωρίς αναπηρία. Οι αθλητές κατηγοριοποιήθηκαν επίσης, ανάλογα με την ηλικία σε 3 ομάδες, 20-29, 30-39 και >40 ετών, το άθλημα σε 3 ομάδες και την περιοχή της κάκωσης σε 2 ομάδες, «υψηλή παραπληγία» και «χαμηλή παραπληγία». Σε καμία από τις παραπάνω κατηγορίες δε βρέθηκε σημαντική διαφορά στην οστική πυκνότητα μεταξύ των ομάδων. Συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου οι αθλητές είχαν σημαντικά μειωμένη οστική πυκνότητα στα

κάτω άκρα και σε όλο το σώμα συνολικά και σημαντικά αυξημένη οστική πυκνότητα στα άνω άκρα κυρίως λόγω της χρήσης στις διάφορες καθημερινές τους δραστηριότητες. Επίσης, παρατηρήθηκε αρνητική συσχέτιση μεταξύ της οστικής πυκνότητας και του χρονικού διαστήματος που μεσολαβεί από τη στιγμή κάκωσης και της καθώς και θετική συσχέτιση με την έναρξη ενασχόλησης με κάποιο άθλημα.

ΜΕΘΟΔΟΙ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΥ ΤΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ

Η εκτίμηση της αερόβιας και αναερόβιας ικανότητας θα πρέπει να εκτιμάται για ποικίλους λόγους όπως αυτοί της αξιολόγησης, της αποτελεσματικότητας και του επαναπροσδιορισμού των προπονητικών προγραμμάτων, πρόβλεψης της μελλοντικής απόδοσης και αξιολόγησης της πραγματικής βελτίωσης που έχει επιτευχθεί καθώς και κατανόησης των δυνατοτήτων και των αδυναμιών του αθλητή. Η αερόβια ικανότητα αθλητών καλαθοσφαίρισης με αμαξίδιο και ειδικότερα η επιτευχθείσα $\dot{V}O_2$ μπορεί να αξιολογηθεί χρησιμοποιώντας διαφόρων τύπου εργόμετρα όπως χειροεργόμετρο, αμαξίδιο, κωπηλατοεργόμετρο³⁶. Λόγω του ότι ο άμεσος προσδιορισμός της $\dot{V}O_{2peak}$ απαιτεί ιδιαίτερα ακριβό εργαστηριακό εξοπλισμό και εξειδικευμένο προσωπικό για τη διενέργεια της δοκιμασίας και την επεξήγηση των αποτελεσμάτων έχουν προταθεί δοκιμασίες πεδίου όπως αυτή των Leger & Boucher για άνδρες αθλητές με παραπληγία και κατηγοριοποίηση επιπέδου II έως V³⁷.

Η αναερόβια ικανότητα και ισχύ αξιολογείται με τη δοκιμασία Wingate, τροποποιώντας το πρωτόκολλο άσκησης χρησιμοποιώντας είτε χειροεργόμετρο είτε κάποιο εξειδικευμένο εργόμετρο για αμαξίδιο ανάλογα με το άθλημα. Μέχρι σήμερα, δεν υπάρχουν οδηγίες σχετικά με την επιβάρυνση της δοκιμασίας Wingate σε άτομα με κάκωση του νωτιαίου μυελού. Ωστόσο, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι περιορισμοί της δραστηριότητας, η προπονητική κατάσταση και τέλος το φύλο των αθλητών. Εξαιτίας της μεγάλης διαφοροποίησης στη λειτουργική ικανότητα των αθλητών το ισοδύναμο αντίστασης που χρησιμοποιείται αντιστοιχεί στο 2,5-10% του σωματικού βάρους του αθλητή σε συνδυασμό με το πραγματικό βάρος του αμαξιδίου που ζυγίζει περίπου 20 kg³⁸. Επιπλέον, λόγω του ότι η δοκιμασία Wingate περιορίζεται από το γεγονός ότι η επιτευχθείσα παραγόμενη ισχύς είναι αντιστρόφως ανάλογη με το επίπεδο της κάκωσης

έχουν αναπτυχθεί επαναλαμβανόμενες δοκιμασίες ταχύτητας στο πεδίο με καθορισμένη απόσταση και χρόνο διαλείμματος³⁶.

Η αξιολόγηση της οστικής πυκνότητας, της πνευμονικής λειτουργίας και της δύναμης σε άτομα με κάκωση του νωτιαίου μυελού περιλαμβάνει τεχνικές όμοιες με εκείνες όπως σε άτομα χωρίς αναπηρία όπως η μέθοδος DEXA, η σπιρομέτρηση ηρεμίας καθώς και τα ισοκίνητικά δυναμόμετρα, αντίστοιχα³⁶.

ΠΡΟΑΓΩΝΙΣΤΙΚΟΣ ΙΑΤΡΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Αναφορικά με τον προαγωνιστικό έλεγχο αθλητών με αναπηρίες, δεν υπάρχουν συγκεκριμένες οδηγίες. Ωστόσο, θα πρέπει να πραγματοποιείται σε όλους τους αθλητές πριν τη συμμετοχή τους σε οποιοδήποτε αγώνισμα 6-8 εβδομάδες πριν την έναρξη της αγωνιστικής περιόδου^{36,39}.

Ο ιατρικός έλεγχος θα πρέπει να πραγματοποιείται από επαγγελματίες υγείας, την προπονητική ομάδα του αθλητή και θα πρέπει να περιλαμβάνει: α) πλήρη ατομικό και κληρονομικό ιστορικό για τον εντοπισμό πρόσφατων ή χρόνιων ασθενειών, νοσηλείες, χειρουργικές επεμβάσεις, αλλεργικές αντιδράσεις, καρδιακά ή πνευμονολογικά προβλήματα, αιφνίδιο καρδιακό θάνατο ή έμφραγμα του μυοκαρδίου σε μέλος της οικογένειας κάτω των 50 ετών, μυοσκελετικά προβλήματα, δερματοπάθειες, κακώσεις της κεφαλής και άλλα νευρολογικά προβλήματα, προηγούμενες ενδεχόμενες θερμοπληξίες, πρόσφατη φαρμακευτική αγωγή ή τυχόν επιπλοκές, μειωμένη ανταπόκριση του ανοσοποιητικού, χρήση χημικών ή υποκατάστατων, ενδεχόμενοι αποκλεισμοί από τα αθλήματα, χρήση οπτικών ή ορθοδοντικών συσκευών και στις γυναίκες διαταραχή της έμμηνου ρήσης ή διαταραχές διατροφής, β) φυσική εξέταση που περιλαμβάνει μέτρηση ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών, έλεγχο του δέρματος και των λεμφαγγείων, της κεφαλής και του αυχένα, του καρδιαγγειακού συστήματος σύμφωνα με τις οδηγίες του Αμερικανικού Κολλεγίου Αθλητιατρικής⁴⁰ ή ενδεχομένως Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας⁴¹ έλεγχο της πνευμονικής λειτουργίας, της κοιλιακής χώρας, του ουροποιογεννητικού για τους άρρενες αθλητές και τέλος του μυοσκελετικού συστήματος³⁹.

ΕΤΗΣΙΟΣ ΠΡΟΠΟΝΗΤΙΚΟΣ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ

Ο ετήσιος προπονητικός σχεδιασμός στην καλαθοσφαίριση με αμαξίδιο δε διαφέρει σημαντικά σε

σχέση με εκείνον που ισχύει για τους καλαθοσφαιριστές χωρίς αναπηρία. Ωστόσο, έγινε σαφές πως θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η φύση της αναπηρίας και οι ιδιαιτερότητες κάθε αθλητή προκειμένου να επιτευχθούν οι κατάλληλες προσαρμογές που απαιτούνται. Σύμφωνα με τα παραπάνω κριτήρια το ετήσιο πρόγραμμα διακρίνεται: α) Στην προ-αγωνιστική φάση όπου διερευνώνται ο ρόλος και οι ικανότητες του αθλητή και πραγματοποιείται προσαρμογή του αμαξιδίου με απώτερο στόχο τη βελτίωση της φυσικής αλλά και της κινητικής κατάστασης των αθλητών, β) στην αγωνιστική φάση κατά την οποία οι προπονήσεις δε θα πρέπει να ξεπερνούν τις 6 εβδομαδιαίως ενώ θα πρέπει να αφιερώνεται σημαντικός χρόνος (3-4 εβδομάδες τουλάχιστον) για τη διατήρηση της δύναμης, της αντοχής και της ευλυγισίας και γ) στη μετα-αγωνιστική φάση κατά την οποία ο αθλητής μπορεί να συμμετέχει σε μία σειρά από διάφορες δημιουργικές δραστηριότητες προκειμένου να διατηρήσει σε όσο το δυνατόν μεγαλύτερο επίπεδο τις προσαρμογές που αποκτήθηκαν κατά τη διάρκεια της προ-αγωνιστικής και αγωνιστικής περιόδου⁴².

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η καλαθοσφαίριση με αμαξίδιο αποτελεί ένα από πιο αναπτυσσόμενα αθλήματα των Παραολυμπιακών αγώνων στο οποίο συμμετέχουν ολοένα και περισσότερα άτομα. Πριν από την οποιαδήποτε συμμετοχή θα πρέπει να πραγματοποιείται κατηγοριοποίηση του αθλητή και ακολούθως ο απαραίτητος ιατρικός έλεγχος και ο έλεγχος της φυσικής κατάστασης του αθλητή από εξειδικευμένο ιατρικό προσωπικό και την προπονητική ομάδα προκειμένου να σχεδιάζεται το όσο το δυνατόν αποτελεσματικότερο προπονητικό πρόγραμμα τόσο για τον ίδιο όσο και για την ομάδα. Θα πρέπει να αξιολογούνται όλες οι συνιστώσες της φυσικής κατάστασης λαμβάνοντας υπόψη ταυτόχρονα το λειτουργικό επίπεδο, το είδος της αναπηρίας, το φύλο και την ηλικία του αθλητή. Τέλος ενώ οι μέθοδοι αξιολόγησης δε διαφέρουν σημαντικά από εκείνες των ατόμων χωρίς αναπηρία θα πρέπει πάντα να προσαρμόζονται στις ανάγκες του κάθε αθλητή.

ABSTRACT

Kyrgeridou A, Dimitros E, Garopoulou V. Physiological profile of wheelchair basketball athletes. Hell Iatr 2012, 78: 62-68.

Wheelchair basketball is the most popular sport

for people with physical disabilities worldwide. The athletic performance depends on factors that make up the physical fitness such as endurance, speed, strength and flexibility. Furthermore, significant key role have coordination and mobility of the individual. The purpose of this study was the review of the literature about the physiological profile of wheelchair basketball athletes in order to determine the levels of all factors required for maximum performance. Data from the review of the literature revealed that the wheelchair basketball athletes have significantly elevated values in all components compared with individuals with disabilities who do not exercise, but there is no significant difference compared with people without disabilities who do not exercise. The design of the annual training program on wheelchair basketball does not differ significantly compared with that of basketball. However, it should be individualized according to the skills, functional level, type of disability and categorization of each athlete.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *International Wheelchair Basketball Federation (IWBF)*. (2011). History of the game [Online]. Retrieved from <http://www.iwbf.org/index.php/the-game/history>. *International Wheelchair Basketball Federation (IWBF)*. (2008). IWBF Player Classification for wheelchair basketball. Available at http://www.iwbf.org/commissions/comm_01_01.html.
2. Wang YT, Chen S, Limroongreungrat WW, Change LS. Contributions of selected fundamental factors to Wheelchair Basketball performance. *Med Sci Sports Exerc* 2005, 37(1): 130-7.
3. Schmid A, Huonker M, Stober B. Physical performance and cardiovascular and metabolic adaptation of elite female wheelchair basketball players in wheelchair ergometry and in competition. *Am J Phys Med Rehabil* 1998, 77(6): 527-33.
4. Wessels KK, Broglio SP, Sosnoff JJ. Concussions in wheelchair basketball. *Arch Phys Med Rehabil* 2012, 93: 275-8.
5. Gold JR, Gold MM. Access for all: the rise of the Paralympic Games. *J R Soc Promot Health* 2007, 127: 133-41.
6. Curtis KA, Black K. Shoulder pain in female wheelchair basketball players. *J Orthop Sports Physical Ther* 1999, 29: 225-31.
7. McInnes SE, Carlson JS, Jones CJ, McKenna MJ. The physiological load imposed on basketball players during competition. *J Sports Sci* 1995, 13: 387-97.
8. Strohkendl H. The new classification system for wheelchair basketball. In: Sherril C, ed. *Sport and disabled athletes: the 1984 Olympic scientific congress proceedings*. Champaign, IL: Human Kinetics 1984, 9: 101-12.
9. Strohkendl H. Functional classification and self-determination of athletes in wheelchair sports. *SMGF Symposium*, Aylesbury: StokeMandeville, 1985.
10. Vanlandewijck YC, Evaggelina C, Daly DJ, et al. The relationship between functional potential and field performance in elite female wheelchair basketball players. *J Sports Sci* 2004, 22: 668-75.
11. de Lira CAB, Vancini RL, Minozzo FC, et al. Relationship between aerobic and anaerobic parameters and functional classification in wheelchair basketball players. *Scand J Med Sci Sports* 2010, 20: 638-43.
12. Knechtle B, & Köpfli W. Treadmill exercise testing with increasing inclination as exercise protocol for wheelchair athletes. *Spinal Cord* 2001, 39: 633-6.
13. Goosey-Tolfrey VL. Physiological profiles of elite wheelchair basketball players in preparation for the 2000 Paralympic Games. *Adapted Physical Activity Quarterly* 2005, 22: 57-66.
14. Vanlandewijck YC, Daly DJ, & Theisen DM. Field test evaluation of aerobic, anaerobic, and wheelchair basketball skill performances. *Int J Sports Med* 1999, 20: 548-54.
15. di Prampero PE. Factors limiting maximal performance in humans. *Eur J Appl Physiol* 2003, 90(3-4): 420-9.
16. Bassett DR, & Howley ET. Limiting factors for maximum oxygen uptake and determinants of endurance performance. *Med Sci Sports Exerc* 2000, 33: 70-84.
17. Bhambhani Y. Physiology of wheelchair racing in athletes with spinal cord injury. *Sports Med* 2002, 32: 23-51.
18. Tolfrey K, Goosey-Tolfrey VL, Cambell IG. The oxygen uptake-heart rate relationship in elite wheelchair racers. *Eur J Appl Physiol* 2001, 86: 174-8.
19. Goosey VL, Cambell IG, Fowler NE. Effect of push frequency on the economy of competitive wheelchair racers. *Med Sci Sports Exerc* 2000, 32:174-81.
20. Bhambhani YN, Eriksson P, Steadward RD. Reliability of peak physiological responses during wheelchair ergometry in persons with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1991, 72(8): 559-62.
21. Bernardi M, Guerra, E, Di Giacinto, B, Di Cesare, A, Castellano, V, Bhambhani Y. Field evaluation of paralympic athletes in selected sports: implications for training. *Med Sci Sports Exerc*, 2010, 42(6): 1200-8.
22. Croft L, Dybrus S, Lenton J, Goosey-Tolfrey V. A comparison of the physiological demands of wheelchair basketball and wheelchair tennis. *Int J Sports Physiol Perform* 2010, 5(3): 301-15.
23. Rotstein A, Sagiv M, Ben-Sira D, Werber G, Hutzler J, Annenburg H. Aerobic capacity and anaerobic threshold of wheelchair basketball players. *Paraplegia* 1994, 32: 196-201.
24. Karagoz T, Ozer S, Bayrakci V, Ergun N. Echocardiographic evaluation of wheelchair-bound basketball players. *Pediatr Int* 2003, 45(4): 414-20.
25. Miller M R, Hankinson J, Brusasco V, et al. ATS/ERS Task Force. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005, 26(2): 319-38.

26. Linn WS, Adkins RH, Gong H, Jr, et al. Pulmonary function in chronic spinal cord injury: A crosssectional survey of a large southern California outpatient population. *Arch Phys Med Rehabil* 2000, 81: 757-63.
27. Goosey-Tolfrey V, Foden E, Perret C, & Degens H. Effects of inspiratory muscle training on respiratory function and repetitive sprint performance in wheelchair basketball players. *Br J Sports Med* 2010, 44(9): 665-8.
28. Moreno MA, Zamuner AR, Paris JV, Teodori RM, Barros RML. Effects of wheelchair sports on respiratory muscle strength and thoracic mobility of individuals with spinal cord injury. *Am J Phys Med Rehabil* 2012, 91: 470-7.
29. Davis, G M, Shephard R J. Strength training for wheelchair users. *Br J Sports Med* 1990, 24: 25-30.
30. Valent L, Dallmeijer A, Houdijk H, Talsma E, Van der Woude L. The effects of upper body exercise on the physical capacity of people with spinal cord injury. A systematic review. *Clin Rehabil* 2007, 21: 315-30.
31. Calmels P, Berthouze S, Barral F G, Domenach M, Mimaire P. A comparative study of the muscle strength and mass of the arm flexors and extensors in paraplegic and in non-paraplegic basketball players. *Paraplegia* 1992, 30: 509-16.
32. Turbanski S, Schimdtbleicher D. Effects of heavy resistance training on strength and power in upper extremities in wheelchair athletes. *J Strength Cond Res* 2010, 24(1): 8-16.
33. Leeds EM, Klose KJ, Ganz W, et al. Bone mineral density after bicycle ergometry training. *Arch Phys Med Rehabil* 1990, 71: 207-9.
34. Goktepe AS, Yilmaz B, Alaca R, Yazicioglu K, Mohur H, Gunduz S. Bone density loss after spinal cord injury: Elite paraplegic basketball players vs paraplegic sedentary persons. *Am J Phys Med Rehabil* 2004, 83: 279-83.
35. Miyahara K, Wang D H, Mori K, et al. Effect of sports activity on bone mineral density in wheelchair athletes. *J Bone Miner Metab* 2008, 26: 101-6.
36. Vanlandewinck YC, Thompson WR. Handbook of Sports Medicine and Science: The Paralympic athlete. UK: Wiley-Blackwell, 2011.
37. Poulain M, Vinet A, Bernard PL, Varray A. Reproducibility of the adapted Leger and Boucher test for wheelchair-dependent athletes. *Spinal Cord* 1999, 37: 129-35.
38. Van der Woude LH, Bakker WH, Elkhuisen JW, Veeger HE, Gwinn T. Anaerobic work capacity in elite wheelchair athletes. *Am J Phys Med Rehabil* 1997, 76: 355-65.
39. Siow HM, Cameron DB, Ganley TJ. Preparticipation sports evaluation: Issues for healthy children and athletes with disabilities. *J Pediatr Orthop* 2010, 30: S17-S20.
40. Maron BJ, Thompson PD, Puffer JC, et al. Cardiovascular preparticipation screening of competitive athletes. A statement for health professionals from the Sudden Death Committee (clinical cardiology) and Congenital Cardiac Defects Committee (cardiovascular disease in the young), American Heart Association. *Circulation* 1996, 94: 850-6.
41. Corrado D, Pelliccia A, Bjørnstad H, et al. Cardiovascular pre-participation screening of young competitive athletes for prevention of sudden death: proposal for a common European protocol. Consensus Statement of the Study Group of Sport Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005, 26: 516-24.
42. Κοκαρίδας Δ, Πέτρος Σ. Η καλαθοσφαίριση με αμαξίδιο. Θεσσαλονίκη: Εκδόσεις Χριστοδουλίδη, 2005.

Αλληλογραφία:

Ελευθέριος Δημητρός
Καθηγητή Χατζηδάκη 6
54655, Θεσσαλονίκη
e-mail: edimitro@phed.auth.gr

Corresponding author:

Eleftherios Dimitros
Kathigiti Hatzidaki 6
54655, Thessaloniki
Greece
e-mail: edimitro@phed.auth.gr

Ο Ιατρός στο Μακεδονικό Αγώνα*

Κωνσταντίνος Μπουντούλας¹, Χαρίσιος Μπουντούλας Dr., Dr. Hon.²

¹ Επεμβατικός Καρδιολόγος, Assistant Professor of Cardiovascular Medicine, The Ohio State University, Columbus, Ohio, USA

² Καθηγητής, Ακαδημαϊκός (αντ. μελ.), The Ohio State University, USA, Biomedical Research Foundation, Academy of Athens Greece, Επίτιμος Καθηγητής και μέλος του Συμβουλίου του Αριστοτέλειου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης

Θεωρήθηκε σκόπιμο πριν από την περιγραφή της δράσης των ιατρών στο Μακεδονικό Αγώνα να δοθούν λίγα στοιχεία για αυτό τον αγώνα. Ο Μακεδονικός Αγώνας υπήρξε ιδιότυπος πόλεμος μεταξύ Ελλήνων και Βουλγάρων ο οποίος διεξήχθη στη Μακεδονία, όταν αυτή βρισκόταν υπό την κατοχή της Οθωμανικής αυτοκρατορίας. Ο Αγώνας ήταν μια φυσική αντίδραση του ελληνισμού στην προσπάθεια των Βουλγάρων να εκβουλγαρίσουν τη Μακεδονία και να την προσαρτήσουν στο κράτος τους.

Οι Βούλγαροι οι οποίοι υπαγόταν στο Πατριαρχείο της Κωνσταντινούπολης, για να πετύχουν το σκοπό τους, το 1870, προκαλούν το σχίσμα, ιδρύουν την αυτόνομη Βουλγαρική εκκλησία, τη λεγόμενη εξαρχία, και αποχωρίζονται από το Πατριαρχείο. Αποκτούν σχισματικούς παπάδες και δασκάλους, κάνουν έντονο προσηλυτισμό και προσπαθούν να επικρατήσουν στους ευαίσθητους χώρους της εκκλησίας και της παιδείας. Γι' αυτό αν θέλει να βάλει κάποιος μια αφετηρία στο Μακεδονικό Αγώνα, αυτή ουσιαστικά συμπίπτει με το σχίσμα.

Με τη συνθήκη του Αγίου Στεφάνου το 1878, η Ρωσία, νικήτρια του Ρωσοτουρκικού πολέμου, επιβάλλει στο Σουλτάνο την αναγνώριση ανεξάρτητου Βουλγαρικού κράτους, το οποίο εκτός των άλλων περιελάμβανε ολόκληρη σχεδόν τη Μακεδονία πλην της Θεσσαλονίκης και της Χαλκιδικής, και ολόκληρη τη σημερινή δυτική Θράκη. Ύστερα από δύο σχεδόν ταυτόχρονες επαναστάσεις των Ελλήνων, 18 και 19 Φεβρουαρίου 1878 στο Μπούρινο

και στο Λιτόχωρο αντίστοιχα, την έντονη αντίδραση του Ελληνισμού και την πίεση των Ευρωπαϊκών Χωρών, η συνθήκη του Αγίου Στεφάνου αναιρείται υπέρ της Ελλάδας στο Βερολίνο το ίδιο έτος.

Το 1895 η ανώτατη Μακεδονική Επιτροπή ή κοιμιάτο με έδρα τη Σόφια, συγκροτεί ένοπλα αντάρτικα σώματα, τους λεγόμενους κοιμιατζήδες, οι οποίοι αρχίζουν να περνούν στη Μακεδονία και να τρομοκρατούν τους Έλληνες με σκοπό να τους εκβουλγαρίσουν. Επιπλέον οι Βούλγαροι οργανώνουν την Εσωτερική Μακεδονική Επαναστατική οργάνωση η οποία έχει ως σκοπό την αυτονομία της Μακεδονίας με απώτερο στόχο την ένωση αυτής με τη Βουλγαρία. Η δράση των Βουλγάρων δεν περιορίζεται μόνο στη Μακεδονία. Η προπαγάνδα τους επεκτείνεται και στην Ευρώπη, όπου με ψέματα, δωροδοκίες, και διαρκείς παραστάσεις πετυχαίνουν να ευαισθητοποιήσουν την κοινή γνώμη υπέρ των χριστιανών της Μακεδονίας, αφήνοντας τεχνηέντως να εννοηθεί πως αυτοί στην πλειονότητά τους ήταν Βούλγαροι.

Με όλες αυτές τις δράσεις των Βουλγάρων, ο ελεύθερος Ελληνισμός κινητοποιείται. Η Ελληνική Κυβέρνηση στελεχώνει τα προξενεία με ικανούς διπλωμάτες και αξιωματικούς με κυρίαρχη μορφή του Λάμπρου Κορομηλά που τοποθετεί πρόξενο στη Θεσσαλονίκη το 1902. Φιλανθρωπικοί και φιλελευθέρων σύλλογοι καθώς και άλλες οργανώσεις δίνουν ώθηση στον αγώνα. Τα πρώτα ελληνικά στρατεύματα αρχίζουν να περνούν μυστικά

* Το κείμενο αποτελεί μέρος ομιλίας που εκφωνήθηκε από τον Χαρίσιο Μπουντούλα για την επέτειο του Μακεδονικού Αγώνα στις 2 Οκτωβρίου 2011, στο Μουσείο του Μακεδονικού Αγώνα στο Μπούρινο Κοζάνης.

από την ελεύθερη Ελλάδα και να μπαίνουν στη Μακεδονία.

Εκτός από το σχίσμα ένα άλλο ορόσημο στον Αγώνα απετέλεσε ο θάνατος του αρχηγού των ενόπλων Ελληνικών Σωμάτων στη Δυτική Μακεδονία ανθυπολοχαγού Παύλου Μελά στις 13 Οκτωβρίου 1904. Με τη θυσία του Παύλου Μελά ο αγώνας γιγαντώνεται. Από όλα τα μέρη του Ελληνισμού καταφθάνουν εθελοντές, έτοιμοι να συνδράμουν τους Μακεδόνες, οι οποίοι ήδη έχουν συγκροτήσει αντάρτικες ομάδες. Ειδική μνεία πρέπει να γίνει για το μεγάλο αριθμό των ανταρτών από την Κρήτη οι οποίοι έδωσαν το δικό τους χαρακτήρα στον αγώνα.

Με αποκορύφωση τις μάχες στο Βάλτο των Γιαννιτσών στην Κεντρική Μακεδονία, για μια τετραετία, από το 1904-1908, τα ελληνικά σώματα μάχονται τους Βούλγαρους κομιτατζήδες και τον τουρκικό στρατό. Όλα αυτά είχαν τεράστιο κόστος σε ανθρώπινες ζωές. Εκτός από τις μάχες, δολοφονίες, βασανιστήρια και φυλακίσεις ήταν καθημερινό φαινόμενο στον άμαχο πληθυσμό. Η Μακεδονία ελευθερώθηκε τέσσερα χρόνια αργότερα από τον Ελληνικό στρατό με τους Βαλκανικούς πολέμους του 1912.

Ας δούμε τώρα ποιος ήταν ο ρόλος και η συμβολή του Ιατρού σε αυτό το μακροχρόνιο αγώνα. Αν και υπάρχει φόβος να μην κατορθώσουμε να αποδώσουμε στο κείμενο αυτά που έκαναν με έργα οι Ιατροί στο Μακεδονικό Αγώνα, πιστεύουμε πως οι ίδιοι με την απέραντη καλοσύνη τους και το υψηλό τους φρόνημα θα μας συγχωρούσαν για τις όποιες ατέλειες του κειμένου.

Αν και πιστεύεται ότι οι Ιατροί στάθηκαν πρωτεργάτες και πρωτοπόροι στο Μακεδονικό Αγώνα, εν τούτοις πέραν από απλές αναφορές ονομάτων, είναι δύσκολο να βρει κάποιος λεπτομέρειες για τη μεγάλη εθνική τους προσφορά. Τα στοιχεία όμως που υπάρχουν μαρτυρούν υψηλό ηθικό και απαράμιλο πατριωτισμό. Δεν θα ήταν υπερβολή αν λέγαμε ότι το «Μητρός τε και πατρός τε και των άλλων προγόνων απάντων τιμιώτερος πατρίς εστί» ήταν το είναι τους, το πιστεύω τους, ο ίδιος ο εαυτός τους.

Ο Ιατρός ήταν από τους λίγους μορφωμένους Έλληνες στην τότε σκλαβωμένη Μακεδονία και είχε πλήρη επίγνωση του ένδοξου παρελθόντος και της βαρειάς του κληρονομιάς. Ήταν από τους λίγους που την εποχή εκείνη είχε μελετήσει κείμενα του Αριστοτέλη του Μακεδόνα, δασκάλου του Μεγάλου Αλεξάνδρου. Είχε πλήρη επίγνωση της επίδρασης που είχε ο Ελληνικός πολιτισμός στον

Δυτικό κόσμο. Ήξερε ότι η Ιατρική, η επιστήμη την οποία υπηρετούσε είχε ξεκινήσει από την Ελλάδα, από τον πατέρα της Ιατρικής Ιπποκράτη. Είχε πλήρη αίσθηση του Ομηρικού χρησμού «εις οίωνός ἄριστος ἀμύνεσθε περί πάτρης». Έχοντας ως βίωμά του όλη αυτή τη λαμπρή ιστορία, ο Ιατρός δεν είναι δυνατόν να μείνει αμέτοχος στον ψυχρό πόλεμο που έκαναν οι Βούλγαροι για το δήθεν Βουλγαρικό στοιχείο της Μακεδονίας.

Το μορφωτικό επίπεδο της τότε κοινωνίας ήταν χαμηλό, οι συνθήκες υγιεινής μηδαμινές, και οι ασθένειες πολλές και βαρείες. Γιαντό και ο Ιατρός ασκεί μια ξεχωριστή επίδραση στην τότε κοινωνία. Ο Ιατρός λόγω της ιδιότητάς του έρχεται σε καθημερινή επαφή με ανθρώπους όλων των εθνικοτήτων και γιαυτό μπορεί εύκολα να επηρεάσει καταστάσεις. Το ευτύχημα ήταν ότι οι ιατροί στην τότε Μακεδονία ήταν σχεδόν όλοι Έλληνες. Επί πλέον αρκετοί από αυτούς ήταν θεράποντες Πασάδων, Βεζύρηδων ή Σουλτάνων και των οικογενειών τους. Αυτοί από ευγνωμοσύνη τους ανταμοίβουν με σημαντικά προνόμια. Οι ιατροί εύκολα παίρνουν άδειες για την ίδρυση σχολείων, εκκλησιών, ή άλλων φιλανθρωπικών οργανώσεων.

Όταν έγινε το σχίσμα το 1870, πρώτοι οι ιατροί αντιλαμβάνονται τον κίνδυνο και παίρνουν σωτήριες πρωτοβουλίες. Συντάσσουν υπομνήματα και τα στέλνουν στη συνδιάσκεψη της Κωνσταντινούπολης η οποία είχε αναλάβει να προσδιορίσει τα όρια της μελλοντικής Βουλγαρίας. Ενημερώνουν τους εκπροσώπους των μεγάλων δυνάμεων για το πραγματικό φρόνημα των κατοίκων της Μακεδονίας και ανασκευάζουν την επιχειρηματολογία περί δήθεν υπεροχής του σλαβικού στοιχείου σε αυτή. Με το πρόσχημα ότι πραγματοποιούν ιατρικές επισκέψεις, γυρίζουν τις διάφορες περιοχές χωρίς υποψία. Κατηχούν, εμψυχώνουν και ενθουσιάζουν τους Έλληνες της Μακεδονίας. Σαν τον Παπαφλέσσα γίνονται οι «μπουρλοτιέρηδες» των ψυχών των σκλαβωμένων Ελλήνων. Έτσι ο Ιατρός γίνεται εθνικός κήρυκας. Ιατροί διευκολύνουν μετακομίσεις αγωνιστών που έρχονται στη Μακεδονία από την Ελεύθερη Ελλάδα. Ο Παύλος Μελάς π.χ. σε γράμμα που στέλνει από την Κοζάνη στις 21 Ιουλίου του 1904, στη σύζυγό του Ναταλία γράφει «Προ ολίγου (9.30 μ.μ.) ήλθεν ο ιατρός Μεταξάς... του είπα ότι προτιμώ να υπάγω μόνος μου να ιδώ τους κυρίους της Σιατίστης. Επιμένει δια την ασφάλειά μου να με συνοδεύσει. Μένουμε σύμφωνοι να υπάγομεν εφ' αμάξης. Δια παραπλάνησιν θα έλθει και η κόρη του με τον άνδρα της».

Οι Έλληνες πρόξενοι κατανοούν τη μεγάλη συμβολή του Ιατρού και γιαυτό τον έχουν πολύτιμο συνεργάτη και σύμβουλο. Η Ελληνική Κυβέρνηση επίσης αντιλαμβάνεται ότι η παρουσία δυναμικών ιατρών στις περιφέρειες της Μακεδονίας θα είναι εθνοσωτήρια. Πίστευε πως ο Ιατρός θα μπορούσε να συμβάλλει ουσιαστικά στη διατήρηση του Ελληνισμού της Μακεδονίας και γιαυτό το λόγο στέλνει ιατρούς σε αυτή. Αλλά και οι εκτός Μακεδονίας ιατροί δεν παρακολουθούν αδρανείς την όλη κατάσταση. Δημοσιεύουν άρθρα σε περιοδικά και εφημερίδες με τα οποία αφυπνίζουν τη συνείδηση των Ελλήνων για το θανάσιμο κίνδυνο που διατρέχει η Μακεδονία. Επί πλέον διενεργούν εράνους και δημιουργούν επιτροπές αγώνα για τη σωτηρία αυτής.

Καθώς ο αγώνας γενικεύεται, οι ιατροί γίνονται και πάλι επικεφαλής των μυστικών πυρήνων του. Μεταμορφώνουν τα σπίτια τους σε εστίες καταφυγής πληγωμένων αγωνιστών, οπλοστάσια, καθώς και κέντρα τροφοδοσίας και μυστικών διαβουλεύσεων.

Το 1904 οι στρατιωτικοί ιατροί που στελέχωναν τα 6 Ελληνικά Στρατιωτικά νοσοκομεία και τα διάφορα θεραπευτήρια στις έδρες των μεγάλων μονάδων ήταν μόλις 130. Αν και μικρό σε αριθμό το Υγειονομικό Σώμα συμμετείχε πολύπλευρα στο Μακεδονικό Αγώνα. Είτε άμεσα είτε έμμεσα, μόνιμα στελέχη του Υγειονομικού έπαιξαν καθοριστικό ρόλο σε αυτόν. Στρατιωτικοί ιατροί εκτός από την ιατρική περίθαλψη που προσέφεραν, πολλές φορές συμμετείχαν σε αντάρτικα σώματα ως μαχητές ή και ως αρχηγοί.

Οι τραυματίες και οι ασθενείς αντάρτες, αλλά συχνά και ο άμαχος πληθυσμός, χρειάζονταν υγειονομική περίθαλψη και διακομιδή. Όλα αυτά έπρεπε να γίνουν μυστικά, υπό τον διπλό κίνδυνο Τούρκων και Βουλγάρων. Σε αυτό έχουν συμβάλει σημαντικά όλοι οι ιατροί, στρατιωτικοί και μη.

Η ιατρική περίθαλψη, δεν ήταν πάντα εύκολη και δεδομένη. Ενδεικτική των διαφορών δυσκολιών που υπήρχαν για την ιατρική φροντίδα των Μακεδονομάχων είναι ο τρόπος με τον οποίο καλούσαν από τα χωριά του Βάλτου το δημοτικό ιατρό της Βέροιας Αντώνιο Σμυρλή. Η κοινότητα του χωριού τον ειδοποιούσε πως κάποιος «αρρώστησε» και χρειαζόταν ιατρό. Ο Ιατρός ζητούσε άδεια από τις αρχές. Αυτές του έδιναν άδεια αλλά και χωροφύλακες, δήθεν για ασφάλεια, αλλά στην πραγματικότητα για να τον παρακολουθούν. Ο Ιατρός έφθανε στο χωριό και εξέταζε τον υποτιθέμε-

νο ασθενή. Μετά οι χωρικοί παρέθεταν γεύμα με άφθονο κρασί. Μόλις οι Τούρκοι χωροφύλακες μισομεθυσμένοι κιμόντουσαν, ο Ιατρός επισκεπτόταν στο Βάλτο τραυματίες και ασθενείς αντάρτες. Την επόμενη, Ιατρός και χωροφύλακες επέστρεφαν στη Βέροια, χωρίς να κινηθούν υποψίες για τις κινήσεις του.

Παρά το γεγονός ότι οι ιατροί έπαιξαν σπουδαίο ρόλο στο Μακεδονικό Αγώνα, εν τούτοις αυτοί σχεδόν έμειναν στην αφάνεια. Ο Ιατρός της ηρωικής εκείνης εποχής, αγωνιζόταν σεμνά και αθόρυβα όχι για τη φήμη ή τη δόξα αλλά για την πατρίδα από υψηλό αίσθημα καθήκοντος προς αυτή. Κανείς δεν τους είχε ζητήσει να μεταβούν στη Μακεδονία, κανείς δεν μπορούσε να τους βρειώσει ότι θα επιστρέψουν σώοι από ένα αγώνα ζωής και θανάτου και κανείς δεν τους είχε υποσχεθεί ανταμοιβή για τις θυσίες και τον κίνδυνο στους οποίους υποβάλλονταν. Ανιδιοτελώς έκαναν απλά αυτό που θεωρούσαν καθήκον τους. Γι' αυτό και μετά τη λήξη του πολέμου ουδέποτε διεκδίκησαν την αναγνώρισή τους ως Μακεδονομάχοι, ποτέ δεν έκαναν ενέργειες να πάρουν γη, όπως έκαναν άλλες ομάδες αγωνιστών, τα ονόματα των οποίων και οι δράσεις τους είναι γνωστές από τα στοιχεία που υπέβαλαν για το λόγο αυτό στις κρατικές αρχές. Χαρακτηριστική είναι η απάντηση που έδωσε ο Ιατρός Γεώργιος Μεταξάς ο οποίος γεννήθηκε στην Πάρο το 1853 και πέθανε στην Κοζάνη, το 1929, όταν του έγινε πρόταση ως Μακεδονομάχος να ζητήσει εκτάσεις γης. «Δεν υπάρχει για μένα μεγαλύτερη αμοιβή, για ό,τι έκανα για την πατρίδα απ' τη χαρά ότι αξιώθηκα να ζήσω τη λευτεριά της Μακεδονίας. Εγώ ήλθα στην πολυπαθή τούτη γη, να της προσφέρω και το αίμα μου, αν χρειαζόταν, και όχι να πάρω τα χωράφια της».

Όλοι οι ιατροί τότε, καθένας με τον τρόπο του έλαβαν μέρος στον αγώνα. Είναι αδύνατο να ξεχωρίσει κανείς από το σύνολο κάποιους περισσότερο διακριθέντες αρχηγούς ή αγωνιστές. Αναφέρονται απλώς μερικά ονόματα ιατρών που έλαβαν ενεργό μέρος και στον ένοπλο αγώνα όπως είναι οι: Βελτσίδης Εμμανουήλ, Βούζας Αργύριος, Δουμπιώτης Δημήτριος, Ζουμής Χρήστος, Κιτάνος Αργύριος, Λεφάκης Παντελής, Παρίσης Πάνος, Παπαβασιλείου Ιωάννης, Παπαζήσης Γεώργιος, Πραντούνας Χρήστος, Ραφτάνης Δημήτριος, Σακελλαρίου Άγγελος, Σιακκής Δανίδ, Χαρισειάδης Επαμεινώντας.

Χωρίς τη δράση των Μακεδονομάχων, δεν θα υπήρχε σήμερα Μακεδονία με Ελληνικό πληθυσμό.

Με ιδιαίτερη χαρά είδαμε πρόσφατες μελέτες από συναδέλφους Έλληνες ιατρούς των ΗΠΑ, στις οποίες αποδεικνύουν με ανάλυση του DNA ότι οι σημερινοί Μακεδόνες είναι Έλληνες και όχι εξελληνισμένοι Σλάβοι και ότι οι Σκοπιανοί είναι γενετικά αποδεδειγμένα Σλάβοι και όχι Έλληνες. Αν μέχρι σήμερα τον όρο Μακεδονικός Αγώνας καλύπτει το τρίπτυχο, Παπάς - Δάσκαλος - Αντάρτης, έρχεται τώρα και ο Ιατρός να λάβει τη θέση που του ανήκει.

Στη μνήμη των Μακεδονομάχων είναι αφιερωμένο τούτο το Μουσείο στον Μπούρινο, ιδρυτής του οποίου είναι ο Σύνδεσμος Γραμμάτων και Τεχνών Κοζάνης. Το έργο απεικονίζει τις θυσίες του Ελληνισμού στη διαχρονική του πορεία. Είναι ένα εθνικό, ιστορικό, ιερό άλσος στο κέντρο αυτής της πανάρχαιας κοιτίδας του Μακεδονικού Ελληνισμού. Το μνημείο θα θυμίζει στις επόμενες γενεές τις θυσίες που εκείνοι έκαναν για την πατρίδα ώστε να αποτελέσουν φωτεινό παράδειγμα προς μίμηση.

Επιθυμία του Ιατρού του Μακεδονικού αγώνα θα ήταν εμείς καθώς κι αυτοί που θάρσουν να γίνουμε Εκείνου μιμητές. Πατριωτισμός δεν είναι οι στιγμιαίες εκρήξεις εθνικού ενθουσιασμού, αλλά η ήρεμη και σταθερή αφοσίωση προς την πατρίδα εφ' όρου ζωής. Πατριώτης δεν είναι αυτός που είναι υπερήφανος για την πατρίδα του, αλλά εκείνος που με τα έργα του, αγωνίζεται να κάνει την πατρίδα του να είναι εκείνη υπερήφανη γι' αυτόν.

Για να μην υπάρξει στασιμότητα ή και οπισθοδρόμηση, κάθε γενεά θα πρέπει να παραδίδει την πατρίδα στην επόμενη, καλύτερη από ό,τι αυτή την παρέλαβε «την πατρίδα ονκ ελάττω παραδώσω, πλείω δε και αρείω όσης αν παραδέξομαι». Για να συμβεί όμως αυτό ο καθένας μας θα πρέπει να κάνει ό,τι έκανε ο Ιατρός στο Μακεδονικό Αγώνα. Δηλαδή να προσφέρει στην πατρίδα του ανιδιοτελώς όταν οι περιστάσεις το απαιτούν χωρίς να περιμένει ανταλλάγματα. Αυτή θα είναι η καλύτερη προσφορά στις θυσίες που Εκείνος έκανε για μας. Το παρελθόν δεν αλλάζει. Το μέλλον όμως εξαρτάται από εμάς. Ας αγωνισθούμε να το δημιουργήσουμε για να μην το χάσουμε, γιατί το αύριο ανήκει σε εκείνους οι οποίοι σήμερα αγωνίζονται γι' αυτά.

ABSTRACT

Boudoulas K., Boudoulas H. The Doctor in the Macedonian struggle. *Hell Iatr* 2012, 78: 69-72.

ΕΠΙΛΕΓΜΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Ανεστοπούλου Α.* Μακεδονικός Αγών 1903-1908, Τόμοι Α-Β, Θεσσαλονίκη 1981.
2. *Αντωνόπουλος Γ.* Η στρατιωτική ιατρική παρ' ημίν από το 1821 μέχρι το 1928, Τύποις Γ. Κασίμη και Σια, Εν Αθήναις, 1935.
3. *Ασημής Ν.* Μαχόμενοι Ιατροί στο Μακεδονικό Αγώνα. Ελληνική Ιατρική, 1966 (4) 366-368.
4. *Βακαλοπούλου Κ.* Η Μακεδονία στις παραμονές του Μακεδονικού Αγώνα, Θεσσαλονίκη 1986.
5. *Δέλτα Π.* Τα Μυστικά του Βάλτου, Εστία, 1975.
6. *Καββαδίας Ν.* Γιατροί στον Μακεδονικό Αγώνα, Δέλτος 1994, (4) 2-3.
7. *Μελά Ν.* Παύλος Μελάς, Έκδοση 3^η, Αθήνα 1964.
8. *Μόδη Γ.* Ο Μακεδονικός Αγών και η Νεώτερη Μακεδονική Ιστορία, Ε.Μ.Σ., Θεσσαλονίκη 1967.
9. *Νταφούλης Π., Νικόλτσος Β.* Η προσφορά των Υγειονομικών Αξιωματικών στο Μακεδονικό Αγώνα. Ειδική συλλεκτική έκδοση του 20^{ου} Ιατρικού Συνεδρίου Ενόπλων Δυνάμεων 2004. Παραγωγή - εκτύπωση Μ. Τριανταφύλλου και Σια ο.ε.
10. *Νταφούλης Π.* Η υγειονομική περιθάλψη κατά την ένοπλο φάση του Μακεδονικού Αγώνος (1904-1908) και η δράση των εφέδρων και μονίμων αξιωματικών του Υγειονομικού που συμμετέχουν στο Μακεδονικό Αγώνα. Διδακτορική Διατριβή, Ιωάννινα 2007.
11. *Σταματογιαννόπουλος Γ.* Η καταγωγή των Μακεδόνων. Πρακτικά Ακαδημίας Αθηνών.
12. *Τζινίκου - Κακούλη Α.* Γιατροί στον Μακεδονικό Αγώνα. Εκδόσεις Μέανδρος, Θεσσαλονίκη 1996.
13. *Χαροκόπου Σ.* Ιατρική και Εθνικοί Αγώνες. Επιστημονική Επετηρίς της Ιατρικής Σχολής Θεσσαλονίκης 1967-1968.

Αλληλογραφία:

Χαρίσιος Μπουντούλας
4185 Mumford
CTColumbus Ohio
43220, USA

Corresponding author:

Harisios Boudoulas
4185 Mumford
CTColumbus Ohio
43220, USA