

innohep®

tinzaparin sodium

*αξία ζωής

Προφύλαξη VTE



10.000 anti-Xa IU
0.5 ml

14.000 anti-Xa IU
0.7 ml

18.000 anti-Xa IU
0.9 ml

Θεραπεία VTE

ΜΙΑ ΦΟΡΑ ΗΜΕΡΗΣΙΩΣ



Περιγραφή των χαρακτηριστικών των προϊόντων innohep® 10.000 Anti-Xa IU/ml ενέσιμο διάλυμα, σε προγεμεμένη σύριγγα, ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: innohep®, Ενέσιμο διάλυμα 2.500 anti-Xa IU/0,25 ml PF-SYR, innohep®, Ενέσιμο διάλυμα 3.500 anti-Xa IU/0,35 ml PF-SYR, innohep®, Ενέσιμο διάλυμα 4.500 anti-Xa IU/0,45 ml PF-SYR, ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ: 1 ml διαλύματος περιέχει 10.000 anti-Xa IU tinzaparin sodium. Για τα εκδόχα βλέπε Άρθρο 6.1. **ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:** Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμεμένη σύριγγα. Άρρωμο ή υποκρίνο υδατικό διάλυμα, χωρίς βολήματα και χωρίς ουσίες που καθίζουν ή αιωρούνται. Περιγραφή των χαρακτηριστικών του προϊόντος: innohep® 20.000 Anti-Xa IU/ml ενέσιμο διάλυμα, σε προγεμεμένη σύριγγα. **ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ:** innohep®, Ενέσιμο διάλυμα 10.000 anti-Xa IU/0,5 ml PF-SYR, innohep®, Ενέσιμο διάλυμα 14.000 anti-Xa IU/0,7 ml PF-SYR, innohep®, Ενέσιμο διάλυμα 18.000 anti-Xa IU/0,9 ml PF-SYR. **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** 1 ml διαλύματος περιέχει 20.000 anti-Xa IU tinzaparin sodium. Για τα εκδόχα βλέπε Άρθρο 6.1. **ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:** Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμεμένη σύριγγα. Άρρωμο ή υποκρίνο υδατικό διάλυμα, χωρίς βολήματα και χωρίς ουσίες που καθίζουν ή αιωρούνται. **ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΑΡΗΦΟΡΕΙΣ, Αντενδείξεις:** Γνωστή υπερευαίσθησία στα συστατικά. Γενικευμένη αιμορραγική τάση, μη ελεγχόμενη σοβαρή υπέρταση, ενεργό γαστρικό έλκος, σπληνική ενδοκαρδιάση, έθρου διακυτταρίτιδα σε ασθενείς με βέλτρη διακοπεία in vitro συγκέντρωσης παρούσα ή/και ανασταθμισμένη, Σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια. **Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση:** Το innohep® πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια, οι οποίοι υποβάλλονται σε γενική ή ορθοπεδική χειρουργική. Επίσης το innohep® πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια κατά την αιμοκάθαρση. Σε παρόμοιες περιπτώσεις πρέπει να εξετάζεται μειώση της δόσης. Προσοχή στη θεραπεία των ηλικιωμένων. Το innohep® δεν πρέπει να χορηγείται με ενδομυϊκή ένεση εξ αιτίας του κινδύνου θρομβωτικής αιμορραγίας. Το innohep® πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς που πρόσφατα εμφάνισαν ενεργή αιμορραγία, πρόσφατη υποβλήθηκαν πρόσφατα σε χειρουργική στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Το innohep® πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με υπερευαίσθηση στην ηπαρίνη ή σε άλλες ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους. Η ηπαρίνη μπορεί να καταστείλει την έκκριση αλδοστερόνης των επινεφρίων με αποτέλεσμα υπέρταση, ιδιαίτερα σε ασθενείς όπως εκείνοι με σακχαρώδη διαβήτη, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, πρωταρχικός υπερπαραθυρεοειδισμός, αυξημένο κλάσμα του ορού ή που λαμβάνουν καρδιολογικά φάρμακα. Ο κίνδυνος υπερκαλιαιμίας φαίνεται να αυξάνεται με τη διάρκεια της θεραπείας αλλά αυτή είναι αναστρέψιμη. Το κλάσμα του ορού πρέπει να μετράται σε ασθενείς σε κίνδυνο πριν αρχίσουν θεραπεία με ηπαρίνη και οι οποίοι ακολουθούν παρακολούθημα τακτικά ιδιαίτερα αν η θεραπεία παρατείνεται πέραν των 7 ημερών περίπου. Ασθενείς που λαμβάνουν innohep® συγχρόνως με σαρολι ή επινεφρίδιο αναμένεται ότι πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία ή συμπτώματα νεφρολογικής βλάβης. Κάθε φορά κίνδυνος η ηπαρίνη να προκαλέσει θρομβοκυτταροπενία με τη μεσολήθη αντισώματος, σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία ηπαρίνης για περισσότερο από 5 ημέρες πρέπει να μετράται ο αριθμός αιμοπεταλίων και σε εκείνους που αναπτύσσουν θρομβοκυτταροπενία να διακοπεί αμέσως η θεραπεία. Επίσης οι ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους εμφανίζουν μεταξύ τους διαφορές ως προς τον τρόπο παρασκευής τους, το μοριακό βάρος και την έκκριση της δραστικής τους, επισημαίνεται ότι για αποφυγή λαθών κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής αγωγής δεν θα πρέπει να γίνεται αλλαγή από ιδιοσκευάσματα της μιας εταιρείας σε ιδιοσκευάσματα της άλλης. **Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης:** Συγχρόνη λήψη άλλων φαρμάκων που επηρεάζουν την ητκτικότητα του αίματος, π.χ. οκεπιλοσολινικό οξύ, αντιπηκτικές βιταμίνες K και δεξτρόνη μπορεί να ενισχύσει την αντιπηκτική δράση του innohep®. **Κόηση και Γαλουχία:** Σύμφωνα με τα δεδομένα παραρτηρίου αρθρού (B37) έγιναν που εκτέθηκαν στο φάρμακο δεν προκύπτει επιπρόσθετος κίνδυνος από την ενίσχυση στην κύηση ή την υγεία του εμβρύου/του νεογνού. Μέχρι σήμερα, δεν υπάρχουν άλλα σχετικά επιδημιολογικά στοιχεία. Σε δύο κλινικές μελέτες παρατηρήθηκε ότι το φάρμακο δεν διαπερνά τον πλακούντα. Από δεδομένα σε παρομοίωμα δεν προκύπτει αμεση ή έμμεση επιβλαβής δράση όσον αφορά την εγκυμοσύνη, εμβρυϊκή ανάπτυξη, τον τοκετό ή την αντίληψη μετά τη γέννηση (βλέπε Άρθρο 5.3). Απαιτείται προσοχή στην ενδομήτρια συγγενήροφηση σε εγκύους. **Έγκυες ασθενείς με προθρομβωτικές καρδιακές βλάβες:** Σε εγκύους με προθρομβωτικές καρδιακές βλάβες, που λαμβάνουν δόσεις της ενέσιμης και άλλων LMWHs (Ηπαρίνη Χαμηλού Μοριακού Βάρους), ως αντιπηκτικά (πλήρης αντιπηκτική συνηθ.) είναι απαραίτητο αποσιμεί της θεραπείας. Η ενδομήτρια δεν συνιστάται για χρήση σε εγκύους με προθρομβωτικές καρδιακές βλάβες. Λόγω έλλειψης σαφών πληροφοριών για τη δοσολογία, την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια όσον αφορά την εφαρμογή αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς αυτής της ομάδας, κάθε σχετική προσοχή πρέπει να καταβληθεί μόνο από ιατρούς με ειδικότητα και εμπειρία στον τομέα αυτόν της κλινικής πρακτικής και μόνο αν δεν είναι διαθέσιμη ασφαλέστερη εναλλακτική λύση. Δεν είναι γνωστό εάν το innohep® αποκρίνεται στο μητρικό γάλα, ωστόσο ακόμα είναι να διακοπεί ο θηλασμός κατά τη διάρκεια χρήσης του innohep®. **Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων:** Με βάση τη φαρμακοδυναμική επίδραση και τις ανεπιθύμητες ανεπιθύμητες ενέργειες, το innohep® δεν αναμένεται να έχει επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. **Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Αιμορραγία, Κνίδηση, Ανορεξία, Κούραση. Παραρτηριακά στο σημείο της ένεσης, έθρου παρατηρήθηκε δερματικά εξανθήματα και μικρότερης σημασίας βλάβες. Εξαιρετικά σπάνια έχουν αναφερθεί συστηματικές αλλεργικές αντιδράσεις. Το innohep®, όπως η ηπαρίνη, έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας. Ωστόσο, από συστηματική δόση ο κίνδυνος αυτός είναι μικρός. Όπως με την ηπαρίνη, σπάνια μπορεί να εμφανισθεί θρομβοκυτταροπενία. Όπως με την ηπαρίνη, σπάνια εμφανίζεται παροδική αύξηση στα επίπεδα της αμινοτρανσφεράσης. Συνήθως δεν απαιτείται διακοπή της θεραπείας. Τα προϊόντα ηπαρίνης μπορούν να προκαλέσουν υποαλδοστερονισμό, ο οποίος μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση του κλάσματος του ορού. Σπάνια, μπορεί να εμφανισθεί κλινικά σημαντική υπέρταση, ιδιαίτερα σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και σακχαρώδη διαβήτη (βλέπε Ειδικές Προειδοποιήσεις και Προφυλάξεις κατά την Χρήση). **Φαρμακός και νεογνός του δακτύλου:** Εγκύους έχουν αναφερθεί μόνο σε λίγες περιπτώσεις. **Υπερδοσολογία:** Βλέπε 4.8. Σε περίπτωση υπερβολικής δόσης, η θεραπεία είναι: βέλτρη συμπτωτική. **ΚΑΤΟΧΟΣ ΔΕΛΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** LEO Pharmaceuticals Hellas S.A. Μενεξέδων 10-14564 Κηφισιά Αττικής, ΤΗΛ. 2106834322.



Για τις πλήρεις συνταγογραφικές πληροφορίες απευθυνθείτε στην εταιρεία

LEO Pharma Hellas S.A.

Μενεξέδων 10, 14564 - Κηφισιά, Τηλ. 210 6834322, fax. 210 6834342

Γραφείο Βορείου Ελλάδος: 10^ο χλμ Θεσσαλονίκης - Θέρμης, Balkan Center, 570 01 - Θεσσαλονίκη, Τηλ. 2310 989221, Fax. 2310 989236, http://www.leo-pharma.gr



ΑΧΑΪΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

ΑΧΑΪΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

ISSN: 1106-3319
ISSN (ON LINE): 1792-3018

ΤΟΜΟΣ 37 • ΤΕΥΧΟΣ 1 • ΑΠΡΙΛΙΟΣ 2018
VOLUME 37 • ISSUE 1 • APRIL 2018

ΕΚΔΟΣΗ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΔΥΤΙΚΗΣ ΕΛΛΑΔΑΣ - ΠΕΛΟΠΟΝΝΗΣΟΥ (ΙΕΔΕΠ)
OFFICIAL PUBLICATION OF THE MEDICAL SOCIETY OF WESTERN GREECE AND PELOPONNESUS

Γράμμα του Διευθυντή της Σύνταξης

Καρδιαγγειακή Ανακοπή Κατά τη Διάρκεια Ερωτικής Συνεύρεσης

Letter from the Editor

Cardiovascular Arrest During Sexual Intercourse

Κλινική Μελέτη

Συσχέτιση Μεταξύ της Πρωκτογεννητικής Απόστασης σε Νεογέννητα Άρρενα Βρέφη της Νιγηρίας
Ανίχνευση Υπάρχουσας μη Διαγνωσμένης Γνωστικής Έκπτωσης σε Ασθενείς με Χρόνια Νοσήματα με τη Χρήση της Μεθόδου της Γνωστικής Έκπτωσης του Montreal (MOCA)
Ενδείξεις, Αντενδείξεις, Πλεονεκτήματα και Επιπλοκές των Νέων από του Στόματος Αντιπηκτικών Φαρμάκων. Είναι Ασφαλής η Χορήγησή τους σε Ηλικιωμένους; Σύνομη Βιβλιογραφική Ανασκόπηση

Clinical Study

Association Between Anogenital Distance and External Genital Anomalies in Nigerian Male Newborn Infants
Detection of Existing Undiagnosed Cognitive Impairment in Patients With Chronic Diseases Using the Montreal Cognitive Assessment (MOCA)
Indications, contraindications, Advantages and Complications of New Oral Anticoagulant Drugs. Are These Agents Really Safe for the Elderly? Literature Review

Ανασκόπηση

Διαφορική Διάγνωση Υπερτροφικής Μυοκαρδιοπάθειας και Φυσιολογικής Υπερτροφίας Αριστερής Κοιλίας Αθλητών
Γυναικολογικός Καρκίνος στην Κύηση: Σύγχρονες Τάσεις Αντιμετώπισης και Μελλοντικές Προοπτικές
Χρόνια Τραυματική Εγκεφαλοπάθεια

Review

Differential Diagnosis of Hypertrophic Cardiomyopathy and Physiological Left Ventricular Hypertrophy of Athletes
Gynecologic Cancer in Pregnancy: Recent Therapeutic Trends and Future Prospects
Chronic Traumatic Encephalopathy

Βραχεία Ανασκόπηση

Ο ρόλος της Δίαιτας και της Άσκησης στην Αντιμετώπιση του Σακχαρώδη Διαβήτη
Χρόνια Φλεγμονή και Καρκινογένεση - Μέρος I

Short Review

The Role of Diet and Exercise in the Treatment of Diabetes
Chronic Inflammation and Carcinogenesis - Part I

ΤΟΜΟΣ 37 • ΤΕΥΧΟΣ 1 • ΑΠΡΙΛΙΟΣ 2018

ΑΧΑΪΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

innohep® IS A REGISTERED TRADEMARK OF THE LEO GROUP

© LEO

100
ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ

 **Heremco**
pharmaceuticals

ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ
ΖΩΗΣ

Biger
ATORVASTATIN 40mg



Atorvastatin
10mg/20mg/40mg
BT x 14/25/30 F.C. TABS

Lozanel plus

Losartan/ HCTZ
50mg/ 12,5mg
100mg/ 12,5mg
BT x 14 F.C. TABS

NEO

Lozanel

Losartan 100mg
BT x 30 F.C. TABS



Valsart

Αναμένεται

Co-Valsart

ISROEN 75mg
CLOPIDOGREL



Clopidogrel Bisulfate
75mg
BT x 28 F.C. TABS

Valsart
Valsartan, 80mg / Heremco

Co-Valsart
320mg + 12,5mg / Heremco

Valsartan / HCTZ
80, 160, 320 / 12,5mg
BT x 28 F.C. TABS

Valsartan
80mg
160mg
320mg
BT x 28 F.C. TABS



 **Heremco**
pharmaceuticals

Αναπαύσεως 6, Τ.Κ. 144 51 Μεταμόρφωση,
Τηλ. 210 5230217-8, Fax: 210 5230219 - www.heremco.gr



ORIZAL PLUS®

Olmesartan Medoxomil, Amlodipine Besilate, Hydrochlorothiazide
20/5/12,5mg, 40/5/12,5mg, 40/5/25mg, 40/10/12,5mg, 40/10/25mg¹

ORPLUS/ADV/01/01/2015



1. Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος



MENARINI HELLAS A.E.

ΑΝ. ΔΑΜΒΕΡΓΗ 7, 10445 ΑΘΗΝΑ, ΤΗΛ.: 210/8316.111-13, FAX: 210/8317.343, E-MAIL: menarini@otenet.gr

Eliquis[®] apixaban



PFIZER HELLAS A.E. Λεωφ. Μεσογείων 243, 154 51 Ν. Ψυχικό,
Τηλ.: Επιστημονικής Ενημέρωσης: 210 6785800, Παραγγελιών: 210 8199060

PP-ELI-GR-0037-OCT16

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και
Αναφέρετε
ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για
ΟΛΑ τα φάρμακα
Συμπληρώνοντας την «ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»



SEVİKARHCT®

olmesartan medoxomil / amlodipine besilate / hydrochlorothiazida



Για πλήρεις συνταγογραφικές πληροφορίες συμβουλευθείτε την Π.Χ.Π. του προϊόντος που διατίθεται από την εταιρία.

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και
Αναφέρετε
ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για
ΟΛΑ τα φάρμακα
Συμπληρώνοντας την «ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»



ESSENTIAL HEALTH

PFIZER HELLAS A.E.
Λεωφ. Μεσογείων 243, 154 51 Ν. Ψυχικό,
Τηλ. Επιστημονικής Ενήμερωσης: 210 67 85 800

ACHAIKI IATRIKI

OFFICIAL PUBLICATION OF THE MEDICAL SOCIETY OF WESTERN GREECE AND PELOPONNESUS



EDITORIAL BOARD OF ACHAIKI IATRIKI

Editor In-Chief

Professor Nicholas G Kounis

*Department of Medical Sciences, Patras Highest Institute of Education and Technology
7 Aratou Street, Queen Olga Square, Patras 262 21, Greece, E-mail: ngkounis@otenet.gr*

Deputy Editors

Assistant Professor, Stavros Kakkos, *Vascular Surgery*
Associate Professor, George Panos, *Medicine and Infectious Diseases*

Assistant Editor

Dimitris Velissaris, *Assistant Professor, Medicine*
Lydia Leonidou, *Attending Physician, Medicine*

Members of the Editorial Committee

Associate Professor Helen Gelastopoulou, *Public Health and Epidemiology*
Ioannis Karaindros, *Attending Physician, Medicine*
Andreas Mitropoulos, *Rheumatology*
George Tsiros, *General Practice*

SCIENTIFIC COMMITTEE

Professor Theodoros Alexandridis, *Endocrinologist, Patras, GR*
Professor Dimitrios Alexopoulos, *Cardiologist, Patras, GR*
Vasilios Alivizatos, *Consultant Surgeon, Patras, GR*
Assoc. Professor George Antonakis, *Obstetrician-Gynaecologist, Patras, GR*
George Asimakopoulos, *Consultant Physician, Sparta, GR*
Panagiotis Christopoulos, *Consultant Neurologist-Psychiatrist, Pirgos, GR*
Associate Professor Periklis Davlouros, *Cardiologist, Patras, GR*
Assistant Professor Dimitrios Daoussis, *Rheumatologist, Patras, GR*
Professor Dimitrios Dougenis, *Cardiothoracic Surgeon, Patras, GR*
Dionysios Feretis, *Consultant Ophthalmic Surgeon, Patras, GR*
Ageliki Fragoulia, *Consultant Physician, Patras, GR*
Professor Emeritus Sotirios Gartaganis, *Ophthalmic Surgeon, Patras, GR*
Professor Charalambos Gogos, *Physician, Patras, GR*
Professor Panos Goumas, *ENT Surgeon, Patras, GR*
Professor Fotios Kalfarentzos, *Surgeon, Patras, GR*
Dr Constantinou Karogiannis, *Cardiologist, Patras, GR*
Fotios Karvelas, *Consultant Surgeon, Patras, GR*
George Krokidas, *Consultant Paediatrician, Patras, GR*
Panagiotis Korovesis, *Consultant Orthopaedic Surgeon, Patras, GR*
Professor Stefanos Mantagos, *Paediatrician, Patras, GR*
Professor Emeritus Theodoros Maraziotis, *Neurosurgeon, Patras, GR*
Constantinos Panagiotopoulos, *Cardiologist, Argos, GR*
Professor Panagiotis Papatheanopoulos, *Neurologist, Patras, GR*
Lecturer Helen Solomou-Liosi, *Hematologist, Patras, GR*
Professor Michael Stavropoulos, *Surgeon, Patras, GR*
Associate Director Ioannis Thanasis, *Trikala, GR*
Associate Professor Maria Tsironi, *Physician, Sparta, GR*
Professor Nicholas Zoumpos, *Hematologist, Volos, GR*

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

Zoe Astroulakis, *London, UK*
Thanos Athanasiou, *London, UK*
Murat Biteker, *Instabul, Turkey*
Nikos Bouras, *London, UK*
Cihan Cevik, *Lubbock, TX, USA*
Yong-Mei Cha, *Rochester, MIN, USA*
Kanu Chatterjee, *San Francisco, CA, USA*
Jack Chen, *Atlanta, GA, USA*
Tsung O Cheng, *Washington DC, USA*
Nicolas Chronos, *Atlanta, GA, USA*
Constantinos Chrysostomou, *Pittsburgh, PA, USA*
Nishali Ekanayaka, *Colombo, Sri Lanka*
Ruvan Ekanayaka, *Colombo, Sri Lanka*
John Elefteriades, *New Haven, CT, USA*
Haralambos Gavras, *Boston, MA, USA*
Gabriel Gregoratos, *San Francisco, CA, USA*
George Kallioliadis, *New York, USA*
Stamatis Kapetanakis, *London, UK*
Theodore Kondoulis, *London, UK*
Kyriakos Kirou, *New York, USA*
Petri Kovanen, *Helsinki, Finland*
Anil Kumar, *Danville, Pa, USA*
Nicos Labropoulos, *New York, USA*
Miltiadis Leon, *San Angelo, TX, USA*
Arum Maskey, *Kathmandu, Nepal*
Susumu Nakae, *Tokio, Japan*
Andreas Nicolaidis, *Nicosia, Cyprus*
Theoharis C Theoharides, *Boston, MA, USA*
Frank J Veith, *New York, USA*
Elio Venturini, *Cecina, Italy*

PAST EDITORS IN CHIEF

Alekos Maraslis	(1975-1985)	Athanasios Diamandopoulos	(1993-1996)
Athanasios Diamandopoulos	(1986-1991)	Mariana Stamatiadou	(1997-1998)
Constantinos Chrysanthopoulos	(1991-1992)	Athanasios Diamandopoulos	(1998-2005)

INSTRUCTION TO AUTHORS



General

ACHAIKI IATRIKI (Ach Iatr) is a peer-reviewed journal launched in 1975 and constitutes the official publication of the Medical Society of Western Greece and Peloponnesus, which was founded in Patras in 1912 and, is the most long-lived Medical Society in Greece, after the Medical Society of Athens. It publishes papers of members of the Society. Contributions from non members and international scientists are also welcomed. Papers written in English language are particularly supported and encouraged.

These articles deal with scientific developments from all fields of medicine. The priority in acceptance of manuscripts for publication is given for original, high scientific and academic quality manuscripts. The journal considers papers written in proper Greek language with complete and detailed abstract, authors, departments, key words, and correspondence details in English. The first author of the paper accepted for publication should understand that the Editorial Committee retains the right to make corrections especially grammatical or syntactical, which do not change the text of the manuscript, when these are deemed necessary.

Peer review process

All articles submitted to the ACHAIKI IATRIKI, after an initial assessment by the editors, undergo a thorough peer review process utilising a double-blind system involving two or more reviewers, before a final decision is taken by the Editorial Committee.

Conflict of interest

The authors should disclose at the time of submission any financial arrangement they may have with a company whose product figures prominently in the manuscript or with a company making a competing product. For review articles or editorials, the authors should not have any financial interest in a company or its competitor that makes a product discussed in the article.

Informed Consent

Studies on patients or volunteers require ethics committee approval and informed consent which should be documented in the paper.

Patient photos, name, initials, or hospital numbers, should not be included in video footage, recordings, written descriptions, photographs, and pedigrees unless the information is essential for scientific purposes. In this case, written informed consent for publication in print and electronic form from the patient or relatives is necessary. If such consent is made subject to any conditions, the editorial committee must be made aware of all such conditions. Written consents must be provided to the editor on request.

Statement of Human and Animal Rights

In manuscripts describing human research the authors must indicate clearly that all experimental procedures were carried out in accordance with the ethical standards of the responsible institutional committee for human experimentation and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2000. When reporting on animal research, the authors should also indicate that procedures followed the institutional and national guides for the care and use of laboratory animals.

Ethics

Manuscripts containing original material are accepted for consideration for publication with the understanding that neither the article nor part of the article has been or will be published elsewhere before appearing in the journal. (This restriction does not apply to abstracts; published abstracts, however, should not exceed 300 words). If any of the manuscript's figures or tables have previously been published elsewhere, permission for their use must be obtained from the copyright holder. Accepted papers become the permanent property of the Medical Society of Western Greece and Peloponnesus and may not be reproduced in whole or in part without the written consent of the Society. Statements and suggestions published in manuscripts are under the authors responsibility and do not reflect the opinion of the editor and associates.

Types of papers

The journal publishes the following type of papers:

1. **Editorials:** up to 4 typed double spaced pages with no more than 10 contemporary references. Editorials are solicited by the Editor.

INSTRUCTION TO AUTHORS



2. **Comprehensive Reviews:** Up to 10 typed double-space pages
 3. **Clinical or experimental papers:** Up to 10 typed double space pages
 4. **Case reports:** Up to 6 typed double-space pages with no more than 10 references.
 5. **“The general Practitioner”:** Physicians, irrespectively if they are in private practice or work in an institution, are strongly encouraged to submit for publication any interesting case or subject which he has encountered in his everyday practice of unusual, strange, peculiar or even humorous course and ending, up to 5 typed double spaced pages.
 6. **Nursing and allied disciplines:** Every scientist working in nursing or allied sciences is encouraged to submit papers of no more than 5 types double-space pages.
 7. **Student and other news:** medical students and students of other health disciplines are also strongly encouraged to submit thoughts, views or even scientific work up to 5 typed double spaced pages.
- ACHAIKI IATRIKI also publishes letters to the editor, interesting images, scientific quizzes, vignettes and the news of the society of western Greece and Peloponnesus.
- Manuscript format**
1. **First page:** Include a brief and descriptive title of the article, the author’s full names with academic degrees, hospital and academic affiliations and the name, address, telephone, fax, and e-mail of the author responsible for correspondence.
2. **Second page:** Include a brief, structured abstract of no more than 200 words as follows: Objective and background, methods, results and conclusion in case of clinical or experimental articles. List 3-5 key words for indexing.
 3. **Following pages:** Include introduction, material and methods, results and discussion for clinical or experimental studies. For case reports include, introduction, report of the case, discussion, conclusion.
 4. **Include any relevant table or figure.**
 5. **The last page:** Include numbered references in the order in which they are cited in the text according to the Vancouver system as the following examples. Listing all authors when there are six or fewer; when there are seven or more, list the first three names, followed by “et al.”:
 - Journal article: Zavras GM, Papadaki PJ, Kokkinis SE, et al. Kounis syndrome secondary to allergic reaction following shellfish ingestion. *Int J Clin Pract* 2003; 57:622-624.
 - Textbook: Hudson R. Cardiovascular Pathology, 1st edition. Edward Arnold (publisher) Ltd, London, 1965; 1341-1350.
 - Book chapter: Opie LH. Mechanism of cardiac contraction and relaxation. In: Braunwald E, editor. *Heart Disease*, 5th ed. Philadelphia: Saunders; 1997; 360-393.
- Paper Submission**
- Submit papers electronically to the following address:
ngkounis@otenet.gr

PRODUCTION:

TECHNOGRAMMA^{med}

380, Messogeion Ave., GR-15341 Ag. Paraskevi, Athens, Greece

Tel.: +30 210.6000.643 - Fax: +30 210.600.22.95, e-mail: techn@hol.gr



THE MEDICAL SOCIETY OF THE WESTERN GREECE AND PELOPONNESUS (IEDEP)

The Medical Society of Western Greece and Peloponnese (IEDEP) resulted from the enlargement of the Patras Medical Association, which is the most long-lived Medical Society in Greece, after the Medical Society of Athens.

The Medical Society of Patras was founded in Patras in 1912, aiming to provide further training for doctors, engage its members in the discussion and scientific study of public health issues, and build closer relations among its members.

In 1969, it expanded to include physicians from neighbouring Medical Societies (Aegio, Amaliada, Pyrgos, Agrinio, Zakynthos and Cephalonia) changing its name to Medical Society of Western Greece (IEDE). In 2003, it expanded further to include all medical associations in the Peloponnese, and was thus renamed as the Medical Society of Western Greece and Peloponnese (IEDEP).

From the very start, it set its objectives and activities apart from those of the Medical Association (the medical union).

The IEDEP focuses mainly on the organisation of scientific events (Roundtables, Meetings, Lectures, Conferences, etc.) in Patras and periodically in other cities in its jurisdiction.

Since 1975, the IEDEP publishes the peer reviewed journal ACHAIKI IATRICKI, in collaboration with doctors

from the Peloponnese, other areas of Greece and abroad.

The IEDEP contributed significantly to the creation and establishment of the Medical School of the University of Patras (1975), with which it cooperates closely.

In 1986, it established the Medical Awards for Pathology, Surgery, and the History of Medicine, while it recently established a Primary Health Care Award.

In the same year, it undertook the initiative of establishing a Museum of Medicine in the premises of the Old Hospital of Patras; the project is still under construction.

In 1994, the IEDEP introduced the institution of the Pan-Peloponnese Medical Congress, co-organized with medical associations throughout the Peloponnese, and held every two years with great success.

It has also introduced two other conferences, the Achaikes Imeres Pathologias (Achaia Medical Days) and the Achaikes Imeres Chirourgikis (Achaia Surgical days), every second year alternately.

In addition, throughout the year, in collaboration with various specialties, departments and institutions, it organizes many other scientific and social events and tours in Greece and abroad, to allow its members to meet, communicate, and build close relations. It confers awards to colleagues in its jurisdiction who have distinguished themselves through their contribution to medical science.

The IEDEP is based in Patras and is managed by a 13-member Board with a three-year term, elected from a single ballot. The newly elected board 2016-2019, is:



Directors of the Medical Society of Western Greece and Peloponnesus
THE 13-MEMBER BOARD

President:

Ioannis Tsolakis, *Vascular Surgery*

Vice president:

Panagiotis Theodoropoulos, *Medicine and Renal Diseases*

General secretary:

Stavros Kakkos, *Vascular Surgery*

Assistant secretary:

Stelios Assimakopoulos, *Medicine and Infectious Diseases*

Treasurer:

Periklis Douzdabanis, *Renal Diseases*

Members:

Ioannis Douvas, *Vascular Surgery*

Helen Gelastopoulou, *Public Health and Epidemiology*

Charalambos Gogos, *Medicine and Infectious Diseases*

Nicholas Harokopos, *Pulmonary Diseases*

Nicholas Kounis, *Cardiology*

Ioannis Lentzas, *General Practice*

George Panos, *Medicine and Infectious Diseases*

George Tsiros, *General Practice*

Past Presidents of IEDEP

Nikolaos Lagoumintzis (1975-1981)

Aristidis Ntontis (1981-1984)

Athanasios Diamadopoulos (1984-1990)

Spiros Papoutsakis (1990-1991)

Ioannis Karaindros (1992-1998)

Andreas Mitropoulos (1999-2004)

Sotirios Koureleas (2004-2006)

Charalambos Gogos (2006-2013)

ΑΧΑΪΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

ΕΚΔΟΣΗ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΔΥΤΙΚΗΣ ΕΛΛΑΔΑΣ - ΠΕΛΟΠΟΝΝΗΣΟΥ (ΙΕΔΕΠ)



ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΑΧΑΪΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Διευθυντής Σύνταξης

Κούνης Νικόλαος, *Καρδιολόγος*

Αναπληρωτές Διευθυντές Σύνταξης

Κάκκος Σταύρος, *Αγγειοχειρουργός*

Πάνος Γεώργιος, *Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος*

Βοηθοί Διευθυντή Σύνταξης

Λεωνίδου Λυδία, *Παθολόγος*

Μέλη

Γελαστοπούλου Ελένη, *Ιατρός - Επιδημιολόγος*

Καραϊνδρος Ιωάννης, *Παθολόγος*

Μητρόπουλος Ανδρέας, *Ρευματολόγος*

Τσίρος Γεώργιος, *Γενικός Ιατρός*

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΑΧΑΪΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Καθηγητής Αλεξανδρίδης Θεόδωρος, *Παθολόγος-Ενδοκρινολόγος, Πάτρα*

Καθηγητής Αλεξόπουλος Δημήτριος, *Καρδιολόγος, Πάτρα*

Διευθυντής Αλιβιζάτος Βασίλειος, *Χειρουργός, Πάτρα*

Αναπληρωτής Καθηγητής Αντωνάκης Γεώργιος, *Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Πάτρα*

Διευθυντής Ασημακόπουλος Γεώργιος, *Παθολόγος, Σπάρτη*

Ομότιμος Καθηγητής Γαρταγάνης Σωτήριος, *Οφθαλμίατρος, Πάτρα*

Καθηγητής Γκούμας Πάνος, *ΩΡΛαρυγγολόγος, τ. Αντιπρύτανης, Πάτρα*

Καθηγητής Γώγος Χαράλαμπος, *Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος, Πάτρα*

Επίκουρος Καθηγητής Δαούσης Δημήτριος, *Ρευματολόγος, Πάτρα*

Καθηγητής Δουγένης Δημήτριος, *Καρδιοθωρακοχειρουργός, Αντιπρύτανης, Πάτρα*

Καθηγητής Ζούμπος Νικόλαος, *Παθολόγος-Αιματολόγος, τ. Πρύτανης, Βόλος*

Επιμελητής Θανασιάς Ιωάννης, *Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Τρίκαλα, Θεσσαλία*

Καθηγητής Καλφαρέντζος Φώτιος, *Χειρουργός, Πάτρα*

Διευθυντής Καρβελάς Φώτιος, *Χειρουργός, Πάτρα*

Καρόγιαννης Κωνσταντίνος, *Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών, Καρδιολόγος, Πάτρα*

Διευθυντής Κοροβέσης Παναγιώτης, *Ορθοπαιδικός, Πάτρα*

Διευθυντής Κροκιδάς Γεώργιος, *Παιδίατρος, Πάτρα*

Καθηγητής Μανταγός Στέφανος, *Παιδίατρος, Πάτρα*

Ομότιμος Καθηγητής Μαραζιώτης Θεόδωρος, *Νευροχειρουργός, Πάτρα*

Αναπληρωτής Καθηγητής Νταβλούρος Περικλής, *Καρδιολόγος, Πάτρα*

Παναγιωτόπουλος Κωνσταντίνος, *Καρδιολόγος, Άργος*

Καθηγητής Παπαθανασόπουλος Παναγιώτης, *Νευρολόγος, Πάτρα*

Λέκτορας Σολωμού-Λιόση Έλενα, *Αιματολόγος, Πάτρα*

Καθηγητής Σταυρόπουλος Μιχάλης, *Χειρουργός, Πάτρα*

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Τσιρώνη Μαρία, *Παθολόγος, Σπάρτη*

Διευθυντής Φερέτης Διονύσιος, *Οφθαλμίατρος, Πάτρα*

Διευθύντρια Φραγκούλια Αγγελική, *Παθολόγος, Πάτρα*

Διευθυντής Χριστόπουλος Παναγιώτης, *Νευρολόγος-Ψυχίατρος, Πύργος*

ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ



Γενικά

Η **Αχαϊκή Ιατρική (Αχ Ιατρ)** είναι περιοδικό με κριτές (Peer - reviewed journal) και αποτελεί το επίσημο περιοδικό της Ιατρικής Εταιρείας Δυτικής Ελλάδος και Πελοποννήσου. Δημοσιεύει εργασίες που υποβάλλονται από τα μέλη και μη μέλη της εταιρείας.

Οι εργασίες αφορούν όλες τις ειδικότητες της Ιατρικής και επιλεκτικά συναφείς επιστήμες που συμβάλλουν στην ενημέρωση πάνω στις τελευταίες εξελίξεις που αφορούν στη διάγνωση, στην πρόληψη και στη θεραπεία των διαφόρων νόσων.

Είδη Εργασιών

Η ΑΧΑΪΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ δημοσιεύει τα πιο κάτω είδη εργασιών:

1. Άρθρα σύνταξης: μέχρι 4 διπλού διαστήματος δακτυλογραφημένες σελίδες με μέχρι 10 σύγχρονες βιβλιογραφικές παραπομπές. Τα άρθρα σύνταξης γράφονται με πρόσκληση του Διευθυντού Σύνταξης.
2. Ανασκοπήσεις: μέχρι 10 δακτυλογραφημένες σελίδες διπλού διαστήματος.
3. Κλινικές και πειραματικές εργασίες: μέχρι 10 δακτυλογραφημένες σελίδες διπλού διαστήματος.
4. Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις: μέχρι 6 δακτυλογραφημένες σελίδες διπλού διαστήματος με μέχρι 10 βιβλιογραφικές παραπομπές.
5. Ο θεραπευτής γιατρός: κάθε γιατρός άσχετα εάν εργάζεται ελεύθερα ή είναι γιατρός ασφαλιστικού ιδρύματος ή νοσοκομείου ενθαρρύνεται να υποβάλει προς δημοσίευση, ενδιαφέρουσες περιπτώσεις που αντιμετώπισες στην καθημερινή του πράξη με ασυνήθη, περίεργη, απρόβλεπτη, παράξενη ή ακόμη χιουμοριστική εξέλιξη. Μέχρι 5 δακτυλογραφημένες σελίδες διπλού διαστήματος.
6. Νοσηλευτικά και άλλα: Επιστήμονες από συναφείς επιστήμες υγείας ενθαρρύνονται να υποβάλλουν εργασίες μέχρι 5 δακτυλογραφημένες σελίδες διπλού διαστήματος.
7. Φοιτητικά και άλλα: Οι φοιτητές της Ιατρικής και των άλλων τμημάτων των επιστημών υγείας ενθαρρύνονται να υποβάλλουν σκέψεις, απόψεις αλλά και εργασίες ακόμη, μέχρι 5 δακτυλογραφημένες σελίδες διπλού διαστήματος.

Επίσης δημοσιεύονται επιστολές προς τη σύνταξη, quizzes, γνωστά άγνωστα και τα νέα της Ιατρικής Εταιρείας Δυτικής Ελλάδος και Πελοποννήσου.

Δομή εργασιών

Τα δακτυλογραφημένα χειρόγραφα κάθε εργασίας πρέπει να έχουν την εξής δομή:

1. **Πρώτη σελίδα:** περιλαμβάνονται ο τίτλος της εργασίας, τα ονόματα των συγγραφέων με την ειδικότητά τους, τα νοσοκομεία, κλινικές ή εργαστήρια ή άλλα ιδρύματα όπου πραγματοποιήθηκε η εργασία ή εργάζονται οι συγγραφείς και η πόλη. Επίσης στο κάτω μέρος της σελίδας η πλήρης ταχυδρομική διεύθυνση, τηλέφωνο, e-mail ή fax του πρώτου συγγραφέα προς επικοινωνία).
2. **Δεύτερη σελίδα:** αυτή περιλαμβάνει την περίληψη της εργασίας και 3-5 λέξεις ευρητηρίου. Η περίληψη πρέπει να αποτελείται από λιγότερες από 200 λέξεις και στην περίπτωση των κλινικών ή πειραματικών εργασιών να είναι δομημένη στις εξής τέσσερις επώνυμες παραγράφους: Εισαγωγή, Μέθοδοι, Αποτελέσματα, Συμπεράσματα. Χρησιμοποιείται το πρώτο Πρόσωπο (ερευνήσαμε, βρήκαμε συμπεραίνουμε κ.λπ.).
3. **Οι επόμενες σελίδες:** αυτές περιλαμβάνουν την οργάνωση του κυρίως κειμένου με εξής διάταξη: Εισαγωγή, Υλικό και Μέθοδος, Αποτελέσματα, Συζήτηση.
Στις ενδιαφέρουσες περιπτώσεις η οργάνωση του κυρίως κειμένου είναι: Εισαγωγή, Περιγραφή της περίπτωσης, Συζήτηση.
4. Ακολουθούν οι τυχόν πίνακες και εικόνες σε ξεχωριστές σελίδες με υπότιτλους στο κάτω μέρος του κάθε πίνακα ή εικόνας.
5. **Περίληψη στα αγγλικά:** Η αρχική περίληψη στα ελληνικά πρέπει να μεταφράζεται στα αγγλικά μαζί με τον τίτλο εργασίας, συγγραφείς, introduction, material and methods, results, discussion, conclusion.
6. **Η τελευταία σελίδα:** Αυτή περιλαμβάνει τη βιβλιογραφία όπως στα πιο κάτω παραδείγματα κατά το σύστημα Vancouver. Τα ονόματα των περιοδικών γράφονται με την καθιερωμένη στον index medicus σύντμηση. Όλοι οι συγγραφείς πρέπει να

ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ



περιλαμβάνονται. Αν οι συγγραφείς είναι μέχρι έξι παρατίθενται όλα τα ονόματα, εάν είναι εφτά ή περισσότεροι παρατίθενται μόνο τα τρία πρώτα ονόματα και ακολουθεί, “et al.”, π.χ. Karnoub AE, Dash AB, Vo AP, et al. Mesenchymal stem cells within tumour stroma promote breast cancer metastasis. Nature 2007; 449:557-563.

A) Άρθρα σε περιοδικά:

1. Siegel-Axel DI. Cervastatin: A cellular and molecular drug for the future? Cell Mol Life SCI 2003; 60:144-164.

B) Βιβλία:

2. Hudson R. Cardio vascular Pathology, 1st edition. Edward Arnold (Publishers) Ltd, London, 1965; 1341-1350.

Γ) Κεφάλαια σε βιβλία:

3. Opie LH. Mechanism of cardiac contractions and relaxation. In: Braunwald E, editor. Heart disease, 5th ed. Philadelphia: Saunders; 1997;360-393.

Ελληνική Βιβλιογραφία

Η αναφορά στην Ελληνική βιβλιογραφία είναι υποχρεωτική. Η διερεύνηση της Ελληνικής βιβλιογραφίας μπορεί να γίνει, γι' αυτούς που διαθέτουν Η/Υ με modem, με απευθείας σύνδεση με τη βάση δεδομένων BIBI της ΙΑΤΡΟΤΕΚ που είναι εγκατεστημένη στο Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών. Προϋπόθεση για την απευθείας χρησιμοποίηση της BIBI είναι η καταβολή ετήσιας συνδρομής στην ΙΑΤΡΟΤΕΚ (Σισίνη 5, Αθήνα 115 28) για απόκτηση σχετικού κωδικού αριθμού και σύνδεση με το δίκτυο Hellas Pack του ΟΤΕ (Μέγαρο ΟΤΕ, β' πτέρυγα, 3ος όροφος, Γραφείο 17, Λεωφ. Κηφισίας 99, Μαρούσι, τηλ. 210-6118990).

Υποβολή των εργασιών

Οι εργασίες υποβάλλονται στην Ελληνική γλώσσα αλλά και εργασίες στην Αγγλική γλώσσα μπορεί να γίνουν αποδεκτές.

Οι εργασίες αποστέλλονται στον Διευθυντή Σύνταξης του περιοδικού Καθηγητή Νικόλαο Κούνη, στην ηλεκτρονική διεύθυνση: ngkounis@otenet.gr.



ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΔΥΤΙΚΗΣ ΕΛΛΑΔΑΣ - ΠΕΛΟΠΟΝΝΗΣΟΥ (ΙΕΔΕΠ)

Η Ιατρική Εταιρεία Δυτικής Ελλάδος-Πελοποννήσου (ΙΕΔΕΠ) προήλθε από τη διεύρυνση της Ιατρικής Εταιρείας Πατρών η οποία μετά την Ιατρική Εταιρεία Αθηνών είναι η μακροβιότερη Ιατρική Εταιρεία της χώρας μας.

Η Ιατρική Εταιρεία Πατρών ιδρύθηκε το 1912 στην Πάτρα με σκοπό την επιμόρφωση των ιατρών, τον προβληματισμό των μελών της σε θέματα δημόσιας υγείας και τη μελέτη αυτών από επιστημονικής πλευράς καθώς και τη σύσφιξη των σχέσεων μεταξύ των μελών της.

Το 1969 γίνεται η πρώτη διεύρυνση για να περιλάβει στους κόλπους της και το Ιατρικό δυναμικό των όμορων Ιατρικών Συλλόγων (Αιγίου, Αμαλιάδας, Πύργου, Αγρινίου, Ζακύνθου και Κεφαλληνίας) μετονομαζόμενη σε Ιατρική Εταιρεία Δυτικής Ελλάδος (Ι.Ε.Δ.Ε.). Το 2003 έγινε η δεύτερη διεύρυνση για να περιλάβει όλους τους Ιατρικούς Συλλόγους της Πελοποννήσου και έτσι μετονομάστηκε σε Ιατρική Εταιρεία Δυτικής Ελλάδος-Πελοποννήσου (Ι.Ε.Δ.Ε.Π.).

Από την αρχή έχει διαχωρίσει τους στόχους της και τις δραστηριότητες με αυτές του Ιατρικού Συλλόγου (του καθαρά συνδικαλιστικού Ιατρικού οργάνου).

Η ΙΕΔΕΠ έχει σαν κύρια δραστηριότητα την πραγματοποίηση επιστημονικών εκδηλώσεων (Στρογγυλές τράπεζες, Ημερίδες, Διαλέξεις, Συνέδρια κ.λπ.) στην έδρα της και περιοδικώς σε άλλες πόλεις της δικαιοδοσίας της.

Από το 1975 η ΙΕΔΕΠ εκδίδει το επιστημονικό περιοδικό ΑΧΑΪΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ με συνεργασία ιατρών από την Πελοπόννησο και όλη την Ελλάδα.

Η ΙΕΔΕΠ συνέβαλλε σημαντικά στην ίδρυση και εγκατάσταση της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Πατρών (1975) με την οποία συνεργάζεται στενά.

Το 1986 θέσπισε την Προκήρυξη Ιατρικών Βραβείων επί θεμάτων Παθολογίας, Χειρουργικής, Ιστορίας της Ιατρικής καθώς και πρόσφατα βραβείο Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας.

Τον ίδιο χρόνο ανέλαβε πρωτοβουλία για την ίδρυση Μουσείου της Ιατρικής στους χώρους του Παλαιού Νοσοκομείου Πατρών το οποίο είναι ακόμα σε εξέλιξη. Το 1994 η ΙΕΔΕΠ ξεκίνησε τον θεσμό του Παμπελοποννησιακού Ιατρικού Συνεδρίου με συνδιοργανωτές τους Ιατρικούς Συλλόγους ολόκληρης της Πελοποννήσου και γίνεται κάθε δύο χρόνια με μεγάλη επιτυχία.

Επίσης έχει καθιερώσει κάθε χρόνο να γίνονται εναλλάξ οι Αχαϊκές Ημέρες Παθολογίας και Αχαϊκές Ημέρες Χειρουργικής.

Εκτός αυτών σε συνεργασία με διάφορες ειδικότητες, κλινικές και φορείς διοργανώνει πλήθος άλλων επιστημονικών εκδηλώσεων όλο τον χρόνο καθώς και κοινωνικές εκδηλώσεις, εκδρομές εντός και εκτός Ελλάδος για τη γνωριμία, επικοινωνία και σύσφιξη των σχέσεων μεταξύ των μελών της. Απονέμει τιμητικές διακρίσεις σε συναδέλφους της δικαιοδοσίας της οι οποίοι διέπρεψαν με την εν γένει προσφορά τους στην ιατρική επιστήμη.

Έχει έδρα την Πάτρα και διοικείται από 13μελές Διοικητικό Συμβούλιο τριετούς θητείας που εκλέγεται από ενιαίο Ψηφοδέλτιο.

Το νέο Διοικητικό Συμβούλιο (2016-2019) που προέκυψε πρόσφατα είναι:



Πρόεδρος:

Τσολάκης Ιωάννης, *Αγγειοχειρουργός*

Αντιπρόεδρος:

Θεοδωρόπουλος Παναγιώτης, *Νεφρολόγος*

Γενικός Γραμματέας:

Κάκκος Σταύρος, *Αγγειοχειρουργός*

Ειδικός Γραμματέας:

Ασημακόπουλος Στέλιος, *Παθολόγος–Λοιμωξιολόγος*

Ταμίας:

Δουζδαμπάνης Περικλής, *Νεφρολόγος*

Μέλη:

Γελαστοπούλου Ελένη, *Ιατρός Επιδημιολόγος*

Γώγος Χαράλαμπος, *Παθολόγος–Λοιμωξιολόγος*

Κούνης Νικόλαος, *Καρδιολόγος*

Λέντζας Ιωάννης, *Γενικός Ιατρός*

Ντούβας Ιωάννης, *Αγγειοχειρουργός*

Πάνος Γεώργιος, *Παθολόγος–Λοιμωξιολόγος*

Τσίρος Γεώργιος, *Γενικός Ιατρός*

Χαροκόπος Νικόλαος, *Πνευμονολόγος*

Περιεχόμενα

Contents

Γράμμα του Διευθυντή της Σύνταξης Letter from the Editor	Καρδιοαγγειακή Ανακοπή κατά τη Διάρκεια Ερωτικής Συνέυρεσης..... 16 Cardiovascular Arrest During Sexual Intercourse 16 <i>Νικόλαος Κούνης, Πάτρα / Nicholas Kounis, Patras, Greece</i>
Κλινική Μελέτη Clinical Study	Συσχέτιση Μεταξύ της Πρωκτογεννητικής Απόστασης σε Νεογέννητα Άρρενα Βρέφη της Νιγηρίας 18 Association Between Anogenital Distance and External Genital Anomalies in Nigerian Male Newborn Infants 18 <i>Alphonsus N Onyiriuka, Benin City, Nigeria, Eugene M Ikeanyi, Bayelsa State, Nigeria</i>
	Ανίχνευση Υπάρχουσας μη Διαγνωσμένης Γνωστικής Έκπτωσης σε Ασθενείς με Χρόνια Νοσήματα με τη Χρήση της Μεθόδου της Γνωστικής Έκπτωσης του Montreal (MOCA) 25 Detection of Existing Undiagnosed Cognitive Impairment in Patients With Chronic Diseases Using the Montreal cognitive assessment (MOCA) 25 <i>Γεώργιος Λυράκος, Ελένη Ασλάνη, Βασίλειος Σπινάρης, Μαρία Τζουβαλά, Χρήστος Ιατρού, Μαρουσώ Δρόσου, Μαρία Τσιρώνη, Νίκαια, Πειραιάς / Georgios Lyrakos, Eleni Aslani, Vasileios Spinaris, Maria Tsouvala, Christos Iatrou, Marouso Drosou, Maria Tsironi, Nikaia, Greece</i>
	Ενδείξεις, Αντενδείξεις, Πλεονεκτήματα και Επιπλοκές των Νέων από του Στόματος Αντιπηκτικών Φαρμάκων. Είναι Ασφαλής η Χορήγησή τους σε Ηλικιωμένους; Σύνομη Βιβλιογραφική Ανασκόπηση 33 Indications, Contraindications, Advantages and Complications of New Oral Anticoagulant Drugs. Are These Agents Really Safe for the Elderly? Literature Review 33 <i>Ιωάννης Παπαϊωάννου, Γεωργιά Πανταζίδου, Ανδρέας Μπαϊκούσης, Παναγιώτης Κοροβέσης, Πάτρα / Ioannis Papaioannou, Georgia Pantazidou, Andreas Baikousis, Panayiotis Korovessis, Patras, Greece</i>

Περιεχόμενα

Contents

Ανασκόπηση Review

Διαφορική Διάγνωση Υπερτροφικής Μυοκαρδιοπάθειας και Φυσιολογικής Υπερτροφίας Αριστερής Κοιλίας Αθλητών 38
 Differential Diagnosis of Hypertrophic Cardiomyopathy and Physiological Left Ventricular Hypertrophy of Athletes 38
Στάυρος Μαντζούκης, Μαρίνα Γερασίμου, Ιωάννινα / Stavros Mantzoukis, Marina Gerasimou, Ioannina, Greece

Γυναικολογικός Καρκίνος στην Κύηση: Σύγχρονες Τάσεις Αντιμετώπισης και Μελλοντικές Προοπτικές..... 45
 Gynecologic Cancer in Pregnancy: Recent Therapeutic Trends and Future Prospects 45
Ιωάννης Κ Θανασάς, Τρίκαλα / Ioannis K Thanasas, Trikala, Greece

Χρόνια Τραυματική Εγκεφαλοπάθεια 55
 Chronic Traumatic Encephalopathy 55
Συμεών Ναούμ, Πάτρα / Symeon Naoum, Patras, Greece

Βραχεία Ανασκόπηση Short Review

Ο ρόλος της Δίαιτας και της Άσκησης στην Αντιμετώπιση του Σακχαρώδη Διαβήτη 64
 The Role of Diet and Exercise in the Treatment of Diabetes 64
Μαρίνα Γερασίμου, Στάυρος Μαντζούκης, Ιωάννινα / Marina Gerasimou, Stavros Mantzoukis, Ioannina, Greece

Χρόνια Φλεγμονή και Καρκινογένεση - Μέρος Ι..... 69
 Chronic Inflammation and Carcinogenesis - Part I..... 69
Νικόλαος Α Χρυσανθακόπουλος, Νικολίτσα Σ Δαρειώτη, Πάτρα / Nikolaos A Chrysanthakopoulos, Nikolitsa S Dareioti, Patras, Greece

Γράμμα του Διευθυντή της Σύνταξης
Letter from the Editor



Νικόλαος Κούνης, MD, FESC, FACC

Nicholas Kounis MD, FESC, FACC

*Καρδιοαγγειακή Ανακοπή
κατά τη Διάρκεια Ερωτικής Συνεύρεσης
Cardiovascular Arrest During Sexual Intercourse*

Σαν αιφνίδια καρδιοαγγειακή ανακοπή κατά την διάρκεια ερωτικής συνεύρεσης ορίζεται κάθε καρδιακός θάνατος που μπορεί να συμβεί κατά την διάρκεια μιας ερωτικής συνεύρεσης η εντός μιας ώρας μετά από αυτήν και που τα χαρακτηριστικά της είναι παρόμοια με αυτά του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου που συμβαίνει κατά την διάρκεια μιας φυσικής άσκησης η και στην ηρεμία. Οι επιδημιολογικές μελέτες για το θέμα αυτό είναι σπάνιες και οι θάνατοι αυτού του είδους, συνήθως, αποτελούν αντικείμενο της ιατροδικαστικής έρευνας.

Από το Μάιο όμως του 2011 όμως λαμβάνει χώρα μία προοπτική μελέτη που βασίζεται σε πληθυσμιακά στοιχεία στο Παρίσι και στα περίχωρά του (Paris-Sudden Death Expertise Center) με πληθυσμό 6.7 εκατομμύρια κατοίκους και που συλλέγει όλες τις

λεπτομέρειες σε περιστατικά αιφνίδιου καρδιακού θανάτου εκτός νοσοκομείου¹. Τα δεδομένα όμως όλων των ασθενών που προλαβαίνουν να φθάσουν στο νοσοκομείο ζωντανοί επίσης αναλύονται. Όλοι οι ασθενείς που εισάγονται ζωντανοί στα νοσοκομεία και έχουν φυσιολογική στεφανιογραφία αλλά παρουσιάζουν νευρολογικά συμπτώματα υποβάλλονται σε αξονική τομογραφία εγκεφάλου. Όλες οι λεπτομέρειες αναλύονται και εξετάζονται από 2 καρδιολόγους.

Από το Μάιο του 2011 μέχρι το Μάιο του 2016, εισήχθησαν ζωντανοί 3028 ασθενείς από τους οποίους 17 (0.6%) είχαν υποστεί αιφνίδια καρδιοαγγειακή ανακοπή κατά τη διάρκεια ερωτικής συνεύρεσης, 229 (7.6%) είχαν υποστεί αιφνίδια καρδιοαγγειακή ανακοπή κατά την διάρκεια φυσικής άσκησης (138 κατά τη διάρκεια κάποιου αθλήματος και 91 κατά τη

διάρκεια μέτριας η επίπονης εργασίας) και οι υπόλοιποι 2782 είχαν υποστεί αιφνίδια καρδιαγγειακή ανακοπή στην ανάπαυση.

Η ανακοπή κατά την ερωτική συνεύρεση ήταν πιο συχνή σε άνδρες, ιδίως μεσήλικες, με λιγότερα προειδοποιητικά συμπτώματα αλλά με το ίδιο βεβαρημένο καρδιαγγειακό προφίλ κινδύνου, λιγότερους παρευρισκόμενους (by standers) και μικρότερη συχνότητα επιβίωσης κατά έξοδό τους από το νοσοκομείο συγκρινόμενοι με αυτούς που έπαθαν ανακοπή στην ανάπαυση.

Τα κύρια αίτια της ανακοπής κατά την ερωτική συνεύρεση ήταν το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (37.5%), η υπαραχνοειδής αιμορραγία (31.3%), η χρόνια στεφανιαία νόσος (18.8%), και άλλες μη ισχαιμικές καρδιακές παθήσεις (12.5%). Στην ανακοπή μη ερωτικής αιτιολογίας τα αίτια ήταν οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (59.0%), χρόνια στεφανιαία νόσος (16.0%), ενώ η υπαραχνοειδής αιμορραγία ήταν <3%.

Η μελέτη αυτή φαίνεται ότι είναι η πρώτη που δείχνει ότι η υπαραχνοειδής αιμορραγία είναι αρκετά συχνή σε άτομα σε ερωτική συνεύρεση σχετικά με τον γενικό πληθυσμό. Η καρδιαγγειακές μεταβολές κατά την διάρκεια της συνουσίας έχουν μελετηθεί σε εθελοντές. Οι μεταβολές αυτές περιλαμβάνουν αύξηση της καρδιακής συχνότητας, αύξηση της συχνότητας των αναπνοών, αύξηση της αρτηριακής πίεσης και συμβαίνουν κατά την διάρκεια του οργασμού. Μία εξήγηση της αυξημένης συχνότητας της υπαραχνοειδούς αιμορραγίας κατά την ερωτική συνεύρεση είναι το ότι κατά τον οργασμό δημιουργείται απότομη

ελάττωση της ενδοκράνιας πίεσης η οποία αυξάνει την εγκεφαλική πίεση διήθησης (increased cerebral perfusion pressure) που έχει ως αποτέλεσμα τη μέγιστη τοιχωματική τάση μέσα στα εγκεφαλικά ανευρύσματα (maximal wall tension in cerebral aneurysms)².

Επιπλέον, η κεφαλαλγία που μπορεί να παρατηρηθεί κατά τη συνουσία αποδίδεται σε εγκεφαλικό αγγειόσπασμο και το ίδιο φαινόμενο μπορεί να συμβεί στην στεφανιαία κυκλοφορία και να προκαλέσει πόνο και ανακοπή.

Συμπερασματικά, η μελέτη αυτή δείχνει ότι η καρδιαγγειακή ανακοπή κατά την συνουσία είναι σπάνια (<1%) και συμβαίνει συνήθως σε μεσήλικες άνδρες με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο και προκαλείται λόγω οξέος στεφανιαίου επεισοδίου και υπαραχνοειδούς αιμορραγίας. Η χαμηλή παρουσία παρευρισκόμενων συνδυάζεται με τη χαμηλή συχνότητα επιβίωσης συγκριτικά με την ανακοπή που συμβαίνει κατά τη φυσική άσκηση και συνηγορεί υπέρ της βελτίωσης και καλλίτερης δημόσιας ενημέρωσης και εκπαίδευσης για αυτό το είδος της ανακοπής, που μπορεί να αποβεί πολύ συγκινησιακά τραυματικό για τη σύντροφο.

REFERENCES

1. Sharifzadehgan A, Marijon E, Bougouin W, et al. Sudden Cardiovascular Arrest During Sexual Intercourse. *Circulation* 2018; 137:1638-1640
2. Reynolds MR, Willie JT, Zipfel GJ, Dacey RG. Sexual intercourse and cerebral aneurysmal rupture: potential mechanisms and precipitants. *J Neurosurg* 2011; 114:969-977.

Clinical Study
Κλινική Μελέτη

Association Between Anogenital Distance and External Genital Anomalies in Nigerian Male Newborn Infants

Συσχέτιση Μεταξύ της Πρωκτογεννητικής Απόστασης σε Νεογέννητα Άρρενα Βρέφη της Νιγηρίας

ABSTRACT

Association Between Anogenital Distance and External Genital Anomalies in Nigerian Male Newborn Infants

Alphonsus N Onyiriuka,¹ Eugene M Ikeanyi²

¹Endocrinology and Metabolism Unit, Department of Child Health, University of Benin Teaching Hospital, Benin City, Nigeria, ²Department of Obstetrics and Gynaecology, Niger Delta University, Wilberforce Island, Bayelsa State, Nigeria

Background/Aim: *Animal studies regarding endocrine dysfunction have linked anomalies of male external genitalia with reduced anogenital distance (AGD). Human studies have associated shorter AGD with genital anomalies in males. The aim of the present study is to report the AGD measurement among Nigerian male newborn infants with undescended testis and/or hypospadias and compare the results with that of infants with normal external genitalia.*

Methods: *In this case-control study, the AGD of 17 newborn infants with abnormal external genitalia (undescended testis (UDT)/hypospadias) was measured and the result compared with that of 34 newborn infants with normal external genitalia (descended testes and no hypospadias, epispadias or chordee). Each case recruited was matched for birth weight and length with two controls delivered consecutively. Thus, a total of 51 (cases and controls) newborn infants were ultimately studied. The differences in AGD between infants with abnormal external genitalia compared with that of infants with normal external genitalia were examined, using two-tailed Student's t-test, with p-value set at < 0.05. In addition, the AGD in infants with hypospadias was compared with the AGD in infants with UDT.*

Results: *The mean AGD was 27.6±4.9mm (95% CI = 26.0-29.2), 26.3±5.4mm (95% CI = 23.0-29.6) and 25.1±6.2 mm (95 CI = 20.1-30.1) in infants with normal external genitalia, UDT and hypospadias, respectively; p >0.05. The mean AGD was shorter in infants with hypospadias compared with infants with UDT, p >0.05.*

Conclusions: *The AGD in Nigerian male newborn infants with either UDT or hypospadias tended to be shorter than that of their counterparts with normal external genitalia and this reduction was more in infants with hypospadias compared with infants with UDT.* **Ach Iatrike 2018; 37:17-23**

Key words: Anogenital distance, hypospadias, newborn, undescended testis.

Correspondence: Alphonsus N. Onyiriuka, Endocrinology and Metabolism Unit, Department of Child Health, University of Benin Teaching Hospital, PMB 1111, Benin City, Nigeria, E-mail: alpndion@yahoo.com

Submitted 1-12-2018, revision accepted 2-2-2018

**Alphonsus N Onyiriuka,¹
Eugene M Ikeanyi²**

¹Endocrinology and Metabolism Unit, Department of Child Health, University of Benin Teaching Hospital, Benin City, Nigeria

²Department of Obstetrics and Gynaecology, Niger Delta University, Wilberforce Island, Bayelsa State, Nigeria

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΣΚΟΠΟΣ: Μελέτες δυσλειτουργίας του ενδοκρινολογικού συστήματος στο ζωικό βασίλειο έχουν συσχετίσει την ύπαρξη συγγενών διαμαρτιών στα εξωτερικά γεννητικά όργανα του άρρενος φύλου με τη μειωμένη πρωκτογεννητική απόσταση (ΠΓΑ). Μελέτες σε ανθρώπους έχουν συσχετίσει τη μειωμένη ΠΓΑ με συγγενείς διαμαρτίες των γεννητικών οργάνων του άρρενος. Ο σκοπός της παρούσας αναφοράς είναι η μελέτη της ΠΓΑ σε νεογέννητα βρέφη στη Νιγηρία που έχουν κρυπορχία ή υποσπαδία, μεμονωμένα ή σε συνδυασμό, και να συγκρίνει τα αποτελέσματα με βρέφη με φυσιολογικά εξωτερικά γεννητικά όργανα. **ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ:** Στην παρούσα ελεγχόμενη κλινική μελέτη, μετρήθηκε η ΠΓΑ 17 νεογέννητων βρεφών με παθολογία των εξωτερικών γεννητικών οργάνων (κρυπορχία/υποσπαδία), και τα αποτελέσματα συγκρίθηκαν με αυτά 34 επίσης νεογέννητων βρεφών με φυσιολογικά εξωτερικά γεννητικά όργανα (πλήρης κάθοδος όρχεων και απουσία υποσπαδία, επισπαδία ή κάμψης πέους). Η κάθε περίπτωση εισήχθη στη μελέτη και διασυνδέθηκε με μάρτυρες της ομάδας ελέγχου παρόμοιου σωματικού βάρους και μήκους που γεννήθηκαν διαδοχικά, χρησιμοποιώντας την τεχνική κατηγοριοποίησης ζευγαριών εγγραφών ως όμοια (matching). Ως αποτέλεσμα μελετήθηκε τελικά ένα σύνολο 51 νεογέννητων βρεφών (περιπτώσεις και μάρτυρες). Οι διαφορές της ΠΓΑ μεταξύ των νεογέννητων με παθολογικά εξωτερικά γεννητικά όργανα σε σύγκριση με αυτά που είχαν φυσιολογικά εξωτερικά γεννητικά όργανα συγκρίθηκαν με τη στατιστική δοκιμασία Student's t-test αμφίπλευρου ελέγχου, με το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας (p) οριζόμενο σε <0,05. Επιπρόσθετα, η ΠΓΑ σε νεογέννητα με υποσπαδία συγκρίθηκε με την ΠΓΑ σε νεογέννητα με κρυπορχία. **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:** Η μέση τιμή της ΠΓΑ ήταν 27,6±4,9 mm (95% διάστημα εμπιστοσύνης – ΔΕ = 26,0-29,2), 26,3±5,4 mm (95% ΔΕ = 23,0-29,6) και 25,1±6,2 mm (95% ΔΕ = 20,1-30,1) σε βρέφη με φυσιολογικά εξωτερικά γεννητικά όργανα, κρυπορχία και υποσπαδία, αντίστοιχα, p >0,05. Η μέση ΠΓΑ ήταν βραχύτερη σε βρέφη με υποσπαδία σε σχέση με βρέφη με κρυπορχία, p >0,05. **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:** Η ΠΓΑ σε νεογέννητα άρρενα βρέφη της Νιγηρίας με κρυπορχία ή υποσπαδία εμφάνισε τάση να είναι μικρότερη σε σχέση με βρέφη που είχαν φυσιολογικά εξωτερικά γεννητικά όργανα και αυτή η μείωση ήταν μεγαλύτερη σε νεογέννητα με υποσπαδία παρά σε νεογέννητα με κρυπορχία. *Αχ Ιατρική 2018, 37:17-23.*

Λέξεις κλειδιά: Κρυπορχία, νεογέννητο, πρωκτογεννητική απόσταση, υποσπαδία

Αλληλογραφία:

Alphonsus N. Onyiriuka
Τμήμα Υγείας του Παιδιού,
Μονάδα Ενδοκρινολογίας και Μεταβολικών
Νοσημάτων,
Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο του Benin, (Πόλη),
Benin PMB 1111, Νιγηρία
E-mail: alpnidiony@yahoo.com

Υποβλήθηκε 1-12-2018

Αναθεωρημένη έγινε αποδεκτή 2-2-2018

INTRODUCTION

The formation of the male external genitalia is a complex developmental process involving genetic programming, cell differentiation, hormonal signaling, enzyme activity and tissue remodeling.¹ The masculinization of the external genitalia commences in the 10th -12th weeks of gestation under the influence of testosterone converted to 5 α -dihydrotestosterone in response to a surge of leutinizing hormone from the pituitary gland.¹ This masculinization is time-specific and occurs during a period called the masculinization programming window (MPW) of the reproductive tract.¹⁻⁴ One of the first signs of masculinisation is an increase in the distance between the anus and the genital structures i.e., the length of the perineum.¹ Any disruption of the process during the MPW of the reproductive tract could result in hypospadias or cryptorchidism and a shorter perineal length.²⁻⁴ Animal models have shown that such a disruption may be caused by both known and putative endocrine-disrupting chemicals (EDCs) present in the environment.^{2,3,5} Welsh et al, concluded that the MPW in humans is likely to occur between 8-14 weeks gestation.² The concept of testicular dysgenesis syndrome (TDS) proposes that various male reproductive disorders, such as hypospadias, cryptorchidism, testicular germ cell cancer and low sperm count may have a common origin in early fetal life caused by abnormality in the development of the testis.^{6,7} The phase of transinguinal testicular descent is mediated by androgens via its effect on the genitofemoral nerve and subsequent release of guiding neurotransmitters.^{8,9} Undescended testis (UDT) together with hypospadias is the most common congenital anomaly of the external genitalia in male newborn infants, affecting 1.6% to 9.0% live-births.¹⁰

Anogenital distance (AGD) is an anthropometric measure which has been accepted as a sensitive reproductive end-point of masculinization in animal models.² Welsh et al, in their study regarding endocrine dysfunction, showed that reduced AGD is associated with congenital anomalies of the male external genitalia.² In that report, the authors concluded that their findings strongly encouraged measurement of AGD in humans as a reflection of androgen action, specifically within the MPW.² In addition, they stated that AGD

may be predictive of adult-onset TDS disorders.² Some cross-sectional studies have reported a shorter AGD in newborn infants as well as in older infants with undescended testis or hypospadias.^{5,11-14} To the best of our knowledge, there is no report of the association of AGD with undescended testis and/or hypospadias from Nigeria. The two previous studies in Nigeria that reported on AGD measurements in the newborn did not examine its association with undescended testis and/or hypospadias.^{15,16} The purpose of the present study is to report the AGD measurement among Nigerian male newborn infants with undescended testis and/or hypospadias and compare the result with that of infants with normal external genitalia.

MATERIAL AND METHODS

A case-control study was conducted over a four-month period (October, 2013 to January, 2014) among male newborn infants delivered in two hospitals in Benin City, namely, the University of Benin Teaching Hospital (UBTH), a tertiary level healthcare institution and St Philomena Catholic Hospital (SPCH), a secondary level healthcare institution. SPCH is located at the centre of Benin City and is the second largest maternity unit in Benin City. As a policy, in both hospitals, mothers usually stay for 2-3 days postpartum before discharge, forming the basis for the selection of these two hospitals for the study. This ensured availability of the newborn infants for physical examination including AGD measurements in the first 72 hours of life.

The research protocol was approved by the Ethics and Research Committee of the University of Benin Teaching Hospital. Permission was obtained from the authorities of the two hospitals. Consent was obtained for examination of the newborn infants from their mothers, after informing them of specific objectives the study.

In this study, 465 consecutively delivered healthy full-term (37 to 42 weeks gestation) male neonates aged between 6 and 72 hours were examined and 17 of them were found to have abnormal external genitalia (undescended testis (UDT)/hypospadias). For each of these 17 newborn infants with abnormal external

genitalia, two infants with normal external genitalia were recruited as controls. Together, a total of 51 infants constituted the study population. The AGD of 17 newborn infants with abnormal external genitalia was measured and the result compared with that of 34 newborn infants with normal external genitalia (descended testes and absence of hypospadias, epispadias or chordee). We excluded infants with imperforate anus (which could interfere with identification of the anatomical landmarks for AGD measurement) and infants with genital anomalies which were a part of a known malformative syndrome. A questionnaire was used in obtaining data from the mothers, such as maternal age and parity.

All the infants were examined within the first 72 hours of birth by a single observer (ANO) and in the presence of the infant's mother. The examination began with infant lying in supine position and held in position by an assistant, a female nurse, who also acted as a chaperone. The penile shaft was inspected for hypospadias (and other anomalies) and the testicular position was determined. The testicular examination of the infant involved a two-handed technique as described by Docimo et al.¹⁷ The palpation took place in an anxiety-free environment and with warm hands to avoid cremasteric reflex retracting the testes. The key to distinguishing a retractile from an UDT is success of delivery and stability of the testes within the scrotum. The retractile testis will remain intra-scrotal after overstretching of the cremaster muscle, whereas a low UDT will return to its undescended position after being released.¹⁸ The position of each testis was categorized into two major group as normal (if they were either scrotal or normal retractile) or undescended. The undescended group was subclassified into prescrotal (if they were high scrotal or suprascrotal), inguinal (if the testes are palpable somewhere along the line of descent in the inguinal region but above the scrotum) or non-palpable (testes not palpable on external physical examination).¹⁹ The next step was the measurement of the anogenital distance. The hypospadias was classified into mild (defined as glandular or coronal); moderate (defined as subcoronal on penile mid-shaft) and severe (defined as opening in the scrotum, penoscrotal or perineal).²⁰

With the infant placed in the dorsal decubitus position on a table and held in position by the assistant, the AGD was measured, using a flexible inelastic tape. In order to minimize ano-genital measurement errors, we measured ano-scrotal distance because of the presence of easily identifiable soft tissue landmarks, as suggested by Thankamony et al.²¹ From the infant's head end, the assistant held the infant's thighs in a flexed position with her hands while placing her forearm on the baby's arm to minimize movement of the newborn.²² The anthropometrist positioned himself in front of the baby and using a flexible inelastic tape, measured the distance from the centre of the anus to the junction of the smooth perineal skin with the rugated skin of the scrotum, representing the ano-scrotal distance (ASD).²² In some cases, the scrotum was raised (without stretching) to be able to identify the landmark of the perineoscrotal junction.²² All the measurements were recorded in millimetres. To minimize measurement errors, three consecutive measurements were taken at each assessment and the average was recorded as the final value. In order to eliminate inter-observer variability, all measurements were performed by a single examiner (ANO) whose proficiency was validated before the beginning of the study. The ASD of the control group was also measured by the anthropometrist in a similar manner. Other anthropometric parameters such as weight, length and occipito-frontal circumference were measured, using standard techniques.

The differences in AGD between infants with abnormal external genitalia compared with that of infants with normal external genitalia were examined, using two-tailed Student's t-test, with p-value set at <0.05.

RESULTS

Among a total of 465 consecutively delivered full-term male live-born infants, 17 (3.7%) had anomaly of the external genitalia. The mean maternal ages of newborn infants with anomaly of the external genitalia and normal external genitalia were 28.2 ± 4.4 years and 28.6 ± 4.7 years, respectively ($t = 0.780$; $p > 0.05$). The mean maternal parity of newborn infants with and without anomalies of the external genitalia

was 1.5 ± 1.4 versus 1.4 ± 1.6 ($t = 0.438$; $p > 0.05$). The anthropometric characteristics of the studied newborn infants are shown in Table 1. Eleven (2.4%; 95% Confidence Interval, CI= 2.0-2.8) and 6 (1.3%; 95% CI=0.3-2.3) of the 465 male newborn infants had undescended testes (UDT) and hypospadias, respectively. Of the 11 newborn infants with UDT, 9 (81.8%) were unilateral and the remaining 2 (18.2%) were bilateral. The two cases of bilateral UDT, had abdominal-pelvic ultrasonography performed and no Mullerian structures such a uterus, fallopian tubes were present. Our hospital does not have facility for determining genetic sex. Of the six newborn infants with hypospadias, 4 (66.7%) were glandular or coronal (mild) and the remaining two subcoronal on penile mid-shaft (moderate). None of the newborn infants had penoscrotal or perineal hypospadias (severe) and there was no fistula. None of the newborn infants had UDT co-existing hypospadias. The mean AGD in infants with normal external genitalia and abnormal external genitalia (UDT and hypospadias combined) was 27.6 ± 4.9 mm (95% CI=26.0-29.2) versus 25.4 ± 5.2 mm (95% CI= 22.9 -27.9) and ($t = 1.452$; p -value >0.05). As shown in Table 2, the AGD was shorter in newborns with UDT compared with infants with descended testis but it was not statistically significant. The mean AGD was shorter in the hypospadiac newborn infants than in their non-hypospadiac counterparts but this was not statistically significant (Table 2). The AGD

was shorter in infants with hypospadias compared to infants with UDT.

DISCUSSION

Our data showed that newborn infants with undescended testis (UDT) tended to have a shorter AGD compared with infants with descended testis but this difference did not reach statistical significance. This finding is not surprising because a similar observation has been reported in two separate studies, one involving Indian newborns¹⁴ and the other Caucasian newborns.²³ We could not find any report on AGD in African newborn infants with UDT for comparison. The study population in the two other previous studies on the subject were post-neonatal infants.^{5,11} However, animal studies have established that AGD is significantly shorter in cryptorchid males than non-cryptorchid males.²

The results of the present study show that the AGD tended to be shorter in hypospadiac newborn infants than in their non-hypospadiac counterparts. Our finding is in keeping with the report of the study among newborns in Cambridge, United Kingdom.²³ In another study in Denmark among children aged 4 to 84 months, the authors concluded that children with hypospadias have a shorter AGD than their counterparts without hypospadias.¹² We could not find any report on AGD in African newborn infants

Table 1. Anthropometric characteristics of the studied infants.

Category of infants	Mean birth weight (min-max)	Mean birth length (min-max)	Mean OFC* (min-max)
Normal genitals (n=34)	3.2kg (2.3-4.3)	49.2cm (48.0-51.0)	34.5cm (34.0-35.5)
UDT** (n=11)	3.0kg (2.8-4.3)	49.0cm (48.5-50.0)	34.4cm (34.0-35.0)
Hypospadias (n=6)	2.7kg (2.3-3.1)	48.8cm (47.5-49.0)	34.2cm (33.5-34.5)

*OFC = Occipitofrontal circumference; **UDT = Undescended testis.

Table 2. Comparison of anogenital distance in newborn infants with normal undescended testes/hypospadias and normal external genitalia.

Category of infants	Mean AGD (mm)	95% CI	t-statistic	p-value
Normal external genitalia ^a (n=34)	27.6 ± 4.9	26.0-29.2	a vs b: 0.777	>0.05
Undescended testis ^b (n=11)	26.3 ± 5.4	23.0-29.6	a vs c: 0.569	>0.05
Hypospadias ^c (n=6)	25.1 ± 6.2	20.1-30.1	b vs c: 0.467	>0.05

with UDT for comparison. Considering that AGD is a reflection of perineal length, a reduced AGD in infants with hypospadias might be a reflection of the important role testosterone plays in the development of both AGD and the formation of the penis including descent of the testes. A similar view was held by Hsieh et al in their report.¹³ Li et al, have proposed a mechanism to explain the occurrence of hypospadias in newborns.³ In that report, they stated that disruption of endocrine function by environmental chemicals may delay testicular development and hence, secretion of testosterone during urethral formation. Such disruption may result in hypospadias.

In the present study, an intra-group comparison revealed that the AGD tended to be shorter in infants with hypospadias compared to infants with UDT. A similar observation was reported by Thankamony et al.²³ The shorter AGD in infants with hypospadias compared with that of infants with UDT may suggest the occurrence of a more severe and time-specific disruption of genital development in hypospadias. As proposed by Hughes and Acerini, this is in consonance with androgen dysfunction or deficiency occurring during the proposed MPW in hypospadias whereas the androgen influence on testes descent occur during the later part of gestation.²⁴

The major limitation of our study is the small sample size. This may explain the statistically non-significant difference between the two groups. Despite these limitations, this study revealed that there is a tendency for the AGD to be shorter in Nigerian male newborn infants with either UDT or hypospadias compared with their counterparts with normal external genitalia. Ours is the first pilot study on this subject in Nigeria. A future study involving a larger sample size is being planned to confirm our findings.

CONCLUSIONS

In conclusion, the AGD in Nigerian male newborn infants with either UDT or hypospadias tended to be shorter than that of their counterparts with normal external genitalia and this observation was more in infants with hypospadias compared to infants with UDT. Although none of the trends reached statistical

significance, we encourage other researchers who have the necessary data to follow up on our hypothesis.

DECLARATION OF CONFLICTING INTERESTS

The authors declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

FUNDING

The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

REFERENCES

1. Baskin LS, Himes K, Colborn T. Hypospadias and endocrine disruption: Is there a connection? *Environ Health Perspect* 2001;109:1175-1183.
2. Welsh M, Saunders PTK, Fiskens M, et al. Identification in rats of a programming window for reproductive tract masculinization, disruption of which leads to hypospadias and cryptorchidism. *J Clin Invest* 2008;118:1479-1490.
3. Li N, Chen X, Zhou X, Zhang W, Yuan J, Feng J. The mechanism underlying dibutylphthalate induced shortened anogenital distance and hypospadias in rats. *J Pediatr Surg* 2015;50:2078-2083.
4. Marty MS, Chapin RE, Parks LG, Thorsrud BA. Development and maturation of male reproductive system: Birth Defect Research Part B. *Develop Reprod Toxicol* 2003;68:125-136.
5. Hsieh MH, Breyer BN, Eisenberg ML, Baskin LS. Association among hypospadias, cryptorchidism, anogenital distance and endocrine disruption. *Curr Urol Rep* 2008;9:137-142.
6. Shakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod* 2001;16:972-978.
7. Sharpe RM, Skakkebaek NE. Testicular dysgenesis syndrome: mechanistic insight and potential new downstream effects. *Fertil Steril* 2008;89:e33-e38.
8. Ritzen EM, Bergh A, Bjercknes R, et al. Nordic consensus treatment of undescended testes. *Acta Paediatr* 2007;96:638-643.
9. Hutson JM, Clarke MC. Current management of the undescended testicle. *Semin Pediatr Surg* 2007;16:64-70.
10. Toppari J, Kaleva M, Virtanen HE. Trends in the

- incidence of cryptorchidism and hypospadias and methodological limitations of registry-based data. *Hum Reprod Update* 2001;7:282-286.
11. Swan SH, Main KM, Liu F, et al. Decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phthalate exposure. *Environ Health Perspect* 2005;113:1056-1061.
 12. Main KM, Skakkebaek NE, Virtanen HE, Toppari J. Genital anomalies in boys and the environment. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010;24:279-289.
 13. Hsieh MH, Eisenberg ML, Hittelman AB, Wilson JM, Tasian GE, Baskin LS. Caucasian male infants and boys with hypospadias exhibit reduced anogenital distance. *Hum Reprod* 2012;27:1577-1580.
 14. Jain VG, Singal AK. Shorter anogenital distance correlates with undescended testis: a detailed genital anthropometric analysis in human newborns. *Hum Reprod* 2013;28:2343-2349.
 15. Orish C, Didia B. Anogenital distance in human male and female newborns: A look at a cross section of a Nigerian population. *Internet J Biol Anthropol* 2008;3:e1-e4.
 16. Ovidime OM, Olorunshola KV, Dikko AAU. Anogenital distance of newborns and causes of variation in Zaria, Northern Nigeria. *Asian J Med Sci* 2011;3:74-78.
 17. Docimo SG, Silver RI, Cromie W. The undescended testicle: Diagnosis and management. *Am Fam Physician* 2000;62:2037-2044.
 18. Ashley RA, Barthold JS, Kolon TF. Cryptorchidism: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. *Urol Clin North Am* 2010;37:183-193.
 19. Virtanen HE, Bjerknes R, Cortes D, et al. Cryptorchidism: Classification, prevalence, and long-term consequences. *Acta Paediatrica* 2007;96:611-616.
 20. Ghirri P, Scaramuzzo RT, Boldrini A. Prevalence of hypospadias in Italy according to severity, gestational age and birth weight: an epidemiological study. *Italian J Pediatr* 2009;35:18-30.
 21. Thankamony A, Ong KK, Dunger DB, Acerini CL, Hughes IA. Anogenital distance from birth to 2 years: a population study. *Environ Health Perspect* 2009;117:1786-1790.
 22. Callegari C, Everett S, Ross M, Brasel JA. Anogenital ratio: measure of fetal virilization in premature and full-term newborn infants. *J Pediatr* 1987;111:240-243.
 23. Thankamony A, Lek N, Carroll D, et al. Anogenital distance and penile length in infants with hypospadias or cryptorchidism: Comparison with normative data. *Environ Health Perspect* 2014;122:207-211.
 24. Hughes IA, Acerini CL. Factors controlling testes descent. *Eur J Endocrinol* 2008;159:(Suppl 1):S75-S82.

Κλινική Μελέτη
Clinical Study

**Ανίχνευση Υπάρχουσας μη Διαγνωσμένης
Γνωστικής Έκπτωσης σε Ασθενείς με Χρόνια
Νοσήματα με τη Χρήση της Μεθόδου Ανίχνευσης
της Γνωστικής Έκπτωσης του Montreal (MOCA)**

*Detection of Existing Undiagnosed Cognitive Impairment
in Patients With Chronic Diseases Using the Montreal
Cognitive Assessment (MOCA)*

ABSTRACT

***Detection of Existing Undiagnosed Cognitive Impairment in Patients with
Chronic Diseases Using the Montreal Cognitive Assessment (MOCA)***

***Georgios Lyrakos^{1,3}, Eleni Aslani^{1,2}, Vasileios Spinaris³, Maria Tzouvala⁴, Christos Iatrou⁵,
Marouso Drosou³, Maria Tsironi¹***

¹Department of Nursing, Faculty of Human Movement and Quality of Life Sciences, University of the Peloponnese, Sparta, Greece, ²Psychiatric Department, General Hospital of Nikaia, “Agios Panteleimon”, Nikaia, Greece, ³Thalassemia Transfusion Unit, General Hospital of Nikaia, “Agios Panteleimon”, Nikaia, Greece, ⁴Gastroenterology Department, General Hospital of Nikaia, “Agios Panteleimon”, Nikaia, Greece, ⁵Dialysis Unit, General Hospital of Nikaia, “Agios Panteleimon”, Nikaia, Greece

Introduction: *As modern treatments for chronic diseases have increased life expectancy in chronic sufferers, an increase in the likelihood of cognitive decline occurs in these patients. In this study we investigated the incidence of cognitive impairment in patients with chronic diseases. Materials & methods:* The study included patients from the Thalassemia Transfusion Unit, Dialysis Unit, Gastroenterological Clinic and Psychiatric Sector at the General Hospital of Nikaia “Ag. Panteleimon”. Cognitive impairment was assessed with the Montreal cognitive assessment (MOCA) and the statistical analysis was performed using SPSS 23. **Results:** *We concluded that the overall score of MoCA is related to diagnosis (ANOVA $F(7.334)=45,162, p=0.001$) as the lowest scores were obtained by patients with dementia, while low scores showing cognitive impairment were also found in patients with depression, psychosis, chronic kidney failure, and chronic anxiety disorders, whereas patients with hemoglobinopathies and idiopathic inflammatory bowel disease were at the same level with the control. In addition, there was a statistically*

significant negative correlation between the age and the overall score of the questionnaire (Pearson's $r = -0.625$ $p = 0.001$) and a statistically significant positive correlation with stress (Pearson's $r = 0.465$ $p = 0.001$). **Conclusions:** Our results revealed, that in most of the chronic diagnosis that were examined, a mild cognitive impairment was present as measured by the MoCA questionnaire, which reveals the need for an early assessment of the occurrence and cognitive impairment in patients with chronic diseases. *Ach Iatrike 2018; 37:24-31*

Key words: Cognitive impairment, chronic diseases, dementia, neuropsychological evaluation

Correspondence: Georgios Lyrakos, Psychology Department, 3 Dimitriou Madouvalou Street, Nikaia 18454, Athens, Greece, Tel: +30213.2077626, e-mail: geolyr@hotmail.com

Submitted 20-4-2018, revision accepted 25-4-2018

Γεώργιος Λυράκος^{1,2}
Ελένη Ασλάνη^{1,3}
Βασίλειος Σπινάρης³
Μαρία Τζουβαλά⁴
Χρήστος Ιατρού⁵
Μαρουσώ Δρόσου³
Μαρία Τσιρώνη¹

¹Τμήμα Νοσηλευτικής, Σχολή Ανθρώπινης Κίνησης και Ποιότητας Ζωής, Πανεπιστήμιο Πελοποννήσου, Σπάρτη

²Ψυχιατρικός Τομέας, Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας «Άγιος Παντελεήμων», Νίκαια, Πειραιάς

³Μονάδα Μεταγγίσεων Μεσογειακής Αναιμίας, Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας «Άγιος Παντελεήμων», Νίκαια, Πειραιάς

⁴Γαστρεντερολογική κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας «Άγιος Παντελεήμων», Νίκαια, Πειραιάς

⁵Μονάδα Τεχνητού Νεφρού, Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας «Άγιος Παντελεήμων», Νίκαια, Πειραιάς

Αλληλογραφία:

Γεώργιος Λυράκος, Οδός Δημητρίου Μαντούβαλου
3 Νίκαια 18454, Αθήνα,
Τηλ.: 2132077626,
E-mail: geolyr@hotmail.com

Υποβλήθηκε 20-4-2018
Αναθεωρημένη έγινε δεκτή 25-4-2018

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Οι σύγχρονες θεραπείες στα χρόνια νοσήματα έχουν αυξήσει το προσδόκιμο επιβίωσης στους πάσχοντες, δημιουργώντας αύξηση της πιθανότητας εκδήλωσης γνωστικής εξασθένησης στους ασθενείς αυτούς. Στην παρούσα μελέτη ερευνήσαμε την συχνότητα εμφάνισης γνωστικής εξασθένησης σε ασθενείς με χρόνια νοσήματα. **ΜΕΘΟΔΟΙ:** Στη μελέτη συμμετείχαν πάσχοντες από τις Μονάδες Νοσηλείας Μεσογειακής Αναιμίας, Νεφρολογική, Γαστρεντερολογική και Ψυχιατρική κλινική στο Γ.Ν.Ν. Αγ. Παντελεήμων. Η γνωστική εξασθένηση ελέγχθηκε με την κλίμακα εκτίμησης της γνωστικής εξασθένησης του Montreal (MoCA), και η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με το SPSS 23. **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:** Βρήκαμε ότι το συνολικό σκορ του MoCA φαίνεται να σχετίζεται με τη διάγνωση (ANOVA $F(7.334) = 45,162$, $p = 0,001$) καθώς χαμηλότερα σκορ συγκέντρωσαν οι ασθενείς με άνοια, ενώ χαμηλά σκορ εμφάνισαν και οι ασθενείς με κατάθλιψη, ψύχωση, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (XNA), και διαταραχές άγχους, ενώ οι πάσχοντες με αιμοσφαιρινοπάθειες και ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο εντέρου (ΙΦΝΕ) παρουσίασαν σκορ στα ίδια επίπεδα με το δείγμα ελέγχου. Βρέθηκε αρνητική συσχέτιση μεταξύ της ηλικίας και του MoCA (Pearson's $r = -0,625$ $p = 0.001$) και θετική συσχέτιση με την ύπαρξη στρες (Pearson's $r = 0,465$ $p = 0.001$). **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:** Τα αποτελέσματα μας έδειξαν πως στα περισσότερα νοσήματα υπήρχε τουλάχιστον ήπια γνωστική εξασθένηση γεγονός που φανερώνει την ανάγκη έγκαιρης αξιολόγησης της εμφάνισης και ύπαρξης γνωστικής εξασθένησης στους πάσχοντες με χρόνια νοσήματα. *Αχ Ιατρική 2018, 37:24-31.*

Λέξεις κλειδιά: Γνωστική έκπτωση, χρόνια νοσήματα, άνοια, νευροψυχολογική εκτίμηση

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το προσδόκιμο επιβίωσης στην Ευρώπη έχει αυξηθεί σημαντικά τα τελευταία χρόνια με την εξέλιξη της Ιατρικής, εντούτοις η μέση ηλικία με καλή υγεία παραμένει στα ίδια επίπεδα, γεγονός που δημιουργεί αλλαγές στα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης και στην κοινωνία και την οικονομία συνολικά¹. Καθώς ο πληθυσμός γεννά η συχνότητα εμφάνισης ορισμένων νοσημάτων, όπως π.χ. η νόσος του Αλτσχάιμερ και άλλες μορφές άνοιας, αυξάνονται επίσης, με αποτέλεσμα, η Ευρωπαϊκή Ένωση να επιδιώκει έως το 2020 αύξηση κατά δύο χρόνια της διάρκειας υγιούς ζωής, ώστε οι Ευρωπαίοι να παραμένουν ενεργοί και παραγωγικοί όσο το δυνατόν περισσότερο. Ταυτόχρονα ένας από τους στόχους που έχει θέσει η Ευρωπαϊκή Ένωση (ΕΕ) είναι η μείωση της συχνότητας των νοσημάτων που μπορούν να προληφθούν, μέσα στα οποία συγκαταλέγονται και οι ψυχικές διαταραχές και άλλες χρόνιες παθήσεις που προκαλούν αυξημένο βάρος στους πολίτες και τεράστιο κόστος στην κοινωνία και την οικονομία. Καθώς λοιπόν εκτιμάται ότι τα νοσήματα αυτά θα κοστίσουν περίπου 22,5 τρισεκατομμύρια ευρώ στην παγκόσμια οικονομία το διάστημα 2012-2030 η εφαρμογή προγραμμάτων ανίχνευσης και καταπολέμησης τους σε δευτεροβάθμιο επίπεδο κρίνεται πολύ σημαντική¹. Παράλληλα, υπάρχει μεγάλη αύξηση της εμφάνισης της νόσου Αλτσχάιμερ και η πιθανότητα προσβολής από άνοια ατόμων ηλικίας μεγαλύτερης των 65 ετών, σχεδόν διπλασιάζεται κάθε 5 χρόνια στην Ευρώπη, ενώ όλο και σε μικρότερες ηλικίες εκδηλώνεται ήπια γνωστική εξασθένηση που οδηγεί σε κάποια μορφή άνοιας. Το δε κόστος της υγειονομικής περίθαλψης στην ΕΕ για τα χρόνια νοσήματα υπολογίζεται σε 700 δισεκατομμύρια ευρώ, ή το 70-80% των εξόδων υγειονομικής περίθαλψης². Αυτό οδήγησε σε μία Ευρωπαϊκή πρωτοβουλία για τη νόσο του Αλτσχάιμερ και άλλες μορφές άνοιας, η οποία παρέχει στήριξη σε εθνικές προσπάθειες σε τέσσερις σημαντικούς τομείς: πρόληψη και έγκαιρη διάγνωση της άνοιας, καλύτερος συντονισμός της έρευνας σε όλη την Ευρώπη, καθώς και δεοντολογικά ζητήματα που συνδέονται με τα δικαιώματα, την αυτονομία και την αξιοπρέπεια ατόμων που πάσχουν από άνοια³.

Έτσι καθώς ο πληθυσμός της χώρας μας μεγαλώνει ηλικιακά όπως και στην υπόλοιπη Ευρώπη, η αύξηση

του προσδόκιμου επιβίωσης βάζει νέους στόχους στην ολιστική αντιμετώπιση και των χρόνιων νοσημάτων, καθώς πάσχοντες με χρόνια νοσήματα όπως η μεσογειακή αναιμία που μέχρι πριν μερικά χρόνια είχαν χαμηλό προσδόκιμο επιβίωσης ζουν περισσότερο⁴ με αποτέλεσμα την δυνητική εμφάνιση νοσημάτων που συνδέονται με την Τρίτη ηλικία όπως οι άνοιες. Ταυτόχρονα υπάρχουν χρόνια νοσήματα όπως η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (ΧΝΑ) για τα οποία υπάρχουν ενδείξεις πως μπορεί να αποτελούν ένα πιθανό ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για τη εκδήλωση γνωστικής εξασθένησης,⁵⁻⁷ ενώ τελευταία δεδομένα δείχνουν εμφάνιση γνωστικής εξασθένησης και σε ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο εντέρου⁸.

Τέλος πέρα από τους βιολογικούς παράγοντες που έχουν βρεθεί να οδηγούν σε άνοια και γνωστική εξασθένηση, υπάρχουν και τα ψυχικά νοσήματα που οδηγούν σε άνοια⁹ και ειδικά η κατάθλιψη και το στρες που έχει βρεθεί πως συσχετίζονται με γνωστική εξασθένηση^{9,10}.

Στόχος λοιπόν της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση της ύπαρξης γνωστικής έκπτωσης σε πάσχοντες με χρόνια νοσήματα στην Ελλάδα με τη χρήση ενός εργαλείου που να μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην πρωτοβάθμια περίθαλψη από τους επαγγελματίες υγείας.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Περιοχή και πληθυσμός μελέτης

Στην προοπτική ποσοτική αυτή μελέτη συμμετείχαν ενήλικες και των δύο φύλων, οι οποίοι ήταν πάσχοντες που υποβάλλονται σε θεραπεία από τις Μονάδες Νοσηλείας Μεσογειακής Αναιμίας, Μονάδα Τεχνικού Νεφρού, Γαστρεντερολογική Κλινική και Ψυχιατρικό Τομέα στο ΓΝΝ Αγ. Παντελεήμων. Από τη μελέτη εξαιρέθηκαν ασθενείς με διαταραχή επικοινωνίας (σοβαρά νευρολογικά ή ψυχιατρικά νοσήματα).

Κλίμακα αποτίμησης/ερωτηματολόγιο

Οι συμμετέχοντες, έπειτα από έγγραφη ενημέρωση-συγκατάθεση, εξετάστηκαν με το ερωτηματολόγιο Montreal Cognitive Assessment (MoCA)¹¹ που έχει σταθμιστεί στην Ελλάδα¹². Το MoCA¹³ αποτελεί ένα σύντομο (περίπου 10 λεπτά απαιτούνται για τη συμπλήρωσή του) νευροψυχολογικό εργαλείο που

περιλαμβάνει 11 δοκιμασίες για νοητικές λειτουργίες, όπως μνήμη, προσοχή, κατονομασία, προσανατολισμό και οπτικοχωρική ικανότητα, ενώ περιέχει τη δοκιμασία του ρολογιού για τον έλεγχο της οπτικο-κατασκευαστικής ικανότητας, μια δοκιμασία που μπορεί να δώσει τεράστιες ποσότητες πληροφοριών σχετικά με τις γενικές γνωστικές και προσαρμοστικές λειτουργίες¹⁴, όπως η μνήμη, το πώς οι άνθρωποι είναι σε θέση να επεξεργάζονται πληροφορίες και οπτικά ερεθίσματα, καθώς ένα κανονικό σχέδιο ρολογιού σχεδόν πάντα προβλέπει ότι οι νοητικές ικανότητες ενός ατόμου είναι εντός των φυσιολογικών ορίων ενώ μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως διαγνωστικό εργαλείο για την ήπια γνωστική εξασθένιση (MCI)¹⁵. Το MoCA χρησιμοποιείται συχνά από τους κλινικούς και θεωρείται ως ένα εργαλείο αξιόπιστο και εύκολο στη χρήση του. Σε μελέτη στάθμισής του, έχει φανεί πως μπορεί να χρησιμοποιηθεί με αξιοπιστία στην ανίχνευση περιπτώσεων με MCI ή ήπια νόσο τύπου Αλτσχάιμερ (AD)¹⁶. Οι Smith, Gildeh και Holmes σε μελέτη τους, κατέληξαν ότι με το MoCA δίνεται περισσότερο έμφαση –σε σχέση με το Mini Mental State Examination– στην αξιολόγηση της προσοχής και της μετωπιαίας εκτελεστικής λειτουργίας και είναι πιο ευαίσθητο στην εντόπιση ασθενών με AD¹⁷.

Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων της μελέτης πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του στατιστικού πακέτου SPSS 23 for Windows, ενώ όλοι οι έλεγχοι ήταν αμφίπλευροι και διεξήχθησαν σε επίπεδο σημαντικότητας 0,05. Οι ποσοτικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέση τιμή (τυπική απόκλιση), ενώ οι κατηγορικές μεταβλητές ως απόλυτες (N) και σχετικές συχνότητες (%). Πραγματοποιήθηκε περιγραφική και επαγωγική στατιστική για την ανάλυση των δεδομένων. Για τον έλεγχο της συσχέτισης των δύο ποσοτικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος Pearson ή Spearman, ανάλογα με το αν οι μεταβλητές ακολουθούσαν την κανονική κατανομή ή όχι. Πραγματοποιήθηκε έλεγχος t-test για τη σύγκριση των ποσοτικών μεταβλητών μεταξύ των δύο ομάδων, ενώ για τη σύγκριση των ποσοτικών μεταβλητών μεταξύ περισσότερων από δύο ομάδες χρησιμοποιήθηκε η ανάλυση διασποράς (ANOVA). Λόγω των

πολλαπλών συγκρίσεων χρησιμοποιήθηκε η διόρθωση κατά Bonferroni και Dunetts's T3 (PostHoc έλεγχοι).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Μελετήθηκαν 316 άτομα, με μέση ηλικία τα 49,6 έτη (τυπική απόκλιση, TA=15,4 έτη). Το 69,6% ήταν γυναίκες και το 30,4% άνδρες. Το 28,9% ήταν απόφοιτοι δημοτικού, το 48,6% ήταν παντρεμένοι και το 27,8% είχε διάγνωση καταθλιπτικής διαταραχής (Πίνακα 1). Στο συνολικό δείγμα, η μέση βαθμολογία στην κλίμακα MoCA ήταν 22 (TA=6,36) τιμή χαρακτηριστική για ήπια προς μέτρια γνωστική εξασθένιση με μικρότερο σκορ 3 και μεγαλύτερο 30.

Κατά την αξιολόγηση της επίδρασης των δημογραφικών χαρακτηριστικών στη συνολική βαθμολογία του ερωτηματολογίου MoCA, παρατηρήθηκε ότι το φύλο των συμμετεχόντων δεν επηρέαζε στατιστικώς σημαντικά, σε επίπεδο σημαντικότητας 5%, το σκορ της γνωστικής εξασθένισης ($t=-1.560$, $p>0.05$) με τους άνδρες να συμπληρώνουν μέση τιμή 23,1 (TA=5,2) και τις γυναίκες 21,9 (TA=6,7). Αντίθετα, το συνολικό σκορ του MoCA επηρεάστηκε στατιστικώς σημαντικά από το μορφωτικό επίπεδο (ANOVA $F(4.322)=43,079$, $p=0,001$), και από την οικογενειακή κατάσταση (ANOVA $F(3.206)=6,896$, $p=0,001$) διαφορά όμως που ερμηνεύεται από την ηλικία καθώς η εφαρμογή του στατιστικού κριτηρίου Bonferroni έδειξε πως το σκορ μειώνεται από τους ελεύθερους/ες (M=25,3 TA=4,5) στους παντρεμένους/ες (M=22,7 TA=6,1) και τέλος στους χήρους/ες (M=18,5 TA=10,2). Επί πλέον, προέκυψε ότι υπήρχε στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ της ηλικίας και του συνολικού σκορ του ερωτηματολογίου (Pearson's $r=-0,625$ $p=0.001$) και στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση με την ύπαρξη αυτοαναφερόμενου στρες από τους εξεταζόμενους (Pearson's $r=0,465$ $p=0.001$). Σε σχέση με το είδος της ασθένειας το συνολικό σκορ του MoCA φαίνεται να σχετίζεται με τη διάγνωση (ANOVA $F(7.334)=45,162$, $p=0,001$) καθώς τα χαμηλότερα σκορ συγκέντρωσαν οι ασθενείς με άνοια (M=11,8 TA=5,2) ενώ χαμηλά σκορ που δηλώνουν γνωστική εξασθένιση εμφάνισαν και οι ασθενείς με κατάθλιψη (M=19,7 TA=5,5), ψύχωση (M=19,6 TA=5,3), XNA (22,2 TA=7,1), και χρόνιες διαταραχές άγχους (M=23,9 TA=3,6), ενώ οι πάσχοντες

Πίνακας 1. Δημογραφικά χαρακτηριστικά του δείγματος και μέσες τιμές MoCA

Μεταβλητή	Συχνότητα	Ποσοστό %	Μέσος όρος MoCA	Τυπική απόκλιση
Φύλο				
Ανδρας	96	30,4	23,11	5,22
Γυναίκα	220	69,6	21,94	6,70
Υπάρχων νόσημα				
Διαταραχές άγχους	29	9,2	23,97	3,56
Άνοια	28	8,9	11,82	5,15
Μεσογειακή αναιμία	61	19,3	27,41	1,94
ΙΦΝΕ	48	15,2	25,58	3,21
ΧΝΑ	28	8,9	22,18	7,08
Ψύχωση	34	10,8	19,65	5,33
Κατάθλιψη	88	27,8	19,74	5,51
Εκπαίδευση				
Δημοτικό	90	28,2	17,08	6,87
Γυμνάσιο	41	12,7	19,53	6,67
Λύκειο	92	28,5	24,89	4,02
ΑΕΙ-ΑΤΕΙ	83	25,6	25,70	3,36
Μεταπτυχιακό-PhD	10	2,5	26	3,30
Οικογενειακή κατάσταση				
Ελεύθερος/η	114	23,7	25,34	4,53
Παντρεμένος/η	153	32,0	22,74	6,07
Διαζευγμένος/η	26	5,4	24,59	5,06
Χήρος/α	23	4,7	18,47	10,25

με MA (M=27,4 TA=1,9) και ΙΦΝΕ (M=25,6 TA=3,2) παρουσίασαν σκορ στα ίδια επίπεδα με το δείγμα ελέγχου (M=27,2 TA=1,6) (Πίνακα 1).

Τα αποτελέσματα ανά νόσημα σε σχέση με τη

βαρύτητα της γνωστικής εξασθένησης έδειξαν πως υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές σε σχέση με το κάθε νόσημα $\chi^2(18,1)=225,63$ $p=0,001$ όπως φαίνεται αναλυτικά στον πίνακα 2 στη συνέχεια.

Πίνακας 2. Σχέση ανάμεσα στα νοσήματα και τη βαρύτητα της γνωστικής εξασθένησης

Νόσος	Επίπεδο Γνωστικής έκπτωσης								Σύνολο	
	Πολύ σοβαρή άνοια		Ήπια άνοια		Ήπια Γνωστική διαταραχή		Φυσιολογικό		N	%
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Διαταραχές άγχους	0	0,0%	1	3,4%	19	65,5%	9	31,0%	29	100,0%
Άνοια	15	53,6%	7	25,0%	6	21,4%	0	0,0%	28	100,0%
Μεσογειακή αναιμία	0	0,0%	0	0,0%	7	11,5%	54	88,5%	61	100,0%
ΙΦΝΕ	0	0,0%	3	6,3%	13	27,1%	32	66,7%	48	100,0%
ΧΝΑ	4	15,4%	3	11,5%	9	34,6%	10	38,5%	26	100,0%
Ψύχωση	2	5,9%	9	26,5%	21	61,8%	2	5,9%	34	100,0%
Κατάθλιψη	6	6,8%	31	35,2%	37	42,0%	14	15,9%	88	100,0%
Σύνολο	27	8,6%	54	17,2%	112	35,7%	121	38,5%	314	100,0%

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα έρευνα ανιχνεύσαμε την ύπαρξη γνωστικής εξασθένησης σε ασθενείς με χρόνια νοσήματα που είτε νοσηλεύονταν είτε λάμβαναν θεραπεία σε ένα από τα κεντρικά νοσοκομεία της Αθήνας και συγκεκριμένα στο Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας «Αγ. Παντελεήμων», στα πλαίσια μεταδιδακτορικής έρευνας του Τμήματος Νοσηλευτικής, της Σχολής Ανθρώπινης Κίνησης και Ποιότητας Ζωής, του Πανεπιστημίου Πελοποννήσου.

Ο βασικός στόχος ήταν η ανίχνευση της ύπαρξης γνωστικής εξασθένησης σε ασθενείς που δεν είχαν μέχρι πρότινος διαγνωστεί με κάποια μορφή άνοιας, καθώς η γνωστική εξασθένηση που περιλαμβάνει τη γνωστική εξασθένηση και την άνοια εμφανίζει όλο και μεγαλύτερο ενδιαφέρον λόγω του πληθυσμού που γηράσκει σε παγκόσμιο επίπεδο, με αφενός αυξανόμενη συχνότητα εμφάνισης γνωστικής εξασθένησης, και αφετέρου, περιορισμένες θεραπευτικές επιλογές. Εξάλλου η δυνατότητα πρόληψης της άνοιας σε πρωτοβάθμιο επίπεδο έχει μελετηθεί διεξοδικά και πιθανώς το ένα τρίτο των περιπτώσεων άνοιας τύπου Αλτσχάιμερ μπορεί να οφείλεται σε δυνητικά τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου¹⁷. Η έννοια της ήπιας γνωστικής εξασθένησης, περιγράφει τη γνωστική εξασθένηση πέρα από αυτή της φυσιολογικής γήρανσης, αλλά σε αντίθεση με την άνοια, δεν παρεμβαίνει αισθητά στις δραστηριότητες της καθημερινής ζωής¹⁸, επιτρέπει την έγκαιρη αναγνώριση των ασθενών με υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης άνοιας και υποδηλώνει τη δυνατότητα ενός μεγαλύτερου θεραπευτικού παραθύρου με δυνατότητα τροποποίησης των παραγόντων κινδύνου¹⁹.

Τα αποτελέσματα μας έδειξαν πως στα περισσότερα νοσήματα που εξετάστηκαν υπήρχε τουλάχιστον ήπια γνωστική εξασθένηση όπως αυτή μετρήθηκε με το ερωτηματολόγιο MoCA. Η μεγαλύτερη εξασθένηση παρατηρήθηκε στους ασθενείς με διάγνωση ψυχωσικής συνδρομής αποτέλεσμα που είναι σύμφωνο με τα αποτελέσματα του Wood και των συνεργατών του που παρατήρησαν ότι καθώς αναπτύσσεται η ψύχωση μπορεί να υπάρξει μια συγκεκριμένη εξασθένηση της οπτικής μνήμης και της προσοχής, που φανερώνουν την εξασθένηση στην αποτελεσματική οργάνωση των οπτικών ερεθισμάτων κάτι που όπως συνιστούν οι ερευνητές μπορεί να οφείλεται είτε στην ίδια την

ασθένεια είτε στη θεραπεία με αντιψυχωτική φαρμακευτική αγωγή²⁰. Ταυτόχρονα τα αποτελέσματα μας αναφορικά με τη θετική συσχέτιση της εξασθένησης με την ηλικία, είναι σύμφωνα με μία πρόσφατη μελέτη σε 37.770 άνδρες ηλικίας 65-85 ετών οι οποίοι ήταν ελεύθεροι άνοιας κατά την είσοδο στη μελέτη όπου βρέθηκε πως οι άνδρες με ψυχωσική διαταραχή έχουν σχεδόν τριπλάσιο κίνδυνο ανάπτυξης άνοιας από όσους δεν έχουν ψύχωση, καθώς και ότι η συσχέτιση μεταξύ ψυχωσικής διαταραχής και κινδύνου άνοιας ποικίλλει ελαφρώς ανάλογα με τη διάρκεια της ψυχωσικής διαταραχής, αλλά όχι την ηλικία έναρξης²¹.

Η αμέσως επόμενη μεγαλύτερη γνωστική εξασθένηση εμφανίστηκε στους ασθενείς με διάγνωση κατάθλιψης ένα αποτέλεσμα που συμφωνεί τόσο με προηγούμενα ερευνητικά δεδομένα στην Ελλάδα²² όσο και διεθνώς²³ αφού η γνωστική εξασθένηση είναι ένα κοινό χαρακτηριστικό της κατάθλιψης στην τρίτη ηλικία (late-life depression (LLD)) και συχνά επιμένει ακόμη και μετά την ύφεση των συμπτωμάτων στη διάθεση²⁴, ενώ σημαντικά ερευνητικά δεδομένα υποδηλώνουν ότι η LLD αποτελεί ταυτόχρονα παράγοντα κινδύνου καθώς και προδρομικό στάδιο για την εκδήλωση της άνοιας, αφού έχει παρατηρηθεί πως η κατάθλιψη διπλασιάζει τον κίνδυνο μεταγενέστερης νόσου Αλτσχάιμερ²⁵.

Τα υψηλά ποσοστά γνωστικής εξασθένησης που ανιχνεύθηκαν στις διαταραχές χρόνιου άγχους έρχονται να επιβεβαιώσουν τα ερευνητικά δεδομένα που αφορούν το κομμάτι του στρες, καθώς έχει βρεθεί πως ο άξονας υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (HPA) ανταποκρίνεται σε απειλητικά συμβάντα με την απελευθέρωση γλυκοκορτικοειδών²⁶, τα οποία συνδέονται με υποδοχείς σε συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου όπως ο ιππόκαμπος, μια περιοχή κρίσιμη για ορισμένους τύπους μνήμης και εάν η απελευθέρωση των γλυκοκορτικοειδών παρατείνεται λόγω χρόνιου στρες όπως συμβαίνει στις αγχώδεις διαταραχές, ο ιππόκαμπος μπορεί να υποστεί δομική βλάβη²⁷, ένας προτεινόμενος μηχανισμός με τον οποίο το χρόνιο στρες επηρεάζει δυσμενώς τη μνήμη²⁸⁻³¹. Η δε συσχέτιση που βρέθηκε με την ηλικία, συμφωνεί με τα μέχρι τώρα ερευνητικά δεδομένα που έχουν παρατηρήσει ότι οι στρεσογόνες εμπειρίες σε ελεγχόμενο εργαστηριακό περιβάλλον οδηγούν σε μείωση της ανάκλησης λέξεων σε ηλικιωμένα, υγιή άτομα³².

Το αμέσως χαμηλότερο σκορ βρέθηκε στους ασθενείς με διάγνωση χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας με τους ασθενείς να συγκεντρώνουν το χαμηλότερο από τα άλλα σωματικά νοσήματα σκορ στο ερωτηματολόγιο με το οποίο πραγματοποιήθηκε η εξέταση της γνωστικής λειτουργίας. Το αποτέλεσμα βέβαια αυτό ήταν αναμενόμενο καθώς η χρόνια νεφρική νόσος (XNN) έχει συζητηθεί ως ένας πιθανός ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για τη γνωστική εξασθένηση^{33,34}.

Υψηλότερα σκορ στην κλίμακα γνωστικής εξασθένησης ανιχνεύθηκαν στους ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο εντέρου όπου όμως το ηλικιακό εύρος ήταν μικρότερο από τα άλλα χρόνια νοσήματα γεγονός που συμβαδίζει με το ότι η γνωστική εξασθένηση συνδέεται θετικά με την αύξηση της ηλικίας. Εντούτοις ένα τέταρτο των ασθενών παρουσίασαν ήπια γνωστική εξασθένηση ή πολύ σοβαρή άνοια ένα αποτέλεσμα πολύ σημαντικό που έρχεται να στηρίξει τα αποτελέσματα μίας μελέτης που πραγματοποιήθηκε πριν λίγους μήνες και στην οποία βρέθηκε πως υπάρχει να εξασθένηση στη γνωστική λειτουργία σε δοκιμασία της οπτικοακουστικής μνήμης, η οποία σχετιζόταν με τα επίπεδα κορτιζόλης ανεξάρτητα από ψυχιατρική συννοσηρότητα σε ασθενείς με νόσο Crohn³⁵.

Η τελευταία κατηγορία ασθενών στην οποία βρέθηκαν οι υψηλότερες τιμές σε σχέση με τη γνωστική λειτουργία ήταν οι πάσχοντες με αιμοσφαιρινοπάθειες στους οποίους παρατηρήθηκε πως ένα ποσοστό της τάξης του 11% εμφάνιζε ήπια γνωστική διαταραχή η οποία μπορεί να σχετίζεται είτε με την ηλικία είτε με συνύπαρξη στρες είτε με χαμηλές τιμές αιμοσφαιρίνης, όμως είναι η πρώτη φορά που τέτοια δεδομένα μελετώνται παγκοσμίως οπότε δίνουν το έναυσμα για περαιτέρω μελέτη.

Τα δεδομένα μας αν και αποτελούνται από ένα ευκαιριακό δείγμα, και προέρχονται από ένα νοσοκομείο εντούτοις φανερώουν πως η γνωστική εξασθένηση θα πρέπει να αρχίσει να αποτελεί έναν παράγοντα που οι θεράποντες συνίσταται σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης να λαμβάνουν υπόψιν τους, καθώς όσο το προσδόκιμο επιβίωσης αυξάνει στους ασθενείς που συνυπάρχει κάποιο χρόνιο νόσημα, τόσο θα αυξάνει και η πιθανότητα γνωστικής εξασθένησης στους πληθυσμούς αυτούς. Παρόλα αυτά το γεγονός ότι το δείγμα ήταν ευκαιριακό και το ότι προέρχεται από ένα νοσοκομείο αποτελούν έναν από τους περιορισμούς της μελέτης.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ

Όπως φάνηκε από την μελέτη μας, οι ασθενείς με χρόνια νοσήματα και μεγαλύτερη ηλικία έχουν μεγάλη πιθανότητα να εμφανίσουν γνωστική εξασθένηση όσο το προσδόκιμο επιβίωσης τους αυξάνει. Το γεγονός αυτό καθιστά την έγκαιρη νευροψυχολογική αξιολόγηση των ασθενών αυτών ως μια διαδικασία που μπορεί να βοηθήσει τη διατήρηση της ποιότητας ζωής των ασθενών σε ικανοποιητικά επίπεδα μέσα από την έγκαιρη χορήγηση θεραπείας στους ασθενείς που θα ανιχνεύεται γνωστική εξασθένηση.

DECLARATION OF CONFLICTING INTERESTS

The authors declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

FUNDING

The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

REFERENCES

1. Ευρωπαϊκή Επιτροπή. Η Ευρωπαϊκή Ένωση με απλά λόγια: δημόσια υγεία. Υπηρεσία Εκδόσεων της Ευρωπαϊκής Ένωσης (Εκδότες) Λουξεμβούργο, 2014; ISBN 978-92-79-42335-2.
2. European Commission. Morbidity statistics in the EU - Report on pilot studies. Publications Office of the European Union (Publishers), Luxembourg, 2014; 96 ISSN 1681-4789.
3. Matias M. Σχετικά με μια ευρωπαϊκή πρωτοβουλία για την νόσο του Αλτσχάιμερ και άλλες μορφές άνοιας (2010/2084(INI)). Ευρωπαϊκό Κοινοβούλιο. Επιτροπή Περιβάλλοντος, Δημόσιας Υγείας και Ασφάλειας των Τροφίμων (Εκδότες), Στρασβούργο, 2011.
4. Lyrakos GN, Vini D, Aslani H, Drosou-Servou M. Psychometric properties of the specific thalassemia quality of life instrument for adults. Patient Preference Adherence 2012; 6:477-497.
5. Madero M, Gul A, Sarnak MJ. Cognitive function in chronic kidney disease. Semin Dial 2008; 21:29-37.
6. Etgen T, Bickel H, Förstl H. Metabolic and endocrine factors in mild cognitive impairment. Ageing Res Rev 2010; 9:280-288.
7. Miwa K, Tanaka M, Okazaki S, et al. Chronic kid-

- ney disease is associated with dementia independent of cerebral small-vessel disease. *Neurology* 2014; 82:1051–1057.
8. van Langenberg DR, Yelland GW, Robinson SR, Gibson PR. Cognitive impairment in Crohn's disease is associated with systemic inflammation, symptom burden and sleep disturbance. *United European Gastroenterol J* 2016; 5:579-587.
 9. O'Brien, J. Dementia associated with psychiatric disorders. *Int Psychogeriatr* 2005;17(S1):207-221.
 10. Gualtieri CT, Johnson LG. Age-related cognitive decline in patients with mood disorders. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2008; 32:962-967.
 11. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool for Mild Cognitive Impairment. *American Geriatrics Society* 2005;53:695-699.
 12. Lyrakos G, Ypofandi M, Tzanne P. Abstract EPA-1593-Psychometric and clinometric properties of the Montreal cognitive assessment (Moca) in a Greek sample. *Eur Psychiatry* 2014;29: 1.
 13. Nasreddine Z. The Moca Cognitive Assessment, MOCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53:695–699.
 14. Smith T, Gildeh N, Holmes C. The Montreal Cognitive Assessment: Validity and utility in a Memory Clinic setting. *Can J Psych* 2007; 52:329–332.
 15. Shulman KI. Clock-drawing: is it the ideal cognitive screening test? *Int J Geriatr Psychiatry* 2000;15:548–561
 16. Ricci M, Pigliautile M, D'Ambrosio V, et al. The clock drawing test as a screening tool in mild cognitive impairment and very mild dementia: a new brief method of scoring and normative data in the elderly. *Neurological Sciences* 2016;37:867–873.
 17. Mattis S. Mental status examination for organic mental syndrome in the elderly patient. In: Bellak L, Karasu TB, eds. *Geriatric Psychiatry*. New York, NY: Grune & Stratton; 1976:77-122.
 18. Norton S, Matthews FE, Barnes DE, Yaffe K, Brayne C. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. *Lancet Neurol* 2014; 13:788–794.
 19. Petersen RC. Clinical practice. Mild cognitive impairment. *N Engl J Med* 2011; 364:2227–2234.
 20. Wood SJ, Brewer WJ, Koutsouradis P, et al. Cognitive decline following psychosis onset: Data from the PACE clinic. *Br J Psychiatry* 2007; 191:52–57.
 21. Almeida OP, Ford AH, Hankey GJ, Yeap BB, Golledge J, Flicker L. Risk of dementia associated with psychotic disorders in later life: the health in men study (HIMS). *Psychol Med* 2018; 22:1-11.
 22. Lyrakos G, Tsioumas N, Spinaris V, Margioti E, Sakka P, Spyropoulos I. Depressive pseudodementia in Greek patients: How differential diagnosis can lead to early diagnosis. *Eur Psychiatry* 2016;33:S154.
 23. Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Mattis S, Kakuma T. The course of geriatric depression with "reversible dementia": A controlled study. *Am J Psychiatry* 1993; 150:1693-1699.
 24. Alexopoulos GS, Young RC, Meyers BS. Geriatric depression: Age of onset and dementia. *Biol Psychiatry* 1993;34:141-145.
 25. Bhalla RK, Butters MA, Mulsant BH, et al. Persistence of neuropsychologic deficits in the remitted state of late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006; 14:419-427.
 26. McEwen BS, Weiss JM, Schwartz LS. Selective retention of corticosterone by limbic structures in rat brain. *Nature* 1968; 220:911-912.
 27. Lupien SJ, de Leon M, de Santi S, et al. Cortisol levels during human aging predict hippocampal atrophy and memory deficits. *Nat Neurosci* 1998;1:69-73.
 28. Kirschbaum C, Wolf OT, May M, Wippich W, Hellhammer DH. Stress- and treatment-induced elevations of cortisol levels associated with impaired declarative memory in healthy adults. *Life Sci* 1996;58:1475-1483.
 29. Lupien S, Lecours AR, Lussier I, Schwartz G, Nair NP, Meaney MJ. Basal cortisol levels and cognitive deficits in human aging. *J Neurosci* 1994;14:2893-2903.
 30. Lupien SJ, Wilkinson CW, Briere S, Menard C, Ng Ying Kin NM, Nair NP. The modulatory effects of corticosteroids on cognition: studies in young human populations. *Psychoneuroendocrinology* 2002; 27:401-416.
 31. McEwen BS, Sapolsky RM. Stress and cognitive function. *Curr Opin Neurobiol* 1995; 5:205–216.
 32. Lupien SJ, Gaudreau S, Tchiteya BM, et al. Stress-induced declarative memory impairment in healthy elderly subjects: relationship to cortisol reactivity. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2070–2075.
 33. Madero M, Gul A, Sarnak MJ. Cognitive function in chronic kidney disease. *Semin Dial* 2008;21:29–37.
 34. Etgen T, Bickel H, Förstl H. Metabolic and endocrine factors in mild cognitive impairment. *Ageing Res Rev* 2010;9:280–288.
 35. van Langenberg DR, Yelland GW, Robinson SR, Gibson PR. Cognitive impairment in Crohn's disease is associated with systemic inflammation, symptom burden and sleep disturbance. *United European Gastroenterol J*. 2017;5:579-587.

Κλινική Μελέτη
Clinical Study

**Ενδείξεις, Αντενδείξεις, Πλεονεκτήματα
και Επιπλοκές των Νέων από του Στόματος
Αντιπηκτικών Φαρμάκων. Είναι Ασφαλής
η Χορήγησή τους σε Ηλικιωμένους;
Σύντομη Βιβλιογραφική Ανασκόπηση**

***Indications, Contraindications, Advantages and
Complications of New Oral Anticoagulant Drugs. Are These
Agents Really Safe for the Elderly? Literature Review***

ABSTRACT

***Indications, contraindications, advantages and complications of new oral
anticoagulant drugs. Are these agents really safe for the elderly? Literature review***

Ioannis Papaioannou¹, Georgia Pantazidou², Andreas Baikousis¹, Panayiotis Korovessis¹

¹Orthopedic Department of General Hospital of Patras, ²ENT Department of General Hospital of Patras, Patras, Greece

*The limitations of vitamin K antagonists for regular control of their anticoagulant action, continuous dose adjustments and frequent dietary restrictions have forced experts to invent new oral anticoagulants to overcome these difficulties. The indications of these anticoagulants are constantly spreading, and gradually the disadvantage of the lack of reversing agents of the anticoagulant effect gradually disappears with the release of "Idarucizumab" already marketed under the trade name "Praxbind", which is a selective antagonist of dabigatran. Investigation to find more agents that inhibit the action of new anticoagulants and to broaden the indications for their use are under way. However, the elderly, and especially the "vulnerable" part of them, are a special age group with many particularities that are mainly related to renal function, antiplatelet use as well as medical history of gastroduodenal ulcer. The total lack of studies on the use of new anticoagulants in vulnerable elderly people, as defined by the Fried criteria, make their use particularly risky, and clinicians should be cautious watching closely their patients. *Ach Iatrike* 2018; 37:32-36.*

Key words: New anticoagulants, elderly, vulnerable

Correspondence: Papaioannou Ioannis, Address: 15 Pavlou Pavlopoulou street, Aroi, Patras, P.C.: 26331, Tel.: +30 2610 007532, Mobile number: +30 6937373288, Fax: +30 2610227684, E-mail: john-pane1984@hotmail.com

Submitted 31-1-18, revision accepted 1-3-18

Ιωάννης Παπαϊωάννου¹
 Γεωργιά Πανταζίδου²
 Ανδρέας Μπαϊκούσης¹
 Παναγιώτης Κοροβέσης¹

¹Ορθοπαιδική Κλινικής Γ.Ν. Πατρών,
²ΩΡΛ Κλινική Γ.Ν. Πατρών

Αλληλογραφία:

Παπαϊωάννου Ιωάννης,
 Παύλου Παυλοπούλου 15,
 Αρόη Πάτρας, ΤΚ: 26331,
 Τηλ.: 2610007532, Κιν.: 6937373288, Fax:
 2610227684,
 E-mail: john-pane1984@hotmail.com

Υποβλήθηκε 31-1-2018
 Αναθεωρημένη έγινε δεκτή 1-3-2018

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αντιπηκτική αγωγή είναι απαραίτητη για τη θεραπεία και την πρόληψη των αρτηριακών και φλεβικών θρομβοεμβολικών νόσων. Ωστόσο για δεκαετίες και μέχρι λίγα χρόνια πριν, η από του στόματος αντιπηκτική αγωγή περιοριζόταν στους ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ (ακενοκουμαρόλη, βαρφαρίνη). Οι περιορισμοί των ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ που αφορούν τον τακτικό έλεγχο της αντιπηκτικής τους δράσης (INR), τις συνεχείς προσαρμογές των φαρμακευτικών δόσεων καθώς και οι συχνοί διαιτητικοί περιορισμοί ανάγκασαν τους ειδικούς να εφεύρουν

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι περιορισμοί των ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ που αφορούν τον τακτικό έλεγχο της αντιπηκτικής τους δράσης, τις συνεχείς προσαρμογές των φαρμακευτικών δόσεων καθώς και οι συχνοί διαιτητικοί περιορισμοί ανάγκασαν τους ειδικούς να εφεύρουν νέα από του στόματος αντιπηκτικά προκειμένου να ξεπεράσουν τις παραπάνω δυσκολίες. Οι ενδείξεις των αντιπηκτικών αυτών διευρύνονται συνεχώς, ενώ σταδιακά και το μειονέκτημα της έλλειψης παραγόντων αναστροφής του αντιπηκτικού αποτελέσματος σταδιακά εξαλείφεται με την κυκλοφορία του «Idarucizumab» που κυκλοφορεί ήδη με το εμπορικό όνομα «Praxbind» και αποτελεί εκλεκτικό αντίδοτο της νταμπιγκατράνης. Η έρευνα για την ανεύρεση περισσότερων παραγόντων που αναστέλλουν τη δράση των νέων αντιπηκτικών και για τη διεύρυνση των ενδείξεων χορήγησής τους είναι σε εξέλιξη. Ωστόσο, οι ηλικιωμένοι και κυρίως οι «ευπαθείς», αποτελούν ιδιαίζουσα ηλικιακή ομάδα με πολλές ιδιαιτερότητες που αφορούν κυρίως τη νεφρική λειτουργία, τη λήψη αντιαιμοπεταλιακού καθώς και το ιστορικό γαστροδωδεκαδακτυλικού έλκους. Η παντελής έλλειψη μελετών για τη χρήση των νέων αντιπηκτικών στους ευπαθείς ηλικιωμένους, όπως έχουν οριστεί από τα κριτήρια του “Fried”, κάνουν τη χρήση τους ιδιαίτερα ριψοκίνδυνη και οι κλινικοί ιατροί θα πρέπει να είναι ιδιαίτερα επιφυλακτικοί παρακολουθώντας στενά τους ασθενείς τους. Η σωστή επιλογή των ασθενών που μπορούν να λάβουν τα νέα αντιπηκτικά είναι κριτικής σημασίας, όπως επίσης και η τακτική παρακολούθηση αυτών. *Αχ Ιατρική 2018, 37:32-36.*

Λέξεις κλειδιά: Νέα αντιπηκτικά, ηλικιωμένοι, ευπαθείς

νέα αντιπηκτικά, με τα οποία ξεπέρασαν τους παραπάνω περιορισμούς. Στην παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση γίνεται μια συνοπτική παρουσίαση των νέων αντιπηκτικών φαρμάκων, των θεραπευτικών τους ενδείξεων και αντενδείξεων, των πλεονεκτημάτων τους, των επιπλοκών τους καθώς και της ασφάλειας αυτών στους ηλικιωμένους ασθενείς¹.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Τα δεδομένα για τη βιβλιογραφική αυτή ανασκόπηση συλλέχθηκαν μέσα από αναζητήσεις στην ιστοσελιδα “Pubmed” και ως λέξεις κλειδιά χρη-

σιμοποιήθηκαν οι εξής: «new oral anticoagulants, indications, advantages, complications, efficacy and safety of oral anticoagulants in elderly patients». Η αναζήτηση περιορίστηκε σε εργασίες στην αγγλική γλώσσα, προτιμήθηκαν άρθρα με ανασκοπήσεις, με μεταanalύσεις, καθώς και πρόσφατα δημοσιευμένες εργασίες.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Τα νέα από του στόματος αντιπηκτικά που κυκλοφορούν σήμερα είναι τα εξής: οι άμεσοι εκλεκτικοί αναστολείς του ενεργοποιημένου παράγοντα Χα που είναι η απιζαμπάνη (ELIQUIS), η ριβαροξαμπάνη (XARELTO), η εδοξαμπάνη (LIXIANA), καθώς και ο άμεσος εκλεκτικός αναστολέας της θρομβίνης που είναι η νταμπιγκατράνη (PRADAXA)². Τα τέσσερα αυτά νέα αντιπηκτικά έχουν ήδη λάβει έγκριση για τις εξής καταστάσεις: 1) πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου ή συστηματικής εμβολής σε άτομα με κολπική μαρμαρυγή, 2) πρόληψη εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης και πνευμονικής εμβολής μετά από μείζονα ορθοπεδικά χειρουργεία όπως είναι η ολική αρθροπλαστική γόνατος και ισχίου, 3) θεραπεία της οξείας φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου (εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση ή/και πνευμονική εμβολή) καθώς και πρόληψη της κατάστασης αυτής σε τυχόν υποτροπές της, τέλος 4) η ριβαροξαμπάνη έχει εγκριθεί για τη μείωση των θανατηφόρων καρδιαγγειακών συμβαμάτων μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο¹. Ωστόσο για τα νέα αυτά αντιπηκτικά υπάρχουν και άλλες πιθανές ενδείξεις οι οποίες βρίσκονται σε ερευνητικό στάδιο. Αυτές είναι η χρήση τους σε ασθενείς με μεταλλικές καρδιακές βαλβίδες, με καρδιακή ανεπάρκεια, με στεφανιαία νόσο ή/και περιφερική αρτηριοπάθεια, με εμβολικά εγκεφαλικά επεισόδια αγνώστου αιτιολογίας, μετά από αγγειοπλαστική καθώς και για πρόληψη της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου των καρκινοπαθών². Ήδη η μελέτη COMPASS για τη θέση της ριβαροξαμπάνης για την πρόληψη μείζονων καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε άτομα με στεφανιαία νόσο ή περιφερική αρτηριοπάθεια απέδωσε καρπούς δίνοντας έγκριση για τη χρήση της ριβαροξαμπάνης για την ένδειξη αυτή³.

Η υπεροχή των νέων από του στόματος αντιπηκτικών έγκειται στο γεγονός ότι έχουν ταχεία δράση,

πολύ μικρό χρόνο ημίσειας ζωής, δεν επηρεάζονται από τροφές, έχουν προβλέψιμο αντιπηκτικό αποτέλεσμα, το οποίο δεν χρειάζεται εργαστηριακή επιβεβαίωση, παρουσιάζουν σαφώς λιγότερες αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα⁴. Ωστόσο δε θα πρέπει να λησμονούμε πιθανές αλληλεπιδράσεις με αντιμυκητιασικά, αντιικά και αντιμικροβιακά φάρμακα λόγω μεταβολισμού στο κυτόχρωμα CYP3A4¹ και στο μονοπάτι της Ρ γλυκοπρωτεΐνης⁵. Ο μικρός χρόνος ημίσειας ζωής είναι πολύ σημαντικός όταν πρόκειται να υποβληθεί κάποιος σε χειρουργείο και έχει καθοριστεί στις 24-48 ώρες διακοπή για τους αναστολείς του παράγοντα Χα και τουλάχιστον 48 ώρες για τον αναστολέα της θρομβίνης⁶. Στα πλεονεκτήματα των νέων αντιπηκτικών συγκαταλέγεται και το γεγονός ότι είναι τουλάχιστον το ίδιο αποτελεσματικά με τη βαρφαρίνη, αλλά πολύ πιο ασφαλή σχετικά με τον κίνδυνο μείζονων αιμορραγιών (ενδοκράνια, πεπτικού)¹. Με λίγα λόγια η σχέση οφέλους-κινδύνου των νέων αντιπηκτικών είναι σαφώς ανώτερο σε σχέση με τους ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ^{4,7}. Από την άλλη πλευρά στα μειονεκτήματα των νέων αντιπηκτικών περιλαμβάνεται η προσαρμογή της δόσης σε άτομα με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία (δηλαδή με κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/min), δεν έχει αποσαφηνιστεί η ασφάλειά τους σε ασθενείς με μεταλλικές καρδιακές βαλβίδες, με καρκίνο, σε γυναίκες σε κύηση και σε ασθενείς με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο^{1,5}. Επιπρόσθετο μειονέκτημα των νέων αντιπηκτικών είναι το υψηλό κόστος αυτών επηρεάζοντας έτσι τη συμμόρφωση των ασθενών. Μικρότερα προβλήματα συμμόρφωσης προκύπτουν και από το γεγονός ότι η νταμπιγκατράνη και η απιζαμπάνη απαιτούν χορήγηση δύο φορές τη μέρα. Επίσης ο μικρός χρόνος ημίσειας ζωής μπορεί να θεωρείται πλεονέκτημα όσον αφορά το ενδεχόμενο χειρουργείο και τον κίνδυνο αιμορραγίας, ωστόσο η παράλειψη έστω και μιας δόσης μπορεί να θέσει τον ασθενή σε κίνδυνο⁵. Η αντιμετώπιση των αιμορραγικών επιπλοκών είναι ζήτημα κριτικής σημασίας για όσους λαμβάνουν νέα αντιπηκτικά^{8,6}. Μέχρι πρότινος δεν υπήρχε κανένα αντίδοτο της δράσης των νέων αντιπηκτικών. Αντίθετα σήμερα έχουν αναπτυχθεί τρεις παράγοντες αναστροφής: το idarucizumab, exanetafalfa και ciraparantag. Το Idarucizumab κυκλοφορεί ήδη με το εμπορικό όνομα Praxbind και

αποτελεί εκλεκτικό αντίδοτο της νταμπιγκατράνης. Οι υπόλοιποι δύο παράγοντες αναστροφής βρίσκονται σε προχωρημένες κλινικές μελέτες και αποτελούν αντίδοτα όλων των αναστολέων του παράγοντα Χα. Το ciraparantag πέρα από αντίδοτο των αναστολέων παράγοντα Χα, αποτελεί αντίδοτο της νταμπιγκατράνης, της χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνης και της κλασσικής ηπαρίνης⁹. Άλλο μειονέκτημα των νέων αντιπηκτικών είναι ότι δεν έχουν αναπτυχθεί μέθοδοι ρουτίνας για την εργαστηριακή παρακολούθηση της αντιπηκτικής δράσης σε περιπτώσεις που αυτή χρειαστεί. Ωστόσο οι συμβατικές δοκιμασίες θρόμβου μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως γενικοί δείκτες για εργαστηριακή αξιολόγηση της δραστηριότητας των νέων από το στόματος αντιπηκτικών. Επιπλέον έχουν αναπτυχθεί ειδικές εργαστηριακές δοκιμές για ακριβέστερες μετρήσεις των επιπέδων των νέων αντιπηκτικών στο αίμα, συμπεριλαμβανομένης μιας δοκιμασίας αραιού χρόνου θρομβίνης (δοκιμασία Hemoclot), της δοκιμασίας θρόμβου εκαρινών για τη νταμπιγκατράνη και του προσδιορισμού του χρωμογόνου αντι-παράγοντα Χα για άμεσους αναστολείς του παράγοντα Χα⁶, αλλά λόγω του υψηλού κόστους έχουν περιορισμένη εφαρμογή.

Οι αντενδείξεις χορήγησης των νέων αντιπηκτικών είναι η ενεργός αιμορραγία, η νεφρική ανεπάρκεια, οι καταστάσεις που σχετίζονται με μείζονα αιμορραγία, η ηπατική νόσος με διαταραχές ηπατικής λειτουργίας, καθώς και η συγχρόνηση με φάρμακα όπως μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, αντιαιμοπεταλιακά κ.λπ. Η υπεραισθησία στα νέα αντιπηκτικά περιλαμβάνεται στις απόλυτες αντενδείξεις. Σχετικές αντενδείξεις είναι η μη ρυθμισμένη υπέρταση, η σοβαρή ηπατική νόσος και η πρόσφατη χειρουργική επέμβαση.

Οι ηλικιωμένοι και κυρίως οι «ευπαθείς» ηλικιωμένοι αποτελούν ιδιαίτερα ηλικιακή ομάδα με πολλές ιδιαιτερότητες. Επιπλέον η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα των νέων αντιπηκτικών δεν έχει ελεγχθεί όπως θα έπρεπε μιας και αυτή η ηλικιακή ομάδα συνήθως αποκλείεται από τις μεγάλες κλινικές μελέτες¹⁰. Πρόσφατη μεγάλη μετανάλυση που εκτίμησε την ασφάλεια και την επάρκεια των νέων αντιπηκτικών κατέληξε στα εξής συμπεράσματα: τα νεότερα αντιπηκτικά βρέθηκαν τουλάχιστον ισάξια

στην αποτελεσματικότητά τους σε σχέση με τους αναστολείς της βιταμίνης Κ στην πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής στους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή καθώς επίσης και στην υποτροπιάζουσα φλεβική θρομβοεμβολική νόσο αλλά και του θανάτου που σχετίζεται με την κατάσταση αυτή¹¹. Αν και η συγκεντρωτική ανάλυση δεν αποκάλυψε καμία διαφορά στα αιμορραγικά γεγονότα μεταξύ νέων και παλαιών αντιπηκτικών, αυτά τα αποτελέσματα συσχετίστηκαν με μέτρια έως υψηλή ετερογένεια. Η ετερογένεια οφείλεται στο γεγονός ότι οι μελέτες που χρησιμοποιήθηκαν είχαν διαφορετικούς ορισμούς για την ασφάλεια του χορηγούμενου φαρμάκου, ενώ οι ιδιαιτερότητες (νεφρική λειτουργία, λήψη αντιαιμοπεταλιακού, ιστορικό γαστροδωδεκαδακτυλικού έλκους) του κάθε ηλικιωμένου δεν ελήφθησαν υπόψη. Γι' αυτό μεγάλη σημασία πρέπει να δίνεται στα ατομικά χαρακτηριστικά των ηλικιωμένων, ενώ άμεσες συγκριτικές μελέτες των νέων αντιπηκτικών είναι απαραίτητες. Η παντελής έλλειψη μελετών για τη χρήση των νέων αντιπηκτικών στους ευπαθείς ηλικιωμένους, όπως έχουν οριστεί από τα κριτήρια του Fried¹², κάνουν τη χρήση τους ιδιαίτερα ριψοκίνδυνη¹⁰. Η σημασία της σωστής επιλογής ηλικιωμένων ασθενών για χορήγηση νέων αντιπηκτικών αποτυπώνεται στη παρακάτω εργασία που καταγράφει τη γαστρεντερική αιμορραγία¹³ που προκλήθηκε από τη νταμπιγκατράνη σε ηλικιωμένο ασθενή με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, ενώ σε άλλες μεμονωμένες περιπτώσεις η τοξικότητα της νταμπιγκατράνης λόγω της κακής νεφρικής λειτουργίας οδήγησε σε σωρευτικό αντιπηκτικό αποτέλεσμα και θάνατο σε μία περίπτωση¹⁴.

Η σωστή επιλογή των ασθενών που μπορούν να λάβουν τα νέα αντιπηκτικά είναι κριτικής σημασίας, όπως επίσης και η τακτική παρακολούθηση αυτών.

Δεν υπήρξε καμία πηγή ενίσχυσης της συγκεκριμένης ανασκόπησης

DECLARATION OF CONFLICTING INTERESTS

The authors declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

FUNDING

The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

REFERENCES

1. Lee LH. DOACs - advances and limitations in real world. *Thromb J* 2016; 14:Suppl 1:17.
2. Yeh CH, Hogg K, Weitz JI. Overview of the new oral anticoagulants: opportunities and challenges. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015; 35:1056-1065.
3. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;366:9-19.
4. Weitz JI. Expanding use of new oral anticoagulants. *F1000 Prime Rep* 2014;6:93.
5. Mekaj YH, Mekaj AY, Duci SB, Miftari EI. New oral anticoagulants: their advantages and disadvantages compared with vitamin K antagonists in the prevention and treatment of patients with thromboembolic events. *Ther Clin Risk Manag* 2015;11:967-977.
6. Papadopoulos DV, Kostas-Agnantis I, Gkias I, Tsantes AG, Ziara P, Korompilias AV. The role of new oral anticoagulants in orthopaedics: an update of recent evidence. *Eur J Orthop Surg Traumatol* 2017; 27:573-582.
7. Ageno W. Rivaroxaban: An evaluation of its cardiovascular benefit-risk profile across indications based on numbers needed to treat or harm, and on clinically meaningful endpoint comparisons. *Drugs RD* 2015; 15:295-306.
8. Zirikli A, Bode C. Vitamin K antagonists: relative strengths and weaknesses vs. direct oral anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *J Thromb Thrombolysis* 2017; 43:365-379.
9. Asirvatham S, Hu T, Vaidya V. Reversing anticoagulant effects of novel oral anticoagulants: role of ciraparantag, andexanet alfa, and idarucizumab. *Vasc Health Risk Manag* 2016; 12:35-44.
10. Alboni P, Stucci N, Cojocaru E, Ungar A. Efficacy and safety of oral anticoagulants in frail elderly patients with atrial fibrillation: an unsolved problem. *G Ital Cardiol (Rome)* 2017; 18:180-187.
11. Sadlon AH, Tsakiris DA. Direct oral anticoagulants in the elderly: systematic review and meta-analysis of evidence, current and future directions. *Swiss Med Wkly* 2016; 146:w14356.
12. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56:M146-156.
13. Wychowski MK, Kouides PA. Dabigatran-induced gastrointestinal bleeding in an elderly patient with moderate renal impairment. *Ann Pharmacother* 2012; 46:e10.
14. Feinberg J, Grabowitz L, Rotman-Pikielny P, Berla M, Levy Y. Dabigatran etexilate linked to fatal gastrointestinal hemorrhage. *Isr Med Assoc J* 2014; 16:388-389.

Ανασκόπηση
Review

**Διαφορική Διάγνωση Υπερτροφικής
Μυοκαρδιοπάθειας και Φυσιολογικής
Υπερτροφίας Αριστερής Κοιλίας Αθλητών**

*Differential Diagnosis of Hypertrophic Cardiomyopathy
and Physiological Left Ventricular Hypertrophy of Athletes*

ABSTRACT

***Differential Diagnosis of Hypertrophic Cardiomyopathy
and Physiological Left Ventricular Hypertrophy of Athletes***

Stavros Mantzoukis^{1,3}, Marina Gerasimou^{2,3}

¹Cardiologist, General Hospital of Ioannina G. Hatzikosta, ²Medical Resident in Medical Biopathology, Department of Microbiology, General Hospital of Ioannina G. Hatzikosta, ³Graduate Student in Management of ageing and chronic diseases, Department of Social Science, Hellenic Open University – University of Thessaly, Greece

*Hypertrophic cardiomyopathy is a common cause of sudden cardiac deaths occurring during sports activities. In athletes who have marked hypertrophy due to intense and prolonged exercise, it is often difficult to differentiate between hypertrophic cardiomyopathy and the athlete's normal left ventricular hypertrophy. However, diagnosis can be achieved by combining information from patients history, clinical examination and various techniques such as electrocardiography, echocardiography, cardiac magnetic resonance imaging, cardiovascular exercise testing, assessment of the response to the interruption of sports activity and genetic analysis. Despite the abundance of information we can derive from the above methods, more research is still needed in order to find new indicators and methods that will achieve the fastest, sure, safe, bloodless and inexpensive diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. *Ach Iatrike* 2018; 37:37-43.*

Key words: Hypertrophic cardiomyopathy, athlete's heart, left ventricular hypertrophy

Correspondence: Mantzoukis Stavros, 1 Stratigou Makrigianni Street, Ioannina 45445, Greece;
Tel.: +30 26510 80811, Fax: +30 2651080672, E-mail: stavrosmantzoukis@gmail.com

Submitted 26-3-2018, revision accepted 10-4-2018

Σταύρος Μαντζούκης^{1,3} Μαρίνα Γερασίμου^{2,3}

¹Καρδιολόγος, Καρδιολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων Γ. Χατζηκώστα, Ιωάννινα

²Ειδικευόμενη Ιατρός Ιατρικής Βιοπαθολογίας, Μικροβιολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων Γ. Χατζηκώστα, Ιωάννινα

³Φοιτητής στο Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών: Διαχείριση γήρανσης και χρόνιων νοσημάτων, Σχολή Κοινωνικών Επιστημών, Ελληνικό Ανοικτό Πανεπιστήμιο – Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Αλληλογραφία:

Σταύρος Μαντζούκης, Στρατηγού Μακρυγιάννη 1, Τ.Κ. 45445, Ιωάννινα,
Τηλ.: 26510 80811, Fax: 26510 80672,
E-mail: stavrosmantzoukis@gmail.com

Υποβλήθηκε 26-3-2018

Αναθεωρημένη έγινε δεκτή 10-4-2018

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια αποτελεί συχνή αιτία αιφνίδιων καρδιακών θανάτων που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια αθλητικών δραστηριοτήτων. Σε αθλητές που παρουσιάζουν εκσεσημασμένη υπερτροφία λόγω της έντονης και παρατεταμένης άσκησης πολλές φορές είναι δύσκολη η διαφορική διάγνωση μεταξύ υπερτροφικής μυοκαρδιοπάθειας και της φυσιολογικής υπερτροφίας της καρδιάς του αθλητή. Η διάγνωση ωστόσο μπορεί να επιτευχθεί συνδυάζοντας πληροφορίες από το ιστορικό (ατομικό και οικογενειακό), την κλινική εξέταση και διάφορες αναίμακτες τεχνικές όπως ηλεκτροκαρδιογράφημα, υπερηχοκαρδιογράφημα, μαγνητική τομογραφία καρδιάς, καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης, εκτίμηση της ανταπόκρισης στη διακοπή στην άθληση καθώς και γενετική ανάλυση. Παρά την πληθώρα των πληροφοριών που μπορούμε να αντλήσουμε από τις παραπάνω μεθόδους χρειάζεται ακόμα έρευνα με στόχο την ανακάλυψη νέων δεικτών και μεθόδων που θα επιτυγχάνουν την πιο γρήγορη, βέβαιη, ασφαλή, αναίμακτη και φθηνή διάγνωση της υπερτροφικής μυοκαρδιοπάθειας. *Αχ Ιατρική 2018, 37:37-43.*

Λέξεις κλειδιά: Υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια, καρδιά αθλητή, υπερτροφία αριστερής κοιλίας

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια αποτελεί συχνά αιτία αιφνίδιων καρδιακών θανάτων που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια αθλητικών δραστηριοτήτων. Οι θάνατοι αυτοί αφορούν συνήθως νεαρά άτομα και έχουν τραγικές συνέπειες τόσο στην οικογένεια του θανόντα όσο και στην κοινωνία γενικότερα. Ωστόσο, πολλές φορές οι θάνατοι αυτοί μπορεί να προληφθούν αφού σε περιπτώσεις υπερτροφικής μυοκαρδιοπάθειας συνίσταται η αποφυγή των ανταγωνιστικών αθλημάτων και σε κάποιες περιπτώσεις η εμφύτευση απινιδωτών για την πρόληψη των αιφνίδιων θανάτων. Είναι σημαντικό λοιπόν, να γίνεται προαγωνιστικός έλεγχος προκειμένου να γίνεται έγκαιρη διάγνωση αυτών των περιπτώσεων. Η διερεύνηση αυτή καθίσταται δυσκολότερη σε επαγγελματίες αθλητές που παρουσιάζουν εκσεσημασμένη υπερτροφία αριστερής κοιλίας (στα ανώτερα φυσιολογικά όρια), τη λεγόμενη

αθλητική καρδιά.¹ Η διαφοροδιάγνωση μεταξύ της υπερτροφικής μυοκαρδιοπάθειας και της αθλητικής καρδιάς θα πρέπει να βασίζεται σε συνδυασμό διάφορων μη επεμβατικών εργαλείων που θα αναλυθούν στη συνέχεια.

ΥΠΕΡΤΡΟΦΙΚΗ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΑ (HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY, HCM)

Οι μυοκαρδιοπάθειες είναι δομικές και λειτουργικές διαταραχές του κοιλιακού μυοκαρδίου που δεν εξηγούνται από διαταραχές των συνθηκών φόρτισης ή την ύπαρξη στεφανιαίας νόσου. Η υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια είναι μια μορφή μυοκαρδιοπάθειας που χαρακτηρίζεται από υπερτροφία ενός ή περισσότερων τμημάτων του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας με φυσιολογικές συνήθως διαστάσεις αυτής και σε απουσία άλλων καρδιακών ή συστηματικών νόσων που μπορούν να επηρεάσουν κατά τέτοιο

τρόπο τις συνθήκες φόρτισης ώστε να προκαλέσουν παρόμοιες μορφολογικές αλλαγές.^{2,3} Η υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια είναι γενετική νόσος που οφείλεται σε μεταλλάξεις γονιδίων που κωδικοποιούν πρωτεΐνες του καρδιακού σαρκομερίου και ο επιπολασμός είναι περίπου 0,2%.²⁻⁶ Κληρονομείται με τον αυτοσωμικό επικρατή τύπο κληρονομικότητας και οφείλεται συνήθως σε μεταλλάξεις των γονιδίων που κωδικοποιούν τη βαριά αλυσίδα της β-μυοσίνης, την τροπονίνη T και τη δεσμεύουσα τη μυοσίνη πρωτεΐνη C με αποτέλεσμα την παθολογική διαχείριση των ιόντων ασβεστίου εντός του μυοκαρδιακού κυττάρου.^{2,3} Ο γενετικός έλεγχος έχει προσφέρει πολλά στη διάγνωση της υπερτροφικής μυοκαρδιοπάθειας αλλά εξαιτίας των σύνθετων, χρονοβόρων και ακριβών τεχνικών, δεν αποτελεί απαραίτητο στοιχείο για τη διάγνωση αλλά χρησιμεύει στον έλεγχο των πρώτου βαθμού συγγενών ατόμων με γνωστή αιτιολογία υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια. Η μεγάλη ετερογένεια στην κλινική έκφραση, φυσική εξέλιξη και πρόγνωση της νόσου καθιστά πολλές φορές δύσκολη τη διαχείριση αυτών των ασθενών.²

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση της υπερτροφικής μυοκαρδιοπάθειας στηρίζεται στην ύπαρξη συμπτωματολογίας, οικογενειακού ιστορικού, παθολογικού ηλεκτροκαρδιογραφήματος (ΗΚΓ) και επιβεβαιώνεται συνήθως οριστικά με τη διενέργεια υπερηχοκαρδιογραφήματος (ενδεικτικά στοιχεία: ασύμμετρη υπερτροφία αριστερής κοιλίας, συνήθως στο προσθιοδιαφραγματικό τοίχωμα, φυσιολογική ή αυξημένη συσπαστικότητα αυτής και στην αποφρακτική της μορφή: δυναμική απόφραξη του χώρου εξόδου της αριστερής κοιλίας που οφείλεται σε πρόσθια συστολική κίνηση της πρόσθιας γλωχίνας της μιτροειδούς βαλβίδας).² Πιο συγκεκριμένα για την υπερηχοκαρδιογραφική διάγνωση της υπερτροφικής μυοκαρδιοπάθειας απαιτείται ένα από τα παρακάτω τρία κριτήρια:

- ανεξήγητη υπερτροφία με μέγιστο πάχος τοιχώματος >15mm σε ένα οποιοδήποτε μυοκαρδιακό τμήμα ή
- λόγος πάχους διαφραγματικού/οπίσθιου τοιχώματος >1,3 σε άτομα με φυσιολογική αρτηριακή πίεση ή

- λόγος πάχους διαφραγματικού/οπίσθιου τοιχώματος >1,5 σε άτομα με αρτηριακή υπέρταση.^{5,7}

Φυσικά δεν θα πρέπει να παραβλεφθεί το γεγονός ότι υπάρχουν υποκλινικοί φορείς των συγκεκριμένων μεταλλάξεων που δεν παρουσιάζουν τα κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου (συμπτώματα, ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλαγές ή υπερτροφία αριστερής κοιλίας στο υπερηχοκαρδιογράφημα). Επίσης πρέπει να σημειωθεί ότι στο 10% των ασθενών με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια στα τελικά στάδια της νόσου παρατηρείται υπερηχοκαρδιογραφική εικόνα ομοιάζουσα με αυτή της διατακτικής μυοκαρδιοπάθειας, δηλαδή αριστερή κοιλία αυξημένων διαστάσεων με λεπτό τοίχωμα και επηρεασμένη συστολική λειτουργικότητα.²

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ-ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια μπορεί να εκδηλωθεί με συμπτωματολογία καρδιακής ανεπάρκειας, στηθάγχη, συμπτωματολογία λόγω αρρυθμιών (όπως κολλική μαρμαρυγή) και με αιφνίδιο θάνατο. Φυσικά μπορεί να είναι και ασυμπτωματική αρχικά. Ο αιφνίδιος θάνατος αποτελεί την πιο τρομακτική εκδήλωση της νόσου, παρατηρείται συνήθως σε νεαρά άτομα κατά τη διάρκεια της άσκησης και οφείλεται στη διαταραγμένη αρχιτεκτονική του μυοκαρδίου (υπερτροφικά κύτταρα σε χαοτική διάταξη με συνυπάρχουσα ίνωση), που αποτελεί άριστο υπόστρωμα για αρρυθμίες. Η πρόληψη του αιφνιδίου θανάτου επιτυγχάνεται με την εμφύτευση απινιδωτών (ICD). Η εμφύτευση των παραπάνω συσκευών συνίσταται σε ασθενείς που υπέστησαν καρδιακή ανακοπή ή επεισόδιο εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας με αιμοδυναμική επιβάρυνση. Επίσης η εμφύτευση απινιδωτή συνίσταται και σε άτομα υψηλού κινδύνου όπως άτομα με έναν από τους παρακάτω παράγοντες κινδύνου: οικογενειακό ιστορικό πρώιμου αιφνιδίου θανάτου σχετιζόμενο με HCM, συγκοπή (αφού αποκλειστούν άλλα αίτια), επεισόδια μη εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας στο holter ρυθμού, πτώση της αρτηριακής πίεσης κατά τη διενέργεια δοκιμασίας κόπωσης και εκσεσημασμένη υπερτροφία αριστερής κοιλίας (πάχος τοιχώματος >30mm). Η εμφάνιση κολλικής μαρμαρυγής είναι αρκετά συχνή σε άτομα μεγάλης ηλικίας και με διάταση του αριστερού κόλπου. Σχετίζεται με αυξημένη

επίπτωση αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων και με καρδιακή ανεπάρκεια. Όσον αφορά την αντιμετώπιση της μπορεί να ακολουθηθεί η στρατηγική ελέγχου του ρυθμού ή της συχνότητας με ταυτόχρονη έναρξη αντιπηκτικής αγωγής. Θωρακικό άλγος στηθαγχικού χαρακτήρα μπορεί να εμφανιστεί σε αυτούς τους ασθενείς στα πλαίσια κυρίως μικροαγγειακής δυσλειτουργίας. Επίσης μπορεί να εμφανιστεί συμπτωματολογία καρδιακής ανεπάρκειας (δύσπνοια, ορθόπνοια, εύκολη κόπωση) κυρίως λόγω διαστολικής δυσλειτουργίας. Η θεραπεία περιλαμβάνει κυρίως β-ανταγωνιστές και βεραπαμίλη. Σε περιπτώσεις αποφρακτικής υπερτροφικής μυοκαρδιοπάθειας όπου η συμπτωματολογία καρδιακής ανεπάρκειας επιμένει παρά τη φαρμακευτική αγωγή, χρήσιμες είναι οι επεμβάσεις μείωσης του μεσοκοιλιακού διαφράγματος είτε με χειρουργική μυεκτομή είτε με κατάλυση του μεσοκοιλιακού διαφράγματος με αιθυλική αλκοόλη. Σε περιπτώσεις μη αποφρακτικής καρδιακής ανεπάρκειας ανθιστάμενης στη φαρμακευτική θεραπεία, η μεταμόσχευση καρδιάς αποτελεί μια εναλλακτική λύση.²

ΑΘΛΗΤΙΚΗ ΚΑΡΔΙΑ

Η αθλητική δραστηριότητα σε επαρκή ένταση και διάρκεια προκαλεί σημαντικές αιμοδυναμικές αλλαγές και αλλαγές στις συνθήκες φόρτισης που έχουν σαν αποτέλεσμα την υπερτροφία της αριστερής κοιλίας προκειμένου να αυξηθεί η καρδιακή παροχή και η παροχή οξυγόνου στους μύες για αερόβια γλυκόλυση.^{3,6,8,9} Η υπερτροφία που παρατηρείται σε αθλητές αθλημάτων με υψηλές δυναμικές και χαμηλές στατικές απαιτήσεις (όπως τρέξιμο) είναι κυρίως έκκεντρη, ενώ η υπερτροφία σε αθλητές αθλημάτων με υψηλές στατικές απαιτήσεις (όπως άρση βαρών) είναι κυρίως συγκεντρική. Τέλος η υπερτροφία σε αθλήματα υψηλών στατικών και δυναμικών απαιτήσεων είναι μικτού χαρακτήρα. Σε γενικές γραμμές, η ισοτονική άσκηση προκαλεί έκκεντρη υπερτροφία (σαρκομέρια σε σειρά) ενώ η ισομετρική άσκηση συγκεντρική υπερτροφία (σαρκομέρια εν παραλλήλω).^{3,8,10} Η υπερτροφία που παρατηρείται λόγω άσκησης χαρακτηρίζεται φυσιολογική τόσο σε κυτταρικό όσο και σε μοριακό επίπεδο. Χαρακτηρίζεται από φυσιολογική δομή του καρδιακού μυός (υπερτροφικά μυοκαρδιακά κύτταρα και νεοαγ-

γειογένεση) και φυσιολογική καρδιακή λειτουργία σε αντίθεση με την υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια όπου παρατηρούνται γονιδιακές μεταλλάξεις, παθολογικές πρωτεΐνες σαρκομερίου, ίνωση και καρδιακή δυσλειτουργία. Συνήθως η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας είναι <12mm. Ωστόσο σε κάποιες περιπτώσεις, επαγγελματιών συνήθως αθλητών, μπορεί να παρατηρηθεί και υπερτροφία με πάχος τοιχώματος έως 15mm. Τα ανώτερα επομένως φυσιολογικά όρια πάχους του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας σε καρδιά αθλητή είναι 15mm στους άνδρες και 13mm στις γυναίκες.⁸ Ο βαθμός υπερτροφίας που θα αναπτυχθεί σε έναν αθλητή ποικίλει ανάλογα με την ηλικία, το φύλο, την εθνικότητα/φυλή (μεγαλύτερη υπερτροφία σε μαύρους αθλητές) και το είδος του αθλήματος (εντονότερη υπερτροφία σε αθλήματα αντοχής όπως ποδηλασία).^{9,10}

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διαφορική διάγνωση μεταξύ της υπερτροφικής μυοκαρδιοπάθειας και φυσιολογικής υπερτροφίας είναι ιδιαίτερα δύσκολη ιδίως σε τιμές πάχους τοιχώματος αριστερής κοιλίας 13-15mm στους άνδρες και 11-13mm στις γυναίκες (γκρίζα ζώνη) που μπορεί να αντιπροσωπεύουν είτε αλλοιώσεις ήπιας υπερτροφικής μυοκαρδιοπάθειας είτε τα ανώτερα όρια φυσιολογικής υπερτροφίας.^{8,9,11} Για τον λόγο αυτό χρειάζεται αξιολόγηση πολλών παραγόντων:

Συμπτωματολογία - Σημειολογία

Ασθενείς με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια παρουσιάζουν όπως προαναφέρθηκε δύσπνοια σε δυσανάλογο βαθμό με το επίπεδο άσκησης, αίσθημα παλμών, ζάλη, στηθάγχη και ανεξήγητη συγκοπή (ιδίως στην άσκηση).⁹ Σε άτομα με απόφραξη του χώρου εξόδου της αριστερής κοιλίας λόγω πρόσθιας συστολικής κίνησης της πρόσθιας γλωχίνας της μιτροειδούς, συχνά παρατηρείται δυναμική ανεπάρκεια μιτροειδούς με χαρακτηριστικό φύσημα στην ακρόαση.³

Οικογενειακό ιστορικό

Άτομα με θετικό οικογενειακό ιστορικό υπερτροφικής μυοκαρδιοπάθειας, συγκοπής αγνώστου αιτιολογίας ή αιφνιδίου θανάτου έχουν περισσότε-

ρες πιθανότητες να πάσχουν από υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια παρά από φυσιολογική υπερτροφία στα πλαίσια άθλησης.^{3,8,9} Είναι ιδιαίτερα σημαντικό να λαμβάνονται πληροφορίες από το οικογενειακό ιστορικό σχετικά με τη συμπτωματολογία συγγενών, ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας, αιφνιδίου θανάτου, μεταμόσχευσης καρδιάς, καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων (όπως μυεκτομής) και φαρμάκων.³

Ηλεκτροκαρδιογραφικοί δείκτες

Στο 75-90% των περιπτώσεων υπερτροφικής μυοκαρδιοπάθειας, το ηλεκτροκαρδιογράφημα είναι παθολογικό παρουσιάζοντας παθολογικά κύματα Q (διάρκειας >0,04s και βάθους >25% του ύψους του R που ακολουθεί) και βαθιά αρνητικά κύματα T (>0,2mV) στις κατώτερες/πλάγιες απαγωγές, LBBB (ή άλλη διαταραχή της ενδοκοιλιακής αγωγιμότητας) ή/και πτώσεις του ST. Ιδίως τα αρνητικά T στις πρόσθιες/πλάγιες απαγωγές δηλώνουν κορυφαία υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια. Συχνή είναι και η εμφάνιση αρρυθμιών όπως κολπικής μαρμαρυγής ή έκτακτων κοιλιακών συστολών.^{3,9,10,12,13} Συχνή είναι και η εμφάνιση αριστερής απόκλισης του άξονα (-30 έως -90 μοίρες) σε συνδυασμό με ευρήματα ενδεικτικά διάτασης του αριστερού κόλπου (κύμα P διάρκειας >120msec στις απαγωγές I ή II με το αρνητικό του σκέλος >1mm σε βάθος και >40msec σε διάρκεια). Ωστόσο και το ηλεκτροκαρδιογράφημα των αθλητών παρουσιάζει αλλοιώσεις που θεωρούνται όμως φυσιολογικές όπως φλεβοκομβική βραδυκαρδία, κολποκοιλιακός αποκλεισμός (πρώτου ή δευτέρου βαθμού τύπου I), διαταραχές επαναπόλωσης, ατελής αποκλεισμός δεξιού σκέλους δεματίου His, ήπια παράταση QT και αυξημένα δυναμικά ενδεικτικά υπερτροφίας χωρίς άλλες αλλοιώσεις.^{1,8-10}

Υπερηχοκαρδιογραφικοί δείκτες

Στην υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια παρατηρείται συνήθως:

- Ασύμμετρη υπερτροφία αριστερής κοιλίας (που αφορά κυρίως το μεσοκοιλιακό διάφραγμα) με αυξημένο πάχος τοιχώματος (>15mm), με φυσιολογικές ή μειωμένες διαστάσεις αυτής (τελοδιαστολική διάμετρος <45mm).^{1,3,5,7-9,12}
- Επηρεασμένη διαστολική λειτουργία (μειωμένη ταχύτητα της πρώιμης διαστολικής διαμυτροειδικής ροής (E) και αυξημένη όψιμη ταχύτητα διαστολικής διαμυτροειδικής ροής (A), $E < A$, παρατεταμένος χρόνος επιβράδυνσης της διαμυτροειδικής ροής (DT >240msec), παρατεταμένη περίοδος ισοογκωτικής χάλασης (IVRT >90msec), $E_a < 9\text{cm/s}$, $E/E_a > 12$, $A_g - A > 30\text{msec}$ (όπου A_g : ανάστροφη κολπική ροή στις πνευμονικές φλέβες) και συστολικές ταχύτητες του μυτροειδικού δακτυλίου μειωμένες ($S_a < 9\text{cm/s}$) (και μάλιστα τιμές <4cm/s σχετίζονται με κακή πρόγνωση).^{3,5,9,11,14}
- Διάταση του αριστερού κόλπου ως αποτέλεσμα αυξημένης τελοδιαστολικής πίεσης αριστερής κοιλίας και ανεπάρκειας μυτροειδούς λόγω πιθανής πρόσθιας συστολικής κίνησης της πρόσθιας γλωχίνιας της μυτροειδούς βαλβίδας (Left atrial volume index >34ml/m²). Διάμετρος αριστερού κόλπου >45mm είναι υπέρ της διάγνωσης της υπερτροφικής μυοκαρδιοπάθειας.^{3,5,11,14}
- Ενδεχομένως εικόνα απόφραξης του χώρου εξόδου της αριστερής κοιλίας λόγω πρόσθιας συστολικής κίνησης της πρόσθιας γλωχίνιας της μυτροειδούς βαλβίδας (SAM) (σε ασθενείς με υπερτροφική αποφρακτική μυοκαρδιοπάθεια απόφραξη μπορεί να παρατηρηθεί σε ηρεμία, κατά τη δοκιμασία vasalva, σε όρθια θέση ή σε συμπτωματικούς ασθενείς κατά τη διενέργεια υπερηχοκαρδιογραφίας φόρτισης). Η απόφραξη του χώρου εξόδου της αριστερής κοιλίας (LVOT) ορίζεται ως η εμφάνιση μέγιστη κλίσης πίεσης στον LVOT >30mmHg και είναι αιμοδυναμικά σημαντική όταν >50mmHg. Στην υπερτροφική αποφρακτική μυοκαρδιοπάθεια λόγω του SAM παρατηρείται και ανεπάρκεια μυτροειδούς βαλβίδας.
- Η συστολική λειτουργικότητα παραμένει συνήθως φυσιολογική (όπως εκτιμάται με τον υπολογισμό του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας), αλλά αν χρησιμοποιηθούν άλλοι παράμετροι όπως η παραμόρφωση και ο ρυθμός παραμόρφωσης φαίνεται ότι επηρεάζεται και η συστολική λειτουργία.
- Τα τελευταία χρόνια με τη χρήση νεότερων υπερηχοκαρδιογραφικών τεχνικών η διάγνωση της επηρεασμένης λειτουργίας της αριστερής κοιλίας γίνεται πιο εύκολη. Έτσι σε ασθενείς με υπερ-

τροφική μυοκαρδιοπάθεια παρατηρείται με το 2D-strain - speckle tracking μείωση στην επιμήκη, στη κυκλοτερή και στην ακτινική παραμόρφωση σε αντίθεση με τις περιπτώσεις εκσεσημασμένης φυσιολογικής υπερτροφίας όπως των αθλητών, όπου οι τρεις παραπάνω παράμετροι είναι φυσιολογικοί. Έτσι ο συνδυασμός μετρήσεων με το ιστικό Doppler (TDI) και το 2D-strain είναι πολύ χρήσιμο εργαλείο στη διαφοροδιάγνωση υπερτροφικής μυοκαρδιοπάθειας και αθλητικής καρδιάς.^{7,10,11,15}

- Ο ενδοκοιλιακός και διακοιλιακός δυσσυγχρονισμός είναι άλλο ένα στοιχείο που είναι εμφανές στην υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια.¹¹
- Επιπλέον με το τρισδιάστατο υπερηχοκαρδιογράφημα αποκτώνται περισσότερα στοιχεία κυρίως όσον αφορά τους όγκους και τη μάζα της αριστερής κοιλίας.
- Σε τελικού σταδίου υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια μπορεί να παρατηρηθεί διάταση της αριστερής κοιλίας με τελοδιαστολική διάμετρο >55mm και συστολική δυσλειτουργία.^{1,5,7-9,12}

Αντιθέτως σε αθλητές παρατηρείται διάταση της αριστερής κοιλίας (τελοδιαστολική διάμετρος >55mm), φυσιολογική διαστολική λειτουργικότητα και αναλογική αύξηση και των διαστάσεων της δεξιάς κοιλίας. Η συστολική λειτουργικότητα είναι επίσης φυσιολογική.^{1,5,7-10,12,14}

Δείκτες κατά τη διενέργεια μαγνητικής τομογραφίας

Σε ασθενείς με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια παρατηρείται καθυστερημένη ενίσχυση σήματος κατά τη διενέργεια μαγνητικής τομογραφίας με γαδολίνιο λόγω ίνωσης.^{8,9,12} Επίσης μπορεί να παρατηρηθεί εικόνα κορυφαίας υπερτροφίας.

Καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης

Σε αθλητές παρατηρείται μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου μεγαλύτερη του προβλεπόμενου για την ηλικία/φύλο/μάζα σώματος: >45 ml/kg/min ή >110% της προβλεπόμενης τιμής.^{1,6,8} Στους αθλητές επίσης παρατηρείται αναερόβιος ουδός >55 ml/kg και πηλίκo κατανάλωσης οξυγόνου προς καρδιακή συχνότητα >20ml/καρδιακό παλμό.¹⁴ Στην υπερτροφική μυο-

καρδιοπάθεια αντιθέτως η μέγιστη κατανάλωση O₂ είναι μειωμένη <50 ml/kg/min ή <120% της προβλεπόμενης τιμής.^{9,16}

Διακοπή άθλησης

Η φυσιολογική υπερτροφία υποστρέφει μετά από αποχή από αθλητικές δραστηριότητες μετά από περίοδο κάποιων μηνών. Αυτό όμως, δεν συμβαίνει σε περιπτώσεις υπερτροφικής μυοκαρδιοπάθειας.^{1,8}

Γενετικός έλεγχος

Η γενετική ανάλυση μπορεί να επιβεβαιώσει την ύπαρξη υπερτροφικής μυοκαρδιοπάθειας αλλά δεν θα πρέπει να παραβλεφθεί το γεγονός ότι ένα αρνητικό αποτέλεσμα μπορεί να είναι ψευδώς αρνητικό (καθώς η ανάλυση γίνεται μόνο για συγκεκριμένα γονίδια συνήθως και όχι για το σύνολο των δυνητικά αιτιολογικών μεταλλάξεων της νόσου).^{1,8}

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Σε αθλητές που παρουσιάζουν εκσεσημασμένη υπερτροφία λόγω της έντονης και παρατεταμένης άσκησης πολλές φορές είναι δύσκολη η διαφορική διάγνωση μεταξύ υπερτροφικής μυοκαρδιοπάθειας και της φυσιολογικής υπερτροφίας της καρδιάς του αθλητή. Ωστόσο ο διαχωρισμός των δύο παραπάνω καταστάσεων θα πρέπει απαραίτητως να επιτευχθεί καθώς η μη διάγνωση ενός περιστατικού υπερτροφικής μυοκαρδιοπάθειας μπορεί να έχει ολέθριες συνέπειες για τη ζωή του ατόμου ιδίως αν αυτό συνεχίζει να γυμνάζεται και να συμμετέχει σε ανταγωνιστικά αθλήματα. Αντιθέτως η έγκαιρη διάγνωση της υπερτροφικής μυοκαρδιοπάθειας μπορεί να οδηγήσει στη μείωση των αιφνιδίων θανάτων (μέσω τοποθέτησης εμφυτευσιμων απινιδωτών σε άτομα υψηλού κινδύνου) αλλά και σε έγκαιρη ανίχνευση φορέων ίδιων μεταλλάξεων σε άτομα στην ίδια οικογένεια ακόμα και αν αυτά δεν έχουν εκφράσει ακόμα κλινικά τη νόσο. Η διαφορική διάγνωση θα πρέπει να γίνεται συνδυάζοντας διάφορες μεθόδους. Ωστόσο χρειάζεται ακόμα έρευνα για πιο σύγχρονες, γρήγορες και χαμηλού κόστους τεχνικές διάγνωσης της υπερτροφικής μυοκαρδιοπάθειας σε οριακές περιπτώσεις (γκρίζα ζώνη).

DECLARATION OF CONFLICTING INTERESTS

The authors declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

FUNDING

The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

REFERENCES

1. Maron BJ. Distinguishing hypertrophic cardiomyopathy from athlete's heart: a clinical problem of increasing magnitude and significance. *Heart* 2005; 91:1380–1382.
2. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. *JAMA* 2002; 287:1308-1320.
3. Krysztofiak H, Petkow Dimitrow P. Differentiating physiology from pathology in elite athletes. Left ventricular hypertrophy versus hypertrophic cardiomyopathy. *Kardiol Pol* 2016; 74:705-716.
4. Martín M, Reguero JJ, Castro MG, et al. Hypertrophic cardiomyopathy and athlete's heart: a tale of two entities. *Eur J Echocardiogr* 2009; 10:151-153.
5. Williams LK, Frenneaux MP, Steeds RP. Echocardiography in hypertrophic cardiomyopathy diagnosis, prognosis, and role in management. *Eur J Echocardiogr* 2009; 10:iii9-14.
6. Venckunas T, Mazutaitiene B. The role of echocardiography in the differential diagnosis between training induced myocardial hypertrophy versus cardiomyopathy. *J Sports Sci Med* 2007; 6:166-171.
7. Afonso LC, Bernal J, Bax JJ, Abraham TP. Echocardiography in hypertrophic cardiomyopathy: the role of conventional and emerging technologies. *JACC Cardiovasc Imaging* 2008; 1:787-800.
8. Fagard R. Athlete's heart or hypertrophic cardiomyopathy. *Heart Metab* 2012; 56:14-19.
9. Rawlins J, Bhan A, Sharma S. Left ventricular hypertrophy in athletes. *Eur J Echocardiogr* 2009; 10:350-356.
10. Erickson CC. Discrimination of the "Athlete's Heart" from real disease by electrocardiogram and echocardiogram. *Cardiol Young* 2017; 27:S80-S88.
11. Ternacle J, Bremont C, d'Humieres T, et al. Left ventricular dyssynchrony and 2D and 3D global longitudinal strain for differentiating physiological and pathological left ventricular hypertrophy. *Arch Cardiovasc Dis* 2017; 110:403-412.
12. Caselli S, Maron MS, Urbano-Moral JA, Pandian NG, Maron BJ, Pelliccia A. Differentiating left ventricular hypertrophy in athletes from that in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2014; 114:1383-1389.
13. Zorzi A, Calore C, Vio R, Pelliccia A, Corrado D. Accuracy of the ECG for differential diagnosis between hypertrophic cardiomyopathy and athlete's heart: comparison between the European Society of Cardiology (2010) and International (2017) criteria. *Br J Sports Med* 2017. pii: bjsports-2016-097438. doi: 10.1136/bjsports-2016-097438.
14. Lewis JF, Spirito P, Pelliccia A, Maron BJ. Usefulness of Doppler echocardiographic assessment of diastolic filling in distinguishing "athlete's heart" from hypertrophic cardiomyopathy. *Br Heart J* 1992; 68:296-300.
15. van der Wall EE, Delgado V, Holman ER, Bax JJ. Speckle tracking: distinction of physiologic from pathologic LVH? *Int J Cardiovasc Imaging* 2011; 27:101-104.
16. Sharma S, Elliott PM, Whyte G, et al. Utility of metabolic exercise testing in distinguishing hypertrophic cardiomyopathy from physiologic left ventricular hypertrophy in athletes. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:864-870.

Ανασκόπηση
Review

**Γυναικολογικός Καρκίνος στην Κύηση:
Σύγχρονες Τάσεις Αντιμετώπισης
και Μελλοντικές Προοπτικές**
*Gynecologic Cancer in Pregnancy:
Recent Therapeutic Trends and Future Prospects*

ABSTRACT

***Gynecologic Cancer in Pregnancy: Recent Therapeutic Trends
and Future Prospects***

Ioannis K Thanasas

Department of Obstetrics – Gynecology, Trikala State General Hospital, Trikala, Thessaly Greece

*Cervical cancer and breast cancer are the most common malignancies of the female genital tract associated with pregnancy. Ovarian cancer, cancer of the vulva and cancer of the endometrium are extremely rare during gestation. The treatment of gynecological cancer during pregnancy is a serious problem that needs collaboration of obstetrician - gynecologist with other medical specialties in well specialized and organized centers. Surgical treatment and its combination with radiotherapy, chemotherapy and hormone therapy depends on the stage of the disease and the age of pregnancy. In this paper, the current literature concerning gynecological cancer is reviewed with respect to modern therapeutic approach that will ensure best prognostic outcome for mother, fetus and neonate. **Ach Iatrike 2018; 37:44-53.***

Key words: Breast cancer, cervical cancer, endometrial cancer, ovarian cancer, vulvar cancer, pregnancy

Correspondence: Ioannis Thanasas, 33 Eukli Street, Trikala 42100, Greece;
Tel.: +30 24310 29103, e-mail: thanasag@hotmail.com

Submitted 18-12-2017, revision accepted 20-3-2018

Ιωάννης Κ Θανάσας

Επιμελητής Α', Μαιευτική & Γυναικολογική Κλινική,
Γενικό Νοσοκομείο Τρικάλων, Τρίκαλα

Αλληλογραφία:

Ιωάννης Κ Θανάσας, MD, PhD, MSc
Επιμελητής Α' Μαιευτικής & Γυναικολογίας
Ευκλή 33, 42100 Τρίκαλα
Τηλ.: 24310 29103 / 6944766469
E-mail: thanasag@hotmail.com

Υποβλήθηκε 18-12-2017
Αναθεωρημένη έγινε δεκτή 20-3-2018

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ανεύρεση καρκίνου στη διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν είναι σύνηθες φαινόμενο. Ο καρκίνος στις έγκυες εμφανίζεται περίπου με συχνότητα μιας περίπτωσης κάθε 1000 εγκυμοσύνες.¹ Νεότερα δεδομένα έδειξαν ότι η επίπτωση του καρκίνου στην εγκυμοσύνη είναι ακόμη μεγαλύτερη και υπολογίζεται ότι αφορά σε 145,4 περιπτώσεις κάθε 100000 κύησεις.² Οι καρκίνοι που σχετίζονται με την εγκυμοσύνη έχουν αυξηθεί τα τελευταία χρόνια, αύξηση η οποία κατά κύριο λόγο οφείλεται στην αύξηση της ηλικίας τεκνοποίησης των σύγχρονων γυναικών. Επίσης, οι εξετάσεις στις οποίες υποβάλλονται σήμερα οι έγκυες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αυξάνουν σημαντικά την πιθανότητα διάγνωσης του καρκίνου. Οι κακοήθειες

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας συχνότερα, και λιγότερο συχνά ο καρκίνος του μαστού αποτελούν τις πιο συνηθεις κακοήθειες του γεννητικού συστήματος που σχετίζονται με την εγκυμοσύνη. Ο καρκίνος των ωοθηκών, ο καρκίνος του αιδοίου και ο καρκίνος του ενδομητρίου είναι εξαιρετικά σπάνιοι στις έγκυες. Η θεραπευτική αντιμετώπιση του γυναικολογικού καρκίνου κατά την κύηση αποτελεί σημαντικό πρόβλημα, το οποίο καλείται να αντιμετωπίσει ο σύγχρονος μαιευτήρας – γυναικολόγος σε συνεργασία με ιατρούς άλλων ειδικοτήτων σε ειδικά οργανωμένα κέντρα. Η χειρουργική θεραπεία σε συνδυασμό με την ακτινοθεραπεία, τη χημειοθεραπεία και την ορμονοθεραπεία κατά περίπτωση πρέπει να εξαρτάται από το στάδιο της νόσου και την ηλικία της εγκυμοσύνης. Στην παρούσα εργασία με βάση τα σύγχρονα δεδομένα επιχειρείται μια σύντομη βιβλιογραφική ανασκόπηση του γυναικολογικού καρκίνου στις έγκυες, αναφορικά κυρίως με τη σύγχρονη θεραπευτική προσέγγιση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, η ορθή γνώση της οποίας συμβάλλει στη διασφάλιση του καλύτερου προγνωστικού αποτελέσματος, τόσο για τη μητέρα, όσο και για το έμβryo και το νεογνό. *Αχ Ιατρική 2018, 37:44-53.*

Λέξεις κλειδιά: Εγκυμοσύνη, καρκίνος του τραχήλου της μήτρας, καρκίνος του μαστού, καρκίνος των ωοθηκών, καρκίνος του αιδοίου, καρκίνος του ενδομητρίου

που παρατηρούνται πιο συχνά στην εγκυμοσύνη είναι οι κακοήθειες του γεννητικού συστήματος, ο καρκίνος του θυρεοειδούς αδένος, η λευχαιμία, το λέμφωμα και το κακόηθες μελάνωμα.³

Στην παρούσα εργασία επιχειρείται με βάση τη συστηματική παράθεση και επεξεργασία των σύγχρονων βιβλιογραφικών δεδομένων η ανασκόπηση των κακοηθειών του γεννητικού συστήματος κατά την κύηση (καρκίνος του τραχήλου της μήτρας, καρκίνος του μαστού, καρκίνος των ωοθηκών, καρκίνος του αιδοίου και καρκίνος του ενδομητρίου), αναφορικά κυρίως με τις σύγχρονες διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές, η ορθή γνώση των οποίων είναι δυνατόν να συμβάλλει στη διασφάλιση κατά το μέγιστο δυνατό της καλύτερης υγείας της μητέρας και του καλύτερου περιγεννητικού αποτελέσματος.

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι ένας από τους συχνότερα απαντώμενους καρκίνους στη διάρκεια της εγκυμοσύνης και εκτιμάται ότι αφορά σε 1:1000 έως 1:5000 κύσεις. Ακολουθούν ο καρκίνος του μαστού ο οποίος υπολογίζεται ότι αφορά σε 1:3000 έως 1:10000 εγκυμοσύνες, το κακόηθες μελάνωμα το οποίο απαντάται σε 1: 1000 έως 1:10000 και ο καρκίνος των ωοθηκών ο οποίος είναι εξαιρετικά σπάνιος και υπολογίζεται ότι αφορά περίπου σε 1:10000 έως 1:100000 κύσεις.⁴⁻⁷ Πιο συγκεκριμένα, ο Smith και οι συνεργάτες του αναλύοντας τα αποτελέσματα των μελετών τους έδειξαν ότι η επίπτωση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας κατά την κύηση αφορά σε 0.8 έως 1.5 περιπτώσεις ανά 10000 γεννήσεις. Επίσης, με βάση τα νεότερα βιβλιογραφικά δεδομένα εκτιμάται ότι η επίπτωση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας κατά την εγκυμοσύνη φαίνεται να φθίνει τα τελευταία χρόνια, πιθανότατα λόγω της αυξημένης ενημέρωσης του κοινού και της βελτίωσης του προληπτικού ελέγχου που συμβάλλουν στην πρωιμότερη διάγνωση και την αποτελεσματικότερη θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου.^{8,9}

Σαφείς κατευθυντήριες γραμμές για την αντιμετώπιση των εγκύων με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας δεν υπάρχουν. Γενικά, η διάσωση της ζωής της μητέρας, η επαρκής θεραπευτική αντιμετώπιση των ίσινων κακοηθειών, η προσπάθεια προστασίας του εμβρύου και του νεογνού από τις επιβλαβείς επιδράσεις της αντινεοπλασματικής θεραπείας και η προσπάθεια διατήρησης ακέρατου του αναπαραγωγικού συστήματος της μητέρας, προκειμένου να επιτευχθούν μελλοντικές κύσεις θα πρέπει να αποτελούν τους τελικούς στόχους της ενδεικνυόμενης σύγχρονης διαθέσιμης θεραπείας για τον καρκίνο κατά την εγκυμοσύνη.¹⁰

Στις βασικές αρχές αντιμετώπισης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας κατά την κύηση περιλαμβάνονται η συστηματική παρακολούθηση της εγκύου, η συνεχής εκτίμηση της κατάστασης του εμβρύου, η χειρουργική αντιμετώπιση της νόσου, η χημειοθεραπεία, η ακτινοθεραπεία και η επιλογή του καταλληλότερου χρόνου και τρόπου του τοκετού, όπως φαίνονται και στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 1). Οι ασθενείς με

Πίνακας 1. Σύγχρονη θεραπευτική προσέγγιση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας κατά την κύηση.

- Συστηματική παρακολούθηση της εγκύου
- Συνεχής εκτίμηση του εμβρύου
 - βιομετρία
 - μέτρηση όγκου αμνιακού υγρού
 - Doppler ομφαλικών αγγείων
 - NST
- Χειρουργική θεραπεία
 - λεμφαδεκτομή
 - ριζική τραχηλεκτομή
- Ακτινοθεραπεία
- Χημειοθεραπεία
- Επιλογή του χρόνου τοκετού
- Επιλογή του τρόπου τοκετού
- Διακοπή της κύησης;

καρκίνο του τραχήλου της μήτρας στη διάρκεια της εγκυμοσύνης θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά σε ειδικά οργανωμένα κέντρα από εξειδικευμένη ομάδα γιατρών που θα πρέπει να περιλαμβάνει μαιευτήρα – γυναικολόγο, ογκολόγο, κυτταρολόγο, ακτινολόγο, ακτινοθεραπευτή και νεογνολόγο. Σε κάθε περίπτωση επιβάλλεται η συνεχής και εντατική παρακολούθηση της κατάστασης του εμβρύου. Η συχνή υπερηχογραφική εκτίμηση της εμβρυϊκής ανάπτυξης, η εκτίμηση του όγκου του αμνιακού υγρού (AFI – Amniotic Fluid Index) ανά τακτά χρονικά διαστήματα, ο έλεγχος με Doppler υπερηχογραφία της ροής του αίματος στα ομφαλικά αγγεία και ο καρδιοτοκογραφικός έλεγχος ηρεμίας (Non Stress Test – NST) μετά από την 28^η εβδομάδα της εγκυμοσύνης και μέχρι τον τερματισμό αυτής αποτελούν επιτακτική ανάγκη για κάθε πάσχουσα από τη νόσο έγκυο.¹¹

Η αρχική ενδεδειγμένη σύγχρονη θεραπευτική προσέγγιση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας στη διάρκεια της εγκυμοσύνης εξαρτάται από το στάδιο της νόσου και την ηλικία της κύησης. Εκτιμάται ότι το 70% – 80% των εγκύων με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας διαγιγνώσκονται στο στάδιο I, το 11% – 20% στο στάδιο II, το 3% – 8% στο στάδιο III και το 0% – 3% στο στάδιο IV.¹²⁻¹⁴ Στο στάδιο IA1 πολλοί υποστηρίζουν ότι η καλύτερη προσέγγιση του μικροδιηθητικού καρκινώματος που έχει διαγνωσθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι η παρακολούθηση

με κολποσκόπηση ανά τακτά χρονικά διαστήματα, κάθε έναν με δύο μήνες σε όλη τη διάρκεια της κύησης και η επανεκτίμηση της ασθενούς έξι εβδομάδες μετά από τον τοκετό με κυτταρολογική εξέταση του τραχήλου και κολποσκόπηση.¹⁵ Στο στάδιο IA2, IB και IIA η αντιμετώπιση της νόσου εξαρτάται από την ηλικία της εγκυμοσύνης. Αν η διάγνωση γίνει μετά από τη 16^η εβδομάδα της κύησης η αναμονή μέχρι την πνευμονική ωρίμανση του εμβρύου για την έναρξη της ενδεικνυόμενης θεραπείας από τους περισσότερους ερευνητές θεωρείται απαραίτητη.^{16,17} Στο πλάνο της χειρουργικής αντιμετώπισης των εγκύων με τραχηλικό καρκίνωμα έχουν θέση η λεμφαδενεκτομή και η ριζική τραχηλεκτομή. Η πυελική λεμφαδενεκτομή συνιστάται για την ταυτοποίηση της υψηλού κινδύνου νόσου, η οποία δεν επιτρέπει τη συνέχιση της εγκυμοσύνης. Η πυελική λεμφαδενεκτομή με ανοικτή ή λαπαροσκοπική προσπέλαση θα μπορούσε να βοηθήσει στην ελαχιστοποίηση των χειρουργικών χειρισμών στη μήτρα και κατά συνέπεια στην αποφυγή έναρξης πρόωρης μυομητρικής δραστηριότητας.¹⁸⁻²⁰ Η ριζική τραχηλεκτομή μπορεί να γίνει διά της κοιλιακής ή της κολπικής οδού. Η εμπειρία της επέμβασης στην εγκυμοσύνη είναι πολύ περιορισμένη και οι τεχνικές απαιτούν εξειδικευμένες χειρουργικές μεθόδους, οι οποίες μπορεί να συνεπάγονται μεγάλη απώλεια αίματος, ενώ πιθανή θεωρείται επίσης και η εμβρυϊκή απώλεια.^{21,22}

Στα προχωρημένα στάδια της νόσου (IIB, III και IV) οι περισσότεροι από τους ερευνητές θεωρούν απαραίτητη την άμεση έναρξη της θεραπευτικής αντιμετώπισης του καρκίνου με χημειοθεραπεία, ακολουθούμενη από ακτινοθεραπεία. Για τις έγκυες που βρίσκονται στο IB/IIA και IIB – IVA στάδια του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας και διανύουν το πρώτο μισό τη κύησης η ενδεικνυόμενη θεραπεία είναι η ριζική υστερεκτομή και επικουρική χημειοακτινοθεραπεία.²³ Ο Duarte και οι συνεργάτες του αναλύοντας τα αποτελέσματα πρόσφατης μελέτης τους έδειξαν ότι ο συνδυασμός χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας έχει οδηγήσει σε μια αύξηση της τάξης του 12% της πενταετούς επιβίωσης σε σχέση με τη χρήση της ακτινοθεραπείας ως μονοθεραπεία.²⁴ Για τις περιπτώσεις εκείνες που η διάγνωση του καρκίνου γίνεται στο δεύτερο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, μετά από

την πνευμονική ωρίμανση του εμβρύου συστήνεται καισαρική τομή η οποία πρέπει να ακολουθείται από την εφαρμογή χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας. Παρόμοια, η εκτέλεση καισαρικής τομής σε συνδυασμό με ακτινοχημειοθεραπεία έχει θέση σε τελειόμηνες εγκυμοσύνες επί ώριμων εμβρύων.¹⁵

Γενικά, η χημειοθεραπεία θα πρέπει να μετατίθεται για το δεύτερο ή το τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης. Η χρήση των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων αντενδείκνυται στο πρώτο τρίμηνο. Από τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα η Cisplatin έχει αποδειχθεί ως η πλέον αποτελεσματική στην αντιμετώπιση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας κατά τη διάρκεια του δεύτερου και του τρίτου τριμήνου της κύησης.²⁵ Εναλλακτική χημειοθεραπευτική επιλογή με καλά αποτελέσματα, αλλά λιγότερο ασφαλής θα μπορούσε να αποτελέσει η χορήγηση Paclitaxel – Carboplatin.^{26,27} Παρόλα αυτά, η έκλυση πρόωρου τοκετού, η προεκλαμψία, η καθυστέρηση της ενδομήτριας ανάπτυξης του εμβρύου και η παροδική λευκοπενία του νεογνού συμπεριλαμβάνονται στις πιθανές επιπλοκές μετά από τη χορήγηση χημειοθεραπευτικών φαρμάκων σε έγκυες που διανύουν το δεύτερο ή το τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης.^{28,29} Συχνά η χορήγηση των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων συνοδεύεται από τους αυξητικούς παράγοντες οι οποίοι επιτελούν αιματολογική υποστήριξη των ασθενών που βρίσκονται υπό χημειοθεραπεία για την αντιμετώπιση του καρκίνου κατά την κύηση.³⁰ Αντίθετα, η ακτινοθεραπεία ως συμπληρωματική θεραπεία της χειρουργικής επέμβασης ή της χημειοθεραπείας θα πρέπει να αναβάλλεται για το διάστημα μετά τον τοκετό, για το λόγο ότι οι δόσεις της ακτινοβολίας που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας είναι πολύ υψηλότερες από εκείνες που χρησιμοποιούνται στη διαγνωστική ακτινολογία, με αποτέλεσμα το έμβρυο να εκτίθεται σε σημαντικό κίνδυνο.³¹ Η διακοπή της εγκυμοσύνης στο πρώτο τρίμηνο θεωρείται ότι δεν επηρεάζει προς το καλύτερο την πρόγνωση της νόσου. Σε κάθε περίπτωση όμως το ζευγάρι θα πρέπει να ενημερώνεται σχετικά με τους θεραπευτικούς χειρισμούς που απαιτούνται μετά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης και τους κινδύνους που απορρέουν από αυτούς. Η εκλεκτική διακοπή της κύησης έχει ένδειξη μόνο για τις έγκυες εκείνες που διανύουν το

πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης και βρίσκονται στο τελικό στάδιο της νόσου.²³

Η καταλληλότερη επιλογή του χρόνου και του τρόπου αποπεράτωσης του τοκετού σε έγκυες με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας εξαρτάται κυρίως από την παρουσία ή όχι επιπλοκών της νόσου. Σε περίπτωση ενδομήτριας ασφυξίας του εμβρύου επιβάλλεται η άμεση πρόκληση του τοκετού με όλες τις πιθανές σοβαρές συνέπειες που συνεπάγεται η προωρότητα. Σε ασυμπτωματικές μορφές της νόσου και όταν δεν υπάρχουν σημεία εμβρυϊκής δυσχέρειας ο τοκετός προτιμάται κατά το δυνατόν προς το τέρμα της κύησης, και σε κάθε περίπτωση μετά από την επίτευξη της πνευμονικής ωρίμανσης του εμβρύου. Η επιλογή του καταλληλότερου τρόπου του τοκετού έχει αποτελέσει αντικείμενο αντιπαράθεσης και διχογνωμίας στη σύγχρονη μαιευτική κλινική πράξη. Σύμφωνα με πολλούς ερευνητές οι γυναίκες αυτές μπορούν να γεννήσουν φυσιολογικά, ενώ άλλοι προτείνουν προγραμματισμένη καισαρική τομή. Οι περισσότεροι πάντως συμφωνούν ότι ο φυσιολογικός τοκετός μέσω ενός τραχήλου, όπου έχει εντοπισθεί κακοήθεια δεν αυξάνει την εξάπλωση της νόσου, αλλά μπορεί να προκαλέσει βαριά αιμορραγία απειλητική για τη ζωή της ασθενούς, εκτεταμένες ρήξεις στον πυελογεννητικό σωλήνα ή και ακόμη να συντελέσει στην εμφύτευση κακοήθων ιστών ή κυττάρων στην περιοχή της περινεοτομίας.⁴

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ

Ως «καρκίνος του μαστού κατά την κύηση» ορίζεται η εκδήλωση της νόσου σε έγκυες γυναίκες ή ακόμη και στο διάστημα έως και ένα έτος μετά τον τοκετό.³² Ο καρκίνος του μαστού κατά την κύηση είναι πιο σπάνιος από το κακόηθες μελάνωμα και συχνότερος από τον καρκίνο των ωοθηκών. Γενικά, η συχνότητα εμφάνισης του καρκίνου του μαστού κατά την κύηση εκτιμάται ότι αφορά περίπου σε 1:3000 εγκυμοσύνες.³³ Ο Abenhaim και οι συνεργάτες του αναλύοντας τα αποτελέσματα νεότερης μελέτης τους έδειξαν ότι η επίπτωση του καρκίνου του μαστού κατά την κύηση αφορά σε 6.5 περιπτώσεις ανά 100000 γεννήσεις.³⁴ Επίσης, με βάση τα νεότερα βιβλιογραφικά δεδομένα εκτιμάται ότι αναμένεται αύξηση της συχνότητας

του καρκίνου του μαστού λόγω της καθυστερημένης έναρξης του θηλασμού στις νεότερες γυναίκες, ενώ σύμφωνα με κάποιες μελέτες οι γυναίκες που φέρουν το γονίδιο BRCA₁ και BRCA₂, καθώς και εκείνες με οικογενειακό ιστορικό κινδυνεύουν περισσότερο να αναπτύξουν καρκίνο του μαστού κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.^{35,36}

Στις βασικές αρχές αντιμετώπισης του καρκίνου του μαστού κατά την κύηση περιλαμβάνονται η συστηματική παρακολούθηση της εγκύου, η συνεχής εκτίμηση της κατάστασης του εμβρύου, η χειρουργική αντιμετώπιση της νόσου, η χημειοθεραπεία, η ακτινοθεραπεία και η ορμονοθεραπεία, όπως φαίνονται και στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 2). Οι ασθενείς με καρκίνο του μαστού στη διάρκεια της εγκυμοσύνης θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά σε ειδικά οργανωμένα κέντρα από εξειδικευμένη ομάδα γιατρών που θα πρέπει να περιλαμβάνει μαιευτήρα – γυναικολόγο, μαστολόγο, ογκολόγο, κυτταρολόγο, ακτινολόγο, ακτινοθεραπευτή και νεογνολόγο. Η αρχική ενδεδειγμένη σύγχρονη θεραπευτική προσέγγιση του καρκίνου του μαστού στη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι η χειρουργική θεραπεία. Η επέμβαση διατήρησης του μαστού, αλλά και η μαστεκτομή και ο μασχαλιαίος λεμφαδενικός καθαρισμός μπορούν να

Πίνακας 2. Σύγχρονη θεραπευτική προσέγγιση του καρκίνου του μαστού κατά την κύηση.

- Συστηματική παρακολούθηση της εγκύου
- Συνεχής εκτίμηση του εμβρύου
 - βιομετρία
 - μέτρηση όγκου αμνιακού υγρού
 - Doppler ομφαλικών αγγείων
 - NST
- Χειρουργική θεραπεία
 - ογκεκτομή
 - μαστεκτομή
 - λεμφαδεκτομή
 - βιοψία λεμφαδένα φρουρού
- Χημειοθεραπεία
- Ακτινοθεραπεία
- Στοχευμένη θεραπεία
- Ορμονική θεραπεία
- Αυξητικοί παράγοντες
- Διακοπή της κύησης

πραγματοποιηθούν με ασφάλεια σε όλα τα τρίμηνα της εγκυμοσύνης, χωρίς σημαντικές επιπλοκές.³⁷ Ο αυξημένος κίνδυνος έκλυσης πρόωρου τοκετού, ο κίνδυνος ενδομήτριας καθυστέρησης της ανάπτυξης του εμβρύου και η αύξηση της νεογνικής θνησιμότητας, χωρίς αύξηση των συγγενών ανωμαλιών του εμβρύου αποτελούν τις κυριότερες από τις επιπλοκές της χειρουργικής θεραπείας για την αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού κατά την κύηση.^{38,39} Η βιοψία του λεμφαδένα φρουρού δεν αποτελεί απόλυτη ένδειξη, όχι μόνο επειδή δεν είναι εύκολη ως τεχνική, αλλά κυρίως για το λόγο ότι η νόσος κατά την κύηση εκδηλώνεται σε προχωρημένο στάδιο κατά το οποίο έχουν προσβληθεί οι λεμφαδένες.⁴⁰ Αντίθετα, η ακτινοθεραπεία ως συμπληρωματική θεραπεία της χειρουργικής επέμβασης θα πρέπει να αναβάλλεται για το διάστημα μετά τον τοκετό, για το λόγο ότι οι δόσεις της ακτινοβολίας που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού, όπως και για την αντιμετώπιση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας είναι πολύ υψηλότερες από εκείνες που χρησιμοποιούνται στη διαγνωστική ακτινολογία.^{41,42}

Η χημειοθεραπεία θα πρέπει να μετατίθεται για το δεύτερο ή το τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης. Η χρήση χημειοθεραπευτικών φαρμάκων στο πρώτο τρίμηνο έχει συσχετισθεί με σημαντικά αυξημένο κίνδυνο αυτόματης αποβολής του εμβρύου και συγγενών διαπλαστικών ανωμαλιών στο νεογνό.^{43,44} Οι εμβρυικοί θάνατοι ή οι ανωμαλίες διάπλασης του εμβρύου δεν είναι συχνοί από την εφαρμογή χημειοθεραπείας μετά από το πρώτο τρίμηνο της κύησης. Παρόλα αυτά, η έκλυση πρόωρου τοκετού, η προεκλαμψία, η καθυστέρηση της ενδομήτριας ανάπτυξης του εμβρύου και η παροδική λευκοπενία του νεογνού συμπεριλαμβάνονται στις πιθανές επιπλοκές μετά από τη χορήγηση χημειοθεραπευτικών φαρμάκων σε έγκυες που διανύουν το δεύτερο ή το τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης.^{45,46} Επιπλέον, η υπογονιμότητα ως αποτέλεσμα βλάβης των γονάδων, τα αυξημένα ποσοστά κακοήθειας και τα αυξημένα ποσοστά τερατογένεσης σε μελλοντικές γενεές μπορούν να θεωρηθούν απώτερες επιπτώσεις από τη χρήση της χημειοθεραπείας, για την απόδειξη των οποίων όμως απαιτείται περαιτέρω επιστημονική έρευνα σε πειραματικό και κλινικό επίπεδο.⁴⁷ Η χρήση των στοχευμένων

θεραπειών και της επικουρικής ορμονοθεραπείας δεν έχει γίνει ακόμη αποδεκτή για την αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού στην εγκυμοσύνη. Η χορήγηση της ταμοξιφαίνης έχει ενοχοποιηθεί για τερατογένεση, και ως εκ τούτου θεωρείται φρόνιμο να καθυστερήσει μέχρι το τέλος της εγκυμοσύνης.^{48,49} Παρόμοια, η χορήγηση στοχευμένης θεραπείας (trastuzumab) δεν μπορεί με ασφάλεια να συστηθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.⁵⁰⁻⁵²

Τέλος, η διακοπή της κύησης στο πρώτο τρίμηνο, σε αντίθεση με παλαιότερες απόψεις κατά τις οποίες πιστευόταν ότι συμβάλλει σ' βελτίωση της νόσου, σήμερα θεωρείται ότι δεν επηρεάζει προς το καλύτερο την πρόγνωση του καρκίνου του μαστού κατά την κύηση. Η εκλεκτική διακοπή της κύησης έχει ένδειξη μόνο για τις έγκυες εκείνες που διανύουν το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης και βρίσκονται στο τελικό στάδιο της νόσου.⁵³

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ

Ο καρκίνος των ωοθηκών είναι ένας από τους σπανιότερα απαντώμενους καρκίνους κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και, όπως ήδη προαναφέρθηκε εκτιμάται ότι αφορά σε 1:10000 έως 1:100000 κύησεις. Κατά άλλους συγγραφείς ο καρκίνος των ωοθηκών στην εγκυμοσύνη είναι συχνότερος, με συχνότητα εμφάνισης η οποία υπολογίζεται ότι αφορά σε 1:10000 έως 1:50000 εγκυμοσύνες,^{54,55} και με επίπτωση η οποία εκτιμάται περίπου σε 0.01798 – 0.115 περιπτώσεις κάθε 1000 κύησεις.^{56,57} Ο πιο συχνός κακοήθης όγκος των ωοθηκών που διαγιγνώσκεται κατά την εγκυμοσύνη είναι το επιθηλιακό καρκίνωμα. Ο επιθηλιακός καρκίνος της ωοθήκης εκτιμάται ότι απαντάται σε 1:12000 έως 1:50000 εγκυμοσύνες.⁵⁸ Ακολουθούν σε συχνότητα το δυσγερίνωμα και το κακόηθες τεράτωμα.⁵⁹

Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης στην περίπτωση που αποφασισθεί χειρουργική θεραπεία, η κύηση θα πρέπει να τερματισθεί, καθώς απαιτείται η εκτέλεση υστερεκτομίας. Αυτή η θεραπεία αποτελεί την πιο διαδεδομένη προσέγγιση για το στάδιο III του επιθηλιακού καρκίνου των ωοθηκών που έχει διαγνωσθεί κατά τη διάρκεια του πρώτου ή του δεύτερου τριμήνου της κύησης.⁵⁸ Στην πλειονότητα των περιπτώσεων

που έχουν περιγραφεί στη διεθνή βιβλιογραφία,^{60,61} απαιτήθηκε η διακοπή της εγκυμοσύνης.

Στους κακοήθεις όγκους των ωοθηκών συνήθως είναι απαραίτητη η εφαρμογή χημειοθεραπείας. Ο κίνδυνος συγγενών εμβρυικών ανωμαλιών ή απώλειας του εμβρύου σαν συνέπειες από την εφαρμογή της χημειοθεραπείας είναι πολύ υψηλός κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου, και ειδικότερα μεταξύ της 2^{ης} και της 8^{ης} εβδομάδας της κύησης. Για τον λόγο αυτό η σκέψη για καθυστέρηση της θεραπείας θα πρέπει να αποτελεί πρωταρχικό θέμα συζήτησης των θεραπόντων ιατρών με την ασθενή και το οικείο περιβάλλον της.⁶²

Η θεραπεία της νόσου κατά τη διάρκεια του δεύτερου και του τρίτου τριμήνου της κύησης θα πρέπει να ακολουθεί τις κατευθυντήριες οδηγίες για τον επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών, επειδή στις περισσότερες των περιπτώσεων δεν επηρεάζεται το έμβρυο. Σύσταση για πρόκληση πρόωρου τοκετού συνήθως δεν χρειάζεται να γίνει όταν ο καρκίνος ελέγχεται με τη χημειοθεραπεία, όμως ο τοκετός θα πρέπει να πραγματοποιηθεί κατά τη διάρκεια της μη ουδετεροπενικής περιόδου της νόσου.⁶³⁻⁶⁶

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΑΙΔΟΙΟΥ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ

Ο καρκίνος του αιδοίου κατά την εγκυμοσύνη είναι πολύ σπάνιος. Η συστηματική έρευνα και επεξεργασία των βιβλιογραφικών δεδομένων από το 1940 έως το 2000 κατέγραψε 24 περιπτώσεις καρκινώματος του αιδοίου που διαγνώστηκαν και αντιμετωπίστηκαν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.⁶⁷ Ο καρκίνος του αιδοίου υπολογίζεται ότι αφορά περίπου στο 4% του συνόλου των καρκίνων του γεννητικού σωλήνα και συνήθως εμφανίζεται σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων προέρχεται από πλακώδη κύτταρα, χωρίς όμως να αποκλείονται και τα σαρκώματα.⁶⁸

Γενικά, ο καρκίνος του αιδοίου αποτελεί αληθινή πρόκληση στη σύγχρονη μαιευτική κλινική πράξη, την οποία καλείται να αντιμετωπίσει ο σύγχρονος μαιευτήρας – γυναικολόγος σε συνεργασία με ιατρούς άλλων ειδικοτήτων σε καλά οργανωμένα κέντρα. Η αντιμετώπιση του καρκίνου του αιδοίου στις έγκυες είναι δύσκολη και εξαρτάται από το στάδιο της νόσου, την εντόπιση της βλάβης και από την ηλικία

της εγκυμοσύνης.⁶⁹ Το καρκίνωμα του αιδοίου στην εγκυμοσύνη συνήθως διαγιγνώσκεται στο στάδιο I ή στο στάδιο II. Η ριζική χειρουργική αντιμετώπιση αποτελεί την ενδεδειγμένη αρχική θεραπεία κατά τη διάρκεια του πρώτου και του δεύτερου τριμήνου της εγκυμοσύνης.⁷⁰

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟΥ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ

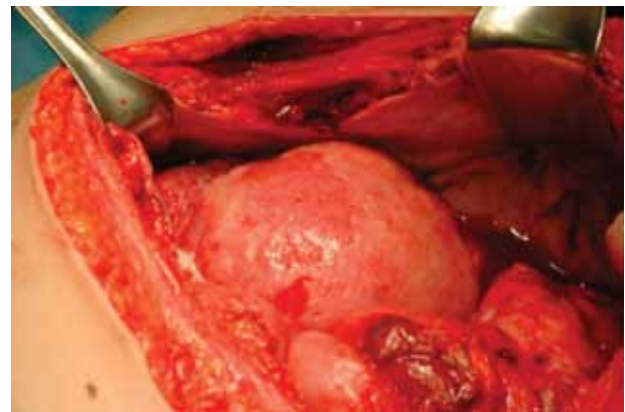
Η συνύπαρξη του καρκίνου του ενδομητρίου με την εγκυμοσύνη είναι εξαιρετικά σπάνια. Μόνο μεμονωμένες περιπτώσεις έχουν περιγραφεί μέχρι σήμερα στη διεθνή βιβλιογραφία. Πρόσφατα, το 2010 ο Amant και οι συνεργάτες του περιέγραψαν περίπτωση εγκύου η οποία διανύοντας τη 15^η εβδομάδα της εγκυμοσύνης διαγνώστηκε με σάρκωμα της μήτρας, όπως φαίνεται και στην παρακάτω εικόνα (Εικόνα 1). Πρόκειται για το πρώτο περιστατικό transperitoneal high – grade endometrial stromal sarcoma (ESS) σχετιζόμενο με εγκυμοσύνη.⁷¹

DECLARATION OF CONFLICTING INTERESTS

The author declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

FUNDING

The author received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.



Εικόνα 1. Σάρκωμα μήτρας στην εγκυμοσύνη.⁷¹

REFERENCES

1. Pariyar J, Shrestha B, Rauniyar BP, et al. Cancer with pregnancy in a cancer hospital. *J Nepal Health Res Counc* 2012; 10:224–228.
2. Lee YY, Roberts CL, Young J, Dobbins T. Using hospital discharge data to identify incident pregnancy – associated cancers: a validation study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2013; 13:37.
3. Lee YY, Roberts CL, Dobbins T, et al. Incidence and outcomes of pregnancy – associated cancer in Australia, 1994–2008: a population – based linkage study. *BJOG* 2012; 119:1572–1582.
4. Gonçalves CV, Duarte G, Costa JS, et al. Diagnosis and treatment of cervical cancer during pregnancy. *Sao Paulo Med J* 2009; 127:359–365.
5. Pavlidis NA. Coexistence of pregnancy and malignancy. *Oncologist* 2002; 7:279–287.
6. Pereg D, Koren G, Lishner M. Cancer in pregnancy: gaps, challenges and solutions. *Cancer Treat Rev* 2008; 34:302–312.
7. Hoellen F, Reibke R, Hornemann K, et al. Cancer in pregnancy. Part I: basic diagnostic and therapeutic principles and treatment of gynecological malignancies. *Arch Gynecol Obstet* 2012; 285:195–205.
8. Smith LH, Dalrymple JL, Leiserowitz GS, Damelsen B, Gilbert WM. Obstetrical deliveries associated with maternal malignancy in California, 1992 through 1997. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184:1504–1512.
9. Smith LH, Danielsen B, Allen ME, Cress R. Cancer associated with obstetric delivery: results of linkage with the California cancer registry. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189:1128–1135.
10. Λώλης ΔΕ. Εγκυμοσύνη και καρκίνος. Δεδομένα, προβληματισμοί και θεραπευτικές προσεγγίσεις. Στο: Λώλης ΔΕ. Γυναικολογία και Μαιευτική, τόμος Β, 2η Έκδοση. Αθήνα, Επιστημονικές Εκδόσεις Παριζιάνου 2004, σελ. 523.
11. da Fonseca AJ, Dalla-Benetta AC, Ferreira LP, Martins CR, Lins CD. Neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery in pregnant patient with invasive cervical cancer: case report and literature review. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2011; 33:43–48.
12. Takushi M, Moromizato H, Sakumoto K, Kanazawa K. Management of invasive carcinoma of the uterine cervix associated with pregnancy: outcome of intentional delay in treatment. *Gynecol Oncol* 2002; 87:185–189.
13. Charkviani L, Charkviani T, Natenadze N, Tsitsishvili Z. Cervical carcinoma and pregnancy. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2003; 30:19–22.
14. Jacobs IA, Chang CK, Salti GI. Coexistence of pregnancy and cancer. *Am Surg* 2004; 70:1025–1029.
15. Simcock B, Shafi M. Invasive cancer of the cervix. *Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine*. 2007; 176:181–187. Available from: [http://www.obstetrics-gynaecology-journal.com/article/S1751-7214\(07\)00080-2/abstract](http://www.obstetrics-gynaecology-journal.com/article/S1751-7214(07)00080-2/abstract). Accessed in 2009 (Nov 25).
16. Benedet JL, Bender H, Jones H 3rd, Ngan HY, Pecorelli S. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynaecol Obstet* 2000; 70:209–262.
17. Pentheroudakis G, Orecchia R, Hoekstra HJ, Pavlidis N; ESMO Guidelines Working Group. Cancer, fertility and pregnancy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Am Oncol* 2010; 21:266–273.
18. Hertel H, Possover M, Kühne-Heid R, et al. Laparoscopic lymph node staging of cervical cancer in the 19th week of pregnancy. A case report. *Surg Endosc* 2001; 15:324.
19. Hogg R, Ungar L, Hazslinszky P. Radical hysterectomy for cervical carcinoma in pregnant women – a case of deciduas mimicking metastatic carcinoma in pelvic lymph nodes. *Eur J Gynaecol Oncol* 2005; 26:499–500.
20. Alouini S, Rida K, Mathevet P. Cervical cancer complicating pregnancy: implications of laparoscopic lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 2008; 108:472–477.
21. Ungár L, Smith JR, Pálfalvi L, Del Priore G. Abdominal radical trachelectomy during pregnancy to preserve pregnancy and fertility. *Obstet Gynecol* 2006; 108:811–814.
22. Van de Nieuwenhof HP, van Ham MA, Lotgering FK, Massuger LF. First case of vaginal radical trachelectomy in a pregnant patient. *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18:1381–1385.
23. Germann N, Haie-Meder C, Morice P, et al. Management and clinical outcomes of pregnant patients with invasive cervical cancer. *Ann Oncol* 2005; 16:397–402.
24. Duarte G, Cunha SP, Mauad Filho F, et al, editores. *Protocolos de condutas em gestação de alto risco*. Ribeirão Preto: FUNPEC; 2003; p. 71-85.
25. Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, Bartsch R. Platinum derivatives during pregnancy in cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2013; 121:337–43.
26. Moore KN, Herzog TJ, Lewin S, et al. A comparison of cisplatin and carboplatin/paclitaxel in stage IVB, recurrent or persistent cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2007; 105:299–303.

27. Mori T, Hosokawa K, Kinoshita Y, Watanabe A, Honjo H. Neoadjuvant chemotherapy with weekly carboplatin and paclitaxel for locally advanced cervical carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18:85–89.
28. Hahn KM, Johnson PH, Gordon N, et al. Treatment of pregnant breast cancer patients and outcomes of children exposed to chemotherapy in utero. *Cancer* 2006; 107:1219–1126.
29. Gwyn K. Children exposed to chemotherapy in utero. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005; 34:69–71.
30. Amant F, Van Calsteren K, Halaska MJ, et al. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines of an international consensus meeting. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19:S1–12.
31. Avilés A, Neri N. Haematological malignancies and pregnancy: a final report of 84 children who received chemotherapy in utero. *Clin Lymphoma* 2001; 2:173–177.
32. Keinan-Boker L, Lerner-Geva L, Kaufman B, Meirou D. Pregnancy – associated breast cancer. *Isr Med Assoc J* 2008; 10:722–727.
33. Eisenbrand MC, Wight E, Guth U, Zanetti-Dallenbach R. Pregnancy – associated breast cancer. *Ther Umsch* 2008; 65:223–229.
34. Abenhaim HA, Azoulay L, Holcroft CA, Bure LA, Assayag J, Benjamin A. Incidence, risk factors, and obstetrical outcomes of women with breast cancer in pregnancy. *Breast J* 2012; 18:564–568.
35. Loman N, Johannsson O, Kristoffersson U, Olsson H, Borg A. Family history of breast and ovarian cancers and BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based series of early-onset breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:1215–1223.
36. Samphao S, Wheeler AJ, Rafferty E, et al. Diagnosis of breast cancer in women age 40 and younger: delays in diagnosis result from underuse of genetic testing and breast imaging. *Am J Surg* 2009; 198:538–543.
37. Spanheimer PM, Graham MM, Sugg SL, Scott-Conner CE, Weigel RJ. Measurement of uterine radiation exposure from lymphoscintigraphy indicates safety of sentinel lymph node biopsy during pregnancy. *Ann Surg Oncol* 2009; 16:1143–1147.
38. Mazze RI, Kallen B. Reproductive outcome after anesthesia and operation during pregnancy: a registry study of 5405 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:1178–1185.
39. Sanson BJ, Lensing AW, Prins MH, et al. Safety of lowmolecular – weight heparin in pregnancy: a systematic review. *Thromb Haemost* 1999; 81:668–672.
40. Ring AE, Smith IE, Jones A, Shannon C, Galani E, Elis PA. Chemotherapy for breast cancer during pregnancy: an 18-year experience from London teaching hospitals. *J Clin Oncol* 2005; 23:4192–4197.
41. Ruo Redda MG, Verna R, Guarneri A, Sannazari GL. Timing of radiotherapy in breast cancer conserving treatment. *Cancer Treat Rev* 2002; 28:5–10.
42. Tsoutsou PG, Koukourakis MI, Azria D, Belkacemi Y. Optimal timing for adjuvant radiation therapy in breast cancer: a comprehensive review and perspectives. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009; 71:102–116.
43. Amant F, Deckers S, Van Calsteren K, et al. Breast cancer in pregnancy: Recommendations of an international consensus meeting. *Eur J Cancer* 2010; 46:3158–3168.
44. Loibl S, Han SN, von Minckwitz G, et al. Treatment of breast cancer during pregnancy: an observational study. *Lancet Oncol* 2012; 13:887–896.
45. Hahn KM, Johnson PH, Gordon N, et al. Treatment of pregnant breast cancer patients and outcomes of children exposed to chemotherapy in utero. *Cancer* 2006; 107:1219–1126.
46. Gwyn K. Children exposed to chemotherapy in utero. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005; 34:69–71.
47. German Breast Group. GBG-29: Breast cancer in pregnancy. Prospective register study for the diagnosis and treatment of breast cancer in pregnancy. Accessed: 22 December 2004, www.germanbreastgroup.de/pregnancy
48. Isaacs RJ, Hunter W, Clark K. Tamoxifen as systemic treatment of advanced breast cancer during pregnancy – case report and literature review. *Gynecol Oncol* 2001; 80:405–408.
49. Berger JC, Clericuzio CL. Pierre Robin sequence associated with first trimester fetal tamoxifen exposure. *Am J Med Genet A* 2008; 146:2141–2144.
50. Watson WJ. Herceptin (trastuzumab) therapy during pregnancy: association with reversible anhydramnios. *Obstet Gynecol* 2005; 105:642–643.
51. Mir O, Berveiller P, Ropert S, et al. Emerging therapeutic options for breast cancer chemotherapy during pregnancy. *Ann Oncol* 2008; 19:607–613.
52. Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, Papadimitriou CA, Dimopoulos MA, Bartsch R. Trastuzumab administration during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 137:349–357.
53. McGrath SE, Ring A. Chemotherapy for breast cancer in pregnancy: evidence and guidance for oncologists. *Ther Adv Med Oncol* 2011; 3:73–83.
54. Betson JR, Golden ML. Primary carcinoma of the

- ovary coexisting with pregnancy. *Obstet Gynecol* 1958; 12:589–595.
55. Modares Gilani M, Karimi Zarchi M, Behtash N, Ghaemmaghami F, Mousavi AS, Behnamfar F. Preservation of pregnancy in a patient with advanced ovarian cancer at 20 weeks of gestation: case report and literature review. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17:1140–1143.
 56. Machado F, Vegas C, Leon J, et al. Ovarian cancer during pregnancy: analysis of 15 cases. *Gynecol Oncol* 2007; 105:446–450.
 57. Behtash N, Zarchi MK, Gilani MM, Ghaemmaghami F, Mousavi A, Ghotbizadeh F. Ovarian carcinoma associated with pregnancy: a clinicopathologic analysis of 23 cases and review of the literature. *BMC Pregnancy Childbirth* 2008; 8:1–7.
 58. Palmer J, Vatish M, Tidy J. Epithelial ovarian cancer in pregnancy: a review of the literature. *BJOG* 2009; 116:480–491.
 59. Leiserowitz GS, Xing G, Cress R, Brahmabhatt B, Dalrymple JL, Smith LH. Adnexal masses in pregnancy: how often are they malignant? *Gynecol Oncol* 2006; 101:315–321.
 60. Schmeler KM, Mayo-Smith WW, Peipert JF, Weitzen S, Manuel MD, Gordinier ME. Adnexal masses in pregnancy: surgery compared with observation. *Obstet Gynecol* 2005; 105:1098–1093.
 61. Vergote I, Trope CG, Amant F, et al, for the European Organization for Research and Treatment of Cancer – Gynaecological Cancer Group and NCIC Clinical Trials Group. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 2010; 363:943–953.
 62. Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol* 2004; 5:283–291.
 63. Bader AA, Petru E, Winter R. Long-term follow-up after neoadjuvant chemotherapy for high-risk cervical cancer during pregnancy. *Gynecol Oncol* 2007; 105:269–272.
 64. Karam A, Feldman N, Holschneider CH. Neoadjuvant cisplatin and radical cesarean hysterectomy for cervical cancer in pregnancy. *Nat Clin Pract Oncol* 2007; 4:375–380.
 65. Chun KC, Kim DY, Kim JH, Kim YM, Kim YT, Nam JH. Neoadjuvant chemotherapy with paclitaxel plus platinum followed by radical surgery in early cervical cancer during pregnancy: three case reports. *Jpn J Clin Oncol* 2010; 40:694–698.
 66. Doi D, Boh Y, Konishi H, Asakura H, Takeshita T. Combined chemotherapy with paclitaxel and carboplatin for mucinous cystadenocarcinoma of the ovary during pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2009; 280:633–636.
 67. Zutshi Vijay, Mehta Sumita, Sachdeva Poonam, Khara Nidhi, Gandhi Gauri, Batra Swaraj. Squamous cell carcinoma of the vulva in pregnancy: case report and review of literature. *J Obstet Gynecol India* 2007; 4:356–357.
 68. Berek JS, Hacker NF. Vulvar Cancer, In: *Practical Gynecologic Oncology*, Third edition, Williams and Wilkins, pp. 553–597, 2000.
 69. Couvreur-Dif D, Lhomme C, Querleu D, Castaigne D, Verhaeghe Y. Cancer of the vulva and pregnancy: two cases and review of the literature. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2003; 32:46–50.
 70. Moore DH, Fowler WC, Currie JL, Walton LA. Case report: squamous cell carcinoma of the vulva in pregnancy. *Gynecol Oncol* 1991; 41:74–77.
 71. Amant F, Van Calsteren K, Debiec-Rychter M, et al. High – grade endometrial stromal sarcoma presenting in a 28-year-old woman during pregnancy: a case report. *J Med Case Rep* 2010; 4:243.

Ανασκόπηση
Review

Χρόνια τραυματική εγκεφαλοπάθεια

Chronic Traumatic Encephalopathy

ABSTRACT

Chronic Traumatic Encephalopathy

Symeon Naoum

116 Combat Wing Health Service, Araxos

*Sports-related concussion has gained increased attention, due to media coverage of several well-known athletes who have died from consequences of chronic traumatic encephalopathy (CTE). Chronic traumatic encephalopathy was first described by as a syndrome seen in boxers who had experienced significant head trauma from repeated blows. The classic symptoms of impaired cognition, mood, behavior, and motor skills also have been reported in professional football players, and the histopathological findings of CTE were first reported in a former National Football League (NFL) player. These findings were similar to Alzheimer's disease in some ways but differed in critical areas such as a predominance of tau protein deposition over amyloid. The pathophysiology is still unknown but involves a history of repeated concussive and subconcussive blows and then a lag period before CTE symptoms become evident. The involvement of excitotoxic amino acids and abnormal microglial activation remain speculative. Early identification and prevention of this disease by reducing repeated blows to the head has become a critical focus of current research. *Ach Iatrike* 2018; 37:54-62.*

Key words: Chronic traumatic encephalopathy, competition, prevention of chronic traumatic encephalopathy, sports

Correspondence: Symeon Naoum, Andrea Embirikou 37A, Patras 26335, Achaia, Greece; Tel.: +30 6947745476, e-mail: eon@gmail.com

Submitted 16-4-18, revision accepted 26-4-2018

Συμείων Ναούμ

Στρατιωτικός Ιατρός
Υγειονομική Υπηρεσία 116 Πτέρυγα Μάχης, Άραξος

Αλληλογραφία:

Ναούμ Συμείων, Στρατιωτικός Ιατρός
Υγειονομική Υπηρεσία 116 Πτέρυγα μάχης, Άραξος
Ανδρέα Εμπειρικού 37Α Πάτρα, Τ.Κ. 26335, Κινητό:
6947745476, e-mail: naoumsimeon@gmail.com

Υποβλήθηκε 16-4-2018
Αναθεωρημένη έγινε δεκτή 26-4-2018

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στη σημερινή εποχή, η κατανόηση των μηχανισμών που σχετίζονται με τις μακροπρόθεσμες επιπτώσεις των επαναλαμβανόμενων σχετιζόμενων με τον αθλητισμό τραυματισμών στο κεφάλι, μόλις πρόσφατα κέρδισε σημαντική ευαισθητοποίηση του κοινού πληθυσμού και γενικό συμφέρον. Μεγάλο μέρος της προσοχής των μέσων ενημέρωσης έχει επικεντρωθεί στη χρόνια τραυματική εγκεφαλοπάθεια (ΧΤΕ), η οποία μπορεί να οφείλεται σε πολλαπλές εγκεφαλικές διασεισεις και/ή υποσυνείδητα χτυπήματα με αποτέλεσμα μια νευροεκφυλιστική διαδικασία που εμφανίζεται με μερικούς τρόπους κλινικά και ιστοπαθολογικά να

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η διάσειση που σχετίζεται με τον αθλητισμό έχει αποκτήσει μεγαλύτερη προβολή, εν μέρει λόγω της κάλυψης των μέσων ενημέρωσης από διάφορους γνωστούς αθλητές οι οποίοι έχουν πεθάνει από τις συνέπειες της χρόνιας τραυματικής εγκεφαλοπάθειας (ΧΤΕ). Η χρόνια τραυματική εγκεφαλοπάθεια περιγράφηκε για πρώτη ως ένα σύνδρομο που παρατηρήθηκε σε μποξέρς που είχαν υποστεί σημαντικά τραύματα κεφαλής από επαναλαμβανόμενα χτυπήματα. Τα κλασικά συμπτώματα της διαταραχής γνώσης, διάθεσης, συμπεριφοράς και των κινητικών δεξιοτήτων έχουν επίσης αναφερθεί σε επαγγελματίες αθλητές του αμερικανικού ποδοσφαίρου και τα ιστοπαθολογικά ευρήματα της ΧΤΕ αναφέρθηκαν για πρώτη φορά σε έναν πρώην παίκτη της Εθνικής Ποδοσφαιρικής Ένωσης στις ΗΠΑ. Αυτά τα ευρήματα ήταν παρόμοια με τη νόσο του Alzheimer, αλλά διέφεραν σε κρίσιμα σημεία όπως για παράδειγμα η υπεροχή της εναπόθεσης πρωτεϊνών tau έναντι αμυλοειδούς. Η παθοφυσιολογία είναι ακόμα άγνωστη, αλλά περιλαμβάνει ένα ιστορικό επαναλαμβανόμενων ενσυνείδητων και υποσυνείδητων χτυπημάτων και στη συνέχεια μια περίοδο καθυστέρησης έως ότου εμφανιστούν τα συμπτώματα ΧΤΕ. Η εμπλοκή των διεγερτοτοξικών αμινοξέων και της μη φυσιολογικής ενεργοποίησης της μικρογλοίας παραμένει σε θεωρητικό επίπεδο. Η έγκαιρη αναγνώριση και πρόληψη αυτής της νόσου μέσω της μείωσης των επαναλαμβανόμενων χτυπημάτων στο κεφάλι έχει γίνει ένα κρίσιμο σημείο της τρέχουσας έρευνας. *Αχ Ιατρική 2018, 37:54-62.*

Λέξεις κλειδιά: Αθλητισμός, διάσειση, πρόληψη χρόνιας τραυματικής εγκεφαλοπάθειας, χρόνια τραυματική εγκεφαλοπάθεια

μοιάζει με χαρακτηριστικά που παρατηρούνται στη σχετιζόμενη με tau άνοια και την πλάγια αμυοτροφική σκλήρυνση (amyotrophic lateral sclerosis-ALS) μαζί με χαρακτηριστικά παρκινσονισμού, καθώς επίσης σχετίζεται σχεδόν πάντοτε με κατάθλιψη¹⁻⁴. Σύμφωνα με ορισμένες έρευνες, παρόλο που η υποβολή αναφορών μπορεί να είναι επταπλασιασμένη ή μεγαλύτερη, η επίπτωση των διασεισεων που σχετίζονται με τον αθλητισμό εκτιμάται ότι επηρεάζει μεταξύ πέντε έως οκτώ συμβάντων ανά 1000 ώρες αγώνα, γεγονός που μεταφράζεται σε 1,6-3,8 εκατομμύρια διασεισεις ετησίως στις Ηνωμένες Πολιτείες περίπου ή διαφορετικά το 10% όλων των τραυματισμών της κεφαλής και

του νωτιαίου μυελού^{4,7}. Η τάση αυτή παρατηρείται και σε άλλα αθλήματα επαφής, όπως το ράγκμπι, το ποδόσφαιρο, το μποξ, η πάλη, το μπάσκετ, το χόκει επί χόρτου, το βόλεϊ και το λακρός με παρόμοια υψηλά ποσοστά^{6,8}. Οι αθλήτριες γυμνασίου έχουν βρεθεί να έχουν τουλάχιστον διπλάσιο κίνδυνο διάσεισης σε σύγκριση με τους άνδρες συναθλητές τους⁴. Οι παίκτες της Εθνικής Ποδοσφαιρικής Ομάδας (National Football League-NFL) ηλικίας 30 έως 49 ετών έχουν αναπτύξει κάποιο βαθμό γνωστικής δυσλειτουργίας, άνοια, συναισθηματική αστάθεια και κατάθλιψη που αναφέρθηκαν σε ποσοστό περίπου 1,9%, που είναι περίπου 20 φορές υψηλότερος από τον ηλικιακό πληθυσμό στο ευρύ κοινό⁹. Αυτά τα συμπτώματα αναγνωρίστηκαν κλινικά ήδη από τη δεκαετία του 1920 και η κλινική αυτή εικόνα ονομάστηκε σύνδρομο «punch drunk syndrome» για να περιγράψει αυτά τα ευρήματα που παρατηρήθηκαν σε επαγγελματίες μποξέρς^{3,7}. Η διαταραχή έχει αποκτήσει πολλά ονόματα όλα αυτά τα χρόνια και τώρα ονομάζεται ΧΤΕ. Ο ακριβής μηχανισμός ανάπτυξης αυτής της κατάστασης δεν είναι ακόμα καλά κατανοητός, αν και το εύρημα του επαναλαμβανόμενου τραύματος κεφαλής είναι σταθερό. Η έρευνα σε αυτόν τον τομέα έχει εμφανίσει σημαντική αύξηση λόγω της αυξανόμενης ευαισθητοποίησης του κοινού σχετικά με τις σοβαρές μακροπρόθεσμες επιπτώσεις των διασεισεων που σχετίζονται με τον αθλητισμό και του υποσυνείδητου εγκεφαλικού τραύματος. Επί του παρόντος, η οριστική διάγνωση της ΧΤΕ βασίζεται σε μεταθανάτια εξέταση ενώ πολλές ερευνητικές προσπάθειες κατευθύνονται σε *in vivo* επιβεβαιωτικές διαγνωστικές εξετάσεις που μπορούν να βοηθήσουν στον προσδιορισμό του ποιος κινδυνεύει περισσότερο να αναπτύξει ΧΤΕ και να εντοπίσει νωρίς τη ΧΤΕ¹⁰. Η ικανότητα να εντοπίζουμε άτομα με υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης ΧΤΕ θα επιτρέψει την εφαρμογή αποτελεσματικών στρατηγικών πρόληψης ή θεραπείας ώστε να μειωθεί η επίπτωση-επιβάρυνση αυτής της διαδικασίας.

ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

Οι κλινικές εκδηλώσεις της ΧΤΕ έχουν περιγραφεί πολλές φορές στη βιβλιογραφία από τις αρχές του 20ού αιώνα¹¹. Το 1928, ο Μάρτλαν¹² εφάρμοσε τον όρο «punch drunk» για να περιγράψει τα σημάδια

και τα συμπτώματα που παρατηρούνται στους μποξέρς, ειδικά εκείνους που παρουσίασαν σημαντικό τραυματισμό στο κεφάλι. Ο Millsprau¹³ χρησιμοποίησε τον όρο «άνοια των πυγμάχων» (*de mentia pugilistica*) το 1937 για το σύνδρομο που εμφανίζει κινητικά ελλείμματα και διανοητική σύγχυση και παρατηρείται στους μποξέρς. Μέχρι τη δεκαετία του 1960, η «χρόνια τραυματική εγκεφαλοπάθεια» είχε συμπεριληφθεί και στους δύο αυτούς όρους στην περιγραφή της νευρολογικής επιδείνωσης που ακολούθησε μετά από επαναλαμβανόμενη τραυματική εγκεφαλική βλάβη (ΤΕΒ)¹⁴. Τώρα είναι κατανοητό ότι οι κλινικές εκδηλώσεις της ΧΤΕ είναι παρόμοιες με τις νευροεκφυλιστικές ασθένειες και θεωρούνται προοδευτικές. Οι ασθενείς συνήθως εμφανίζονται στο μέσο της ζωής του και αρκετά χρόνια μετά το τέλος της έκθεσής τους σε επαναλαμβανόμενα τραύματα της κεφαλής^{11,15,16}. Η εμφάνιση της ΧΤΕ είναι προγενέστερη της σποραδικής άνοιας του Alzheimer και της μετωποκροταφικής άνοιας. Τα αρχικά συμπτώματα αφορούν διαταραχές γνωστικού επιπέδου, διάθεσης και συμπεριφοράς. Αυτά περιλαμβάνουν προβλήματα βραχυπρόθεσμης μνήμης, δυσκολία στην εκτελεστική λειτουργία, κατάθλιψη ή/και απάθεια, παρορμητικότητα, συναισθηματική αστάθεια, κατάχρηση ουσιών ακόμη και αυτοκτονικές ιδέες και συμπεριφορές^{16,17}. Οι μεταγενέστερες εκδηλώσεις είναι πιο σοβαρές και προοδευτικές, όπως επιδείνωση της μνήμης, επιδείνωση της εκτελεστικής λειτουργίας, δυσκολίες ομιλίας, κινητική δυσλειτουργία όπως δυσκολία βάδισης και παρκινσονισμός και επιθετική-ευερέθιστη συμπεριφορά. Τελικά, τέτοιες σοβαρές βλάβες προκαλούν άνοια^{11,16,18}. Μία μελέτη 68 περιπτώσεων υποδεικνύει ότι η κλινική παρουσίαση του ΧΤΕ είναι μια ξεχωριστή οντότητα από τις διαταραχές και το συναισθηματικό σύνδρομο (PCS)¹⁹. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, η ΧΤΕ δεν είναι αποτέλεσμα συσσώρευσης προηγούμενων τραυματισμών, αλλά μάλλον προοδευτικής νευρωνικής δυσλειτουργίας-θανάτου νευρώνων. Έτσι, μπορεί να προκύψει σε ασθενείς που δεν είχαν προηγούμενη συμπτωματολογία¹⁶. Αυτό θα εξηγούσε την εκδήλωση των συμπτωμάτων μετά από παύση έκθεσης σε επαναλαμβανόμενη τραυματική βλάβη¹⁵. Μπορεί επίσης να προκύψει σε άτομα που είχαν πλήρη ανάλυση συμπτωμάτων μετά διάσεισης συνδρόμου (*post concussive syndrome-PCS*). Τέλος, μερικές περιπτώ-

σεις περιλαμβάνουν αλληλοεπικάλυψη, ειδικότερα δε υποβάθμιση συμπτωμάτων PCS με προοδευτικά επιδεινούμενα συμπτώματα ΧΤΕ¹⁶. Από το 2010, έχει αναφερθεί μια ασθένεια των κινητικών νευρώνων που μπορεί να σχετίζεται με τη ΧΤΕ. Αναφέρεται ως χρόνια τραυματική εγκεφαλομυελοπάθεια, περιλαμβάνοντας πολλές εκδηλώσεις: αδυναμία, συσπάσεις, ατροφία, δυσαρθρία, δυσφαγία, δυσκολίες στο βάδισμα και υπερδραστικά εν τω βάθει τενόντια αντανακλαστικά. Αυτά τα κλινικά ευρήματα συσχετίζονται με την παρουσία μίας DNA-δεσμευτικής πρωτεΐνης (TDP-43) στο νωτιαίο μυελό σε ασθενείς με ιστορικό επαναλαμβανόμενου τραυματικού εγκεφαλικού τραύματος και επιβεβαιωμένης ιστοπαθολογικά ΧΤΕ¹⁸.

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΑ

Τα παθολογικά ευρήματα στη ΧΤΕ περιλαμβάνουν ατροφία, μεγέθυνση των πλάγιων κοιλιών και τρίτης κοιλίας, στενό *cavum septum pellucidum* και ουλώδη ιστό με νευρωνική απώλεια των παρεγκεφαλιδικών αμυγδαλών. Η ατροφία είναι συνήθως μεγαλύτερη στους μετωπικούς και κροταφικούς λοβούς και ακολούθως στο βρεγματικό λοβό. Ο ινιακός λοβός έχει επηρεαστεί σε μεγάλο βαθμό. Μέσα στους κροταφικούς λοβούς, ο φλοιός, ο ιππόκαμπος και η αμυγδαλή βιώνουν τη μεγαλύτερη ατροφία, εύρημα παρόμοιο με εκείνο της νόσου Alzheimer. Τέλος, μερικές περιπτώσεις καταδεικνύουν την ωχρότητα της ουσίας nigra, παρόμοια με τη νόσο του Parkinson, και την ωχρότητα του τόξου *ceruleus*, όπως στη νόσο Alzheimer¹⁸. Το 2002,^{20,21} περιγράφηκαν για πρώτη φορά τα ιστοπαθολογικά ευρήματα της ΧΤΕ σε έναν αμερικανικό ποδοσφαιριστή. Αυτά έμοιαζαν πολύ με κάποιες από τις χαρακτηριστικές αλλαγές που παρατηρήθηκαν στη νόσο Alzheimer- γενικευμένες αποθέσεις tau με λίγα νευροϊνιδιακά πλέγματα (*neurofibrillary tangles-NFTs*) και χωρίς την παρουσία αμυλοειδών εναποθέσεων. Περαιτέρω μελέτες κατέδειξαν ότι αυτά τα υπερφωσφορυλιωμένα σωματίδια tau ήταν ταυτόσημα με αυτά που βρέθηκαν στη νόσο Alzheimer. Επίσης, το πρότυπο της παθολογοανατομίας σε ασθενείς με ΧΤΕ τυπικά χωρίστηκε σε δύο κατηγορίες: 1) εκείνων με διάχυτες πλάκες αμυλοειδούς και υπερφωσφορυλιωμένων σωματίων tau και 2) εκείνων με μόνο εκτεταμένη-άφθονη εναπόθεση tau²². Η παρουσία συγκεκριμέ-

νων γονότυπων απολιποπρωτεΐνης E (ApoE) έχει συσχετιστεί με μία από αυτές τις παθολογίες, χωρίς ωστόσο να έχει επιβεβαιωθεί αλλά μια εργασία για τη μελέτη της τραυματικής εγκεφαλοπάθειας σε περίπου 70 περιπτώσεις δεν έχει επιβεβαιώσει μέχρι στιγμής τον γενετικό δεσμό APOE^{15,22,23}. Τέλος, η TARDNA-δεσμευτική πρωτεΐνη 43 (TDP-43) έχει πρόσφατα καθιερωθεί ως η κύρια παθολογική πρωτεΐνη στη μετωποκροταφική άνοια με ή χωρίς ασθένεια κινητικού νευρώνα/ALS καθώς και σε άλλες νευροεκφυλιστικές ασθένειες, όπως η ALS, η νόσος Alzheimer, η ΧΤΕ^{18,24,25}. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, η TDP-43 μπορεί να βρεθεί στο νωτιαίο μυελό κάποιων ασθενών με ΧΤΕ, οδηγώντας σε κλινική εικόνα τύπου ALS¹⁸. Η σπουδαιότητά του έγκειται στην ικανότητά του να μεσολαβεί στην ανταπόκριση του νευρωνικού κυτταροσκελετού στην αξονική βλάβη²⁶. Μια πρόσφατη μελέτη κατέδειξε ότι ακόμη και ένα τραυματική εγκεφαλική βλάβη (Traumatic Brain Injury - TBI) θα μπορούσε να οδηγήσει τόσο σε κλινικά όσο και σε ιστοπαθολογικά ευρήματα σύμφωνα με ΧΤΕ. Σε αυτή την αναδρομική κλινική μελέτη, οι ασθενείς είχαν ταξινομηθεί σε δύο ομάδες. Η πρώτη περιλάμβανε άτομα που είχαν βιώσει μόνο ένα επεισόδιο TAB μεταξύ 1-47 ετών πριν από το θάνατο και η δεύτερη περιείχε άτομα χωρίς ιστορικό TAB. Ο μεταθανάτιος εγκεφαλικός ιστός από τον ιππόκαμπο, το μεσολόβιο, την έλικα του προσαγωγίου και τη νήσο του Reil, στη συνέχεια παρασκευάστηκε και επιστημάνθηκε με ανοσοϊστοχημική χρώση για NFT και πλάκες αμυλοειδούς βήτα. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα NFT ήταν σπάνια σε νεαρούς, μη τραυματισμένους ασθενείς, αλλά ήταν άφθονοι και διάχυτοι σε περίπου το 1/3 των ασθενών με TAB. Επιπλέον, υπήρχε μεγαλύτερη πυκνότητα πλακών αμυλοειδούς βήτα σε άτομα με TAB. Αυτά τα ευρήματα ήταν ενδεικτικά της νευροεκφυλιστικής φύσης της ΧΤΕ²⁷. Παρά τα ιστοπαθολογικά ευρήματα, ο ακριβής παθοφυσιολογικός μηχανισμός δεν έχει διευκρινιστεί. Η διαδικασία της ανοσοδιεγερτοτοξικότητας (*immunoexcitotoxicity*), η οποία είχε αποδοθεί προηγουμένως στις παθολογικές και νευροαναπτυξιακές αλλαγές στον αυτισμό και στο «σύνδρομο του πολέμου του Κόλπου» (Gulf War Syndrome), θεωρήθηκε επίσης ως πιθανή αιτιολογία της ΧΤΕ²⁸. Είχε αρχικά περιγραφεί το φαινόμενο της διεγερτοτοξικότητας ως συνέπεια της έκθεσης των

νευρώνων σε υπερβολικό εξωκυτταρικό γλουταμικό²⁹. Παρατηρήθηκε ότι το γλουταμινικό προκαλεί μια καθυστερημένη αντίδραση και τον προκύπτοντα θάνατο των νευρώνων. Περαιτέρω μελέτες κατέδειξαν ότι αυτός ο μηχανισμός περιελάμβανε δέσμευση γλουταμινικού σε υποδοχείς, προκαλώντας μαζική ενδοκυτταρική εισροή ασβεστίου και επακόλουθη ενεργοποίηση σηματοδοτικών πορειών κυτταρικού θανάτου³⁰⁻³². Μέσα στο κεντρικό νευρικό σύστημα, οι κύριες πηγές γλουταμικού είναι η μικρογλοία και τα αστροκύτταρα^{33,34}. Ο καταρράκτης που οδηγεί στον κυτταρικό θάνατο περιλαμβάνει την παραγωγή αντιδραστικών ειδών οξυγόνου, αντιδραστικά είδη αζώτου, προϊόντα υπεροξειδωσής λιπιδίων (Lipid Peroxidation Products -LPPs), προσταγλανδίνες (prostaglandins-PGs) και το νιτρικό οξείδιο ως επιρόσθετα της ενεργοποίησης της μικρογλοίας³⁵. Η ενεργοποιημένη μικρογλοία μπορεί στη συνέχεια να εκκρίνει κυτοκίνες, χημειοκίνες και PGs καθώς και ελεύθερες ρίζες, LPPs και διεγερτοτοξίνες (excitotoxins), διαιωνίζοντας έτσι τον καταρράκτη με κυκλικό και συνεργικό τρόπο³⁶⁻³⁸. Η βελτιωμένη γνώση αυτών των μηχανισμών θα μας βοηθήσει να αναπτύξουμε τεχνικές απεικόνισης που θα είναι πιο ευαίσθητες στην ανίχνευση της ΧΤΕ.

ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ

Διάφορες ακολουθίες απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού (Magnetic Resonance Imaging - MRI) έχουν αποδειχθεί πολύτιμες στη διάγνωση της ΧΤΕ. Οι λειτουργικές ακολουθίες MRI έχουν αποδειχθεί ότι βοηθούν στη διαφοροποίηση μεταξύ των διαφόρων νευροεκφυλιστικών ασθενειών, συμπεριλαμβανομένης της νόσου του Alzheimer, της άνοιας του Lewy και της μετωποκροταφικής άνοιας²². Έτσι, μπορούν επίσης να είναι αποτελεσματικές στη διάκριση της ΧΤΕ από αυτούς τους άλλους τύπους νευροεκφυλιστικών καταστάσεων. Εν τω μεταξύ, η ευαίσθητη μαγνητική τομογραφία μπορεί να εντοπίσει μικροεγκεφαλικές αιμορραγίες και μπορεί επίσης να έχει προγνωστική αξία για μακροχρόνιες εκβάσεις σε παιδιατρικές TAB³⁹. Τέλος, ο μαγνητικός συντονισμός απεικόνισης διαθλαστικής διάθλασης (diffusion tensor imaging-DTI) είναι ευαίσθητος για διάχυτη νευραξονική βλάβη. Η φασματοσκοπία μαγνητικού συντονισμού (Magnetic Resonance Spectroscopy-MRS) έχει πρόσφατα γίνει

πιο σχετική λόγω της ικανότητάς της να μετράει μη επεμβατικά τη χημεία του εγκεφάλου in vivo. Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι η TAB προκαλεί μείωση του N-ακετυλασπαρτικού, αύξηση της χολίνης (Cho), των λιπιδίων και του γλουταμικού και της γλουταμίνης. Αυτά τα ευρήματα είναι ενδεικτικά της νευρωνικής βλάβης, της βλάβης της κυτταρικής μεμβράνης και της διεγερτοτοξικής δράσης, αντίστοιχα². Μια πρόσφατη μελέτη ανέλυσε τα ευρήματα της MRS τόσο στις οξείες όσο και στις χρόνιες μετά τον τραυματισμό φάσεις σε αθλητές που είχαν υποστεί διάσειση σε σύγκριση με μη τραυματισμένους αθλητές με παρόμοια δημογραφικά στοιχεία. Οι αθλητές με διάσειση εμφάνισαν οξεία νευρομεταβολική δυσλειτουργία σε προμετωπιαίες και κινητικές φλοιικές περιοχές και ενώ υπήρξε κάποια ανάκαμψη στη χρόνια φάση, παρέμεινε ένα επίπεδο εξασθένησης στον κινητικό φλοιό⁴⁰.

ΠΡΟΛΗΨΗ

Τελικά, ο καλύτερος τρόπος για να αποφευχθεί η εμφάνιση ΧΤΕ είναι η πρόληψη του παράγοντα της διάσεισης και/ή του υψηλού όγκου εμφάνισης του υποσυνείδητου εγκεφαλικού τραύματος. Προστατευτικός εξοπλισμός και πιο αυστηροί κανόνες παιχνιδιού έχουν χρησιμοποιηθεί σε αθλήματα όπως το μποξ μετά το 1983, και αυτά πιθανότατα έχουν μειώσει σημαντικά το ποσοστό των θανατηφόρων τραυματισμών στο κεφάλι. Επιπλέον, μια επαγγελματική σταδιοδρομία πυγμαχίας είναι συνήθως πολύ μικρότερη, από 19 σε 5 χρόνια, και ο αριθμός των αγώνων έχει μειωθεί από 336 σε 13 κατά μέσο όρο, με πιθανό αποτέλεσμα να μειωθούν σημαντικά τα ποσοστά επανάληψης σοβαρών γεγονότων διάσεισης και να μειωθεί ο κίνδυνος ανάπτυξης μακροπρόθεσμων αποτελεσμάτων όπως η ΧΤΕ⁴¹. Τα κράνη έχουν χρησιμοποιηθεί σε πολλά αθλήματα επαφής όπως το αμερικανικό ποδόσφαιρο. Ωστόσο, μέχρι σήμερα, δεν υπάρχει καμία ένδειξη ότι τα κράνη μειώνουν πραγματικά τη συχνότητα της διάσεισης. Στην πραγματικότητα, η χρήση προστατευτικού εξοπλισμού μπορεί να οδηγήσει σε πιο επιθετικό παιχνίδι και να οδηγήσει σε αυξημένη συχνότητα διάσεισης, αν και με τα προστατευτικά εργαλεία^{6,8,42} μπορεί να μειωθούν τα σοβαρά τραυματικά εγκεφαλικά τραύματα και οι θανατηφόροι τραυματισμοί.

Χρησιμοποιώντας ένα Σύστημα Τηλεμετρίας Κεφαλικής Επίδρασης (Head Impact Telemetry System) σε ποδοσφαιριστές γυμνασίου υψηλού κινδύνου να υποστούν διάσειση, σχετικές μελέτες⁴³ δεν βρήκαν σημαντική συσχέτιση μεταξύ του αντίκτυπου (impact) και του μετά-διάσεισης (post-concussive) αποτελέσματος. Η παρακολούθηση των τραυματισμών ενός αθλητή και η λήψη αποφάσεων επιστροφής στους αγώνες μετά από τραυματισμούς που σχετίζονται με τον αθλητισμό έχουν γίνει χρησιμοποιώντας διάφορα πρωτόκολλα με την πάροδο των ετών. Το πρότυπο εργαλείο αξιολόγησης της διάσεισης (Standardized Concussion Assessment Tool-SCAT) δημοσιεύτηκε το 2005 από τη δεύτερη διεθνή συνάντηση για τη συνειδητοποίηση της διάσεισης στον αθλητισμό (Second International Consensus Meeting on Concussion in Sport) που πραγματοποιήθηκε στην Πράγα το 2004 και βασίστηκε σε άλλα υπάρχοντα μοντέλα, όπως το τυποποιημένο εργαλείο αξιολόγησης για τη διάσειση (Standardized Assessment tool for Concussion), τον επιτόπιο έλεγχο διάσεισης και το εργαλείο αξιολόγησης της Αμερικανικής Ακαδημίας Νευρολογίας (American Academy of Neurology assessment tool). Το 2009, η δεύτερη έκδοση αυτού του εργαλείου αξιολόγησης δημοσιεύθηκε από την τρίτη διεθνή συνάντηση συναίνεσης για τη διάσειση στον αθλητισμό που πραγματοποιήθηκε στη Zurichin 2009, αποκαλούμενη SCAT2. Αυτό είναι το εργαλείο αξιολόγησης που χρησιμοποιείται σήμερα ευρέως και είναι επικυρωμένο εργαλείο αξιολόγησης^{42,43-46}. Ορισμένες έρευνες για την πρόληψη της σοβαρότητας των νευροεκφυλιστικών διεργασιών που σχετίζονται με τη διάσειση επικεντρώνονται στα φάρμακα μείωσης αμυλοειδούς, τα οποία έχουν δείξει κάποια αποτελεσματικότητα στις μελέτες αρουραίων⁴⁷. Η περαιτέρω έρευνα για την αποτροπή των καταστροφικών επιπτώσεων της διάσεισης και για την προστασία των αθλητών από τη διάσειση στην πρώτη θέση συνεχίζεται.

ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ

Μία από τις μεγαλύτερες πηγές δεδομένων για την κατανόηση της ανατομίας και της παθοφυσιολογίας της ΧΤΕ προέρχεται από το Κέντρο Μελέτης της ΧΤΕ του Πανεπιστημίου της Βοστώνης, το οποίο έχει περισσότερους από 500 προσβεβλημένους

πρώην αθλητές που είχαν καταχωρηθεί στο μητρώο δωρεάς εγκεφάλου και νωτιαίου μυελού⁷. Από εδώ, οι μεταθανάτιες ανατομικές και ιστοπαθολογικές αναλύσεις βοήθησαν να ρίξουν φως στην παρουσία και τη διανομή της πρωτεΐνης tau και των NFT καθώς και των καταθέσεων β-αμυλοειδούς σε νευρικό ιστό ενώ πρόσθετες μελέτες σε επιζώντες αθλητές μπορεί να οδηγήσουν στην εξεύρεση βιοχημικών δεικτών και άλλων εξετάσεων φυσιολογίας που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την ανίχνευση της ΧΤΕ στις αρχές της πορείας της. Ο γενετικός έλεγχος για την απολιποπρωτεΐνη E (ApoE E4) έχει μελετηθεί και αυτή τη στιγμή δεν έχει σαφή ρόλο στον προσδιορισμό του κινδύνου ανάπτυξης ΧΤΕ. Επιπλέον, δεν είναι σαφές πώς θα επηρεάσει το αν θα επιτρέπεται σε έναν παίκτη να παίζει σε ανταγωνιστικό επίπεδο⁴⁸. Μελέτες επίσης υποδηλώνουν ότι η διαδικασία των ενεργοποιημένων μικρογλοιακών κυττάρων σε ανοσοδιεγερτοτοξικότητα μπορεί να προκαλέσει πολλά από τα ευρήματα που παρατηρούνται στη ΧΤΕ και σε άλλα συναφή σύνδρομα εγκεφαλικής δυσλειτουργίας μετά από τραυματισμό και μπορεί να δώσει μια ενοποιητική εξήγηση για τη συσσώρευση υπερφωσφορυλιωμένων tau και την ανάπτυξη του φάσματος των ευρημάτων που παρατηρούνται στη ΧΤΕ²⁸. Η επιστροφή των ενεργοποιημένων μικρογλοιακών κυττάρων σε πιο φυσιολογική λειτουργία μπορεί να είναι ένας στόχος για τη θεραπεία μετά την εμφάνιση της βλάβης, γεγονός που μπορεί να περιορίσει ή να αναστρέψει τις επιδράσεις της ΧΤΕ, αλλά χρειάζεται ακόμη περισσότερη έρευνα στον τομέα αυτό. Η ταυτοποίηση των βιοδεικτών για τη ΧΤΕ, στα οποία ένα προφίλ «υπογραφής» θα ήταν ενδεικτικό της διεργασίας για την ασθένεια, όπως το χαμηλό β-αμυλοειδές στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY) και το αυξημένο επίπεδο tau στο ENY για νόσο Alzheimer, θα ήταν εξαιρετικά χρήσιμο για την έγκαιρη ανίχνευση και αυτή τη στιγμή διερευνάται¹⁶. Επιπρόσθετα, χρησιμοποιήθηκαν μελέτες απεικόνισης που περιλάμβαναν μαγνητική τομογραφία υψηλής ανάλυσης με διάφορες αλληλουχίες, συμπεριλαμβανομένης της DTI, σπονδυλοβασικής ανεπάρκειας (vertebro-basilar insufficiency-VBI) και υπολογιστικής τομογραφίας με απλά φωτόνια (single-photon emission computed tomography-SPECT) για την αναγνώριση τραυματισμένου εγκεφαλικού ιστού με πολλά υποσχόμενα

αρχικά αποτελέσματα. Το εγκεφαλογράφημα έχει χρησιμοποιηθεί για να δείξει φυσιολογική επιβράδυνση και φαίνεται ότι συσχετίζεται με τον αριθμό των εγκεφαλικών διασείσεων και την ανάπτυξη ΧΤΕ.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι τραυματισμοί στην κεφαλή που σχετίζονται με τον αθλητισμό είναι ένα σημαντικό πρόβλημα της δημόσιας υγείας που χρειάζεται περαιτέρω έρευνα όσον αφορά τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που οδηγούν στη ΧΤΕ. Αν και η χρήση προστατευτικού εξοπλισμού, όπως κράνη για ορισμένα αθλήματα, έχει ανατεθεί από την Εθνική Ένωση Αθλητικών Αθλητών (National Collegiate Athletic Association - NCAA), το γεγονός αυτό δεν μπορεί να μειώσει την ανάπτυξη της ΧΤΕ και πρέπει να αυξηθεί η κατανόηση-γνώση και η ευαισθητοποίηση για τους μηχανισμούς αυτούς, ώστε να αναπτυχθεί μια προληπτική στρατηγική. Υπάρχουν ορισμένες ομοιότητες και αλληλεπικαλύψεις μεταξύ της ΧΤΕ και άλλων νευροεκφυλιστικών ασθενειών όπως η νόσος του Alzheimer, το ALS και η νόσος Parkinson. Ωστόσο, σαφώς διακριτά νευροπαθολογικά ευρήματα μεταξύ αυτών των οντοτήτων δείχνουν ότι στην πραγματικότητα δεν είναι πανομοιότυπα. Επί του παρόντος, δεν υπάρχει άμεσα διαθέσιμη μορφή απεικόνισης ή κάποιος βιοχημικός δείκτης που να ανιχνεύει με ακρίβεια και με δυνατότητα αναπαγωγής την παρουσία πρώιμης ανάπτυξης ΧΤΕ. Ωστόσο, η χρήση του DTI μπορεί να δείξει κάποια συσχέτιση μεταξύ των ευρημάτων της απεικόνισης και της σοβαρότητας της διάσεισης ώστε να μπορεί να αποδειχθεί χρήσιμη στη διάγνωση και στη μακροχρόνια αντιμετώπιση των αθλητών και των ασθενών με διάσειση. Άλλες μελέτες, συμπεριλαμβανομένης της ηλεκτροφυσιολογικής εξέτασης, όπως η πιθανότητα σχετιζόμενη με την εκδήλωση (event-related potential-ERP) σε συνδυασμό με νευροψυχολογικές εξετάσεις, μπορούν να βοηθήσουν στην ανίχνευση εμφάνισης αυτής της κατάστασης, αλλά δεν είναι σε θέση να προβλέψει όσους τελικά θα αναπτύξουν ΧΤΕ πριν εμφανιστεί. Η κλινική εξέταση εξακολουθεί να παραμένει η συνήθης μέθοδος ανίχνευσης διάσεισης και οι αποφάσεις επιστροφής στους αγώνες βασίζονται σε αυτά τα ευρήματα με εργαλεία όπως το SCAT2 που περιγράφηκε νωρίτερα, εκτός από τις επίσημες

νευροψυχολογικές εξετάσεις. Επί του παρόντος, ενώ τα συμπτώματα της ΧΤΕ μπορεί να θεραπευτούν, δεν υπάρχει διαθέσιμη θεραπεία για τη διακοπή ή την επιβράδυνση της εξέλιξης της νόσου. Με περαιτέρω έρευνα, ελπίζουμε ότι αυτές οι θεραπείες μπορούν να εξελιχθούν και να αναπτυχθούν περισσότερο.

DECLARATION OF CONFLICTING INTERESTS

The author declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

FUNDING

The author received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

REFERENCES

1. Costanza, A, Weber K, Gandy S, et al. Review: contact sport-related chronictraumatic encephalopathy in the elderly: clinical expression and structural substrates. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2011; 37:570-584.
2. Gavett BE, Cantu RC, Shenton M, et al. Clinical appraisal of chronic traumatic encephalopathy: current perspectives and future directions. *Curr Opin Neurol* 2011; 24:525-531.
3. Gavett BE, Stern RA, McKee AC. Chronic traumatic encephalopathy: apotential late effect of sport-related concussive and subconcussive headtrauma. *Clin Sports Med* 2011;30:179-188, xi.
4. Khurana VG, Kaye AH. An overview of concussion in sport. *J Clin Neurosci* 2012; 19:1-11.
5. Barkhoudarian G, Hovda DA, Giza CC. The molecular pathophysiology of concussive brain injury. *Clin Sports Med* 2011; 30:33-48, viiYiii.
6. Chin LS, Toshkezi G, Cantu RC. Traumatic encephalopathy related to sports injury. *US Neurology* 2011; 7:33-36.
7. Saulle M, Greenwald BD. Chronic traumatic encephalopathy: a review. *Rehabil Res Pract* 2012; 2012:816-869.
8. Saffary R, Chin LS, Cantu RC. Sports medicine: concussions in sports. *Am J Lifestyle Med* 2011; 6:133-140.
9. Amen DG, Wu JC, Taylor D, Willeumier K. Reversing brain damage in former NFL players: implications for traumatic brain injury and substance abuse rehabilitation. *J Psychoactive Drugs*.2011; 43:1-5.

10. Stone K. Researchers take on a preventable dementia: brain bank is giving researchers new understanding of chronic traumatic encephalopathy. *Ann Neurol* 2011; 70:A11-14.
11. Chin LS, Jayaram M, Cantu RC. Inside sports-related head injury: tau inclusion bodies and proteins in a tangle. *AANS Neurosurgeon* 2011; 20:4-7.
12. Martland H. Punch drunk. *JAMA* 1928; 91:1103-1107.
13. Millspaugh J. Dementia Pugilistica. *US Naval Med Bull* 1937; 35:297-303.
14. Miller H. Mental after-effects of head injury. *Proc R Soc Med* 1966; 59:257-261.
15. Omalu B, Hammers JL, Bailes J, et al. Chronic traumatic encephalopathy in an Iraqi war veteran with posttraumatic stress disorder who committed suicide. *Neurosurg Focus* 2011; 31:E3.
16. Stern RA, Riley DO, Daneshvar DH, Nowinski CJ, Cantu RC, McKee AC. Long-term consequences of repetitive brain trauma: chronic traumatic encephalopathy. *PM R* 2011; 3:S460-467.
17. Omalu BI, DeKosky ST, Hamilton RL, et al. Chronic traumatic encephalopathy in a national football league player: part II. *Neurosurgery* 2006;59:1086-1093.
18. McKee AC, Gavett BE, Stern RA, et al. TDP-43 proteinopathy and motor neuron disease in chronic traumatic encephalopathy. *J Neuropathol Exp Neurol* 2010; 69:918-929.
19. Yi J, Padalino DJ, Chin LS, Montenegro P, Cantu RC. Chronic traumatic encephalopathy. *Curr Sports Med Rep* 2013;12:28-32.
20. Omalu BI, DeKosky ST, Minster RL, Kamboh MI, Hamilton RL, Wecht CH. Chronic traumatic encephalopathy in a National Football League player. *Neurosurgery* 2005; 57:128-134; discussion 128-134.
21. Omalu B, Bailes J, Hamilton RL, et al. Emerging histomorphologic phenotypes of chronic traumatic encephalopathy in American athletes. *Neurosurgery* 2011; 69:173-183.
22. McKee AC, Cantu RC, Nowinski CJ, et al. Chronic traumatic encephalopathy in athletes: progressive tauopathy after repetitive head injury. *J Neuropathol Exp Neurol* 2009; 68:709-735.
23. Jordan BD. Chronic traumatic brain injury associated with boxing. *Semin Neurol* 2000; 20:179-185.
24. Geser F, Lee VM-Y, Trojanowski JQ. Amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal lobar degeneration: a spectrum of TDP-43 proteinopathies. *Neuropathology* 2010; 30:103-112.
25. King A, Sweeney F, Bodi I, Troakes C, Maekawa S, Al-Sarraj S. Abnormal TDP-43 expression is identified in the neocortex in cases of dementia pugilistica, but is mainly confined to the limbic system when identified in high and moderate stages of Alzheimer's disease. *Neuropathology* 2010; 30:408-419.
26. Moisse K, Mephram J, Volkening K, Welch I, Hill T, Strong MJ. Cytosolic TDP-43 expression following axotomy is associated with caspase 3 activation in NFL/j mice: support for a role for TDP-43 in the physiological response to neuronal injury. *Brain Res* 2009; 1296:176-186.
27. Johnson VE, Stewart W, Smith DH. Widespread tau and amyloid-beta pathology many years after a single traumatic brain injury in humans. *Brain Pathol* 2012; 22:142-149.
28. Blaylock RL, Maroon J. Immunoexcitotoxicity as a central mechanism in chronic traumatic encephalopathy-A unifying hypothesis. *Surg Neurol Int* 2011; 2:107.
29. Olney JW, Sharpe LG. Brain lesions in an infant rhesus monkey treated with monosodium glutamate. *Science* 1969; 166:386-388.
30. Choi DW. Glutamate neurotoxicity in cortical cell culture is calcium dependent. *Neurosci Lett* 1985; 58:293-297.
31. Doyle S, Pyndiah S, De Gois S, Erickson JD. Excitation-transcription coupling via calcium/calmodulin-dependent protein kinase/ERK1/2 signaling mediates the coordinate induction of VGLUT2 and Narp triggered by a prolonged increase in glutamatergic synaptic activity. *J Biol Chem*. 2010;285:14366-14376.
32. Głzewski S, Skangiel-Kramska J, Kossut M. Development of NMDA receptor-channel complex and L-type calcium channels in mouse hippocampus. *J Neurosci Res* 1993; 35:199-206.
33. Sun DA, Deshpande LS, Sombati S, et al. Traumatic brain injury causes a long-lasting calcium (Ca²⁺)-plateau of elevated intracellular Ca levels and altered homeostatic mechanisms in hippocampal neurons surviving brain injury. *Eur J Neurosci* 2008; 27:1659-1672.
34. Yi J-H, Hazell AS. Excitotoxic mechanisms and the role of astrocytic glutamate transporters in traumatic brain injury. *Neurochem Int* 2006;48:394-403.
35. Byrnes KR, Loane DJ, Faden AI. Metabotropic glutamate receptors as targets for multipotential treatment of neurological disorders. *Neurotherapeutics* 2009; 6:94-107.
36. Banati RB, Gehrmann J, Schubert P, Kreutzberg GW. Cytotoxicity of microglia. *Glia* 1993; 7:111-118.
37. Block ML, Zecca L, Hong J-S. Microglia-mediated neurotoxicity: uncovering the molecular mechanisms. *Nat Rev Neurosci* 2007; 8:57-69.
38. Ransohoff RM, Perry VH. Microglial physiology: unique stimuli, specialized responses. *Annu. Rev.*

- Immunol 2009; 27:119-145.
39. Colbert CA, Holshouser BA, Aaen GS, et al. Value of cerebral microhemorrhages detected with susceptibility-weighted MR Imaging for prediction of long-term outcome in children with non-accidental trauma. *Radiology* 2010; 256:898-905
 40. Henry LC, Tremblay J, Tremblay S, et al. Acute and chronic changes in diffusivity measures after sports concussion. *J Neurotrauma* 2011;28:2049-2059.
 41. Jayarao M, Chin L S, Cantu RC. Boxing-related head injuries. *Phys Sports Med* 2010; 38:18-26.
 42. Herring SA, Cantu RC, Guskiewicz KM, et al. Concussion (mild traumatic brain injury) and the team physician. *Med Sci Sports Exerc* 2011;43:2412-2422.
 43. Broglio SP, Eckner JT, Surma T, Kutcher JS. Post-concussion cognitive declines and symptomatology are not related to concussion biomechanics in high school football players. *J Neurotrauma* 2011; 28:2061-2068.
 44. Jinguji TM, Bompadre V, Harmon KG, et al. Sport concussion assessment tool V 2: Baseline values for high school athletes. *Br J Sports Med* 2012;46:365-370.
 45. McCrory P. Sport concussion assessment tool 2. *Scand J Med Sci Sports* 2009; 19:452. *Med.* 2005; 39:196-204.
 46. Shehata, N, Wiley JP, Richea S, Benson BW, Duits L, Meeuwisse WH. Sport concussion assessment tool: baseline values for varsity collision sport athletes. *Br J Sports Med* 2009;43:730-734.
 47. DeKosky ST, Ikonovic MD, Gandy S. Traumatic brain injury V football, warfare, and long-term effects. *N Engl J Med* 2010; 363:1293-1296.
 48. Katsnelson A. Gene tests for brain injury still far from the football field. *Nat Med* 2011; 17:638.

Βραχεία Ανασκόπηση
Short Review

**Ο ρόλος της διαίτας και της άσκησης
στην αντιμετώπιση του σακχαρώδη διαβήτη**

The role of diet and exercise in the treatment of diabetes

ABSTRACT

The role of diet and exercise in the treatment of diabetes

Marina Gerasimou^{1,3}, Stavros Mantzoukis^{2,3}

¹Medical Biopathology, Department of Microbiology, "Hatzikosta" Ioannina General Hospital, Ioannina, Greece

²Department of Cardiology, "Hatzikosta" Ioannina General Hospital, Ioannina, Greece

³Department of Social Science, Hellenic Open University - University of Thessaly, Greece

*Diabetes mellitus is one of the most important health problems in modern times and is related to the occurrence of cardiovascular disease, peripheral arterial disease, nephropathy, ophthalmopathy (mainly retinopathy) and death. Proper nutrition and exercise is the cornerstone in the treatment of diabetes. Proper diet aims beyond glycemic control, to better lipid control, provision of adequate calories in order to maintain normal body weight and physical development, prevention, delay of appearance and treatment of complications of diabetes and improvement of the quality of life and overall patient health. Exercise also contributes to euglycemia and, in addition, through complex mechanisms, has multiple benefits for the patient. Physical exercise enhances glucose uptake by the muscle cells of the body and thus reduces blood glucose levels. At the same time it helps in weight loss, in controlling the level of lipids and blood pressure. The benefits of regular exercise include the reduced need for insulin, improving insulin sensitivity and reducing cardiovascular risk as well as all causes of mortality. In conclusion, proper nutrition and exercise are the first steps in both prevention and treatment of all types of diabetes mellitus. In addition to the patient's full compliance with medical guidelines and medication, they can significantly improve the quality of life and survival of patients with diabetes. **Ach Iatrike 2018; 37:63-67.***

Key words: Diabetes mellitus, diet, exercise

Correspondence: Marina Gerasimou, 1 Stratigou Makrigianni street, GR-454 45 Ioannina, Tel.: +30 2651080434, Fax: +30 2651080672, e-mail: marinagerasimou@gmail.com

Submitted 27-3-2018, revision accepted 7-4-2018

Μαρίνα Γερασίμου^{1,3} Σταύρος Μαντζούκης^{2,3}

¹Ειδικευόμενη Ιατρός Ιατρικής Βιοπαθολογίας, Μικροβιολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων Γ. Χατζηκώστα, Ιωάννινα

²Καρδιολόγος, Καρδιολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων Γ. Χατζηκώστα, Ιωάννινα

³Φοιτητής στο Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών: Διαχείριση γήρανσης και χρόνιων νοσημάτων, Σχολή Κοινωνικών Επιστημών, Ελληνικό Ανοικτό Πανεπιστήμιο – Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Αλληλογραφία:

Γερασίμου Μαρίνα, Στρατηγού Μακρυγιάννη 1, Ιωάννινα, Τ.Κ. 45445, Τηλ.: 26510 80434, Fax: 26510 80672, E-mail: marinagerasimou@gmail.com

Υποβλήθηκε 27-3-2018

Αναθεωρημένη έγινε δεκτή 7-4-2018

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο σακχαρώδης διαβήτης (Σ.Δ.) είναι ένα από τα σημαντικότερα προβλήματα υγείας στη σύγχρονη εποχή και παρουσιάζει διαρκώς αυξανόμενη επίπτωση. Είναι μία μεταβολική νόσος που χαρακτηρίζεται από ανεπάρκεια ινσουλίνης ή αντίσταση στην ινσουλίνη ή και τα δύο. Σχετίζεται με την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου, περιφερικής αρτηριακής νόσου, νεφροπάθειας,

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι ένα από τα σημαντικότερα προβλήματα υγείας στη σύγχρονη εποχή και σχετίζεται με την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου, περιφερικής αρτηριακής νόσου, νεφροπάθειας, οφθαλμοπάθειας (κυρίως αμφιβληστροειδοπάθειας) και θανάτου. Η κατάλληλη διατροφή και η άσκηση αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο στην αντιμετώπιση του σακχαρώδη διαβήτη. Η σωστή διατροφή αποσκοπεί πέρα από τον γλυκαιμικό έλεγχο, στον καλύτερο λιπιδαιμικό έλεγχο, στην παροχή κατάλληλης ποσότητας θερμίδων με σκοπό τη διατήρηση φυσιολογικού σωματικού βάρους και σωματικής ανάπτυξης, στην πρόληψη, καθυστέρηση εμφάνισης και αντιμετώπιση των επιπλοκών του διαβήτη και στη βελτίωση της ποιότητας ζωής και του συνολικού επιπέδου υγείας του ασθενή. Η άσκηση συνεισφέρει και αυτή στον επίτευξη ευγλυκαιμίας και επιπλέον μέσω πολύπλοκων μηχανισμών έχει πολλαπλά οφέλη για τον οργανισμό. Η σωματική άσκηση ενισχύει την πρόσληψη γλυκόζης από τα μυϊκά κύτταρα του οργανισμού και έτσι μειώνονται τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα. Ταυτόχρονα βοηθά στην απώλεια βάρους, στον έλεγχο του επιπέδου των λιπιδίων και της αρτηριακής πίεσης. Στα οφέλη της τακτικής άσκησης συγκαταλέγεται η μειωμένη ανάγκη για ινσουλίνη, η βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη και μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου καθώς και όλων των αιτιών θνητότητας. Συμπερασματικά, η κατάλληλη διατροφή και η άσκηση αποτελούν τα πρώτα βήματα τόσο για την πρόληψη όσο και για την αντιμετώπιση όλων των τύπων σακχαρώδους διαβήτη. Συμπληρωματικά με την πλήρη συμμόρφωση του ασθενή στις ιατρικές οδηγίες και τη φαρμακευτική αγωγή μπορεί να βελτιώσουν σημαντικά την ποιότητα ζωής και την επιβίωση των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη. *Αχ Ιατρική 2018, 37:63-67.*

Λέξεις κλειδιά: Σακχαρώδης διαβήτης, διαίτα, άσκηση

οφθαλμοπάθειας (κυρίως αμφιβληστροειδοπάθειας) και θανάτου.^{1,2} Υπάρχουν 3 κύρια είδη σακχαρώδους διαβήτη:

- Σ.Δ. τύπου 1 (ινσουλινοεξαρτώμενος ή νεανικός) που χαρακτηρίζεται από καταστροφή των β-κυττάρων του παγκρέατος που παράγουν ινσουλίνη
- Σ.Δ. τύπου 2 (μη-ινσουλινοεξαρτώμενος) που χαρακτηρίζεται κυρίως από ινσουλινοαντίσταση

και σχετική ανεπάρκεια έκκρισης ινσουλίνης

- Σ.Δ. κύησης όπου η εμφάνιση ανοχής γλυκόζης εντοπίζεται για πρώτη φορά κατά την κύηση συνήθως το δεύτερο τρίμηνο.³

Για την εμφάνισή του ενοχοποιούνται γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες, ενώ για την αντιμετώπισή του σημαντικό ρόλο διαδραματίζουν η άσκηση και η σωστή διατροφή, τόσο κυρίως στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 όσο και στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1.⁴ Φυσικά, μπορεί να απαιτηθεί επιπλέον χορήγηση αντιδιαβητικών δισκίων ή/και ινσουλίνης.¹

ΔΙΑΤΡΟΦΗ

Η σωστή διατροφή αποσκοπεί στον γλυκαιμικό έλεγχο, στον καλύτερο λιπιδαιμικό έλεγχο, στην παροχή κατάλληλης ποσότητας θερμίδων με σκοπό τη διατήρηση φυσιολογικού σωματικού βάρους και σωματικής ανάπτυξης, στην πρόληψη, καθυστέρηση εμφάνισης και αντιμετώπιση των επιπλοκών του διαβήτη και στη βελτίωση της ποιότητας ζωής και του συνολικού επιπέδου υγείας. Η σωστή διατροφή βοηθά τόσο στην πρόληψη όσο και στη θεραπεία του διαβήτη.^{1,5}

Όσον αφορά την πρόληψη του σακχαρώδη διαβήτη μεγαλύτερη μείωση στον κίνδυνο εμφάνισης του παρατηρείται όταν υπάρχουν τα εξής:

- Απώλεια βάρους >5Kg.
- Πρόσληψη λίπους <30% της συνολικά προσλαμβανόμενης ενέργειας.
- Κορεσμένα λιπαρά <10% της συνολικά προσλαμβανόμενης ενέργειας (αντικατάσταση τους από πολυακόρεστα λιπαρά οξέα).
- Πρόσληψη φυτικών ινών >15g/1000kcal⁵.

Όσον αφορά την αντιμετώπιση των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη, η δίαιτα τους θα πρέπει να είναι εξατομικευμένη ανάλογα με τα χαρακτηριστικά του κάθε ασθενή. Γενικά όμως θα πρέπει να χαρακτηρίζεται από ποικιλία τροφών (συμπεριλαμβανομένων και των πέντε κύριων ομάδων θρεπτικών συστατικών) και να παρέχει τα απαραίτητα θρεπτικά συστατικά και θερμίδες για την επίτευξη του ιδανικού βάρους, του γλυκαιμικού και λιπιδαιμικού ελέγχου.^{1,5} Θα πρέπει να υπάρχει περιορισμός όσον αφορά το συνολικό ποσό

προσλαμβανόμενης ενέργειας και όχι περιορισμός στο ποσό της ενέργειας που προσλαμβάνεται από υδατανθρακες, πρωτεΐνες και λιπαρά ξεχωριστά. Θα πρέπει να προτιμάται η πρόσληψη υδατανθράκων από φρούτα, λαχανικά, ολικής αλέσεως δημητριακά (τουλάχιστον η μισή ποσότητα δημητριακών να προέρχεται από ολικής αλέσεως) και όσπρια σε σχέση με πηγές υδατανθράκων που περιέχουν επιπρόσθετα λίπη, σάκχαρα και αλάτι. Επίσης είναι γνωστό ότι προϊόντα με χαμηλό γλυκαιμικό δείκτη μπορούν να συνεισφέρουν σε μικρό βαθμό στην επίτευξη γλυκαιμικού ελέγχου. Τεχνητά γλυκαντικά επίσης μπορούν να χρησιμοποιηθούν (π.χ. σακχαρίνη). Θα πρέπει να αποφεύγονται αναψυκτικά και σακχαρούχα ποτά καθώς μπορεί να προκαλέσουν αύξηση σωματικού βάρους και αύξηση καρδιαγγειακού κινδύνου. Σε επίπεδο μείωσης του καρδιαγγειακού κινδύνου, έχει κυρίως σημασία το είδος των προσλαμβανόμενων λιπαρών και όχι η συνολική ποσότητα τους.

Προτείνεται η αντικατάσταση των κορεσμένων και trans λιπαρών οξέων (ζωικά λίπη) από ακόρεστα λιπαρά οξέα (όπως ελαιόλαδο) και η μείωση της πρόσληψης λίπους στα πλαίσια επίτευξης του σωματικού βάρους στόχου. Προτείνεται επίσης η συχνή κατανάλωση ψαριών (2 φορές/εβδομάδα λόγω υψηλής περιεκτικότητας σε ω-3 λιπαρά οξέα). Η πρόσληψη πρωτεϊνών θα πρέπει να μειώνεται, σε περιπτώσεις διαβητικής νεφροπάθειας. Όσον αφορά το αλκοόλ προτείνεται η μέτρια λήψη αλκοόλ (<1 ποτό (15g)/ημέρα στις γυναίκες και <2 ποτά (30g)/ημέρα στους άνδρες) που αν και έχει ελάχιστη επίδραση στον γλυκαιμικό έλεγχο, φαίνεται να είναι ωφέλιμη όσον αφορά τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Τέλος η πρόσληψη άλατος θα πρέπει να περιοριστεί σε <2300mg/ημέρα.^{1,6}

Τα άτομα υπό αντιδιαβητική φαρμακευτική αγωγή θα πρέπει να περιορίσουν την πρόσληψη υδατανθράκων και να αποφεύγουν την παράλειψη γευμάτων. Τα άτομα υπό ινσουλινοθεραπεία θα πρέπει να μπορούν να υπολογίζουν την προσλαμβανόμενη ποσότητα υδατανθράκων και να προσαρμόζουν ανάλογα τη δόση της ινσουλίνης. Επίσης θα πρέπει να έχουν ένα σταθερό πρόγραμμα γευμάτων (συχνά και μικρά γεύματα) προς αποφυγή επεισοδίων υπογλυκαιμίας.^{1,6}

ΑΣΚΗΣΗ

Η τακτική σωματική δραστηριότητα αποτελεί (μαζί με τη σωστή διατροφή και την αλλαγή στον τρόπο ζωής) τον ακρογωνιαίο λίθο στην αντιμετώπιση του ΣΔ τύπου 2.⁷ Φυσικά παίζει σημαντικό ρόλο και στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1.⁴

Ενδεικνυόμενη άσκηση

Η American Diabetes Association (ADA) συστήνει:

- 150 λεπτά/εβδομάδα τουλάχιστον μέτριας έντασης αερόβιας άσκησης καταναμημένα σε 3 έως 7 μέρες/εβδομάδα (30 λεπτά/ημέρα) χωρίς περισσότερο από δύο συνεχόμενες μέρες αδράνειας. Η καθημερινή βέβαια άσκηση βελτιστοποιεί τη δράση της ινσουλίνης. Μικρότερης διάρκειας αερόβια έντονη άσκηση (75 λεπτά/εβδομάδα) μπορεί να είναι επαρκής σε νέους και περισσότερο γυμνασμένους ασθενείς.
- Προοδευτικά αυξανόμενης έντασης ασκήσεις αντιστάσεων θα πρέπει να πραγματοποιούνται 2-3 φορές/εβδομάδα σε μη συνεχόμενες ημέρες.
- Ασκήσεις ευλυγισίας και ισορροπίας συστήνονται 2-3 φορές/εβδομάδα στους ηλικιωμένους.
- Η συμμετοχή σε ομαδικά προγράμματα άσκησης είναι πιο αποδοτική.⁷

Μηχανισμοί επίδρασης της άσκησης

Η σωματική άσκηση ενισχύει την πρόσληψη γλυκόζης από τα μυϊκά κύτταρα του οργανισμού και έτσι μειώνονται τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα. Ταυτόχρονα βοηθά στην απώλεια βάρους, στον έλεγχο του επιπέδου των λιπιδίων και της αρτηριακής πίεσης. Στα οφέλη της τακτικής άσκησης συγκαταλέγεται η μειωμένη ανάγκη για ινσουλίνη, η βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη και μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου καθώς και όλων των αιτιών θνητότητας.^{1,8}

Πιο συγκεκριμένα η τουλάχιστον μέτριας έντασης αερόβια άσκηση (βάδισμα, ποδηλασία, τρέξιμο) σχετίζεται με βελτίωση της μέγιστης κατανάλωσης O₂, βελτίωση της καρδιακής παροχής, μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου, βελτίωση των επιπέδων HbA1c, απώλεια βάρους, βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου, της ευαισθησίας στην ινσουλίνη και άλλων μεταβολικών παραμέτρων. Οι ασκήσεις αντιστάσεων

(με βάρη ή ελαστικούς μάντες) σχετίζονται με αύξηση της μυϊκής δύναμης, βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ, αύξηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη και αύξηση της καθαρής μυϊκής μάζας (ιδιαίτερα ωφέλιμο σε ηλικιωμένους με σαρκοπενία). Επίσης μεσοδιαστήματα αυξημένης έντασης άσκησης σχετίζονται με βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου, της μυϊκής μάζας και της ευαισθησίας στην ινσουλίνη.⁷

Η άσκηση έχει ευεργετικές επιδράσεις στον μυϊκό ιστό, στο λιπώδη ιστό και στην ηπατική και παγκρεατική λειτουργία. Πιο συγκεκριμένα η άσκηση προκαλεί αύξηση στην πρόσληψη γλυκόζης από τα μυϊκά κύτταρα μεταγευματικά τόσο με ινσουλινοεξαρτώμενους όσο και με μη ινσουλινοεξαρτώμενους (κυρίως μέσω ενεργοποίησης της AMPK κινάσης) μηχανισμούς. Αρχικά προκαλεί αυξημένη πρόσληψη γλυκόζης μέσω αυξημένης έκφρασης υποδοχέων γλυκόζης (αρχικά παρατηρείται αυξημένη μετακίνηση των υποδοχέων GLUT4 από το σαρκείλλημα στην κυτταροπλασματική μεμβράνη και έπειτα αυξημένη έκφραση των υποδοχέων αυτών λόγω αυξημένης έκφρασης του γονιδίου που κωδικοποιεί τους υποδοχείς GLUT4 και ακολούθως αυξημένης πρωτεϊνοσύνθεσης των υποδοχέων αυτών)^{8,9} και έπειτα μέσω αυξημένης ευαισθησίας στην ινσουλίνη. Η άσκηση σχετίζεται επίσης με μείωση της λιπώδους μάζας, αυξημένη ινσουλινοευαισθησία και μείωση της φλεγμονής μέσω μείωσης των προφλεγμονωδών κυτοκινών στον λιπώδη ιστό. Στο ήπαρ αυξάνει επίσης την ινσουλινοευαισθησία και προκαλεί μείωση στη σύνθεση γλυκόζης και στη συσσώρευση τριγλυκεριδίων. Επίσης, στο πάγκρεας λόγω της προαναφερθείσας βελτίωσης της ευαισθησίας στην ινσουλίνη, η άσκηση προκαλεί βελτίωση στη λειτουργία των β-κυττάρων.⁷ Τέλος, αξίζει να αναφερθεί ότι η ινσουλίνη είναι απαραίτητη για την προαγωγή της αγγειακής ενδοθηλιακής παραγωγής μονοξειδίου του αζώτου (NO). Συνεπώς η αύξηση της αντίστασης στην ινσουλίνη στο αγγειακό σύστημα έχει αρνητική επίδραση στην αγγειακή ενδοθηλιακή λειτουργία και στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα.³ Η τακτική άσκηση έχει αποδειχθεί πως βελτιώνει και αποκαθιστά την αγγειακή ενδοθηλιακή λειτουργία καθώς επίσης μειώνει την αγγειακή σκληρία που συμβάλλει στην εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων.

Ιδιαιτερότητες της άσκησης σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη

Τα άτομα με διαβήτη τύπου 2 μπορεί να αναπτύξουν διαταραχή του αυτόνομου νευρικού συστήματος, η οποία επηρεάζει την ανταπόκριση του καρδιακού ρυθμού στην άσκηση και ως εκ τούτου μπορεί να χρειαστεί να γίνει εξατομικευμένη εκτίμηση για το είδος και την ένταση της άσκησης. Εξατομικευμένη εκτίμηση και εξέταση για μυοκαρδιακή ισχαιμία θα χρειαστούν και οι ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου πριν ξεκινήσουν οποιαδήποτε μορφή άσκησης.¹⁰ Η ρύθμιση της φαρμακευτικής αγωγής και η διατροφή είναι οι δύο παράμετροι που πρέπει να τροποποιηθούν τις ημέρες της άσκησης, για την αποφυγή υπογλυκαιμίας. Τέλος, τα άτομα με περιφερική νευροπάθεια και αμφιβληστροειδοπάθεια θα πρέπει να είναι ιδιαίτερος προσεκτικά για την αποφυγή τραυματισμών.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η θεραπεία του διαβήτη και των συννοσηροτήτων του είναι δύσκολη, χρονοβόρα, κοστοβόρα και απαιτεί εκπαίδευση του αρρώστου καθώς και στενή ιατρική παρακολούθηση. Η διατροφή και η άσκηση αποτελούν τα πρώτα βήματα τόσο για την πρόληψη όσο και για την αντιμετώπιση όλων των τύπων σακχαρώδους διαβήτη. Είναι αναγκαίο να ενταχθούν στο οπλοστάσιο για την αντιμετώπιση του διαβήτη και να υιοθετηθούν από τους πάσχοντες με τη βοήθεια και την ενίσχυση από την πλευρά των θεράποντων ιατρών.

DECLARATION OF CONFLICTING INTERESTS

The authors declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

FUNDING

The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

REFERENCES

1. Asif M. The prevention and control the type-2 diabetes by changing lifestyle and dietary pattern. *J Educ Health Promot* 2014; 3:1
2. SBU. Intensive glucose-lowering therapy in diabetes: a systematic review. Stockholm: Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU); 2009. SBU Yellow Report No. 196.
3. Thent ZC, Das S, Henry LJ. Role of Exercise in the management of diabetes mellitus: the global scenario. *PLoS One* 2013; 8:e80436
4. Sales-Peres SH, Guedes Mde F, Sá LM, Negrato CA, Lauris JR. Lifestyle of patients with diabetes mellitus type 1: a systematic review. *Cien Saude Colet* 2016; 21:1197-1206.
5. Deed G, Barlow J, Kawol D, Kilov G, Sharma A, Hwa LY. Diet and diabetes. *Aust Fam Physician* 2015; 44:192-6.
6. Franz MJ, Boucher JL, Evert AB. Evidence-based diabetes nutrition therapy recommendations are effective: the key is individualization. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2014; 7:65-72.
7. Kirwan JP, Sacks J, Nieuwoudt S. The essential role of exercise in the management of type 2 diabetes. *Cleve Clin J Med* 2017; 84(7 Suppl 1):S15-S21.
8. Way KL, Hackett DA, Baker MK, Johnson NA. The effect of regular exercise on insulin sensitivity in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab J* 2016; 40:253-71.
9. Mul JD, Stanford KI, Hirshman MF, Goodyear LJ. Exercise and regulation of carbohydrate metabolism. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2015; 135:17-37.
10. Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, et al. Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. *Diabetes Care*. 2010; 33:e147-67.

Βιβλιογραφική Ανασκόπηση
Literature of Review

Χρόνια Φλεγμονή και Καρκινογένεση - Μέρος I

Chronic Inflammation and Carcinogenesis - Part I

ABSTRACT

Chronic Inflammation and Carcinogenesis - Part I

Nikolaos A Chrysanthakopoulos¹, Nikolitsa S Dareioti²

¹Clinical Oncology, Cytology and Histopathology, Medical School, University of Athens, Athens, Greece and Maxillofacial and Oral Surgery, 401 General Military Hospital of Athens, Athens, Greece, ²Department of Pathology 'Saint Andrews' State General Hospital, Patras, Achaia, Greece

*Previous researchers have recorded that inflammation plays a critical role in tumorigenesis and some of the underlying molecular mechanisms have been elucidated. It is estimated that underlying infections and inflammatory reactions are associated with a rate of 25% of all cancer cases. The role of inflammation in tumorigenesis is acceptable even in case where a direct etiological relationship with inflammation has not yet been established since inflammatory micro-environment is an essential component of all tumors. Only a minority of all cancers are caused by mutations of progenitor series, while the vast majority (90%) is associated with physical mutations and environmental factors. Many environmental causes and risk factors of cancer are associated with some type of chronic inflammation. It has been reported that 20% of cancers is associated with chronic inflammations, 30% could be attributed to cigarette smoking and inhaled pollutants such as silica and asbestos and 35% in nutritional factors, of which 20% is associated with obesity. Although inflammation, increases the risk for cancer, it was found recently that in addition to necessity of a tumor initiator, tobacco consists a promoter due to its ability to cause chronic inflammation. Most solid malignancies occur in the elderly where old age and cellular aging have been found to be tumor promoters that act through inflammatory mechanisms. DNA damage accumulation and cell aging can strengthen chronic inflammation that promotes tumorigenesis. Cancer-associated inflammation contributes to tumor growth via several mechanisms, including the induction of gene instability, changes in epigenetic events and subsequent improper gene expression, enhance cell proliferation and resistance to apoptosis of the initial cells, immune suppression, induction of tumor angiogenesis and tissue remodeling, and finally metastasis. **Ach Iatrike 2018; 37:68-85.***

Key words: Cancer, Inflammation, Chronic Diseases

Correspondence: Dr Nikolaos A Chrysanthakopoulos, 35, Zaimi Street, PC 26 223, Patras, Achaia, Greece, Tel./Fax: 0030-2610-225288, e-mail: nikolaos_c@hotmail.com, nchrysant@med.uoa.gr

Submitted 20-2-18, accepted 20-3-2018

Νικόλαος Α Χρυσανθακόπουλος¹ Νικολίτσα Σ Δαρειώτη²

¹Χειρουργός Οδοντίατρος (DDSc),
Ογκολόγος (MSc), Ειδικευμένος στην Κλινική Ογκολογία,
Κυτταρολογία και Ιστοπαθολογία στην Ιατρική Σχολή
Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα
Ειδικ/νος Γναθοχειρουργικής, 401 Γεν. Στρατιωτικό
Νοσοκομείο Αθηνών, Αθήνα
²Ιατρός, Ειδικ/νη στη Γενική Παθολογία στο Γενικό
Νοσοκομείο Πατρών 'Άγιος Ανδρέας'

Αλληλογραφία:

Dr. Νικόλαος Ανδρ Χρυσανθακόπουλος
Ζαΐμη 35, TK 26 223, Πάτρα
Τηλ./Fax: 2610-225288
E-mail: nikolaos_c@hotmail.com,
nchrysant@med.uoa.gr

Υποβλήθηκε 2-2-2018
Έγινε δεκτή 20-3-2018

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Έχουν καταγραφεί σαφείς ενδείξεις ότι η φλεγμονή παίζει κρίσιμο ρόλο στην ογκογένεση και μερικοί από τους υποκείμενους μοριακούς μηχανισμούς έχουν διαλευκανθεί. Εκτιμάται ότι οι υποκείμενες λοιμώξεις και φλεγμονώδεις αντιδράσεις συνδέονται με ποσοστό 25% όλων των περιπτώσεων καρκίνου. Ο ρόλος της φλεγμονής στην ογκογένεση είναι αποδεκτός και στην περίπτωση όπου μια άμεση αιτιολογική σχέση με την φλεγμονή δεν έχει ακόμη αποδειχθεί, δεδομένου ότι το φλεγμονώδες μικροπεριβάλλον είναι ουσιώδες συστατικό όλων των όγκων. Μόνο μια μειοψηφία όλων των καρκίνων προκαλούνται από μεταλλάξεις της βλαστικής σειράς, ενώ η συντριπτική πλειοψηφία τους (90%) συνδέονται με σωματικές μεταλλάξεις και περιβαλλοντικούς παράγοντες. Πολλές περιβαλλοντικές αιτίες του καρκίνου και παράγοντες κινδύνου σχετίζονται με κάποια μορφή χρόνιας φλεγμονής. Επίσης έχει αναφερθεί ότι περίπου το 20% των καρκίνων σχετίζονται με χρόνιες λοιμώξεις, 30% μπορούν να αποδοθούν στο κάπνισμα και σε εισπνεόμενους ρύπους, όπως είναι το διοξείδιο του πυριτίου και ο αμίαντος και ποσοστό 35% σε διατροφικούς παράγοντες, εκ των οποίων ποσοστό 20% σχετίζεται με την παχυσαρκία. Παρά το γεγονός ότι η πρόκληση φλεγμονής από βακτηριδιακές και ιογενείς μολύνσεις αυξάνει τον κίνδυνο για καρκίνο, πρόσφατα ανευρέθηκε ότι εκτός από την αναγκαιότητα ενός εκκινητή του όγκου, ο καπνός αποτελεί έναν προαγωγέα αυτού λόγω της ικανότητάς του να προκαλεί χρόνια φλεγμονή. Οι περισσότερες συμπαγείς κακοήθειες εμφανίζονται σε ηλικιωμένα άτομα όπου η μεγάλη ηλικία και η κυτταρική γήρανση έχει τεκμηριωθεί ότι είναι προαγωγείς του όγκου που δρουν μέσω φλεγμονωδών μηχανισμών. Η συσσώρευση κατεστραμμένου DNA και η κυτταρική γήρανση μπορεί να προκαλέσουν ενίσχυση στη χρόνια φλεγμονή που προάγει την ογκογένεση. Ο καρκίνος που σχετίζεται με φλεγμονή συμβάλλει στην ανάπτυξη του όγκου μέσω διαφόρων μηχανισμών, συμπεριλαμβανομένων της επαγωγής της γονιδιακής αστάθειας, μεταβολών σε επιγενετικά συμβάντα και επακόλουθης ακατάλληλης γονιδιακής έκφρασης, του ενισχυμένου πολλαπλασιασμού και της αντίστασης στην απόπτωση των αρχικών κυττάρων, της ανοσοκαταστολής, της επαγωγής της αγγειογένεσης του όγκου και αναδιαμόρφωσης του ιστού και, τέλος της μετάστασης. *Αχ Ιατρική 2018, 37:68-85.*

Λέξεις κλειδιά: Καρκίνος, Φλεγμονή, Χρόνιες Νόσοι

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος αποτελεί τη 2^η αιτία θανάτου παγκοσμίως και είναι υπεύθυνος για υψηλά ποσοστά νοσηρότητας και θνησιμότητας.¹ Οι κυριότεροι παράγοντες κινδύνου για τη νόσο αποτελούν η γενετική προδιάθεση, η μεγάλη ηλικία, το κάπνισμα, η έκθεση σε εισπνεόμενα σωματίδια και αέρια, ενώ στην παθογένεια της νόσου εμπλέκονται προϋπάρχοντα χρόνια νοσήματα όπως η ελκώδης κολίτιδα, η χρόνια παγκρεατίτιδα, η χρόνια ηπατίτιδα, η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και άλλα. Η παρατήρηση αυτή οδήγησε στην υπόθεση ότι πιθανά η συστηματική χρόνια φλεγμονή μπορεί να συμμετέχει στην έναρξη ή/και στην προαγωγή του καρκίνου, καθώς είναι δυνατόν να ενισχύει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και τη μεταλλαξιγένεση, να ελαττώνει την προσαρμογή στο οξειδωτικό stress, να προάγει την αγγειογένεση, να αναστέλλει την απόπτωση και να αυξάνει την έκκριση φλεγμονωδών μεσολαβητών.²

Στην παθογένεια της νόσου εμπλέκονται φλεγμονώδη κύτταρα, ενώ έχει ανευρεθεί ότι συχνά οι όγκοι διηθούνται από φλεγμονώδη κύτταρα που προέρχονται από το μυελό των οστών, τα οποία έχουν ενεργό ρόλο στην κυτταρική εισβολή-διήθηση, αγγειογένεση, λεμφαγγειογένεση και τη μεταστατική του διασπορά. Φλεγμονώδη, ενδοθηλιακά και παρεγχυματικά κύτταρα του όγκου και του ξενιστή αλληλεπιδρούν μέσω επαφής με ιντεγκρίνες, κυτοκίνες και χημειοκίνες συμβάλλοντας στην εξέλιξη της νόσου.³

ΦΛΕΓΜΟΝΗ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗΣ

Η χρόνια φλεγμονή μπορεί να συμβάλλει στην ανάπτυξη και εξέλιξη του καρκίνου. Έχουν ανευρεθεί συσχετίσεις μεταξύ φλεγμονωδών νοσημάτων και καρκίνου, όπως η νόσος Crohn και η ελκώδης κολίτιδα με τον καρκίνο του παχέος εντέρου, η λοίμωξη με τους ιούς HBV και HCV και ο ηπατοκυτταρικός καρκίνος, η χρόνια οισοφαγίτιδα από παλινδρόμηση σε οισοφάγο Barrett's και ο καρκίνος του οισοφάγου⁴, η μόλυνση του τραχήλου της μήτρας από τον ιό HPV και ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας.⁵ Χρόνια φλεγμονή που προηγείται της καρκινογένεσης προκαλείται από την απορύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος και την αυτοανοσία, όπως στη

φλεγμονώδη νόσος του εντέρου η οποία αυξάνει τον κίνδυνο για καρκίνο του παχέος εντέρου.⁶ Ωστόσο, υπάρχουν φλεγμονώδη νοσήματα όπως η ψωρίαση που δεν αυξάνουν τον κίνδυνο για καρκίνο.⁷

Η φλεγμονή που εμφανίζεται μετά την ανάπτυξη του όγκου διαφέρει από αυτή που προηγείται της ανάπτυξης του. Σχεδόν όλοι οι συμπαγείς κακοήθειες χαρακτηρίζονται από μια εσωτερική φλεγμονώδη αντίδραση που δημιουργεί ένα προ-ογκογεννητικό μικροπεριβάλλον.⁸ Με βάση τη συνεχή κυτταρική ανανέωση και τον πολλαπλασιασμό που επάγεται από φλεγμονή σχετιζόμενη με όγκο, οι όγκοι έχουν αναφερθεί 'ως πληγές που δεν επουλώνονται'.⁹ Στην πραγματικότητα πρόκειται για μια διαταραγμένη αντίδραση επούλωσης τραύματος και αναγέννησης των ιστών παρατήρηση που στηρίζεται στο γεγονός ότι ογκογονίδια όπως το V-Src ή K-ras προϋποθέτουν την παρουσία τραυματισμού και ιστικής αναγέννησης για να επάγουν καρκίνο σε ενήλικα πειραματόζωα.¹⁰

Το μικροπεριβάλλον του όγκου αποτελείται από εγγενή ανοσοποιητικά κύτταρα όπως ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρρηνα, μακροφάγα, κατασταλτικά κύτταρα του μυελού των οστών, προσαρμοστικά ανοσοποιητικά κύτταρα, όπως τα B- και T-λεμφοκύτταρα, δένδριτικά κύτταρα και κύτταρα φυσικούς-φονείς, καθώς και κακοήγη νεοπλασματικά κύτταρα και το περιβάλλον υπόστρωμα τους, αποτελούμενο από ινοβλάστες, ενδοθηλιακά κύτταρα, περικύτταρα και μεσεγχυματικά κύτταρα.¹¹ Τα ανωτέρω κύτταρα επικοινωνούν και αλληλεπιδρούν μεταξύ τους και μέσω παραγωγής αυξητικών παραγόντων, κυτοκινών και χημειοκινών επιδρούν στην αύξηση του όγκου. Μέσω αυτών των επιδράσεων το μικροπεριβάλλον του όγκου καθορίζει το αν η φλεγμονώδης αντίδραση θα προάγει τον όγκο ή αν θα εγκατασταθεί ανοσία κατά αυτού.^{12,13}

Όταν εγκατασταθεί ο όγκος ο τύπος της φλεγμονής θα προάγει την ανάπτυξη του. Είναι πιθανό ότι η ανεπαρκής αντίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος κατά του όγκου οφείλεται στην ικανότητα των καρκινικών κυττάρων να διαφεύγουν των κυττάρων του ανοσοποιητικού σε συνδυασμό με την αδιαφοροποίητη φύση των καρκινικών κυττάρων.¹⁴ Επιπλέον η φλεγμονώδης αντίδραση που σχετίζεται με όγκο χαρακτηρίζεται από προφλεγμονώδη και αντιφλεγμονώδη σήματα που επιτρέπουν στους

όγκους να αναπτύσσονται και να διαφεύγουν της ανοσολογικής επιτήρησης.¹⁵ Θεωρείται ότι η φλεγμονή, η εξέλιξη του όγκου και η ανοσία κατά αυτού συνυπάρχουν σε διαφορετικά τμήματα στο μονοπάτι της εξέλιξης του, και αυτές οι περιβαλλοντικές και μικροπεριβαλλοντικές συνθήκες υπαγορεύουν την ισορροπία μεταξύ αυτών.^{16,17}

Στην πλειονότητα των όγκων παρατηρείται διήθηση με λευκοκύτταρα, που ποικίλλει ως προς τη σύνθεση και την κατανομή, η οποία εμπλέκεται στην καρκινογένεση, στην ανάπτυξη του όγκου, στην εισβολή και στη μετάσταση. Στο μικροπεριβάλλον του όγκου ανευρίσκονται κυρίως μακροφάγα που σχετίζονται με αυτόν (TAMs) και T-κύτταρα που αποτελούν τους σημαντικότερους παράγοντες της φλεγμονής και του καρκίνου καθώς και σημαντική πηγή κυτοκινών.⁸

Ιδιαίτερα τα μακροφάγα διακρίνονται σε M1 και M2 τύπους¹⁸, ενεργοποιούνται από την IFN- γ , μικροβιακά προϊόντα, και κυτοκίνες και εκφράζουν υψηλά επίπεδα προφλεγμονωδών κυτοκινών, όπως TNF- α , IL-1, IL-6, IL-12 ή IL-23, μόρια του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας (MHC), επαγωγίμη συνθάση του νιτρικού οξειδίου (iNOS), και είναι ικανά να φονεύουν παθογόνα και να συμβάλλουν σε αντικαρκινικές ανοσοαπαντήσεις. Τα TAMs κυρίως προάγουν την ανάπτυξη του όγκου και ίσως είναι υποχρεωτικά για την αγγειογένεση, εισβολή και μετάσταση.¹⁹

Τα T-κύτταρα εμφανίζουν τόσο ογκοκατασταλτική όσο και ογκοπροωθητική δράση.¹³ Η ανεπάρκεια τους ή η διακοπή των ειδικών κυτταροτοξικών μηχανισμών μπορούν να καταστήσουν πειραματόζωα πιο ευαίσθητα σε αυθόρμητη ή χημική καρκινογένεση.²⁰ Ωστόσο, έχει αποδειχθεί ότι πολλά από τα υποσύνολα των T-κυττάρων που υπάρχουν σε συμπαγείς όγκους συμμετέχουν στην προαγωγή, εξέλιξη του όγκου ή μετάσταση, συμπεριλαμβανομένων των CD8+ T-κυττάρων²¹, Th1-κυττάρων²², Th2-κυττάρων²³ και Th17-κυττάρων.²⁴

Τα μόνα κύτταρα που στερούνται προ-ογκογεννητικού ρόλου έως τώρα είναι τα κύτταρα φυσικοί-φονείς (NK). Παρόμοια με τα TAMs, οι ογκοπροαγωγικές λειτουργίες των T-λεμφοκυττάρων μεσολαβούνται από κυτοκίνες, ενώ κυτοκίνες και κυτταροτοξικοί μηχανισμοί μεσολαβούν τις αντι-ογκογεννητικές λειτουργίες των T-λεμφοκυττάρων.²⁰

Η ογκογένεση επηρεάζεται και από άλλα κύτταρα

του ανοσοποιητικού. Τα ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρρηνα δρουν ως προαγωγείς και καταστολείς του όγκου, εξαρτώμενα από την κατάσταση διαφοροποίησής τους.²⁵ Τα μαστοκύτταρα και τα B-λεμφοκύτταρα συμβάλλουν στην ανάπτυξη του όγκου και τα συμβατικά μακροφάγα και τα δενδριτικά κύτταρα είναι σημαντικά για την αντιγονο-παρουσίαση και την ενεργοποίηση των T-κυττάρων κατά τη διάρκεια της ανοσίας κατά του όγκου καθώς και για την παραγωγή κυτοκίνης και πρόκλησης ανοσοκαταστολής σε εγκατεστημένους όγκους.²⁶

Διαφορετικές κυτοκίνες μπορούν είτε να προωθήσουν είτε να αναστείλουν την ανάπτυξη και εξέλιξη του όγκου, άσχετα από την πηγή προέλευσής τους. Μέσω ενεργοποίησης διαφόρων καθοδικών τελεστών, όπως οι μεταγραφικοί παράγοντες NF- κ B, πρωτεΐνη-ενεργοποιητής-1 (AP-1), STAT και SMAD καθώς και κασπασών, οι κυτοκίνες ελέγχουν το ανοσολογικό και φλεγμονώδες περιβάλλον είτε μέσω αντικαρκινικής ανοσίας (IL-12, IFN- γ , TRAIL) ή ενισχύουν την εξέλιξη του όγκου (IL-6, IL-17, IL-23) και έχουν επίσης άμεσες επιδράσεις στην αύξηση και επιβίωση των καρκινικών κυττάρων (TRAIL, IL-6, FasL, TNF- α , EGFR συνδέτες, TGF- β).¹²

Μέσω του μηχανισμού της φλεγμονής αντιμετωπίζεται το παθογόνο αίτιο και επουλώνεται ο τραυματισμένος ιστός. Ωστόσο, μια άλυτη φλεγμονή λόγω οποιασδήποτε αποτυχίας στον ακριβή έλεγχο της ανοσολογικής απάντησης μπορεί να συνεχίσει να διαταράσσει το κυτταρικό μικροπεριβάλλον, οδηγώντας έτσι σε μεταβολές σε γονίδια σχετιζόμενα με τον καρκίνο και μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις σε πρωτεΐνες-κλειδιά της κυτταρικής σηματοδότησης στον κυτταρικό κύκλο, την επισκευή του DNA και την απόπτωση.²⁷ Η ανάπτυξη του όγκου υποστηρίζεται από τα μακροφάγα, μαστοκύτταρα και ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρρηνα οδηγώντας σε ρύθμιση προς τα άνω μη ειδικών προφλεγμονωδών κυτοκινών όπως είναι η INF- γ , ο TNF- α , η IL-1a, η IL-1b και η IL-6.^{28,29} Όμοια, ο ενεργοποιημένος πυρηνικός μεταγραφικός παράγοντας NF- κ B είναι ένας από τους κύριους συνδέτες μεταξύ φλεγμονής και ογκογένεσης και ίσως το κλειδί για να επιτρέψει σε προνεοπλασματικά και κακοήγη κύτταρα να διαφύγουν από την απόπτωση. Συνεπώς όλοι αυτοί οι παράγοντες είναι δυνατόν να δράσουν ως εκκινητές και προαγωγοί της καρκινογένε-

σης μέσω της άμεσης αύξησης του πολλαπλασιασμού των επιθηλιακών κυττάρων.^{30,31}

Η χρόνια φλεγμονή μπορεί να οδηγήσει σε γενετικές μεταβολές μέσω μορίων όπως είναι οι κυτοκίνες, οι χημειοκίνες ο πυρηνικός μεταγραφικός παράγοντας NF-kB, και οι προσταγλανδίνες. Συχνά συνοδεύεται από αυξημένη παραγωγή δραστικών ριζών οξυγόνου (ROS) στους ιστούς³², οι οποίες είναι δυνατόν να αλλοιώσουν τους καταρράκτες μεταγωγής σήματος και να επάγουν αλλαγές σε μεταγραφικούς παράγοντες, όπως στους NF-kB, NF-E2/rf2 ή Nrf2 (nuclear factor erythroid 2/related factor 2) και στον παράγοντα AP1, που μεσολαβούν άμεσες απαντήσεις στο κυτταρικό stress.^{33,34} Οι ROS και τα δραστικά ενδιάμεσα του αζώτου (RNI), μπορούν να δράσουν άμεσα ή έμμεσα, μέσω αντιδράσεων με άλλα χημικά ή δομικά συστατικά των κυττάρων, ενώ τα παράγωγά τους μπορούν επίσης να ενεργοποιήσουν παράγοντες όπως ο NF-kB, οδηγώντας σε παραγωγή άλλων προφλεγμονωδών κυτοκινών που με τη σειρά τους ενισχύουν τη φλεγμονή και συνεπώς την παραγωγή και άλλων ROS καθώς και να προσελκύουν και άλλα φλεγμονώδη κύτταρα με δευτερογενή ενίσχυση της βλάβης. Οι ROS παράγονται από τα μιτοχόνδρια, το CytP450 και τα περοξυσωμάτια³⁵ και υπό φυσιολογικές συνθήκες υπάρχει μια σταθερή ενδογενής παραγωγή δραστικών ROS και RNI που αλληλεπιδρούν ως μόρια 'σηματοδότησης' που εμπλέκονται στον κυτταρικό μεταβολισμό, τον κυτταρικό κύκλο και τα μονοπάτια μεσοκυττάριας επικοινωνίας.³⁶

Η ισορροπία μεταξύ των ωφέλιμων ή/και επιβλαβών επιδράσεων των ROS είναι κρίσιμο γεγονός στους ζωντανούς οργανισμούς καθώς η ομοιόσταση οξειδο-αναγωγής είναι, *in vivo*, η κύρια προστατευτική διαδικασία από τον κυτταρικό θάνατο. Για τον έλεγχο της ισορροπίας μεταξύ παραγωγής και απομάκρυνσης των ROS και RNI υπάρχει μια σειρά προστατευτικών μορίων και συστημάτων γνωστή ως 'αντιοξειδωτικές άμυνες'.³⁷ Οξειδωτικό stress παρουσιάζεται όταν η παραγωγή ROS και RNI σε ένα σύστημα υπερβαίνει την ικανότητα του συστήματος να τα εξουδετερώσει και να τα εξαλείψει.³⁸ Υπό συνθήκες οξειδωτικού stress, ROS και RNI δρουν ως τοξικές ουσίες που μπορούν να αντιδράσουν με πρωτεΐνες, υδατάνθρακες και λιπίδια με επακόλουθη μεταβολή και στην ενδοκυττάρια και στη μεσοκυττάρια ομοιόσταση, οδηγώντας σε πιθανό

κυτταρικό θάνατο και αναγέννηση. Τα κύτταρα θα μπορούσαν να αντιδράσουν σε είτε μέσω ενίσχυσης του αντιοξειδωτικού τους δυναμικού ή μέσω ενεργοποίησης του συστήματος των κασπασών που επάγει τον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο -απόπτωση.

Επί αποτυχίας των ανωτέρω και λόγω της επίδρασης των ROS και RNI στον πυρήνα του κυττάρου αυξάνεται η πιθανότητα πρόκλησης μετάλλαξης μέσω οξείδωσης, νίτρωσης, αλογόνωσης του πυρηνικού DNA, RNA και λιπιδίων ή μπορεί να μεσολαβείται από προϊόντα ROS και RNI καθώς και πρωτεΐνες, υδατάνθρακες και λιπίδια που μπορούν να σχηματίζουν σύμπλοκα με το DNA. Οι ROS μπορούν επίσης να αυξήσουν την έκφραση μεταγραφικών παραγόντων, όπως των c-fos, c-jun και ογκογονιδίων που εμπλέκονται στο νεοπλασματικό μετασχηματισμό.³⁵

Ενεργοποιημένα φλεγμονώδη κύτταρα λειτουργούν επίσης ως πηγές ROS και RNI και είναι ικανά να επάγουν βλάβη στο DNA και γονιδιωματική αστάθεια. Η βλάβη του DNA που προκαλείται από τις ROS μπορεί να οδηγήσει σε διακοπή ή επαγωγή της μεταγραφής, αντιγραφικά λάθη γονιδιωματική αστάθεια, ενεργοποίηση πρωτοογκογονιδίων, αδρανοποίηση ογκοκατασταλτικών γονιδίων και οξειδωτική βλάβη των μιτοχονδρίων δηλαδή διαδικασίες που σχετίζονται με την καρκινογένεση.^{39,40}

Φλεγμονώδη κύτταρα μπορεί να χρησιμοποιούν κυτοκίνες, όπως ο TNF-α για να διεγείρουν τη συσσώρευση ROS σε γειτονικά επιθηλιακά κύτταρα και να εκκρίνουν μεγάλο αριθμό χημειοκινών που προάγουν την δημιουργία νεοπλασματικών κυττάρων, εκτός από την παραγωγή αυτοκρινούς αυξητικού παράγοντα από τα ίδια τα κύτταρα του όγκου. Προφλεγμονώδεις κυτοκίνες μέσω ενεργοποίησης της σηματοδότησης της πρωτεϊνικής κίνησης επιδρούν σε κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος οδηγώντας στην παραγωγή ROS και RNI. Έτσι ο TNF-α αυξάνει το σχηματισμό ROS από τα ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρηνα και άλλα κύτταρα.⁴¹

Η ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ NF-KB ΜΕΣΟΛΑΒΕΙ ΤΗΝ ΟΓΚΟΓΕΝΕΣΗ

Παράγοντες όπως ο TNF-α, ιντερλευκίνες, η COX-2, η 5-λιπooξυγενάση (5-LOX) και η MMP-9 ρυθμίζονται από τον μεταγραφικό παράγοντα NF-

kB. Αν και αυτός εκφράζεται σε μια ανενεργό κατάσταση σε πολλά κύτταρα, τα καρκινικά κύτταρα εκφράζουν μια ενεργοποιημένη μορφή του NF-kB. Αυτή η ενεργοποίηση επάγεται από μεγάλη ποικιλία φλεγμονωδών ερεθισμάτων και καρκινογόνων και τα προϊόντα γονιδίων που ρυθμίζονται από αυτόν μεσολαβούν την ογκογένεση. Η δραστηριότητα του NF-kB πυροδοτείται ως απάντηση σε μολυσματικούς παράγοντες και προφλεγμονώδεις κυτοκίνες μέσω του συμπλέγματος της IKK κινάσης (IKK).⁴²

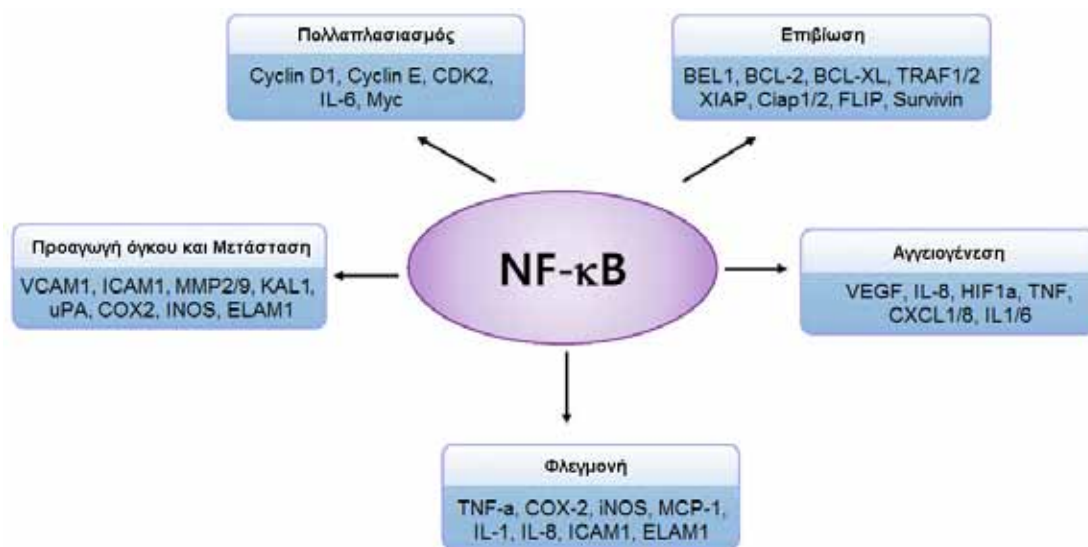
Φαίνεται ότι ο καπνός του τσιγάρου που περιέχει διάφορα καρκινογόνα, τα οποία μπορούν να ξεκινήσουν και να προάγουν την καρκινογένεση και μετάσταση, μπορεί να ενεργοποιήσει τον μεταγραφικό παράγοντα NF-kB σε μεγάλη ποικιλία κυττάρων και αυτό μπορεί να παίζει ρόλο στην προκαλούμενη από το κάπνισμα καρκινογένεση.⁴³ Η ενεργοποίησή του έχει εμπλακεί σε κακοήθειες, όπως ρινοφαρυγγικό καρκίνωμα και μελάνωμα. Μελέτες έχουν καταδείξει ότι τα καρκινικά κύτταρα εμφανίζουν αύξηση σε παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών όπως ο TNF-α, η IL-1α και η IL-6. Η ρύθμιση της έκφρασης αυτών των προφλεγμονωδών κυτοκινών εμπλέκει τον μεταγραφικό παράγοντα NF-kB που μπορεί να ενεργοποιείται από κυτοκίνες όπως ο TNF-α. Έχει ανευρεθεί ότι η RET-μεσολαβούμενη καρκινογένεση εξαρτάται σε σημαντικό βαθμό από τη δραστηριότητα της IKK και την επακόλουθη NF-kB ενεργοποίηση. Η

αντιαποπτωτική απάντηση και ο αυξημένος κυτταρικός πολλαπλασιασμός που παρατηρείται σε νεοπλασματικά κύτταρα επί υπερέκφρασης της μεταλοθειονίνης (MT) μεσολαβείται επίσης από το μονοπάτι σηματοδότησης του παράγοντα NF-kB²⁸ (Εικόνα 1).

Ο ρόλος του TNF-α και της ιντερλευκίνης στην φλεγμονή και στον καρκίνο Ο TNF-α, απομονώθηκε ως αντικαρκινική κυτοκίνη, όταν όμως δοκιμάστηκε η αντικαρκινική δράση της σε ασθενείς με καρκίνο, έγινε εμφανής ένας παράδοξος ογκοπροωθητικός ρόλος για αυτήν.^{44,45} Επί του παρόντος ο προφλεγμονώδης ρόλος του TNF-α έχει συνδεθεί με όλα τα στάδια που εμπλέκονται στην ογκογένεση συμπεριλαμβανομένων του κυτταρικού μετασχηματισμού⁴⁶, επιβίωσης⁴⁷, προαγωγής του όγκου⁴⁷, πολλαπλασιασμού²⁸, αγγειογένεσης⁴⁸, διήθησης⁴⁹ και της μετάστασης.^{45,47,50} Έχει επίσης ανευρεθεί ότι ο TNF-α παράγεται από μεγάλη ποικιλία καρκινικών κυττάρων, όπως σε Β-λεμφώματα, μεγακαρυοβλαστική λευχαιμία, καρκίνο μαστού, παχέος εντέρου, πνεύμονα, παγκρέατος, ωθηκών κ.λπ.⁵¹

Όταν ο TNF-α εκφράζεται τοπικά από τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος έχει θεραπευτικό ρόλο. Όταν όμως απορυθμίζεται και εκκρίνεται στην κυκλοφορία μπορεί να συμμετέχει σε μεγάλη ποικιλία νοσημάτων, συμπεριλαμβανομένου και του καρκίνου⁵² (Εικόνα 2).

Αρκετές ιντερλευκίνες έχουν συνδεθεί με τη φλεγμονή και την επακόλουθη ανάπτυξη καρκίνου συ-



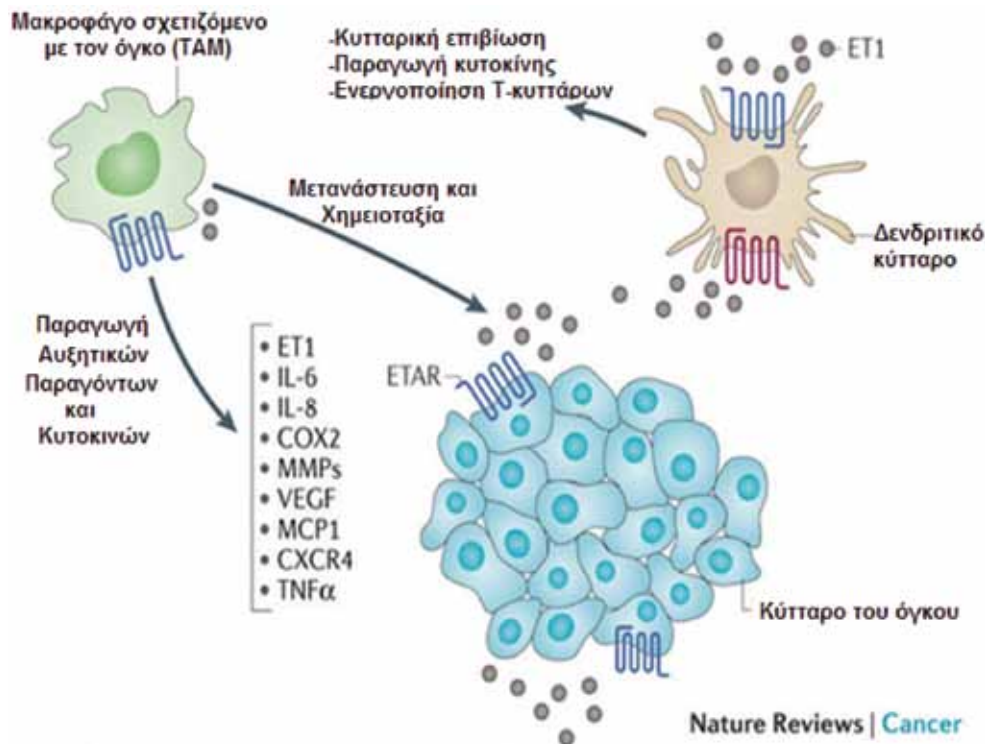
Εικόνα 1. Μεταγραφικός παράγοντας NF-kB και καρκινογένεση.

μπεριλαμβανομένων των IL-1, IL-6, IL-8 και IL-17. Φαίνεται ότι μεσολαβούν διαφορετικά στάδια στο μονοπάτι που οδηγεί στην καρκινογένεση. Η IL-1α που εκφράζεται και από φυσιολογικούς ιστούς και από διάφορα κύτταρα όγκων είναι μια ρυθμιστική κυτοκίνη που μπορεί να επάγει την ενεργοποίηση μεταγραφικών παραγόντων συμπεριλαμβανομένων των NF-κΒ και AP-1 και να προάγει την έκφραση διαφόρων γονιδίων που εμπλέκονται στην κυτταρική επιβίωση, στον πολλαπλασιασμό και στην αγγειογένεση.⁵³ Όπως και η IL-1α και ο ρόλος της IL-1β έχει αποδειχθεί σε διάφορους ανθρώπινους καρκίνους στον τράχηλο της μήτρας, πάγκρεας και πνεύμονα.^{28,51} Επιπλέον η IL-1β ρυθμίζει προς τα άνω τον HIF-1α (παράγοντας επαγόμενος από την υποξία-1 άλφα) μέσω του κλασσικού φλεγμονώδους μονοπατιού σηματοδότησης που εμπλέκει τον παράγοντα NF-κΒ και την COX-2, με τελικό σημείο την προς τα άνω ρύθμιση του VEGF, παράγοντα που απαιτείται για την αύξηση του όγκου και τη μετάσταση.⁵⁴ Η IL-6 είναι άλλη σημαντική προφλεγμονώδης κυτοκίνη που εμπλέκεται στη σχετιζόμενη με τη φλεγμονή

καρκινογένεση⁵⁵, ενώ η έκκριση της σχετίζεται με το πολλαπλούν μυέλωμα, λέμφωμα Non-Hodgkin, καρκίνο της ουροδόχου κύστης, νεφροκυτταρικό καρκίνο και καρκίνο του παχέος εντέρου.²⁸ Επιπλέον ρυθμίζει την έκφραση γονιδίων που εμπλέκονται στον πολλαπλασιασμό, στην επιβίωση και στην αγγειογένεση μέσω του JAK-STAT μονοπατιού σηματοδότησης.¹²

Η IL-8 φαίνεται να είναι παράγοντας-κλειδί που εμπλέκεται στον πολλαπλασιασμό, στην αγγειογένεση και στη μετάσταση των καρκινικών κυττάρων μεγάλης ποικιλίας όγκων, όπως το μελάνωμα, ο καρκίνος των ωοθηκών, αστροκυττώματα, αναπλαστικά αστροκυττώματα και γλοιοβλαστώματα.^{28,56} Η κυτοκίνη IL-17 ενεργεί ως αυξητικός παράγοντας σε δερματικό T-λέμφωμα καθώς και ως βασικός ρυθμιστής της αγγειογένεσης⁵⁷ (Εικόνα 2).

Ο ρόλος των χημειοκινών στη φλεγμονή και στον καρκίνο Πρόκειται για διαλυτές χημειοτακτικές κυτοκίνες που χωρίζονται σε 4 κατηγορίες με βάση τις θέσεις των βασικών καταλοίπων κυστεΐνης (Cys) και είναι οι C, CC, CXC, CX3C. Διάφορες μελέτες έχουν δείξει τη συμμετοχή τους καθώς και των υποδοχέων



Εικόνα 2. Ο ρόλος των κυτοκινών και χημειοκινών στη φλεγμονή και τον καρκίνο

τους στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, μετανάστευση, εισβολή, μετάσταση και αγγειογένεση σε διάφορους όγκους καθώς και στην κυτταρική πρόσληψη και μετανάστευση και έχουν γνωστό ρόλο στη ρύθμιση της πρόσληψης και της διακίνησης λευκοκυττάρων σε θέσεις φλεγμονής.^{28,51} Η διέγερση της αγγειογένεσης και ανάπτυξης του όγκου, άμεσα ή έμμεσα μέσω πρόσληψης σχετιζομένων με τον όγκο μακροφάγων, είναι τυπικές καταστάσεις όπου οι χημειοκίνες προάγουν την ανάπτυξη του όγκου.

Από την άλλη πλευρά μπορούν να είναι χρήσιμες σε πάσχοντες από καρκίνο, καθώς δρουν στην πρόσληψη δενδριτικών κυττάρων ή και κυττάρων τελεστών ή στις αγγειοστατικές τους ιδιότητες.⁵⁸

Οι υποδοχείς των χημειοκινών CXCR 4 και CCR 7 εκφράζονται σε υψηλά επίπεδα σε καρκινικά κύτταρα του μαστού και στις μεταστάσεις αυτού, ενώ η CXCR 4 και ο παράγοντας SDF 1 (παράγοντας-1 προερχόμενος από το στρώμα-κύτταρα), επάγουν τον πολλαπλασιασμό σε καρκινικά κύτταρα της ωοθήκης, ενώ εκφράζονται σε υψηλά επίπεδα σε μελάνωμα και καρκίνο του προστάτη.²⁸ Συμπερασματικά, οι χημειοκίνες και οι υποδοχείς τους έχουν κρίσιμο ρόλο στον προσδιορισμό του μεταστατικού προορισμού των κυττάρων του όγκου (Εικόνα 2).

Επαγωγή συνθήκη νιτρικού οξειδίου (iNOS), φλεγμονή και ογκογένεση

Είναι ένα από τα 3 ένζυμα για τη δημιουργία νιτρικού οξειδίου από το αμινοξύ L-αργινίνη. Οι κυτοκίνες που εμπλέκονται στην διέγερση της iNOS είναι οι TNF- α , IL-1b και IFN- γ . Η έκφραση της iNOS ρυθμίζεται από μεταγραφικούς παράγοντες όπως ο NF-kB, η AP-1, η IL-6 κ.λπ.⁵⁹

Έχει ενοχοποιηθεί για διάφορα στάδια κυτταρικών αλλαγών που οδηγούν σε κακοήθεια, όπως ο μετασχηματισμός φυσιολογικών κυττάρων, η ανάπτυξη μετασχηματισμένων κυττάρων, η μετάσταση κακοήθων κυττάρων κ.λπ.⁶⁰ Η έκφραση της iNOS έχει ανευρεθεί σε καρκίνο μαστού, πνεύμονα, προστάτη, ουροδόχου κύστης, παχέος εντέρου και μελάνωμα.⁶¹ Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για να καθορισθεί ο ρόλος του νιτρικού οξειδίου/συνθήκης νιτρικού οξειδίου στην ογκογένεση.

Ο ρόλος των υποδοχέων PPARg στη φλεγμονή και στον καρκίνο

Ο υποδοχέας αυτός είναι ένα μέλος της οικογένειας των υποδοχέων PPARa, b και g. Εκφράζεται από λιποκύτταρα, επιθηλιακά κύτταρα μαστού, παχέος εντέρου και πνευμόνων και από μακροφάγα. Φαίνεται ότι ο ενεργοποιημένος υποδοχέας PPARg διαθέτει αντιφλεγμονώδεις και ανοσορυθμιστικές ιδιότητες.⁶² Έχουν προταθεί διάφοροι αντιφλεγμονώδεις μηχανισμοί, όπως η αναστολή των παραγόντων NF-kB, AP-1 και STAT από τον PPARg.⁶³

Επίσης ο υποδοχέας PPARg έχει ενοχοποιηθεί ως ογκοκατασταλτικός και ως ογκο-προαγωγέας. Εκφράζεται σε πολλούς καρκίνους, όπως του πνεύμονα, του μαστού, του προστάτη και θεωρείται ότι οι συνδέτες του έχουν αντιπολλαπλασιαστική επίδραση σε αυτούς τους καρκίνους.⁶⁴

ΦΛΕΓΜΟΝΗ ΚΑΙ ΑΓΓΕΙΟΓΕΝΕΣΗ

Η ανάπτυξη μεγάλων όγκων απαιτεί αυξημένη αιματική τροφοδοσία. Αυτό πυροδοτείται από την υποξία του όγκου που προάγει την αγγειογένεση και αυξάνει την πιθανότητα μετάστασης. Εκτός από την υποξία, η αγγειογένεση του όγκου εξαρτάται από την προσέλκυση TAMs που αντιλαμβάνονται υποξικά σήματα και με τη σειρά τους παράγουν χημειοκίνες και προ-αγγειογενετικούς παράγοντες. Η προσέλκυση πρόδρομων των TAMs εξαρτάται ευρέως από αγγειογενετικούς μεσολαβητές όπως είναι η αγγειοποιητίνη-2 και ο παράγοντας VEGF. Σημαντικά προ-αγγειογενετικά γονίδια, όπως η IL-8, CXCL1, CXCL 8 και AP-1, τα TAMs, MDSCs κύτταρα και άλλοι τύποι κυττάρων συμμετέχουν στη διαδικασία αυτή.^{65,66} Κάτω από συνθήκες υποξίας, ο HIF-1a ενεργοποιεί την έκφραση του CXCL12 που με τη σειρά του ενεργοποιεί και προσελκύει ενδοθηλιακά κύτταρα με έναν τρόπο εξαρτώμενο από τον παράγοντα CXCR4.⁶⁷

Ο HIF-1 είναι ένα μεταγραφικό σύμπλεγμα αποτελούμενο από τις υπομονάδες a και b. Έχει ανευρεθεί ότι ένας αριθμός πεπτιδικών και μη πεπτιδικών μεσολαβητών της φλεγμονής μπορούν να ενεργοποιήσουν τον HIF-1 και κάτω από νορμοξικές συνθήκες⁶⁸, όπως κυτοκίνες, ινσουλίνη ή οι παρόμοιοι με την ινσουλίνη αυξητικοί παράγοντες-1 και -2 (IGF-1, IGF-2) και

αγγειοδραστικά πεπτίδια, όπως η αγγειοτενσίνη II. Η συσώρευση του HIF-1α επί απουσίας εμφανούς υποξικής διέγερσης έχει ανευρεθεί σε έναν αριθμό διαφορετικών καρκίνων σε αντίθεση με τους καλοήθεις όγκους και τους φυσιολογικούς ιστούς. Συνεπώς ο HIF είναι σημαντικός καθώς παρέχει πλεονέκτημα αύξησης και επιβίωσης σε κύτταρα του όγκου, ιδιαίτερα υπό συνθήκες μεταβολικού stress.⁶⁹

Ο σχηματισμός νέων λεμφαγγείων ρυθμίζεται από τους παράγοντες VEGF-C και VEGF-D, ενώ ο VEGF-A διευκολύνει την πρόσληψη μονοκυττάρων που ενεργοποιούν τη λεμφαγγειογένεση.¹⁵

Ο παράγοντας VEGF-A παράγεται από μυελοειδή κύτταρα, αναστέλλει την περικυτταρική ωρίμανση και την ενδοθηλιακή κάλυψη από νεοσχηματιζόμενα αιμοφόρα αγγεία και η καταστολή αυτού επιταχύνει την ογκογένεση.⁷⁰

Καθώς οι περισσότεροι αναπτυσσόμενοι όγκοι περιέχουν μερικές περιοχές υποξίας δεν είναι ξεκάθαρο εάν η υποξία είναι άμεση οδηγός της αγγειογένεσης του όγκου ή εάν υποξικά ερεθίσματα δημιουργούν τα φλεγμονώδη σήματα που οδηγούν στην αγγειογένεση. Αδρανοποίηση των NF-κΒ ή STAT3, εξουδετέρωση των παραγόντων CCL2 ή CXCL12 ή εξάντληση των TAMs οδηγεί σε διακοπή της αγγειογένεσης και σε ελαττωμένη ανάπτυξη του όγκου.^{65,71}

Αλληλεπίδραση κυττάρων προερχόμενων από το μυελό των οστών και το μικροπεριβάλλον του όγκου

Οι κυτοκίνες και οι άλλοι διαλυτοί παράγοντες που προέρχονται από τον όγκο προσλαμβάνονται από φλεγμονώδη κύτταρα του όγκου καθώς και από πληθυσμούς προγονικών κυττάρων που προέρχονται από τον μυελό των οστών. Τα κύτταρα που προέρχονται από τον μυελό των οστών και στρατολογούνται στην περιοχή της χρόνιας φλεγμονής εμφανίζουν αξιοσημείωτη πλαστικότητα και μπορούν να διαφοροποιηθούν προς διάφορους τύπους κυττάρων. Η διαφοροποίησή τους *in vivo* διέπεται από το μικροπεριβάλλον του ιστού, δηλαδή του όγκου. Μπορεί, λοιπόν τα MDSCs κύτταρα να αντιπροσωπεύουν μια εναλλακτική πηγή των αρχικών κυττάρων του όγκου.

Πιθανά, η χρόνια φλεγμονή όχι μόνο μεταβάλλει το μικροπεριβάλλον του όγκου μέσω διαλυτών μεσολαβητών αλλά και μέσω πρόσληψης κυττάρων που διαφοροποιούνται μέσα στον όγκο και στο μικρο-

περιβάλλον αυτού. Άλλες μελέτες έχουν καταδείξει ότι τα κύτταρα που προέρχονται από τον μυελό των οστών (MSCs) μπορεί να οδηγήσουν σε αύξηση των μυοϊνοβλαστών ή των σχετιζόμενων με καρκίνο ινοβλαστών που είναι δυνατόν επίσης να προωθήσουν την ανάπτυξη του όγκου. Οι μυοϊνοβλάστες είναι σημαντικά συστατικά της ογκογένεσης, όπως έχει ανευρεθεί σε πολλές μορφές καρκίνου και οι αυξημένοι αριθμοί τους, όπως στον διάχυτο και εντερικού τύπου γαστρικό καρκίνο υποστηρίζουν αυτήν την παρατήρηση. Η έρευνα για την προέλευση αυτών των κυττάρων έχει περιπλακεί μερικώς από την ποικιλία των δεικτών που έχουν χρησιμοποιηθεί προκειμένου να αναγνωρισθούν. Έχουν χαρακτηριστική μορφολογία, δηλαδή πρόκειται για ατρακτοειδή κύτταρα και τυπικά εκφράζουν έναν συνδυασμό δεικτών, όπως είναι η ASMA, βιμεντίνη, παλαδίνη 4Ig, S-100, ποδοπλανίνη και έλλειψη ορισμένων επιθηλιακών δεικτών όπως είναι οι κυτταροκερατίνες (CKs) και δεικτών διαφοροποιημένων λείων μυϊκών ινών όπως η smoothelin.⁷²

Ωστόσο, η έκφραση αυτών των δεικτών μπορεί να συνδέεται στενά με την κατάσταση διαφοροποίησης των κυττάρων και μπορεί να μεταβληθεί κατά τη διάρκεια της χρόνιας φλεγμονής και της εξέλιξης του καρκίνου. Αν και ο πολλαπλασιασμός του στρώματος δεν είναι μοναδικός για τον καρκίνο καθώς σχετίζεται και με άλλες φλεγμονώδεις καταστάσεις, όπως στην επούλωση ενός έλκους, φαίνεται ότι ορισμένες επιγενετικές και ενδεχόμενα γενετικές αλλαγές ξεχωρίζουν τις σχετιζόμενες με καρκίνο μυοϊνοβλάστες από το μη σχετιζόμενο με καρκίνο πολλαπλασιασμό του στρώματος.⁷³ Κύτταρα προερχόμενα από τον μυελό των οστών συμβάλλουν στο σχηματισμό αυτών των στρωματικών πληθυσμών και στη χρόνια φλεγμονή και στον καρκίνο και φαίνεται ότι τα φλεγμονώδη σήματα που προέρχονται από τη φλεγμονή είναι κρίσιμης σημασίας για την πρόσληψη αυτών των κυττάρων. Σημαντικό είναι το γεγονός ότι η αναλογία των προερχόμενων από τον μυελό των οστών επιθηλιακών και στρωματικών κυττάρων μεταβάλλεται κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης του όγκου και η συμβολή των MDSCs, αυξάνεται σε μεταγενέστερα στάδια. Η παρατήρηση αυτή είναι σημαντική σχετικά με τα στοιχεία που υποστηρίζουν το ρόλο των μυοϊνοβλαστών στην ενίσχυση των διηθητικών ιδιοτήτων του

επιθηλίου του όγκου. Οι χημειοκίνες παίζουν έναν σημαντικό ρόλο στην πρόσληψη των MDSCs και στη διαφοροποίηση των MSCs σε μυοϊνοβλάστες. Τελικά, φαίνεται ότι η χρόνια φλεγμονή παίζει ρόλο στην πρόσληψη των προερχομένων από τον μυελό των οστών στρωματικών κυττάρων, στον πολλαπλασιασμό τους και στις επιδράσεις τους με τα επιθηλιακά κύτταρα.⁷⁴

ΦΛΕΓΜΟΝΗ ΚΑΙ ΜΕΤΑΣΤΑΣΗ

Από κλινική άποψη η μετάσταση είναι η πιο κρίσιμη παράμετρος της ογκογένεσης καθώς ποσοστό μεγαλύτερο από 90% της θνησιμότητας από καρκίνο προκαλείται από αυτήν. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι η μετάσταση απαιτεί τη στενή συνεργασία μεταξύ καρκινικών κυττάρων, ανοσοποιητικού, φλεγμονωδών κυττάρων και στοιχείων του στρώματος. Διακρίνουμε ουσιαστικά δύο βήματα. Το πρώτο αντιπροσωπεύεται από την επιθηλιο-μεσεγγυματική μετατροπή (EMT) όπου τα καρκινικά κύτταρα αποκτούν χαρακτηριστικά ινοβλαστοειδή με αποτέλεσμα να αυξάνεται η κινητικότητα τους, οπότε επιτρέπεται σε αυτά να εισβάλλουν στο επιθηλιακό επένδυμα/βασικές μεμβράνες και να προσεγγίσουν τα απαγωγά αιμοφόρα αγγεία ή λεμφαγγεία. Η απώλεια έκφρασης της E-Καντχερίνης είναι καθοριστική στην EMT.⁷⁵ Το δεύτερο βήμα, χαρακτηρίζεται από το ότι τα καρκινικά κύτταρα εισέρχονται στα αιμοφόρα αγγεία και λεμφαγγεία.

Η φλεγμονή μπορεί να το προωθήσει μέσω παραγωγής μεσολαβητών που αυξάνουν την αγγειακή διαπερατότητα. Τα κύτταρα αυτά που είναι υπεύθυνα για την έναρξη της μετάστασης με τον τρόπο αυτόν επιβιώνουν και κυκλοφορούν στα αγγεία. Έχει υπολογισθεί ότι ποσοστό 0,01% των καρκινικών κυττάρων που εισέρχονται στην κυκλοφορία τελικά θα επιβιώσει και θα προκαλέσει μικρομεταστάσεις.⁷¹ Ακολουθεί η σύλληψη που μεσολαβείται από την ιντεγκρίνη και επιτρέπει την εξαγγείωση των κυκλοφορούντων καρκινικών κυττάρων. Τελικά, απλά μεταστατικά προγονικά κύτταρα αλληλεπιδρούν με τα ανοσοποιητικά, φλεγμονώδη και στρωματικά κύτταρα και αρχίζουν να πολλαπλασιάζονται.⁷⁶ Μερικά από αυτά τα κύτταρα μπορεί ήδη να στοχεύουν την μεταστατική φωλεά ως απάντηση σε δημιουργούμενα από τον όγκο φλεγμονώδη σήματα πριν από την άφιξη των καρκινικών κυττάρων που είναι υπεύθυνα για την

έναρξη της μετάστασης.⁷⁷

Ένα από αυτά τα φλεγμονώδη σήματα είναι το συστατικό της εξωκυττάριας μήτρας versican που οδηγεί σε ενεργοποίηση των μακροφάγων και σε παραγωγή της κυτοκίνης TNF-α που προάγει τη μετάσταση. Ωστόσο, είναι δύσκολο να καθορισθεί εάν η παραγωγή versican από μεταστατικά καρκινικά κύτταρα καθορίζει τη μελλοντική μεταστατική θέση πριν την άφιξή τους. Το θέμα της προμεταστατικής φωλεάς δεν έχει αποσαφηνισθεί πλήρως καθώς παραμένει άγνωστος ο τρόπος με τον οποίον τα πρωτογενή κύτταρα του όγκου μετατρέπονται σε φλεγμονώδη κύτταρα σε αυτές τις θέσεις. Εναλλακτικά ένας μικρός αριθμός μεταστατικών κυττάρων μπορούν να αλληλεπιδρούν και να ενεργοποιήσουν διαφορετικούς τύπους μυελοειδών κυττάρων μέσω εκκρινόμενων παραγόντων όπως η versican.⁷⁸

Ο TGF-b είναι μια αντιφλεγμονώδης κυτοκίνη που παράγεται από τα καρκινικά κύτταρα, μυελοειδή κύτταρα και T-λεμφοκύτταρα. Η σηματοδότησή της είναι σημαντικός ρυθμιστής της EMT και της μετάστασης ενώ αυξημένα επίπεδά της συχνά σχετίζονται με φτωχή πρόγνωση. Αυτή ενεργοποιεί τους SMA μεταγραφικούς παράγοντες και τις MAP κινάσες που ελέγχουν την έκφραση άλλων ρυθμιστών της EMT, όπως του Slug. Επίσης, καταστέλλει τον επιθηλιακό κυτταρικό πολλαπλασιασμό και την πρόωμη ανάπτυξη του όγκου προκαλώντας μερικούς όγκους να αποκτήσουν αδρανοποιητικές μεταλλάξεις στα συστατικά της TGF-b σηματοδότησης.⁷⁹

Παρά τα ελλείμματα στην TGF-b σηματοδότηση, αυτοί οι όγκοι μπορούν να δώσουν μεταστάσεις. Αυτές οι αντίθετες επιδράσεις του TGF-b στα διαφορετικά στάδια της ανάπτυξης του όγκου αναμένουν μηχανιστική επεξήγηση. Η διαταραχή της TGF-b σηματοδότησης στα καρκινικά κύτταρα επίσης οδηγεί σε προς τα άνω ρύθμιση της SDF 1 (CXCL12)-CXCR4 και της CXCL 5-CXCR 2 χημειοκίνη-χημειοκίνη, ζευγών υποδοχέα και επάγει την ταχεία προσέλκυση των MDSCs που προάγουν τη μετάσταση και περιορίζουν τις αντικαρκινικές ανοσοαποκρίσεις.⁸⁰ Η αδρανοποίηση της TGF-b σηματοδότησης προτάθηκε ότι οδηγεί σε αυξημένες τοπικές συγκεντρώσεις του TGF-b που αναστέλλουν τις αντικαρκινικές αποκρίσεις των T-λεμφοκυττάρων και επάγουν τη διαφοροποίηση των Th17-κυττάρων τα οποία προάγουν τον όγκο.⁸¹

Ένας άλλος κρίσιμος ρυθμιστής της EMT είναι ο Snail, ένας καταστολέας της μεταγραφής της E-Καντχερίνης στα επιθηλιακά κύτταρα. Πρόσφατα ευρήματα δηλώνουν ότι ο Snail σταθεροποιείται ως απάντηση στην TNF-α σηματοδότηση, μια διαδικασία που είναι κριτικής σημασίας για τη μετανάστευση των καρκινικών κυττάρων και τη μετάσταση.⁸²

Άλλοι μηχανισμοί μέσω των οποίων προφλεγμονώδεις κυτοκίνες μπορούν να επηρεάσουν την EMT είναι η μέσω STAT 3-μεσολαβούμενη επαγωγή της μεταγραφής του Twist και η μέσω NF-kB μεσολαβούμενη επαγωγή των Twist και Kiss.⁸³ Ωστόσο, αυτοί οι μηχανισμοί πρέπει να επιβεβαιωθούν *in vivo* και πρόσφατη μελέτη δείχνει ότι ο STAT 3 είναι αρνητικός ρυθμιστής στην μετάβαση από αδένωμα σε καρκίνωμα στον καρκίνο στο κόλον.⁸⁴

Η εισβολή των καρκινικών κυττάρων απαιτεί εκτεταμένη πρωτεόλυση της εξωκυττάριας μήτρας στο επιθετικό μέτωπο. Φλεγμονώδη κύτταρα είναι σημαντικές πηγές πρωτεασών που αποδομούν την εξωκυττάρια μήτρα. Παράγοντες όπως η IL-1, TNF-α και IL-6 προάγουν την έκφραση των MMPs, την εισβολή και τη μετάσταση μέσω των παραγόντων NF-kB και STAT 3.⁸⁵

Κύτταρα καρκίνου μαστού χρησιμοποιούν CSF 1 και CXCL 12 για επαγωγή πρόσληψης TAMs που με τη σειρά τους παράγουν συνδέτες των EGF υποδοχέων.⁷¹

Αυτές οι κυτοκίνες μπορούν επίσης να μεσολαβήσουν μια φυσική αλληλεπίδραση μεταξύ των TAMs και των καρκινικών κυττάρων.¹⁹

Όταν τα μεταστατικά κύτταρα εισέλθουν στην κυκλοφορία απαιτούν να επιβιώσουν και να αντισταθούν στον κυτταρικό θάνατο λόγω του φαινομένου αποίκης (αποκόλλησης). Η επιβίωση των κυκλοφορούντων καρκινικών κυττάρων επηρεάζεται από φλεγμονώδεις μεσολαβητές που απελευθερώνονται από ανοσοποιητικά κύτταρα ως απάντηση στα ερεθίσματα που προέρχονται από τον καρκίνο ή από παθογόνα.⁷⁸

Μερικές από αυτές τις επιδράσεις εξαρτώνται από την ενεργοποίηση του παράγοντα NF-kB είτε σε φλεγμονώδη κύτταρα ή σε καρκινικά κύτταρα. Μια ποικιλία κυτοκινών που υπάρχει στο μικροπεριβάλλον του όγκου, συμπεριλαμβανομένων των TNF-α, IL-6 και epreghulin μπορούν να προάγουν την επιβίωση των καρκινικών αρχικών μεταστατικών κυττάρων⁸⁶ και εκτός από την ενεργοποίηση των NF-kB και STAT 3,

μερικές από αυτές τις κυτοκίνες μπορούν να συνδέουν φυσικά καρκινικά κύτταρα στα TAMs, επιτρέποντας σε αυτά να κυκλοφορούν μαζί στην κυκλοφορία.¹⁹ Από την άλλη πλευρά, απλά μεταστατικά κύτταρα που δεν ανευρίσκονται πια στο ανοσοκατασταλτικό περιβάλλον, μπορεί να στοχεύονται από μηχανισμούς ανοσοεπιτήρησης.

Πράγματι, σε μερικές περιπτώσεις, η διήθηση των όγκων από ενεργοποιημένα T-κύτταρα ελαττώνει το ποσοστό μετάστασης.⁸⁷ Η αλληλεπίδραση των κυκλοφορούντων καρκινικών κυττάρων με αιμοπετάλια ή μακροφάγα μπορεί να τα προστατεύει από τη θανάτωση από τα NK-κύτταρα, ξεπερνώντας ουσιαστικά, την ανοσοεπιτήρηση.⁸⁸

Η ενδωγγείωση ρυθμίζεται από PGs, που παράγονται από έναν COX 2-εξαρτώμενο μηχανισμό και δρουν στο επιθήλιο, από κυτοκίνες, όπως η epreghulin που αυξάνει την επιβίωση των καρκινικών κυττάρων, και από MMPs οι οποίες ανοίγουν το δρόμο για τη μετανάστευση τους στα τριχοειδή.⁸⁶ Η μετανάστευση των αρχικών μεταστατικών κυττάρων δεν είναι τυχαία και κατευθύνεται από συγκεντρώσεις χημειοκινών που καθορίζονται από τις CXCR4, CCR4, CCR7, CCR 9 και CCR 10.⁸⁹ Το ταξίδι των κυκλοφορούντων μεταστατικών κυττάρων τελειώνει μέσω της εξαρτώμενης από την ιντεγκρίνη σύλληψή τους στο ενδοθήλιο, ακολουθούμενα από εξαγγείωση.

Μόρια, όπως το ANGPTL4, που ρυθμίζεται από τον TGF-β, διευκολύνουν την εξαγγείωση στους πνεύμονες μεσολαβώντας μεταξύ κακοήθων και ενδοθηλιακών κυττάρων.⁸⁶

Η συστηματική φλεγμονή ενισχύει την προσκόλληση των κυκλοφορούντων καρκινικών κυττάρων στα ηπατικά κολλοειδή και αυτή η διαδικασία ρυθμίζεται από την προς τα άνω ρύθμιση των εξαρτώμενων από τα ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρρηνα, μορίων προσκόλλησης.⁹⁰ Διάφορες προφλεγμονώδεις κυτοκίνες που αυξάνονται στην κυκλοφορία ασθενών με καρκίνο ρυθμίζουν προς τα άνω την έκφραση μορίων προσκόλλησης στο ενδοθήλιο ή σε όργανα-στόχους και συνεπώς αυξάνουν την πιθανότητα μεταστατικής κυτταρικής προσκόλλησης.⁸

Σχετικά με το ρόλο του παράγοντα NF-kB στην μετάσταση του όγκου, εδώ περιλαμβάνονται πολλά στάδια, όπως η εισβολή, αγγειογένεση, κυκλοφορία καρκινικών κυττάρων μέσω των αιμοφόρων αγγείων,

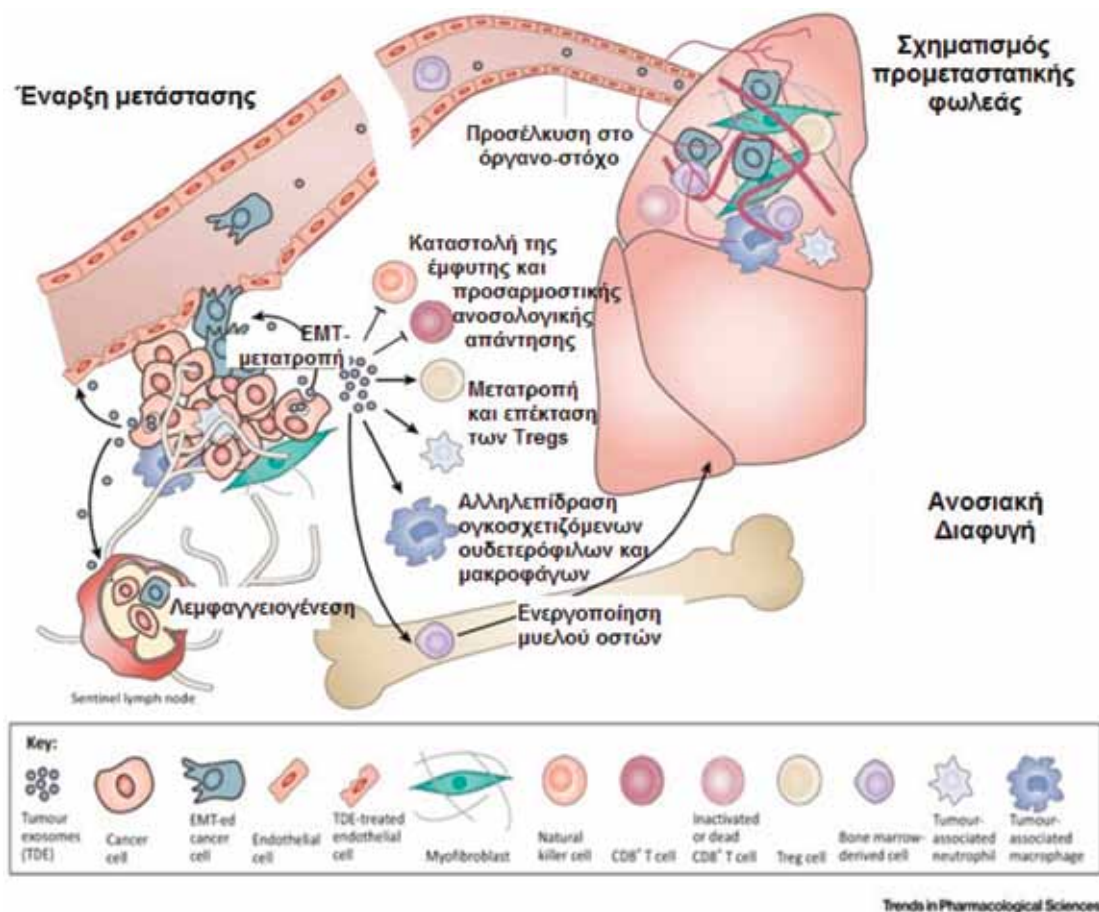
εξαγγείωση, οργανοειδική παλιννόστηση και αύξηση. Ο παράγοντας NF-κΒ προάγει τη μετανάστευση και μετάσταση των καρκινικών κυττάρων του μαστού μέσω επαγωγής του υποδοχέα της χημειοκίνης CXCR4. Επιπλέον, η ενεργοποίηση αυτού είναι το κεντρικό συμβάν στη νεοπλασματική εξέλιξη που σχετίζεται με τον οισοφάγο Barrett's⁹¹, ενώ η αυξημένη δραστηριότητα του έχει συσχετισθεί με αυξημένη έκφραση της IL-8 και της COX-2⁹² (Εικόνα 3).

Ανοσία και Ογκογένεση

Σε όγκους που εμφανίζονται στο πλαίσιο υποκείμενης φλεγμονής ή σε προχωρημένους όγκους με φλεγμονώδεις διηθήσεις, η καθαρή επίδραση, δηλαδή το αποτέλεσμα του ανοσοποιητικού συστήματος, τόσο του έμφυτου όσο και του προσαρμοστικού είναι η διέγερση αύξησης του όγκου και εξέλιξης αυτού. Ωστόσο τα καρκινικά κύτταρα αποτελούν έναν ‘αλ-

λαγμένο εαυτό’ και εκφράζουν ‘non-self’ αντιγόνα στο πλαίσιο σημάτων stress και κινδύνου τα οποία μπορούν να προάγουν την παρουσίαση του αντιγόνου. Έτσι ακόμη και αυξανόμενοι όγκοι μπορεί να υπόκεινται σε ανοσοεπιτήρηση και να θανατωθούν από ενεργοποιημένα T- και NK-κύτταρα.⁹³

Πιθανά η ανοσοεπιτήρηση και η φλεγμονώδης προαγωγή του όγκου να συνυπάρχουν ακόμη και στον ίδιο όγκο.¹⁶ Σύμφωνα με την υπόθεση ανοσοεπιτήρησης, τα NK-κύτταρα και τα κυτταροτοξικά T-κύτταρα (CTLs) εμπλέκονται στη θανάτωση του όγκου μέσω perforin, granzyme B, TRAIL ή Fas L-εξαρτώμενων μηχανισμών, ενώ τα Th1-κύτταρα, μέσω παραγωγής IFN-γ, και σε μερικές περιπτώσεις τα Th 17-κύτταρα, μέσω παραγωγής IL-17A, παρέχουν σημαντική βοήθεια που ενισχύει την κυτταροτοξική ανοσία.^{93,94} Από την άλλη, Tregs καταστέλλουν τις αντικαρκινικές άνοσες απαντήσεις και συνεπώς είναι προογκογεννητικές.⁹⁴



Εικόνα 3. Φλεγμονή και Μετάσταση.

Τα NK-κύτταρα μπορούν επίσης να συμμετέχουν στην επιτήρηση του αιμοποιητικού και των χημικά προκαλούμενων όγκων.⁹⁵

Άλλα κρίσιμα στοιχεία του συστήματος είναι τα δενδριτικά κύτταρα και τα μακροφάγα που παρουσιάζουν αντιγόνα και απαντούν σε σήματα κινδύνου και stress αλλά και σε ανοσορυθμιστικές και κυτταροτοξικές κυτοκίνες, όπως οι τύποι IFN, IFN- γ , FasL, TRAIL, GM-CSF και IL-12.^{20,96}

Περισσότερα στοιχεία για την ανοσοεπιτήρηση και ανοσοπαρουσίαση του όγκου προέρχονται από την παρουσία ογκοδιηθητικών λεμφοκυττάρων, B- και T- που αναγνωρίζουν αντιγόνα του όγκου και η ευνοϊκή πρόγνωση για μερικούς ασθενείς των οποίων οι όγκοι δείχνουν αυξημένη διήθηση με ενεργοποιημένα T-κύτταρα.⁹³

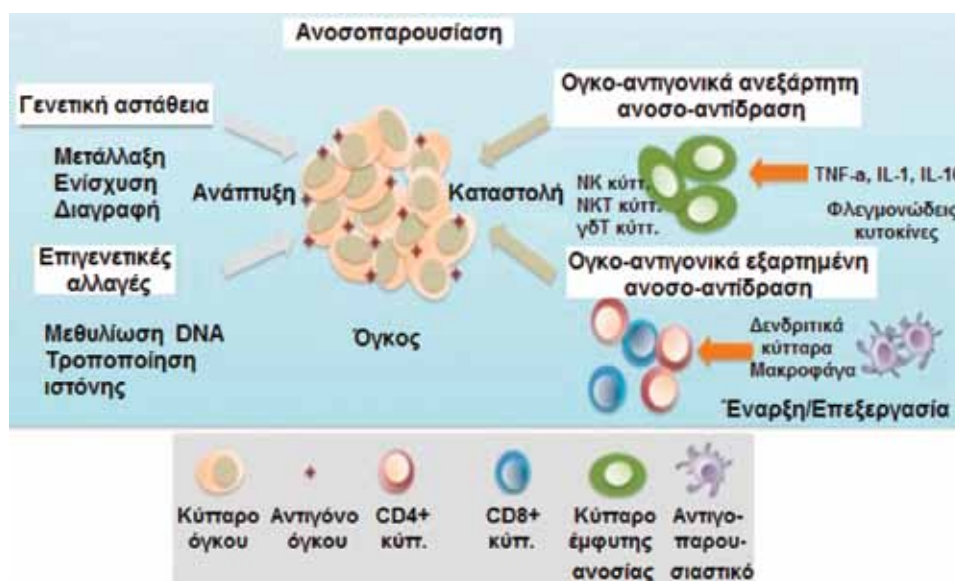
Τέτοια διήθηση είναι ακόμη πιο αισθητή σε όγκους που έχουν μικροδορυφορική αστάθεια ή έναν 'μεταλλάκτη' φαινότυπο και συνεπώς εκφράζουν αντιγόνα του όγκου που εμφανίζουν μεγάλες διαφορές από τα αντίστοιχα κανονικά αντιγόνα.⁹⁷

Πρόσθετα, άλλα έμμεσα αποδεικτικά στοιχεία για την αντικαρκινική ανοσία περιλαμβάνουν διάφορες περιπτώσεις αυθόρμητης υποχώρησης του όγκου συνδεδεμένης από αυξημένη διήθηση με ενεργοποιημένα κυτταροτοξικά κύτταρα και παρουσία αντισωμάτων και T-κυττάρων που αναγνωρίζουν αντιγόνα των

όγκων. Η τελευταία παρατήρηση δείχνει ότι τα B- και T- λεμφοκύτταρα έχουν ενεργοποιηθεί από ειδικά για τον όγκο αντιγόνα αλλά δεν σημαίνει απαραίτητα ότι αυτά τα κύτταρα είναι υπεύθυνα για την υποχώρηση του όγκου. Επιπρόσθετη απόδειξη παρέχεται από τον αυξημένο κίνδυνο λεμφωμάτων, ιογενούς και μη-αιτιολογίας και ορισμένων συμπαγών όγκων σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς. Παρ' όλα αυτά στην συντριπτική πλειοψηφία εγκατεστημένων όγκων, η παρουσία ογκοδιηθητικών λεμφοκυττάρων είναι ανεπαρκής για την περιστολή ανάπτυξης του όγκου.²⁰

Αυτές οι παρατηρήσεις έχουν οδηγήσει σε μια αναθεωρημένη εκδοχή της θεωρίας της ανοσοεπιτήρησης, γνωστή ως ανοσοπαρουσίαση.^{13,93} Με βάση αυτή, τα καρκινικά κύτταρα συνεχώς επεξεργάζονται και ρυθμίζουν την αντικαρκινική ανοσοαπάντηση του ξενιστή και η ανοσοαπάντηση του ξενιστή διαμορφώνει την ανοσογονικότητα του όγκου και την κλωνική επιλογή.

Κατά τη διάρκεια αυτής της διαδικασίας η ισορροπία μεταξύ αντικαρκινικής και ογκοπροωθητικής ανοσίας μπορεί να κλίνει υπέρ της ανάπτυξης του όγκου. Πριν ένας όγκος υποστεί ανοσιακή διαφυγή, μπορεί να διατηρηθεί σε 'ισορροπία' μεταξύ αύξησης αυτού και ανοσιακής καταστροφής και αυτό μπορεί να συμβαίνει για δεκαετίες λήθαργου του όγκου⁹⁸ (Εικόνα 4).



Εικόνα 4. Ανοσία και Ογκογένεση.

Η ΕΠΙΓΕΝΕΤΙΚΗ ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ ΣΤΗΝ ΟΓΚΟΓΕΝΕΣΗ

Επιγενετικές αλλαγές, δηλαδή κληρονομικές αλλαγές οι οποίες δεν οφείλονται σε μεταβολές στην αλληλουχία του DNA παίζουν σημαντικό ρόλο στην έναρξη του καρκίνου και στην εξέλιξή του.⁹⁹ Η μεθυλίωση του DNA και η τροποποίηση των πρωτεϊνών ιστόνης φαίνεται να είναι οι δύο κύριοι μηχανισμοί. Η γήρανση, οι διαταραχές του ανοσοποιητικού και ο καρκίνος σχετίζονται με συσσώρευση επιγενετικών αλλαγών που επηρεάζουν ένα ευρύ φάσμα κυττάρων μέσα στο μικροπεριβάλλον του όγκου. Έχειδειχθεί ότι η ογκογένεση χαρακτηρίζεται από σημαντικές διαφορές στο γενετικό και επιγενετικό μετασχηματισμό του επιθηλίου, στρώματος, αγγειακών δομών και κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος. Η φλεγμονή μπορεί να είναι σημαντική όχι μόνο για την έναρξη βλάβης στο DNA, αλλά μέσω αυξημένης απελευθέρωσης κυτοκινών, ROS και της σχετικής υποξίας, μπορεί επίσης να οδηγήσει σε έναν φαύλο κύκλο αυξημένων επιγενετικών αλλαγών. Ο καρκίνος είναι γενετική ασθένεια και οι περισσότεροι, αν όχι όλοι, σχετίζονται με γενετικές αλλαγές, όπως σημειακές μεταλλάξεις σε ογκογονίδια ή απώλεια ογκοκατασταλτικών γονιδίων.³⁹ Αυτές οι παρατηρήσεις είχαν αρχικά περιορισθεί στο επιθηλιακό στοιχείο, όμως πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι τα στρωματικά κύτταρα μέσα στο μικρο-περιβάλλον (TME) μπορούν να εμφανίσουν πολλές από τις ίδιες χαρακτηριστικές αλλαγές στην έκφραση των γονιδίων.⁷³ Θέμα διαμάχης είναι το κατά πόσον τα TME επηρεάζονται από διακριτές ή παράλληλες γενετικές αλλαγές. Σε λίγες ομάδες έχουν παρατηρηθεί μεταλλάξεις ειδικές του στρώματος που αφορούν στα γονίδια p53, PTEN, FGFR1 (υποδοχέα αυξητικού παράγοντα ινοβλαστών 1), ενώ σε άλλες μελέτες δεν ήταν δυνατό να αναπαραχθούν αυτά τα ευρήματα.¹⁰⁰

Οι επιγενετικές αλλαγές από την άλλη πλευρά φαίνεται να είναι διακριτές από εκείνες του επιθηλίου και παρούσες στα κύτταρα του μικροπεριβάλλοντος. Επιγενετικές αλλαγές, ιδίως αλλαγές μεθυλίωσης μπορεί να παρέχουν μια εξήγηση για το πώς τα στρωματικά κύτταρα διατηρούν τις διαφορές έκφρασης ακόμη και μετά την απομάκρυνσή τους από το περιβάλλον του όγκου, όπως έχει επιβεβαιωθεί από πολλαπλές μελέτες

σε καρκίνο στομάχου, μαστού και προστάτη. Απομένει να προσδιορισθεί εάν αυτές οι επιγενετικές αλλαγές είναι ένα αποτέλεσμα ενός επεκτεινόμενου πληθυσμού αλλαγμένων βλαστικών κυττάρων του όγκου ή αν είναι δυναμικά επαγόμενες από φλεγμονώδη σήματα ή από την άμεση αλληλεπίδραση με το παθογόνο. Η φλεγμονή όπως οι περισσότερες βιολογικές διεργασίες μπορεί να έχουν διπλό αποτέλεσμα. Υπό ορισμένες συνθήκες ή περιβαλλοντικούς παράγοντες μπορεί να ενεργοποιήσει τις ανοσολογικές άμυνες του ξενιστή, ενώ υπό άλλες συνθήκες μπορεί να προκαλέσει αντίθετα αποτελέσματα. Η οξεία φλεγμονή είναι η έμφυτη ανοσολογική αντίδραση που οδηγεί στην προσαρμοστική ανοσία, όταν όμως γίνεται χρόνια αυξάνει τον κίνδυνο για την ανάπτυξη ασθενειών. Πρόκειται για αντίδραση που προάγει την υγεία και συνήθως είναι αυτοπεριοριζόμενη. Ωστόσο, η χρόνια φλεγμονή μπορεί να προκύψει από την εμμονή ενός φλεγμονώδους ερεθίσματος ή την απορρύθμιση των ενδογενών αντιφλεγμονωδών μηχανισμών. Η διαδικασία της φλεγμονώδους αντίδρασης είναι ενεργός μέσω μιας συντονισμένης διαδικασίας που απαιτεί την παραγωγή αντιφλεγμονωδών μεσολαβητών, τον τερματισμό των προφλεγμονωδών μονοπατιών και την κατάλληλη κάθαρση ή μετανάστευση των φλεγμονωδών κυττάρων. Η διαταραχή οποιουδήποτε από τα ανωτέρω μπορεί να οδηγήσει σε χρόνια και επίμονη φλεγμονή.¹⁰¹ Κατά τη διάρκεια της οξείας φλεγμονής, λαμβάνει χώρα προσέλκυση πολυμορφοπύρηνων κοκκιοκυττάρων ακολουθούμενη από μονοκύτταρα που διαφοροποιούνται σε τοπικά μακροφάγα. Αυτή η απάντηση συχνά αρχίζει μέσω ενεργοποίησης των μακροφάγων κατόπιν αναγνώρισης ειδικών υποδοχέων και ακολουθείται από πυροδότηση επακόλουθης απελευθέρωσης προφλεγμονωδών μεσολαβητών, όπως οι κυτοκίνες IL-1α, IL-1b, IL-6, TNF-α, εικοσανοειδή προερχόμενα από την COX-2, προϊόντα 5-LOX (318), πρωτεάσες όπως η MMP-9, χημειοκίνες, όπως η IL-8 (CXC8) και IL-18 και αυξητικοί παράγοντες όπως ο VEGF που οδηγούν σε προσέλκυση λευκοκυττάρων και ενεργοποίηση.²⁸ Μερικά από αυτά τα μόρια μπορεί να έχουν και προστατευτικούς και προφλεγμονώδεις ρόλους όπως το νιτρικό οξείδιο (NO) ή η προσταγλανδίνη E2 (PGE2), ανάλογα με τα φλεγμονώδη ερεθίσματα και με άλλα μόρια που υπάρχουν στο περιβάλλον.¹⁰² Αυτοί οι μεσολαβητές μπορούν να

δράσουν συνεργικά και θεωρείται ότι η αναστολή τους μπορεί να έχει αντιφλεγμονώδη αποτελέσματα. Πολλά από τα γονίδια που υπερεκφράζονται ως συνέπεια αυτών των μεσολαβητών ρυθμίζονται από τον μεταγραφικό παράγοντα NF-κΒ^{103,104}, ο οποίος είναι ενεργός σε πολλούς όγκους και μπορεί να επάγεται από καρκινογόνα, προαγωγείς όγκων, χημειοθεραπευτικούς παράγοντες και γ-ακτινοβολία.¹⁰³

Συμπερασματικά, ενώ η οξεία φλεγμονή είναι τμήμα των μηχανισμών άμυνας του ξενιστή, η χρόνια φλεγμονή μπορεί να οδηγήσει σε σακχαρώδη διαβήτη, πνευμονικές, καρδιαγγειακές και νευρολογικές νόσους, ενώ σαφής σύνδεση έχει καταγραφεί μεταξύ χρόνιας φλεγμονής και καρκίνου.^{47,101,104} Αρχικά, η φλεγμονή ή η επιμένουσα λοίμωξη μπορεί να δημιουργήσει ένα πλαίσιο τραυματισμού του ιστού που προάγει τη μετατροπή των κυττάρων μέσω βλάβης του DNA.

Κατόπιν τα κύτταρα του όγκου μπορούν επίσης να παράγουν προφλεγμονώδεις παράγοντες που οδηγούν σε χρόνια φλεγμονή και συνεπώς στην ενίσχυση ανάπτυξης του όγκου.⁴⁷

Πολλοί μεσολαβητές και μηχανισμοί σηματοδότησης που μεσολαβούν τις φλεγμονώδεις αντιδράσεις έχουν αναγνωρισθεί αλλά δεν είναι γνωστά πολλά για τους παράγοντες που μεσολαβούν την κατεύθυνση της φλεγμονής. Είναι πιθανό ότι στη διαδικασία αυτή εμπλέκονται ειδικοί παράγοντες, κυτοκίνες, όπως η IL-10, ο TGF-β και λιπιδικοί μεσολαβητές, όπως οι λιποτοξίνες και οι προσταγλανδίνες. Επιπλέον απαιτείται η απόπτωση των λευκοκυττάρων και η φαγοκυτταρική εκκαθάριση τους από τοπικά μακροφάγα. Η διαδικασία αυτή συνδέεται με την προς τα κάτω ρύθμιση της ενεργοποίησης των ουδετερόφιλων πολυμορφοπύρηνων και των μακροφάγων και προάγει την απελευθέρωση αντιφλεγμονωδών μεσολαβητών όπως ο παράγοντας TGF-β.

Άλλος μηχανισμός εκκαθάρισης είναι η μετανάστευση των αντιγόνο-παρουσιαστικών κυττάρων (APC) μέσω λεμφαγγείων που παρέχουν τα μέσα για την προετοιμασία των Β- και Τ-κυττάρων στους τοπικούς λεμφαδένες.¹⁰¹

Μια συσσώρευση μυελοειδών κυττάρων που μοιράζονται τους CD11b+ και GR1+ δείκτες με έναν μεικτό ώριμο-άνωριμο φαινότυπο είναι δυνατό να παρατηρηθεί και αυτά είναι υπεύθυνα για την επαγωγή Τ-κυττάρων και τις δυσλειτουργίες αυτών. Στη

διαδικασία αυτή συμπεριλαμβάνονται ώριμα κοκκιοκύτταρα, μονοκύτταρα και ποικίλοι αριθμοί ανώριμων κυττάρων μυελο-μονοκυτταρικής προέλευσης, γνωστά ως κύτταρα MDSCs. Αυτά τα κύτταρα είναι παρόντα σε μεγάλο αριθμό κατά τη διάρκεια εξέλιξης μερικών όγκων και αναστέλλουν τους ανοσοποιητικούς μηχανισμούς τελεστών. Η εμμένουσα φλεγμονή και τα προφλεγμονώδη μόρια είναι δυνατόν να οδηγήσουν σε κατάργηση της ενεργοποίησης της αντικαρκινικής ανοσίας.¹⁰⁵

DECLARATION OF CONFLICTING INTERESTS

The authors declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

FUNDING

The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

REFERENCES

1. Causes of death mortality and global health estimates. WHO report, 2012.
2. Davila DG, Williams DE. The etiology of lung cancer. *Mayo Clin Proc* 1993; 68:170-182.
3. Hanahan D, Weinberg RA. The Hallmarks of Cancer. *Cell* 2000; 100:57-70.
4. van der Woude CJ, Kleibeuker JH, Jansen PL, Moshage H. Chronic inflammation, apoptosis and (pre-)malignant lesions in the gastrointestinal tract. *Apoptosis* 2004; 9:123-130.
5. Hussain SP, Amstad P, Raja K, et al. Increased p 53 mutation load in non cancerous colon tissue from ulcerative colitis: a cancer-prone chronic inflammatory disease. *Cancer Res* 2000; 60:3333-3337.
6. Waldner MJ, Neurath MF. Colitis-associated cancer: the role of T cells in tumor development. *Semin Immunopathol* 2009; 31:249-256.
7. Nickoloff BJ, Ben-Neriah Y, Pikarsky E. Inflammation and cancer: is the link as simple as we think? *J Invest Dermatol* 2005; 124:x-xiv.
8. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature* 2008; 454:436-444.
9. Dvora KHF. Tumors: wounds that do not heal. Similarities between tumor stroma generation and wound healing. *N Engl J Med* 1986; 315:1650-1659.

10. Guerra C, Schuhmacher AJ, Canamero M, et al. Chronic pancreatitis is essential for induction of pancreatic ductal adenocarcinoma by K-Ras oncogenes in adult mice. *Cancer Cell* 2007; 11:291-302.
11. de Visser KE, Eichten A, Coussens LM. Paradoxical roles of the immune system during cancer development. *Nat Rev Cancer* 2006; 6:24-37.
12. Lin WW, Karin M. A cytokine-mediated link between innate immunity, inflammation, and cancer. *J Clin Invest* 2007; 117:1175-1183.
13. Smyth MJ, Dunn GP, Schreiber RD. Cancer immunosurveillance and immunoediting: the roles of immunity in suppressing tumor development and shaping tumor immunogenicity. *Adv Immunol* 2006; 90:1-50.
14. Bacchetta R, Gambineri E, Roncarolo MG. Role of regulatory T cells and FOXP3 in human diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120:227-235.
15. Murdoch C, Muthana M, Coffelt SB, Lewis CE. The role of myeloid cells in the promotion of tumor angiogenesis. *Nat Rev Cancer* 2008; 8:618-631.
16. Bui JD, Schreiber RD. Cancer immunosurveillance, immunoediting and inflammation: independent or interdependent processes? *Curr Opin Immunol* 2007; 19:203-208.
17. Swann JB, Vesely MD, Silva A, et al. Demonstration of inflammation-induced cancer and cancer immunoediting during primary tumorigenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105:652-656.
18. Sica A, Allavena P, Mantovani A. Cancer related inflammation: the macrophage connection. *Cancer related inflammation: the macrophage connection. Cancer Lett* 2008; 267:204-215.
19. Condeelis J, Pollard JW. Macrophages: obligate partners for tumor cell migration, invasion, and metastasis. *Cell* 2006; 124:263-266.
20. Swann JB, Smyth MJ. Immune surveillance of tumors. *J Clin Invest* 2007; 117:1137-1146.
21. Roberts SJ, Ng BY, Filler RB, et al. Characterizing tumor-promoting T cells in chemically induced cutaneous carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104:6770-6775.
22. Hanada T, Kobayashi T, Chinen T, et al. IFN gamma-dependent spontaneous development of colorectal carcinomas in SOCS1-deficient mice. *J Exp Med* 2006; 203:1391-1397.
23. De Nardo DG, Barreto JB, Andren P, et al. CD4 (+) T cells regulate pulmonary metastasis of mammary carcinomas by enhancing pro-tumor properties of macrophages. *Cancer Cell* 2009; 16:91-102.
24. Dostert C, Petrilli V, Van Bruggen R, Steele C, Mossman BT. Innate immune activation through Nalp 3 inflammasome sensing of asbestos and silica. *Science* 2008; 320:674-677.
25. Fridlender ZG, Sun J, Kim S, et al. Polarization of tumor-associated neutrophil phenotype by TGF-beta: "N1" versus "N2" TAM. *Cancer Cell* 2009; 16:183-194.
26. Andreu P, Johansson M, Affara NI, et al. FcR gamma activation regulates in inflammation-associated squamous carcinogenesis. *Cancer Cell* 2010; 17:121-134.
27. Mantovani A, Schioppa T, Porta C, Allavena P, Sica A. Role of tumor-associated macrophages in tumor progression and invasion. *Cancer Metastasis Rev* 2006; 25:315-322.
28. Aggarwal BB, Shishodia S, Sandur SK, Pandey MK, Sethi G. Inflammation and cancer: how hot is the link? *Biochem Pharmacol* 2006; 72:1605-1621.
29. Robinson SC, Coussens LM. Soluble mediators of inflammation during tumor development. *Adv Cancer Res* 2005; 93:159-187.
30. Karin M. Nuclear factor-kappa B in cancer development and progression. *Nature* 2006; 441:431-436.
31. Naugler WE, Karin M. NF-kappa B and cancer-identifying targets and mechanisms. *Curr Opin Genet Dev* 2008; 18:19-26.
32. Babior BM. Phagocytes and oxidative stress. *Am J Med* 2000; 109:33-44.
33. Closa D, Folch-Puy E. Oxygen free radicals and the systemic inflammatory response. *IUBMB Life* 2004; 56:185-191.
34. Kwak MK, Kensler TW. Targeting NRF 2 signalling for cancer chemoprevention. *Toxicol Appl Pharmacol* 2010; 244:66-76.
35. Marnett LJ, Riggins JN, West JD. Endogenous generation of reactive oxidants and electrophiles and their reactions with DNA and protein. *J Clin Invest* 2003; 111:583-593.
36. Nathan C. Specificity of a third kind: reactive oxygen and nitrogen intermediates in cell signaling. *J Clin Invest* 2003; 111:769-778.
37. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MTD, Mazur M, Tesler J. Free radicals and antioxidant in normal physiological function and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2007; 39:44-84.
38. Sies H, Cadenas E. Oxidative stress: damage to intact cells and organs. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1985; 311:617-631.
39. Marnett LJ. Oxyradicals and DNA damage. *Carcinogenesis* 2000; 21:361-370.
40. Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact* 2006; 160:1-40.
41. Zouki C, Lozset L, Ouellet S, Paquette Y, Filep JG. Peroxynitrite mediates cytokine-induced IL-8 gene expression and production by human leukocytes. *J*

- Leukoc Biol 2001; 69:815-824.
42. Aggarwal BB. Nuclear factor-Kappa B: the enemy within. *Cancer Cell* 2004; 6:203-208.
 43. Anto RJ, Mukhopadhyay A, Shishodia S, Gairola CG, Aggarwall BB. Cigarette smoke condensate activates nuclear transcription factor-kappa B through phosphorylation and degradation of I kappa B (alpha): correlation with induction of cyclooxygenase-2. *Carcinogenesis* 2002; 23:1511-1518.
 44. Sethi G, Sung B, Aggarwall BB. TNF: a master switch for inflammation to cancer. *Front Biosci* 2008; 13:5094-5107.
 45. Balkwill F. Tumor necrosis factor and cancer. *Nat Rev Cancer* 2009; 9:361-371.
 46. Balkwill F, Coussens LM. Cancer: an inflammatory link. *Nature* 2004; 431:405-406.
 47. Balkwill F. Tumor necrosis factor or tumor promoting factor? *Cytokine Growth Factor Rev* 2002; 13:135-141.
 48. Leibovich SJ, Polverini PJ, Shepard HM, Wiseman DM, Shively V, Nuseir N. Macrophage-induced angiogenesis mediated by tumour necrosis factor-alpha. *Nature* 1987; 329:630-632.
 49. Rosen EM, Goldberg ID, Liu D, et al. Tumor necrosis factor stimulates epithelial tumor cell motility. *Cancer Res* 1991; 51:5315-5321.
 50. Balkwill F. TNF- α in promotion and progression of cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2006; 25:409-416.
 51. Sethi G, Shanmugam MK, Ramachandran L, Kumar AP, Tergaonkar V. Multifaced link between cancer and inflammation. www.biosci-rep.org/2012;32:1-15.
 52. Aggarwal BB. Signaling pathways of the TNF superfamily: a double-edged sword. *Nat Rev Immunol* 2003; 3:745-756.
 53. Wolf JS, Chen Z, Dong G, et al. IL (interleukin)-1 α promotes nuclear factor-k B and AP-1- induced IL-8 expression, cell survival, and proliferation in head and neck squamous cell carcinomas. *Clin Cancer Res* 2001; 7:1812-1820.
 54. Jung YJ, Isaacs JS, Lee S, Trepel J, Neckers L. IL-1 β -mediated up-regulation of HIF-1 α via an NF κ B/COX-2 pathway identifies HIF-1 as a critical link between inflammation and oncogenesis. *FASEB J* 2003; 17:2115-2117.
 55. Hong DS, Angelo LS, Kurzrock R. Interleukin-6 and its receptor in cancer: implications for translational therapeutics. *Cancer* 2007; 110:1911-1928.
 56. Waugh DJ, Wilson C. The interleukin-8 pathway in cancer. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 6735-6741.
 57. Asarch A, Barak O, Loo DS, Gotlieb AB. Th17 cells: a new therapeutic target in inflammatory dermatoses. *J Dermatol* 2008; 19: 318-326.
 58. Charo IF, Ransohoff RM. The many roles of chemokine receptors in inflammation. *N Engl J Med* 2006; 354:610-621.
 59. Nathan C. Nitric oxide as a secretory product of mammalian cells. *FASEB J* 1992; 6:3051-3064.
 60. Geller DA, Billiar TR. Molecular biology of nitric oxide synthases. *Cancer Metastasis* 1998; 17:7-23.
 61. Lirk P, Hoffmann G, Rieder J. Inducible nitric oxide synthase-time for reappraisal. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2002; 1:89-108.
 62. Clark RB. The role of PPARs in inflammation and immunity. *J Leukoc Biol* 2002; 71:388-400.
 63. Daynes RA, Jones DC. Emerging roles of RRARs in inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol* 2002; 2:748-759.
 64. Grommes C, Landreth GE, Heneka MT. Antineoplastic effects of peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists. *Lancet Oncol* 2004; 5: 419-429.
 65. Kujawski M, Kortylewski M, Lee H, Herrmann A, Kay H, Yu H. Stat 3 mediates myeloid cell-dependent tumor angiogenesis in mice. *J Clin Invest* 2008; 118:3367-3377.
 66. Rius J, Guma M, Schachtrup C, et al. NF-kappa B links innate immunity to the hypoxic response through transcriptional regulation of HIF-1 alpha. *Nature* 2008; 453:807-811.
 67. Sica A, Allavena P, Mantovani A. Cancer related inflammation: the macrophage connection. *Cancer Lett* 2008; 267:204-215.
 68. Metzen E, Ratcliffe PJ. HIF hydroxylation and cellular oxygen sensing. *Biol Biol Chem* 2004; 385:223-230.
 69. Castle PE, Hillier SL, Rabe LK, et al. An association of cervical inflammation with high-grade cervical neoplasia in women infected with oncogenic human papilloma virus (HPV). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10:1021-1027.
 70. Stockman C, Doedens A, Weidemann A, et al. Deletion of vascular endothelial growth factor in myeloid cells accelerates tumorigenesis. *Nature* 2008; 456: 814-818.
 71. Joyce JA, Pollard JW. Microenvironmental regulation of metastasis. *Nat Rev Cancer* 2009; 9:239-252.
 72. De Wever O, Demetter P, Mareel M, Bracke M. Stromal myofibroblasts are drivers of invasive cancer growth. *Int J Cancer* 2008; 123: 2229-2238.
 73. Polyak K, Haviv I, Campbell IG. Co-evolution of tumor cells and their microenvironment. *Trends Genet* 2009; 25:30-38.
 74. Gonda TA, Tu S, Wang TC. Chronic inflammation, the tumor microenvironment and carcinogenesis. *Cell Cycle* 2009; 8:1-9.
 75. Kalluri R, Weinberg RA. The basics of epithelial mesenchymal transition. *J Clin Invest* 2009; 119:1420-1428.

76. Polyak K, Weinberg RA. Transitions between epithelial and mesenchymal states: acquisition of malignant and stem cells traits. *Nat Rev Cancer* 2009; 9:265-273.
77. Kaplan RN, Riba RD, Zacharoulis S, et al. VEGFR1-positive haematopoietic bone marrow progenitors initiate the pre-metastatic niche. *Nature* 2005; 438:431-436.
78. Kim S, Takahashi H, Lin WW, et al. Carcinoma-produced factors activate myeloid cells through TLR2 to stimulate metastasis. *Nature* 2009; 457:102-106.
79. Yang J, Weinberg RA. Epithelial-mesenchymal transition: at the crossroads of development and tumor metastasis. *Dev Cell* 2008; 14:818-829.
80. Yang L, Huang J, Ren X, et al. Abrogation of TGF beta signaling in mammary carcinomas recruits Gr-1+ CD11b+ myeloid cells that promote metastasis. *Cancer Cell* 2008; 13:23-25.
81. Langowski JL, Kastelein RA, Oft M. Swords into plowshares: IL-23 repurposes tumor immune surveillance. *Trends Immunol* 2007; 28:207-212.
82. Wu Y, Deng J, Rychahou PG, Qiu S, Evers BM, Zhou BP. Stabilization of snail by NF-kappa B is required for inflammation-induced cell migration and invasion. *Cancer Cell* 2009; 15:416-428.
83. Yu H, Pardoll D, Jove R. STATs in cancer inflammation and immunity: a leading role for STAT 3. *Nat Rev Cancer* 2009; 9:798-809.
84. Musteanu M, Blas L, Mair M, et al. Stat 3 is a negative regulator of intestinal tumor progression in *Apc* (min) mice. *Gastroenterology* 2010; 138:1003-1011.
85. Yu H, Kortylewski M, Pardoll D. Crosstalk between cancer and immune cells: role of STAT 3 in the tumor microenvironment. *Nat Rev Immunol* 2007; 7:41-51.
86. Nguyen DX, Bos PD, Massague J. Metastasis: from dissemination to organ-specific colonization. *Nat Rev* 2009; 9:274-284.
87. Galon J, Costes A, Sanchez-Gabo F, et al. Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. *Science* 2006; 313:1960-1964.
88. Palumbo JS, Talmage KE, Massati JV, et al. Tumor cell-associated tissue factor and circulating hemostatic factors cooperate to increase metastatic potential through natural killer cell-dependent and-independent mechanisms. *Blood* 2007; 110:133-141.
89. Bonecchi R, Galliera E, Borroni EM, Corsi MM, Locati M, Mantovani A. Chemokines and chemokine receptors: an overview. *Front Biosci* 2009; 14:540-551.
90. Mac Donald B, Spicer J, Giannas BF, Fallavollita L, Brod P, Ferri LE. Systemic inflammation increase cancer cell adhesion to hepatic sinusoids by neutrophil mediated mechanisms. *Int J Cancer* 2009; 125:1298-1305.
91. Helbig G, Christopherson KW 2nd, Bhat-Nakshatri P, et al. NF-kappa B promotes breast cancer cell migration and metastasis by inducing the expression of the chemokine receptor CXCR4. *J Biol Chem* 2003; 278:21632-21638.
92. Konturek PC, Nikiforuk A, Kania J, Raithel M, Hahn EG, Muhldorfer S. Activation of NF kappa B represents the central event in the neoplastic progression associated with Barrett's esophagus: a possible link to the inflammation and over-expression of COX-2, PPARgamma and growth factors. *Dig Dis Sci* 2004; 49:1075-1083.
93. Dunn GP, Old L J, Schreiber RD. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Immunity* 2004; 21:137-148.
94. Martin-Orozco N, Muranski P, Chung Y, et al. T helper 17 cells promote cytotoxic T cell activation in tumor immunity. *Immunity* 2009; 31:787-798.
95. Swann JB, Uldrich AP, van Dommelen S, et al. Type I natural killer T cells suppress tumors caused by p53 loss in mice. *Blood* 2009; 113:6382-6385.
96. Palucka AK, Ueno H, Fay JW, Banchereau J. Taming cancer by inducing immunity via dendritic cells. *Immunol Rev* 2007; 220:129-150.
97. Buckowitz A, Knaebel HP, Benner A, et al. Microsatellite instability in colorectal cancer is associated with local lymphocyte infiltration and low frequency of distant metastases. *Br J Cancer* 2005; 92:1746-1753.
98. Koebel CM, Vermi W, Swann JB, et al. Adaptive immunity maintains occult cancer in an equilibrium state. *Nature* 2007; 450:903-907.
99. Feinberg AP, Tycko B. The history of cancer epigenetics. *Nat Rev Cancer* 2004; 4:143-153.
100. Campbell IG, Qiu W, Polyak K, Haviv I. Breast-cancer stromal cells with TP53 mutations. *N Engl J Med* 2008; 358:1634-1635.
101. Lawrence T, Willaighby DA, Gilroy DW. Anti-inflammatory lipid mediators and insights into the resolution of inflammation. *Nat Rev Immunol* 2002; 2:787-795.
102. Wang D, Dubois RN. Prostaglandins and cancer. *Gut* 2006; 55:115-112.
103. Karin M, Greten FR. NF kappa B: linking inflammation and immunity to cancer development and progression. *Nat Rev Immunol* 2005; 5:749-759.
104. Karin M, Lawrence T, Nizet V. Innate immunity gone awry: linking microbial infections to chronic inflammation and cancer. *Cell* 2006; 124:823-835.
105. Serafini P, De Santo C, Marigo I, et al. Derangement of immune responses by myeloid suppressor cells. *Cancer Immunol Immunother* 2004; 53:64-72.

Ιατρική Εταιρεία Δυτικής Ελλάδος - Πελοποννήσου

Βότση 42, Πάτρα Τ.Κ. 26221

Τηλ.: 2610278866 • Fax: 2610275609 • Site: www.iedep.gr • e-mail: iede_pel@yahoo.gr

Αναγγελία Ιατρικών Βραβείων Προκήρυξη

Η Ιατρική Εταιρεία Δυτικής Ελλάδος και Πελοποννήσου και η Οργανωτική Επιτροπή στα πλαίσια του 13^{ου} Παμπελοποννησιακού Ιατρικού Συνεδρίου που θα διεξαχθεί στις 19-21 Οκτωβρίου 2018 στην Πάτρα, προκηρύσσουν τα κάτωθι βραβεία:

- A) «Βραβείο Παθολογίας»
- B) «Βραβείο Χειρουργικής»
- Γ) «Βραβείο Ιστορίας της Ιατρικής»
- Δ) «Βραβείο Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας».

Οι εργασίες που θα βραβευθούν θα δημοσιευθούν στο περιοδικό «Αχαϊκή Ιατρική».

ΟΡΟΙ ΔΙΑΓΩΝΙΣΜΟΥ

Οι συγγραφείς πρέπει να είναι ιατροί, μέλη της ΙΕΔΕΠ που εργάζονται στην περιοχή της ΙΕΔΕΠ ή φοιτητές της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Πατρών.

Η προθεσμία υποβολής των εργασιών λήγει **31^η Αυγούστου 2018**. Η παράδοση των εργασιών μπορεί να γίνει με δύο τρόπους:

1. Σε έντυπη μορφή, δακτυλογραφημένη σε πέντε (5) αντίτυπα, εκ των οποίων μόνο το ένα θα φέρει τις διευθύνσεις και τα ονόματα των συγγραφέων. Σχέδια, πίνακες και φωτογραφίες θα είναι έτοιμα για τυπογραφική αναπαραγωγή. Ο τόπος παράδοσης των εργασιών είναι αποκλειστικά **στα γραφεία της Ιατρικής Εταιρείας Δυτικής Ελλάδος-Πελοποννήσου** (Βότση 42, 2ος όροφος, 26221 Πάτρα).

2. Ηλεκτρονικά, στη διεύθυνση iede_pel@yahoo.gr, ως συνημμένο αρχείο σε μορφή word. Το Διοικητικό Συμβούλιο της ΙΕΔΕΠ θα φροντίσει να αποσταλεί η εργασία στην Επιστημονική Επιτροπή χωρίς να φέρει τις διευθύνσεις και τα ονόματα των συγγραφέων.

Οι υπό κρίση εργασίες θα πρέπει να έχουν εκτελεστεί αποκλειστικά στο χώρο της ΙΕΔΕΠ και θα έχουν ως αντικείμενο:

- A) Για το θέμα της Παθολογίας ή της Χειρουργικής, πειραματική ή κλινική μελέτη σε οποιαδήποτε ειδικότητα του Παθολογικού ή του Χειρουργικού τομέα, όπως αυτόν τον εννοεί ο νόμος περί Ε.Σ.Υ.
- B) Το θέμα της Ιστορίας της Ιατρικής θα αφορά: «**Η Ιστορία της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Πατρών**».
- Γ) Το βραβείο της Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας θα απονέμεται σε γιατρό ή γιατρούς που εργάζονται σε Κέντρα Υγείας ή Αγροτικά Ιατρεία της περιοχής της ΙΕΔΕΠ και αναφέρεται σε Κλινική Πειραματική ή Επιδημιολογική μελέτη ή στην Προληπτική ή Κοινωνική Ιατρική.

Οι αποφάσεις του Δ.Σ. της Ιατρικής Εταιρείας Δυτικής Ελλάδος - Πελοποννήσου είναι τελεσίδικες. Στην κρίση θα βαρύνουν η πρωτοτυπία, η σαφήνεια, η καλή διατύπωση και τα καλώς εδραιωμένα συμπεράσματα.

Για περισσότερες πληροφορίες μπορείτε να απευθύνεστε στη Γραμματέα της ΙΕΔΕΠ κα. Αποστολοπούλου Αφροδίτη στα τηλ. 2610 278 866.

Το Δ.Σ.