

ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ

ΕΚΔΟΣΗ ΤΗΣ ΕΝΩΣΕΩΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΥ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΥ
ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ "Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ"
ΕΤΟΣ ΙΔΡΥΣΕΩΣ: 1945

ΤΟΜΟΣ 75 ΤΕΥΧΟΣ 1 2013

ΕΠΑΙΝΟΣ ΑΚΑΔΗΜΙΑΣ ΑΘΗΝΩΝ

VOLUME 75 NUMBER 1 2013



NOSOKOMIAKA CHRONIKA
Official publication of the Scientific Society
of Evangelismos Hospital

ΙΔΙΟΚΤΗΤΗΣ - ΕΚΔΟΤΗΣ

ΕΝΩΣΗ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΥ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΥ
Γ.Ν.Α. «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ» (Ε.Ε.Π.Ν.Ε.)
Δ/νση: Υψηλάντου 45-47, 106 76 Αθήνα
Τηλ.: 213-2041744, 213-2045102
E-mail: sseh@evangelismos-hosp.gr,
sseh.evangelismos@gmail.com
Site: www.evangelismos-hosp.gr

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ Ε.Ε.Π.Ν.Ε.**ΠΡΟΕΔΡΟΣ**

ΖΑΚΥΝΘΙΝΟΣ Σπύρος

ΑΝΤΙΠΡΟΕΔΡΟΣ

ΠΑΓΩΝΗ Μαρία

ΓΕΝΙΚΗ ΓΡΑΜΜΑΤΕΑΣ

ΤΣΙΡΟΓΙΑΝΝΗ Αλεξάνδρα

ΤΑΜΙΑΣ

ΑΘΑΝΑΣΙΑΔΗ Καλλιόπη

ΜΕΛΗ

ΑΠΟΣΤΟΛΟΥ Θεοφάνης
ΒΑΔΑΛΑ Χαρίκλεια
ΚΑΜΜΕΝΟΣ Αθανάσιος
ΚΑΤΣΟΥΛΗ Σοφία
ΜΠΕΛΕΣΙΩΤΟΥ Ελένη

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ**

ΑΠΟΣΤΟΛΟΥ Θεοφάνης

ΑΝΑΠΛ. ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

ΒΑΔΑΛΑ Χαρίκλεια

ΜΕΛΗ ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

ΑΛΕΒΙΖΟΠΟΥΛΟΣ Νεκτάριος
ΑΡΓΥΡΑΚΟΣ Θεόδωρος
ΒΑΛΛΙΑΝΟΥ Ναταλία
ΓΙΑΝΝΟΠΟΥΛΟΥ Μυρτώ
ΓΙΑΤΡΑ Χαρά
ΓΡΗΓΟΡΙΟΥ Ειρήνη
ΙΣΧΑΚΗ Ελένη
ΚΗΡΟΠΟΥΛΟΥ Ασημίνα
ΚΟΚΚΟΡΗΣ Στυλιανός
ΚΩΣΤΟΥΡΟΥ Σοφία
ΛΑΖΑΡΙΔΟΥ Ελένη
ΜΑΓΓΑΝΑΣ Δημήτριος
ΜΥΛΩΝΑ Ελένη
ΠΕΡΙΒΟΛΙΩΤΗ Ευσταθία
ΤΡΙΑΝΤΑΦΥΛΛΟΥ Κωνσταντίνος
ΤΣΟΥΚΑ Γλυκερία
ΧΡΗΣΤΙΔΟΥ Αγγελική

ISSN: 2241-3936**ΑΞΙΟΛΟΓΗΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΩΝ**

ΒΑΔΑΛΑ Χαρίκλεια

ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΗ ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ ΤΕΥΧΟΥΣ

ΠΑΠΑΜΑΛΗ Αικατερίνη

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΥΠΕΥΘΥΝΟΥ**ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΟ ΝΟΜΟ**

Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ»

ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ**ΤΟΜΟΣ 75****ΤΕΥΧΟΣ 1****2013****ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ****ΤΕΥΧΟΣ 1****ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ****ΟΞΕΑ ΑΟΡΤΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ**

Α. Γ. Ρουσάκης, Χ. Μπαλάκα, Π. Δεδεηλίας _____ 5

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΤΡΑΥΜΑΤΟΣ ΘΩΡΑΚΟΣ ΑΠΟ ΤΟΝ ΚΑΡΔΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΟ

Μ. Κολοκοτρώνη, Μ. Αργυρίου _____ 25

ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΧΟΛΙΚΗ ΚΙΡΡΩΣΗ-ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΧΕΙΡΙΣΜΟΙ

Ν. Κυριάκος _____ 34

ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΣΕ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥΣ ΤΥΠΟΥ 2

Ε. Α. Ανδρεάδης _____ 42

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΣΔ 2 ΣΕ ΝΟΣΗΛΕΥΟΜΕΝΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Ο. Καραπάνου και Β. Βλασπούλου _____ 48

ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΟΝ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2

Α. Μπασχαλή _____ 61

ΚΛΙΝΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ**Η ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΕΝΟΣ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΣΤΗ ΜΕΙΩΣΗ ΤΗΣ ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑΣ ΑΠΟ ΚΕΝΤΡΙΚΟΥΣ ΦΛΕΒΙΚΟΥΣ ΚΑΘΗΤΡΕΣ**

Ε. Αποστολοπούλου, Α. Γεωργούδη, Σ. Πουλοπούλου, Π. Κυθραιότης, Π. Ζαρκάδας, Δ. Βελδέκης _____ 75

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ**ΜΟΡΙΑΚΗ ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΤΩΝ ΚΑΚΟΗΘΩΝ ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΩΝ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΩΝ ΤΟΥ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ Μ.**

Μ. Βασλαματζής _____ 89

** Το τεύχος εκδόθηκε αναδρομικά*

Οδηγίες για τους συγγραφείς

Στις οδηγίες που ακολουθούν ελήφθησαν υπόψη οι τελευταίες υποδείξεις (1997) της Διεθνούς Επιτροπής των Εκδοτών Ιατρικών Περιοδικών (International Committee of Medical Journal Editors - ICM - JE): Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals.

1. ΕΙΔΗ ΕΡΓΑΣΙΩΝ. Στα “Νοσοκομειακά Χρονικά” δημοσιεύονται εργασίες πάνω σε θέματα της Ιατρικής και των συναφών κλάδων καθώς και γενικότερα θέματα με ιατρικό ενδιαφέρον. Ειδικότερα:

Ανασκοπήσεις, από δύο το πολύ συγγραφείς. Περιέχουν μέχρι 20 δακτυλογραφημένες σελίδες και μέχρι 100 παραπομπές το πολύ.

Πρωτότυπες εργασίες, βασικής ή κλινικής έρευνας. Περιέχουν πρωτοδημοσιευόμενα στοιχεία. Απαραίτητη η στατιστική ανάλυση.

Κλινικές μελέτες, για την παρουσίαση κλινικής εμπειρίας, μέχρι 15 σελίδες το πολύ και ανάλογη βιβλιογραφία. Στατιστική ανάλυση επιθυμητή.

Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις, για σύντομη (6-8 σελίδες) παρουσίαση σπάνιας νόσου ή εκδήλωσης ή ασυνήθους κλινικής πορείας. Η συζήτηση περιορίζεται στην υποστήριξη της παρουσίας και δεν πλατειάζει σε βιβλιογραφική ανασκόπηση.

Εργαστηριακά διαγνωστικά θέματα, για παρουσίαση ειδικών τεχνικών ή μεθόδων (μέχρι 15 σελίδες).

Άρθρα σύνταξης, για σύντομο σχολιασμό επίκαιρων θεμάτων ή δημοσιευόμενων εργασιών, μετά από επιλογή του συγγραφέα από τη Συντακτική Επιτροπή. Αν εκφράζουν συλλογικά τη Σύνταξη του περιοδικού είναι ανυπόγραφα.

Επίκαιρα θέματα, για σύντομη (μέχρι 4-5 σελίδες) αναφορά τελευταίων απόψεων σε συγκεκριμένο θέμα, με πολύ περιορισμένη βιβλιογραφία.

Γραπτά σεμινάρια, γραπτά συμπόσια, στρογγυλά τραπέζια, κλινικοπαθολογοανατομικές συζητήσεις, κατά την κρίση της Σύνταξης.

Ειδικά θέματα, που αφορούν τις επιστήμες υγείας και δεν κατατάσσονται σε άλλη κατηγορία εργασιών, καθώς και γενικότερου ενδιαφέροντος που άπτονται της ιατρικής, έκτασης μέχρι 15-20 σελίδες.

Γράμματα αναγνωστών, πάντοτε ενυπόγραφα και έκτασης 1-2 σελίδων, με κρίσεις για δημοσιευόμενη εργασία ή γενικότερες γνώμες, σύντομες παρατηρήσεις, πρόδρομα αποτελέσματα σε συντομία κ.λπ. Αν αφορούν κρίσεις δημοσιευμένης εργασίας, τίθενται υπόψη του συγγραφέα, που μπορεί να απαντήσει.

2. ΆΛΛΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

- Η γλώσσα των εργασιών αφήνεται στο συγγραφέα, αρκεί να είναι ορθή και ομοιογενής. Πάντως συνιστούμε τη χρήση σωστής δημοτικής.
- Συνίσταται η αποφυγή αναγραφής μεγάλου αριθμού συγγραφέων, ιδιαίτερα στις “Ενδιαφέρουσες Περιπτώσεις”, στις οποίες οι συγγραφείς δεν πρέπει να υπερβαίνουν τους πέντε. Όλοι οι εμφανιζόμενοι συγγραφείς

μιας εργασίας, ιδίως πρωτότυπης, οφείλουν να έχουν συμβάλει ουσιαστικά στην εκπόνησή της και συγκεκριμένα α) στη σύλληψη, το σχεδιασμό και την εκτέλεσή της, τη συλλογή και επεξεργασία αποτελεσμάτων, και β) στη συγγραφή ή/και επιμέλεια κειμένου. Εξυπακούεται ότι πρέπει να έχουν λάβει γνώση της τελικής μορφής του κειμένου και να έχουν εγκρίνει την υποβολή του προς δημοσίευση. Άλλη συμμετοχή, όπως αυτή της χρηματοδότησης, της συλλογής υλικού ή της γενικής εποπτείας της ερευνητικής ομάδας δεν δικαιολογεί την εμφάνιση ονόματος στη συγγραφική ομάδα. Γι’ αυτές τις περιπτώσεις προβλέπεται η δυνατότητα γραπτής αναγνώρισης της όποιας συμβολής, η οποία βεβαίως δημοσιεύεται μαζί με το κείμενο. Η σειρά δημοσίευσης των ονομάτων των συγγραφέων συναποφασίζεται από τους ίδιους.

- Όλες οι εργασίες αποστέλλονται για κρίση σε δύο ανεξάρτητους κριτές και επί διαφωνίας σε τρίτον. Τα ονόματα των κριτών και των συγγραφέων είναι απόρρητα. Η τελική απόφαση για δημοσίευση και ο χρόνος της ανήκει στη Συντακτική Επιτροπή.
- Εάν η εργασία έχει ανακοινωθεί προφορικά ή δημοσιευθεί σε περίληψη (π.χ. πρακτικά συνεδρίων) ή έχει δημοσιευθεί αλλού, αλλά παρουσιάζεται με πρόσθετα ή νεότερα στοιχεία, αυτό υποσημειώνεται στη σελίδα του τίτλου. Θεωρούμε ηθική δέσμευση των συγγραφέων να μην υποβάλλουν εργασία αυτούσια δημοσιευμένη αλλού. Η τελευταία δεν γίνεται δεκτή προς δημοσίευση, εκτός από εξαιρετικές περιπτώσεις κατά την κρίση της Συντακτικής Επιτροπής και με σχετική σημείωση. Η δημοσίευση μιας εργασίας σε ξενόγλωσσο περιοδικό δεν αποκλείει τη δημοσίευσή της στην ελληνική γλώσσα στο παρόν περιοδικό, στο σύνολό της ή μέρος αυτής, φυσικά μετά από τη σχετική διαδικασία κρίσης.
- Πειραματικές κλινικές εργασίες (φάση 1, 2, 3) σε ανθρώπους πρέπει να συνοδεύονται από έγγραφη δήλωση ότι η έρευνα έγινε σύμφωνα με τους διεθνείς δεοντολογικούς κανόνες και τη νομοθεσία (συγκατάθεση ασθενών, έγκριση από επιτροπή δεοντολογίας ή φαρμάκων, έγκριση φαρμάκου από τον ΕΟΦ κ.λπ.).
- Οι εργασίες υποβάλλονται δακτυλογραφημένες σε διπλό διάστημα σε τρία αντίτυπα. Η Σύνταξη του περιοδικού θεωρεί δεδομένο ότι η εργασία είναι σε γνώση και έχει την έγκριση όλων των συγγραφέων και του διευθυντή του τμήματος από το οποίο προέρχεται. Το τυχόν αντίθετο αφορά στις σχέσεις των ενδιαφερομένων και η Συντακτική Επιτροπή (η οποία κρίνει εργασίες και όχι διαπροσωπικές σχέσεις) δεν έχει καμιά ανάμειξη.
- Οι αναφερόμενες ουσίες πρέπει να αναγράφονται με την κοινόχρηστη ονομασία ή το χημικό όνομα. Για τις μονάδες, ενθαρρύνουμε τη χρήση του διεθνούς *Système International* (SI) - βλ. ΙΑΤΡΙΚΗ 1980, 37:139.

Οδηγίες για τους συγγραφείς

ΔΟΜΗ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ: Το χειρόγραφο πρέπει να έχει:

1. Σελίδα τίτλου, με τον τίτλο της εργασίας (μέχρι 15 λέξεις), τα ονόματα των συγγραφέων και σε υποσημείωση το τμήμα από το οποίο προέρχεται, τη θέση ή τον ανώτερο ακαδημαϊκό τίτλο κάθε συγγραφέα και τυχόν υποσημείωση για το εάν η εργασία έχει ανακοινωθεί ή δημοσιευθεί σε περίληψη αλλού (βλ. παραπάνω). Να σημειώνεται ο υπεύθυνος της αλληλογραφίας και τα τηλέφωνα του.
2. Σελίδα περίληψης στα ελληνικά με τις λέξεις ευρετηρίου (key words).
3. Το κείμενο της εργασίας με κατάλληλο χωρισμό σε διάφορα «κεφάλαια».
4. Σελίδα με την αγγλική περίληψη, με τον τίτλο της εργασίας, τα ονόματα των συγγραφέων και τις λέξεις ευρετηρίου στα αγγλικά, με τη μορφή abstract (μέχρι 300 λέξεις), δομημένου με συγκεκριμένο τρόπο: background, material and methods, results, conclusions, key words.
5. Βιβλιογραφία με το σύστημα Vancouver: Ο κατάλογος δεν είναι αλφαβητικός αλλά με τη σειρά που οι παραπομπές ευρίσκονται στο κείμενο. Στο κείμενο αναφέρονται με τον αριθμό του καταλόγου και όχι με όνομα συγγραφέα. Για άρθρα περιοδικών, τα επώνυμα των συγγραφέων γράφονται μέχρι τρία – τα παραπάνω γράφονται et al ή κ.ά. (με τα αρχικά χωρίς τελείες) – ο τίτλος του άρθρου, το περιοδικό γραμμένο με τη διεθνή μορφή σύντμησης όπως στο Index Medicus, η χρονολογία, ο αριθμός τόμου και η πρώτη και τελευταία σελίδα του άρθρου (π.χ. Smith A: Intestinal bleeding. JAMA 1988, 215: 101-103). Για μονογραφία, το όνομα, ο τίτλος, ο εκδότης, ο τόπος και το έτος έκδοσης (π.χ. Smith A: Intestinal bleeding. Saunders Co, London, 1988). Για κεφάλαιο βιβλίου, τα ονόματα, ο τίτλος του κεφαλαίου, ο τίτλος του βιβλίου, ο επιμελητής σύνταξης (editor), ο εκδότης, ο τόπος και το έτος έκδοσης (π.χ. Smith A: Intestinal bleeding. In: Practice of Surgery, H. Kim, ed, Saunders Co, London 1988). Οι βιβλιογραφικές παραπομπές θα πρέπει να μπορούν να ελεγχθούν από τον κριτή και - κυρίως - από τον αναγνώστη. Έτσι, εάν η βιβλιογραφική αναφορά ευρίσκεται σε άρθρο, βιβλίο κ.λπ. που δεν συμβουλευθήκε άμεσα

ο συγγραφέας αλλά αναφέρεται αλλού, ιδιαίτερα για παλιά ή δυσεύρετα στοιχεία, τότε δεν αναγράφεται σαν ξεχωριστή αναφορά διογκώνοντας άσκοπα και τεχνητά το βιβλιογραφικό πίνακα, αλλά αποδίδεται στο στοιχείο που άμεσα μελέτησε ο συγγραφέας (π.χ. “ο Crohn το 1932 ανέφερε¹⁰” - όπου 10 είναι το άρθρο του Smith που πράγματι συμβουλευτήκε ο συγγραφέας). Ιδιαίτερη σύσταση γίνεται για τη χρησιμοποίηση και της ελληνικής βιβλιογραφίας που είναι ήδη αρκετά πλούσια.

6. Πίνακες και σχήματα σε ξεχωριστή σελίδα το καθένα, σε τρία αντίτυπα, με διαδοχική αρίθμηση και σύντομη επεξήγηση. Πίνακες δακτυλογραφημένοι σε διπλό διάστημα χωρίς διαχωριστικές γραμμές, σχήματα με σινική μελάνη.
7. Φωτογραφίες καλής ποιότητας σε στιλπνό χαρτί. Πίσω από τη φωτογραφία σημειώνεται με μαλακό μολύβι βελος που δείχνει το πάνω μέρος και ο αύξων αριθμός και σε αυτοκόλλητο τα ονόματα των συγγραφέων της εργασίας. Σε ξεχωριστή σελίδα γράφονται οι υπότιτλοι των φωτογραφιών κατά σειρά. Συνιστούμε τη χρησιμοποίηση των τελείως απαραίτητων για κάθε περίπτωση φωτογραφιών, το μέγεθος των οποίων στην τελική εκτύπωση ανήκει στην κρίση του υπεύθυνου έκδοσης. Σημειώνεται ότι κατά τη δημοσίευση φωτογραφίας ασθενούς θα πρέπει να λαμβάνεται μέριμνα ώστε να μην αποκαλύπτεται η ταυτότητα του ατόμου. Το ονοματεπώνυμο σε καμιά περίπτωση δεν πρέπει να αναγράφεται (π.χ. σε ακτινογραφίες, κ.λπ.), ενώ στις δημοσιευόμενες φωτογραφίες η απλή επικάλυψη των οφθαλμών δεν αποτελεί επαρκή διαφύλαξη της ανωνυμίας του εικονιζόμενου προσώπου.

ΔΙΟΡΘΩΣΕΙΣ-ΑΝΑΤΥΠΙΑ

Ο υπεύθυνος για την αλληλογραφία συγγραφέας κάνει την τελευταία διόρθωση του δοκιμίου κατά την οποία αποκλείονται μεταβολές ή προσθήκες στην εργασία. Η διόρθωση αυτή πρέπει να γίνεται σε 2-3 ημέρες και να επιστρέφεται με την τυχόν αίτηση ανατύπων, τα έξοδα των οποίων βαρύνουν τους συγγραφείς και καθορίζονται από τον εκδότη, χωρίς ανάμειξη της Σύνταξης.

ΟΞΕΑ ΑΟΡΤΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ

ΑΓ Ρουσσάκης, MD¹, Χ Μπαλάκα, MD², Π Δεδεηλίας, MD¹

¹1^η Καρδιοχειρουργική Κλινική, Γ.Ν.Α. «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ»

²Αναισθησιολογικό Τμήμα, Γ.Ν.Α. «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ»

Στοιχεία επικοινωνίας:

Π. Δεδεηλίας

E-mail: pdedeilias@gmail.com

SUMMARY

ROUSSAKIS AG, BALAKA C, DEDEILIAS P. Acute Aortic Syndromes. *Acute aortic syndromes (AAS) consist of different but interrelated conditions, related to the emergency pathology of the aorta. AAS comprise acute aortic dissection (AAD), intramural haematoma (IMH) and penetrating atherosclerotic ulcer (PAU) of the thoracic aorta. During the last few years a rise of the aortic diseases has been observed. Population ageing and improvement of diagnostic techniques are probably responsible for this. AAS consist of extremely life-threatening conditions that require immediate diagnosis and classification in order to decide the appropriate type of treatment: Surgical, endovascular, medical or a combination of the above. Lately open surgical procedure has made a remarkable progress but still continues to be accompanied by high mortality/morbidity rates, extended dissections, bleeding and complications associated with the extracorporeal circulation. On the other hand the endovascular repair is an evolving technique that has been associated with good short- and medium-term mortality/morbidity rates. Future studies remain to show whether this technique will maintain these good results on a long-term basis as well. Furthermore, indications of each type of treatment should be accurately determined. Nosokomiaka Chronika, 75, 5-24, 2013.*

Key words: *Acute aortic syndromes, aortic dissection, intramural haematoma, penetrating atherosclerotic ulcer.*

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα οξέα αορτικά σύνδρομα (ΟΑΣ) αποτελούν ένα σύνολο παθήσεων που σχετίζονται με την επείγουσα παθολογία της αορτής και περιλαμβάνουν τον οξύ διαχωρισμό (ΟΔ),

το ενδοτοιχωματικό αιμάτωμα (ΕΤΑ) και το διαπιτραίνον αθηροσκληρωτικό έλκος (ΔΑΕ) της θωρακικής αορτής. Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται αύξηση των παθήσεων της αορτής, κάτι που πιθανότατα οφείλεται στην γήρανση του πληθυσμού και την βελτίωση των διαγνωστικών μεθόδων. Τα ΟΑΣ είναι εξαιρετικά απειλητικές για τη ζωή καταστάσεις και χρήζουν άμεσης διάγνωσης και ταξινόμησης, ώστε να αποφασισθεί η κατάλληλη μορφή θεραπείας: Χειρουργική, ενδοαυλική, συντηρητική ή μικτή. Η ανοικτή χειρουργική μέθοδος έχει εμφανίσει σημαντική πρόοδο τα τελευταία χρόνια αλλά εξακολουθεί να συνοδεύεται από υψηλή θνητότητα/ νοσηρότητα, μεγάλες τομές, αιμορραγία και επιπλοκές από την εξωσωματική κυκλοφορία. Η ενδοαυλική μέθοδος, από την άλλη, είναι μια εξελισσόμενη τεχνική, η οποία έχει να επιδείξει καλούς μεσο-βραχυπρόθεσμους δείκτες θνητότητας και νοσηρότητας. Μελλοντικές μελέτες μένει να δείξουν αν η τεχνική αυτή θα διατηρήσει τα καλά αποτελέσματα και σε μακροπρόθεσμη βάση και να ορίσουν με ακρίβεια τις ενδείξεις εφαρμογής κάθε μεθόδου. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 75, 5-24, 2013.**

Λέξεις κλειδιά: Οξέα αορτικά σύνδρομα, οξύς διαχωρισμός, ενδοτοιχωματικό αιμάτωμα, διαπιτραίνον αθηροσκληρωτικό έλκος θωρακικής αορτής.

ΟΡΙΣΜΟΣ - ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Τα «οξέα αορτικά σύνδρομα» (ΟΑΣ) είναι ένας μοντέρνος όρος, ο οποίος περιλαμβάνει επείγουσες καταστάσεις όπως ο οξύς διαχωρισμός (ΟΔ), το ενδοτοιχωματικό αιμάτωμα (ΕΤΑ) και το διαπιτραίνον αθηροσκληρωτικό έλκος (ΔΑΕ) της θωρακικής αορτής. Επιπλέον, ο τραυματισμός της αορτής με συνοδό ρήξη του ενδοθηλίου της συχνά συγκαταλέγεται στην ευρύτερη ομάδα των οξέων αορτικών συνδρόμων (Εικόνα 1, 2). Όλες οι ανωτέρω καταστάσεις έχουν κοινά κλινικά χαρακτηριστικά και βασικό κοινό παρανομαστή την παρουσία αίματος στον μέσο χιτώνα (ενδοτοιχωματική αιμορραγία) κατά μήκος της αορτής, με αποτέλεσμα το διαχωρισμό των χιτώνων της (Εικόνα 3).

Τα ΟΑΣ λαμβάνουν χώρα είτε όταν μία ρήξη ή ένα έλκος του έσω χιτώνα επιτρέπει την είσοδο αίματος από τον αυλό της αορτής στον μέσο χιτώνα είτε όταν τροφοφόρο αγγείο της αορτής (vasa vasorum) ραγεί στον μέσο χιτώνα. Το συχνότερο οξύ αορτικό σύνδρομο είναι ο διαχωρισμός της θωρακικής αορτής, ο οποίος κλασσικά προϋποθέτει ένα μικρορήγμα στο ενδοθήλιο της αορτής το οποίο συνήθως αναπτύσσεται σε μια περιοχή όπου υπάρχει εκφυλισμός ή κυστική νέκρωση του μέσου χιτώνα (1). Έτσι το αίμα εισερχόμενο από το ρήγμα διαχωρίζει το ενδοθήλιο από τον μέσο ή έξω χιτώνα δημιουργώντας έναν «ψευδή αυλό». Εξελισσόμενος ο

διαχωρισμός μπορεί να επεκταθεί ορθόδρομα ή ανάδρομα από το αρχικό ρήγμα και να συμπεριλάβει κλάδους της αορτής, με συνέπεια την εμφάνιση επιπλοκών όπως περικαρδιακός επιπωματισμός, ανεπάρκεια αορτικής βαλβίδας και εγγύς ή άπω σύνδρομα κακής αιμάτωσης οργάνων ή των άκρων (ισχαιμικά σύνδρομα) (2-5).

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Ιστορικά, τα ΟΑΣ αποδίδονταν συχνότερα στη σύφιλη. Σήμερα οι παράγοντες που θεωρούνται ότι συμβάλλουν σε αυτά ποικίλλουν (Πίνακας 1). Ο πιο συχνός παράγοντας κινδύνου διαχωρισμού αορτής ή ενδοτοιχωματικού αιματώματος είναι η υπέρταση (75% των ασθενών έχουν ιστορικό υπέρτασης). Άλλοι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν το κάπνισμα, το άμεσο αμβλύ τραύμα και τη χρήση παράνομων ουσιών (όπως είναι η κοκαΐνη και οι αμφεταμίνες). Πληθυσμιακές μελέτες δείχνουν ότι η συχνότητα του οξέος διαχωρισμού κυμαίνεται από 2 έως 3.5 περιστατικά ανά 100000 άνθρωπο – έτη, ποσοστό που αντιστοιχεί σε 6000 – 10000 περιστατικά ανά έτος στις ΗΠΑ (6-9). Υπάρχει ασθενής ένδειξη ότι ο διαχωρισμός της αορτής είναι πιο συχνός τους χειμερινούς μήνες, παρόλο που αυτό μπορεί να είναι αποτέλεσμα της ελάττωσης της αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια των καλοκαιρινών μηνών. Μία μελέτη ανασκόπησης 464 ασθενών από το IRAD (International Registry of Acute Aortic Dissection) ανέφερε ως μέση ηλικία αυτή των 63 ετών, με σημαντική υπεροχή των ανδρών (65%) (6, 8). Η συχνότητα του διαχωρισμού φαίνεται ότι αυξάνεται, ανεξαρτήτως του γηράσκοντος πληθυσμού, στους 16 ανά 100 000 άνδρες ετησίως (10). Προκαλεί ενδιαφέρον το ότι οι γυναίκες προσβάλλονται λιγότερο συχνά, αλλά έχουν χειρότερη έκβαση ως αποτέλεσμα άτυπων συμπτωμάτων και καθυστερημένης διάγνωσης. Στην πραγματικότητα μπορεί οι ασθενείς που πεθαίνουν από διαχωρισμό αορτής να είναι δύο με τρεις φορές περισσότεροι σε σύγκριση με αυτούς που πεθαίνουν από ραγέν ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής. Με έναν άγνωστο αριθμό ασθενών να πεθαίνουν πριν διαγνωσθούν, ο πραγματικός επιπολασμός δεν είναι ακριβής, αλλά φαίνεται να είναι μεγαλύτερος στους άνδρες συγκριτικά με τις γυναίκες (11, 12). Το πιο συχνό αίτιο τραυματικού διαχωρισμού ή ρήξης της αορτής αποτελούν τα τροχαία ατυχήματα ή τα τραύματα που προκαλούνται από επιβράδυνση. Σε μία μελέτη νεκροτομικού υλικού που έγινε σε θύματα τροχαίων ατυχημάτων βρέθηκε ότι το 20% των θυμάτων εμφάνιζε ρήξη αορτής, γεγονός που δίνει έμφαση στη σημασία της τραυματικής ρήξης της αορτής. Στις ΗΠΑ οι θάνατοι με μοτοσικλέτες υπολογίζονται περίπου στους 40000 ετησίως και πιθανολογείται ότι οι 8000 εξ αυτών είχαν ρήξη αορτής (13).

Υπολογίζεται ότι μόνο το 9 – 14% των ασθενών με τραυματική ρήξη αορτής (ΤΡΑ) προσέρχονται στο νοσοκομείο ζωντανοί και μόνο το 2% επιβιώνει (14). Το σχίσιμο της αορτής ανευρίσκεται πιο συχνά (45%) στον ισθμό της, σε ποσοστό 23% στην ανιούσα αορτή, 13% στην κατιούσα, 8% στην εγκάρσια, 5% στην κοιλιακή αορτή και 6% σε πολλαπλά σημεία (15).

ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ ΚΑΙ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ

Οι ασθενείς με ΟΑΣ προσέρχονται συχνά με παρόμοια συμπτωματολογία ανεξάρτητα από την υποκείμενη κατάσταση, όπως είναι ο διαχωρισμός, το ενδοτοιχωματικό αιμάτωμα (ΕΤΑ), το διεισδυτικό αθηροσκληρωτικό έλκος ή συγκεκριμένη ρήξη αορτής. Ο πόνος αποτελεί το πιο συχνό σύμπτωμα του οξέος διαχωρισμού της αορτής ανεξαρτήτως ηλικίας, φύλου ή άλλου σχετιζόμενου με αυτό κλινικού προβλήματος (6, 8, 16, 17). Αθροιστικά αποτελέσματα από περισσότερα των 1000 περιστατικών έδειξαν ότι ο οξύς διαχωρισμός γίνεται αντιληπτός ως ξαφνικός πόνος στο 84% των περιπτώσεων (95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI) 80 – 89%), με αρχικά πολύ δυνατή ένταση στο 90% (95% CI 88 – 92%) (6, 18-20). Παρά το γεγονός ότι κλασικά περιγράφεται ως «σκίσιμο», οι ασθενείς είναι πιο πιθανό να περιγράψουν τον πόνο του οξέος διαχωρισμού ως διαξιφιστικό ή σαν «μαχαιριά». Ο εντοπισμός του πόνου και τα σχετικά συμπτώματα αντανακλούν τη θέση του αρχικού εσωτερικού διαχωρισμού και μπορεί να αλλάζουν καθώς αυτός επεκτείνεται κατά μήκος της αορτής ή περιπλέκει άλλες αρτηρίες ή όργανα (Πίνακας 2). Πόνος που εκτείνεται στον αυχένα, στο λαιμό και/ή στη γνάθο μπορεί να δείχνει τη συμμετοχή της ανιούσας αορτής, ιδιαίτερα όταν σχετίζεται με φύσημα αορτικής παλινδρόμησης, διαφορά σφυγμού στα άνω άκρα ή σημεία επιπωματισμού· αντίστροφα πόνος στη μέση ή στην κοιλιά μπορεί να προαναγγέλει διαχωρισμό της κατιούσας αορτής. Ο προερχόμενος από την αορτή πόνος μπορεί συχνά να συγχέεται με οξέα στεφανιαία σύνδρομα. Τα καρδιακά ένζυμα, η τροπονίνη και οι μεταβολές στο ΗΚΓ μπορεί να παίζουν σημαντικό ρόλο στο διαγνωστικό σκεπτικό, αλλά μόνο η απουσία τόσο της αύξησης των D-dimers όσο και των μεταβολών στο ΗΚΓ θεωρείται ειδική ώστε να αποκλειστούν τα ΟΑΣ. Η αύξηση των D-dimers πάνω από 500 μg/L φαίνεται να σχετίζεται με την έκταση και την σοβαρότητα των ΟΑΣ, όμως αποτυγχάνουν να διακρίνουν τα ΟΑΣ από την πνευμονική εμβολή. Παρόλα αυτά κρίσιμα ανεβασμένα D-dimers θα πρέπει να παροτρύνουν χωρίς καθυστέρηση τη διενέργεια αξονικής τομογραφίας (CT) ή διοισοφάγειου υπερηχοκαρδιογραφήματος με σκοπό την επιβεβαίωση της όποιας απειλητικής για τη ζωή κατάστασης (21-23).

Η διαγνωστική προσέγγιση των ασθενών με πιθανό ΟΑΣ συνοψίζεται στον πίνακα 3.

ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗΣ

Λαμβάνοντας υπ'όψιν το χρόνο από την έναρξη των συμπτωμάτων μέχρι τη στιγμή της προσέλευσης του ασθενούς, ο οξύς διαχωρισμός ορίζεται ως εκείνος που συμβαίνει εντός 2 εβδομάδων από την έναρξη του πόνου, ο υποξύς μεταξύ της 2^{ης} και της 6^{ης} εβδομάδας και ο χρόνιος μετά την 6^η εβδομάδα από την έναρξη του πόνου.

Ανατομικά ο οξύς διαχωρισμός της θωρακικής αορτής μπορεί να ταξινομηθεί σύμφωνα είτε με την θέση του σχισίματος του έσω χιτώνα (σημείο εισόδου) ή με το αν ο διαχωρισμός περιλαμβάνει την ανιούσα αορτή (ασχέτως με τη θέση του σημείου εισόδου). Η ακριβής ταξινόμηση είναι σημαντική καθώς καθοδηγεί αποφάσεις σχετικά με τη χειρουργική ή μη αντιμετώπιση των περιστατικών. Οι δύο πιο συχνά χρησιμοποιούμενες μέθοδοι ταξινόμησης είναι αυτή του DeBakey και αυτή του Stanford (Εικόνα 4). Για λόγους διευκόλυνσης της ταξινόμησης ως ανιούσα αορτή αναφέρεται η αορτή κεντρικά της βραχιοκεφαλικής αρτηρίας και ως κατιούσα αορτή αναφέρεται η αορτή περιφερικά της αριστερής υποκλειδίας αρτηρίας.

Η ταξινόμηση κατά DeBakey κατηγοριοποιεί τους διαχωρισμούς βασιζόμενη στο σημείο του εσωτερικού σχισίματος και την έκταση του διαχωρισμού.

- Τύπος I: Ο διαχωρισμός προέρχεται από την ανιούσα αορτή και επεκτείνεται περιφερικά ώστε να συμπεριλάβει τουλάχιστον το αορτικό τόξο και τυπικά την κατιούσα αορτή (συνήθως συνιστάται χειρουργείο).
- Τύπος II: Ο διαχωρισμός προέρχεται από και περιορίζεται στην ανιούσα αορτή (συνήθως συνιστάται χειρουργείο).
- Τύπος III: Ο διαχωρισμός προέρχεται από την κατιούσα αορτή και συχνά επεκτείνεται περιφερικά (συνήθως συνιστάται μη χειρουργική αντιμετώπιση).

Τύπος IIIa: Περιοριζόμενος στην κατιούσα θωρακική αορτή

Τύπος IIIb: Επεκτεινόμενος και κάτωθι του διαφράγματος

Η ταξινόμηση κατά Stanford διακρίνει τους διαχωρισμούς σε δύο κατηγορίες, αυτούς που περιλαμβάνουν την ανιούσα αορτή και αυτούς που δεν την περιλαμβάνουν.

- Τύπος A: Συμπεριλαμβάνει την ανιούσα θωρακική αορτή ασχέτως με τον τόπο προέλευσης (συνήθως συνιστάται χειρουργείο).

- Τύπος Β: Όλοι οι διαχωρισμοί που δεν περιλαμβάνουν την ανιούσα αορτή (συνήθως συνιστάται μη χειρουργική αντιμετώπιση). Θα πρέπει να σημειωθεί ότι συμμετοχή του αορτικού τόξου χωρίς συμμετοχή της ανιούσας αορτής στην ταξινόμηση κατά Stanford καλείται Τύπος Β.

Ο διαχωρισμός μπορεί να επεκτείνεται από το εσωτερικό σχίσσιμο-διαχωρισμό κατά ορθόδρομο ή κατά παλίνδρομο τρόπο, συχνά περιλαμβάνοντας παράπλευρους κλάδους και προκαλώντας σύνδρομα ελαττωμένης παροχής-κακής αιμάτωσης, επιπωματισμό ή ανεπάρκεια αορτικής βαλβίδας (4, 8, 24-26). Εφόσον ένας ασθενής με διαχωρισμό έχει επιβιώσει τις 2 πρώτες εβδομάδες, είναι δύσκολη η πρόβλεψη του κατά πόσο είναι πιθανή η εξάπλωση ψευδούς αυλού με την πάροδο του χρόνου σε περίπτωση που ο ψευδής αυλός δεν θρομβωθεί εγκαίρως.

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Τα οξέα αορτικά σύνδρομα που περιλαμβάνουν την ανιούσα αορτή αποτελούν χειρουργικά επείγοντα και σε επιλεγμένες περιπτώσεις συνδυασμός ενδοαγγειακής και ανοιχτής υβριδικής προσέγγισης μπορεί να εξετασθεί (28). Αντίθετα η οξεία παθολογία της αορτής που περιορίζεται στην κατιούσα αορτή αντιμετωπίζεται με μη χειρουργική θεραπεία, εκτός εάν επιπλακεί με ελάττωση της αιμάτωσης κάποιου οργάνου ή άκρου, προοδευτικό διαχωρισμό, εξωαορτική συλλογή αίματος (επαπειλούμενη ρήξη), ανθεκτικό/ επίμονο πόνο ή μη ελεγχόμενη υπόταση (17). Παρόλα αυτά, και σε αντίθεση με τις περισσότερες καρδιακές νόσους, στα ΟΑΣ δεν είναι διαθέσιμες μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες ελέγχου· ως εκ τούτου οι περισσότερες εισηγήσεις βασίζονται σε ένδειξη Επιπέδου C (Level C).

Αρχική (μη χειρουργική) θεραπεία

Η αρχική αντιμετώπιση των ΟΑΣ, ιδιαίτερα του διαχωρισμού, στρέφεται στον περιορισμό της εξάπλωσης του διαχωρισμένου τμήματος του τοιχώματος ελέγχοντας την αρτηριακή πίεση και ελατώνοντας το dP/dt (ρυθμός μεταβολής της πίεσης). Προτεραιότητα αποτελεί η ελάττωση της πίεσης σφυγμού, ώστε να διατηρείται μόνο επαρκής παροχή στα διάφορα όργανα και αυτό επιτυγχάνεται με τη χρήση β-αποκλειστών, ως θεραπεία πρώτης γραμμής.

Θεραπεία πρώτης γραμμής αποτελούν οι β-αποκλειστές σε ενδοφλέβια χορήγηση. Η λαβεταλόλη που αποκλείει τόσο τους α- όσο και τους β- υποδοχείς, είναι χρήσιμη στην ελάττωση τόσο της αρτηριακής πίεσης όσο και του dP/dt , με στόχο η συστολική πίεση να κυμαίνεται μεταξύ 100 – 120 mmHg και οι σφύξεις μεταξύ 60 – 80 ανά λεπτό. Συχνά απαιτούνται πολλαπλοί παράγοντες για την

επίτευξη αυτών των στόχων και οι ασθενείς ιδανικά θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σε μονάδα εντατικής θεραπείας. Προκειμένου να μετριαστεί η απελευθέρωση κατεχολαμινών από την ενεργοποίηση του συμπαθητικού και η επακόλουθη ταχυκαρδία και υπέρταση που την ακολουθεί, θα πρέπει να χορηγείται αναλγησία με οπιοειδή. Περαιτέρω θεραπεία, στην οποία περιλαμβάνεται η ενδοαγγειακή επέμβαση, υπαγορεύεται από την εντόπιση της βλάβης, από την ύπαρξη ενδείξεων επιπλοκών (επιμένων πόνος, φτωχή αιμάτωση οργάνων) καθώς και από την ένδειξη προόδου της νόσου σε διαδοχικές απεικονίσεις.

Ο μη επιπλεγμένος τύπου B διαχωρισμός δε χρήζει ενδοαγγειακής αποκατάστασης. Η δοκιμή-μελέτη INSTEAD δεν έδειξε κάποια υπεροχή της τοποθέτησης stent στην επιβίωση των ασθενών στα 2 χρόνια όταν συγκρίθηκε με την καλύτερη μη επεμβατική αντιμετώπιση (καλύτερη μη επεμβατική θεραπεία 95.6% ενάντι της τοποθέτησης stent 88.9%· $P = 0.15$) (29). Ωστόσο έδειξε ότι το μόσχευμα stent είχε ευεργετική επίδραση στο remodeling της αορτής, γεγονός το οποίο μπορεί να επηρεάσει τη μακροχρόνια έκβαση.

Θεραπεία της παθολογίας της ανιούσας αορτής

Ο οξύς διαχωρισμός τύπου A εμφανίζει θνητότητα 1-2% την ώρα κατά τη διάρκεια των πρώτων 24-48 ωρών από την εκδήλωσή του. Εάν αφεθεί χωρίς θεραπεία έως 50% των ασθενών θα πεθάνει εντός μίας εβδομάδας (6). Ο θάνατος προκαλείται από κεντρική ή περιφερική επέκταση του διαχωρισμού, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε δυσλειτουργία βαλβίδων, περικαρδιακό επιπωματισμό, απόφραξη κλάδων του αορτικού τόξου ή ελεύθερη ρήξη. Η συντηρητική θεραπεία μεμονωμένα σχετίζεται με 20% θνητότητα στις 24 ώρες και 30% στις 48 ώρες· στην περίπτωση συλλογής περικαρδιακού υγρού η περικαρδιοκέντηση θα πρέπει να αποθαρρύνεται. Η άμεση χειρουργική θεραπεία στοχεύει στην αντιμετώπιση ή στην πρόληψη των συχνών και θανατηφόρων επιπλοκών, όπως είναι η ρήξη της αορτής, το εγκεφαλικό επεισόδιο, η ισχαιμία των σπλάχνων, ο καρδιακός επιπωματισμός και η κυκλοφορική ανεπάρκεια· αυτό επιτυγχάνεται με εκτομή της πύλης εισόδου, κατάργηση/ αποκλεισμό του ψευδοαυλού και «ανακατασκευή/ αντικατάσταση» της αορτής με χρήση συνθετικού μοσχεύματος με ή χωρίς επανεμφύτευση των στεφανιαίων αρτηριών (Εικόνες 5, 6, 7). Επιπρόσθετα αποκατάσταση της λειτουργικότητας της αορτικής βαλβίδας είναι πρωταρχικής σημασίας στους ασθενείς που αναπτύσσουν ανεπάρκεια αυτής. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί είτε με «επαναανάρτηση» της γηγενούς βαλβίδας ή με αντικατάσταση της και εξαρτάται από

το μέγεθος της ρίζας της αορτής και από την κατάσταση της αορτικής βαλβίδας (9, 30, 31).

Η χειρουργική θνητότητα των διαχωρισμών της ανιούσας αορτής σε έμπειρα κέντρα ποικίλλει ευρέως από 10 έως 35%, αλλά παραμένει μικρότερη του 50% που παρατηρείται με τη συντηρητική θεραπεία (9, 31-33). Πρόσθετα μέτρα όπως είναι η κυκλοφορική παύση (arrest) με βαθιά υποθερμία και η εκλεκτική παλίνδρομη αιμάτωση των κεφαλικών αγγείων, έχουν χρησιμοποιηθεί στη χειρουργική αποκατάσταση του τόξου με καλά αποτελέσματα. Τα ποσοστά επιβίωσης και απώτερης επανεπέμβασης σε ασθενείς με οξύ διαχωρισμό Τύπου Α στις 30 ημέρες, στον 1 και στα 5 χρόνια υπολογίζονται 91 ± 2 , 74 ± 3 και $63 \pm 3\%$ αντίστοιχα (34). Επομένως, τα δεδομένα είναι υπέρ του έγκαιρου ανοιχτού χειρουργείου και η μελέτη όσων χειρουργημένων επιβίωσαν αναδεικνύουν την χειρουργική ως μία αξιόπιστη και «ανθεκτική» στο χρόνο λύση (12). Σε άκρως επιλεγμένες περιπτώσεις διαχωρισμού Τύπου Α έχει αναφερθεί η ενδοαγγειακή θεραπεία (35), ωστόσο αυτή η προσέγγιση αντιμετωπίζει ιδιαίτερους ανατομικούς περιορισμούς και παραμένει υπό εξέλιξη.

Θεραπεία της παθολογίας της κατιούσας αορτής

Η ανοιχτή χειρουργική αντικατάσταση της νοσούσας κατιούσας θωρακικής αορτής γίνεται παραδοσιακά μέσω αριστερής οπισθοπλάγιας θωρακοτομής με αντικατάσταση της κατιούσας θωρακικής αορτής και τοποθέτηση προσθετικού μοσχεύματος σε συνδυασμό με αερισμό ενός πνεύμονα, ολικό ηπαρινισμό, καρδιοπνευμονική παράκαμψη, βαθιά υποθερμία, παροχέτευση εγκεφαλονωτιαίου υγρού και κυκλοφορική παύση σε μία προσπάθεια να ελαχιστοποιηθεί η νοσηρότητα, ιδιαίτερα σε ότι αφορά στα ποσοστά των εγκεφαλικών επεισοδίων και της παραπληγίας (36, 37). Δεδομένα από τη βάση δεδομένων IRAD δείχνουν ένα βελτιούμενο, ωστόσο σημαντικό ποσοστό θνητότητας τα τελευταία 5 χρόνια στους επείγοντες επιπλεγμένους διαχωρισμούς Τύπου Β, με σύγχρονο αναφερόμενο ενδονοσοκομειακό ποσοστό θνητότητας της τάξης του 17% όταν διενεργείται ανοιχτό χειρουργείο (6).

Δεδομένων των λογικών αποτελεσμάτων που προκύπτουν με τη συντηρητική αντιμετώπιση των μη επιπλεγμένων διαχωρισμών Τύπου Β, η συντηρητική θεραπεία αποτελεί το χρυσό κανόνα που δύσκολα ξεπερνιέται από το χειρουργείο. Ιστορικά ο δείκτης θνητότητας για τους ασθενείς με διαχωρισμό Τύπου Β υπήρξε 10.7% για εκείνους που αντιμετωπίστηκαν με εκλεκτικό χειρουργείο (34). Σε επείγουσα βάση το 25 - 50% των ασθενών εμφανίζουν επίμονη ροή στον ψευδοαυλό και οι χειρουργοί αδυνατούν να επιδείξουν σταθερά ποσοστά επιτυχίας στην άρση της πτωχής

περιφερικής αιμάτωσης. Ο κίνδυνος μη αναστρέψιμης βλάβης του νωτιαίου μυελού και περιεγχειρητικού θανάτου για τον οξύ διαχωρισμό Τύπου Β μπορεί να κυμαίνεται από 14 μέχρι 67% (6, 10).

Η ενδοαγγειακή αποκατάσταση εμφανίζεται ως μία ισχυρή εναλλακτική του χειρουργείου και μπορεί τελικά να εξελιχθεί σε ανώτερη μέθοδο για οριστική θεραπεία των ασθενών με τις κατάλληλες ενδείξεις (επιπλεγμένο διαχωρισμό), όπως συζητήθηκε και πρωτύτερα. Πλεονεκτήματα περιλαμβάνουν την ικανότητα απόφραξης του ψευδοαυλού, με σφράγισμα του σχισίματος της αορτής με το αορτικό ενδομόσχευμα. Μεταξύ των ασθενών με οξύ διαχωρισμό της αορτής Τύπου Β, περισσότερο του 60% των σχετιζόμενων θανάτων οφείλονται σε τοπική ρήξη, συνήθως του ψευδοαυλού. Παρατεινόμενη βατότητα του ψευδοαυλού έχει αναφερθεί ότι οδηγεί σε διεύρυνση-διάταση του ανευρύσματος. Ακόμα και εάν το μόνο που θα επιτευχθεί είναι η μερική θρόμβωση του ψευδοαυλού, το ενδομόσχευμα μπορεί ακόμα να προστατεύσει τον ψευδοαυλό από το να μεγαλώσει με την πάροδο του χρόνου (38).

Η σκοπιμότητα της τοποθέτησης stent σε διαχωρισμό της κατιούσας αορτής έχει καλά τεκμηριωθεί από τα τέλη της δεκαετίας του 1990 ως συμπληρωματική θεραπεία και πραγματική εναλλακτική στην κλασική, υψηλού κινδύνου χειρουργική αντιμετώπιση. Εντούτοις επειδή υπάρχουν λίγες τυχαιοποιημένες μελέτες με υποτυπώδες follow-up, οι ενδείξεις τοποθέτησης μοσχεύματος δεν έχουν ακόμα οριστικοποιηθεί. Υπάρχει καθαρή ένδειξη που προκύπτει από παρατήρηση ότι η αποσυμπίεση και η συρρίκνωση του ψευδοαυλού είναι ευεργετικές στον οξύ διαχωρισμό Τύπου Β, έχοντας σαν στόχο τη θρόμβωση του ψευδοαυλού και την ανακατασκευή (remodeling) της διαχωρισμένης αορτής (39). Παρόμοιες με προηγούμενες αποδεκτές ενδείξεις για χειρουργική παρέμβαση, συνεχώς αυξάνεται η αποδοχή ενδείξεων όπως ο ανθεκτικός πόνος, η πτωχή αιμάτωση, η διεύρυνση > 1 cm το χρόνο και μία κρίσιμη διάμετρος ≥ 5.5 cm, ως ενδείξεις τοποθέτησης μοσχεύματος stent σε διαχωρισμούς αορτής Τύπου Β. Η τοποθέτηση stent έχει χρησιμοποιηθεί στην αντιμετώπιση παλίνδρομης επέκτασης διαχωρισμού Τύπου Β προς την ανιούσα αορτή εξαιτίας του ότι κάλυψη του σημείου εισόδου μπορεί να διευκολύνει τη θρόμβωση, την ανακατασκευή του ψευδοαυλού, ακόμα και την ίαση. Εάν η πτωχή αιμάτωση ενός αγγειακού κλάδου επιμένει, τότε η τοποθέτηση stent στον αγγειακό κλάδο ή η τεχνική PETTICOAT (προσωρινή επέκταση που επιφέρει απόλυτη προσκόλληση) μπορεί να χρησιμοποιηθεί με μεταλλικά stents, με σκοπό να διορθωθεί η υπολειπόμενη περιφερική κακή αιμάτωση (40).

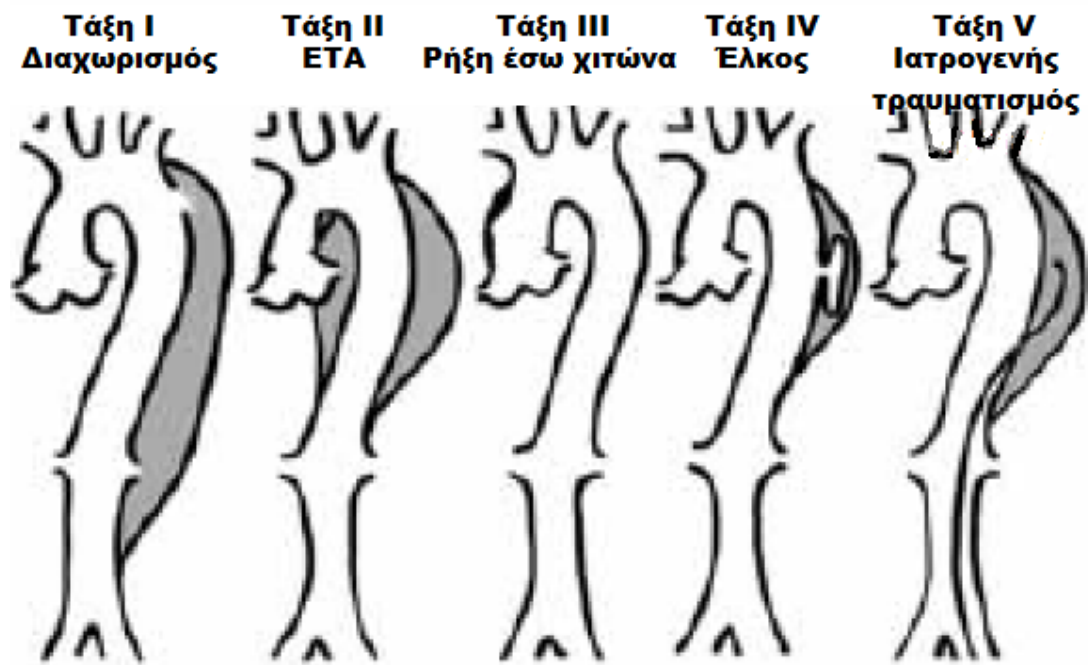
Ασθενείς που προσέρχονται με ασταθή διαχωρισμό της αορτής Τύπου Β εκδηλώνοντας ισχαιμία νεφρών ή μεσεντερίου, έχουν έναν δείκτη χειρουργικής θνητότητας 50% ή 88% αντίστοιχα (11, 41). Πρώιμα δεδομένα από το αρχείο IRAD για τους διαχωρισμούς αορτής υπέδειξαν σημαντικές διαφορές σχετικά με τους ενδονοσοκομειακούς θανάτους ανάλογα με τον τύπο της θεραπείας για τους ασθενείς με οξύ διαχωρισμό αορτής Τύπου Β. Το αρχείο ανέφερε 32% ποσοστό ενδονοσοκομειακής θνητότητας για εκείνους που αντιμετωπίστηκαν με χειρουργείο, 7% για εκείνους που αντιμετωπίστηκαν με ενδοαγγειακές τεχνικές και 10% για εκείνους που αντιμετωπίστηκαν με συντηρητική θεραπεία αποκλειστικά ($P < 0.0001$) (6, 7). Αυτά τα αποτελέσματα έχουν επιβεβαιωθεί σε μεθύτερες μελέτες. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι από τους 571 ασθενείς με οξύ διαχωρισμό αορτής Τύπου Β, οι 390 (το 68%) αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά. Μεταξύ των επιπλεγμένων περιπτώσεων οι 59 (το 10%) υπεβλήθησαν σε ανοιχτό χειρουργείο ρουτίνας, ενώ οι 66 (το 12%) αντιμετωπίστηκαν με ενδοαγγειακές τεχνικές (φτάνοντας το 40% αν συμπεριληφθούν και τα περιστατικά στα οποία έγινε χρήση ενδοαγγειακής τεχνικής μετά από ανοιχτή χειρουργική αποκατάσταση) (42). Η ενδονοσοκομειακή θνητότητα υπήρξε υψηλότερη μετά από ανοιχτό χειρουργείο (33%) συγκριτικά με την ενδοαγγειακή αντιμετώπιση (11%). Επίσης, εφαρμόζοντας πολυπαραγοντική προσαρμογή, η ανοιχτή χειρουργική αποκατάσταση αναδείχθηκε ως ανεξάρτητος παράγοντας κίνδυνου ενδονοσοκομειακού θανάτου (odds ratio 3.41, 95% CI 1.00 – 11.67, διάστημα εμπιστοσύνης, $P = 0.05$). Επομένως, παρόλο που δεδομένα από μακρά χρονική παρακολούθηση δεν είναι διαθέσιμα, η αποκατάσταση με μόσχευμα stent αναδύεται ως μία ελκυστική εναλλακτική της ανοιχτής χειρουργικής αποκατάστασης για το διαχωρισμό που εμφανίζει ισχαιμικές επιπλοκές. Μία μετα – ανάλυση της έκβασης μετά από ενδοαγγειακή αντιμετώπιση του οξέος διαχωρισμού της αορτής Τύπου Β αποκάλυψε μία ενδονοσοκομειακή θνητότητα της τάξης του 9% καθώς και άλλες μείζονες επιπλοκές (εγκεφαλικό επεισόδιο 3.1%, παραπληγία 1.9%, μετατροπή σε διαχωρισμό Τύπου Α 2%, εντερική απόφραξη 0.9% και μείζων ακρωτηριασμός 0.2%). Παρόλο που ρήξη της αορτής συνέβη στο 0.8% των περιπτώσεων σε διάστημα μεγαλύτερο των 20 μηνών, η ανάλυση κατέληξε στο ότι η ενδοαγγειακή αντιμετώπιση του (επιπλεγμένου) οξέος διαχωρισμού της αορτής Τύπου Β αποτελεί μία σημαντική θεραπευτική επιλογή με ευνοϊκά αρχικά αποτελέσματα, παρά το γεγονός ότι δεν έχουμε αποτελέσματα από μακροχρόνιες μελέτες (41).

Θεραπεία του ενδοτοιχωματικού αιματώματος (ETA)

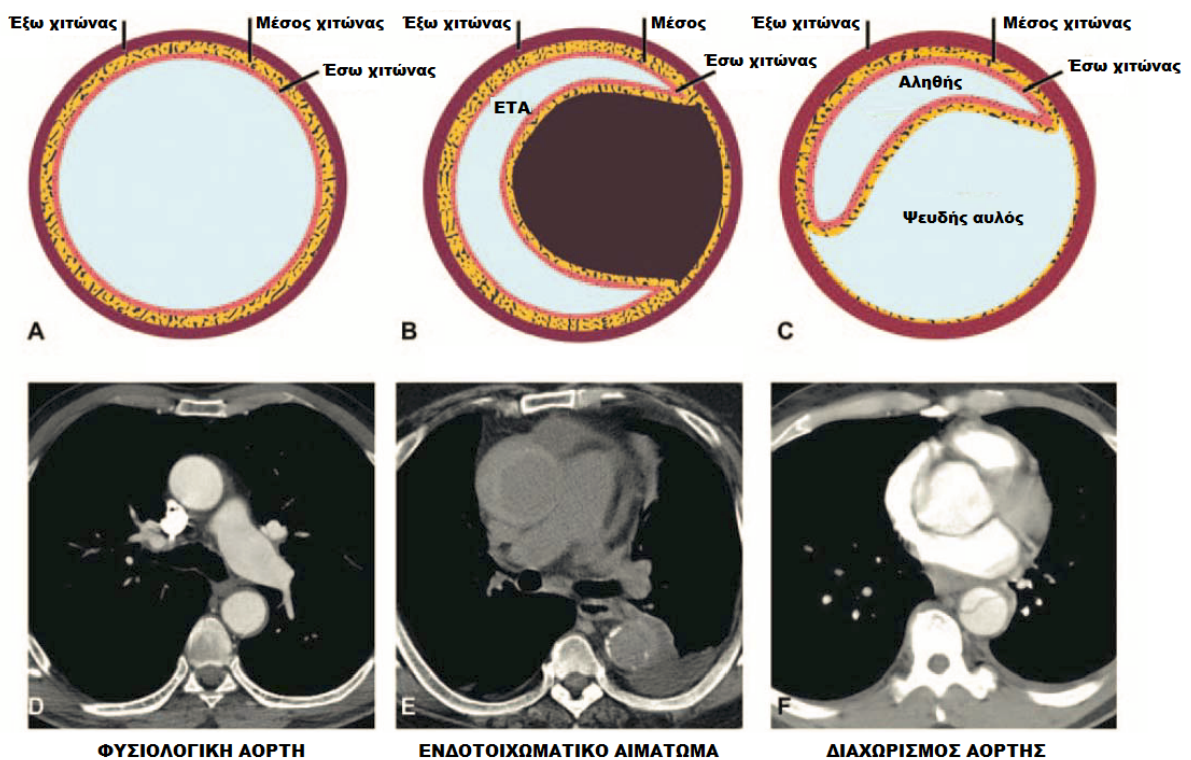
Όπως και στο διαχωρισμό αορτής Τύπου Α και Β, σε ασθενείς με ΕΤΑ Τύπου Α υποστηρίζεται η διενέργεια χειρουργείου και σε ασθενείς με ΕΤΑ Τύπου Β αρχικώς η συντηρητική θεραπεία. Σε μία μετα – ανάλυση που συμπεριελάμβανε 143 ασθενείς βρέθηκε ότι ασθενείς με βλάβες της ανιούσας αορτής εμφάνισαν χαμηλότερη θνητότητα όταν αντιμετωπίζονταν χειρουργικά παρά συντηρητικά. Έτσι τόσο η καρδιολογική όσο και η χειρουργική κοινότητα συστήνει γενικώς ότι το οξύ ΕΤΑ που συμπεριλαμβάνει την ανιούσα θωρακική αορτή θα πρέπει να αντιμετωπίζεται χειρουργικά, εξαιτίας της μη αποδεκτής υψηλής θνητότητας που παρατηρείται με τη συντηρητική θεραπεία (43-45). Δεδομένων αυτών των αβεβαιοτήτων και μέχρι περισσότερες μελέτες να καταλήξουν σε πιο οριστικά συμπεράσματα, πολλοί ειδικοί συνιστούν χειρουργική αποκατάσταση της αορτής για οξύ ΕΤΑ της ανιούσας αορτής, παρόμοια με το διαχωρισμό Τύπου Α, και επιθετική συντηρητική θεραπεία (φαρμακολογική) για τα ΕΤΑ της κατιούσας αορτής, παρόμοια με το διαχωρισμό Τύπου Β.



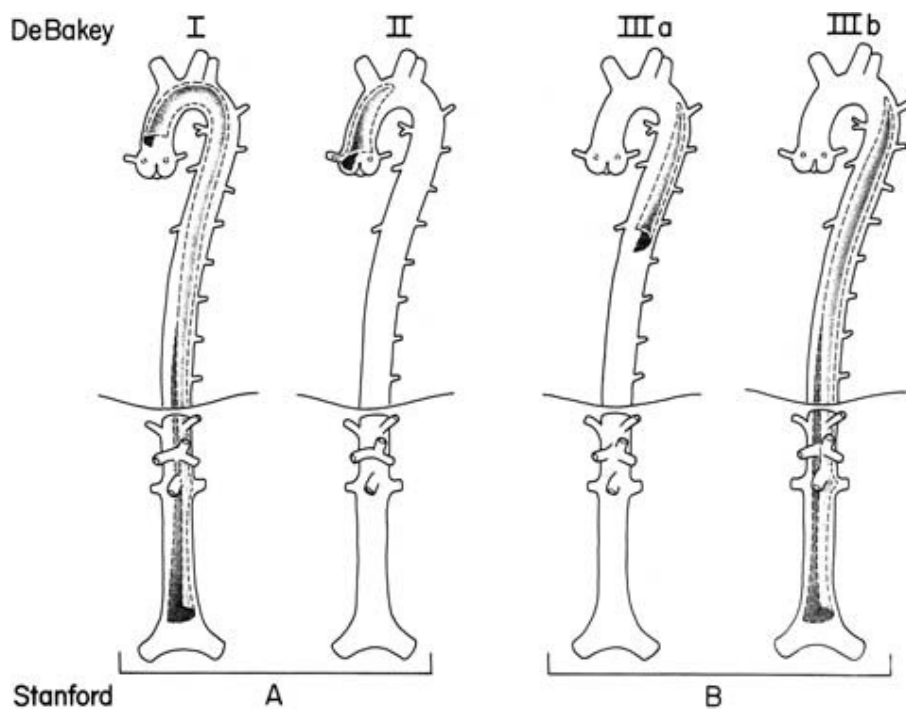
Εικόνα 1. Τύποι οξέων αορτικών συνδρόμων (ΟΑΣ). Τα βέλη δείχνουν πιθανές κατευθύνσεις εξέλιξης του καθενός.



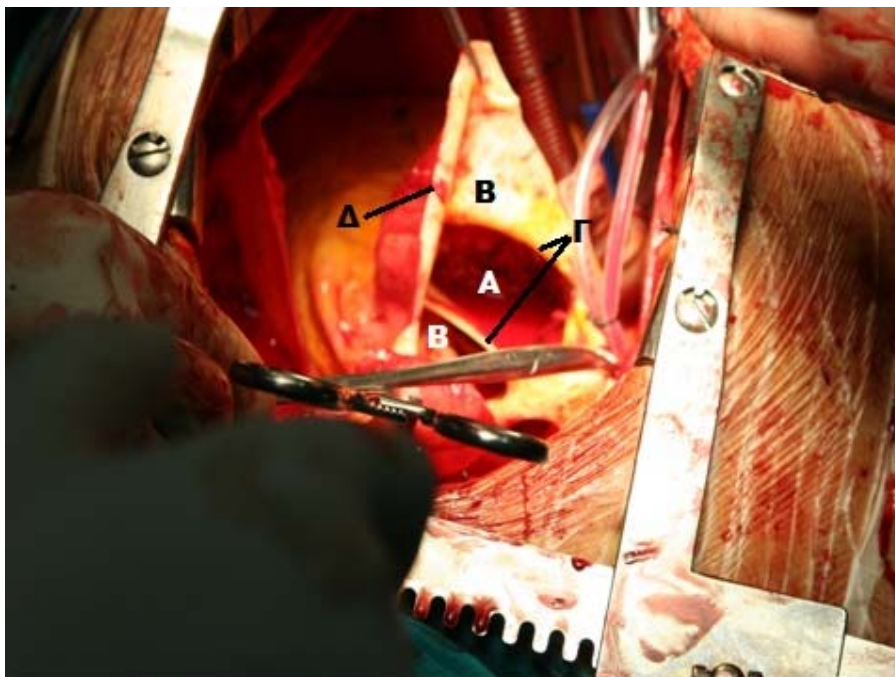
Εικόνα 2. Ταξινόμηση των οξέων αρτικών συνδρόμων αρχικά προταθείσα από τον Svensson και συνεργάτες, η οποία αργότερα έγινε αποδεκτή από την ευρωπαϊκή εταιρεία καρδιολογίας.



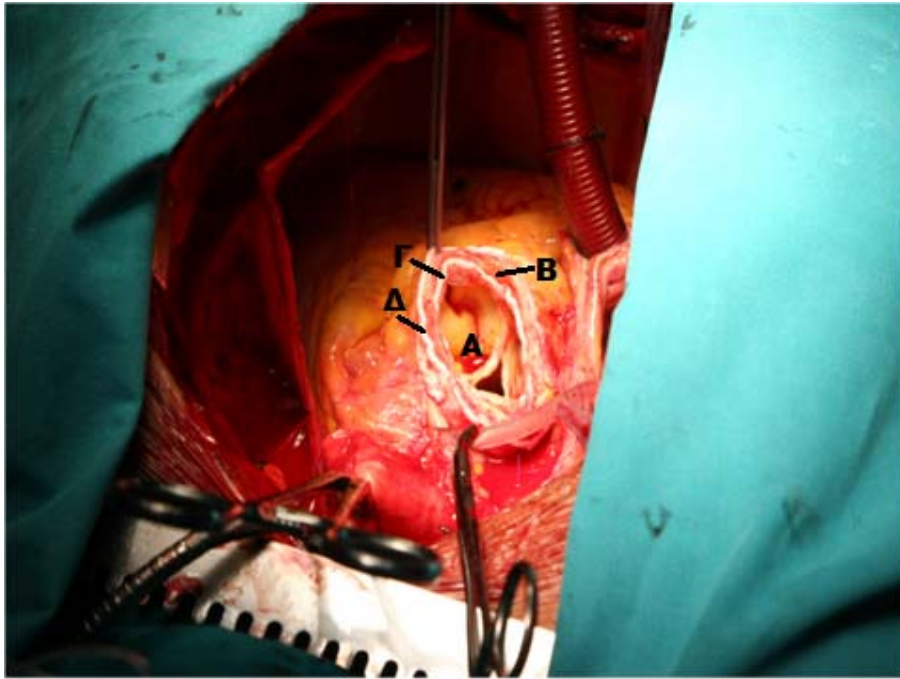
Εικόνα 3. Σύγκριση διαχωρισμού και ενδοτοιχωματικού αιματώματος (ETA) της θωρακικής αορτής (Τροποποιηθέν από Shiau et al, 2010).



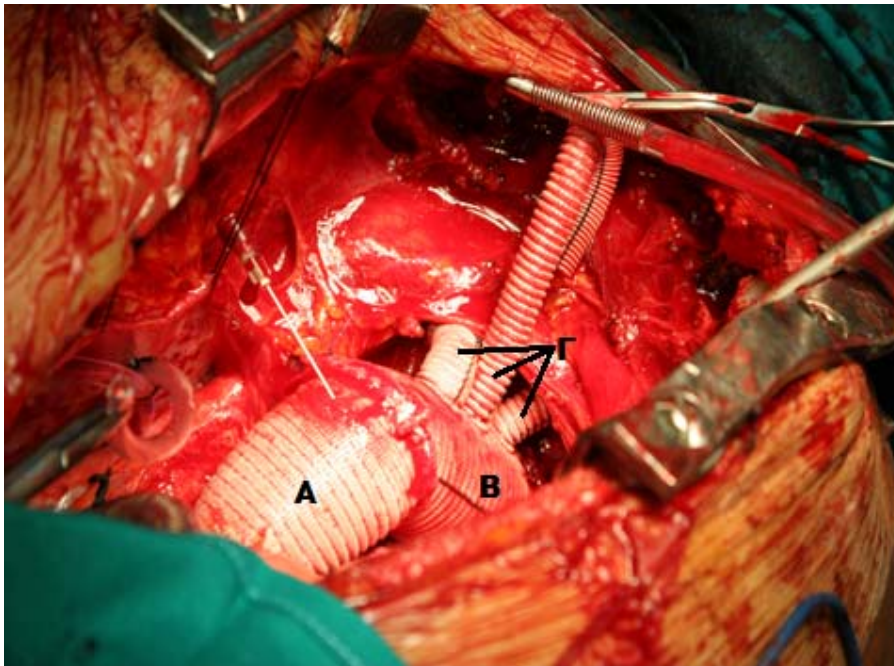
Εικόνα 4. Ταξινόμηση διαχωρισμού της αορτής κατά De Bakey και Stanford.



Εικόνα 5. Διεγχειρητική εικόνα διαχωρισμού ανιούσας θωρακικής αορτής. **Α:** αληθής αυλός, **Β:** ψευδής αυλός, **Γ:** έσω χιτώνας αορτής, **Δ:** έξω χιτώνας αορτής.



Εικόνα 6. Διεγχειρητική εικόνα νεαροποίησης κεντρικού τμήματος της αορτής στο επίπεδο της κοιλιοσωληνώδους συμβολής. **A:** Αορτική βαλβίδα, **B:** Χώρος αποκόλλησης χιτώνων (διαχωρισμού) αορτής **Γ:** Έσω χιτώνας αορτής, **Δ:** Έξω χιτώνας αορτής.



Εικόνα 7. Χειρουργικό αποτέλεσμα ολικής αντικατάστασης της ανιούσης αορτής και του τόξου με συνθετικό μόσχευμα με κλάδους για τα αγγεία της κεφαλής. **A:** Ανιούσα, **B:** Τόξο, **Γ:** Κεφαλικοί κλάδοι.

Πίνακας 1. Κλινική συμπτωματολογία οξέων αορτικών συνδρόμων (*Τροποποιηθείς από Nienaber C, et al, 2012*).

Οξύ Αορτικό Σύνδρομο	Κλινική Συμπτωματολογία
Διαχωρισμός τύπου A	Ανακοπή, επιπωματισμός, έντονο θωρακικό άλγος
Διαχωρισμός τύπου B	Έντονο άλγος σε θώρακα ή ράχη, μεταναστευτικό άλγος, διαφορά σφύξεων στα άκρα
Ραγέν ανεύρυσμα θωρακικής αορτής	Έντονο άλγος σε θώρακα ή ράχη, αιμοδυναμική αστάθεια, ωχρότητα,
Ενδοτοιχωματικό αιμάτωμα	Έντονο άλγος σε θώρακα ή ράχη, επιπωματισμός
Διαπιτραίνον έλκος	Απουσία άλγους ή μικρής έντασης άλγος εντοπιζόμενο στην ράχη ή την κοιλιακή χώρα
Τραυματικός διαχωρισμός ή ρήξη	Τραύμα από έντονη "επιβράδυνση", έντονο άλγος, διαφορά σφύξεων, ανακοπή, επιπωματισμός

Πίνακας 2. Παράγοντες που συμβάλουν στην ανάπτυξη οξέων αορτικών συνδρόμων. (Τροποποιηθείς από Nienaber C, et al, 2012)

Μακροχρόνια μη ελεγχόμενη αρτηριακή υπέρταση

- Κάπνισμα, δυσλιπιδαιμία, κοκαΐνη, αμφεταμίνες

Παθήσεις του συνδετικού ιστού

- Σύνδρομο Marfan
- Σύνδρομο Loeys-Dietz
- Σύνδρομο Ehlers-Danlos
- Σύνδρομο Turner

Φλεγμονή των αγγείων

- Αυτοάνοσα νοσήματα
 - Αρτηρίτιδα γιγαντοκυττάρων
 - Αρτηρίτιδα Takayasu
 - Νόσος Behcet
 - Νόσος Ormond
- Μολυσματικές νόσοι
 - Σύφιλις
 - Φυματίωση

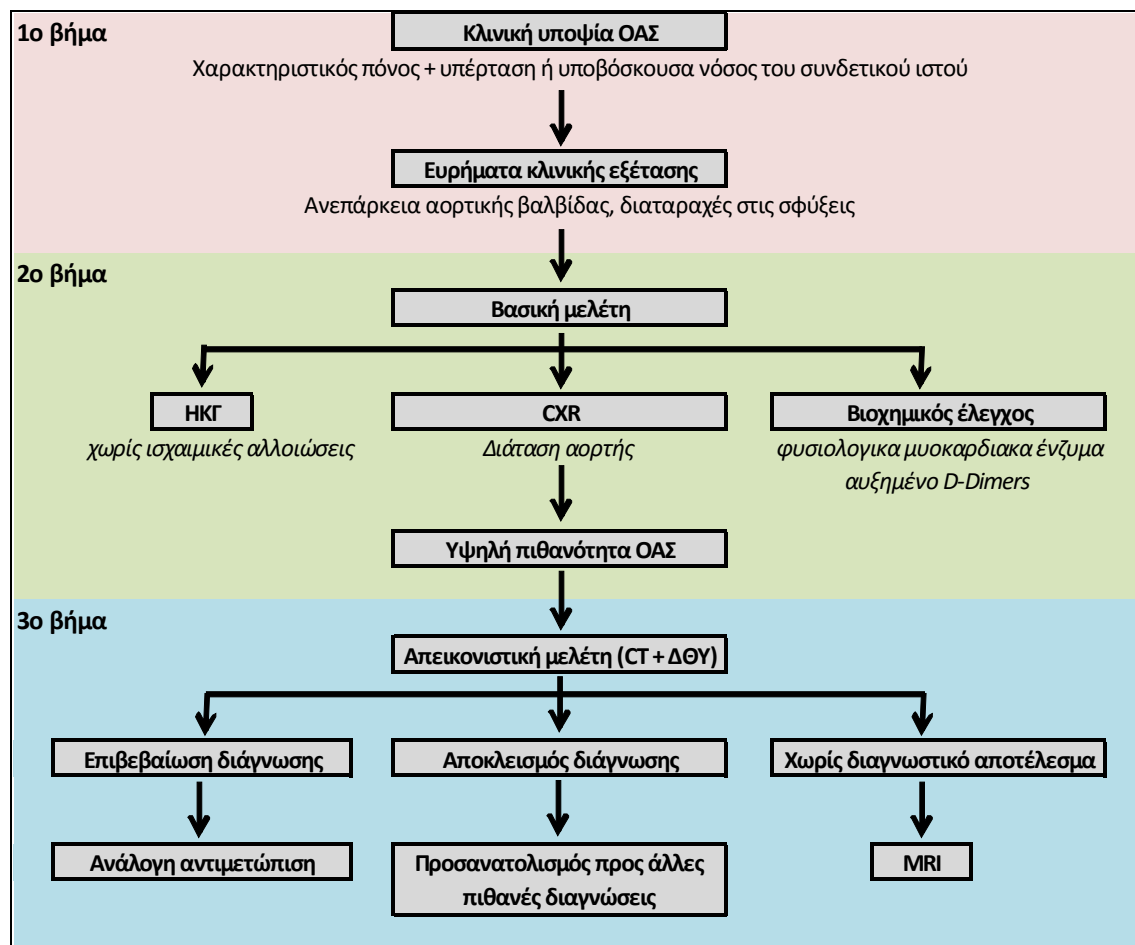
Τραύμα

- Τροχαίο ατύχημα
- Πτώση από ύψος

Ιατρογενείς παράγοντες

- Καθετηριασμός αορτής
- Αγγειοχειρουργική/ θωρακοχειρουργική επέμβαση
- Αποκλεισμός αορτής ή αορτοτομή
- Αναστομώσεις μοσχευμάτων επί της αορτής
- Τοποθέτηση εμβολώματος επί της αορτής

Πίνακας 3. Διαγνωστικός αλγόριθμος οξέων αορτικών συνδρόμων (ΟΑΣ: Οξύ αορτικό σύνδρομο, ΗΚΓ: Ηλεκτροκαρδιογράφημα, CT: Computerized tomography, ΔΘΥ: Διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα, MRI: Magnetic resonance imaging), (Τροποποιηθείς από Vilacosta, et al, 2009).



ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Larson EW and Edwards WD. Risk factors for aortic dissection: a necropsy study of 161 cases. Am J Cardiol, 1984; 53(6): 849-855.
2. Bogaert J, Meyns B, Rademakers FE, et al. Follow-up of aortic dissection: contribution of MR angiography for evaluation of the abdominal aorta and its branches. Eur Radiol, 1997; 7(5): 695-702.
3. Masuda Y, Takanashi K, Takasu J, et al. Natural history and prognosis of medical treatment for the patients with aortic dissections. Nihon Geka Gakkai Zasshi, 1996; 97(10): 890-893.
4. Mészáros I, Mórocz J, Szlávi J, et al. Epidemiology and clinicopathology of aortic dissection. Chest, 2000; 117(5): 1271-1278.

5. Roberts CS and Roberts WC. Aortic dissection with the entrance tear in the descending thoracic aorta. Analysis of 40 necropsy patients. *Ann Surg*, 1991; 213(4): 356-368.
6. Hagan PG, Nienaber CA, Isselbacher EM, et al. The International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD): New insights into an old disease. *Jama*, 2000; 283(7): 897-903.
7. Olsson C, Thelin S, Ståhle E, et al. Thoracic aortic aneurysm and dissection: Increasing prevalence and improved outcomes reported in a nationwide population-based study of more than 14,000 cases from 1987 to 2002. *Circulation*, 2006; 114(24): 2611-2618.
8. Suzuki T, Mehta RH, Ince H, et al. Clinical profiles and outcomes of acute type B aortic dissection in the current era: Lessons from the International Registry of Aortic Dissection (IRAD). *Circulation*, 2003; 108(Suppl 1): I1312-317.
9. Svensson LG, Kouchoukos NT, Miller DC, et al. Expert consensus document on the treatment of descending thoracic aortic disease using endovascular stent-grafts. *Ann Thorac Surg*, 2008; 85(Suppl 1): S1-41.
10. Nienaber CA, Zannetti S, Barbieri B, et al. INvestigation of STEnt grafts in patients with type B Aortic Dissection: Design of the INSTEAD trial-a prospective, multicenter, European randomized trial. *Am Heart J*, 2005; 149(4): 592-599.
11. Trimarchi S, Nienaber CA, Rampoldi V, et al. Role and results of surgery in acute type B aortic dissection: insights from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). *Circulation*, 2006; 114(Suppl 1): I357-364.
12. Tsai TT, Evangelista A, Nienaber CA, et al. Long-term survival in patients presenting with type A acute aortic dissection: insights from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). *Circulation*, 2006; 114(Suppl 1): I350-356.
13. Lundevall J. Traumatic Rupture of the Aorta, with Special Reference to Road Accidents. *Acta Pathol Microbiol Scand*, 1964; 62: 29-33.
14. Richens D, Kotidis K, Neale M, et al. Rupture of the aorta following road traffic accidents in the United Kingdom 1992-1999. The results of the co-operative crash injury study. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2003; 23(2): 143-148.
15. Fabian TC, Davis KA, Gavant ML, et al. Prospective study of blunt aortic injury: helical CT is diagnostic and antihypertensive therapy reduces rupture. *Ann Surg*, 1998; 227(5): 666-676; discussion 676-677.

16. Clouse WD, Hallett JW Jr, Schaff HV, et al. Acute aortic dissection: population-based incidence compared with degenerative aortic aneurysm rupture. *Mayo Clin Proc*, 2004; 79(2): 176-180.
17. Tsai TT, Nienaber CA and Eagle KA. Acute aortic syndromes. *Circulation*, 2005; 112(24): 3802-3813.
18. Klompas M. Does this patient have an acute thoracic aortic dissection? *Jama*, 2002; 287(17): 2262-2272.
19. von Kodolitsch Y, Nienaber CA, Dieckmann C, et al., Chest radiography for the diagnosis of acute aortic syndrome. *Am J Med*, 2004; 116(2): 73-77.
20. von Kodolitsch Y, Schwartz AG and Nienaber CA. Clinical prediction of acute aortic dissection. *Arch Intern Med*, 2000; 160(19): 2977-2982.
21. Eggebrecht H, Naber CK, Bruch C, et al. Value of plasma fibrin D-dimers for detection of acute aortic dissection. *J Am Coll Cardiol*, 2004. 44(4): p. 804-899.
22. Shinohara T1, Suzuki K, Okada M, et al. Soluble elastin fragments in serum are elevated in acute aortic dissection. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003; 23(10): 1839-1844.
23. Suzuki T1, Distant A, Zizza A, et al. Diagnosis of acute aortic dissection by D-dimer: the International Registry of Acute Aortic Dissection Substudy on Biomarkers (IRAD-Bio) experience. *Circulation*, 2009; 119(20): 2702-2707.
24. DeSanctis RW1, Doroghazi RM, Austen WG, et al. Aortic dissection. *N Engl J Med*, 1987; 317(17): 1060-1067.
25. Erbel R, Oelert H, Meyer J, et al. Effect of medical and surgical therapy on aortic dissection evaluated by transesophageal echocardiography. Implications for prognosis and therapy. The European Cooperative Study Group on Echocardiography. *Circulation*, 1993; 87(5): 1604-1615.
26. Hirst AE Jr, Johns VJ Jr and Kime SW Jr. Dissecting aneurysm of the aorta: a review of 505 cases. *Medicine (Baltimore)*, 1958; 37(3): 217-279.
27. Glower DD, Speier RH, White WD, et al. Management and long-term outcome of aortic dissection. *Ann Surg*, 1991; 214(1): 31-41.
28. Liu JC, Zhang JZ, Yang J, et al. Combined interventional and surgical treatment for acute aortic type a dissection. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2008; 31(4): 745-750.
29. Nienaber CA1, Rousseau H, Eggebrecht H, et al. Randomized comparison of strategies for type B aortic dissection: the INvestigation of STEnt Grafts in Aortic Dissection (INSTEAD) trial. *Circulation*, 2009; 120(25): 2519-2528.

30. Coady MA, Ikonomidis JS, Cheung AT, et al. Surgical management of descending thoracic aortic disease: Open and endovascular approaches: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 2010; 121(25): 2780-2804.
31. Erbel R, Alfonso F, Boileau C, et al. Diagnosis and management of aortic dissection. *Eur Heart J*, 2001; 22(18): 1642-1681.
32. Pansini S, Gagliardotto PV, Pompei E, et al. Early and late risk factors in surgical treatment of acute type A aortic dissection. *Ann Thorac Surg*, 1998; 66(3): 779-784.
33. Sabik JF, Lytle BW, Blackstone EH, et al. Long-term effectiveness of operations for ascending aortic dissections. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2000; 119(5): 946-962.
34. Tsai TT, Fattori R, Trimarchi S, et al. Long-term survival in patients presenting with type B acute aortic dissection: insights from the International Registry of Acute Aortic Dissection. *Circulation*, 2006; 114(21): 2226-2231.
35. Swee W and Dake MD. Endovascular management of thoracic dissections. *Circulation*, 2008; 117(11): 1460-1473.
36. Estrera AL, Miller CC 3rd, Huynh TT, et al. Preoperative and operative predictors of delayed neurologic deficit following repair of thoracoabdominal aortic aneurysm. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2003; 126(5): 1288-1294.
37. Safi HJ, Estrera AL, Miller CC, et al. Evolution of risk for neurologic deficit after descending and thoracoabdominal aortic repair. *Ann Thorac Surg*, 2005; 80(6): 2173-2179; discussion 2179.
38. Lansman SL, Hagl C, Fink D, et al. Acute type B aortic dissection: surgical therapy. *Ann Thorac Surg*, 2002; 74(5): S1833-1835; discussion S1857-1863.
39. von Kodolitsch Y and Nienaber CA. Ulcer of the thoracic aorta: Diagnosis, therapy and prognosis. *Z Kardiol*, 1998; 87(12): 917-927.
40. Nienaber CA, Kische S, Zeller T, et al. Provisional extension to induce complete attachment after stent-graft placement in type B aortic dissection: the PETTICOAT concept. *J Endovasc Ther*, 2006; 13(6): 738-746.
41. Parker JD and Golledge J. Outcome of endovascular treatment of acute type B aortic dissection. *Ann Thorac Surg*, 2008; 86(5): 1707-1712.
42. Fattori R, Tsai TT, Myrmel T, et al. Complicated acute type B dissection: Is surgery still the best option?: A report from the International Registry of Acute Aortic Dissection. *JACC Cardiovasc Interv*, 2008; 1(4): 395-402.

43. Maraj R, Rerkpattanapipat P, Jacobs LE, et al. Meta-analysis of 143 reported cases of aortic intramural hematoma. *Am J Cardiol*, 2000; 86(6): 664-668.
44. Moizumi Y, Komatsu T, Motoyoshi N, et al. Clinical features and long-term outcome of type A and type B intramural hematoma of the aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2004; 127(2): 421-427.
45. von Kodolitsch Y, Csösz SK, Koschyk DH, et al. Intramural hematoma of the aorta: Predictors of progression to dissection and rupture. *Circulation*, 2003; 107(8): 1158-1163.

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΤΡΑΥΜΑΤΟΣ ΘΩΡΑΚΟΣ ΑΠΟ ΤΟΝ ΚΑΡΔΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΟ

Μ Κολοκοτρώνη¹, Μ Αργυρίου²

¹Ειδικευόμενη, ²Διευθνή ΕΣΥ
Β' Καρδιοχειρουργικό Τμήμα Γ.Ν.Α. «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ»

Στοιχεία επικοινωνίας:

Μ. Κολοκοτρώνη

E-mail: stmardel@yahoo.gr

SUMMARY

ΚΟΛΟΚΟΤΡΟΝΙ Μ, ΑΡΓΙΡΙΟΥ Μ. Treatment of thoracic trauma by the cardiac surgeon. Cardiac injury due to blunt or penetrating chest trauma is not uncommon and is associated with significant morbidity and mortality. In the last years, improvements in prehospital trauma management, the use of new diagnostic and imaging modalities and the ability of treatment in hospitals with cardiac surgery units, have significantly reduced mortality. Understanding the mechanisms, types, and complications of cardiac injuries and the roles of various imaging modalities in characterizing them is important for appropriate diagnosis and treatment. **Nosokomiaka Chronika, 75, 25-33, 2013.**

Key words: Cardiac trauma-blunt, penetrating, myocardial contusion, cardiac tamponade, emergency thoracotomy.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα τραύματα της καρδιάς λόγω αμβλέος ή διαπιτραίνοντος τραύματος του θώρακα δεν είναι σπάνια και συνοδεύονται από αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα. Τα τελευταία χρόνια η βελτίωση στην προνοσοκομειακή αντιμετώπιση του τραύματος, η χρήση νέων διαγνωστικών και απεικονιστικών μεθόδων, καθώς και η αντιμετώπιση του βαρέως πάσχοντα σε νοσοκομεία όπου υπάρχουν εξειδικευμένες καρδιοχειρουργικές μονάδες, έχουν μειώσει σημαντικά τη θνητότητα. Η κατανόηση των μηχανισμών, των τύπων και των επιπλοκών των καρδιακών τραυμάτων, καθώς και του ρόλου των διαφόρων απεικονιστικών μεθόδων είναι πολύ σημαντική για την κατάλληλη διάγνωση και θεραπεία. **Νοσοκομιακά Χρονικά, 75, 25-33, 2013.**

Λέξεις κλειδιά: Καρδιακό τραύμα-αμβλύ, διαπιτραίνον, μυοκαρδιακή θλάση, καρδιακός επιπωματισμός, επείγουσα θωρακοτομή.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το 25% των θανάτων μετά από τραυματισμό οφείλεται σε τραυματισμό της καρδιάς ή των μεγάλων αγγείων.

Τα αμβλέα ή διαπιτραίνοντα τραύματα της καρδιάς σχετίζονται με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα. Μέχρι και πριν από 30 χρόνια, η θνητότητα των σοβαρών καρδιακών τραυμάτων ήταν εξαιρετικά υψηλή, με τα περισσότερα από αυτά να διαγιγνώσκονται κατά την νεκροτομή. Τα τελευταία χρόνια όμως, η βελτίωση στη προνοσοκομειακή αντιμετώπιση του τραύματος (γρήγορη μεταφορά του ασθενούς, αναζωογόνηση με ταχεία χορήγηση υγρών), η βελτίωση των διαγνωστικών και απεικονιστικών μεθόδων, η αναισθησία, καθώς και η αντιμετώπιση του βαρέως πάσχοντα σε νοσοκομεία όπου υπάρχουν εξειδικευμένες καρδιοχειρουργικές μονάδες, έχουν μειώσει σημαντικά τη θνητότητα (1).

Η χρήση του FAST (Focused Assessment with Sonography in Trauma) στην αξιολόγηση του θωρακικού τραύματος στα επείγοντα έχει προταθεί ως εξέταση πρώτης επιλογής για την πρώιμη διάγνωση του αιμοπερικαρδίου, καθώς και στη διαφοροδιάγνωση των αμβλέων τραυμάτων (2).

Η χρήση της αξονικής τομογραφίας είναι επί του παρόντος η πιο αξιόπιστη απεικονιστική μέθοδος για την αξιολόγηση του αμβλέος ή διαπιτραίνοντος τραύματος στο θώρακα, με υψηλή ευαισθησία για πνευμοθώρακα, πνευμοπεριτόναιο, περικαρδιακή ή υπεζωκοτική συλλογή, περικαρδιακή ή μυοκαρδιακή ρήξη (3).

ΑΜΒΛΕΑ ΚΑΡΔΙΑΚΑ ΤΡΑΥΜΑΤΑ

Σε ποσοστό που φτάνει το 30% των ασθενών με αμβλέα τραύματα μπορεί να συνυπάρχει καρδιακό τραύμα, λόγω άμεσης προκάρδιας πλήξης, συμπίεσης του στέρνου ή/και επιβράδυνσης με υψηλή ταχύτητα. Η συχνότερη αιτία αμβλέος τραύματος στην καρδιά είναι τα τροχαία και έπονται οι πτώσεις από ύψος, τα εργατικά ατυχήματα, αλλά ακόμα και οι τραυματισμοί σε σπορ ή και λάκτισμα από κάποιο ζώο ή μετά από καρδιοπνευμονική αναζωογόνηση (1).

ΡΗΞΗ ΠΕΡΙΚΑΡΔΙΟΥ

Η μεμονωμένη ρήξη στο περικάρδιο είναι σπάνια. Συχνότερα, ο τραυματισμός του περικαρδίου συνυπάρχει με μυοκαρδιακή θλάση ή καρδιακή ρήξη. Συνηθέστερα

σημεία ρήξης εντοπίζονται παράλληλα με το αριστερό ή το δεξιό φρενικό νεύρο, καθώς και κατά μήκος της διαφραγματικής επιφάνειας. Οι μικρές ρήξεις είναι ήσσονος σημασίας, αλλά οι μεγαλύτερες μπορεί να οδηγήσουν σε εγκολεασμό ή ακόμη και σε στραγγαλισμό της καρδιάς που έχει ως επακόλουθο τη δραματική μείωση της φλεβικής επιστροφής. Η ακτινογραφία θώρακος σε αυτή την περίπτωση δείχνει εμφανή παρεκτόπιση επί τα εκτός της καρδιάς στο ημιθωράκιο ή παρουσία εντέρου στον περικαρδιακό σάκο. Το υπερηχογράφημα καρδιάς και η αξονική τομογραφία θώρακος μπορεί να μην είναι διαγνωστικά (3). Επί υποψίας καρδιακής έκπτωσης λόγω ρήξης του περικαρδίου, η αντιμετώπιση πρέπει να είναι άμεση με θωρακοτομή ή μέση στερνοτομή για αποκατάσταση της ρήξης (1).

ΑΙΦΝΙΔΙΟΣ ΘΑΝΑΤΟΣ (COMMOTION CORDIS)

Ο αιφνίδιος θάνατος μετά από φαινομενικά ήπια πλήξη στο στέρνο μπορεί να εμφανιστεί σπάνια σε ανταγωνιστικά αθλήματα, κυρίως σε άνδρες και παιδιά ή εφήβους. Όταν η πλήξη συμπέσει με την επαναπόλωση (πριν από το κύμα T), μπορεί να οδηγήσει σε κοιλιακή μαρμαρυγή ή ασυστολία, τραυματισμός που συνοδεύεται με 87% θνητότητα. Η επιβίωση είναι άμεση συνάρτηση της ταχείας αναγνώρισης και έναρξης αναζωογόνησης, καθώς και της άμεσης απινίδωσης.

ΜΥΟΚΑΡΔΙΑΚΗ ΘΛΑΣΗ

Είναι το πιο συχνό αμβλύ καρδιακό τραύμα (10-75%) (3) που μπορεί εύκολα να διαλάθει της προσοχής σε ταυτόχρονη ύπαρξη πιο εμφανών και σοβαρών τραυμάτων. Ο όρος αναφέρεται σε όλο το φάσμα των αμβλέων μυοκαρδιακών τραυμάτων, από την απλή πλήξη έως την αιμορραγία και τη διατοίχωματική νέκρωση. Μπορεί να εμφανιστεί με ανόρθωση του τμήματος ST ανάλογη με αυτή που εμφανίζεται στα οξέα στεφανιαία σύνδρομα, ή να εκδηλωθεί με αρρυθμίες, σύνδρομο χαμηλής καρδιακής παροχής, με συμπτώματα ρήξης κοιλίας ή ανεπάρκειας των κολποκοιλιακών βαλβίδων (1). Σε κάθε ασθενή στα επείγοντα εξωτερικά ιατρεία με ιστορικό αμβλέος τραύματος στο θώρακα πρέπει να γίνεται ηλεκτροκαρδιογράφημα, καθώς και υπολογισμός της τιμής της τροπονίνης με επανάληψη αυτής στις 6 ώρες από την εισαγωγή. Αν οι τιμές της τροπονίνης είναι αυξημένες, ο ασθενής πρέπει να βρίσκεται υπό συνεχή παρακολούθηση με καρδιακό monitoring και συχνή μέτρηση τροπονίνης για 48 ώρες. Η μέτρηση της κεντρικής φλεβικής πίεσης καθώς και της αρτηριακής πίεσης βοηθούν στη διάγνωση. Το διοισοφάγειο υπερηχογράφημα μπορεί να καθορίσει αν υπάρχει και κοιλιακή

δυσλειτουργία (3). Η αντιμετώπιση της μυοκαρδιακής θλάσης είναι κυρίως υποστηρικτική. Η τυχόν εμφάνιση αρρυθμιών μπορεί να ελεγχθεί φαρμακευτικά. Στη σπάνια περίπτωση εμφάνισης κολποκοιλιακού αποκλεισμού τοποθετείται προσωρινός διαφλεβικός βηματοδότης. Τα ινóτροπα βοηθούν στη διατήρηση της αρτηριακής πίεσης και της καρδιακής παροχής. Η χρήση ενδοαρτικής αντλίας μπορεί να είναι επιβοηθητική σε ορισμένες περιπτώσεις.

Η σοβαρή μυοκαρδιακή θλάση μπορεί να οδηγήσει σε όλες τις σοβαρές μηχανικές επιπλοκές που παρατηρούνται στο έμφραγμα του μυοκαρδίου (ρήξη κοιλίας, ανεύρυσμα κοιλίας, ρήξη μεσοκοιλιακού διαφράγματος, ρήξη θηλοειδών μυών). Επειδή οι επιπλοκές αυτές μπορεί να εμφανιστούν από ώρες έως βδομάδες μετά τον τραυματισμό, οι ασθενείς με σοβαρή μυοκαρδιακή θλάση πρέπει να παρακολουθούνται έως και ένα μήνα μετά το συμβάν (1).

ΤΡΑΥΜΑΤΙΣΜΟΣ ΤΩΝ ΚΑΡΔΙΑΚΩΝ ΒΑΛΒΙΔΩΝ

Ο τραυματισμός των καρδιακών βαλβίδων είναι μια σπάνια επιπλοκή αμβλέος καρδιακού τραύματος, που συμβαίνει λόγω αιφνίδιας αύξησης της ενδαγγειακής ή ενδοκαρδιακής (ενδοκοιλοτικής) πίεσης όταν η βαλβίδα είναι κλειστή. Στην αορτική βαλβίδα που πλήττεται συχνότερα, αυτό συμβαίνει στην έναρξη της διαστολής. Στις κολποκοιλιακές βαλβίδες μπορεί να συμβεί στο τέλος της διαστολής ή στην έναρξη της συστολής.

Ενδεικτικά της διάγνωσης είναι η εμφάνιση φυσήματος ή συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας. Η συμπτωματολογία είναι από ανύπαρκτη έως καρδιογενής καταπληξία. Το υπερηχογράφημα έχει ένδειξη σε υποψία βλάβης των βαλβίδων, ενώ ο καρδιακός καθετηριασμός δεν είναι αναγκαίος.

Η αντιμετώπιση είναι χειρουργική. Η μεμονωμένη απόσπαση της μη στεφανιαίας γλωχίνας της αορτικής βαλβίδας μπορεί να αντιμετωπιστεί χωρίς αντικατάσταση της βαλβίδας, ωστόσο είναι αβέβαια τα μακροχρόνια αποτελέσματα της πλαστικής. Η επιδιόρθωση της τριγλώχινας και της μιτροειδούς βαλβίδας είναι εφικτή, αλλά σε ρήξη των θηλοειδών μυών η αντικατάσταση της μιτροειδούς μπορεί να καταστεί αναγκαία (1).

ΤΡΑΥΜΑΤΙΣΜΟΣ ΤΩΝ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΩΝ ΑΡΤΗΡΙΩΝ

Είναι εξαιρετικά σπάνιος και απαντάται σε λιγότερο από το 2% των αμβλέων καρδιακών τραυματισμών. Οφείλεται συνήθως σε ταχεία επιβράδυνση, όπως στα τροχαία και στις πτώσεις από ύψος. Συχνότερα αφορά σε ρήξεις που οδηγούν σε

διαχωρισμό ή θρόμβωση. Επίσης μπορεί να παρατηρηθεί μερική ή ολική διάσπαση της στεφανιαίας αρτηρίας από την έκφυσή της στην αορτή (1).

Πρωταρχική εκδήλωση είναι οι ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις που παρατηρούνται και υποδηλώνουν έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανύψωση του ST διαστήματος αναλόγως με τη στεφανιαία αρτηρία που έχει υποστεί κάκωση. Ακόμη μπορεί να εκδηλωθεί με υπόταση ή αρρυθμίες. Ο διαχωρισμός των στεφανιαίων ή η ενδοπερικαρδιακή ρήξη των στεφανιαίων αρτηριών οδηγεί πάντα σε καρδιακό επιπωματισμό. Αυτά τα κλινικά σημεία και συμπτώματα μπορεί να εμφανιστούν ημέρες ή και εβδομάδες μετά τον τραυματισμό (4).

Εάν υπάρχει υποψία τραυματισμού των στεφανιαίων αρτηριών, έχει άμεση ένδειξη η διενέργεια στεφανιογραφίας. Πιο συχνά πλήττεται ο πρόσθιος κατιόντας, έπειτα η δεξιά στεφανιαία και σπάνια η περισπώμενη αρτηρία. Δεν αποκλείεται και η βλάβη σε πάνω από μία αρτηρία.

Σε υποψία αιμορραγίας λόγω τραύματος σε στεφανιαία αρτηρία, γίνεται μέση στερνοτομή, έλεγχος της αιμορραγίας και αορτοστεφανιαία παράκαμψη εάν ο τραυματισμός της αρτηρίας είναι στο πρώτο ή στο δεύτερο τριτημόριο. Διαδερμικό stenting πρέπει να γίνεται μόνο όταν οι συνοδοί τραυματισμοί δεν επιτρέπουν τη χρήση καρδιοαναπνευστικής παράκαμψης ή πλήρη ηπαρινισμό του ασθενούς (1).

ΡΗΞΗ ΚΟΛΠΟΥ

Αν και μπορεί να οφείλεται σε άμεση συμπίεση της καρδιάς ανάμεσα στο στέρνο και τη σπονδυλική στήλη, συνηθέστερα εμφανίζεται λόγω απότομης αύξησης της φλεβικής πίεσης στο θώρακα ή στην κοιλιά κατά το τέλος της συστολής σε γεμάτους κόλπους και κλειστές κοιλποκοιλιακές βαλβίδες. Το ωτίο, με το λεπτό τοίχωμα, είναι ιδιαίτερα ευάλωτο, όπως επίσης και η συμβολή άνω/κάτω κοίλης και δεξιού κόλπου, καθώς και το ελεύθερο τοίχωμα του δεξιού κόλπου (1).

Οι ασθενείς με ρήξη κόλπου είναι συχνά θύματα τροχαίων και παρουσιάζουν εικόνα επιπωματισμού στα επείγοντα (4). Ο υπερηχογραφικός έλεγχος είναι διαγνωστικός και συχνά αυτές οι ρήξεις μπορεί να αντιμετωπιστούν χωρίς εξωσωματική κυκλοφορία, με μέση στερνοτομή και συρραφή της ρήξεως. Η επιβίωση είναι σχετικά καλή.

ΔΙΑΤΙΤΡΑΙΝΟΝΤΑ ΚΑΡΔΙΑΚΑ ΤΡΑΥΜΑΤΑ

Τα διατιτραίνοντα καρδιακά τραύματα παρουσιάζουν εξαιρετικά μεγάλη θνητότητα και αποτελούν πρόκληση για τον χειρουργό. Η καλύτερη δυνατή έκβαση

είναι ένα αποτέλεσμα ταχείας μεταφοράς και εκτίμησης, σε συνδυασμό με άμεση χειρουργική παρέμβαση. Οι τραυματισμοί στην καρδιά που οδηγούν σε επιπωματισμό αντί για εξαγγείωση έχουν καλύτερη έκβαση (5).

Οφείλονται κυρίως σε πυροβολισμούς (85% θνητότητα) ή μαχαιρώματα (32% θνητότητα) (1). Σπανιότερα αίτια είναι η ύπαρξη ξένων σωμάτων, σπανίως τα κατάγματα πλευρών ή στέρνου και οι ιατρογενείς κακώσεις, όπως η εμφύτευση βηματοδότη και η τοποθέτηση stent, κεντρικής γραμμής και καθετήρα στην πνευμονική αρτηρία (6).

Υποψία τραύματος στη καρδιά και στα μεγάλα αγγεία πρέπει να τίθεται σε κάθε περίπτωση διαπιτραινόντος τραύματος στο θώρακα. Ο όρος «καρδιακό κουτί» ή cardiac box, αναφέρεται στο σημείο του κορμού όπου τα διαπιτραινόντα τραύματα μπορούν να συνοδεύονται από καρδιακό τραυματισμό και ορίζεται ως μία ορθογώνια επιφάνεια με πλάγια όρια τις μεσοκλειδικές γραμμές άμφω, άνω όριο το επίπεδο της δεξιάς και αριστερής κλείδας και κάτω όριο τις κατώτερες πλευρές (5,6).

Συχνά οι ασθενείς αυτοί είναι ασταθείς, με σημεία αιμορραγίας ή καρδιακού επιπωματισμού. Οι τραυματισμοί της καρδιάς από μαχαίρι μπορεί να κλείσουν αυτόματα σχετικά γρήγορα και έτσι 80%-90% των ασθενών με τέτοια τραύματα προσέρχονται με εικόνα καρδιακού επιπωματισμού. Η ταχεία χορήγηση υγρών πριν από την οριστική αντιμετώπιση βοηθά στο μικρό ή μέτριο επιπωματισμό, ενώ η περικαρδιοκέντηση με βελόνη μπορεί να έχει μικρό μόνο προσωρινό όφελος.

Οι τραυματισμοί στην καρδιά από όπλα οδηγούν σε μεγάλα ελλείμματα και η κλινική εικόνα είναι συχνότερα αυτή της σοβαρής αιμορραγίας και όχι του επιπωματισμού.

Το 65% των ασθενών με διαπιτραινόν καρδιακό τραύμα φτάνουν στα επείγοντα χωρίς μετρήσιμη - ψηλαφητή αρτηριακή πίεση.

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Υποψία καρδιακού τραύματος πρέπει να τίθεται σε κάθε ασθενή με τραύμα στο πρόσθιο θωρακικό τοίχωμα ή στο επιγάστριο που διακομίζεται και παρουσιάζει υπόταση. Εάν ο ασθενής είναι αιμοδυναμικά ασταθής και δεν μπορεί να γίνει άμεσα στερνοτομή ή θωρακοτομή, προσωρινό μέτρο είναι η υποξυφοειδική παρακέντηση - παροχέτευση.

Η μέση στερνοτομή προσφέρει καλύτερη έκθεση στις δεξιές καρδιακές κοιλότητες και στη δεξιά πνευμονική πύλη και επιτρέπει τον καθετηριασμό του ασθενούς για εγκατάσταση εξωσωματικής κυκλοφορίας, εάν αυτό θεωρηθεί

αναγκαίο. Εάν υπάρχει υποψία τραυματισμού στον οισοφάγο, στην κατιούσα θωρακική αορτή ή στην αριστερή πνευμονική πύλη, η αριστερή πρόσθια θωρακοτομή ίσως να προσφέρει καλύτερη προσπέλαση (1).

Μετά τη διάνοιξη του περικαρδίου, η ρήξη κόλπου μπορεί να ελεγχθεί με πίεση με το δάχτυλο ή με αγγειακή λαβίδα. Η εισαγωγή ενός καθετήρα τύπου Foley στο τραύμα με φούσκωμα του μπαλονιού και ήπια έλξη προς τα έξω μπορεί να ελέγξει γρήγορα την αιμορραγία. Στην περίπτωση χρήσης της τεχνικής αυτής, το Foley μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να γίνει χορήγηση αίματος και υγρών τάχιστα. Τα τραύματα των κοιλιών επιδιορθώνονται με ράμματα με ή χωρίς ενίσχυση (pledget), με προσοχή για την αποφυγή των στεφανιαίων αρτηριών. Τα μεγάλα ελλείμματα, όπως σε πυροβολισμούς, μπορεί να χρειάζονται επιπρόσθετα εμφύσημα συνθετικό ή περικαρδίου (5).

Σε ύπαρξη διάτασης της δεξιάς κοιλίας ή ψηλαφητού ροίζου στο χώρο εξόδου της δεξιάς κοιλίας, τίθεται η υποψία τραύματος στο μεσοκοιλιακό διάφραγμα. (μεσοκοιλιακή επικοινωνία) .Αυτή τεκμηριώνεται με διοισοφάγειο υπερηχογράφημα. Η οριστική επιδιόρθωση των ελλειμμάτων αυτών δεν πρέπει να γίνεται στη αρχική χειρουργική παράμβαση για τον έλεγχο της αιμορραγίας, γιατί αφενός πολλά από αυτά τα ελλείμματα κλείνουν αυτόματα, αλλά και επειδή η τοποθέτηση ραμμάτων στο πιθανώς νεκρωτικό μυοκάρδιο μπορεί να οδηγήσει σε αποτυχία της επιδιόρθωσης (1).

Η αιμορραγία από μικρές στεφανιαίες αρτηρίες μπορεί να ελεγχθεί με απολίνωσή τους, αλλά αν αυτό γίνει σε μεγάλες αρτηρίες συνοδεύεται από 40% θνητότητα. Σε αυτή την περίπτωση η αιμορραγία μπορεί να ελεγχθεί με τοποθέτηση shunt, όπως αυτά που χρησιμοποιούνται στη διενέργεια αορτοστεφανιαίας παράκαμψης σε πάλλουσα καρδιά. Ακολούθως, η αρτηρία μπορεί να επισκευαστεί με άμεση συρραφή ή αγγειοπλαστική με φλέβα ή απολίνωση και στεφανιαία παράκαμψη περιφερικότερα. Όσιμες επιπλοκές των τραυματισμών των στεφανιαίων είναι η δημιουργία αρτηριοφλεβώδους επικοινωνίας και ανευρυσμάτων (6).

ΞΕΝΑ ΣΩΜΑΤΑ ΣΤΗΝ ΚΑΡΔΙΑ

Η αφαίρεση ξένων σωμάτων από τις καρδιακές κοιλότητες ή το μυοκάρδιο ήταν από τις πρώτες επεμβάσεις που έγιναν στην καρδιά. Το 1914, ο Saurbruch ανέφερε μια σειρά 105 ασθενών από τους οποίους αφαιρέθηκαν ενδοκαρδιακά ξένα σώματα. Στο Β' Παγκόσμιο Πόλεμο ο Harken αφαίρεσε επιτυχώς θραύσματα από σφαίρες και οβίδες από τις καρδιές 100 στρατιωτών χωρίς κανένα διεγχειρητικό θάνατο (1).

Η αφαίρεση ξένων σωμάτων από την καρδιά ενδείκνυται εάν υπάρχει μετακίνηση, διαταραχή αγωγής, υποψία επιμόλυνσης, υποτροπιάζουσα περικαρδιακή συλλογή ή πνευμονικές εμβολές (8).

ΕΠΕΙΓΟΥΣΑ ΘΩΡΑΚΟΤΟΜΗ

Η επείγουσα (αριστερή πρόσθια) θωρακοτομή είναι μια αποτελεσματική θεραπευτική επιλογή στους ασθενείς με διαπιτραίνον θωρακικό τραύμα απειλητικό για τη ζωή, με τρέχουσες ενδείξεις την πρόσφατη τεκμηριωμένη απώλεια ζωτικών σημείων και τη σοβαρή αιμορραγική καταπληξία που δεν επιτρέπει τη μεταφορά του ασθενούς στο χειρουργείο (9).

Οι Powell και συνεργάτες (10) σε μια σειρά 959 ασθενών που υποβλήθηκαν σε επείγουσα θωρακοτομή, παρατήρησαν ότι όλοι οι ασθενείς με αμβλύ καρδιακό τραύμα και καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση πάνω από 5 λεπτά στον τόπο του ατυχήματος είτε κατέληξαν είτε είχαν καταστροφικές μη αναστρέψιμες νευρολογικές βλάβες μετά από επείγουσα θωρακοτομή. Αντιθέτως, στους ασθενείς με διαπιτραίνον καρδιακό τραύμα που υποβλήθηκαν σε καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση και επείγουσα θωρακοτομή, μόνο ο 1 στους 22 εμφάνισε σοβαρή νευρολογική βλάβη. Επιπλέον, η επιβίωση των ασθενών που διεκομίστηκαν στα επείγοντα με καταπληξία και διαπιτραίνον καρδιακό τραύμα ήταν 35% και για κάθε διαπιτραίνον τραύμα 15%, ενώ η επιβίωση αυτών με αμβλύ καρδιακό τραύμα ήταν 2% και με αμβλύ καρδιακό τραύμα και απουσία ζωτικών σημείων μικρότερη από 1%.

Σε μια μετα-ανάλυση των Rhee και συνεργατών (11) φάνηκε ότι τα ποσοστά επιβίωσης μετά από επείγουσα θωρακοτομή ήταν υψηλότερα για μεμονωμένα διαπιτραίνοντα τραύματα στην καρδιά σε σχέση με τραύματα στο θώρακα, στην κοιλιά ή και αλλού. Τα ποσοστά επιβίωσης ήταν υψηλότερα σε τραύματα από νύσσον όργανο (17%) σε σχέση με τα τραύματα από πυροβολισμό (4%), ευρήματα τα οποία είναι παρόμοια με τη μελέτη των Molina και συνεργατών (9).

Προγνωστικοί παράγοντες επιβίωσης είναι επίσης ο μηχανισμός και η θέση του τραυματισμού, ο χρόνος έως τη θωρακοτομή και η παρουσία ή απουσία ζωτικών σημείων.

Μεγάλη σημασία τέλος έχει η εμπειρία του χειρουργού, καθώς και η ετοιμότητα του κέντρου υποδοχής για άμεση αντιμετώπιση (1).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Embrey R. Cardiac trauma. *Thorac Surg Clin*, 2007; 17(1): 87-93.
2. Fitzgerald M, Spencer J, Johnson F, et al. Definitive management of acute cardiac tamponade secondary to blunt trauma. *Emerg Med Australas*, 2005; 17(5-6): 494-499.
3. Co SJ, Yong-Hing CJ, Galea-Soler S, et al. Role of imaging in penetrating and blunt traumatic injury to the heart. *Radiographics*, 2011; 31(4): E101-115.
4. Namai A, Sakurai M, Fujiwara H. Five cases of blunt traumatic cardiac rupture: Success and failure in surgical management. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 2007; 55(5): 200-204.
5. O'Connor J, Ditillo M, Scalea T. Penetrating cardiac injury. *J R Army Med Corps*, 2009; 155(3): 185-190.
6. Kang N, Hsee L, Rizoli S, et al. Penetrating cardiac injury: Overcoming the limits set by Nature. *Injury*, 2009; 40(9): 919-927. Epub 2009 May 13.
7. Kamalı S, Aydın MT, Akan A, et al. Penetrating cardiac injury: factors affecting outcome. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*, 2011; 17(3): 225-230.
8. Perrotta S, Perrotta A, Lentini S. In patients with cardiac injuries caused by sewing needles is the surgical approach the recommended treatment? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2010; 10(5): 783-792. Epub 2010 Feb 5.
9. Molina EJ, Gaughan JP, Kulp H, et al. Outcomes after emergency department thoracotomy for penetrating cardiac injuries: a new perspective. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2008; 7(5): 845-848. Epub 2008 Jul 23.
10. Powell DW, Moore EE, Cothren CC, et al. Is emergency department resuscitative thoracotomy futile care for the critically injured patient requiring prehospital cardiopulmonary resuscitation? *J Am Coll Surg*, 2004; 199: 211-215.
11. Rhee PM, Acosta J, Bridgeman A, et al. Survival after emergency department thoracotomy: Review of published data from the past 25 years. *J Am Coll Surg*, 2000; 190: 288-298.

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΧΟΛΙΚΗ ΚΙΡΡΩΣΗ- ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΧΕΙΡΙΣΜΟΙ

N Κυριάκος

Ειδικευόμενος Ιατρός, Α' Γαστρεντερολογικό Τμήμα, Γ.Ν.Α. «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ»

Στοιχεία επικοινωνίας:

Τηλ.: 2132041609

E-mail: nikos_kiriakos@yahoo.gr

SUMMARY

KYRIAKOS N. Primary Biliary Cirrhosis-clinical presentation and treatment.

Primary biliary cirrhosis (PBC) is an immune-mediated chronic cholestatic liver disease. PBC primarily affects women (female preponderance 9-10:1). The initial presentation of PBC is various from asymptomatic, abnormal liver biochemical tests to overt cirrhosis. Common symptoms of the disease are fatigue and pruritus, but most patients are asymptomatic at first presentation. The diagnosis is based on cholestatic biochemical liver tests (elevation of serum markers of cholestasis, i.e., alkaline phosphatase and gamma-glutamyl transferase), presence of serum antimitochondrial antibodies (AMA) and histologic findings of nonsuppurative destructive cholangitis. Histologically, PBC is characterized by florid bile duct lesions with damage to biliary epithelial cells, an often dense portal inflammatory infiltrate and progressive loss of small intrahepatic bile ducts. UDCA in a dose of 13-15 mg/kg is the widely approved therapy which can improve the prognosis of patients with PBC. Without treatment, most patients develop cirrhosis and may need liver transplantation in the late stage of disease. This goes also for one-third of patients, who do not respond to UDCA therapy. Every effort to diagnose PBC in earlier stage and to develop new therapeutic drugs and clinical trials should be made.

Nosokomiaka Chronika, 75, 34-41, 2013.

Key words: Cholestasis, PBC, UDCA, autoimmune liver disease.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η πρωτοπαθής χολική κίρρωση (ΠΧΚ) είναι μια χρόνια αυτοάνοση φλεγμονώδης νόσος του ήπατος που χαρακτηρίζεται από την προοδευτική καταστροφή των

ενδοηπατικών χολαγγείων. Προσβάλλει τις γυναίκες πιο συχνά από ότι τους άνδρες, με την αναλογία γυναικών:ανδρών να υπολογίζεται σε 10:1, ενώ συμβαίνει συνήθως στις ηλικίες από 30 έως 65 έτη. Αρκετοί ασθενείς αναφέρουν κυρίως αδυναμία, κόπωση ή/και κνησμό ενώ οι πιο πολλοί είναι ασυμπτωματικοί τη στιγμή της διάγνωσης, αλλά έχουν θετικά αντιμιτοχονδριακά αντισώματα, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση ή/και γGT και συνήθως φυσιολογικές τρανσαμινάσες. Η διάγνωση της πρωτοπαθούς χολικής κίρρωσης βασίζεται στην κλινική εκτίμηση, στα βιοχημικά ευρήματα χολόστασης και στη παρουσία θετικών αντιμιτοχονδριακών αντισωμάτων. Όταν κάποιο από τα 3 αυτά στοιχεία λείπει, για την επιβεβαίωση της διάγνωσης είναι απαραίτητη η βιοψία ήπατος. Η τυπική παθολογοανατομική εικόνα είναι αυτή της κοκκιωματώδους νόσου με καταστροφή των μικρών και μεσαίων ενδοηπατικών χοληφόρων. Η θεραπεία της ΠΧΚ πρέπει να έχει στόχο τη μείωση της εξέλιξης της νόσου. Η θεραπεία με Αρκτοδεοξυχολικό οξύ (UDCA) είναι η μόνη εγκεκριμένη και ασφαλής θεραπεία της ΠΧΚ. Κατά δεύτερο λόγο πρέπει να γίνεται προσπάθεια αντιμετώπισης των επιπλοκών της που είναι η χρόνια χολόσταση, η κίρρωση και η ηπατική ανεπάρκεια, για τα οποία προς το παρόν η μεταμόσχευση ήπατος είναι η μόνη αξιόπιστη λύση. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 75, 34-41, 2013.**

Λέξεις κλειδιά: Χολόσταση, πρωτοπαθής χολική κίρρωση, αντιμιτοχρονδριακά αντισώματα, αρκτο-δεοξυχολικό οξύ.

ΟΡΙΣΜΟΣ

Η πρωτοπαθής χολική κίρρωση (ΠΧΚ) είναι μια χρόνια αυτοάνοση φλεγμονώδης νόσος του ήπατος που χαρακτηρίζεται από την προοδευτική καταστροφή των ενδοηπατικών χολαγγείων. Η προοδευτική αποδόμηση των χοληφόρων οδηγεί σταδιακά σε χολόσταση, ίνωση και τελικά κίρρωση και ηπατική ανεπάρκεια για την οποία είναι αναγκαία η μεταμόσχευση ήπατος (1). Η αιτιολογία της πρωτοπαθούς χολικής κίρρωσης παραμένει άγνωστη, αν και η γενετική προδιάθεση καθώς και άλλοι παράγοντες μπορεί να συμβάλλουν σημαντικά στην εξέλιξη της νόσου (2).

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η πρώτη περιγραφή της νόσου έγινε το 1851 από τον Addisson, ως περιστατικό «γυναίκας με δερματολογικές εκδηλώσεις, κνησμό και ίκτερο». Είναι μια ασυνήθης νόσος με ετήσια επίπτωση 5.8-15 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο και επιπολασμό 37-144 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο πληθυσμού/έτος (3). Η πρωτοπαθής χολική

κίρρωση (PBC) επηρεάζει τις γυναίκες πιο συχνά από ότι τους άνδρες, με την αναλογία γυναικών:ανδρών να υπολογίζεται σε 10:1, ενώ συμβαίνει συνήθως στις ηλικίες από 30 έως 65 έτη (3). Ο επιπολασμός της PBC σε πρώτου βαθμού συγγενείς ασθενών με PBC κυμαίνεται από 1.3 έως 6.4%. (4) Η πρωτοπαθής χολική κίρρωση παρουσιάζεται σε όλες τις φυλές και εμφανίζεται σε όλο τον κόσμο.

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Η παθοφυσιολογία της νόσου δεν είναι πλήρως διευκρινισμένη και έχουν ενοχοποιηθεί διάφοροι πιθανοί μηχανισμοί, μεταξύ των οποίων η έκθεση σε διάφορες ουσίες (ξеноβιοτικά, όπως χημικές ουσίες σε αρώματα, βαφές, κραγιόν κ.α) ή μικροβιακούς (ιικούς) παράγοντες, η οποία μπορεί να πυροδοτήσει μηχανισμούς αυτοανοσίας. Επίσης έχει παρατηρηθεί αυξημένη έκφραση HLA μορίων στα επιθηλιακά κύτταρα των χοληφόρων και T-κυτταροτοξική βλάβη σε μιτοχονδριακά αντιγόνα (5).

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Υπάρχουν 4 στάδια στη φυσική ιστορία της νόσου:

1. Προσυμπτωματικό: Χωρίς βιοχημικά, κλινικά, ιστολογικά ευρήματα με μοναδικό εύρημα την παρουσία αντιμιτοχονδριακών αντισωμάτων (AMA). Να σημειωθεί ότι ορισμένοι ασθενείς δεν προχωρούν στο επόμενο στάδιο.
2. Ασυμπτωματικό: Παρουσία βιοχημικών διαταραχών αλλά χωρίς κλινικά και ιστολογικά ευρήματα. Το 50% των ασθενών θα αναπτύξει συμπτωματολογία σε 5 έτη, ενώ το 95% σε 20 έτη.
3. Συμπτωματικό: Μέση επιβίωση χωρίς μεταμόσχευση ήπατος υπολογίζεται στα 7 με 10 έτη.
4. Ρήξη αντιρρόπησης: Στο στάδιο αυτό εκδηλώνονται οι επιπλοκές της κίρρωσης και της πυλαίας υπέρτασης, ενώ η μέση επιβίωση χωρίς μεταμόσχευση ήπατος φθάνει τα 5 έτη περίπου.

Στα συνήθη συμπτώματα των ασθενών με ΠΧΚ περιλαμβάνονται:

Κόπωση: Η καταβολή δυνάμεων είναι το πιο συνηθισμένο σύμπτωμα, αφού αναφέρεται από το 80% των ασθενών με ΠΧΚ. Η καταβολή δε σχετίζεται με τη σοβαρότητα της νόσου, δεν υποχωρεί μετά τη μεταμόσχευση και εμφανίζεται κυρίως σε ασθενείς με υπνηλία στη διάρκεια της ημέρας.

Κνησμός: Ο κνησμός είναι το δεύτερο σε συχνότητα σύμπτωμα της ΠΧΚ και μπορεί να αποτελεί και το μόνο σύμπτωμα της νόσου. Εμφανίζεται στο 50-60% των

ασθενών, είναι πιο έντονη στις παλάμες και τα πέλματα και μπορεί να γίνει βασανιστικός κυρίως τη νύχτα.

Οστεοπόρωση: Εμφανίζεται στο 35% των ασθενών και αιτία αποτελεί ο συνδυασμός αυξημένης οστεοσύνθεσης και μειωμένης οστικής απορρόφησης, ενώ υπάρχει αυξημένος κίνδυνος αυτομάτων καταγμάτων.

Σύνδρομο δυσαπορρόφησης: Εμφανίζεται σε προχωρημένα στάδια και είναι αποτέλεσμα της χολόστασης και της επακόλουθης στεατόρροιας, της έλλειψης λιποδιαλυτών βιταμινών (A,D,E,K) και της απώλειας βάρους.

Δερματικές εκδηλώσεις: Αποτελούν πρώτο σύμπτωμα στο 1/3 των περιπτώσεων και πρόκειται κυρίως για δερματικές μυκητιασικές λοιμώξεις, ξηροδερμία και δερμογραφισμό.

Ίκτερος: Σχεδόν όλοι οι ασθενείς με ΠΧΚ θα παρουσιάζουν ίκτερο λίγο πριν την εκδήλωση ρήξης της αντιρρόπησης της ηπατικής νόσου. Στο 10% των ασθενών ο ίκτερος υπάρχει από την αρχή της νόσου.

Ξανθώματα: Ξανθώματα μπορούν να εμφανιστούν στους ασθενείς με ΠΧΚ στα χέρια, τους αγκώνες, τα γόνατα, αλλά κυρίως ως ξανθελάσματα στην περιοχή γύρω από τους οφθαλμούς.

Κίρρωση-πυλαία υπέρταση-ηπατική ανεπάρκεια: Εκδηλώνονται με τις συνήθεις επιπλοκές: ασκίτη, αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα, σπληνομεγαλία, αιμορραγία από ρήξη κιστών οισοφάγου και ηπατική εγκεφαλοπάθεια.

Η ΠΧΚ έχει συσχετισθεί με πολλά αυτοάνοσα νοσήματα με κυριότερα το σύνδρομο Sjogren, την αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα και το σύνδρομο CREST.

ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Παρά το ότι η διάγνωση της ΠΧΚ μπορεί να τεθεί και χωρίς βιοψία ήπατος, η βιοψία είναι απαραίτητη για τη σταδιοποίηση της νόσου. Η τυπική παθολογοανατομική εικόνα είναι αυτή της κοκκιωματώδους νόσου με καταστροφή των μικρών και μεσαίων ενδοηπατικών χοληφόρων. Ιστολογικά η πορεία της ΠΧΚ εκφράζεται σε τέσσερα στάδια βαρύτητας της νόσου κατά Ludwig και κατά Scheuer (6,7).

Στάδιο I: Βλάβη χοληφόρων και παρουσία επιθηλιοειδών κοκκιωμάτων

Στάδιο II: Οι φλεγμονώδεις διηθήσεις επεκτείνονται από τα πυλαία διαστήματα, τα οποία φαίνονται σαν ουλή, στα περιπυλαία διαστήματα. Χαρακτηριστικές στη φάση αυτή είναι η λοβιδιακή ηπατίτιδα και η περιπυλαία νέκρωση

Στάδιο III: Ίδιο με το II, αλλά με παρουσία γεφυροποιού ίνωσης μεταξύ των πυλαίων διαστημάτων)

Στάδιο IV: Κίρρωση.

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Τα τυπικά βιοχημικά ευρήματα στην ΠΧΚ είναι τα ευρήματα της χολόστασης. Η αλκαλική φωσφατάση είναι αυξημένη, συνήθως > 2 φορές της φυσιολογικής τιμής, χωρίς η τιμή της να έχει προγνωστική σημασία, το ίδιο και η γGT. Οι αμινοτρανσφεράσες είναι φυσιολογικές ή ελάχιστα αυξημένες. Η χολερυθρίνη μπορεί να είναι ή να μην είναι αυξημένη. Η χοληστερίνη του ορού είναι επίσης αυξημένη, με υψηλότερη τιμή HDL από την LDL. Επίσης, παρατηρείται υπεργαμμασφαιριναιμία που οφείλεται κυρίως στην αύξηση της IgM ανοσοσφαιρίνης.

Τα αντιμιτοχονδριακά αντισώματα (AMA) αποτελούν πρώιμο και χαρακτηριστικό ορολογικό δείκτη και όπως αναφέρθηκε προηγουμένως μπορούν να εμφανιστούν στην ΠΧΚ πριν από τα βιοχημικά ευρήματα και πολύ πιο πριν από τα συμπτώματα. AMA θετικά σε τίτλο >1/40 είναι παθολογικά της νόσου εφόσον συνοδεύονται από αυξημένη αλκαλική φωσφατάση. Τα συστατικά του συμπλέγματος της 2-κετοξυαφυδρογονάσης αποδείχθηκε ότι είναι οι κύριοι μιτοχονδριακοί αντιγονικοί επίτοποι έναντι των οποίων στρέφονται τα AMA.

Τα αντιμιτοχονδριακά αντισώματα ανιχνεύονται στο 95% των ασθενών με πρωτοπαθή χολική κίρρωση. Οι τίτλοι των αντιμιτοχονδριακών αντισωμάτων δεν συσχετίζονται με τη σοβαρότητα της νόσου. Θετικά αντιμιτοχονδριακά αντισώματα ανιχνεύονται στο 1% περίπου των νοσοκομειακών ασθενών, συνηθέστερα σε άτομα με αυτοάνοσες νόσους.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση της πρωτοπαθούς χολικής κίρρωσης βασίζεται στην κλινική εκτίμηση, στα βιοχημικά ευρήματα χολόστασης και στη παρουσία θετικών αντιμιτοχονδριακών αντισωμάτων. Όταν κάποιο από τα 3 αυτά στοιχεία λείπει, για την επιβεβαίωση της διάγνωσης είναι απαραίτητη η βιοψία ήπατος.

Υπάρχει όμως μια υποομάδα που αποτελείται από το 10% τουλάχιστον των ασθενών με PBC, οι οποίοι έχουν αρνητικά αποτελέσματα AMA. Αυτή η ομάδα ασθενών έχει αναφερθεί ως αρνητική ως προς AMA PBC ή αυτοάνοση χολαγγειίτιδα, αλλά δεν είναι ακόμη σαφές εάν θα πρέπει να θεωρείται ξεχωριστή κλινική οντότητα σε σχέση με την θετική ως προς AMA PBC (8).

Εκτός από τα AMA, περίπου 50-72% των ορών από ασθενείς PBC περιέχουν αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA) (9). Δύο σχήματα ANA που σχετίζονται ειδικά με την πρωτοπαθή χολική κίρρωση περιλαμβάνουν: διάστικτη χρώση της πυρηνικής στεφάνης/μεμβράνης που χαρακτηρίζει την πρωτεΐνη της μεμβράνης του πυρηνικού πόρου gp210 και ένα σχήμα πολλαπλών πυρηνικών κηλίδων (MND) που χαρακτηρίζει την πρωτεΐνη που σχετίζεται με το πυρηνικό σώμα sp100 (9). Τα anti-sp100 αντισώματα έχουν βρεθεί στο 25% περίπου των ασθενών με PBC και είναι εξαιρετικά ειδικά για την πρωτοπαθή χολική κίρρωση.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η θεραπεία με Αρκτοδεοξυχολικό οξύ (UDCA) είναι η μόνη εγκεκριμένη και ασφαλής θεραπεία της ΠΧΚ. Το UDCA αποτελεί ένα τριτογενές χολικό οξύ που προκαλεί διέγερση ηπατοκυτταρικής-χολαγγειακής έκκρισης, μείωση τοξικότητας της χολής και αντιαποπρωτική δράση στα χολαγγειοκύτταρα. Τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες που αξιολόγησαν το UDCA σε δόσεις από 10-12mg/kg/ημέρα μέχρι 14-16 mg/kg/ημέρα υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητά της, αφού αποδείχθηκε ότι βελτιώνει τις βιοχημικές τιμές, καθυστερεί την ιστολογική εξέλιξη της νόσου και αυξάνει την επιβίωση χωρίς μεταμόσχευση (10-13).

Τα ανοσοκατασταλτικά (όπως η αζαθειοπρίνη και η μεθοτρεξάτη) δεν είναι αποτελεσματικά. Το ίδιο και η κορτιζόνη, η οποία επιδεινώνει σημαντικά την οστική νόσο.

Στα τελικά στάδια της κίρρωσης και της ηπατικής ανεπάρκειας η μεταμόσχευση του ήπατος αποτελεί τη μόνη λύση. Οι πιθανότητες επιβίωσης των ασθενών με ΠΧΚ είναι >90% στο 1ο και 85% στο 5ο έτος μετά τη μεταμόσχευση. Οι ενδείξεις για μεταμόσχευση ήπατος σε ασθενείς με ΠΧΚ είναι ίδιες με εκείνες με άλλα χρόνια ηπατικά νοσήματα (κίρρωση, ανθεκτικός ασκίτης, ηπατική εγκεφαλοπάθεια, ηπατονεφρικό σύνδρομο και ηπατοπνευμονικό σύνδρομο). Όμως στην περίπτωση της ΠΧΚ, ένδειξη μεταμόσχευσης αποτελεί και ο ανθεκτικός κνησμός. Υπολογίζεται ότι υποτροπή της νόσου παρατηρείται στο 15% των ασθενών στα 3 χρόνια και στο 30% στα 10 χρόνια μετά τη μεταμόσχευση, αλλά η εξέλιξη της νόσου στο μόσχευμα είναι συνήθως αργή (14). Δεν είναι γνωστό αν η θεραπεία με UDCA μετά τη μεταμόσχευση μπορεί να προλάβει την υποτροπή της ΠΧΚ.

ΦΥΣΙΚΗ ΙΣΤΟΡΙΑ

Στο 50% των περιπτώσεων η διάγνωση γίνεται στο ασυμπτωματικό στάδιο. Όταν χορηγηθεί φαρμακευτική αγωγή (UDCA) στα πρώιμα στάδια της νόσου, η επιβίωση των ασθενών είναι παρόμοια με του γενικού πληθυσμού. Κακοί προγνωστικοί παράγοντες επιβίωσης αποτελούν η μεγάλη ηλικία, ο ίκτερος, το παρατεταμένο INR, η μειωμένη αλβουμίνη και το προχωρημένο ιστολογικό στάδιο.

Ένδειξη μεταμόσχευσης αποτελούν η άρση της αντιρρόπησης της κίρρωσης, το MELD score > 17 και το Mayo risk score > 8.

Συμπερασματικά, η ΠΧΚ αποτελεί μία πάθηση με καλή πρόγνωση όταν η θεραπεία ξεκινήσει στα πρώιμα στάδια, αφού υπάρχει η δυνατότητα αποτελεσματικής θεραπείας με ένα μη τοξικό και οικονομικό φάρμακο. Παρ' όλα αυτά το 1/3 των ασθενών δε θα ανταποκριθεί μακροπρόθεσμα στη φαρμακευτική θεραπεία.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kaplan MM. Primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med*, 1996; 335: 1570-1580.
2. Talwalkar JA and Lindor KD. Primary biliary cirrhosis. *Lancet*, 2003; 362: 53-61.
3. Prince MI and James OF. The epidemiology of primary biliary cirrhosis. *Clin Liver Dis*, 2003; 7: 795-819.
4. Jones DE, Watt FE, Metcalf JV, et al. Familial primary biliary cirrhosis reassessed: A geographically-based population study. *J Hepatol*, 1999; 30: 402-407.
5. Poupon R. Primary biliary cirrhosis: A 2010 update. *Journal of Hepatology*, 2010; 52: 745-758.
6. Ludwig J, Dickson ER, McDonald GS. Staging of chronic non-suppurative destructive cholangitis (syndrome of primary biliary cirrhosis). *Virchow Arch*, 1978; 379: 103-112.
7. Scheuer PJ. Primary biliary cirrhosis: chronic non-suppurative destructive cholangitis. *Am J Pathol*, 1965; 46: 387-407.
8. Fritzler MJ and Manns M P. Anti-mitochondrial autoantibodies. *Clin Appl Immunol Rev*, 2002; 3: 87-113.
9. Worman HJ and Courvalin JC. Antinuclear antibodies specific for primary biliary cirrhosis. *Autoimmun Rev*, 2003; 2: 211-217.
10. Lindor KD, Dickson ER, Baldus WP, et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology*, 1994; 106: 1284-1290.

11. Poupon RE, Balkau B, Eschwege E, et al. A multicenter, controlled trial of Ursodiol for the treatment of primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med*, 1991; 324: 1548-1554.
12. Papatheodoridis GV, Hadziyannis ES, Deutsch M et al. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis: final results of a 12-year, prospective, randomized, controlled trial. *Am J Gastroenterol*, 2002; 97(8): 2063-2070.
13. Heathcote EJ, Cauch-Dudek K, Walker V, et al. The Canadian multicenter, double-blind, randomized controlled trial of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Hepatology*, 1994; 19: 1149-1156.
14. Markus BH, Dickson ER, Grambsch PM, et al. Efficacy of liver transplantation in patients with primary biliary cirrhosis *N Engl J Med*, 1989; 320: 1709-1713.

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΣΕ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥΣ ΤΥΠΟΥ 2

ΕΑ Ανδρεάδης

Διευθυντής ΕΣΥ, Γ' Παθολογικό Τμήμα, Γ.Ν.Α. «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ»

Στοιχεία επικοινωνίας:

Τηλ.: 6945291946, 2132045149

E-mail: andreadise@ath.forthnet.gr

SUMMARY

ANDREADIS EA. Arterial hypertension in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes mellitus is a major health issue worldwide. Approximately 6.2% of the adult population has diabetes mellitus. The majority of diabetic subjects have arterial hypertension; its prevalence has been shown to vary from 40-65%. Between 60-80% of patients with diabetes will die of cardiovascular disease (CVD), particularly stroke. Many deaths occur with no prior warning of cardiovascular disease. Randomized controlled trials of blood pressure lowering in patients with diabetes, have demonstrated reduction in death, cardiovascular events, eye and kidney disease, as well as improved quality of life. Specifically, meta-analysis of 27 randomized trials, showed that the intense blood pressure reduction resulted in 36% reduction in stroke, 27% in total mortality and 25% in major cardiovascular events. The best drugs to achieve control is in order angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEs) or angiotensin receptor blockers (ARBs), calcium channel blockers (CCBs) and diuretics. If blood pressure is 150/90 mmHg or higher, combination therapy using two first line agents may be considered as initial treatment of hypertension. For persons in whom combination therapy with an ACE inhibitor or AT1 is being considered, addition of a dihydropyridine calcium channel blocker is preferable to hydrochlorothiazide. Alpha-blockers are not recommended as monotherapy or add-on therapy because of orthostatic hypotension. The combination of ACE inhibitor with ARB should be avoided in the presence of normal urinary albumin levels. Whichever drug is chosen as first, almost all diabetic hypertensives will need 2, 3, or 4 drug to accomplish the goal of 130/80 mmHg. The assessment and management of the other cardiovascular risk factors should be kept in mind. **Nosokomiaka Chronika, 75, 42-47, 2013.**

Key words: Arterial hypertension, diabetes mellitus, pharmacotherapy, guidelines.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί τεράστιο πρόβλημα για τη δημόσια υγεία παγκοσμίως και απαντά στο 6,2% του ενήλικου πληθυσμού. Οι περισσότεροι διαβητικοί τύπου 2 έχουν παράλληλα και αρτηριακή υπέρταση. Ο επιπολασμός της κυμαίνεται από 40-65% και η παρουσία της είναι ιδιαίτερα επικίνδυνη, αφού το 60 έως 80% των διαβητικών με υπέρταση πεθαίνει από καρδιαγγειακή νόσο και κυρίως εγκεφαλικό επεισόδιο. Οι περισσότεροι θάνατοι εμφανίζονται χωρίς να προϋπάρχουν συμπτώματα νόσου. Τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες που αποβλέπουν στη ελάττωση της αρτηριακής πίεσης σε διαβητικούς έδειξαν μείωση των θανάτων, των καρδιαγγειακών συμβαμάτων, της οφθαλμικής και νεφρικής νόσου και παράλληλα βελτίωση της ποιότητας ζωής. Ιδιαίτερα, σε μετα-αναλύσεις 27 τυχαιοποιημένων μελετών, η εντατικοποιημένη θεραπεία της αρτηριακής υπέρτασης είχε σαν αποτέλεσμα τη μείωση του κινδύνου για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο κατά 36%, του συνόλου των θανατηφόρων επεισοδίων κατά 27% και των μειζόνων καρδιαγγειακών συμβαμάτων κατά 25%. Σε διαβητικούς με καρδιαγγειακή νόσο συνιστάται έναρξη αγωγής με αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου (αΜΕΑ) ή ανταγωνιστή των υποδοχέων της αγγειοτασίνης (ΑΤ1). Αν η πίεση είναι $\geq 150/90$ mmHg μπορεί να γίνει έναρξη με δύο φάρμακα. Σε ασθενείς που δεν ρυθμίζουν την πίεσή τους με αΜΕΑ ή ΑΤ1 προτιμάται ενίσχυση με ανταγωνιστή διαύλων ασβεστίου αντί του θειαζιδικού διουρητικού, επειδή αυτό έχει δυσμενή επίδραση στο μεταβολισμό των υδατανθράκων. Αν η πίεση δεν ρυθμίζεται με τα προηγούμενα φάρμακα η αγωγή ενισχύεται με β-αποκλειστή ή διουρητικό. Οι άλφα αποκλειστές δεν συνιστώνται ούτε σαν μονοθεραπεία ούτε σαν φάρμακο προσθήκης, επειδή η χορήγησή τους συνδέεται με ορθοστατική υπόταση. Ο συνδυασμός αΜΕΑ και ΑΤ1 θα πρέπει να αποφεύγεται σε διαβητικούς χωρίς πρωτεϊνουρία, γιατί αυξάνει τον κίνδυνο νεφρικής ανεπάρκειας. Οποιαδήποτε και αν είναι το πρώτο φάρμακο επιλογής, η πλειονότητα των διαβητικών απαιτεί τη χορήγηση 2, 3 ή και 4 φαρμάκων για να επιτευχθεί ο στόχος 130/80 mmHg. Δεν πρέπει να λησμονείται, ότι στους διαβητικούς υπερτασικούς πρέπει να αντιμετωπίζονται και οι άλλοι παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 75, 42-47, 2013.**

Λέξεις κλειδιά: Αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, φαρμακοθεραπεία, κατευθυντήριες οδηγίες.

Η αρτηριακή υπέρταση απαντά συχνότερα σε άτομα με διαβήτη τύπου 2 σε ποσοστό που κυμαίνεται από 40-65%. Στο ήμισυ περίπου των περιπτώσεων η υπέρταση προηγείται της εμφάνισης μικροαλβουμινουρίας (1). Άτομα με διαβήτη και υπέρταση τύπου 2 είναι συνήθως παχύσαρκα και με μεγάλη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα.

Η έγκαιρη έναρξη και η εντατικοποιημένη φαρμακευτική αντιυπερτασική αγωγή προλαμβάνει την εμφάνιση καρδιαγγειακών εκδηλώσεων και επιβραδύνει την εξέλιξη της νεφρικής νόσου και της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας (2), όπως προκύπτει από τα ευρήματα μεγάλων πολυκεντρικών μελετών (UKPDS, ADVANCE και HOT (3-6)). Σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 τα οφέλη από τη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης είναι πολλαπλάσια συγκρινόμενα με αυτά που προκύπτουν από την καλή ρύθμιση του σακχάρου (3). Αυτό εξηγείται εν μέρει από το γεγονός ότι στους διαβητικούς η προηγηθείσα παρατεταμένη υπεργλυκαιμία έχει ήδη προκαλέσει σημαντικές αγγειακές βλάβες και ενδεχόμενα καρδιαγγειακές επιπλοκές, με συνέπεια η μεταγενέστερη ρύθμιση του σακχάρου να μην μειώνει τη μακροχρόνια τον καρδιαγγειακό κίνδυνο (7).

Η αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης, σύμφωνα με τις συστάσεις της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας (AmericanHeartAssociation, AHA) και της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας (AmericanDiabetesAssociation, ADA), γίνεται με μη φαρμακευτικά μέσα, εφόσον η συστολική αρτηριακή πίεση κυμαίνεται από 130 έως 139 mmHg ή η διαστολική από 80 έως 89 mmHg (8). Στα μη φαρμακευτικά μέσα περιλαμβάνονται η ελάττωση του σωματικού βάρους στους παχύσαρκους ή υπέρβαρους, η πλούσια σε φρούτα και λαχανικά δίαιτα, η κατανάλωση προϊόντων χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά, η αύξηση της φυσικής δραστηριότητας, ο περιορισμός του άλατος της τροφής καθώς και η διακοπή του καπνίσματος και ο περιορισμός της κατανάλωσης αλκοολούχων ποτών. Αν η μη φαρμακευτική αγωγή δεν πετύχει το στόχο, δηλαδή τη μείωση της αρτηριακής πίεσης στα επιθυμητά όρια εντός τριών μηνών, γίνεται έναρξη φαρμακευτικής αγωγής. Φαρμακευτική αγωγή επίσης απαιτείται σε όλες τις περιπτώσεις διαβητικών με αρτηριακή πίεση >140/90 mmHg (11-13). Στις περιπτώσεις αυτές η ταυτόχρονη εφαρμογή των μη φαρμακευτικών μέσων θεωρείται επιβεβλημένη, γιατί μπορεί να μειώσει τη δοσολογία και τον αριθμό των χορηγουμένων αντιυπερτασικών σκευασμάτων και παράλληλα να επιτύχει τη ρύθμιση και των άλλων πλην της υπέρτασης παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως είναι το σάκχαρο και η δυσλιπιδαιμία.

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ

Επιλογή αντιυπερτασικής αγωγής και πίεση-στόχος

Η φαρμακευτική αγωγή, ως γνωστόν, προστατεύει τους διαβητικούς από καρδιαγγειακά συμβάματα και καθυστερεί την εξέλιξη της νεφρικής νόσου.

Οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (αΜΕΑ) και οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης (ΑΤ1) είναι φάρμακα πρώτης επιλογής σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη ή μεταβολικό σύνδρομο. Όμως η μονοθεραπεία ρυθμίζει την πίεση σε μικρό μόνο ποσοστό διαβητικών και συνήθως περιορίζεται στα άτομα εκείνα με αρτηριακή πίεση μερικά χιλιοστά υψηλότερα από την πίεση-στόχο.

Στη μελέτη ALLHAT οι διαβητικοί που βρίσκονταν υπό αγωγή με χλωροθαλιδόνη είχαν μικρότερο κίνδυνο καρδιακής ανεπάρκειας συγκριτικά με αυτούς που ελάμβαναν αμλοδιπίνη ή λισινοπρίλη. Το εύρημα αυτό αποδόθηκε, τουλάχιστον μερικά, στη μεγαλύτερη πτώση της αρτηριακής πίεσης που προκαλείται από τη χλωροθαλιδόνη (10) και έτσι οι Αμερικανικές Κατευθυντήριες Οδηγίες για την Υπέρταση (JointNationalCommittee, JNC 7) θεωρούν ότι η έναρξη θεραπείας σε άτομα με υπέρταση χωρίς μείζονες επιπλοκές, μπορεί να γίνει με θειαζιδικό διουρητικό. Πρέπει όμως να λαμβάνεται πάντοτε υπόψη ότι η χλωροθαλιδόνη ως διουρητικό, ασκεί δυσμενή επίδραση στο μεταβολισμό των υδατανθράκων.

Συνήθως, για την επίτευξη της πίεσης-στόχου απαιτείται συνδυασμός περισσότερων φαρμάκων. Η μελέτη ACCOMPLISH έδειξε ότι ο διπλός συνδυασμός αΜΕΑ με αμλοδιπίνη προστατεύει περισσότερο τους διαβητικούς από καρδιαγγειακά συμβάματα συγκριτικά με τους διαβητικούς που βρίσκονταν σε αγωγή με αΜΕΑ και υδροχλωροθειαζίδη (11). Συνεπώς, η προσθήκη παρατεταμένης δράσης διυδροπυριδίνης σε αΜΕΑ ή ΑΤ1 αποτελεί δόκιμο συνδυασμό. Αν παρά την αγωγή ο στόχος δεν επιτυγχάνεται, προτιμάται η χορήγηση β-αποκλειστή και ειδικότερα καρβεδιλόλης, επειδή το φάρμακο αυτό δεν ασκεί δυσμενή επίδραση στο μεταβολισμό της γλυκόζης αίματος και επιπρόσθετα καθυστερεί την εξέλιξη της μικροαλβουμινουρίας σε αντίθεση με τη μετοπρολόλη. Αν η αρτηριακή πίεση εξακολουθεί να παραμένει υψηλή παρά την προσθήκη β-αποκλειστή, χορηγείται θειαζιδικό διουρητικό. Όταν συνυπάρχει νεφρική ή καρδιακή ανεπάρκεια, αντί του θειαζιδικού διουρητικού συνιστάται διουρητικό της αγκύλης.

Η συνδυασμένη χορήγηση αΜΕΑ και ΑΤ1 προστατεύει έναντι της εξέλιξης της νεφρικής νόσου τόσο σε διαβήτη τύπου 1 όσο και σε διαβήτη τύπου 2. Όμως η συγχορήγηση πρέπει να γίνεται με μεγάλη προσοχή και να περιορίζεται στους

διαβητικούς με έκδηλη λευκωματουρία, λόγω συχνών ανεπιθύμητων ενεργειών όπως είναι η επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, η υπερκαλιαιμία και η υπόταση.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν σαν πίεση-στόχο στους διαβητικούς <130/80 mmHg. Πρόσφατα, μετά τη δημοσίευση των αποτελεσμάτων της μελέτης ACCORD (12), οι συστάσεις έχουν τροποποιηθεί και υποστηρίζουν ότι στόχος <140 mmHg για τη συστολική αρτηριακή πίεση είναι ικανοποιητικός. Για την επίτευξή του συνήθως απαιτούνται τρία ή και περισσότερα φάρμακα και μάλιστα φάρμακα με συμπληρωματικό τρόπο δράσης.

Συμπερασματικά, σε όλους τους διαβητικούς συνιστάται μείωση της πίεσης σε επίπεδα <140/90 mmHg. Ενδεχόμενη περαιτέρω μείωση της συστολικής πίεσης σε επίπεδα 130-135 mmHg ή και <130 mmHg θα μπορούσε να συσταθεί σε διαβητικά άτομα που δεν παρουσιάζουν σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες ή επιπλοκές από τη χορήγηση των φαρμάκων ή σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια και έκδηλη πρωτεϊνουρία (>500 mg ημερησίως).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Hypertension in Diabetes Study (HDS): Prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with risk factors for cardiovascular and diabetic complications J Hypertens 1993; 11: 309-317.
2. Gaede P, Vedel P, Parving HH, et al. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. Lancet 1999; 353: 617-622.
3. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes mellitus: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. BMJ 1998; 317: 720-726.
4. Executive summary: Standards of medical care in diabetes 2010. Diabetes Care 2010; 33(Suppl 1): S4-S10.
5. Patel A, ADVANCE Collaborative Group, McMahon S, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): A randomised controlled trial. Lancet 2007; 370: 829-840.
6. Turnbull F, Neal B, Algert C, et al. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. Arch Intern Med 2005; 165: 1410-1419.

7. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in Veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360: 129-139.
8. Buss JB, Ginsberg HN, Bakris GL, et al. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation* 2007; 115: 114-126.
9. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560-2572.
10. The ALLHAT officers and coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group: Major Outcomes in High-Risk Hypertensive Patients Randomized to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs. Diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981-2997.
11. Jamerson K, Weber M, Bakris G, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359: 2417-2428.
12. ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362: 1575-1585.

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΣΔ 2 ΣΕ ΝΟΣΗΛΕΥΟΜΕΝΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Ο. Καραπάνου και Β. Βλασσοπούλου

Τμήμα Ενδοκρινολογίας - Διαβητολογικό Κέντρο, Γ.Ν.Α. «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ»

Στοιχεία επικοινωνίας:

Β. Βλασσοπούλου

Τηλ: 2132041826

E-mail: bvlassopoulou@gmail.com

SUMMARY

KARAPANOU O, BLASOPOULOU V. Treatment of diabetes mellitus type II in hospitalized patients. *Hyperglycemia in hospitalized patients is not uncommon. Apart from cases of pre-existing diabetes, prevalence of stress hyperglycemia and newly diagnosed diabetes is quite high. Since oral medications are often contraindicated, insulin therapy emerges as the most appropriate approach as intravenous infusion for critically ill patients and subcutaneous administration for non-critically ill. Glycemic targets should not be tightly strict, especially for critically ill where benefit regarding mortality on intensive therapy is unproven and the occurrence of experiencing hypoglycemia is high. Better glycemic control is achieved through basal/bolus insulin therapy rather than scheduled subcutaneous insulin therapy. Both physicians and nurses must be trained to early recognize the signs and symptoms of hypoglycemia and a hospital-wide standardized hypoglycemia treatment protocol should be implemented. At discharge patients should be re-evaluated. Pre-admission therapy should be reinstated in case of prior glycemic control and HbA1c level of less than 7%. If HbA1c is higher than the target of 7% either basal insulin with oral hypoglycemic agents or basal/bolus insulin should be initiated. Patient self-training is mandatory while inpatient. Each patient should be provided with written instructions upon glucose monitoring and with follow-up to a special referral center or private physician. **Nosokomiaka Chronika, 75, 48-60, 2013.***

Key words: *Hyperglycemia, Stress, Intensive Insulin Therapy, Scheduled Insulin Therapy, Hypoglycemia.*

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η υπεργλυκαιμία κατά τη διάρκεια της νοσηλείας στο νοσοκομείο είναι αρκετά συχνή. Εκτός από τις περιπτώσεις του προϋπάρχοντος σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ), σε ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών ο ΣΔ διαγιγνώσκεται κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο ή εμφανίζεται υπεργλυκαιμία λόγω *stress*. Στις περισσότερες περιπτώσεις στην οξεία νόσο τα αντιδιαβητικά δισκία αντενδείκνυνται και η καταλληλότερη μέθοδος αντιμετώπισης της υπεργλυκαιμίας σε νοσηλευόμενους ασθενείς είναι η ινσουλινοθεραπεία. Η ινσουλίνη πρέπει να χορηγείται ενδοφλεβίως σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς σε μονάδες εντατικής νοσηλείας και υποδορίως σε μη βαρέως πάσχοντες. Οι γλυκαιμικοί στόχοι σε βαρέως πάσχοντες δεν θα πρέπει να είναι πολύ αυστηροί, εφόσον δεν έχει αποδειχθεί όφελος όσον αφορά την επιβίωση με την εντατική ινσουλινοθεραπεία, ενώ ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας είναι μεγάλος. Καλύτερος γλυκαιμικός έλεγχος επιτυγχάνεται με σχήμα βασικής/ταχείας δράσεως αναλόγου ινσουλίνης (*basal/bolus*) σε σχέση με τη χορήγηση ινσουλίνης *regular* ανά δωρο. Τόσο οι γιατροί όσο και το νοσηλευτικό προσωπικό θα πρέπει να είναι εκπαιδευμένοι στην αναγνώριση των σημείων και των συμπτωμάτων της υπογλυκαιμίας και να εφαρμόζονται συγκεκριμένα πρωτόκολλα για την αντιμετώπισή της. Στην έξοδό τους οι ασθενείς πρέπει να αξιολογούνται εκ νέου όσον αφορά την αντιδιαβητική τους αγωγή. Η προ εισαγωγής αγωγή με αντιδιαβητικά δισκία θα πρέπει να συνεχίζεται εφόσον οι ασθενείς είχαν ικανοποιητικό γλυκαιμικό έλεγχο και HbA1c <7%. Αν η HbA1c υπερβαίνει το στόχο (7%) η αγωγή τους θα πρέπει να τροποποιείται σε βασική ινσουλίνη και υπογλυκαιμικά δισκία ή σχήμα βασικής/ταχείας δράσεως αναλόγου ινσουλίνης (*basal/bolus*) ανάλογα με το βαθμό γλυκαιμικής απορρύθμισης. Η εκπαίδευση του ασθενούς για το ΣΔ και την ινσουλινοθεραπεία πρέπει να ξεκινά ενόσω βρίσκεται στο νοσοκομείο. Τέλος, σε κάθε ασθενή πρέπει να παρέχονται γραπτές οδηγίες για την τιτλοποίηση της δόσης ινσουλίνης, όσο και για την αντιμετώπιση της υπογλυκαιμίας και να παραπέμπεται σε εξειδικευμένο κέντρο ή σε ιδιώτη θεράποντα ιατρό. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 75, 48-60, 2013.**

Λέξεις κλειδιά: Υπεργλυκαιμία, *stress*, εντατικοποιημένο σχήμα ινσουλινοθεραπείας, προγραμματισμένο ανά δωρο σχήμα υποδόριων ενέσεων ινσουλίνης, υπογλυκαιμία.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η επίπτωση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2) στις ΗΠΑ έχει αυξηθεί κατά >55% στη δεκαετία 1990-2000 (1).

Οι ασθενείς με ΣΔ2 έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα & περισσότερες ημέρες νοσηλείας συγκριτικά με μη-διαβητικούς ασθενείς. Επιπλέον, η υπεργλυκαιμία στη διάρκεια νοσηλείας στο νοσοκομείο σχετίζεται με αυξημένη νοσηρότητα & θνητότητα (1). Ειδικότερα, στους ασθενείς με ΣΔ2 που υποβάλλονται σε επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση του βαθμού υπεργλυκαιμίας με την μετεγχειρητική θνητότητα των ασθενών (2). Ωστόσο, η εντατική ρύθμιση της νόσου δεν φαίνεται να βελτιώνει τη θνητότητα και ο κίνδυνος σοβαρής υπογλυκαιμίας είναι μεγάλος (3). Επομένως, από τα ανωτέρω και από πολλές μελέτες έχουν τεθεί τα παρακάτω ερωτήματα:

- Η βελτίωση της γλυκαιμικής ρύθμισης σε ασθενείς με υπεργλυκαιμία βελτιώνει την έκβαση;
- Ποιοι είναι οι στόχοι γλυκαιμικής ρύθμισης;
- Για να επιτευχθούν οι στόχοι, τι θεραπευτικές επιλογές υπάρχουν;
- Υπερ- ή υπο-θεραπεία τι ασφάλεια παρέχουν;
- Τι συστήματα απαιτούνται για να επιτευχθούν οι στόχοι;
- Είναι η θεραπεία αποτελεσματική για το κόστος;
- Ποιά είναι η καλύτερη μέθοδος για τη μετάβαση στην εξω-νοσοκομειακή θεραπεία;

ΥΠΕΡΓΛΥΚΑΙΜΙΑ ΣΤΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ

Η υπεργλυκαιμία είναι συχνή εκδήλωση σοβαρής ή χειρουργικής νόσου και είναι αποτέλεσμα οξειών μεταβολικών & ορμονικών αλλαγών που σχετίζονται με τραύμα ή στρες. Αν εξαιρέσουμε τους ασθενείς που έχουν ήδη γνωστό ΣΔ (HbA1c >7%), σε ποσοστό 35% των νοσηλευομένων η διάγνωση του ΣΔ γίνεται κατά την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο. Επίσης αρκετοί είναι οι ασθενείς που εκδηλώνουν υπεργλυκαιμία λόγω stress: πρόκειται για ασθενείς με προηγούμενο φυσιολογικό μεταβολισμό υδατανθράκων, δηλαδή HbA1c <7% και ΣΑΝ ≥ 126 mg/dl ή τυχαία μέτρηση 200mg/dl, που επανέρχονται στα φυσιολογικά όρια μετά την έξοδο. Το 60% των ασθενών αυτών θα εκδηλώσουν ΣΔ2 ή διαταραχή μεταβολισμού υδατανθράκων ένα χρόνο αργότερα (4). Τα αίτια της υπεργλυκαιμίας λόγω stress είναι πολυπαραγοντικά. Σχετίζονται τόσο με την προδιάθεση του κάθε ασθενούς (εφεδρεία β-κυττάρων παγκρέατος, αντίσταση στην ινσουλίνη) όσο και με την υποκείμενη νόσο και τη θεραπεία που εφαρμόζεται. Η υπεργλυκαιμία που εκδηλώνεται στο stress είναι το αποτέλεσμα της αυξημένης ηπατικής παραγωγής γλυκόζης, σε συνδυασμό με την ελαττωμένη χρησιμοποίηση γλυκόζης από τους περιφερικούς ιστούς. Όπως φαίνεται

και στην εικόνα 1, η περίσσεια αντιρροπιστικών ορμονών (γλυκαγόνη, κατεχολαμίνες, αυξητική ορμόνη, κορτιζόλη) διεγείρουν τη λιπόλυση και τη διάσπαση πρωτεϊνών, ενώ παράλληλα αναστέλλουν τη χρησιμοποίηση γλυκόζης από τους περιφερικούς ιστούς. Επιπλέον, θεραπευτικά μέτρα όπως πχ χορήγηση γλυκοκορτικοειδών, εντερική ή ολική παρεντερική διατροφή επιδεινώνουν ακόμα περισσότερο την υπεργλυκαιμία. Η υπεργλυκαιμία προκαλεί ωσμωτική διούρηση, υποογκαιμία και ελάττωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης χειροτερεύοντας την υπεργλυκαιμία. Τα παραπάνω οδηγούν σε ένα φαύλο κύκλο μέσω του οποίου αυξάνει το επίπεδο της υπεργλυκαιμίας. Σε κυτταρικό επίπεδο τα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης προκαλούν μιτοχονδριακή βλάβη μέσω ελευθέρων ριζών οξυγόνου και δυσλειτουργία του ενδοθηλίου αναστέλλοντας την παραγωγή μονοξειδίου του αζώτου. Επίσης, η υπεργλυκαιμία αυξάνει αφενός την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών όπως IL-6 και TNF- α , οδηγώντας σε δυσλειτουργία του ανοσολογικού συστήματος και αφετέρου τα επίπεδα του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (PAI-1) και του ινωδογόνου προκαλώντας συνάθροιση αιμοπεταλίων και προδιαθέτοντας σε μια «υπερπηκτική» κατάσταση. Οι αλλαγές αυτές σταδιακά προδιαθέτουν σε αυξημένο κίνδυνο λοίμωξης, κακή επούλωση των τραυμάτων, ανεπάρκεια πολλαπλών οργάνων, παρατεταμένη διάρκεια νοσηλείας και είναι δυνητικά θανατηφόρες (5).

ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ ΣΕ ΟΞΕΙΑ ΝΟΣΟ

Οι μέχρι στιγμής μελέτες έχουν δείξει ότι η χορήγηση ινσουλίνης σε οξεία νόσο έχει καρδιοπροστατευτική, νευροπροστατευτική και αντιαποπρωτική δράση. Πιθανοί μηχανισμοί είναι: αγγειοδιαστολή, ελάττωση του οξειδωτικού stress, ελάττωση της φλεγμονής, μείωση της συσσώρευσης αιμοπεταλίων και ενεργοποίηση του μηχανισμού της ινωδολύσης (6). Μια μεγάλη τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη έδειξε ότι εντατική ινσουλινοθεραπεία (στόχος γλυκόζης 80-110 mg/dl) σε οξέως πάσχοντες χειρουργικούς ασθενείς σε σχέση με τη συμβατική ινσουλινοθεραπεία (στόχος γλυκόζης 180-200 mg/dl) μείωσε σημαντικά τη συνολική νοσοκομειακή θνητότητα, τον κίνδυνο λοίμωξης, οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, μετάγγισης αίματος και πολυνευροπάθειας (7). Παρόμοια αποτελέσματα έχουν δείξει και άλλες τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες που έχουν γίνει σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης (8).

Τα ευρήματα αυτά όμως δεν έχουν επιβεβαιωθεί από αρκετές μελέτες (9), μεταξύ των οποίων η μελέτη NICE Sugar (10), που δεν έδειξαν όφελος από την

εντατική ινσουλινοθεραπεία. Συγκεκριμένα, στη μελέτη NICE Sugar η πιθανότητα επιβίωσης μετά από 90 μέρες νοσηλείας σε μονάδες εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα των ασθενών που έλαβε ινσουλίνη με συμβατικό σχήμα και υψηλότερους γλυκαιμικούς στόχους, παρά στην ομάδα των ασθενών που τέθηκε σε εντατικό σχήμα ινσουλινοθεραπείας με χαμηλότερους γλυκαιμικούς στόχους. Αξίζει να σημειωθεί ότι στους ασθενείς με τους χαμηλότερους γλυκαιμικούς στόχους ήταν πολύ μεγαλύτερη η επίπτωση της υπογλυκαιμίας. Μια μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων μελετών σε σοβαρά ασθενείς με υπεργλυκαιμία, έδειξε ότι με γλυκόζη στόχο ≤ 150 mg/dl με κάποιες εξαιρέσεις ο κίνδυνος θνησιμότητας στους ασθενείς δε βελτιώθηκε. Αυτό που επιβεβαιώθηκε όμως ήταν ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας που ήταν αυξημένος σε όλες τις μελέτες (11).

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ

Με βάση τους ορισμούς της *ευγλυκαιμίας* (γλυκόζη αίματος: 80 – 110mg/dl), *υπεργλυκαιμίας* (οποιαδήποτε τιμή >140 mg/dl, HbA1c $>6.5\%$, που υποδηλώνουν ύπαρξη ΣΔ πριν τη νοσηλεία) και *υπογλυκαιμίας* (<70 mg/dl, όπου σοβαρή υπογλυκαιμία: <40 mg/dl) (12), οι θεραπευτικοί μας στόχοι διαμορφώνονται ως εξής (3):

- Για οξέως πάσχοντες ασθενείς νοσηλευόμενους σε ΜΕΘ στόχος είναι γλυκόζη αίματος 140-180mg/dl. Σε αυτούς τους ασθενείς η ινσουλίνη θα πρέπει να χορηγείται ενδοφλεβίως.
- Για μη βαρέως πάσχοντες νοσηλευόμενους ασθενείς ο στόχος για την προγευματική τιμή γλυκόζης είναι <140 mg/dl και για τυχαία τιμή γλυκόζης <180 mg/dl. Στους ασθενείς αυτούς η γλυκόζη θα πρέπει να χορηγείται υποδόρια με προγραμματισμένο σχήμα ενέσεων.

Μια άλλη άποψη είναι αυτή του Αμερικανικού Κολλεγίου Ιατρών (American College of Physicians), όπου αυστηρός γλυκαιμικός έλεγχος με εντατικοποιημένο σχήμα ινσουλινοθεραπείας δε συστήνεται σε μη βαρέως πάσχοντες νοσηλευόμενους ασθενείς με ή χωρίς ΣΔ πριν την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο. Ομοίως, πολύ αυστηροί γλυκαιμικοί στόχοι δε συστήνονται ούτε σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς σε μονάδες εντατικής νοσηλείας με ή χωρίς ΣΔ πριν την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο. Για τους βαριά πάσχοντες παθολογικούς και χειρουργικούς ασθενείς, αν χρησιμοποιείται ινσουλινοθεραπεία ο γλυκαιμικός στόχος είναι 140-200mg/dl (13).

ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ

Ο μικρός χρόνος ημιζωής ΕΦ (~8 λεπτά) επιτρέπει γρήγορη αναπροσαρμογή της χορηγούμενης δόσης. Υπάρχουν πρωτόκολλα χορήγησης ινσουλίνης σταθερά ή μέσω υπολογιστή (glucocommander). Θα πρέπει να επιλέγεται ένα πρωτόκολλο θεραπείας που είναι αποτελεσματικό & ασφαλές για την επίτευξη στόχου χωρίς σοβαρή υπογλυκαιμία. Μεγάλη έμφαση θα πρέπει να δίδεται στο είδος της διατροφής του ασθενούς, π.χ. αν ο ασθενής δεν λαμβάνει τίποτα από το στόμα ή είναι σε εντερική ή παρεντερική σίτιση. Το σάκχαρο τριχοειδικού αίματος πρέπει να μετράται πολύ συχνά (ανά 1-2 ώρες τουλάχιστον στην αρχή), με αξιόπιστους μετρητές, παράλληλα με κάποιες μετρήσεις στο εργαστήριο. Τέλος, χρειάζεται εκπαιδευμένο ιατρικό & νοσηλευτικό προσωπικό στο οποίο να παρέχεται **συνεχής εκπαίδευση** (3).

ΥΠΟΔΟΡΙΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ.

Όπως φαίνεται από την εικόνα 2, υπάρχουν δύο είδη ινσουλινών για υποδόρια χορήγηση: η βασική ινσουλίνη και οι γευματικές/συμπληρωματικές ινσουλίνες. Η βασική ινσουλίνη προλαμβάνει την κετοξέωση & αναστέλλει τη νεο-γλυκογένεση. Η γευματική ινσουλίνη χορηγείται αμέσως πριν από το γεύμα. Σε νεφρική ανεπάρκεια η φαρμακοκινητική της ινσουλίνης αλλάζει και η δράση της παρατείνεται (14).

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΥΠΕΡΓΛΥΚΑΙΜΙΑΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΗΛΕΙΑΣ ΣΕ ΜΗ ΒΑΡΕΩΣ ΠΑΣΧΟΝΤΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Οι ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 χρειάζονται σχήμα πολλαπλών ενέσεων ινσουλίνης (basal/bolus) για την αποφυγή υπεργλυκαιμίας και/ή διαβητικής κετοξέωσης. Όσον αφορά τους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, η φαρμακευτική τους αγωγή μπορεί να είναι: υγιεινοδιαιτητικά μέτρα μόνο, αντιδιαβητικά δισκία, ενέσιμη αγωγή εκτός ινσουλίνης (GLP-1 ανάλογα), ινσουλίνη ή και συνδυασμοί των ανωτέρω.

Ο κλινικός γιατρός θα πρέπει να αξιολογήσει προσεκτικά την καταλληλότητα της προηγούμενης αγωγής. Για παράδειγμα η μετφορμίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια σε απορρύθμιση, νεφρική ανεπάρκεια, σε καταστάσεις υποαιμάτωσης των ιστών και χρόνια πνευμονοπάθεια καθώς επίσης και σε άλλες καταστάσεις που προδιαθέτουν σε γαλακτική οξέωση, όπως ενδοφλέβια σκιαγραφικά ή χειρουργική επέμβαση. Ομοίως, οι σουλφονουρίες αντενδείκνυται σε ηλικιωμένους ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια ή μειωμένη πρόσληψη τροφής λόγω του κινδύνου υπογλυκαιμίας.

Συνεπώς η προηγούμενη αντιδιαβητική αγωγή μπορεί να συνεχιστεί κατά τη διάρκεια της νοσηλείας στο νοσοκομείο σε επιλεγμένους ασθενείς που σιπίζονται κανονικά, είναι κλινικά σταθεροί και δεν παρουσιάζουν κάποια αντένδειξη. Για τους υπόλοιπους εφόσον η τιμές σακχάρου τριχοειδικού αίματος είναι >140 mg/dl συστήνεται ινσουλινοθεραπεία με σχήμα basal/bolus (βασική ινσουλίνη+ταχείας δράσεως ινσουλίνες προγευματικά) ως εξής:

A) Ασθενείς που σιπίζονται:

- Η συνολική δόση ινσουλίνης υπολογίζεται με βάση το ΒΣ. Για ασθενείς >70 ετών και/ή GFR<60 ml/min η δόση έναρξης είναι 0,2-0,3 iu/kg ΒΣ.
- Για τους νεότερους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, η δόση έναρξης είναι 0,4 iu/kg ΒΣ εφόσον οι τιμές σακχάρου του τριχοειδικού αίματος είναι 140-200 mg/dl ή 0,5 iu/kg ΒΣ εφόσον οι τιμές σακχάρου του τριχοειδικού αίματος είναι 201-400 mg/dl.
- Η συνολική δόση της ινσουλίνης θα πρέπει να κατανέμεται ως εξής: 50% βασική ινσουλίνη και 50% προγευματικές ινσουλίνες.
- Η βασική ινσουλίνη γίνεται άπαξ (glargine/detemir) ή δις ημερησίως (detemir/NPH) την ίδια πάντα ώρα.
- Οι προγευματικές ταχείας δράσεως ινσουλίνες γίνονται ακριβώς πριν το γεύμα, εκτός κι αν το γεύμα παραληφθεί.
- Η δόση της ινσουλίνης προσαρμόζεται σύμφωνα με τις τιμές σακχάρου τριχοειδικού αίματος.
- Συμπληρωματική-διορθωτική (επιπλέον της προγραμματισμένης) ένεση με ταχείας δράσης ανάλογο (aspart/lispro) ή ινσουλίνη regular πριν από κάθε γεύμα και πριν τον ύπνο χρησιμοποιώντας την κλίμακα «κανονικοί» του πίνακα 1.
- Εάν η γλυκόζη νηστείας και οι προγευματικές τιμές γλυκόζης είναι >140mg/dl χωρίς να σημειώνονται υπογλυκαιμίες, η διορθωτική κλίμακα του πίνακα 1 θα πρέπει να αλλάζει από «ινσουλινοευαίσθητοι» σε «κανονικοί» και από «κανονικοί» σε «ινσουλινοανθεκτικοί». Αυξημένες μονάδες λόγω αντίστασης στην ινσουλίνη απαιτούνται σε: λοίμωξη ή τραύμα, μεταβολικό συν./παχυσαρκία, υψηλό σάκχαρο στην εισαγωγή.
- Αν ο ασθενής παρουσιάσει υπογλυκαιμία (τιμή γλυκόζης <70mg/dl), η διορθωτική κλίμακα του πίνακα 1 θα πρέπει να αλλάζει από «ινσουλινοανθεκτικοί» σε «κανονικοί» και από «κανονικοί» σε

ινσουλινοευαίσθητοι». Λιγότερες μονάδες και αυξημένη ευαισθησία στην ινσουλίνη παρατηρούνται σε ελαττωμένη κάθαρση ινσουλίνης (καρδιακή ή νεφρική ανεπάρκεια) ή ελαττωμένα αποθέματα γλυκογόνου (σοβαρή ηπατική νόσος) (15).

B) Ασθενείς που δεν σιτίζονται:

- Σε ασθενείς που ελάμβαναν ινσουλίνης πριν την εισαγωγή τους ή έχουν μεταφερθεί από ΜΕΘ σε Τμήμα, θα πρέπει να χορηγείται το 80 – 100% του μακράς δράσης αναλόγου (glargine – detemir).
- Η δόση έναρξης της βασικής ινσουλίνης είναι 0,2 iu/kg ΒΣ
- Διόρθωση κάθε 6 ώρες με ινσουλίνη regular ή κάθε 4 ώρες με ταχείας δράσεως ανάλογο σύμφωνα με την κλίμακα που περιγράφεται στον πίνακα 1 (15).

Γ) Χειρουργημένοι ασθενείς με ΣΔ2

Η μελέτη RABBIT συμπεριέλαβε 211 ασθενείς που επρόκειτο να χειρουργηθούν προγραμματισμένα ή σε επείγουσα βάση και που κατά την εισαγωγή τους είχαν σάκχαρο αίματος 140 – 400mg/dl. Οι ασθενείς αυτοί τυχαιοποιήθηκαν σε 2 ομάδες: η μια ομάδα έλαβε σχήμα ινσουλίνης basal/bolus (βραδύ/ταχύ ανάλογο) και η άλλη ομάδα κρυσταλλική ινσουλίνη ανά δωρο. Τα αποτελέσματα της μελέτης RABBIT έδειξαν ότι ο γλυκαιμικός έλεγχος με το σχήμα ενέσεων basal/bolus ήταν καλύτερος (16).

ΣΔ- ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΓΛΥΚΟΚΟΡΤΙΚΟΕΙΔΗ

Η υπεργλυκαιμία είναι αρκετά συχνή παρενέργεια της θεραπείας με γλυκοκορτικοειδή. Το 20-50% των ασθενών χωρίς ιστορικό ΣΔ που λαμβάνουν κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους γλυκοκορτικοειδή παρουσιάζουν υπεργλυκαιμία. Τα γλυκοκορτικοειδή διεγείρουν την ηπατική νεο-γλυκογένεση, αυξάνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη ελαττώνοντας τη χρησιμοποίηση γλυκόζης από τους περιφερικούς ιστούς και επιτείνουν τον καταβολισμό των πρωτεϊνών αυξάνοντας τη συγκέντρωση των αμινοξέων που χρησιμοποιούνται σαν πρόδρομα μόρια για τη νεο-γλυκογένεση. Επομένως, χρειάζονται μετρήσεις σακχάρου για 1 – 2 ημέρες μετά την έναρξη της αγωγής. Σε επιμένουσα υπεργλυκαιμία συστήνεται έναρξη ινσουλίνης υποδορίως με σχήμα basal/bolus και σε αρχική δόση 0.3 – 0.5u/kg/ημ. Απαιτείται τροποποίηση της δόσης της ινσουλίνης όταν αλλάζει η δόση των γλυκοκορτικοειδών ή αρχίζει μείωση των γλυκοκορτικοειδών λόγω του κινδύνου υπογλυκαιμίας. Τέλος, με υψηλές δόσεις

κορτικοειδών και σοβαρή υπεργλυκαιμία χορηγείται ινσουλίνη ΕΦ σε συνεχή έγχυση (15).

ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑ ΣΤΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ

Ο φόβος της υπογλυκαιμίας (γλυκόζη αίματος <70 mg/dl) αποτελεί φραγμό για την επίτευξη των στόχων ρύθμισης.

Ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας είναι αυξημένος στις παρακάτω καταστάσεις:

- Αιφνίδια διακοπή σίτισης ή μείωση τροφής
- Διακοπή εντερικής ή παρεντερικής διατροφής χωρίς αναπροσαρμογή της ινσουλίνης
- Χορήγηση προγευματικής ινσουλίνης χωρίς να έπεται φαγητό
- Μείωση δόσης κορτικοστεροειδών, χορήγηση β-αναστολέων

Επιβάλλεται άμεση αναγνώριση & αντιμετώπιση των σημείων και των συμπτωμάτων της υπογλυκαιμίας και συχνές μετρήσεις σακχάρου αίματος. Ένας προτεινόμενος αλγόριθμος για την αντιμετώπιση της υπογλυκαιμίας είναι ο ακόλουθος (15):

- Όταν η γλυκόζη είναι <70mg/dl και ο ασθενής είναι σε εγρήγορση και ικανός να σιπαστεί, χορηγούμε 15-20 γρ. υδατάνθρακες στη μορφή είτε 3 κ. γλυκού ζάχαρη σε μισό ποτήρι νερό, είτε 15-30 γρ gel γλυκόζης είτε 4 δισκία (4 γρ/δισκίο) γλυκόζης, είτε μισό ποτήρι χυμό πορτοκάλι
- Όταν η γλυκόζη είναι <70mg/dl και ο ασθενής είναι σε εγρήγορση χωρίς όμως να μπορεί να σιπαστεί ή να καταπιεί χορηγούμε 20ml δ/μα dextrose 50% ενδοφλεβίως και συνεχίζουμε με ενδοφλέβια χορήγηση δ/μα dextrose 5% με ρυθμό 100ml/h.
- Όταν η γλυκόζη είναι <70mg/dl και ο ασθενής παρουσιάζει διαταραχή του επιπέδου συνείδησης, χορηγούμε 25ml δ/μα dextrose 50% ενδοφλεβίως και συνεχίζουμε με ενδοφλέβια χορήγηση δ/μα dextrose 5% με ρυθμό 100ml/h.
- Αν δεν υπάρχει ενδοφλέβια οδός χορήγησης χορηγούμε 1 mg γλυκαγόνης ενδομυϊκά. Η ένεση γλυκαγόνης μπορεί να επαναληφθεί μέχρι 2 φορές.
- Το σάκχαρο αίματος επανελέγχεται σε 15 min ή έως ότου φτάσει ≥ 80 mg/dl.

Θα πρέπει να τονιστεί ότι οι τιμές σακχάρου τριχοειδικού αίματος που μετρώνται με μετρητή σακχάρου επηρεάζονται από ορισμένες καταστάσεις που έχουν να κάνουν τόσο με σφάλματα δειγματοληψίας και χρήσης του μετρητή (ελλιπής

ποιοτικός έλεγχος του μηχανήματος, ανεπαρκής ποσότητα δείγματος τριχοειδικού αίματος, λάθος κωδικός ταινίας, γλυκόζη εκτός των ορίων ευαισθησίας του μηχανήματος), όσο και με διάφορες παθολογικές καταστάσεις που επηρεάζουν τη μέτρηση. Για παράδειγμα, ψευδώς αυξημένα αποτελέσματα έχουμε σε χαμηλό αιματοκρίτη, υπερχολερυθριναιμία, υπερλιπιδαιμία, ψευδώς ελαττωμένα αποτελέσματα σε υψηλό αιματοκρίτη, παρουσία φθοριούχου νατρίου, ενώ είτε αυξημένα είτε ελαττωμένα αποτελέσματα έχουμε σε υποξία, αφυδάτωση, καταπληξία και διάφορα φάρμακα όπως μαννιτόλη, ασκορβικό οξύ, σαλικυλικά, ντοπαμίνη, φλουορεσκίνη και μεγάλες δόσεις ακεταμινοφαίνης (17).

ΟΔΗΓΙΕΣ ΕΞΟΔΟΥ ΑΠΟ ΤΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ

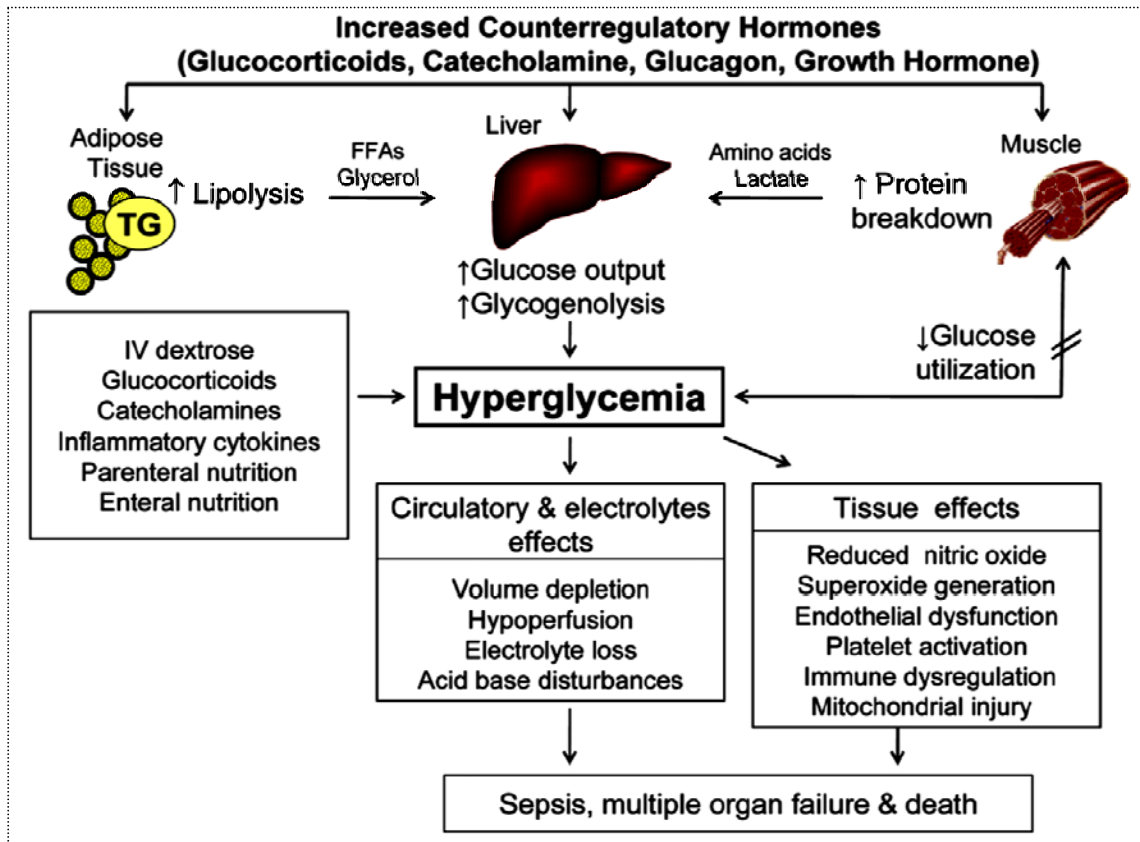
Κατά τον προγραμματισμό εξόδου θα πρέπει απαραίτητα να μετράται η τιμή HbA1c. Η θεραπεία για κάθε ασθενή εξατομικεύεται.

- Χορηγούμε τα προ εισαγωγής φάρμακα εφόσον η ρύθμιση ήταν ικανοποιητική και η HbA1c <7%.
- Αν η HbA1c είναι 7-9%, χορηγούμε δισκία και βασική ινσουλίνη σε δόση 50-80% της νοσηλείας.
- Αν η HbA1c είναι >9%, χορηγούμε ινσουλίνη basal/bolus στην ίδια δόση νοσηλείας. Εναλλακτικά δισκία και βασική ινσουλίνη σε δόση 50-80% της νοσηλείας.

Στους ασθενείς στους οποίους για πρώτη φορά χορηγείται ινσουλίνη η εκπαίδευση θα πρέπει να αρχίζει κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους. Σε κάθε περίπτωση θα πρέπει να υπάρχει σύνδεση με Ε.Ι. ή θεράποντα ιατρό και να τονίζεται στον ασθενή η αναγκαιότητα της τακτικής παρακολούθησης (15).

Πίνακας 1. Διορθωτική κλίμακα ινσουλίνης με βάση την ινσουλινοευαισθησία του ασθενούς. Οι αριθμοί κάτω από κάθε στήλη αντιπροσωπεύουν τις συμπληρωματικές μονάδες ταχείας ή ινσουλίνης regular (Actrapid) που θα πρέπει να χορηγηθούν.

Γλυκόζη mg/dl	Ινσουλινοευαίσθητοι	Κανονικοί	Ινσουλινοανθεκτικοί
>140-180	2	4	6
181-220	4	6	8
221-260	6	8	10
261-300	8	10	12
301-350	10	12	14
351-400	12	14	16
>400	14	16	18



Εικόνα 1. Παθογένεια της υπεργλυκαιμίας λόγω stress.

Insulin	Onset	Peak effect	Duration of action
Basal			
• NPH	2-4 hours	4-8 hours	12-16 hours
• Glargine	2-4 hours	None	20-24 hours
• Detemir	2-4 hours	None	12-24 hours
Prandial/Supplemental			
• Regular (short-acting)	30-60 minutes	2-3 hours	6-10 hours
• Insulin analogs (rapid-acting)	5-15 minutes	30-90 minutes	4-6 hours
Lispro			
Aspart			
Gulisine			

Εικόνα 2. Είδη ινσουλινών: Χρόνος έναρξης δράσης, χρόνος μέγιστης δράσης και συνολική διάρκεια δράσης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Falciglia M, Freyberg RW, Almenoff PL, et al. Hyperglycemia-related mortality in critically ill patients varies with admission diagnosis *Endocrine Organ. Crit Care Med* 2009; 37: 3001-3009.
2. Lazar HL. How important is glycemic control during coronary artery bypass? *Adv Surg*, 2012; 46: 219-235.
3. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care*, 2009; 32: 1119-1131.
4. Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser JC. Stress hyperglycaemia. *Lancet*, 2009; 373: 1798-1807.
5. Farrokhi F, Smiley D, Umpierrez GE. Glycemic control in non-diabetic critically ill patients. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2011; 25: 813-824.
6. Chaudhuri A, Dandona P, Fonseca V. Cardiovascular benefits of exogenous insulin. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012; 97: 3079-3091.
7. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*, 2001; 345: 1358-1367.
8. Kitabchi AE, Freire AX, Umpierrez GE. Evidence for strict inpatient blood glucose control: time to revise glycemic goals in hospitalized patients. *Metabolism*, 2008; 57: 116-120.
9. Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults. *JAMA*, 2008; 300: 933-944.
10. Scurlock C, Raikhelkar J, Mechanick JI. Critique of normoglycemia in intensive care evaluation: survival using glucose algorithm regulation (NICE-SUGAR)--a review of recent literature. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2010; 13: 211-214.
11. Klonoff DC. Technol Intensive insulin therapy in critically ill hospitalized patients: making it safe and effective. *J Diabetes Sci*, 2011; 5: 755-767.
12. ADA position statement. Standards of medical care in diabetes-2012. *Diabetes Care*, 2012; 35: S11-S63.
13. Quaseem A, Humphrey LL, Chou R, et al. Use of intensive insulin therapy for the management of glycemic control in hospitalized patients: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Int Med*, 2011; 154: 260-267.
14. Donner TW, Flammer KM. Diabetes management in the hospital. *Med Clin North Am*, 2008; 92: 407-425.

15. Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, et al. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012; 97: 16-38.
16. Umpierrez GE, Smiley D, Jacobs S, et al. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes undergoing general surgery (RABBIT 2 surgery). *Diabetes Care*, 2011; 34: 256-261.
17. Weinzimer SA, Beck RW, Chase HP, et al. Accuracy of newer-generation home blood glucose meters in a Diabetes Research in Children Network (DirecNet) inpatient exercise study. *Diabetes Technol Ther*, 2005; 7: 675-680. Discussion 681-683.

ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΟΝ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2

A Μπασχαλή

Κλινική Διαιτολόγος, Τμήμα Διατροφής, Γ.Ν.Α. «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ»

Στοιχεία αλληλογραφίας:

Τηλ: 213 2041685

E-mail: abaschali@gmail.com

SUMMARY

BASCHALI A. Nutrition in type 2 diabetes. Nutrition therapy is effective in people with diagnosed type 2 diabetes and those at high risk of type 2 diabetes, when it is an integrated component of education and clinical care. Everyone with type 2 diabetes should receive individual, ongoing nutritional advice from a registered dietician. Lifestyle interventions that incorporate energy restriction, low fat diets and increased physical activity can effectively reduce the risk of Type 2 diabetes in high risk groups. Specifically, weight loss (at least 5–7 per cent) is the most important predictor of risk reduction for type 2 diabetes. Weight management should be the primary nutritional strategy in managing glucose control in Type 2 diabetes for people who are overweight or obese. Focus should be on total energy intake rather than the source of energy in the diet (macronutrient composition) for optimal glycaemic control. Dietary approaches resulting in a reduction in total and LDL cholesterol and improvements in blood pressure have been shown to improve CVD outcomes in people with type 2 diabetes. Glycaemic control should be the main focus for preventing and slowing the rate of developing diabetes-related complications. **Nosokomiaka Chronika, 75, 61-74, 2013.**

Key words: Type 2 diabetes, nutrition, weight, diet.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η διαιτητική θεραπεία είναι αποτελεσματική σε άτομα με διαγνωσμένο αλλά και σε υψηλό κίνδυνο για διαβήτη τύπου 2, όταν αποτελεί σημαντικό στοιχείο της εκπαίδευσης και της κλινικής φροντίδας. Κάθε ασθενής με διαβήτη τύπου 2 θα πρέπει να λαμβάνει εξατομικευμένες διατροφικές συμβουλές από διαιτολόγο. Παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής που ενσωματώνουν τον ενεργειακό περιορισμό, την διατροφή

χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και την αυξημένη φυσική δραστηριότητα, μπορεί να μειώσουν αποτελεσματικά τον κίνδυνο εμφάνισης του διαβήτη τύπου 2 σε ομάδες υψηλού κινδύνου. Συγκεκριμένα, η απώλεια βάρους (τουλάχιστον 5-7%) είναι ο πιο σημαντικός προγνωστικός παράγοντας κινδύνου μείωσης για διαβήτη τύπου 2. Η διαχείριση βάρους θα πρέπει να είναι η κύρια διατροφική στρατηγική για τον γλυκαιμικό έλεγχο στο διαβήτη τύπου 2 στα υπέρβαρα ή παχύσαρκα άτομα. Έμφαση θα πρέπει να δίδεται στη συνολική πρόσληψη ενέργειας και όχι στην ενεργειακή πηγή (σύσταση μακροθρεπτικών συστατικών), με στόχο το βέλτιστο γλυκαιμικό έλεγχο. Διαιτητικές προσεγγίσεις που οδηγούν σε μείωση της ολικής και της LDL χοληστερόλης και βελτιώσεις στις τιμές αρτηριακής πίεσης έχειδειχθεί ότι βελτιώνουν τις καρδιαγγειακές εκβάσεις σε άτομα με διαβήτη τύπου 2. Ο γλυκαιμικός έλεγχος θα πρέπει να είναι το επίκεντρο για την πρόληψη και την επιβράδυνση του ρυθμού ανάπτυξης των επιπλοκών του διαβήτη τύπου 2. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 75, 61-74, 2013.**

Λέξεις κλειδιά: Διαβήτης τύπου 2, διατροφή, βάρος, διαίτα.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι μία χρόνια ασθένεια που απαιτεί συνεχιζόμενη ιατρική περίθαλψη των ασθενών και συνεχή εκπαίδευση και υποστήριξη με στόχο την πρόληψη των οξέων επιπλοκών και την μείωση του κινδύνου των μακροπρόθεσμων επιπλοκών (1). Η φροντίδα του διαβητικού ασθενούς είναι πολύπλοκη και αφορά σε πολλά θέματα, πέραν του ελέγχου της γλυκόζης αίματος, τα οποία πρέπει να αντιμετωπιστούν. Υπάρχουν πειστικές αποδείξεις για την αποτελεσματικότητα μεγάλου αριθμού παρεμβάσεων στην βελτίωση της έκβασης του διαβήτη (2).

Η διαιτητική θεραπεία είναι αναπόσπαστο στοιχείο της πρόληψης, της διαχείρισης, και της εκπαίδευσης του διαβήτη. Εκτός από το ρόλο της στην πρόληψη και τον έλεγχο του διαβήτη, η Αμερικάνικη Διαβητολογική Εταιρεία (ADA) αναγνωρίζει τη σημασία της διατροφής ως βασικό συστατικό ενός υγιούς τρόπου ζωής (1). Η επίτευξη των στόχων που σχετίζονται με τη διατροφή απαιτεί μια συντονισμένη προσπάθεια της θεραπευτικής ομάδας, που περιλαμβάνει την ενεργό συμμετοχή του διαβητικού ασθενή ή του ατόμου με προδιαβήτη (3). Λόγω της πολυπλοκότητας των θεμάτων διατροφής, συστήνεται ο διαιτολόγος που έχει γνώσεις και εμπειρία στην εφαρμογή της διατροφικής θεραπείας στην αντιμετώπιση και στην εκπαίδευση του διαβητικού ασθενή, ότι πρέπει να αποτελεί μέλος της θεραπευτικής ομάδας και να παρέχει διατροφική θεραπεία (4).

ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΚΑΙ ΠΡΟΛΗΨΗ ΓΙΑ ΤΟΝ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2 ΣΕ ΟΜΑΔΕΣ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Όσον αφορά στις συστάσεις για την πρωτοβάθμια πρόληψη του διαβήτη και συγκεκριμένα για τα άτομα που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης διαβήτη τύπου 2, συστήνονται δομημένα προγράμματα παρέμβασης που δίνουν έμφαση σε αλλαγές στον τρόπο ζωής (5,6). Η απώλεια βάρους αποτελεί τον σημαντικότερο προγνωστικό παράγοντα για την μείωση του κινδύνου για διαβήτη τύπου 2. Απώλεια βάρους τουλάχιστον 5 έως 7% είναι αποτελεσματική για την πρόληψη του διαβήτη τύπου 2. Αλλαγές στο τρόπο ζωής που περιλαμβάνουν τον ενεργειακό περιορισμό, τις δίαιτες χαμηλής περιεκτικότητας σε λίπος και την αυξημένη φυσική δραστηριότητα μπορούν αποτελεσματικά να μειώσουν τον κίνδυνο για διαβήτη τύπου 2 σε ομάδες υψηλού κινδύνου (7,8). Εντούτοις, δεν υπάρχουν αποδεικτικά στοιχεία για την πιο αποτελεσματική διαιτητική προσέγγιση όσον αφορά στην απώλεια βάρους και στην πρόληψη του διαβήτη τύπου 2.

Επιπροσθέτως, παρεμβάσεις που προωθούν την δίαιτα από μόνη της, την αυξημένη φυσική δραστηριότητα από μόνη της ή συνδυασμό των δύο παραπάνω παρεμβάσεων, είναι εξίσου αποτελεσματικές στην μείωση του κινδύνου (9,10). Τα διαιτητικά πρότυπα που χαρακτηρίζονται από χαμηλές προσλήψεις κορεσμένου λίπους και υψηλές προσλήψεις ακόρεστου λίπους συστήνονται για την πρόληψη του διαβήτη τύπου 2 (1,11). Δίαιτες χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη/φορτίου και υψηλής περιεκτικότητας σε φυτικές ίνες και ολικής αλέσεως δημητριακά φαίνεται να έχουν προστατευτική δράση (12). Συγκεκριμένα τρόφιμα (χαμηλής περιεκτικότητας σε λίπος, πράσινα φυλλώδη λαχανικά, καφές και μέτρια πρόσληψη αλκοόλ) σχετίζονται (Πίνακας 1) με μειωμένο κίνδυνο για διαβήτη τύπου 2 (2). Άλλα τρόφιμα όπως το κόκκινο κρέας, τα κατεργασμένα προϊόντα κρέατος και οι τηγανιτές πατάτες σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για διαβήτη τύπου 2 (13, 14). Επίσης τα άτομα που διατρέχουν κίνδυνο για διαβήτη τύπου 2 θα πρέπει να ενθαρρύνονται για την κατανάλωση διαιτητικών ινών σε ποσότητα 14 g ινών / 1000 kcal (συστάσεις του Υπουργείου Γεωργίας των ΗΠΑ, USDA), καθώς και τροφίμων που περιέχουν δημητριακά ολικής αλέσεως (το μισό της πρόσληψης των δημητριακών) (15,16). Άτομα με αυξημένο κίνδυνο για διαβήτη τύπου 2 θα πρέπει επίσης να ενθαρρύνονται να περιορίσουν την πρόσληψη των ποτών που περιέχουν ζάχαρη (17).

ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΕΣ ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΑΤΟΜΑ ΜΕ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2

Στην περίπτωση που έχουμε διαγνωσμένο διαβήτη τύπου 2, η διαχείριση του βάρους θα πρέπει να είναι η πρωταρχική διατροφική στρατηγική για τον έλεγχο της γλυκαιμίας στον διαβήτη τύπου 2 και συγκεκριμένα για τα άτομα που είναι υπέρβαρα ή παχύσαρκα (18,19,20). Η τακτική φυσική δραστηριότητα μπορεί να μειώσει την HbA1c έως 0.45 – 0.65% ανεξαρτήτως απώλειας βάρους (21,22,23,24). Όσον αφορά στα μακροθρεπτικά συστατικά, συστήνεται ότι τα ποσοστά των υδατανθράκων, πρωτεϊνών και λίπους θα πρέπει να προσαρμόζονται για να καλύπτουν τους μεταβολικούς στόχους και τις ιδιαίτερες προτιμήσεις των ασθενών με διαβήτη τύπου 2.

Συγκεκριμένα η μείωση του σωματικού βάρους στους υπέρβαρους και παχύσαρκους με διαβήτη τύπου 2 θεωρείται αποτελεσματική μέθοδος για την βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου και των καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου. Η βασική προϋπόθεση ενός διαιτητικού προτύπου απώλειας βάρους είναι η συνολική ενεργειακή πρόσληψη να είναι μικρότερη της ενεργειακής δαπάνης. Επίσης οι διαιτητικές, χειρουργικές και φαρμακευτικές προσεγγίσεις, καθώς και η φυσική δραστηριότητα που συστήνονται για άτομα χωρίς διαβήτη, είναι κατάλληλα και μπορούν να υιοθετηθούν από τα διαβητικά άτομα (25,26).

Για τα άτομα με διαβήτη τύπου 2, οι μελέτες έχουν δείξει ότι η μέτρια απώλεια βάρους (5% του σωματικού βάρους), σχετίζεται με μειωμένη αντίσταση στην ινσουλίνη, βελτιωμένους δείκτες γλυκαιμίας και λιπαιμίας, και μειωμένη αρτηριακή πίεση (27). Μελέτες μεγαλύτερης χρονικής διάρκειας (≥ 52 εβδομάδες) παρουσίασαν μικτά αποτελέσματα όσον αφορά στη HbA1C σε ενήλικες με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, ενώ σε μερικές μελέτες τα αποτελέσματα είναι συγκεχυμένα, λόγω της απώλειας βάρους που είναι αποτέλεσμα φαρμακευτικής αγωγής (28,29). Η μελέτη “LOOK AHEAD” (Δράση για την Υγεία στο διαβήτη), είναι μια μεγάλη κλινική μελέτη που σχεδιάστηκε για να προσδιορίσει εάν η μακροχρόνια απώλεια βάρους μπορεί να βελτιώσει την γλυκαιμία και την πρόληψη των καρδιαγγειακών επεισοδίων σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 (30). Τα ετήσια αποτελέσματα της εντατικής παρέμβασης στον τρόπο ζωής σε αυτή τη μελέτη έδειξαν κατά μέσο όρο 8,6% απώλεια βάρους, σημαντική μείωση της HbA1C, καθώς και μείωση σε πολλούς παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα (31), με τα οφέλη να διατηρούνται στα 4 χρόνια (32). Όταν ολοκληρωθεί η μελέτη θα παρέχει πληροφορίες σχετικά με τις συνέπειες της μακροχρόνιας απώλειας βάρους σε σημαντικές κλινικές εκβάσεις.

Αν και πολυάριθμες μελέτες έχουν προσπαθήσει να προσδιορίσουν το βέλτιστο συνδυασμό των μακροθρεπτικών συστατικών για τον σχεδιασμό των γευμάτων των ατόμων με διαβήτη, είναι απίθανο ότι ένας τέτοιος συνδυασμός μακροθρεπτικών συστατικών υπάρχει (33,34). Ο καλύτερος συνδυασμός των υδατανθράκων, πρωτεϊνών και λίπους φαίνεται να ποικίλει ανάλογα με τις ιδιαιτερότητες του ασθενούς. Θα πρέπει να αναγνωριστεί σαφώς ότι, ανεξάρτητα από την αναλογία των μακροθρεπτικών συστατικών, η συνολική θερμιδική πρόσληψη θα πρέπει να είναι αντίστοιχη του στόχου διαχείρισης βάρους (35,36). Επίσης, η εξατομίκευση της σύνθεσης των μακροθρεπτικών συστατικών θα εξαρτηθεί από την μεταβολική κατάσταση του ασθενούς (π.χ., το προφίλ των λιπιδίων, η νεφρική λειτουργία) ή / και διατροφικές προτιμήσεις (37). Ποικιλία των διατροφικών προτύπων των γευμάτων, είναι πιθανό να είναι αποτελεσματική στην διαχείριση του διαβήτη συμπεριλαμβανομένου του μεσογειακού στυλ, των διατροφικών προτύπων που βασίζονται στην χορτοφαγία, στην χαμηλή περιεκτικότητα σε λίπος και στην χαμηλή περιεκτικότητα σε υδατάνθρακες.

Έμφαση λοιπόν πρέπει να δίνεται στην συνολική ενεργειακή ποσότητα παρά στην ενεργειακή πηγή της δίαιτας (σύνθεση μακροθρεπτικών συστατικών) για τον βέλτιστο γλυκαιμικό έλεγχο του διαβητικού τύπου 2. Η συνολική ποσότητα των υδατανθράκων που καταναλώνεται είναι σημαντικός προγνωστικός παράγοντας της γλυκαιμικής απόκρισης. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι το RDA για εύπεπτους υδατάνθρακες είναι 130 γρ / ημέρα και βασίζεται στην παροχή επαρκούς ποσότητας γλυκόζης ως το απαιτούμενο καύσιμο για το κεντρικό νευρικό σύστημα, χωρίς την εξάρτηση από την παραγωγή γλυκόζης μέσω των προσλαμβανόμενων από την διατροφή πρωτεϊνών και λίπους (1). Αν και οι ανάγκες των καυσίμων του εγκεφάλου μπορεί να επιτευχθούν με δίαιτες μικρότερης περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες, οι μακροπρόθεσμες μεταβολικές επιδράσεις των διαιτών πολύ χαμηλής περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες είναι ασαφείς και τέτοιες δίαιτες αποκλείουν πολλά τρόφιμα που αποτελούν σημαντικές πηγές ενέργειας, φυτικών ινών, βιταμινών και μετάλλων, τα οποία παίζουν σημαντικό ρόλο στην ευγευστότητα (38). Επίσης ο έλεγχος των υδατανθράκων, μέσω της μεθόδου της μέτρησης των υδατανθράκων, των επιλογών των υδατανθράκων ή του προσδιορισμού των υδατανθράκων με βάση την εμπειρία, παραμένει πρωταρχικής σημασίας στρατηγική για την επίτευξη του γλυκαιμικού ελέγχου. Επίσης οι δίαιτες χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη μπορεί να μειώσουν την HbA1c ως 0.5% (2).

Εφόσον ενήλικες με διαβήτη τύπου 2 επιλέγουν να καταναλώσουν αλκοόλ, θα πρέπει να περιορίσουν την πρόσληψη σε μια μέτρια ποσότητα (ένα ποτό την ημέρα ή λιγότερο για ενήλικες γυναίκες και δύο ποτά την ημέρα ή λιγότερο για ενήλικες άνδρες) και θα πρέπει να λάβουν επιπλέον μέτρα για την πρόληψη της υπογλυκαιμίας (1,17). Επίσης η χρήση συμπληρωμάτων σε τακτική βάση με αντιοξειδωτικά, όπως οι βιταμίνες E και C και καροτένιο, δεν συστήνεται λόγω της έλλειψης αποδεικτικών στοιχείων για την αποτελεσματικότητά τους, καθώς και την ανησυχία σχετικά με τη μακροπρόθεσμη ασφάλειά τους (1). Πρόσθετα, ο εξατομικευμένος προγραμματισμός των γευμάτων θα πρέπει να περιλαμβάνει την βέλτιστη επιλογή τροφίμων με στόχο την κάλυψη της συνιστώμενης ημερήσιας δόσης (ΣΗΔ) / διαιτητικής πρόσληψης αναφοράς (DRI) για όλα τα μικροθρεπτικά συστατικά. Τα κορεσμένα και trans λιπαρά οξέα είναι οι κύριοι καθοριστικοί διαιτητικοί παράγοντες της LDL χοληστερόλης στο πλάσμα. Υπάρχει έλλειψη στοιχείων σχετικά με τις επιπτώσεις των συγκεκριμένων λιπαρών οξέων σε άτομα με διαβήτη (39,40). Οι συστηνόμενοι στόχοι είναι επομένως σε συμφωνία με εκείνους για τα άτομα με καρδιαγγειακή νόσο.

ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ – ΛΙΠΙΔΙΑ ΑΙΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ 2

Όσον αφορά στην καρδιαγγειακή νόσο, τα λιπίδια αίματος και την αρτηριακή πίεση οι συστάσεις που δίνονται για τους διαβητικούς τύπου 2 αναφέρονται πρωτίστως στον περιορισμό των κορεσμένων λιπαρών οξέων (<7% του συνόλου των θερμίδων) και στην αντικατάστασή τους με ακόρεστα λίπη, κυρίως με μονοακόρεστα λιπαρά οξέα (MUFA), καθώς και στον περιορισμό της κατανάλωσης των trans λιπαρών οξέων (41,42,43). Η καθημερινή κατανάλωση τροφίμων εμπλουτισμένων με φυτικές στερόλες ή στανόλες (2-3 γρ./ημ.) βελτιώνει σημαντικά την ολική και LDL χοληστερόλη για τα άτομα με διαβήτη, ανεξαρτήτου θεραπείας με στατίνες (44,45). Επίσης η μειωμένη πρόσληψη νατρίου, σε συνδυασμό με τις Διαιτητικές Προσεγγίσεις για την Αντιμετώπιση της Υπέρτασης (DASH) ή τις δίαιτες Μεσογειακού τύπου μπορούν να μειώσουν την αρτηριακή πίεση. Η δίαιτα Μεσογειακού τύπου μειώνει την αρτηριακή πίεση και βελτιώνει την HDL χοληστερόλη και τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων (46,47,48,49). Σε υπέρβαρα άτομα, μια μέτρια και διατηρήσιμη απώλεια βάρους (4,5 kg ή περισσότερο) έχει ως αποτέλεσμα βελτίωση στις τιμές της αρτηριακής πίεσης. Επίσης σε άτομα με διαβήτη τύπου 2 με αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων αίματος, η συμπληρωματική χορήγηση ω-3 ιχθυελαίων (DHA

and EPA) σε δοσολογία μέχρι 3 γρ. ημερησίως μπορεί να βελτιώσει τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων χωρίς ανεπιθύμητες επιδράσεις. Η κατανάλωση λιπαρών ψαριών πλούσιων σε ω-3 ακόρεστα λίπη, συστήνεται τουλάχιστον δύο φορές την εβδομάδα (50,51). Τέλος, συστήνεται 30-60 λεπτά αερόβιας άσκησης τουλάχιστον τρεις φορές/εβδ. (τουλάχιστον 150 λεπτά κάθε εβδομάδα) και ασκήσεις με αντιστάσεις τουλάχιστον δύο φορές/εβδομάδα με στόχο την μείωση της αρτηριακής πίεσης (52).

ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΕΣ ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΩΝ ΕΠΙΠΛΟΚΩΝ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΟΝ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2

Όσον αφορά στις βραχυπρόθεσμες επιπλοκές του διαβήτη τύπου 2 και συγκεκριμένα στην υπογλυκαιμία (κυρίως για τους διαβητικούς σε εντατικοποιημένα σχήματα ή σε θεραπεία με εκκριταγωγά δισκία), συστήνεται η κατανάλωση 15-20 γρ. γλυκόζης για την αντιμετώπιση της υπογλυκαιμίας. Εφόσον τα επίπεδα της γλυκόζης δεν υπερβούν τα 4mmol/l μετά από 15 λεπτά, η παραπάνω θεραπεία πρέπει να επαναληφθεί. Ενδέχεται μετέπειτα να χρειαστεί η κατανάλωση κι ενός επιπλέον μικρού γεύματος 15-20 γρ. υδατανθράκων, για την μείωση του κινδύνου πρόσθετης υπογλυκαιμίας (53,54,55). Σχετικά με τις μακροπρόθεσμες επιπλοκές, ο γλυκαιμικός έλεγχος θα πρέπει να είναι σημαντικό μέλημα για την πρόληψη και την επιβράδυνση του ρυθμού ανάπτυξης των επιπλοκών που σχετίζονται με τον διαβήτη. Επίσης η διαιτητική αντιμετώπιση θα πρέπει να είναι αναπόσπαστο κομμάτι του συνόλου της θεραπευτικής παρέμβασης. Τέλος στις περιπτώσεις που ο διαβητικός ασθενής τύπου 2 χρειάζεται διατροφική υποστήριξη, η ομάδα υποστήριξης θρέψης θα πρέπει να ακολουθεί συγκεκριμένα πρωτόκολλα διατροφικής υποστήριξης, ενώ πρέπει να δίνεται προτεραιότητα στην προσαρμογή της θεραπείας με διαβητικά φάρμακα έναντι του διαιτητικού περιορισμού (56).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συμπερασματικά, ο διαιτητικός χειρισμός είναι ύψιστης σημασίας για την πρόληψη και την αποτελεσματική θεραπεία του διαβήτη τύπου 2. Συγκεκριμένα παρέχει πληροφορίες στους επαγγελματίες υγείας και στα διαβητικά άτομα τύπου 2 σχετικά με τις διατροφικές παρεμβάσεις που βοηθούν στην επιλογή κατάλληλων διατροφικών επιλογών, με στόχο την μείωση του κινδύνου και τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου και της ποιότητας ζωής. Η επίτευξη των στόχων που σχετίζονται με την δίαιτα απαιτεί μια πολυδύναμη ομάδα συνεργασίας, ενώ στο κέντρο της διαδικασίας λήψης αποφάσεων θα είναι ο διαβητικός ασθενής τύπου 2. Ο κλινικός

δαιτολόγος με εξειδίκευση στο σακχαρώδη διαβήτη θα πρέπει να έχει τον κύριο ρόλο στην παροχή διατροφικής φροντίδας. Ωστόσο, είναι σημαντικό όλα τα μέλη της πολυδύναμης ομάδας να έχουν γνώση σχετικά με το διαιτητικό χειρισμό του διαβήτη τύπου 2 και να υποστηρίζουν την εκτέλεσή του.

Πίνακας 1. Διατροφικές συστάσεις βασισμένες σε αποδείξεις για την πρόληψη και διαχείριση του διαβήτη

Διαιτητικό συστατικό	Παράγοντες που σχετίζονται με μειωμένο κίνδυνο	Παράγοντες που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο
Θρεπτικά συστατικά		
Υδατάνθρακες:		
Γλυκαιμικός δείκτης		Οι δίαιτες υψηλού γλυκαιμικού δείκτη αυξάνουν τον κίνδυνο κατά 40%. Το υψηλότερο πεμπτημόριο σχετίζεται με 59% αύξηση του κινδύνου.
Ολικής αλέσεως προϊόντα	Τα ολικής αλέσεως προϊόντα έχουν προστατευτική δράση. Το υψηλότερο πεμπτημόριο σχετίζεται με μείωση του κινδύνου κατά 31%.	
Λίπος:		
Ολικό και κορεσμένο λίπος	Η αντικατάσταση του κορεσμένου λίπους με ακόρεστο λίπος έχει ευεργετική δράση στην ινσουλινοευσαιθησία	
Πρωτεΐνη:		
Κόκκινο κρέας		Ο σχετικός κίνδυνος αυξάνεται κατά 26% για κάθε αύξηση μερίδας του κόκκινου κρέατος
Κατεργασμένο κρέας		Το κατεργασμένο κρέας αυξάνει τον κίνδυνο. Το υψηλότερο πεμπτημόριο (≥ 5 ισοδύναμα/εβδ.) σχετίζεται με 46% αύξηση του κινδύνου. Ο σχετικός κίνδυνος αυξάνεται κατά 19% για κάθε μερίδα αύξησης του κατεργασμένου κρέατος
Συγκεκριμένα τρόφιμα:		
Γαλακτοκομικά	Τα γαλακτοκομικά προϊόντα έχουν προστατευτική δράση. Κάθε αύξηση ισοδύναμου/ημέρα σχετίζεται με μείωση του κινδύνου κατά 9% στους άνδρες και 4% στις γυναίκες	

Φρούτα και λαχανικά	Τα πράσινα φυλλώδη λαχανικά μειώνουν τον κίνδυνο, μια αύξηση 1,15 μερίδας/ημέρα σχετίζεται με μείωση της εμφάνισης κατά 14%. Το υψηλότερο πεμπτημόριο σχετίζεται με μείωση του κινδύνου κατά 30%	
Καφές	4 ή περισσότερα φλυτζάνια/ημέρα μειώνουν τον κίνδυνο κατά 47%	
Αλκοόλ	58% μείωση του κινδύνου σχετίζεται με 15-29,9 γρ./ημέρα.	
Πατάτες και τηγανιτές πατάτες		2 μερίδες/εβδομάδα αυξάνουν τον κίνδυνο κατά 16%

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care, 2011; 34(Suppl 1): S11-S61.
2. Tracy Kelly, Pam Dyson. Diabetes UK Evidence – based nutrition guidelines for the prevention and management of diabetes. Diabet Med. 2011; 28: 1282-1288. 011.03371.x.
3. Bastiaens H, Sunaert P, Wens J, et al. Supporting diabetes self-management in primary care: Pilot-study of a group-based programme focusing on diet and exercise. Primary Care Diabetes, 2009; 3(2); 103-109.
4. Deakin TA, Cade JE, Williams R, et al. Structured patient education: the diabetes X-PERT Programme makes a difference. Diabetic Medicine, 2006; 23: 944-954.
5. Davies MJ, Heller S, Skinner TC, et al. Effectiveness of the diabetes education for ongoing and newly diagnosed (DESMOND) programme for people with newly diagnosed type 2 diabetes: Cluster randomised controlled trial. BMJ, 2008; 336(7642): 491-495.
6. Deakin TA, McShane CT, Cade JE, et al. Group based self-management strategies in people with type 2 diabetes mellitus (Review). Cochrane Metabolic and Endocrine Group. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005.
7. Walker KZ, O'Dea K, Gomez M, et al. Diet and exercise in the prevention of diabetes. J Hum Nutr Diet, 2010; 23(4): 344-352.

8. Lindström J1, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, et al. Sustained reduction in the incidence of Type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet*, 2006; 368(9548): 1673-1679.
9. Hamman RF, Wing RR, Edelstein SL, et al. Effect of weight loss with lifestyle intervention on risk of diabetes. *Diabetes Care* 2006, 29(9); 2102–2107.
10. Ha TK, Lean ME. Recommendations for the nutritional management of patients with diabetes mellitus. *Eur J Clin Nutr* 1998; 52(7); 467-481.
11. American Diabetes Association, Bantle JP, Wylie-Rosett J, Albright AL, et al. Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2008; 31(Suppl1); S61–78.
12. Schulze MB1, Liu S, Rimm EB, et al. Glycemic index, glycemic load, and dietary fiber intake and incidence of Type 2 diabetes in younger and middle-aged women. *Am J Clin Nutr* 2004; 80(2); 348–356.
13. Fung TT1, Schulze M, Manson JE, et al. Dietary patterns, meat intake, and the risk of Type 2 diabetes in women. *Arch Intern Med* 2004; 164(20); 2235–2240.
14. Micha R, Wallace SK, Mozaffarian D. Red and processed meat consumption and risk of incident coronary heart disease, stroke and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2010; 121(21); 2271–2283.
15. Carter P, Gray LJ, Troughton J, et al. Fruit and vegetable intake and incidence of Type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *British Medical Journal* 2010; 341: c4229. doi: 10.1136/bmj.c4229.
16. Liu S, Serdula M, Janket SJ, et al. A prospective study of fruit and vegetable intake and the risk of Type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2004; 27(12); 2993–2996.
17. Wannamethee SG, Camargo CA Jr, Manson JE, et al. Alcohol drinking patterns and risk of Type 2 diabetes mellitus among younger women. *Arch Intern Med* 2003; 163(11); 1329–1336.
18. Balkau B, Picard P, Vol S, et al. Consequences of change in waist circumference on cardiometabolic risk factors over nine years. *Diabetes Care* 2007; 30(7); 1901–1903.
19. Wang Y, Rimm EB, Stampfer MJ, et al. Comparison of abdominal adiposity and overall obesity in predicting risk of Type 2 diabetes among men (1–3). *American Journal of Clinical Nutrition* 2005; 81; 555–563.

20. Vasquez G, Duval S, Jacobs DR, et al. Comparison of Body Mass Index, waist circumference, and waist/hip ration in predicting incident Diabetes: A Meta-Analysis. *Epidemiologic Reviews* 2007; 29; 115–128.
21. Conn VS, Hafdahl AR, Mehr DR, et al. Metabolic effects of interventions to increase exercise in adults with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2007; 50; 913–921.
22. Nagi D, Gallen I, on behalf of the association of clinical diabetologists committee ABCD position statement on physical activity and exercise in diabetes. *Pract Diab Int* 2010; 27(4): 158–163.
23. Kelley GA, Kelley KS. Effects of aerobic exercise on lipids and lipoproteins in adults with type 2 diabetes; a meta-analysis of randomized-controlled trials. *Public Health* 2007; 9: 643–655.
24. Hills AP, Shultz SP, Soares MJ, et al. Resistance training for obese, type 2 diabetic adults: a review of the evidence. *Obes Rev* 2010; 11(10); 740–749.
25. Bolen S, Feldman L, Vassy J, et al. Systematic review: Comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2007; 147(6): 386–399.
26. Holman RR, Thorne KI, Farmer AJ, et al. Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine* 2007; 357(17): 1716–1730.
27. Klein S, Sheard NF, Pi-Sunyer X, et al. American Diabetes Association, North American Association for the Study of Obesity, American Society for Clinical Nutrition. Weight management through lifestyle modification for the prevention and management of type 2 diabetes: Rationale and strategies: A statement of the American Diabetes Association, the North American Association for the Study of Obesity, and the American Society for Clinical Nutrition. *Diabetes Care* 2004; 27: 2067–2073.
28. Norris SL, Zhang X, Avenell A, et al. Efficacy of pharmacotherapy for weight loss in adults with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1395–1404.
29. Manning RM, Jung RT, Leese GP, et al. The comparison of four weight reduction strategies aimed at overweight patients with diabetes mellitus: Four-year follow-up. *Diabet Med* 1998; 15: 497–502.
30. Pi-Sunyer X, Blackburn G, Brancati FL, et al. Look AHEAD Research Group. Reduction in weight and cardiovascular disease risk factors in individuals with

- type 2 diabetes: One-year results of the look AHEAD trial. *Diabetes Care* 2007; 30: 1374–1383.
31. Pi-Sunyer X, Blackburn G, Brancati FL, et al. Look AHEAD Research Group. Reduction in weight and cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes: one-year results of the look AHEAD trial. *Diabetes Care* 2007; 30: 1374–1383.
 32. Wing RR. Look AHEAD Research Group, Wing RR: Long-term effects of a lifestyle intervention on weight and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes mellitus: Four-year results of the Look AHEAD trial. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1566–1575.
 33. Ma J, Stevens JE, Cukier K, et al. Effects of a protein preload on gastric emptying, glycemia, and gut hormones after a carbohydrate meal in diet-controlled Type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32(9): 1600–1602.
 34. Gannon MC, Nuttall FQ. Effect of a high-protein, low-carbohydrate diet on blood glucose control in people with Type 2 diabetes. *Diabetes* 2004; 53(9): 2375–2382.
 35. Gannon MC, Nuttall FQ, Saeed A, et al. An increase in dietary protein improves the blood glucose response in persons with Type 2 diabetes. *American Journal of Clinical Nutrition* 2003; 78(4): 734–741.
 36. Harding H, Sargeant L, Welch A, et al. Fat consumption and HbA1c levels. The EPIC-Norfolk study. *Diabetes Care* 2001; 24: 1911–1916.
 37. Kodama S, Saito K, Tanaka S et al. Influence of fat and carbohydrate proportions on the metabolic profile in patients with Type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2009; 32(5): 959–965.
 38. Institute of Medicine: *Dietary Reference Intakes: Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids*. Washington, D.C., National Academies Press, 2002; page: 265-338.
 39. Van Horn L, McCoin M, Kris-Etherton PM, et al. The evidence for dietary prevention and treatment of cardiovascular disease. *J Am Diet Assoc* 2009; 108: 287–331.
 40. Franz MJ, Bantle JP, Beebe CA, et al. Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. *Diabetes Care* 2002; 25: 148–198.

41. Brehm B, Lattin B, Summer S, et al. One-year comparison of a high-monounsaturated fat diet with a high-carbohydrate diet in Type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32(2): 215–220.
42. Look AHEAD Research Group, Wing RR. Long-term effects of a lifestyle intervention on weight and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes mellitus: Four-year results of the Look AHEAD trial. *Arch Intern Med* 2010; 170(17): 1566–1575.
43. Ben-Avraham S, Haman-Boehm I, Schwarzfuchs D, et al. Dietary strategies for patients with Type 2 diabetes in the era of multi-approaches; review and results from the Dietary Intervention Randomised Controlled Trial (DIRECT). *Diabetes Research and Clinical Practice* 2009; 86: 41–48.
44. Baker W, Baker E and Coleman C. The effect of plant sterols or stanols on lipid parameters in patients with Type 2 diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2009; 84: 33–37.
45. de Jong A, Plat J, Lütjohann D, Mensink RP. Effects of long-term plant sterol or stanol ester consumption on lipid and lipoprotein metabolism in subjects on statin treatment. *British Journal of Nutrition* 2008; 100(5): 937–941.
46. He FJ, MacGregor GA. A comprehensive review on salt and health and current experience of worldwide salt reduction programmes. *Journal of Human Hypertension* 2009; 23: 363–384.
47. He FJ, MacGregor GA. Salt, blood pressure and cardiovascular disease. *Current Opinion in Cardiology* 2007; 22: 298–305.
48. Aizawa K, Shoemaker JK, Overend T, et al. Effects of lifestyle modification on central artery stiffness in metabolic syndrome subjects with pre-hypertension and/or pre-diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2009; 83: 249–256.
49. Esposito K, Malorino MI, Clotola MC, et al. Effects of a Mediterranean-style Diet on the Need for Antihyperglycaemic Drug Therapy in Patients with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes. *Annals of Internal Medicine* 2009; 151: 306–314.
50. De Luis SA, Conde R, Aller R, et al. Effect of omega-3 fatty acids on cardiovascular risk factors in patients with Type 2 diabetes and hypertriglyceridemia: an open study. *European Review of Medical and Pharmacological Sciences* 2009; 13: 51–55.
51. Hartweg J, Perera R, Montori VM, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) for Type 2 diabetes mellitus (Review). *Cochrane Database of Systematic*

Reviews 2008, Issue 1. Art. No.: CD003205. DOI: 1002/14651858.CD003205.pub2.

52. Thomas D, Elliott EJ, Naughton GA. Exercise for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 3. Art. No.: CD002968. DOI: 10.1002/14651858.CD002968.
53. Husband P, McCoy LA, Pacaud D, et al. The effectiveness of glucose, sucrose and fructose in treating hypoglycaemia in children with Type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2009, Aug 3.
54. Slama G, Traynard PY, Desplanque N, et al. The search for an optimised treatment of hypoglycaemia. Carbohydrates in tablets, solution or gel for the correction of insulin reactions. *Arch Intern Med* 1990; 150(3): 589–593.
55. Baldwin EJ, Feher MD. Sweets, fluids and foods in the treatment of mild hypoglycaemia. *Pract Diab Int* 2006; 23(5): 218–220.
56. Elia M, Ceriello ALaube H, Sinclair AJ, et al. Enteral nutritional support and use of diabetes-specific formulas for patients with diabetes a systematic review and metaanalysis. *Diabetes Care* 2005; 28(9): 2267–2279.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

Η ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΕΝΟΣ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΣΤΗ ΜΕΙΩΣΗ ΤΗΣ ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑΣ ΑΠΟ ΚΕΝΤΡΙΚΟΥΣ ΦΛΕΒΙΚΟΥΣ ΚΑΘΗΤΗΡΕΣ

**Ε Αποστολοπούλου¹, Α Γεωργούδη²,
Σ Πουλοπούλου³, Π Κυθραιότης⁴,
Π Ζαρκάδας⁵, Δ Βελδέκης⁴**

¹Τμήμα Νοσηλευτικής, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών
²Νοσηλευτική Υπηρεσία, Γ.Ν.Α. «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ», ³Εργαστήριο Βιοστατιστικής
Τμήματος Νοσηλευτικής, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, ⁴ΜΕΘ,
ΓΝΝΘΑ «Η ΣΩΤΗΡΙΑ», ⁵Μικροβιολογικό Εργαστήριο, ΓΝΝΘΑ «Η ΣΩΤΗΡΙΑ»

Στοιχεία επικοινωνίας:

Ε. Αποστολοπούλου

Τηλ.: 2106858728, 2107461450

E-mail: eapostol@nurs.uoa.gr

SUMMARY

APOSTOLOPOULOU E, GEORGOUDI A, POULOPOULOU S, KITHREOTIS P, ZARKADAS P, VELDEKIS D. Effectiveness of an educational program to decrease central venous catheter-related bloodstream infections. Nosocomial bloodstream infections originating from central venous catheters (CVCs) continue to pose a significant problem for patients hospitalized in the United States and European intensive care units (ICUs). The aim of this study was to determine the effect of an educational program to prevent central venous catheter-related bloodstream infections (CR-BSIs). A prospective surveillance study of CR-BSI was carried out in a Medical/Surgical ICU in Athens, for three periods: before, during and after the educational intervention. The educational program involved nurses and doctors and included in-services meetings, formal didactic lectures and posters. During preintervention period, the incidence rate and the incidence density rate of CR-BSI was 32,5% και 15,9% per 1000 catheter-days, respectively. Following implementation of the educational program, the incidence rate and the incidence density rate of CR-BSI was 19,1% και 12,3% per 1000 catheter-days, respectively. The incidence rate of CR-BSI decreased by 34,6,% ($P= 0,046$) and the incidence density rate by 22.6% ($P= 0,199$). Compared with preintervention period, the total mean duration of hospital stay was reduced by 4,9 days (23,2%, $p = 0,023$) after intervention, the total mean duration of stay of CVCs was reduced by 4,9 days

(23,2%) $P= 0,041$) the total mean duration of mechanical ventilation days was reduced by 5,9 days (28,8%, $p=0,006$) and the total mean antibiotic cost was reduced by 1481,36€, (43,9%, $P=0,008$). The intervention resulted in a significant reduction in the total cost of antibiotics by 101.462,99 €, (37,6%). Because the 65% of cases of CR-BSI are preventable, the total cost of antibiotics could have been reduced to 191.652,31€ vs 101.462,99€. Overall, rates of crude mortality reduced significantly after intervention (28,6%, $P=0,034$). In conclusion, an intervention focused on the education of health-care providers on the prevention of CR-BSI is effective in reducing the rate of CR-BSI, the crude mortality and the cost of antibiotic therapy in ICU. **Nosokomiaka Chronika, 75, 75-88, 2013.**

Key words: education, CR-BSI, central venous catheters, infection, ICU, Intervention.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι βακτηριαιμίες από κεντρικούς φλεβικούς καθετήρες συνεχίζουν να αποτελούν ένα σημαντικό πρόβλημα στους ασθενείς που νοσηλεύονται στις ΜΕΘ των ΗΠΑ και της Ευρώπης. Σκοπός της παρούσης μελέτης ήταν να εκτιμήσει την επίδραση ενός εκπαιδευτικού προγράμματος στην πρόληψη της βακτηριαιμίας από κεντρικούς φλεβικούς καθετήρες (central venous catheters-related bloodstream infection:CR-BSI). Πραγματοποιήθηκε προοπτική μελέτη επιτήρησης της CR-BSI σε μια παθολογική/χειρουργική ΜΕΘ των Αθηνών σε τρεις χρονικές περιόδους: Πριν, κατά και μετά την εκπαιδευτική παρέμβαση. Το εκπαιδευτικό πρόγραμμα απευθύνθηκε σε νοσηλευτές και γιατρούς και συμπεριέλαβε ενδοϋπηρεσιακές συναντήσεις, διαλέξεις και αφίσες. Πριν την παρέμβαση, η επίπτωση και η επίπτωση πυκνότητα της CR-BSI ήταν 32,5% και 15,9 περιπτώσεις ανά 1000 ημέρες-ΚΦΚ αντίστοιχα. Μετά την εφαρμογή του εκπαιδευτικού προγράμματος, η επίπτωση και η πυκνότητα-επίπτωσης της CR-BSI ήταν 19,1% και 12,3 περιπτώσεις ανά 1000 ημέρες-ΚΦΚ αντίστοιχα. Η επίπτωση της CR-BSI μειώθηκε κατά 34,6,% ($P= 0,046$) και η πυκνότητα επίπτωσης κατά 22,6% ($P=0,199$) μετά την παρέμβαση. Σε σχέση με την περίοδο πριν την παρέμβαση, η συνολική μέση διάρκεια νοσηλείας μειώθηκε κατά 4,9 ημέρες μετά την παρέμβαση, (23,2%, $P= 0,023$), η συνολική μέση διάρκεια παραμονής των ΚΦΚς μειώθηκε κατά 4,9 ημέρες (23,2%, $P= 0,041$), η συνολική μέση διάρκεια μηχανικής αναπνοής μειώθηκε κατά 5,9 ημέρες (28,8%, $P=0,006$) και το συνολικό μέσο κόστος των αντιβιοτικών μειώθηκε κατά 1481,36€, (43,9%, $P=0,008$). Επίσης, η παρέμβαση

οδήγησε σε σημαντική μείωση της συνολικού κόστους των αντιβιοτικών κατά 101.462,99€, (37,6%). Επειδή το 65 % των περιπτώσεων της CR-BSI μπορεί να προληφθεί, το οικονομικό όφελος για το νοσοκομείο θα ήταν 191.652,31€ αντί 101.462,99€. Οι συχνότητες της αδρής θνητότητας μειώθηκαν σημαντικά μετά την παρέμβαση (28,6%, $P=0,034$). Συμπερασματικά, μια παρέμβαση εστιασμένη στην εκπαίδευση των επαγγελματιών υγείας για την πρόληψη των CR-BSIs, είναι αποτελεσματική στη μείωση των συχνοτήτων των CR-BSIs, της αδρής θνητότητας και του κόστους της αντιβιοτικής θεραπείας στη ΜΕΘ. **Νοσοκομειακά Χρονικά, 75, 75-88, 2013.**

Λέξεις κλειδιά: εκπαίδευση, βακτηριαιμία από καθετήρα, λοίμωξη, ΜΕΘ, παρέμβαση.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η βακτηριαιμία από κεντρικούς φλεβικούς καθετήρες (central venous catheters-related bloodstream infection-CR-BSI) συνεχίζει να αποτελεί ένα σημαντικό πρόβλημα για τους ασθενείς που νοσηλεύονται στις ΜΕΘ των ΗΠΑ και της Ευρώπης, παρά τις εκπαιδευτικές προσπάθειες και τις προσπάθειες αλλαγής της συμπεριφοράς των εργαζομένων (1-4). Αν και δεν υπάρχει ομοφωνία ότι οι CR-BSIs αποτελούν παράγοντες κινδύνου θνητότητας, αυτές αυξάνουν τη νοσηρότητα, τη διάρκεια νοσηλείας και το νοσοκομειακό κόστος. Έχει εκτιμηθεί ότι 80000 CR-BSIs συμβαίνουν ετησίως στις ΜΕΘ των ΗΠΑ με θνητότητα 12%-25% (5). Το κόστος ενός απλού επεισοδίου CR-BSI κυμαίνεται από £4000-£56000, λόγω της αυξημένης διάρκειας νοσηλείας και του επιπρόσθετου κόστους που σχετίζεται με τη θεραπεία (6,7). Για αυτές τις αιτίες, η μείωση της συχνότητας της CR-BSI πρέπει να θεωρείται καθήκον υψηλής προτεραιότητας και απαιτεί συστάσεις βασισμένες σε ενδείξεις όπως: διάφορους τύπους αντιμικροβιακών καθετήρων, εκπαίδευση του προσωπικού, προγράμματα ελέγχου λοιμώξεων που αφορούν πολλούς Νοσοκομειακούς φορείς και ανατροφοδότηση της απόδοσης (8).

Είναι γνωστό ότι το 2009, το Department of Health and Human Services των ΗΠΑ θέσπισε ένα εθνικό στόχο μείωσης των CR-BSIs κατά 50% μέχρι το 2013 (5). Το CDC παρακολουθεί την πορεία προς αυτό τον στόχο μέσω του National Healthcare Safety Network (NHSN). Επίσης, το Center for Medicare and Medicaid Services (CMS) στις ΗΠΑ έχει διακόψει τις αποζημιώσεις των CR-BSIs (9). Αυτός ο κανονισμός θα αλλάξει τις οικονομικές βασικές αρχές για την πρόληψη των CR-BSIs (10).

Αν και μερικές μελέτες έχουν αναφέρει συχνότητες CR-BSIs 0 ανά 1000 ημέρες με καθετήρα (catheter-days) (9), αυτό απαιτεί σταθερή συνεχιζόμενη εκπαίδευση του προσωπικού για να διατηρηθεί (11). Δεδομένα για την επίδραση της εκπαιδευτικής παρέμβασης στις κλινικές και οικονομικές επιπτώσεις της CR-BSI είναι περιορισμένα στον Ελλαδικό χώρο. Σκοπός της παρούσης μελέτης ήταν να διερευνήσει την επίδραση ενός εκπαιδευτικού προγράμματος στη μείωση της CR-BSI, της διάρκειας νοσηλείας, της διάρκειας παραμονής των κεντρικών φλεβικών καθετήρων, της θνητότητας και του κόστους των αντιβιοτικών αντιμετώπισης της CR-BSI. Το εκπαιδευτικό πρόγραμμα απευθύνθηκε στους νοσηλευτές και τους γιατρούς μιας παθολογικής /χειρουργικής ΜΕΘ ενός γενικού νοσοκομείου των Αθηνών.

ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ

Αυτή η προοπτική μελέτη πραγματοποιήθηκε σε τρεις περιόδους: Πριν την εκπαίδευση/παρέμβαση, κατά την παρέμβαση και μετά την παρέμβαση σε μια παθολογική/χειρουργική ΜΕΘ των Αθηνών, από 1 Ιουλίου 2010 έως 30 Αυγούστου 2011. Όλοι οι ασθενείς που εισήλθαν και παρέμειναν διασωληνωμένοι >48 ώρες και είχαν κεντρικούς φλεβικούς καθετήρες κατά τη μελετώμενη περίοδο περιελήφθησαν στη μελέτη μας.

Παρέμβαση

Κατά τη διάρκεια της περιόδου πριν την εκπαίδευση (1 Ιουλίου-30 Δεκεμβρίου 2010), όλοι οι ασθενείς με κεντρικούς φλεβικούς καθετήρες παρακολουθούνταν καθημερινά για την εμφάνιση CR-BSI. Κατά τη διάρκεια της παρέμβασης (Ιανουάριος-Φεβρουάριος 2011), έγιναν συναντήσεις και γραπτή ενημέρωση των γιατρών και των νοσηλευτών της ΜΕΘ για τα τοπικά αποτελέσματα της επιτήρησης της CR-BSI και σύγκριση αυτών με τα διεθνή πρότυπα για τη χρονική περίοδο πριν την παρέμβαση. Έγινε κατόπιν εφαρμογή του εκπαιδευτικού προγράμματος με αφίσες στο χώρο της ΜΕΘ και διαλέξεις διάρκειας 10 ωρών για τους παράγοντες κινδύνου, την παθογένεση της CR-BSI και τις σύγχρονες θεραπευτικές προσεγγίσεις. Ακολούθησε ενημέρωση για τις στρατηγικές πρόληψης όπως: Άσηπτη τεχνική και κατάλληλη υγιεινή των χεριών, χρήση μέγιστων φραγμών προφύλαξης κατά την εισαγωγή κεντρικών φλεβικών καθετήρων, προτίμηση της υποκλειδίου φλέβας για κεντρική φλεβική πρόσβαση, συχνότητα αλλαγής επίδεσης καθώς και ενδοφλέβιων συσκευών χορήγησης υγρών, διάρκεια διατήρησης των κεντρικών φλεβικών καθετήρων, «bundles», λήψη δειγμάτων αίματος και του άκρου του καθετήρα για καλλιέργεια προς διάγνωση CR-BSI (8). Επίσης, αναπτύχθηκε διεπιστημονική ομάδα

αποτελούμενη από το Διευθυντή, τον υπεύθυνο γιατρό της ΜΕΘ, την προϊσταμένη, την υπεύθυνη νοσηλεύτρια και τον υπεύθυνο του ερευνητικού προγράμματος, για τον καλύτερο συντονισμό της εκπαιδευτικής παρέμβασης. Έργο της ομάδας ήταν η κριτική αξιολόγηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας σχετικά με την ανίχνευση και την εφαρμογή των καλύτερων τεκμηριωμένων πρακτικών για την πρόληψη και των έλεγχο της CR-BSI, η επιτήρηση της συμμόρφωσης του προσωπικού σχετικά με την υγιεινή των χεριών και των άλλων διαδικασιών εισαγωγής και φροντίδας των κεντρικών φλεβικών καθετήρων, η αναπροσαρμογή στα σχέδια δράσης και η ενημέρωση του προσωπικού για τη βελτίωση της απόδοσης. Η διαδικασία αυτή διήρκησε δύο μήνες. Ακολούθησε η τρίτη περίοδος της μελέτης μετά την παρέμβαση (Μάρτιος-Ιούλιος 2011), με συνέχιση της παρακολούθησης των ασθενών με κεντρικούς φλεβικούς καθετήρες και της επιτήρησης της CR-BSI.

Συλλογή δεδομένων

Για την συλλογή των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε προτυπωμένη φόρμα με τα δημογραφικά στοιχεία του ασθενή, τα υποκείμενα νοσήματα, τη βαρύτητα της κατάστασης του ασθενή, τις επεμβατικές τεχνικές, την ημέρα εμφάνισης της CR-BSI, τα αποτελέσματα των εργαστηριακών εξετάσεων, το είδος και τη διάρκεια της αντιβιοτικής αγωγής και την έκβαση των ασθενών. Η παρακολούθηση διήρκησε από την εισαγωγή του ασθενή στη ΜΕΘ μέχρι την έξοδο ή τον θάνατο. Σε ασθενείς με υποψία λοίμωξης πραγματοποιήθηκε λήψη δειγμάτων αίματος καθώς και του άκρου του καθετήρα για καλλιέργεια. Η διάγνωση της CR-BSI, έγινε σύμφωνα με τα κριτήρια του CDC (12).

Το πρωτόκολλο εγκρίθηκε από την Επιστημονική Επιτροπή του νοσοκομείου που πραγματοποιήθηκε η μελέτη.

Το κόστος της αντιβιοτικής αγωγής εκφράστηκε σε συνολικό κόστος σε Ευρο. Η αποτελεσματικότητα της εκπαιδευτικής παρέμβασης εκτιμήθηκε συγκρίνοντας τη συχνότητα της CR-BSI, τη διάρκεια νοσηλείας, τη διάρκεια παραμονής των κεντρικών φλεβικών καθετήρων, τη θνητότητα και το κόστος της αντιβιοτικής αγωγής πριν και μετά την εκπαιδευτική παρέμβαση.

Στατιστική ανάλυση

Οι συνεχείς μεταβλητές εκφράζονται με μέση τιμή \pm σταθερή απόκλιση και οι κατηγορικές μεταβλητές με ποσοστά επί του συνόλου των ασθενών που μελετήθηκαν. Οι συνεχείς μεταβλητές συγκρίθηκαν με την χρήση Man-Whitney U-test και οι κατηγορικές μεταβλητές με τη χρήση Chi-square test. Για τον υπολογισμό της πυκνότητας επίπτωσης και των τιμών P χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό υπόδειγμα

κατανομή Poisson για σπάνια νοσήματα. Στατιστικά σημαντικό επίπεδο θεωρήθηκε το $p < 0,05$.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Συνολικά μελετήθηκαν 169 ασθενείς με συνολική διάρκεια νοσηλείας 4551 ημέρες και διάρκεια παραμονής κεντρικού φλεβικού καθετήρα 3025 ημέρες. Ογδόντα από τους 169 ασθενείς (47,3%) μελετηθήκαν πριν την εκπαιδευτική παρέμβαση, με διάρκεια κεντρικού φλεβικού καθετήρα 1639 ημέρες και 89 ασθενείς (52,6%) μελετήθηκαν μετά την εκπαιδευτική παρέμβαση, με διάρκεια κεντρικού φλεβικού καθετήρα 1386 ημέρες. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών δεν διέφεραν στατιστικά σημαντικά πριν και μετά την παρέμβαση (Πίνακας 1).

Πριν την παρέμβαση αναπτύχθηκαν 26 CR-BSIs. Η επίπτωση και η πυκνότητα επίπτωσης της CR-BSI ήταν 32,5% και 15,9 περιπτώσεις ανά 1000 ημέρες ΚΦΚ, αντίστοιχα. Η συχνότητα χρησιμοποίησης του ΚΦΚ ήταν 97%. Μετά την παρέμβαση αναπτύχθηκαν 17 CR-BSIs. Η επίπτωση και η πυκνότητα επίπτωσης της CR-BSI ήταν 19,1% και 12,3 περιπτώσεις ανά 1000 ημέρες ΚΦΚ, αντίστοιχα. Η συχνότητα χρησιμοποίησης του ΚΦΚ ήταν 96 %. Η επίπτωση της CR-BSI μειώθηκε κατά 34,6,% ($P=0,046$) και η πυκνότητα επίπτωσης κατά 22,6% ($P=0,199$) μετά την παρέμβαση. Σε σχέση με την περίοδο πριν την παρέμβαση, η συνολική μέση διάρκεια νοσηλείας μειώθηκε κατά 4,9 ημέρες μετά την παρέμβαση (23,2%, $P=0,023$), η συνολική μέση διάρκεια παραμονής του ΚΦΚ μειώθηκε κατά 4,9 ημέρες (23,2%, $P=0,041$), η συνολική μέση διάρκεια μηχανικής αναπνοής μειώθηκε κατά 5,9 ημέρες (28,8%, $P=0,006$) και το συνολικό μέσο κόστος των αντιβιοτικών μειώθηκε κατά 1481,36€ (43,9%, $P=0,008$). Επίσης, η παρέμβαση οδήγησε σε σημαντική μείωση της συνολικού κόστους των αντιβιοτικών κατά 101.462,99€ (37,6%). Επειδή το 65 % των περιπτώσεων της CR-BSI μπορεί να προληφθεί, το οικονομικό όφελος για το νοσοκομείο θα ήταν 191.652,31€ αντί 101.462,99€. Οι συχνότητες της αδρής θνητότητας μειώθηκαν σημαντικά μετά την παρέμβαση (28,6%, $P=0,034$) (Πίνακας 2).

Τα συχνότερα βακτήρια που απομονώθηκαν και στις δύο χρονικές περιόδους πριν και μετά την παρέμβαση ήταν οι Gram-negative bacilli (Πίνακας 3). Παρατηρήθηκε μείωση του απόλυτου αριθμού των απομονώσεων του *A. Baumannii* μετά την παρέμβαση.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το CDC προτείνει την εκπαίδευση των εργαζομένων σαν ένα σημαντικό μέσο στα προγράμματα που στοχεύουν στην πρόληψη της CR-BSI (8). Επίσης, πολλές μελέτες (13-18) έχουν δείξει ότι η εκπαίδευση και κατάρτιση των επαγγελματιών υγείας στις πρακτικές σχετικά με τους κεντρικούς φλεβικούς καθετήρες είναι σημαντικά εργαλεία για την μείωση και πρόληψη των CR-BSIs. Εντούτοις τέτοιες μελέτες είναι περιορισμένες στον Ελλαδικό χώρο. Ο σκοπός αυτής της μελέτης ήταν να αξιολογήσει την επίδραση ενός εκπαιδευτικού προγράμματος στις εκβάσεις στη ΜΕΘ.

Η παρούσα μελέτη έδειξε ότι η μείωση της συχνότητας της CR-BSI με κατευθυνόμενες στρατηγικές, μπορεί να μειώσει τη σχετιζόμενη νοσηρότητα, τη θνητότητα και το κόστος των αντιβιοτικών και να βελτιώσει την ασφάλεια των ασθενών στη ΜΕΘ. Το κύριο εύρημα της μελέτης μας ήταν ότι η μείωση της συχνότητας της CR-BSI κατά 34,6%, και της πυκνότητας επίπτωσης κατά 22,6%, οδήγησε σε ένα εκτιμώμενο οικονομικό όφελος για το νοσοκομείο 101.807,12€. Το εύρημα αυτό συμφωνεί με προηγούμενες μελέτες (13) και τονίζει την αναγκαιότητα στήριξης τέτοιων πρωτοβουλιών από τους κλινικούς της ΜΕΘ και τη Διοίκηση του Νοσοκομείου. Σε μια εποχή όπου οι πόροι για την υγεία είναι περιορισμένοι οι Διοικήσεις των Νοσοκομείων πρέπει να ενδιαφέρονται για τη βελτίωση της ποιότητας της φροντίδας υγείας και την μείωση του κόστους. Επειδή το 65 % των περιπτώσεων της CR-BSI μπορεί να προληφθεί (14), το οικονομικό όφελος για το νοσοκομείο θα μπορούσε να ήταν 192.652,31€ αντί 101.462,99€. Επίσης, η δύναμη της εκπαίδευσης αποδείχθηκε σε μια μελέτη κατά την οποία ο Berenholtz et al (17), χρησιμοποιώντας πολύπλευρες παρεμβάσεις μείωσαν τις συχνότητες της CR-BSI από 11,3 ανά 1000 ημέρες καθετήρα σε 0 ανά 1000 ημέρες καθετήρα. Το πρόγραμμα συμπεριέλαβε νοσηλευτές που είχαν την εντολή να σταματούν την εισαγωγή του καθετήρα όταν γίνονταν παραβίαση των κατευθυντήριων οδηγιών. Οι Sherertz et al (15) πραγματοποίησαν μια σειρά μαθημάτων διάρκειας μιας ημέρας για τις πρακτικές ελέγχου λοιμώξεων σε φοιτητές της ιατρικής και γιατρούς που είχαν ολοκληρώσει το πρώτο έτος των μεταπτυχιακών τους σπουδών και πέτυχαν μια μείωση των συχνοτήτων της CR-BSI κατά 28%. Η μείωση αυτή οδήγησε σε ένα οικονομικό όφελος £63000 και μπορούσε να υπερβεί τα £800000. Οι Higuera et al (16), χρησιμοποίησαν εκπαίδευση, έλεγχο διαδικασιών φροντίδας του καθετήρα και ανατροφοδότηση της απόδοσης στο προσωπικό υγείας και πέτυχαν μια μείωση της συχνότητας CR-BSI κατά 50%. Παρόμοια αποτελέσματα (41%) αναφέρθηκαν από

τους Yilmaz et al (11), ενώ καλύτερα αποτελέσματα αναφέρθηκαν από τους Coopersmith et al (18), οι οποίοι πέτυχαν μια μείωση της CR-BSI κατά 66%.

Εντούτοις, θα πρέπει να σημειωθεί ότι στη μελέτη μας οι συχνότητες της CR-BSI παρέμειναν σε υψηλό επίπεδο και μετά την εκπαιδευτική παρέμβαση και είναι υψηλότερες από τις αναφερόμενες συχνότητες του CDC (1,1 περιπτώσεις ανά 1000 ημέρες ΚΦΚ) (4) και παρόμοιες με τις αναφερόμενες συχνότητες των αναπτυσσόμενων χωρών (11,3-23 περιπτώσεις ανά 1000 ημέρες ΚΦΚ) (5). Τα ευρήματα αυτά τονίζουν την εφαρμογή ενός στοχευμένου συνεχούς εκπαιδευτικού προγράμματος, το οποίο αναπτύσσει μια «κουλτούρα πρόληψης» και είναι πιο αποτελεσματικό από την απλή παρέμβαση, οδηγώντας στη διατήρηση της μείωσης των συχνοτήτων των λοιμώξεων και μετά την παρέμβαση στη ΜΕΘ (19). Επίσης, αυτά τα ευρήματα δηλώνουν ότι έμφαση πρέπει να δοθεί στη βελτίωση της απόδοσης με την εφαρμογή των «central line bundles» και την τεκμηρίωση και αναφορά των συχνοτήτων της συμμόρφωσης με όλα τα στοιχεία του «central line bundle», καθώς και στους δείκτες για τη διασφάλιση της ποιότητας και τη βελτίωση της απόδοσης (8). Το Institute for Healthcare Improvement (IHI) προτείνει την εφαρμογή ενός συνόλου τεκμηριωμένων πρακτικών του «central line bundle» για την πρόληψη της CR-BSI και την ασφάλεια των ασθενών με ΚΦΚ (20), η αποτελεσματικότητα του οποίου έχει αποδειχθεί σε πολλές μελέτες (21,22). Το «central line bundle» περιλαμβάνει: Υγιεινή των χεριών, μέγιστους φραγμούς προφύλαξης, αντισηψία του δέρματος με χλωρεξιδίνη, προτίμηση της υποκλειδίου φλέβας για μη εμφυτεύσιμους καθετήρες, καθημερινή εκτίμηση της αναγκαιότητας παραμονής της κεντρικής γραμμής και άμεση απομάκρυνση των μη απαραίτητων κεντρικών γραμμών. Το «central line bundle» πρέπει να συνοδεύεται από ένα checklist εισαγωγής και διατήρησης του καθετήρα (Υπόδειγμα 1).

Ένα άλλο σημαντικό εύρημα της μελέτης μας ήταν ότι η στοχευμένη εκπαιδευτική παρέμβαση μείωσε σημαντικά εκτός από το κόστος των αντιβιοτικών, τη διάρκεια νοσηλείας και τη διάρκεια μηχανικής αναπνοής των ασθενών στη ΜΕΘ. Τα ευρήματα αυτά είναι σημαντικά στην κλινική πρακτική, διότι συμβάλλουν στην αύξηση του ήδη μειωμένου αριθμού των ελεύθερων κρεβατιών της ΜΕΘ στον Ελλαδικό χώρο.

Τέλος, σε συμφωνία με προηγούμενες μελέτες (17) η εκπαιδευτική παρέμβαση οδήγησε σε μείωση της αδρής θνητότητας στη ΜΕΘ. Η αποτελεσματικότητα της εκπαιδευτικής παρέμβασης μπορεί να αποδοθεί σε πολλούς παράγοντες όπως την ενεργό συμμετοχή των γιατρών και των νοσηλευτών, τη χρήση τεκμηριωμένων

εκπαιδευτικών παρεμβάσεων και τη συνεχή παρακολούθηση των πρακτικών νοσηλευτικής φροντίδας της CR-BSI (23). Είναι ενδιαφέρον, ότι αυτή η εκπαιδευτική παρέμβαση που χρησιμοποιήσαμε ήταν σχετικά εύκολο να εφαρμοστεί και δεν χρειάστηκε την αγορά δαπανηρής τεχνολογίας, γεγονός που αποτελεί πολύ σημαντικό παράγοντα για ένα νοσοκομείο των Αθηνών σε περίοδο υψηλής οικονομικής ύφεσης.

Περιορισμοί μελέτης

Παρά την αποτελεσματικότητα της εκπαιδευτικής παρέμβασης που παρατηρήθηκε στις εκβάσεις στη ΜΕΘ, η μελέτη αυτή έχει διάφορους περιορισμούς. Πρώτον, η μελέτη πραγματοποιήθηκε σε ένα νοσοκομείο και τα αποτελέσματα μπορεί να μην είναι εφαρμόσιμα σε άλλα νοσοκομεία. Δεύτερον, ο αριθμός των ασθενών που μελετήθηκε θεωρείται σχετικά μικρός. Τα ευρήματα μας τονίζουν την ανάγκη για πολυκεντρικές μελέτες, εμπλέκοντας μεγαλύτερο αριθμό ασθενών.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Με την εφαρμογή ενός απλού, ελεύθερου-κινδύνου εκπαιδευτικού προγράμματος μειώσαμε τις συχνότητες της CR-BSI κατά 34,6% και την πυκνότητα επίπτωσης κατά 22,6% με αποτέλεσμα ένα οικονομικό όφελος 101.807,12€ από την μείωση του κόστους των αντιβιοτικών. Επειδή το 65% των περιπτώσεων της CR-BSI μπορεί να προληφθεί, το οικονομικό όφελος για το νοσοκομείο θα μπορούσε να ήταν 191.652,31€ αντί 101.462,99€. Το γεγονός αυτό σημαίνει μείωση της κατανάλωσης των αντιβιοτικών που οδήγησε στη μείωση του φόρτου εργασίας του προσωπικού καθώς και ελάττωση των παρενεργειών στους ασθενείς. Επίσης, η μείωση της συνολικής μέσης διάρκειας νοσηλείας κατά 23,2% και της μηχανικής αναπνοής κατά 28,8% αύξησε τον αριθμό των ελεύθερων κρεβατιών στη ΜΕΘ. Για να βελτιωθούν οι εκβάσεις και να μειωθεί το κόστος των αντιβιοτικών για τη θεραπεία των CR-BSIs απαιτείται προσπάθεια πολλών Νοσοκομειακών φορέων η οποία εμπλέκει τους επαγγελματίες υγείας που αποφασίζουν για την είσοδο και αφαίρεση των καθετήρων, το προσωπικό που εισάγει και διατηρεί τους καθετήρες, το προσωπικό ελέγχου λοιμώξεων, τη Διοίκηση και το προσωπικό που κατανέμει τους πόρους. Τέλος, τα αποτελέσματα μας δείχνουν ότι ειδικά σε χώρες με περιορισμένους πόρους, η εκπαίδευση των επαγγελματιών υγείας μπορεί να αποτελέσει ένα σημαντικό μέτρο κόστους- αποτελεσματικότητας. Το μέτρο αυτό είναι ταυτόχρονα ασφαλές για τους ασθενείς κι έχει τη δυνατότητα να πετύχει σημαντικό όφελος στην πρόληψη της CR-BSI.

Πίνακας 1. Δημογραφικά στοιχεία, χαρακτηριστικά εισαγωγής και επεμβατικές τεχνικές ασθενών ΜΕΘ ενηλίκων πριν και μετά την παρέμβαση

Μεταβλητές	Πριν παρέμβαση	Μετά παρέμβαση	P value
Φύλο			
Ανδρας	48 (60%)	56 (62,9%)	
Γυναίκα	32 (40%)	33 (37,1%)	0,697
Ηλικία (έτη)	63,51±17,57	63,81±17,57	0,965
APACHE II εισαγωγής	15,20±4,09	15,16±6,44	0,742
Charson score	2,40±1,46	2,43±1,76	0,929
Προηγούμενη νοσηλεία>2ημέρες	30 (37,5%)	38 (42,7)	0,492
Έναρξη κατάλληλης αγωγής	15 (53,6)	13 (46,4)	0,469
Αιτία εισαγωγής			
Αναπνευστικό νόσημα	37 (41,6%)	44 (55%)	0,081
Νευρολογικό νόσημα	13 (14,6%)	7 (8,8%)	0,239
Επέμβαση κοιλιακής χώρας	14 (15,7%)	8 (10%)	0,269
Καρδιαγγειακό νόσημα	12 (13,5%)	14 (17,5)	0,470
Πολλαπλό τραύμα	14 (15,7%)	7 (8,8)	0,170
Επεμβατικές τεχνικές			
Παρεντερική διατροφή	38 (47,5%)	42 (47,2%)	0,968
Τραχειοστομία	14 (17,5)	14 (15,7)	0,757
Διασωλήνωση θώρακα	5 (6,2)	5 (5,6)	0,862
Αιμοδιάλυση	16 (20)	17 (19,1)	0,883

Πίνακας 2. Επίδραση του εκπαιδευτικού προγράμματος στη συχνότητα και τη θνητότητα της CR-BSI, τη διάρκεια νοσηλείας και μηχανικής αναπνοής και το κόστος των αντιβιοτικών της CR-BSI ασθενών ΜΕΘ ενηλίκων πριν και μετά την παρέμβαση.

Έκβαση	Πριν παρέμβαση	Μετά παρέμβαση	Αλλαγή	Pvalue
CR-BSI	26 (32,5%)	17 (19,1%)	9(34,6%)	0,046
Θάνατος	35 (43,8%)	25 (28,1%)	10 (28,6%)	0,034
Διάρκεια (ημ.) νοσηλείας	20,99±16,20	16,13±13,10	4,9 (23,2%)	0,023
Διάρκεια (ημ.) κεντρικού φλεβικού καθετήρα	20,49±16,56	15,61±13,33	4,9 (23,2%)	0,041
Διάρκεια (ημ.) καθετήρα κύστεως	20,31±16,55	15,30±13,45	5 (24,6%)	0,022
Διάρκεια (ημ.) μηχανικής αναπνοής	20,39±16,27	14,52±16,27	5,9 (28,8%)	0,006
Κόστος αντιβιοτικών (€)	3375,38±4118,42	1894,02±2386,84	1481,36 (43,9%)	0,008

Central Line Checklist

Indication to complete form: To review procedural practices related to insertion, maintenance and removal of central lines including CVP lines, PAC, dialysis access ports, and PICC. *If there is an observed breach of infection control practices, **STOP the line placement immediately and correct the issue.**

<p style="text-align: center; font-size: small;">Patient Label</p> <div style="border: 1px solid black; height: 100px; width: 100%;"></div>	<p>Date: _____</p> <p>Supervising MD: _____ <input type="checkbox"/> Present <input type="checkbox"/> Not present</p> <p>Procedure Clinician: _____ <input type="checkbox"/> Privileged <input type="checkbox"/> Not Privileged</p> <p>Procedure RN: _____ <input type="checkbox"/> Present <input type="checkbox"/> Not present</p> <p>Inserted in: <input type="checkbox"/> ED <input type="checkbox"/> Unit _____ <input type="checkbox"/> OR <input type="checkbox"/> IR <input type="checkbox"/> MICU <input type="checkbox"/> SICU <input type="checkbox"/> M/SICU <input type="checkbox"/> NSICU <input type="checkbox"/> CCU Bed #: _____</p>
<p>Type of catheter: <input type="checkbox"/> Central Line <input type="checkbox"/> Pulmonary artery <input type="checkbox"/> Dialysis Catheter <input type="checkbox"/> PICC line <input type="checkbox"/> Other: _____</p> <p>Does the patient currently have a CVAD in place? <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No</p> <p>Was the procedure... <input type="checkbox"/> Elective <input type="checkbox"/> Emergent <input type="checkbox"/> Re-wire</p> <p>Insertion site: <input type="checkbox"/> Femoral <input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> L Reason: _____ <input type="checkbox"/> Jugular <input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> L <input type="checkbox"/> Subclavian <input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> L <input type="checkbox"/> Cephalic <input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> L <input type="checkbox"/> Basilic <input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> L <input type="checkbox"/> Brachial <input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> L <input type="checkbox"/> Other: _____</p> <p>Consent Documented? # of catheters used to complete the insertion _____ # of attempts to insert this line _____ <input type="checkbox"/> Yes Indications to place the line: _____</p>	
SAFE PRACTICES	
YES NO	
<p>Before Procedure, assuming a non-emergent situation, did the team...</p> <p>1. Perform a timeout & complete the time out form: Right patient, Right site, Right procedure? <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>2. Wash hands for 20 seconds as required? <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>	
<p>During the procedure:</p> <p>1. Did procedure physician follow maximum sterile precautions? Did assisting physician follow maximum sterile precautions? - Hand washing, sterile gloves, gown, hat, large drape & mask during catheter insertion <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>2. Was the sterile field maintained? <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>3. Was the site prepped with Chloraprep / Chlorhexidine? <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>4. Was ultrasound used? <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>5. Did all observing staff in the room wear a mask & cap? <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>	
<p>After the procedure:</p> <p>1. Was sterile technique maintained when applying dressing? <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>2. Was dressing labeled with date and time? <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>3. Were there any immediate complications? List: _____ <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>4. Was hand-washing done post-procedure? 20 seconds is required <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>5. Was catheter or guidewire completely removed, inspected & counted? <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>6. Was the Biopatch applied properly? <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>7. Was the x-ray reviewed? <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>8. Was the line insertion documented? <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>	
<p>Comments:</p> <div style="border: 1px solid black; height: 100px; width: 100%;"></div>	

Signature of Procedure clinician / print or stamp name & date

Signature of Procedure RN (if present) / print name & date

Ver. 1-2010

* Elements of the checklist in bold constitute the **Central Line Bundle**

CCLW: Office of Healthcare Improvement

Υπόδειγμα 1. Checklist εισαγωγής κεντρικής γραμμής

Πίνακας 3. Παθογόνα που απομονώθηκαν από τους ασθενείς με CR-BSI

Gram-positive bacilli	Πριν παρέμβαση N= 26	Μετά παρέμβαση N =17
Gram-positive bacilli	5 (19,2%)	3 (17,6)
Enterococcus spp	4	1
Coagulase-negative Staphylococcus	1	2
Gram-negative bacilli	21 (80,8)	14 (82,4%)
A. baumannii	9	6
K. pneumoniae	4	5
P. aeruginosa	1	2
A. baumannii+ K. pneumoniae	3	1
Enterobacter cloacae	1	-
Providencia st	3	-

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Mermel LA. Prevention of intravascular catheter-related infections. *Ann Intern Med* 2000;132(4): 391-402.
2. Coello R, Charlett A, Ward V. Device-related sources of bacteraemia in English hospitals. Opportunities for the prevention of hospital-acquired bacteraemia. *J Hosp Infect* 2003; 53(1): 46-57.
3. Van der Kooi TI, de Boer AS, Mannien J. Incidence and risk factors of device-associated infections and associated mortality at the intensive care in the Dutch surveillance system. *Intensive Care Med* 2007; 33(2): 271-378.
4. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, et al. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis* 2004; 39(3): 309-317.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Vital Signs: Central line-associated Bloodstream infections-United States, 2001, 2008 and 2009. *MMWR* 2011; 60(8): 243-247.
6. Maki DG, Kluger DM, Crnich CJ. The risk of bloodstream infection in adults with different intravascular devices: a systematic review of 200 published prospective studies. *Mayo Clin Proc.* 2006; 81(9): 1159-1171.
7. Pittet D, Tarara D, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infection in critically ill patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA.* 1994; 271(20): 1598-1601.

8. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for prevention of intravascular catheter related infections. 2011. <http://www.cdc.gov/hicpac/guidelinemethod/guidelinemethod.html>. (Accessed 27 June 2012).
9. Pronovost P, Needham D, Berenholtz S, et al. An intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU. *N Engl J Med*. 2006; 355(26): 2725-2732.
10. Pronovost PJ, Goeschel CA, Wachter RM. The wisdom and justice of not paying for "preventable complications". *JAMA*. 2008; 299(18): 2197-2199.
11. Yilmaz G, Caylan R, Aydin K, et al. Effect of education on the rate of and the understanding of risk factors for intravascular catheter-related infections. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007; 28(6): 689-694.
12. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of healthcare-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control* 2008; 3: 309-332.
13. Warren DK, Zack JE, Mayfield JL, et al. The effect of an education program on the incidence of central venous catheter-associated bloodstream infection in a medical ICU. *Chest* 2004;126(5):1612-1618.
14. Umscheid C, Mitchell M, Doshi J, et al. Estimating the proportion of Healthcare-associated infections are reasonably preventable and the related mortality and costs. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2011; 32(2): 101-114.
15. Berenholtz SM, Pronovost PJ, Lipsett PA. Eliminating catheter related bloodstream infection in the intensive care unit. *Crit care Med* 2004; 32: 2014-2020.
16. Sherertz RJ, Ely EW, Westbrook DM. Education of Physicians in training can decrease the risk for vascular catheter infection. *Ann Intern Med* 2000; 132: 641-648.
17. Higuera F, Rosenthal V, Duarte P, et al. The effect of process control on the incidence of central venous catheter associated bloodstream infections and mortality in intensive care units in Mexico. *Crit Care Med* 2005; 33(9): 2022-2027.
18. Coopersmith CM, Rebmann TL, Zack JE, et al. Effect of an education program on decreasing catheter- related bloodstream infections in the surgical intensive care units. *Crit Care Med* 2002; 30(1): 59-64.

19. Lobo R, Levin A, Oliveira M, et al. Evaluation of interventions to reduce catheter associated blood stream infection: continuous tailored education versus one basic lecture. *Am J Infect Control* 2010; 38: 440-448.
20. Institute for Healthcare Improvement. Implement the ventilator bundle Available from: <http://www.ihl.org/ihl/Topics/Critical/Intensive Care/Changes/Implementthe VentilatorBundle.htm>. Accessed April 2012.
21. Kim J, Holton P, Vigen C. Reduction of catheter-related bloodstream infections through the use of a central venous line bundle: Epidemiologic and economic consequences. *Am J Infect Control* 2011; 39: 640-646.
22. Mcpeake, J, Cantwell S, Booth M, et al. Central line insertion bundle: experiences and challenges in an adult ICU. *Nursing in critical care. Nursing in Critical Care* 2012; 17(3): 123-129.
23. Apisarnthanarak A, Pinitchai U, Thongphubeth K, et al. Effectiveness of an educational program to reduce ventilator-associated pneumonia in a tertiary care center in Thailand: A 4-year study. *CID* 2007, 45: 705-711.

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

ΜΟΡΙΑΚΗ ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΤΩΝ ΚΑΚΟΗΘΩΝ ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΩΝ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΩΝ ΤΟΥ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ

Dr. Μ Μ Βασλαματζής

Διευθυντής Ογκολογικού Τμήματος, Γ.Ν.Α. «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ»

Στοιχεία επικοινωνίας:

Τηλ.: 2132041824

E-mail: michaelvaslamatzis@gmail.com

SUMMARY

VASLAMATZIS MM. *Molecular biology and genetics of the pancreatic neuroendocrine tumours.* Pancreatic neuroendocrine tumours (PETs) are the second most frequent pancreatic neoplasms. Their poor chemosensitivity, high rate of metastatic disease and relatively long survival make PETs an ideal field to be explored for novel therapies based on specific molecular changes. PETs are generally sporadic but can also arise within hereditary syndromes, such as multiple endocrine neoplasia type 1, von Hippel–Lindau, neurofibromatosis type 1 and tuberous sclerosis complex, which represent a model for sporadic cases too. Among allelic imbalances, main genomic changes involve gain of 17q, 7q and 20q and loss of 11q, 6q and 11p, which identify regions of putative candidate oncogenes or tumour suppressor genes (TSGs), respectively, sometimes with potential prognostic significance. Overexpression of Src-like kinases and cyclin D1 (CCND1) oncogene has been described. As for TSGs, P53 (TP53), DPC4/SMAD4 and RB (RB1) are not implicated in PET tumorigenesis, while for p16INK4a (CDKN2A), TIMP3, RASSF1A and hMLH1, more data are available, suggesting a role for methylation as a silencing mechanism. In the last decade, gene expression profile studies, analysis of microRNAs and, more recently, large-scale mutational analysis have highlighted commonly altered molecular pathways in the pathology of PETs. The roles of the mammalian target of rapamycin pathway, and its connection with Src kinases, and the activity of a number of tyrosine kinase receptors seem to be pivotal, as confirmed by the results of recent clinical trials with targeting agents. Mutations of DAXX and ATRX are common and related to altered telomeres but not to prognosis. **Nosokomiaka Chronika, 75, 89-117, 2013.**

Key words: *Pancreatic neuroendocrine tumours (PETs), sporadic, hereditary syndromes, multiple endocrine neoplasia type 1, von Hippel–Lindau, neurofibromatosis type 1, tuberous sclerosis complex, genomic changes, targeted treatment.*

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι παγκρεατικοί νευροενδοκρινικοί όγκοι [Pancreatic neuroendocrine tumours (PETs)] αποτελούν τα δεύτερα σε συχνότητα καρκινώματα του παγκρέατος. Έχουν μικρή χημειοευαισθησία, υψηλά ποσοστά μεταστατικής νόσου και σχετικώς μακρές επιβιώσεις. Τα δεδομένα αυτά καθιστούν τους PETs ιδεατό πεδίο δοκιμών νέων θεραπειών με βάση τις μοριακές τους ιδιαιτερότητες. Τα PETs είναι συνήθως σποραδικά, αλλά μπορεί να διαγιγνώσκονται σε πλαίσια κληρονομικών συνδρόμων, όπως του MEN 1, του von Hippel–Lindau, της νευροϊνωμάτωσης τύπου 1 και του συμπλέγματος της οζώδους σκληρύνσεως (tuberous sclerosis complex). Μεταξύ των διαταραχών των αλληλίων, οι κυριότερες γενετικές διαταραχές περιλαμβάνουν αυξήσεις των χρωμοσωμικών τμημάτων των 17q, 7q και 20q και απώλειες των 11q, 6q και 11p. Έχει αποδειχθεί ότι οι συγκεκριμένες περιοχές περιλαμβάνουν ογκογονίδια ή ογκοκατασταλτικά γονίδια, αντιστοίχως, με προγνωστική σημασία. Ενίοτε, σε ασθενείς με το σύνδρομο παρατηρείται υπερέκφραση ογκογονιδίων τύπου κινάσων Src-like και κυκλίνης D1 [(cyclin D1) CCND1]. Από τα ογκοκατασταλτικά γονίδια, η P53 (TP53), η DPC4/SMAD4 και το γονίδιο του ρετινοβλατώματος [RB (RB1)] δεν φαίνεται να εμπλέκονται στην ογκογένεση των PET's, ενώ πολλά δεδομένα ενισχύουν την υπόθεση ότι τα p16INK4a (CDKN2A), TIMP3, RASSF1A και hMLH1 έχουν ρόλο στην μεθυλίωση των γονιδίων. Στην τελευταία δεκαετία μελέτες γονιδιακής εκφράσεως, αναλύσεις του microRNAs και, πρόσφατα, λεπτομερείς αναλύσεις μεταλλάξεων, έχουν φωτίσει σε μεγάλο βαθμό τις μοριακές οδούς στην παθολογία των PETs. Οι ρόλοι των οδών των mammalian target of rapamycin, η σύνδεσή τους με τις Src κινάσες και η δραστικότητα ενός αριθμού υποδοχέων της τυροσινικής κινάσης, φαίνεται ότι θα καθορίσουν τα αποτελέσματα από μελλοντικές μελέτες με στοχεύοντες παράγοντες. Οι μεταλλάξεις των DAXX και ATRX είναι συνήθεις, συνδέονται με διαταραχές των τελομερών, αλλά όχι με την πρόοδο της νόσου.

Νοσοκομειακά Χρονικά, 75, 89-117, 2013.

Λέξεις κλειδιά: παγκρεατικοί νευροενδοκρινικοί όγκοι, σποραδικοί, κληρονομικά σύνδρομα, MEN-1, σύνδρομο von Hippel–Lindau, νευροϊνωμάτωση τύπου 1, σύμπλεγμα οζώδους σκληρύνσεως, γονιδιακές διαταραχές, στοχεύουσες θεραπείες.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι PETs συνιστούν μόνον το 1%-3% όλων των παγκρεατικών νεοπλασμάτων. Η συχνότητα εντούτοις μπορεί να φτάνει στο 10%, εάν υπολογισθεί η σχετικώς αθώα κλινική πορεία πολλών εκ των νεοπλασμάτων της ομάδας και η συνεπεία αυτής υποδιάγνωση της νόσου (1, 2, 3). Οι PETs διακρίνονται σε λειτουργικούς και μη λειτουργικούς όγκους με βάση χαρακτηριστικά κλινικά σύνδρομα, οφειλόμενα σε σύνθεση και έκκριση ειδικών ορμονών. Οι μη λειτουργικοί PETs αποτελούν περίπου το 50% του συνόλου των PETs. Τα ινσουλινώματα και τα γαστρινώματα συνιστούν περίπου το 50% των λειτουργικών PETs. Οι PETs γενικώς εμφανίζουν ποικίλη κακοήθη δυνητικότητα: το 90% των ινσουλινωμάτων είναι καλοήθη, ενώ το 60% των υπολοίπων λειτουργικών και μη λειτουργικών PETs έχουν κακοήθη χαρακτηριστικά (4). Εντούτοις η πρόγνωση των PETs είναι ιδιαίτερα ετερογενής, εξαρτώμενη από το στάδιο και τον βαθμό κακοήθειας της νόσου, σύμφωνα με τα νυν αποδεκτά κριτήρια (5). Η κλινική αντιμετώπιση των PETs ποικίλλει, εξαρτώμενη από το είδος και την έκταση των μεταστάσεων κατά την διάγνωση της νόσου (6).

Τελευταίες εξελίξεις στην ιστολογική και γενετική μελέτη ασθενών με κληρονομικά σύνδρομα που εμφανίζουν PETs, βοήθησαν στην καλύτερη κατανόηση της ιστογένεσης, της μοριακής γενετικής και των κύριων ογκογενετικών οδών των όγκων αυτών. Έτσι έγινε σαφώς κατανοητό ότι, τουλάχιστον ορισμένοι PETs, παρά την αξιοσημείωτη μορφολογική ομοιότητα με παγκρεατικά νησιδιώματα, προέρχονται από τα πολυδύναμα κύτταρα του παγκρεατικού εξωκρινούς συστήματος(εκ των πόρων και των αδενίων). Η συνεχιζόμενη πρόοδος στο πεδίο της μοριακής γενετικής, πρόσφερε χρήσιμες πληροφορίες για τα εμπλεκόμενα γονίδια, τις αναδιατάξεις τους και τις πιθανές λειτουργίες τους, που μας βοήθησαν στην καλύτερη κατανόηση των κληρονομούμενων συνδρόμων, τα οποία χαρακτηρίζονται από ανάπτυξη PETs. Είναι ενδιαφέρον ότι και τα τέσσερα κληρονομούμενα σύνδρομα με PETs μεταβιβάζονται με χαρακτηριστικά επικρατούντων αυτοσωμικών νοσημάτων, με μεταλλάξεις της γενετικής σειράς που οδηγούν σε ανενεργοποίηση ογκοκατασταλτικών γονιδίων. Εντούτοις, έχει παρατηρηθεί ότι μια υποομάδα σποραδικών PETs εμφανίζει άλλοτε άλλες απώλειες χρωμοσωμικών τμημάτων ή ανενεργοποίηση ογκοκατασταλτικών γονιδίων στα σωματικά τους κύτταρα, αντίστοιχες όσων συμβαίνουν στα κληρονομικά

σύνδρομα με PETs. Επί πλέον των σύγχρονων (αλλά ήδη κλασσικών) απεικονιστικών εξετάσεων (ελικοειδής CT, MRI και υπερηχογράφημα με χρήση σκιαγραφικού), η εξέταση SPECT (somatostatin receptor CT/single-photon emission CT) και το ενδοσκοπικό και το διεγχειρητικό υπερηχογράφημα, έχουν σημαντικότερο ρόλο στην ανίχνευση των όγκων και την ακριβέστερη, κατά το δυνατόν, εντόπισή τους. Ενώ η ριζική εγχείρηση αποτελεί την θεραπεία εκλογής σε όγκους χαμηλού σταδίου για συμπτωματικούς ασθενείς ή για ασθενείς με προχωρημένη νόσο, έχει αναπτυχθεί ήδη φάσμα θεραπευτικών δυνατοτήτων στις οποίες περιλαμβάνονται τα ανάλογα της σωματοστατίνης και οι μικρομοριακοί αναστολείς της τυροσινικής κινάσης (small-molecule tyrosine kinase inhibitors). Η παρακολούθηση των ασθενών, πέραν της λεπτομερούς περιοδικής εξέτάσής τους, γίνεται ήδη με βάση πολυκεντρικά πρωτόκολλα και καθοδηγούμενη χρήση των νεώτερων απεικονιστικών τεχνικών.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ, ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΚΑΙ ΦΥΣΙΚΗ ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΩΝ PETs

Τα νοσήματα αυτά συνηθέστερα εμφανίζονται στην 4^η και 5^η δεκαετία της ζωής και προσβάλλουν λίγο συχνότερα γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες (7). Σε μη επιλεγμένες νεκροτομές η συχνότητα των PETs είναι περίπου 1.6%, αλλά φτάνει στο 10% εάν το σύνολο του παγκρέατος εξετάζεται μακροσκοπικά πολύ προσεκτικά και ακολουθεί μικροσκοπική εξέταση (8). Τα τελευταία 30 χρόνια παρατηρήθηκε αύξηση στην διάγνωση των PETs που οφείλεται στην βελτίωση των απεικονιστικών τεχνολογιών και τεχνικών (9). Όπως ήδη αναφέρθηκε οι PETs διακρίνονται σε λειτουργικούς και μη, σε σχέση με την παρουσία ή απουσία συμπτωμάτων σχετιζόμενων με ενδογενή ορμονική έκκριση. Λειτουργικοί PETs, όπως τα ισουλινώματα, τα γαστρινώματα, τα γλουκαγονώματα, τα βιπώματα [vasoactive intestinal peptide tumours (VIPomas)] και τα σωματοστατινώματα, παρουσιάζονται με συμπτώματα που οφείλονται σε υπερέκκριση ορμονών και για τον λόγο αυτόν, συνήθως οι όγκοι διαγιγνώσκονται έχοντας μικρό μέγεθος (Πίνακας 1). Οι μη λειτουργικοί PETs κατά την διάγνωση έχουν συνήθως μεγαλύτερο μέγεθος, στην πλειονότητά τους είναι ασυμπτωματικοί και όταν εμφανίζονται με συμπτώματα αυτά συνήθως οφείλονται σε εκτεταμένες μεταστάσεις (10). Μολονότι οι μη λειτουργικοί PETs δεν επάγουν κλινικά συμπτώματα από υπερβολική παραγωγή ορμονών, είναι πιθανόν να παράγουν και να εκκρίνουν ουσίες πρόδρομες ορμονών, οι οποίες είτε είναι ελάχιστες σε ποσότητα ώστε να έχουν κλινική σημαντικότητα είτε είναι αδρανείς. Η σχετική συχνότητα των υποομάδων των PETs σε χειρουργικές ή μη χειρουργικές μελέτες ποικίλλει, αλλά σε πρόσφατες σειρές φαίνεται να είναι κατά φθίνουσα

συχνότητα: Μη λειτουργικοί όγκοι, ινσουλινώματα, γαστρινώματα, γλουκαγονώματα, βιπώματα, σωματοστατινώματα (2). Περισσότερο από το 90% των ινσουλινωμάτων εντοπίζονται στο πάγκρεας, συνηθέστερα στην κεφαλή, λιγότερο συχνά στο σώμα και σπανιότερα στην ουρά. Περίπου το 80% των σποραδικών γαστρινωμάτων βρίσκεται στο λεγόμενο τρίγωνο των γαστρινωμάτων, το οποίο ορίζεται προς τα άνω από την συμβολή του κυστικού με τον κοινό ηπατικό πόρο, προς τα εμπρός από το τμήμα μεταπτώσεως της 2^{ης} στην 3^η μοίρα του δωδεκαδακτύλου και προς τα έσω από την συμβολή κεφαλής και σώματος του παγκρέατος (7).

Το βιολογικό profile και το πρότυπο αυξήσεως ενός εκάστου των υποτύπων των PETs φαίνεται ανεξάρτητο της κλινικής ταξινόμησης. Το 2004, η World Health Organization προχώρησε σε κλινικοπαθολογοανατομική ταξινόμηση των PETs (Πίνακας 2).

Οι περισσότεροι PETNs είναι σποραδικοί (90%). Εντούτοις μπορεί να ανιχνεύονται στα πλαίσια ενός των παρακάτω κληρονομικών συνδρόμων: Πολλαπλής Ενδοκρινικής Νεοπλασίας τύπου 1, (MEN-1), νόσου του von Hippel-Lindau, συνδρόμου του von Hippel-Lindau (VHL) και συμπλέγματος της οζώδους σκληρύνσεως (TSC). Όλα τα σύνδρομα αυτά μεταβιβάζονται με αυτοσωματικά επικρατούντα χαρακτηριστικά και οφείλονται σε ειδικές μεταλλάξεις συγκεκριμένων γονιδίων (MEN, VHL, NF-1 και TSC1/2), τα οποία λειτουργούν ως ογκοκατασταλτικά γονίδια (11). Σε αντίθεση με το αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος στο οποίο η 5ετής επιβίωση είναι < 5%, οι PETs έχουν συνολικά πολύ καλύτερη έκβαση. Επί ριζικά εξαιρεσίμης νόσου η συνολική διάμεση επιβίωση είναι 7 χρόνια, ενώ επί απουσίας μεταστάσεων, η συνολική διάμεση επιβίωση είναι 5 χρόνια (12).

ΚΛΗΡΟΝΟΜΟΥΜΕΝΟΙ PETs

Σημαντικό τμήμα των PETs εντάσσεται σε γενετικά σύνδρομα. Η κατανόηση της παθολογίας αυτών βοήθησε για τον καθορισμό προτύπου μελέτης των σποραδικών περιπτώσεων. Κληρονομικά σύνδρομα με PETs δίνονται στον Πίνακα 3 (3, 11).

ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΚΟΙ ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΟΙ ΟΓΚΟΙ (PETs) – ΙΣΤΟΓΕΝΕΣΗ ΚΑΙ ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΑ

Οι PETs εκτιμάται ότι προέρχονται από τα αρχέγονα προγονικά κύτταρα (immature stem cells) του νευροενδοκρινικού συστήματος και αναφέρονται ως APUD κύτταρα (amine precursor uptake and decarboxylation cells) (13), μολονότι πρόσφατες μελέτες ενισχύουν την υπόθεση εξωκρινούς συμμετοχής για ορισμένους

τουλάχιστον PETs. Σε ιστολογικό επίπεδο εντούτοις οι PETs είναι παρόμοιοι με ενδοκρινείς όγκους προερχόμενους από άλλες πρωτοπαθείς εστίες. Το πρότυπο της ενδοογκικής αυξήσεως είναι συμπαγές, δοκιδώδες, με καρκινωμάτωδεις βλάστες, κυψελιδοκιδώδες ή/ και με αδενικούς σχηματισμούς (14, 15). Τα νεοπλασματικά κύτταρα έχουν μονότονη μορφολογία με στικτή χρωματίνη και το κυτταρόπλασμα ποικίλλει από ωχρό, έως αρκετά ηωσινοφιλικό. Με ανοσοϊστοχημική χρώση, σε > 95% των όγκων αποδεικνύεται θετικότητα στην chromogranin ή/και την synaptophysin – συνήθως εντονότερα στην τελευταία. Με εξαίρεση τα ισουλινώματα στα οποία αναδεικνύονται εναποθέσεις αμυλοειδούς και τα πέριξ του φύματος του Vater στο δωδεκαδάκτυλο σωματοστατινώματα που περιλαμβάνουν φαμμώδη σωμάτια (psammoma bodies), η ιστολογική εικόνα στο σύνολο σχεδόν των περιπτώσεων δεν μπορεί να διακρίνει την λειτουργική κατάσταση των όγκων (2). Οι ιστολογικές αλλαγές εντός των όγκων εκτιμώνται ως εκφυλιστική διαδικασία. Σε μελέτη ελέγχου γενικώς κυστικών διαταραχών στο πάγκρεας, κυστικά PETs, αποδείχθηκαν στο 1.5% του συνόλου (16). Ασβετώσεις και οστική μεταπλασία παρατηρείται ενίοτε σε PETs (17).

ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΠΟΛΛΑΠΛΗΣ ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΗΣ ΝΕΟΠΛΑΣΙΑΣ ΤΥΠΟΥ 1

(Multiple endocrine neoplasia type 1)

Το συχνότερα κληρονομούμενο σύνδρομο που συνδυάζεται με PETs είναι το σύνδρομο πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας τύπου 1 (MEN1). Είναι κατάσταση κληρονομούμενη με αυτοσωματικά επικρατούντα χαρακτηριστικά, με συχνότητα 1:20 000 – 1:40 000 η οποία κλινικά περιλαμβάνει την παρουσία 2 ή περισσότερων από: γαστρεντεροπαγκρεατικούς νευροενδοκρινικούς όγκους, αδένωμα των παραθυρεοειδών και υπερπλασία ή/ και αδένωμα του προσθίου λοβού της υποφύσεως, με άλλες παράλληλα νεοπλασματικές βλάβες αλλαχού και κυρίως στον φλοιό των επινεφριδίων και τους πνεύμονες. Επί πλέον ποικίλοι σπάνιοι όγκοι μπορεί να παρατηρηθούν στο δέρμα, στο Κ.Ν.Σ. και στους μαλακούς ιστούς, όπως το αγγειοϊνώμα και το κολλαγόνωμα (18, 19). Περίπου το 10% των PETs παρατηρούνται στα πλαίσια συνδρόμου MEN1, το οποίο είναι αποτέλεσμα ανενεργούς μεταλλάξεως του TSG ογκοκατασταλτικού γονιδίου (tumor suppressor gene) που εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 11q13 (20). Δέκα είναι τα ουσιώδη εξώνια που συνιστούν το MEN1 γονίδιο, η αντίστοιχη πρωτεΐνη του οποίου ονομάζεται MENIN κι έχει πιθανότατα ογκοκατασταλτικές ιδιότητες. Η MENIN είναι πυρηνική πρωτεΐνη η οποία έχει ρυθμιστική δράση στον κυτταρικό κύκλο, ελέγχοντας την

κυτταρική αύξηση και διαφοροποίηση κατά την διάρκεια της εμβρυογενέσεως και την μετά την γέννηση ζωή. Η MENIN αλληλεπιδρά με αρκετές πρωτεΐνες οι οποίες εμπλέκονται στην μεταγραφή και τον διπλασιασμό του DNA, στην μίτωση, την απόπτωση, την ακεραιότητα του γονιδιώματος, την σηματοδότηση της κυτταρικής αυξήσεως και την οργάνωση του εξωκυτταρικού υλικού. Η MENIN δεσμεύεται και ενεργοποιεί την πρωτεΐνη-1 του μεταγραφικού παράγοντα JunD και του νευρωνικού παράγοντα (neuroal factor) kB(NF-kB), αναστέλλοντας την μεταγραφή που επάγουν οι παράγοντες αυτοί (21). Εκτός αυτών η MENIN προωθεί και διαφορετικές λειτουργίες όπως την ανενεργοποίηση των μεταγραφικών παραγόντων σε επίπεδο πυρήνα JUND και SMAD3 (Drosophila homologue protein 3), την τροποποίηση των αναστολέων του κυτταρικού κύκλου που αυξάνουν τις λειτουργίες των p27KIP1 και p18INK4c και την αλληλεπίδραση με τον μηχανισμό επιδιορθώσεως του DNA. Τελικό αποτέλεσμα όλων αυτών είναι ο αρνητικός έλεγχος του κυτταρικού κύκλου (22). Η πρόσφατη ταυτοποίηση της κρυσταλλικής δομής της MENIN επέτρεψε και την ακριβή περιγραφή των αλληλεπιδράσεών της με τα γονίδια JUND και MLL (23).

Το φάσμα των μεταλλάξεων στο σύνδρομο MEN1 είναι ευρύτατο και περιλαμβάνει περίπου 1300 διαφορετικές μεταλλάξεις της γενετικής σειράς, από τις οποίες το 10–12% παρατηρούνται και επί απουσίας οικογενειακού ιστορικού. Κατά πόσον οι μεταλλάξεις αυτές οδηγούν σε εμφάνιση κακοήθους νεοπλασματος δεν είναι απολύτως σαφές και σε ορισμένες περιπτώσεις ο ακριβής ρόλος της MENIN ως ογκοκατασταλτικής πρωτεΐνης είναι αμφισβητούμενος (24).

Η χαρτογράφηση των γονιδίων σε ασθενείς με MEN1 δείχνει απώλεια της ετεροζυγωτίας [loss of heterozygosity (LOH)] στο 50% των περιπτώσεων, υποστηρίζοντας την καρκινογένεση με τον τυπικό μηχανισμό των δύο επαλλήλων βημάτων που πρότεινε ο Knudson. Η LOH σε ασθενείς με MEN1 και άλλες σωματικές μεταλλάξεις σε wild-type αλληλία δρα ως το απαραίτητο δεύτερο βήμα για την νεοπλασματική εξαλλαγή, μετά το πρώτο γεγονός που συνίσταται στην μετάλλαξη στην γενετική σειρά. Οι ασθενείς με PET και σύνδρομο MEN1 δεν έχουν κλινικές διαφορές σε σχέση με τους ασθενείς με σποραδική νόσο, εκτός του ότι εμφανίζουν την νόσο σε νεαρότερες ηλικίες και υποτροπιάζουν συχνότερα τοπικοπεριοχικά. Τυπικά οι ασθενείς με σύνδρομο MEN-1 παρουσιάζονται με υπερπαραθυρεοειδισμό στην τρίτη 10ετία της ζωής τους, αναπτύσσουν κλινική συμπτωματολογία PETs μεταξύ των ηλικιών 35 - 50 ετών στο 20 – 70% των περιπτώσεων και πεθαίνουν από την νόσο. Τα νεοπλασμάτα είναι μη λειτουργικά [non-functioning (NF)] - PETs σε περίπου 80% των περιπτώσεων, γαστρινώματα στο

54%, ινσουλινώματα στο 15–20%, γλουκαγονώματα στο 3% και σπανίως VIPomas ή GRFomas. Σύνδρομο MEN-1 διαγιγνώσκεται στο 20% – 25% του συνόλου των ασθενών με γαστρινώματα και στο 4% των ασθενών με ινσουλινώματα. Σε μεγάλη νεκροτομική σειρά στα τέλη της δεκαετίας του 1990, βρέθηκε ότι σχεδόν όλοι οι ασθενείς με σύνδρομο MEN-1 είχαν μη λειτουργικούς PETs και το εύρημα επιβεβαιώθηκε επανειλημμένα τα επόμενα χρόνια. Όγκοι NF-PETs βρίσκονται μικροσκοπικά στο 80–100% των ασθενών με σύνδρομο MEN1, από τους οποίους συμπτωματολογία έχουν < 15% των ασθενών (2, 24, 25). Συνολικά περίπου το 10% των PETs συνοδεύονται από MEN-1. Οι παγκρεατικοί όγκοι που συνοδεύονται από σύνδρομο MEN-1, συνηθέστατα είναι πολλαπλοί, εμφανιζόμενοι ως πολλά παγκρεατικά μικροαδενώματα (διαμέτρου $\leq 5\text{mm}$) και εκτεταμένοι (24, 26).

Περίπου το 20–60% των ασθενών με MEN1 έχουν σύνδρομο Zollinger–Ellison, με τα γαστρινώματα να εμφανίζονται συχνότερα στο 12/λο σε σχέση με το πάγκρεας (20). Εκτός του 10% που εμφανίζονται με τυπικό σύνδρομο MEN1, μεγάλη εκατοστιαία αναλογία σποραδικών PETs εμφανίζουν μοριακές ανωμαλίες στο γονίδιο MEN1 ή στην λειτουργία του, γεγονός που ενισχύει τον κριτικό ρόλο του στην παθογένεια της νόσου. Μετάλλαξη του MEN1 και απώλεια των αλληλίων του χρωμοσώματος 11q, συνιστούν την συνηθέστερη γενετική διαταραχή κυρίως επί NF-PETs (27). Μεταλλάξεις του MEN1 βρίσκονται στο 30% των σποραδικών NF-PETs, στο 7% των ινσουλινωμάτων, στο 36% των γαστρινωμάτων, στο 67% των γλουκαγονωμάτων και στο 44% των VIPomas (28). Σε πρόσφατη δημοσίευση, αναφέρονται 44% ανενεργείς μεταλλάξεις του γονιδίου MEN1 σε σειρά με σποραδικά PETs (29).

Επί πλέον απώλειες στο τμήμα q13 του χρωμοσώματος 11 (11q13) ή/και των άπω τμημάτων των μακρών σκελών του χρωμοσώματος 11, παρατηρούνται στο 38.6% σε NF-PETs και περίπου 15–20% σε γαστρινώματα και ινσουλινώματα (30). Σε άλλη σειρά με 169 σποραδικά PETs μελετήθηκαν οι μεταλλάξεις του MEN1 με ανοσοϊστοχημεία και western blot ανάλυση. Βρέθηκε ότι το 25% του πληθυσμού είχε σωματικές μεταλλάξεις του MEN1 (31).

ΣΥΝΔΡΟΜΟ VON HIPPEL–LINDAU

Κληρονομείται με επικρατούντα αυτοσωματικά χαρακτηριστικά και έχει συχνότητα 1:50.000 περίπου. Η διάγνωση του συνδρόμου ταυτοποιείται επί υπέρξεως τουλάχιστον ενός εκ των: φαιοχρωμοκυττώματος, νεφροκυτταρικού καρκινώματος, αιμαγγειοβλαστώματος του χοριοειδούς ή της παρεγκεφαλίδος και

λιγότερο συχνά άλλων βλαβών, ενίοτε κακοήθων, σε ποικίλλα όργανα μεταξύ των οποίων το πάγκρεας. Παγκρεατικές βλάβες μπορεί να παρατηρηθούν σε ποσοστά 20–75% σε ασθενείς με σύνδρομο von Hippel–Lindau (VHL). Οι συνηθέστερα παρατηρούμενες παγκρεατικές βλάβες είναι αληθείς κύστεις, ακολουθούμενες από κυσταδενώματα (12%), PETs (10–17%), αιμαγγειοβλαστώματα και αδеноκαρκινώματα σε ποσοστά < 1%, για εκάστη των δύο νοσολογικών οντοτήτων (32, 33, 34). Το γονίδιο VHL είναι ογκοκατασταλτικό γονίδιο το οποίο περιλαμβάνει τρία εξόνια και εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 3p25–26. Κωδικοποιεί δύο πρωτεΐνες (pVHL) με 213 και 160 αμινοξέα αντιστοίχως, οι οποίες σε κατάσταση φυσιολογικής οξυγονώσεως δεσμεύουν και ανενεργοποιούν τον hypoxia-inducible factor 1a (HIF1a) / επαγωγή από υποξία παράγοντα 1a (24). Η ανενεργοποίηση των μεταλλάξεων του VHL επάγει απορρύθμιση του HIF και συνοδό υπερέκφραση των οδών της αγγειογένεσης που επάγεται από την υποξία. Πρόσφατα, σε ασθενείς με VHL που έχουν μικροαδενώματα αλλά όχι καρκίνωμα του παγκρέατος, ταυτοποιήθηκε με ανοσοϊστοχημεία υπερέκφραση των πρωτεϊνών pVHL/HIF, ως πρώιμο μοριακό γεγονός, προ της αναπτύξεως PET (35). Η ανενεργοποίηση του VHL γονιδίου επάγει απρόσφορη προς τα άνω ρύθμιση του παράγοντα την υποξία παράγοντα και υποβάθμιση της λειτουργίας των γονιδίων της υποξίας, προκαλώντας την έκφραση αγγειακών και σωματικών αυξητικών παραγόντων που επιδρούν στην αγγειογένεση και τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Έχουν περιγραφεί περισσότερες από 300 μεταλλάξεις της γενετικής σειράς του VHL, οι οποίες συνδέονται με διαφορετική φαινοτυπική έκφραση. Έρευνες σε γενετική σειρά παιδιού με VHL/PET ανέδειξε απώλεια της LOH σε άλλες θέσεις του χρωμοσώματος 3p, γεγονός που ενισχύει την υπόθεση ότι και άλλα ογκοκατασταλτικά γονίδια εκτός του VHL μπορεί να εμπλέκονται στην δημιουργία αυτών των όγκων (36).

Το σύνδρομο VHL τυπικά χαρακτηρίζεται από πολλαπλές καλοήθεις παγκρεατικές κύστεις, στο 50–75% των περιπτώσεων, ενώ PETs συμβαίνουν μόνον στο 5–17% (37). Η LOH του γονιδίου VHL ή λιγότερο συχνά η επαγωγή μεθυλίωσης ή de novo μεταλλάξεις, είναι μερικές διαταραχές σε PETs επί VHL (35). Οι PETs επί VHL έχουν συνηθέστατα μικρότερο μέγεθος (<2–3 cm), είναι πολλαπλοί (συνήθως έως 5), μη λειτουργικοί όγκοι (μολονότι ανοσοϊστοχημικά στο 30% - 40% των περιπτώσεων εμφανίζουν εστιακή θετικότητα στο παγκρεατικό πολυπεπτίδιο, την σωματοστατίνη, το γλουκαγόνο ή/και την ινσουλίνη). Μπορεί να εντοπίζονται οπουδήποτε στο πάγκρεας και μόνον σε σπάνιες περιπτώσεις (<10–20%) αναπτύσσουν ηπατικές μεταστάσεις. Στο σύνολο των περιπτώσεων, οι όγκοι αυτοί

δεν συνοδεύονται από μικροαδενώματα ή νησιδιοβλαστώματα (2, 38). Μολονότι οι όγκοι που σχετίζονται με το VHL σύνδρομο είναι συνήθως πολυεστιακοί, πρόδρομες βλάβες δεν ταυτοποιήθηκαν σε συστηματική ανάλυση 14 ασθενών. Το χαρακτηριστικό των όγκων αυτών ήταν η διαυγοκυτταρική τους μορφολογία σε περισσότερο του 60% των περιπτώσεων (39). Σε σύγκριση με τους σποραδικούς PETs η πρόγνυσή τους είναι συνήθως καλύτερη. Μεταλλάξεις του VHL, σπανίως παρατηρούνται σε σποραδικούς PETs. Εντούτοις σε πρόσφατη μελέτη επί 35 σποραδικών PETs, η ανενεργοποίηση του VHL γονιδίου είτε με επαγωγή μεθυλίωσης είτε λόγω εξαλείψεως γονιδιακού τμήματος και συνακόλουθη ενεργοποίηση οδών σηματοδοτούμενων από την υποξία, συνοδεύονται από βράχυνση της ελεύθερης νόσου επιβιώσεως (2, 38, 40). Ο κίνδυνος κακοηθείας είναι μεγαλύτερος επί βλαβών μεγαλύτερας διαμέτρου κατ' αναλογία με τους σποραδικούς PETs. Στην μεγαλύτερη σχετική μελέτη επί 30 ασθενών, το διάμεσο μέγεθος των όγκων χωρίς μεταστάσεις (n = 25) ήταν 2 cm έναντι 5 cm όσων (n = 5) είχαν μεταστάσεις (41).

Η απώλεια αλληλίων του χρωμοσώματος 3p έχει περιγραφεί στο 33% των σποραδικών PETs, αλλά είναι ενδιαφέρον ότι η απώλεια των συγκεκριμένων αλληλίων δεν περιλαμβάνει την περιοχή του VHL γονιδίου. Εκτιμάται ότι άλλο γονίδιο, ευρισκόμενο πολύ κοντά στην περιοχή του VHL γονιδίου, είναι υπεύθυνο για την εμφάνιση των σποραδικών PETs. Είναι χαρακτηριστικό ότι όγκοι με απώλεια των αλληλίων στο χρωμόσωμα 3p, εμφανίζονται συνήθως με μεταστατική νόσο, ενώ όσοι έχουν ακέραιη την περιοχή 3p έχουν στην πλειοψηφία τους, καλοήγη διαδρομή (42).

ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ VON RECKLINGHAUSEN Η ΝΕΥΡΟΪΝΩΜΑΤΩΣΗ ΤΥΠΟΥ 1

Η Νευροϊνωμάτωση τύπου 1 [Neurofibromatosis type 1 (NF1)] είναι νόσος της ομάδας της φακοματώσεως, κληρονομούμενη με αυτοσωματικά επικρατούντα χαρακτηριστικά. Παρουσιάζει υψηλή διεισδυτικότητα και έχει συχνότητα εμφάνισης 1:3000-4500. Χαρακτηρίζεται από την παρουσία πολλαπλών cafe'-au-lait δερματικών κηλίδων και νευροϊνωμάτων σε όλο το σώμα. Σε ορισμένες περιπτώσεις τυπικής εμφάνισης της νόσου παρατηρείται υψηλή συχνότητα (3-30%) αναπτύξεως διαφόρων τύπων νεοπλασμάτων, όπως γλοιωμάτων (ιδίως του οπτικού νεύρου), καλοήθων αμαρτωμάτων της ίριδας, μυελοειδούς λευχαιμίας, ειδικών δυσπλαστικών οστικών βλαβών και φαιοχρωμοκυττωμάτων (43, 44). Επί NF1 η ανίχνευση PETs είναι σπανιότερη σε σχέση με το σύνδρομο MEN1 ή την νόσο VHL. Υπεύθυνη για την NF1 νόσο είναι η μετάλλαξη του NF1 ογκοκατασταλτικού, γονιδίου στο 17q11.2

χρωμόσωμα. Το γονίδιο αυτό κωδικοποιεί για neurofibromin που είναι p21 Ras guanosine triphosphatase (GTPase) πρωτεΐνη. Η neurofibromin αυτή επηρεάζει την κυτταρική αύξηση και τον πολλαπλασιασμό, δεσμεύεται στα μικροσωληνάρια, τροποποιεί την δραστικότητα της adenylate cyclase, αλληλεπιδρά με τον κυτταρικό σκελετό (45) και εμπλέκεται με αρνητικό τρόπο στις οδούς του Ras και ειδικότερα την λειτουργία του mammalian target of rapamycin (mTOR). Έχει αποδειχθεί ότι η αύξηση της ενεργοποίησης των mTORs αποτελεί κριτικό σημείο στην ανάπτυξη των PETs σε αρκετές περιπτώσεις (46, 47). Το δεδομένο αυτό ενισχύει την υπόθεση ότι φάρμακα στοχεύοντα τους mTORs έχουν δυνητική χρησιμότητα σε ασθενείς με PETs και NF-1 (2). Τα σωματοστατινώματα του 12/λου συνιστούν τους συχνότερους ενδοκρινείς όγκους επί NF-1. Στο σύνδρομο έχουν περιγραφεί ασυνήθως παγκρεατικά σωματοστατινώματα (16 φορές σπανιότερα σε σχέση με τα σωματοστατινώματα του 12/λου), ινσουλινώματα, μη λειτουργικοί παγκρεατικοί PETs και στρωματικοί όγκοι του Γ.Ε.Σ. Χαρακτηριστικά οι όγκοι αυτοί αναπτύσσονται στην περιληκυθική περιοχή, προκαλούν διάταση των χολαγγείων και οι ασθενείς ως πρώτη εκδήλωση εμφανίζουν ίκτερο ή/ και παγκρεατίτιδα. Τα σποραδικά σωματοστατινώματα του 12/λου επί NF-1, διαφέρουν από τα σποραδικά παγκρεατικά σωματοστατινώματα (48) στην συχνότητα του κλινικού συνδρόμου σωματοστατινώματος (1–2 έναντι 66%), στο διάμεσο μέγεθος του όγκου (2.8 έναντι 5.9 cm), στην ύπαρξη ψαμμωδών σωματίων (61% έναντι 0%) και στην συχνότητα των μεταστάσεων (30% έναντι 71%).

ΣΥΜΠΛΕΓΜΑ ΤΗΣ ΟΖΩΔΟΥΣ ΣΚΛΗΡΥΝΣΕΩΣ

Μεταξύ των κληρονομούμενων νόσων το σύμπλεγμα της οζώδους σκληρύνσεως [tuberous sclerosis complex (TSC)] είναι το λιγότερο συχνά συνδυαζόμενο με τους PETs. Είναι πολυσυστηματική νόσος μεταβιβαζόμενη με αυτοσωματικά επικρατούντα χαρακτηριστικά και έχουσα συχνότητα εμφάνισης 1:10.000 και διεισδυτικότητα του γονιδίου περίπου 100%. Το 66% των περιπτώσεων οφείλεται σε νέες επικρατούσες μεταλλάξεις. Η διάγνωση του συνδρόμου τίθεται με βάση κλινικά χαρακτηριστικά και ακτινολογικά ευρήματα. Τα κύρια κλινικά χαρακτηριστικά συνίστανται στην ύπαρξη τυπικών δερματικών βλαβών (υπομελανωτικές κηλίδες, αγγειοϊνώματα προσώπου, ινώματα στις ονυχοφόρες φάλαγγες, πλάκες του Shagreen και μετωπιαία πλάκα), νεφρικά αγγειομυολιπώματα, αμαρτώματα σε εγκέφαλο, δέρμα, οφθαλμούς, καρδιά, πνεύμονες και νεφρούς, νοητική καθυστέρηση και νευρολογικά νοσήματα. Επί συμπλέγματος της οζώδους

σκληρύνσεως η ανίχνευση PETs είναι σπανιότατη (32, 49). Τα γονίδια TSC1 στο χρωμόσωμα 9q34 και TSC2 στο χρωμόσωμα 16p13.3, αντιστοίχως, κωδικοποιούν για τις πρωτεΐνες hamartin και tuberin, οι οποίες ελέγχουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό μέσω της αλληλεπιδράσεως με την οδό PI3-κινάσης - mTOR και της σηματοδότησεως των υποδοχέων της ινσουλίνης και είναι υπεύθυνες για την νόσο. Οι PETs που εμφανίζονται επί TSC2 είναι κυρίως μη λειτουργικά ινσουλινώματα και γαστρινώματα, έχουν κλινικά χαρακτηριστικά συγκρίσιμα με των σποραδικών περιστατικών και ορισμένοι εξ αυτών μπορεί να εξαλλαγούν σε κακοήθη (47, 50). Μεταλλάξεις του γονιδίου TSC2 παρατηρούνται στο 8.8% των σποραδικών PETs (51).

ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΑΣΤΑΘΕΙΑ ΣΕ ΣΠΟΡΑΔΙΚΟΥΣ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΚΟΥΣ ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΟΥΣ ΟΓΚΟΥΣ

ΜΕΛΕΤΕΣ ΓΟΝΙΔΙΩΜΑΤΟΣ

Οι διαταραχές στον αριθμό των αντιγράφων του DNA, είναι συνήθη γεγονότα κατά την διάρκεια της εξελίξεως των όγκων. Μπορεί να ανιχνεύονται είτε σε επίπεδο καρυοτύπου με την μέθοδο του συγκριτικού γονιδιωματικού υβριδισμού [comparative genomic hybridisation (CGH)] είτε με φθορίζοντα *in situ* υβριδισμό είτε με έλεγχο μικροδορυφορικής αστάθειας είτε με τον έλεγχο πολυμορφισμού αλλοτύπων σε μία μόνον νουκλεοτιδική αλυσίδα. Οι περισσότερες από τις διαθέσιμες μελέτες CGH σε PETs είναι ετερογενείς και περιλαμβάνουν μικρούς αριθμούς ασθενών. Επί πλέον πρόβλημα στην συγκριτική αξιολόγηση των δεδομένων των μελετών συνιστά η χρησιμοποίηση διαφορετικών ταξινομήσεων από τους ερευνητές, που καθιστά πολύ δύσκολη ιδίως την κατανόηση και ερμηνεία των αποτελεσμάτων σε πληθυσμιακές υποομάδες. Σε μία μελέτη διαχωρίστηκαν οι μη λειτουργικοί (101 δείγματα όγκων) από τους λειτουργικούς PETs. Μεταξύ των τελευταίων υπήρχαν 116 καλοήθεις όγκοι, 31 κακοήθη ινσουλινώματα και 31 γαστρινώματα. Τα συνηθέστερα χρωμοσωμικά ευρήματα που αφορούν σε απώλεια ή προσθήκη (χρωμοσωμικού) υλικού και η σύνδεσή τους με ποικίλα νοσήματα παρουσιάζονται στους Πίνακες 4 και 5 (3).

Μεταξύ των 31 γαστρινωμάτων τα οποία ελέγχθηκαν, η απώλεια από το 3p (19%) και η προσθήκη στο 9p (29%) αποτελούν τις συχνότερες χρωμοσωμικές διαταραχές. Σε καλοήθη ινσουλινώματα οι συχνότερες διαταραχές βρίσκονται υπό την μορφή απωλειών στα χρωμοσώματα 11q (19%), Xq (18%) και 1p (17%), ενώ υπό την μορφή προσθήκης στα 9q (41%), 7p (20%) και 7q ή 5q (αμφότερα στο 19%). Τα κακοήθη ινσουλινώματα έχουν περισσότερες γενετικές διαταραχές σε σχέση με τα

καλοήθη. Οι συχνότερες απώλειες αφορούν στα χρωμοσωμικά τμήματα 6q (70%), Y (43%) και 2q (33%), ενώ οι σημαντικότερες προσθήκες στα 17q (57%), 17p (53%) και 12q (53%). Συνολικά οι NF-PETs φαίνεται να εμφανίζουν το υψηλότερο ποσοστό γονιδιακών διαταραχών ακολουθούμενοι από τα κακοήθη ινσουλινώματα, ενώ τελευταία στον σχετικό κατάλογο είναι τα καλοήθη ινσουλινώματα και γαστρινώματα. Έχει παρατηρηθεί ότι PETs > 2 cm εμφανίζουν περισσότερες γονιδιακές βλάβες σε σύγκριση με PETs < 2 cm (52, 53).

ΑΠΩΛΕΙΑ ΤΗΣ ΕΤΕΡΟΖΥΓΩΤΙΑΣ (LOSS OF HETEROZYGOSITY – LOH)

Όπως και σε άλλους όγκους, η κακοήθης εξέλιξη των PETs είναι αποτέλεσμα πολλών γενετικών διαταραχών (54). Έχει αποδειχθεί ότι ασθενείς με προχωρημένη νόσο έχουν περισσότερες γενετικές διαταραχές σε σχέση με όσους έχουν εντοπισμένη νόσο. Αρκετές μελέτες ελέγχου απωλείας της ετεροζυγωτίας με χρησιμοποίηση μικροδορυφόρων ως δεικτών, έδειξαν ότι LOH στο μακρό σκέλος του χρωμοσώματος 1 (55, 56), στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 3 (57, 58) και στο μακρό σκέλος του χρωμοσώματος 22 (59), αποτελούν συνήθη γεγονότα μεταξύ διαφορετικών υποτύπων των PET και συνοδεύονται με την παρουσία ηπατικών μεταστάσεων, ανεξαρτήτως πρωτοπαθούς όγκου (Πίνακας 4). LOH στο χρωμόσωμα 17p13 ανιχνεύθηκε περίπου στο 24% των χρωμοσωμικών θέσεων σε σειρά 20 PETs, με τον αριθμό των απωλειών αλληλίων ευθέως συνδεδόμενων με τα βιολογικά χαρακτηριστικά και την κακοήθεια των όγκων (3). Η απουσία γονιδιακών μεταλλάξεων του P53 (TP53) στους περισσότερους όγκους της ομάδας, ενισχύει την υπόθεση υπάρξεως ενός άλλου TSG στην ίδια χρωμοσωμική περιοχή. Σε κακοήθη ινσουλινώματα, η προσθήκη γενετικού υλικού στο χρωμοσωμικό σκέλος 17q ανιχνεύεται σε > 50% των περιπτώσεων. Η συγκεκριμένη διαταραχή ενισχύει την υπόθεση ότι το HER2/NEU (ERBB2, που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 17q21), όταν υπερεκφράζεται, συνιστά αρνητικό προγνωστικό δείκτη σε καρκινώματα μαστού, οισοφάγου και στομάχου. Γονιδιακός πολλαπλασιασμός του HER2/NEU ταυτοποιήθηκε σε 5 από 11 γαστρινώματα και συνοδεύεται συχνά με προχωρημένη ή μεταστατική νόσο (60). Σε άλλη μελέτη, ο πολλαπλασιασμός του HER2/NEU αποδείχτηκε στο 14% των γαστρινωμάτων και παρατηρήθηκε σύνδεση μεταξύ επιπέδων mRNA στα καρκινικά κύτταρα και παρουσίας ηπατικών μεταστάσεων (61). Ενδιαφέροντα δεδομένα προέκυψαν από την μελέτη των χρωμοσωμάτων φύλου. Απώλεια του Xq βρίσκεται στο 20% των ινσουλινωμάτων, ενώ έχει περιγραφεί σύνδεση μεταξύ της συγκεκριμένης διαταραχής και προχωρημένης νόσου. Η

τελευταία παρατήρηση ενισχύει την υπόθεση ενδεχόμενου παθογενετικού ρόλου βλαβών του χρωμοσώματος X και επαγωγής νόσου προχωρημένου σταδίου. Η υπόθεση ενισχύεται από το γεγονός ότι μόνον το 4.5% των καλοήθων όγκων στομάχου και παγκρέατος έχουν LOH στο χρωμόσωμα X, σε σύγκριση με το 60% των κακοήθων όγκων (62). Σε ιστολογικά δείγματα 16 γυναικών ασθενών με γαστρινώματα, στο 56% αποδείχθηκε LOH στο χρωμόσωμα X, η οποία συνδέονταν με ταχύτερη αύξηση του όγκου, με μεγαλύτερο μέγεθος πρωτοπαθούς όγκου και αυξημένη πιθανότητα προελεύσεως από το πάγκρεας (63). Σε άλλη μελέτη, η απώλεια του χρωμοσώματος X βρέθηκε στο 40% γυναικών ασθενών με PETs και στο 36% ανδρών ασθενών. Στην ίδια μελέτη, διαταραχές στο φυλετικό χρωμόσωμα συνοδεύονταν από την εμφάνιση μεταστάσεων, υψηλό δείκτη πολλαπλασιασμού του όγκου και χειρότερη πρόγνωση (64). Εξάλλου η απουσία αλληλίων στο χρωμόσωμα X είναι συχνότερη σε πτωχά διαφοροποιημένους νευροενδοκρινείς όγκους (στο 72% των πρωτοπαθών όγκων και στο 81% των μεταστάσεων), σε σχέση με καλά διαφοροποιημένους νευροενδοκρινείς όγκους, που βρέθηκε στο 55% των πρωτοπαθών όγκων και στο 48% των μεταστάσεων (65). Τεχνολογία συντεταγμένης CGH μπορεί να βελτιώσει τα αποτελέσματα της συμβατικής CGH. Η τεχνική αυτή πρόσφατα απέδειξε υπερέκφραση των επιπέδων του RNA και της πρωτεΐνης σε ιστούς ασθενών με προχωρημένα PETs και μεταστατική νόσο (66). Σε σειρά 27 ινσουλινωμάτων, έλεγχος με τεχνική συντεταγμένης CGH ανέδειξε απώλεια των χρωμοσωμάτων 11q και 22q και αύξηση του γενετικού υλικού του χρωμοσώματος 9q σε > 50% των περιπτώσεων. Αξίζει να σημειωθεί ότι στις δύο πρώτες περιπτώσεις της μελέτης η συμβατική CGH δεν έδωσε παθολογικά αποτελέσματα (67). Σε άλλη μελέτη η ανάλυση με τεχνολογία συντεταγμένης CGH έδειξε χρωμοσωμικές διαταραχές στο 98% των περιπτώσεων. Οι περισσότερες διαταραχές περιγράφηκαν επί μεταστατικής νόσου (68).

ΓΕΝΕΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΟΓΚΟΓΟΝΙΔΙΩΝ ΚΑΙ TSGs

Ο ρόλος του K-RAS στα PETs έχει ελεγχθεί από πολλούς συγγραφείς, με αποτελέσματα υποδεικνύοντα μικρή ή καμία σημαντικότητα στην διάκριση της προελεύσεως των νοσημάτων από το εξωκρινές σύστημα (61, 69, 70). Η οδός του RAF έχει μελετηθεί εντατικά, αλλά δεν φαίνεται εμπλοκή του στην νεοπλασματική διαδικασία των PETs (71). Εντούτοις ευρήματα από την αδρανοποίηση της οικογενείας 1 περιοχών ενώσεως TSG Ras (RASSF1), ενισχύουν την υπόθεση διακριτών μηχανισμών με τους οποίους η οδός του Ras ενεργοποιείται στα PETs. Το

Src είναι ένα άλλο ογκογονίδιο, το οποίο μέσω δραστηριότητας κινάσης, μετατρέπει σήματα από την πλασματοκυτταρική μεμβράνη σε ποικίλλες κυτταρικές απαντήσεις, από τον έλεγχο του κυτταρικού κύκλου, μέχρι την κυτταρική προσκόλληση και κινητικότητα. Μεταξύ των διαφορετικών μελών της οικογενείας κινασών Src [Src family kinases (SFKs)], οι LCK φαίνεται ότι υπερεκφράζονται σε επίπεδο RNA και πρωτεΐνης σε ασθενείς με προχωρημένους τοπικοπεριοχικά ή μεταστατικούς PETs (66).

Έκφραση και δραστικότητα των διαφορετικών SFKs έχει αποδειχθεί σε κυτταρικές σειρές και ιστικά δείγματα PETs. Η φαρμακολογική αναστολή της δραστικότητας των SFKs έχει βρεθεί ότι μειώνει την ικανότητα των κυττάρων των PETs να προσκολλώνται, να διασπείρονται και να μεταναστεύουν (72). Τελευταία έχει παρατηρηθεί και νέος ρόλος των SFKs στον έλεγχο της δραστικότητας των mTOR κατά την διάρκεια της κυτταρικής προσκολλησεως. Η συνδυασμένη αναστολή της δραστικότητας των SFK και mTORs, επιδρά αρνητικά στην αύξηση των κυτταρικών σειρών PET, χωρίς να επηρεάζει την επιβίωση η οποία εξαρτάται από την οδό που σηματοδοτείται από την PI3K/AKT (73). Ενεργοποίηση εναλλακτικής οδού, η οποία σηματοδοτείται από την Wnt/b-catenin, είναι πολύ σημαντική στην εξέλιξη αρκετών όγκων. Ο ρόλος της μπορεί να εκτιμηθεί είτε μελετώντας τις μεταλλάξεις των προσβεβλημένων γονιδίων είτε εκτιμώντας την συσσώρευση της πρωτεΐνης της b-catenin στον πυρήνα, γεγονός που εκτιμάται ως κριτικής σημασίας της Wnt ενεργοποίησης. Εντούτοις ούτε μεταλλάξεις του γονιδίου της b-catenin, ούτε ενδοπυρηνική συσσώρευση της πρωτεΐνης της παρατηρήθηκαν στην πρώτη σχετική μελέτη σε PETs (74). Μεταγενέστερες όμως μελέτες ανέδειξαν αρκετές ανωμαλίες στην έκφραση της beta-catenin, που συσχετίζονταν με την διηθητική συμπεριφορά μεταστατικών παγκρεατικών ενδοκρινικών καρκινωμάτων (75).

Λίγα άλλα ογκογονίδια φαίνεται ότι έχουν σημαντικό ρόλο στα PETs. Μεταξύ αυτών είναι ο αντιαποπτωτικός παράγοντας BCL2 που βρίσκεται στο 50% των περιπτώσεων, η cyclin D1 (CCND1), για την οποία υπάρχει συσχέτιση με το στάδιο της νόσου (76) και ο μεταγραφικός παράγων c-MYC, η έκφραση του οποίου παρατηρήθηκε επανειλημμένα (69, 70, 77). Ο ρόλος των TSGs στις μεταλλάξεις των γονιδίων MEN1 και VHL, στα οικογενή σύνδρομα και στα σποραδικά PETs, έχει ήδη αναφερθεί προηγουμένως. Ο ρόλος του P53 TSG έχει ευρέως μελετηθεί. Ο σκοπός αυτού του ελέγχου προήλθε από μελέτες μεταλλάξεων του p53 σε ποντίκια που ανέπτυξαν PETs (78). Εντούτοις υπάρχουν μελέτες στις οποίες δεν βρέθηκαν μεταλλάξεις του P53 ή/ και υπερέκφραση μεταλλαγμένης πρωτεΐνης σε PETs σε

ανθρώπους (61, 69, 70, 79, 80). Αυτές οι πληροφορίες ενισχύουν την υπόθεση ότι απώλεια της ετεροζυγωτίας στο 17q13 μπορεί να σχετίζεται με άλλα, μη εισέτι ταυτοποιημένους TSGs. Εντούτοις σε πρόσφατη μελέτη αποδεικνύεται ότι μολονότι οι μεταλλάξεις του P53 είναι σπάνιες στους PETs, διαφορετικοί αρνητικοί ρυθμιστές των επιπέδων και της δραστικότητας της P53 πρωτεΐνης, όπως ο MDM2 (22%), ο MDM4 (30%) και ο WIP1 (51%), υπερεκφράζονται στους PETs (68). Μολονότι LOH στο 18q είναι αρκετά συχνή σε PETs, το γονίδιο DPC4/SMAD4 σπανίως μεταλλάσσεται (69, 70) και το γονίδιο TSG του ρετινοβλαστώματος (RB), επίσης δεν φαίνεται να εμπλέκεται (42). Το ογκοκατασταλτικό γονίδιο της p16 kinase (CDKN2A) που παρατηρείται σε οικογενή μελανώματα, ανιχνεύεται ανενεργοποιημένο σε PETs. Η ανενεργοποίηση συμβαίνει σε γενετικό ή επιγενετικό επίπεδο και ανιχνεύεται συχνότερα σε ασθενείς με γαστρίνωμα σε σχέση με όσους έχουν ινσουλίνωμα (3). Το RASSF1 έχει ογκοκατασταλτικές ιδιότητες δεδομένου ότι η πρωτεΐνη περιλαμβάνει περιοχή με Ras ακολουθία. Σε κακοήθεις συμπαγείς όγκους η πρωτεΐνη του RASSF1A είναι από τις συχνότερα ανενεργοποιούμενες είτε λόγω μεταλλάξεων είτε επιγενετικής. Στα PETs η ανενεργοποίηση συμβαίνει λόγω υπερμεθυλιώσεως (81) ενώ η εξάλειψη του 3p21.3 φαίνεται ότι συνδέεται με επιθετικότερη συμπεριφορά (82).

ΜΟΡΙΑΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΓΟΝΙΔΙΩΝ – ΠΙΘΑΝΩΝ ΣΤΟΧΩΝ

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΟΔΟΥ PI3K/PROTEIN KINASE B/AKT/MTOR

Η mTOR είναι κινάση της ομάδας της σερίνης – θρεονίνης, η οποία έχει σημαντικό ρόλο στην αύξηση και τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων. Η οδός PI3K/AKT/mTOR είναι από τις σημαντικότερες σχετικά οδούς που προωθούν την συγκεκριμένη διαδικασία. Η στόχευση των S6K και 4E-BP1 επάγει την μείωση της φωσφορυλιώσεως του γονιδίου mTOR και τελικώς τον έλεγχο της μεταφράσεως του mRNA. Διαφορετικά μόρια εμπλέκονται στην ισορροπία της δραστικότητας της mTOR και σε αυτά περιλαμβάνονται τα ογκογονίδια TSGs PTEN, NF1, LKB1 (STK11) και TSC1/TSC2, που φαίνεται να έχουν μειωμένη δραστικότητα στα PETs (83). Αριθμός μελετών ήλεγξε την έκφραση γονιδίων της οδού PI3K/AKT/mTOR σε PETs. Η ανοσοϊστοχημική έκφραση της πρωτεΐνης mTOR (p-mTOR) αποδείχθηκε σε 4 από 10 ασθενείς με PETs, ενώ η έκφραση της πρωτεΐνης AKT (pAKT) ήταν ασυνήθης (84). Σε άλλη μελέτη η έκφραση και δραστικότητα της mTOR ήταν υψηλότερη σε όγκους οργάνων προερχόμενων από το εγγύς έντερο (στόμαχος, δωδεκαδάκτυλο, πάγκρεας), σε σχέση με όγκους οργάνων προερχόμενων από το

μέσο έντερο και το εύρημα σχετίσθηκε με συχνότερη εμφάνιση απομακρυσμένων μεταστάσεων (85). Η δραστικότητα της οδού της mTOR, όπως εκτιμήθηκε με φωσφορυλίωση της 4E-BP1, φαίνεται να συνιστά ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα κακής εκβάσεως (73). Οι μηχανισμοί που οδηγούν στην υπερενεργοποίηση της οδού της mTOR στα PETs δεν έχουν απολύτως διευκρινισθεί. Ενδιαφέροντα πρότυπα in vivo και in vitro, δείχνουν ότι η λειτουργία της AKT υποβαθμίζεται από την MENIN. Έτσι η MENIN καταστέλλει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό που επάγει η AKT και την αντι-αποπτωτική της ικανότητα, ελαττώνοντας την μετακίνηση της AKT από το κυτταρόπλασμα στην πλασματοκυτταρική μεμβράνη κατά την διάρκεια της αυξητικής διαδικασίας. Ο μηχανισμός αυτός δείχνει τον σημαντικότερο ρόλο της MENIN ως αρνητικού καθοριστού της δραστικότητας της κινάσης της AKT (86). Από την άλλη πλευρά, μολονότι είναι αρκετά συχνές οι απώλειες γενετικού υλικού από το χρωμόσωμα 16p στο οποίο βρίσκεται το γονίδιο TSC2 και από το 10q όπου υπάρχει το PTEN, στα PETs, μεταλλάξεις αυτών των γονιδίων ή άλλων που εμπλέκονται στην οδό των mTORs είναι πολύ σπάνιες (87, 88). Εντούτοις η δραστικότητα των PTEN και TSC2 φαίνεται πως μειώνεται από άλλους μηχανισμούς ή από την κυτταρική εντόπιση και η μείωση της εκφράσεως πρωτεϊνικών επιπέδων συνδέεται στατιστικά σημαντικά με βραχύτερη επιβίωση ελεύθερης νόσου και συνολική επιβίωση (89). Ο πιθανός ρόλος της οδού της Src στον έλεγχο της δραστικότητας των mTORs σε κύτταρα ασθενών με PET έχει ήδη συζητηθεί (73). Με βάση τις γνώσεις μας, είναι απαραίτητες επί πλέον μελέτες σε μοριακό επίπεδο που να εστιάζουν στον έλεγχο της οδού των mTORs σε PETs, με σκοπό την επιλογή ασθενών, οι οποίοι θα ωφεληθούν από φάρμακα στοχεύοντα γονίδια προϊόντα των οποίων εμπλέκονται στην έκφραση των mTORs.

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά των κυριώτερων PETs

ΟΓΚΟΣ	ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ – ΚΛΙΝΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ	ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΕΝΤΟΠΙΣΗ	ΚΑΚΟΗΘΕΙΣ (%)
ΙΝΣΟΥΛΙΝΩΜΑ	ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑ – ΝΕΥΡΟΪΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑ	ΠΑΓΚΡΕΑΣ	5-15
ΓΑΣΤΡΙΝΩΜΑ	ΚΟΙΛΙΑΚΟΣ ΠΟΝΟΣ, ΔΙΑΡΡΟΙΑ, ΠΕΠΤΙΚΟ ΕΛΚΟΣ	ΤΡΙΓΩΝΟ ΓΑΣΤΡΙΝΩΜΑΤΩΝ	>50
ΓΛΟΥΚΑΓΟΝΩΜΑ	ΜΕΤΑΝΑΣΤΕΥΤΙΚΟ ΝΕΚΡΟΛΥΤΙΚΟ ΕΡΥΘΗΜΑ, ΥΠΕΡΓΛΥΚΑΙΜΙΑ, ΦΛΕΒΙΚΗ ΘΡΟΜΒΩΣΗ, ΑΠΩΛΕΙΑ ΒΑΡΟΥΣ	ΟΥΡΑ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ	>60
ΒΙΠΩΜΑ	ΥΔΑΡΗΣ ΔΙΑΡΡΟΙΑ, ΥΠΟΚΑΛΙΑΙΜΙΑ, ΑΧΛΩΡΥΔΡΙΑ (WDHA syndrome)	ΠΑΓΚΡΕΑΣ (ΚΕΦΑΛΗ, ΣΩΜΑ, ΟΥΡΑ), ΣΠΑΝΙΩΣ ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΑ ΚΑΙ ΠΕΡΙΛΕΜΦΑΔΕΝΙΚΟΙ ΙΣΤΟΙ	>50
ΣΩΜΑΤΟΣΤΑΤΙΝΩΜΑ	ΥΠΕΡΓΛΥΚΑΙΜΙΑ, ΧΟΛΟΛΙΘΙΑΣΗ, ΔΙΑΡΡΟΙΑ, ΣΤΕΑΤΟΡΡΟΙΑ	ΠΑΓΚΡΕΑΣ, ΔΩΔΕΚΑΔΑΚΤΥΛΟ	>60
ΜΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΙ ΟΓΚΟΙ	ΚΟΙΛΙΑΚΟΣ ΠΟΝΟΣ, ΑΠΩΛΕΙΑ ΒΑΡΟΥΣ	ΠΑΓΚΡΕΑΣ (ΚΕΦΑΛΗ > ΣΩΜΑ > ΟΥΡΑ)	60-90

Από: Philips S, Shah S N, Vikram R, MD, et al. Pancreatic endocrine neoplasms: a current update on genetics and imaging. *The British Journal of Radiology*, 2012, 85: 682–696.

Πίνακας 2. Κλινικοπαθολογοανατομική ταξινόμηση των PETS

1. Καλά διαφοροποιημένοι ενδοκρινικοί όγκοι. Καλοήθης συμπεριφορά: Περιορίζονται στο πάγκρεας, δεν διηθούν αγγεία, έχουν μέγεθος < 2 cm, ≤ 2 μιτώσεις και ≤ 2% Ki-67 (+) κύτταρα /10 οπτικά πεδία. Αβέβαιη συμπεριφορά: Περιορίζονται στο πάγκρεας, εμφανίζουν αγγειακή ή/και περινευριδιακή διήθηση, έχουν μέγεθος ≥ 2 cm και >2% Ki-67 (+) κύτταρα /10 οπτικά πεδία.
2. Καλά διαφοροποιημένα ενδοκρινικά καρκινώματα.
3. Χαμηλού ιστολογικού βαθμού (grade) κακοηθείας, με μεγάλη τοπική διήθηση ή/ και μεταστάσεις.
4. Πτωχά διαφοροποιημένα ενδοκρινικά καρκινώματα, μικροκυτταρικά καρκινώματα, υψηλού ιστολογικού βαθμού καρκινώματα, > 10 μιτώσεις/ οπτικό πεδίο.

Από: Philips S, Shah S N, Vikram R, MD, et al. Pancreatic endocrine neoplasms: a current update on genetics and imaging. *The British Journal of Radiology*, 2012, 85: 682–696.

Πίνακας 3. Κληρονομικά σύνδρομα με PETs

ΣΥΝΔΡΟΜΟ	ΓΟΝΙΔΙΟ	ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΚΑΙ ΜΟΡΙΑΚΕΣ ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ	ΚΥΡΙΑ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ	ΑΣΘΕΝΕΙΣ με PETs (%)	ΥΠΟΤΥΠΟΣ PET	ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΑ PETs (%)
MEN 1	Menin (11q13)	Ογκοκαταστολή Απορρύθμιση των JunD, SMAD3 p27KIP1 p18Ink4c	≥ 2, από: 1.GEP-NET 2.Αδένωμα παραθυρεοειδών 3.Αδένωμα υποφύσεως	20–100%	NF<10% 54% γαστρινώματα 15% ινσουλινώματα 3% γλουκαγονώματα 1% GFRomas or VIPomas	<10%
ΣΥΝΔΡΟΜΟ von Hippel–Lindau	VHL (3p25–26)	Ογκοκαταστολή Απορρύθμιση των HIF και VEGF	≥1 από: 1.Αιμαγγειοβλάστωμα του χοραιοειδούς ή της παρεγκεφαλίδος 2. Καρκίνωμα νεφρού 3. Φαιοχρωμοκύττωμα	5–17%	80–100% NF	<10%
Νόσος του von Recklinghausen	NF1 (17q11.2)	Ογκοκαταστολή Απορρύθμιση των οδών του Ras (mTOR)	1) Cafe´ - au-lait δερματικές κηλίδες 2.Νευρινώματα κάθε τύπου και εντοπίσεως	Σπάνια	Σωματοστατίωμα του 12/λου (1–10%) Ινσουλινώματα <1%	-
Σύμπλεγμα οζώδους σκληρύνσεως	TSC1 (9q34) TSC2 (16p13.3), Hamartin, tuberin	Ογκοκαταστολή Απορρύθμιση των οδών των mTOR		Πολύ σπάνια	Κυρίως NF	-

GEP-NET, gastroenteropancreatic neuroendocrine tumour; PET, pancreatic neuroendocrine tumour; NF, non-functioning.

Πίνακας 4. Οι κυριότερες χρωμοσωμικές απώλειες σε σποραδικά PETs και η πιθανή σχέση με το γονίδιο TSG

Εντόπιση	Προγνωστική Σημασία	NF	B Ins	M Ins	Gas	Πιθανό TSG	Συνοδός Νόσος
11q		39	19	23	13	MEN1 PLCB3 SDHD	Σύνδρομο MEN1 Εντερικά καρκινοειδή, παραγαγγλιώματα και Φαιοχρωμοκυττώματα
						TSG11	Μη μικροκυτταρικό καρκίνωμα πνεύμονα
						HHPT	Κληρονομικός υπερπαραθυρεοειδισμός – Σύνδρομο Jaw tumour
						BRCC2	Καρκίνωμα μαστού

						(BRCA2) ATM	Αταξία – τηλαγγειεκτασία και Καρκίνωμα μαστού
6q	Συνοδεύεται με ηπατικές μεταστάσεις	38	3	70	0	AIM1 CCNC PTPRK LOT1 (PLAGL1)	Μελάνωμα Έπιος νεογνικός σακχαρώδης διαβήτης
						CX43 (GJA1)	Δυσπλασία οφθαλμών, οδόντων, δακτύλων, Σύνδρομο υποπλαστικής αριστεράς καρδιάς και έλλειμμα κοιλιοκοιλιακού διαφράγματος
11p		34	15	23	3	WT1	Όγκος Wilms τύπου 1, σύνδρομο Denys–Drash σύνδρομο WAGR σύνδρομο Frasier ενίοτε, διάχυτη μεσαγγειακή σκλήρυνση
3p	Συνοδεύεται με ηπατικές μεταστάσεις	27	0	20	19	VHL	Σύνδρομο von Hippel– Lindau και νεφροκυτταρικό καρκίνωμα Καρκίνωμα ΠΕ-Ο, HNPCC
						hMLH1 RARb b-Catenin	Ενδοκρινικοί όγκοι του πεπτικού Καρκίνωμα πνεύμονα
1p	Συνοδεύεται με ηπατικές μεταστάσεις	28	17	27	3	RASSF1A P73 (TP73) p18/INK4 (CDKN2A) RUNX3	
10q		26	0	23	3	MGMT	Καρκίνωμα του ενδομητρίου και θηλώδες καρκίνωμα του θυρεοειδούς. μηνιγγιώματα
						PTEN	
1q	Συνοδεύεται με μεταστάσεις και επιθετική πορεία	24	15	20	10	HHPT2 MDA7/IL24	Κληρονομικός υπερπαραθυρεοειδισμός - Σύνδρομο Jaw tumour Αρκετές καρκινικές κυτταρικές σειρές

HHPT = *Hereditary hyperparathyroidism* (κληρονομικός υπερπαραθυρεοειδισμός), NF= *non-functioning* (μη λειτουργικοί); B Ins = *benign insulinoma* (καλόηθες ινσουλίνωμα), M Ins = *malignant insulinoma* (κακόηθες ινσουλίνωμα), Gas = *gastrinoma* (γαστρίνωμα).

Πίνακας 5. Οι κυριότερες χρωμοσωμικές προσθήκες σε σποραδικά PETs και η πιθανή σχέση με το γονίδιο TSG.

Εντόπιση	Προγνωστική Σημασία	NF	B Ins	M Ins	Gas	Πιθανό TSG	Συνοδός Νόσος
17q	Συνδέεται με κακοήγη συμπεριφορά σε όγκους < 2 cm	41	5	57	12	NEU/ERB2	Καρκίνωμα μαστού
7q		35.9	19	47	12	HGF	Καρκίνωμα στομάχου και ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα
20q		30.7	12	43	6	C-MET STK15/BTAK (AURKA) B	Καρκίνωμα μαστού, ωθηκών και πεπτικού συστήματος
9p		19.2	6	13	29	JAK2	Οξεία μυελογενής λευχαιμία – μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα
7p		28	20	37	6	Oncogene onc RAGA (RRAGA) EGFR/ERBB1	Καρκίνωμα μαστού, ωθηκών Καρκινώματα ουροδόχου κύστεως, μαστού, επιδερμοειδή καρκινώματα, γλοιοβλαστώματα
9q		26.9	41	43	12	VAV2	Καρκίνωμα μαστού,, κεφαλής – τραχήλου, πλακώδη καρκινώματα
						DK9 cAB	Χρονία μυελογενής λευχαιμία, ισουλινώματα σε κυτταρικές σειρές ποντικών
						NOTCH1	Μικροκυτταρικό καρκίνωμα πνεύμονα, T-κυτταρική οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία
						LMX1B	

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Fitzgerald TL, Hickner ZJ, Schmitz M and Kort EJ. Changing incidence of pancreatic neoplasms. A 16-year review of statewide tumor registry. *Pancreas* 2008, 37: 134–138. (doi:10.1097/MPA. b013e318163a329).
2. Philips S, Shah S N, Vikram R, MD, et al. Pancreatic endocrine neoplasms: a current update on genetics and imaging. *The British Journal of Radiology*, 2012; 85: 682–696.
3. Capurso G, Festa St, Valente R, et al. Molecular pathology and genetics of pancreatic endocrine tumours *Journal of Molecular Endocrinology* 2012; 49: R37–R50.
4. Metz DC, Jensen RT. Gastrointestinal neuroendocrine tumors: pancreatic endocrine tumors. *Gastroenterology* 2008; 135: 1469–1492.
5. Panzuto F, Boninsegna L, Fazio N, et al. Metastatic and locally advanced pancreatic endocrine carcinomas: analysis of factors associated with disease progression. *Journal of Clinical Oncology* 2011; 29: 2372–2377. (doi:10.1200/JCO.2010.33.0688).
6. Walter T, Brixi-Benmansour H, Lombard-Bohas C and Cadiot J. New treatment strategies in advanced neuroendocrine tumours. *Digestive and Liver Disease* 2012; 44: 95–105. (doi:10.1016/j.dld.2011.08.022).
7. Klöppel G, Heitz PU. Pancreatic endocrine tumors. *Pathol Res Pract* 1988; 183: 155–168.
8. Kimura W, Kuroda A, Morioka Y. Clinical pathology of endocrine tumors of the pancreas. Analysis of autopsy cases. *Dig Dis Sci* 1991; 36: 933–942.
9. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol* 2008; 9: 61–72.
10. Ferrone CR, Tang LH, Tomlinson J, et al. Determining prognosis in patients with pancreatic endocrine neoplasms: can the WHO classification system be simplified? *J Clin Oncol* 2007; 25: 5609–5615.
11. Calender A. Genetics of neuroendocrine tumours. In: Caplin M, Kvols L, eds. *Handbook of neuroendocrine tumours*. Bristol, UK: BioScientifica; 2006. pp. 53–79.
12. Sutliff VE, Doppman JL, Gibril F, et al. Growth of newly diagnosed, untreated metastatic gastrinomas and predictors of growth patterns. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2420–2431.

13. Klöppel G, Schröder S, Heitz PU. Histopathology and immunopathology of pancreatic endocrine tumors. In: Mignon M, Jensen RT, eds. Endocrine tumors of the pancreas: recent advances in research and management. Basel, Switzerland: Karger; 1995. pp. 99–120.
14. Klöppel G, Heitz PU. Tumors of the endocrine pancreas. In: Fletcher CD, ed. Diagnostic histopathology of tumors. 2nd ed. London, UK: Churchill Livingstone; 2000. pp. 1083-1098.
15. Heitz PU, Komminoth P, Perren A, et al. Pancreatic endocrine tumors: introduction. In: DeLellis DA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C, eds. Pathology and genetics of tumours of endocrine organs. World Health Organization classification of tumours. Lyon, France: IARC Press; 2004. pp 177–182.
16. Fernandez-del Castillo C, Warshaw AL. Cystic tumors of the pancreas. Surg Clin North Am 1995; 75: 1001–1016.
17. Perez-Montiel MD, Frankel WL, Suster S. Neuroendocrine carcinomas of the pancreas with 'rhabdoid' features. Am J Surg Pathol 2003; 27: 642–649.
18. Lemmens I, Van de Ven WJ, Kas K, et al. Identification of the multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) gene. The European Consortium on MEN1. Hum Mol Genet 1997; 6: 1177–1183.
19. Lemos MC and Thakker RV Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): analysis of 1336 mutations reported in the first decade following identification of the gene. Human Mutation 2008; 29: 22–32. (doi:10.1002/humu.20605).
20. Metz DC and Jensen RT Gastrointestinal neuroendocrine tumours: pancreatic endocrine tumours. Gastroenterology 2008; 135: 1469–1492. (doi:10.1053/j.gastro.2008.05.047).
21. Marx SJ, Simonds WF. Hereditary hormone excess: genes, molecular pathways, and syndromes. Endocr Rev 2005; 26: 615–661.
22. Karnik SK, Hughes CM, Gu X, et al. Menin regulates pancreatic islet growth by promoting histone methylation and expression of genes encoding p27Kip1 and p18INK4c. PNAS 2005; 102: 14659–14664. (doi:10.1073/pnas.0503484102).
23. Huang J, Gurung B, Wan B, et al. The same pocket in menin binds both MLL and JUN but has opposite effects on transcription. Nature 2012; 482: 542–546. (doi:10.1038/nature10806).
24. Jensen RT, Berna MJ, Bingham DB and Norton JA. Inherited pancreatic endocrine tumor syndromes: advances in molecular pathogenesis, diagnosis,

- management, and controversies. *Cancer* 2008; 113(Suppl 7): 1807–1843. (doi:10.1002/cncr.23648).
25. Jensen RT. Pancreatic endocrine tumors: recent advances. *Ann Oncol* 1999; 10(Suppl. 4): 170–176.
 26. Anlauf M, Schlenger R, Perren A, et al. Microadenomatosis of the endocrine pancreas in patients with and without the multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 560–574.
 27. Perren A, Anlauf M, Henopp T, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): loss of one MEN1 allele in tumors and monohormonal endocrine cell clusters but not in islet hyperplasia of the pancreas. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007; 92: 1118–1128. (doi:10.1210/jc.2006-1944).
 28. Moore PS, Missiaglia E, Antonello D, et al. Role of disease-causing genes in sporadic pancreatic endocrine tumors: MEN1 and VHL. *Genes, Chromosomes and Cancer* 2001; 32: 177–181. (doi:10.1002/gcc.1180).
 29. Jiao Y, Shi C, Edil BH, et al. DAXX/ATRX, MEN1, and mTOR pathway genes are frequently altered in pancreatic neuroendocrine tumors. *Science* 2011; 331: 1199–1203. (doi:10.1126/science.1200609).
 30. Goebel SU, Heppner C, Burns AL, et al. Genotype/phenotype correlation of multiple endocrine neoplasia type 1 gene mutations in sporadic gastrinomas. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000; 85: 116–123. (doi:10.1210/jc.85.1.116).
 31. Corbo V, Dalai I, Scardoni M, et al. 2010 MEN1 in pancreatic endocrine tumors: analysis of gene and protein status in 169 sporadic neoplasms reveals alterations in the vast majority of cases. *Endocrine-Related Cancer* 2010; 17: 771–783. (doi:10.1677/ERC-10-0028).
 32. Hammel PR, Vilgrain V, Terris B, et al. Pancreatic involvement in von Hippel-Lindau disease. The Groupe Francophone d'Etude de la Maladie de von Hippel-Lindau. *Gastroenterology* 2000; 119: 1087–1095.
 33. Iliopoulos O. von Hippel-Lindau disease: genetic and clinical observations. *Front Horm Res* 2001; 28: 131–166.
 34. Corcos O, Couvelard A, Giraud S, et al. Endocrine pancreatic tumours in von Hippel-Lindau disease: clinical, histological, and genetic features. *Pancreas* 2008; 37: 85–93. (doi:10.1097/MPA.0b013e31815f394a).
 35. Perigny M, Hammel P, Corcos O, et al. Pancreatic endocrine microadenomatosis in patients with von Hippel-Lindau disease: characterization by VHL/HIF pathway

- proteins expression. *American Journal of Surgical Pathology* 2009; 33: 739–748. (doi:10.1097/PAS.0b013e3181967992).
36. Lott ST, Chandler DS, Curley SA, et al. High frequency loss of heterozygosity in von Hippel-Lindau (VHL)-associated and sporadic pancreatic islet cell tumors: evidence for a stepwise mechanism for malignant conversion in VHL tumorigenesis. *Cancer Res* 2002; 62: 1952–1955.
 37. Mukhopadhyay B, Sahdev A, Monson JP, et al. Pancreatic lesions in von Hippel-Lindau disease. *Clinical Endocrinology* 2002; 57: 603–608. (doi:10.1046/j.1365-2265.2002.01637.x).
 38. Alexakis N, Connor S, Ghaneh P, et al. Hereditary pancreatic endocrine tumours. *Pancreatology* 2004; 4: 417-433 (discussion: 34–35).
 39. Lubensky IA, Pack S, Ault D, et al. Multiple neuroendocrine tumors of the pancreas in von Hippel-Lindau disease patients: histopathological and molecular genetic analysis. *Am J Pathol* 1998; 153: 223–231.
 40. Schmitt AM, Schmid S, Rudolph T, et al. VHL inactivation is an important pathway for the development of malignant sporadic pancreatic endocrine tumors. *Endocrine-Related Cancer* 2009; 16: 1219–1227. (doi:10.1677/ERC-08-0297).
 41. Libutti SK, Choyke PL, Alexander HR, et al. Clinical and genetic analysis of patients with pancreatic neuroendocrine tumors associated with von Hippel-Lindau disease. *Surgery* 2000; 128: 1022–1027 (discussion: 7–8).
 42. Chung DC, Smith AP, Louis DN, AL, et al. A novel pancreatic endocrine tumor suppressor gene locus on chromosome 3p with clinical prognostic implications. *J Clin Invest* 1997; 100: 404–410.
 43. Gutmann DH, Aylsworth A, Carey JC, et al. The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2. *JAMA* 1997; 278: 51–57.
 44. McClatchey AI. Neurofibromatosis. *Annual Review of Pathology* 2007; 2: 191–216. (doi:10.1146/annurev.pathol.2.010506.091940).
 45. Trovo-Marqui AB, Tajara EH. Neurofibromin: a general outlook. *Clin Genet* 2006; 70: 1–13.
 46. Johannessen CM, Reczek EE, James MF, et al. The NF1 tumor suppressor critically regulates TSC2 and mTOR. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 8573–8578.

47. Rosner M, Hanneder M, Siegel N, et al. The mTOR pathway and its role in human genetic diseases. *Mutation Research* 2008 659(3): 284–292. (doi:10.1016/j.mrrev.2008.06.001).
48. Nesi G, Marcucci T, Rubio CA, et al. Somatostatinoma: clinico-pathological features of three cases and literature reviewed. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 521–526.
49. Curatolo P, Bombardieri R and Jozwiak S. Tuberous sclerosis. *Lancet* 2008; 372: 657–668. (doi:10.1016/S0140-6736(08)61279-9).
50. Francalanci P, Diomedi-Camassei F, Purificato C, et al. Malignant pancreatic endocrine tumor in a child with tuberous sclerosis. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 1386–1389?
51. Jiao Y, Shi C, Edil BH, et al. DAXX/ATRX, MEN1, and mTOR pathway genes are frequently altered in pancreatic neuroendocrine tumors. *Science* 2011; 331: 1199–1203. (doi:10.1126/science.1200609).
52. Speel EJ, Richter J, Moch H, et al. Genetic differences in endocrine pancreatic tumour subtypes detected by comparative genomic hybridization. *American Journal of Pathology* 1999; 155: 1787–1794. (doi:10.1016/S0002-9440(10)65495-8).
53. Zhao J, Moch H, Scheidweiler AF, et al. Genomic imbalances in the progression of endocrine pancreatic tumours. *Genes, Chromosomes and Cancer* ????, 32: 364–372. (doi:10.1002/gcc.1201).
54. Jonkers YM, Claessen SM, Perren A, et al. Chromosomal instability predicts metastatic disease in patients with insulinomas. *Endocrine-Related Cancer* 2005; 12: 435–447. (doi:10.1677/erc.1.00960).
55. Guo SS, Wu AY and Sawicki MP Deletion of chromosome 1, but not mutation of MEN-1, predicts prognosis in sporadic pancreatic endocrine tumours. *World Journal of Surgery* 2002; 26: 843–847. (doi:10.1007/s00268-002-4062-4).
56. Yang YM, Liu TH, Chen YJ, et al. Chromosome 1q loss of heterozygosity frequently occurs in sporadic insulinomas and is associated with tumour malignancy. *International Journal of Cancer* 2005; 117: 234–240. (doi:10.1002/ijc.21175).
57. Guo SS, Arora C, Shimoide AT and Sawicki MP. Frequent deletion of chromosome 3 in malignant sporadic pancreatic endocrine tumours. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2002; 190: 109–114. (doi:10.1016/S0303-7207(02)00002-3).

58. Amato E, Barbi S, Malpeli G, et al. Chromosome 3p alterations in pancreatic endocrine neoplasia. *Virchows Archiv* 2011; 458: 39–45. (doi:10.1007/s00428-010-1001-x).
59. Wild A, Langer P, Celik I, et al. Chromosome 22q in pancreatic endocrine tumours: identification of a homozygous deletion and potential prognostic associations of allelic deletions. *European Journal of Endocrinology* 2002; 147: 507–513. (doi:10.1530/eje.0.1470507).
60. Evers BM, Rady PL, Sandoval K, et al. Gastrinomas demonstrate amplification of the HER-2/neu proto-oncogene. *Annals of Surgery* 1994; 219: 596–601 (discussion 602–604). (doi:10.1097/00000658-199406000-00002).
61. Goebel SU, Iwamoto M, Raffeld M, et al. Her-2/neu expression and gene amplification in gastrinomas: correlations with tumour biology, growth, and aggressiveness. *Cancer Research* 2002; 62: 3702–3710.
62. Pizzi S, D'Adda T, Azzoni C, et al. Malignancy-associated allelic losses on the X-chromosome in foregut but not in midgut endocrine tumours. *Journal of Pathology* 2002; 196: 401–407.(doi:10.1002/path.1075).
63. Chen YJ, Vortmeyer A, Zhuang Z, et al. X-chromosome, loss of heterozygosity frequently occurs in gastrinomas and is correlated with aggressive tumour growth. *Cancer* 2004; 100: 1379–1387. (doi:10.1002/cncr.20104).
64. Missiaglia E, Moore PS, Williamson J, et al. Sex chromosome anomalies in pancreatic endocrine tumours. *International Journal of Cancer* 2002; 98: 532–538. (doi:10.1002/ijc.10223).
65. Azzoni C, Bottarelli L, Pizzi S, et al. Xq25 and Xq26 identify the common minimal deletion region in malignant gastroenteropancreatic endocrine carcinomas. *Virchows Archiv* 2006; 448: 119–126. (doi:10.1007/s00428-005-0058-4).
66. Capurso G, Lattimore S, Crnogorac-Jurcevic T, et al. Gene expression profiles of progressive pancreatic endocrine tumours and their liver metastases reveal potential novel markers and therapeutic targets. *Endocrine-Related Cancer* 2006; 13: 541–558. (doi:10.1677/erc.1.01153).
67. Jonkers YM, Claessen SM, Feuth T, et al. Novel candidate tumour suppressor gene loci on chromosomes 11q23–24 and 22q13 involved in human insulinoma tumourigenesis. *Journal of Pathology* 2006; 210: 450-458. (doi:10.1002/path.2072).

68. Hu W, Feng Z, Modica I, et al. Gene amplifications in well differentiated pancreatic neuroendocrine tumors inactivate the p53 pathway. *Genes and Cancer* 2010; 4: 360–368. (doi:10.1177/1947601910371979).
69. Pavelic K, Hrascan R, Kapitanovic S, et al. Molecular genetics of malignant insulinoma. *Anticancer Research* 1996; 16: 1707–1717.
70. Moore PS, Orlandini S, Zamboni G, et al. Pancreatic tumours: molecular pathways implicated in ductal cancer are involved in ampullary but in exocrine nonductal or endocrine tumourigenesis. *British Journal of Cancer* 2001; 84: 253–262. (doi:10.1054/bjoc.2000.1567).
71. Tannapfel A, Vomschloss S, Karhoff D, et al. BRAF gene mutations are rare events in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *American Journal of Clinical Pathology* 2005; 123: 256–260. (doi:10.1309/YQBR9C05RU4DD3RN).
72. Di Florio A, Capurso G, Milione M, et al. Src family kinase activity regulates adhesion, spreading and migration of pancreatic endocrine tumour cells. *Endocrine-Related Cancer* 2007; 14: 111–124. (doi:10.1677/erc.1.01318).
73. Di Florio A, Adesso L, Pedrotti S, Capurso G, et al. Src kinase activity coordinates cell adhesion and spreading with activation of mTOR in pancreatic endocrine tumor cells. *Endocrine-Related Cancer* 2011; 18: 541–554. (doi:10.1530/ERC-10-0153).
74. Hervieu V, Lepinasse F, Gouysse G, et al. 2006 Expression of beta-catenin in gastroenteropancreatic endocrine tumours: a study of 229 cases. *Journal of Clinical Pathology* 2006; 59: 1300–1304. (doi:10.1136/jcp.2005.035097).
75. Chetty R, Serra S and Asa SL. Loss of membrane localization and aberrant nuclear E-cadherin expression correlates with invasion in pancreatic endocrine tumors. *American Journal of Surgical Pathology* 2008; 32: 413–419.
76. Guo SS, Wu X, Shimoide AT, et al. Frequent overexpression of cyclin D1 in sporadic pancreatic endocrine tumours. *Journal of Endocrinology* 2003; 179: 73–79. (doi:10.1677/joe.0.1790073).
77. Wang DG, Johnston CF and Buchanan KD. Oncogene expression in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: implications for pathogenesis. *Cancer* 1997; 80: 668–675. (doi:10.1002/(SICI)1097-0142(19970815)80:4<668::AID-CNCR4O3.0.CO;2-J).
78. Harvey M, Vogel H, Lee EY, et al. Mice deficient in both p53 and Rb develop tumors primarily of endocrine origin. *Cancer Research* 1995; 55: 1146–1151.

79. Wang DG, Johnston CF, Anderson N, et al. Overexpression of the tumour suppressor p53 is not implicated in neuroendocrine tumour carcinogenesis. *Journal of Pathology*, 1995; 175: 397–401. (doi:10.1002/path.1711750406).
80. Bartz C, Ziske C, Wiedenmann B and Moelling K. p53 tumour suppressor gene expression in pancreatic neuroendocrine tumour cells. *Gut* 1996; 38: 403–409. (doi:10.1136/gut.38.3.403).
81. Dammann R, Schagdarsurengin U, Liu L, et al. Frequent RASSF1A promoter hypermethylation and K-ras mutations in pancreatic carcinoma. *Oncogene* 2003; 22: 3806–3812. (doi:10.1038/sj.onc.1206582).
82. Pizzi S, Azzoni C, Bottarelli L, et al. RASSF1A promoter methylation and 3p21.3 loss of heterozygosity are features of foregut, but not midgut and hindgut, malignant endocrine tumours. *Journal of Pathology* 2005; 206: 409–416. (doi:10.1002/path.1784).
83. Averous J and Proud CG. When translation meets transformation: the mTOR story. *Oncogene* 2006; 25: 6423–6435. (doi:10.1038/sj.onc.1209887).
84. Shida T, Kishimoto T, Furuya M, et al. 2010 Expression of an activated mammalian target of rapamycin (mTOR) in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 2010; 65: 889–893. (doi:10.1007/s00280-009-1094-6).
85. Kasajima A, Pavel M, Darb-Esfahani S, et al. mTOR expression and activity patterns in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Endocrine-Related Cancer* 2011; 18: 181–192. (doi:10.1677/ERC-10-0126).
86. Wang Y, Ozawa A, Zaman S, et al. The tumor suppressor protein menin inhibits AKT activation by regulating its cellular localization. *Cancer Research* 2011; 71: 371–382. (doi:10.1158/0008-5472.CAN-10-3221).
87. Jiao Y, Shi C, Edil BH, et al. DAXX/ATRAX, MEN1, and mTOR pathway genes are frequently altered in pancreatic neuroendocrine tumors. *Science* 2011; 331: 1199–1203. (doi:10.1126/science.1200609).
88. Corbo V, Beghelli S, Bersani S, et al. Pancreatic endocrine tumours: mutational and immunohistochemical survey of protein kinases reveals alterations in targetable kinases in cancer cell lines and rare primaries. *Annals of Oncology* 2012; 23: 127–134. (doi:10.1093/annonc/mdr048).
89. Missiaglia E, Dalai I, Barbi S, et al. Pancreatic endocrine tumors: expression profiling evidences a role for AKT–mTOR pathway. *Journal of Clinical Oncology* 2010; 28: 245–255. (doi:10.1200/JCO.2008.21.5988).