

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**



Εργαστήριο Πειραματικής Χειρουργικής και Χειρουργικής Ερεύνης
“Ν.Σ. Χρηστέας”

Διευθυντής : Καθηγητής Κωνσταντίνος Χ. Κόντζογλου

*Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΣΥΓΚΟΛΛΗΤΙΚΩΝ
ΣΤΕΓΑΝΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΥΛΙΚΩΝ ΣΤΗΝ
ΕΠΟΥΛΩΣΗ ΑΝΑΣΤΟΜΩΣΗΣ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ ΣΕ
ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΟΝΤΕΛΟ ΣΑΚΧΑΡΩΔΟΥΣ ΔΙΑΒΗΤΗ*

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ Ε. ΣΤΕΡΓΙΟΣ

Ιατρός Χειρουργός

Αθήνα 2022

ΘΕΜΑ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

**Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΣΥΓΚΟΛΛΗΤΙΚΩΝ –
ΣΤΕΓΑΝΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΥΛΙΚΩΝ ΣΤΗΝ
ΕΠΟΥΛΩΣΗ ΤΗΣ ΑΝΑΣΤΟΜΩΣΗΣ ΠΑΧΕΟΣ
ΕΝΤΕΡΟΥ ΣΕ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΟΝΤΕΛΟ
ΣΑΚΧΑΡΩΔΟΥΣ ΔΙΑΒΗΤΗ**

ΜΕΛΗ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

Ομότιμος Καθηγητής	Γεώργιος Βάος
Ομότιμη Καθηγήτρια	Δέσποινα Ν. Περρέα
Καθηγητής	Κωνσταντίνος Χ. Κόντζογλου

ΧΡΟΝΟΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Αίτηση Εκπόνησης Διατριβής	07779/10.04.2016
Ορισμός Τριμελούς Επιτροπής	12321/03.08.2016
Ορισμός Θέματος Διατριβής	01515/21.10.2016
Κατάθεση Πρώτης Προόδου	05593/07.07.2017
Κατάθεση Δεύτερης Προόδου	0632/08.08.2018
Κατάθεση Τρίτης Προόδου	14818/17.02.2022
Ορισμός επταμελούς	18412/24.02.2022

Πρόλογος

Οι χειρουργικές επεμβάσεις αποτελούν σήμερα την οριστική θεραπεία του ορθοκολικού καρκίνου, αλλά και πολλών καλοηθών παθήσεων του παχέος εντέρου και του ορθού. Οι εξειδικευμένοι χειρουργοί (Colorectal Surgeons) στον τομέα αυτό υποβάλλονται στον σύγχρονο κόσμο σε μια υψηλού επιπέδου εκπαίδευση στις προηγμένες τεχνικές λαπαροσκοπικής, διαπρωκτικής και ρομποτικής χειρουργικής, ωστόσο και αυτές οι χειρουργικές επεμβάσεις εμφανίζουν σοβαρές επιπλοκές.

Η πιο δραματική επιπλοκή μιας κολεκτομής με αναστόμωση είναι η διαφυγή/διάσπαση της αναστόμωσης. Η επιπλοκή αυτή παραμένει σχετικά συχνή ακόμη και σε ειδικά κέντρα αναφοράς μεγάλου όγκου ασθενών, με καταγεγραμμένα ποσοστά της τάξης του 2.5-5% για τους όγκους του ορθού και 3-7% για τους όγκους του κόλου.

Οι συνέπειες της διαφυγής είναι μεγάλης βαρύτητας, μιας και αυτή σχετίζεται με υψηλότερα ποσοστά υποτροπής, αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα, αυξημένο κόστος θεραπείας και αρνητική επίδραση στην ποιότητα ζωής των ασθενών. Μέχρι σήμερα έχουν αναγνωρισθεί παράγοντες κινδύνου σχετιζόμενοι με τον ασθενή (ανδρικό φύλο, ASA σκορ >II, ακτινοβολία, θεραπεία ανοσοκαταστολής, χρήση Bevacizumab), σχετιζόμενοι με τον όγκο (μεγάλες διαστάσεις, προχωρημένο στάδιο, επείγουσα επέμβαση, μεταστάσεις), συννοσηρότητα (σακχαρώδης διαβήτης, καρδιαγγειακή νόσος, υποθρεψία) και σχετιζόμενοι με την χειρουργική επέμβαση (διάρκεια επέμβασης, απώλεια αίματος, ανάγκη μετάγγισης).

Ο σακχαρώδης διαβήτης διατηρεί μια ξεχωριστή θέση ανάμεσα στους προαναφερθέντες παράγοντες κινδύνου, μιας και αναγνωρίζεται ως

ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου διαφυγής, αλλά σχετίζεται και με αυξημένη θνητότητα μετά από διαφυγή.

Προηγούμενες μελέτες υπέδειξαν πως η αρνητική επίδραση του διαβήτη στην ιστική επούλωση βασίζεται σε μια παροξυσμική φλεγμονώδη διαδικασία. Σε διαβητικό περιβάλλον εμφανίζεται δυσρρύθμιση της μεταμόρφωσης των μακροφάγων από το φλεγμονώδες στάδιο στο στάδιο επούλωσης. Επιπρόσθετα, ο διαβήτης καταλήγει στην δημιουργία εξωκυττάρων παγίδων ουδετερόφιλων, οι οποίες περιέχουν χρωματίνη και κυτταροτοξικές πρωτεΐνες, μια διαδικασία που ονομάζεται NETωση και καταστρέφει τον υγιή ιστό.

Ένας άλλος σημαντικός παράγοντας υποβάθμισης της επούλωσης και της ακεραιότητας μιας αναστόμωσης είναι η περιφερική αγγειοπάθεια του διαβητικού ασθενούς. Ο σακχαρώδης διαβήτης επηρεάζει έναν μεγάλο αριθμό φυσιολογικών παραμέτρων, οι οποίες σχετίζονται με τη διαδικασία επούλωσης, όπως η παραγωγή αυξητικών παραγόντων, η αγγειογένεση, η συγκέντρωση κολλαγόνου, η παραγωγή κοκκιώδους ιστού και εξωκυττάριας ουσίας και η ιστική αναδιαμόρφωση από τις μεταλλοπρωτεϊνάσες.

Οι βιολογικές κόλλες ινικής έχουν χρησιμοποιηθεί ως αιμοστατικοί και ενισχυτικοί παράγοντες της επούλωσης σε διάφορες χειρουργικές επεμβάσεις, συμπεριλαμβανομένων γαστρεντερικών αναστομώσεων, επεμβάσεις πλαστικής χειρουργικής, γυναικολογίας και ουρολογίας. Ο σκοπός της μελέτης μας ήταν να διερευνήσουμε την επίδραση του TISSEEL[®], ενός συγκολλητικού ινικής, το οποίο διεγείρει τα τελικά στάδια του καταρράκτη της πήξης, στην επούλωση της ορθοκολικής αναστόμωσης σε διαβητικούς επίμυες.

Στο σημείο αυτό, θα ήθελα να εκφράσω τις θερμότερες ευχαριστίες προς την τριμελή συμβουλευτική επιτροπή, η οποία απαρτίζεται από τον Επιβλέποντα, Ομότιμο Καθηγητή Γεώργιο Βάο, την Ομότιμη Καθηγήτρια Δέσποινα Ν. Περρέα και τον Καθηγητή Κωνσταντίνο Κόντζογλου, για την επιστημονική καθοδήγηση, το ερευνητικό τους ήθος και την πνευματική στήριξη καθ' όλη την διάρκεια εκπόνησης της παρούσας διδακτορικής διατριβής.

Ιδιαίτερη μνεία αξίζει η Ομότιμη Καθηγήτρια Δέσποινα Περρέα, πρώην διευθύντρια του Εργαστηρίου Πειραματικής Χειρουργικής και Χειρουργικής Έρευνας της Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, για την ανιδιοτελή και αυθεντική αγάπη, που επέδειξε καθ' όλη τη διάρκεια αυτής της προσπάθειας. Ιδιαίτερες ευχαριστίες αξίζουν στον χειρουργό γυναικολόγο Βασίλη Περγιαλιώτη για την καθοριστική συμβολή του στην σύλληψη της επιστημονικής ιδέας, στον σχεδιασμό του πειράματος και στην συμβολή του στην συγγραφή των διεθνών δημοσιεύσεων.

Μεγάλες ευχαριστίες αξίζουν στον ειδικευόμενο χειρουργό Μάξιμο Φρούντζα και στον χειρουργό Ι. Θηβαίο για την πολύτιμη βοήθειά τους κατά την διεξαγωγή του πειράματος και της συγγραφής των δημοσιεύσεων, όπως και στην κτηνίατρο ΜΛ. Κόρου, δίχως την βοήθεια της οποίας, η πραγματοποίηση του πειράματος θα ήταν αδύνατη.

Τέλος, ένα μεγάλο ευχαριστώ απευθύνεται προς όλο το προσωπικό του Εργαστηρίου Πειραματικής Χειρουργικής και Χειρουργικής Έρευνας της Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, και ιδιαίτερα προς τους κκ Παναγιώτη και Νικόλαο Τσακιρόπουλο για την φροντίδα των πειραματόζωων και την βοήθειά τους κατά την διάρκεια των χειρουργικών επεμβάσεων.

Στην οικογένειά μου, με αγάπη,

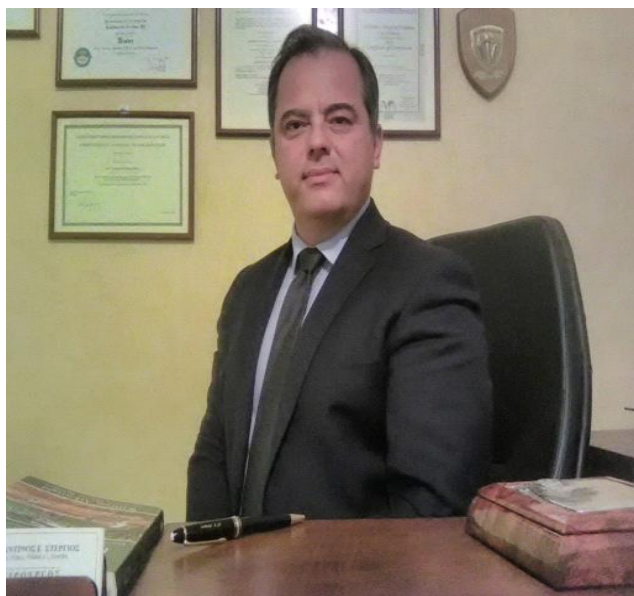
Στους καθηγητές μου, με σεβασμό

Ο ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ

 ΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ, ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ,
 ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ, ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ, ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝ
 ΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ, ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙ
 ΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ
 ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ ΉΓΗΣΑΣΘ
 ΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗ
 Ν ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΑΣΘΑΙ, Κ
 ΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣΘΑΙ, Κ
 ΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΕΥΤΕΡΟΥ ΑΔΕΛΦΟΙΣ ΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝ
 ΕΕΙΝ ΑΡΡΕΣΙ, ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ,
 ΗΝ ΧΡΗΖΩΣΙ ΜΑΝΘΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΞΥ
 ΓΓΡΑΦΗΣ, ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ
 ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣ
 ΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΞΑΝ
 ΤΟΣ, ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΣΥΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣΙ ΤΕ ΚΑΙ ΛΟ
 ΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ, ΙΗΤΡΙΚΩ, ΑΛΛΩ, ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ
 ΔΙΑΔΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟ
 ΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗ
 ΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗ, ΕΙΡΞΕΙΝ.  ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ
 ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ, ΟΥΔΕΥ
 ΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΞΥΜΒΟΥΛΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥ
 ΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ.  ΑΓΝΩΣ Δ
 Ε ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝ
 ΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ.  ΟΥ ΤΕΜΕΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘ
 ΙΩΝΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙ ΠΡ
 ΗΪΙΟΣ ΤΗΣΔΕ.  ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΩ,
 ΕΣΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤ
 ΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΙΗΣ, Τ
 ΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΔΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥ
 ΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡ
 ΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ.  Α Δ' ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ,
 Η ΙΔΩ, Η ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΗΤΗΣ ΚΑΤΑ Β
 ΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Δ ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑΛΕΕΣΘΑΙ
 ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ, ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟ
 ΙΑΥΤΑ.  ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕ
 Δ ΠΟΙΕΟΝΤΙ, ΚΑΙ ΜΗ ΞΥΓΧΕΟΝΤΙ, ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘ
 ΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ, ΠΑΡΑ Π
 ΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΔΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ ΠΑΡΑΒΑΙ
 ΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΟΥΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΠΡΟΣΩΠΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ:



Επώνυμο: Στέργιος

Όνομα: Κωνσταντίνος

Τόπος γέννησης: Μαρούσι Αττικής

Εθνικότητα: Ελληνική

Website: www.kstergios.gr

Email: info@kstergios.gr kostergios@gmail.com

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

01/09/2014 – 29/11/2016 Απόκτηση

Μεταπτυχιακού Διπλώματος στην Χειρουργική, ChM (Chirurgie Magister), University of Edinburgh/ Royal College of Surgeons of Edinburgh. **Βαθμός: “Άριστα”**

01/10/2016 Τίτλος Ανώτατης Χειρουργικής Διάκρισης, Διαπιστευμένος Χειρουργός Παχέος Εντέρου και Πρωκτού από τον Τομέα Κολοπρωκτολογίας της Ευρωπαϊκής Επιτροπής Χειρουργικής, **EBSQ-FEBS (Coloproctology)**, European Board of Surgery Certified, Section of Coloproctology.

16/05/2016 Κατάθεση υποψηφιότητας Διδάκτορα του Πανεπιστημίου Αθηνών με τίτλο διατριβής “Η επίδραση των συγκολλητικών-στεγανοποιητικών βιολογικών υλικών στην επούλωση της αναστόμωσης παχέος εντέρου σε πειραματικό μοντέλο σακχαρώδους διαβήτη”. Αρ. Πρωτ. **1516029645**. Τριμελής Επιτροπή: Καθηγητές Γ. Βάος, Δ. Περρέα, Κ. Κόντζογλου, Επιβλέπων Γ. Βάος, Εργαστήριο Πειραματικής Χειρουργικής και Χειρουργικής Έρευνας Ν. Σ. Χρηστέας, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα. Κατάθεση Προόδου 11/07/2017.

02/07/2013 Άδεια άσκησης της Χειρουργικής, General Medical Council, Ηνωμένο Βασίλειο, αρ. 6063336.

07/12/2011 Άδεια άσκησης της Χειρουργικής, Αρ. Πρωτ. 09873, αρ.588 Ελληνική Δημοκρατία, Νομαρχία Κεντρικής Ελλάδος.

07/02/2003 Άδεια άσκησης ιατρικού επαγγέλματος, Αρ. Πρωτ, 951. Ελληνική Δημοκρατία, Περιφέρεια Στερεάς Ελλάδος, Νομαρχιακή Αυτοδιοίκηση Ευβοίας, Διεύθυνση Υγείας-Δημόσιας Υγιεινής & Κοινωνικής Πρόνοιας.

26/11/2002 Άδεια άσκησης ιατρικού επαγγέλματος, Αρ. Πρωτ. 971, Τομέας μεταπτυχιακής εκπαίδευσης, Πανεπιστήμιο Μπάρι, Ιταλία.

19/04/2002 Πτυχίο Ιατρικής, Σχολή Ιατρικής και Χειρουργικής, University of Bari, Italy, "Aldo Moro".
Βαθμός: "Άριστα"

ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΑ ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ

01. Πρακτική Εκπαίδευση στην Απολίνωση Αιμορροΐδων και Επισκευής Πρόπτωσης με χρήση υπερήχων, **HALO Trilogy Live Workshop, Haemorrhoid Artery Ligation & Recto Anal Repair**, Poole Hospital NHS Trust, 10/11/2017, Poole.

02. Εκπαίδευση στις διαπρωκτικές τεχνικές TAMIS και TaTME, Ευρωπαϊκή Εταιρία Κολοπρωκτολογίας, **TAMIS, TaTME Hands-on Course**, ESCP, Berlin, Germany, 19/09/2017.

03. 9^ο Εκπαιδευτικό Σεμινάριο Ενδοσκοπικού Υπερηχογραφήματος, Ευρωπαϊκή Εταιρία Κολοπρωκτολογίας, 9th Endoscopic Ultrasound Workshop, ESCP, bk ultrasound, 20/09/2017, Berlin, Germany.

04. Εκπαίδευση εκπαιδευτών, Βασιλικό Κολλέγιο Χειρουργών Αγγλίας, **Training the Trainers: Developing Teaching Skills**, Royal College of Surgeons, London, 03-04/11/2016.

05. Εκπαιδευτικό Σεμινάριο Χειρουργικής Περιεδρικού Συριγγίου, Ευρωπαϊκή Εταιρία Κολοπρωκτολογίας, **ESCP Perianal Fistula Workshop**, 27/09/2016, Milan, Italy.

06. Εκπαίδευση Λαπαροσκοπικού Υπερηχογραφήματος και Διερεύνησης Χοληδόχου Πόρου, **Laparoscopic Biliary Ultrasound and Bile Duct exploration Course**, 25/04/2016, the Ark Centre, Basingstoke, UK.

07. Εκπαιδευτικό Σεμινάριο Εξετάσεων Μέλους του Βασιλικού Κολλεγίου Χειρουργών, **Fellowship Exam Course Edinburgh**, RCSEd, 28-29/01/2016, Edinburgh.

08. Πρακτική Εκπαίδευση και Πιστοποίηση στην Κολονοσκόπηση, **JAG approved and mandatory course, Basic Skills in Colonoscopy**, 29/09/2014-01/10/2014.

09. Εκπαιδευτικό Σεμινάριο Λαπαροσκοπικής Χειρουργικής Παχέος Εντέρου σε Ανθρώπινα Πτώματα, **Laparoscopic Cadaveric Colorectal Course**, Evelyn Cambridge Training Centre, 18/06/2014.

10. Εκπαιδευτικό Σεμινάριο Επείγουσας Ιατρικής και Εντατικής Θεραπείας, **ALERT Course**, Portsmouth NHS Trusts, Intensive Care Society, 15/01/2014.

11. Βασικές Ικανότητες Χειρουργικής, **BSS Course**, Royal College of Surgeons-University Hospital of Thessaly, Department of Surgery, 2012.

12. Σεμινάριο Πειραματικής Χειρουργικής, Από την Θεωρία στην Πράξη, **Experimental Surgery Workshop: From Theory to Praxis**, Thessaloniki 2007.

13. Διεθνές Σεμινάριο Ενδοσκοπικής Χειρουργικής Δια Φυσιολογικών Οδών, **1st International Hands-On Course on NOTES**, 2008 Athens.

14. Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Ολικής Παρεντερικής Σίτισης, **Postgraduate Course on Total Parenteral Nutrition**, 2009 Athens.

15. **Μετεκπαιδευτικά Μαθήματα Χειρουργικής** , Ελληνική Χειρουργική Εταιρεία, 2006, 2007, 2008, 2009.

16. Σχολείο Προχωρημένης Λαπαροσκοπικής Χειρουργικής Παχέος Εντέρου και Πρωκτού, **Course of Advanced Colorectal Laparoscopic Surgery** 2010, Croix St Simon, Paris, France, Director Mr Monsier PhD.

17. Τίτλος Λαπαροσκοπικής Χειρουργικής, Ευρωπαϊκό Σχολείο Λαπαροσκοπικής Χειρουργικής, **Course of Laparoscopic Surgery 2009, European School of Laparoscopic Surgery**, Director Mr Cadriere PhD, Brussels, Belgium.

18. Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Χειρουργικής Ήπατος-Χοληφόρων-Παγκρέατος, **Postgraduate Course on HPB Surgery** 2010, European Society for HPB Surgery, Mr Dervenis PhD.

19. Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Πειραματικής Χειρουργικής, Υψηλού και Προχωρημένου Επιπέδου, **Postgraduate Course on Experimental Surgery**, Higher and Advanced Level 2008, International Association for Experimental Surgery and Biomedical Research.

20. Διεθνές Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Χειρουργικής Ήπατος-Χοληφόρων-Παγκρέατος, **5th International Postgraduate Course on HPB Surgery**, 2007 Athens, Director Mr Dervenis PhD.

21. Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Οριστικής Χειρουργικής Θεραπείας Τραύματος, **DSTC** 2010, International Society for Emergency Surgery, Director Prof Elias Degiannis PhD, FRCS – Mr Velmachos PhD, FACS.

22. Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Προχωρημένης Υποστήριξης της Ζωής στο Τραύμα, **ATLS** 2007, 2011, 2015 The American College Of Surgeons -Committee on Trauma, Director Prof Androulakis, Prof Stergiopoulos.

23. Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Προχωρημένης Υποστήριξης της Ζωής στο Παιδιατρικό Τραύμα **APLS** 2007, APLS Hellas, International Society for Paediatric Life Support, Director Mr Velaoras MD.

ΠΙΣΤΟΠΟΙΗΣΕΙΣ

2018 Πιστοποίηση στη Χειρουργική του Παχέος Εντέρου και Πρωκτού, *American Society for Colon and Rectal Surgeons*, ASCRS.

2018 Πιστοποίηση στη Χειρουργική, *American College of Surgeons*, ACS.

2016 Πιστοποίηση στη Χειρουργική του Παχέος Εντέρου και Πρωκτού, *European Board of Surgery, Section of Coloproctology, Coloproctology Fellowship*, μετά από επιτυχείς γραπτές, προφορικές και κλινικές εξετάσεις.

2014 *Certificate of "Colonoscopy Skills"* of the JAG, Joint Advisory Committee, μετά από επιτυχία στη θεωρητική και πρακτική εξέταση.

ΠΡΟΫΠΗΡΕΣΙΑ

18/03/2018 - παρόν Διευθυντής Ζ' χειρουργικής Κλινικής, Προηγμένης Λαπαροσκοπικής , Ρομποτικής Χειρουργικής και Κολοπρωκτολογίας, Metropolitan General, Αθήνα.

14/03/2017 – 05/05/2018 Διευθυντής Επείγουσας και Παχέος Εντέρου και Ορθού Χειρουργικής (Consultant Emergency and Colorectal Surgeon), στο νοσοκομείο του Ομίλου West Hertfordshire Hospitals NHS Trust, Watford General, Colorectal Department.

18/11/2013 – 06/03/2017 Μετεκπαιδευόμενος Χειρουργός στην Λαπαροσκοπική Χειρουργική του Παχέος Εντέρου και Ορθού, Post CCST Laparoscopic

Colorectal Fellow, The Princess Alexandra Hospital NHS Trust.

09/10/2011 – 30/09/2013 Γενικός Χειρουργός στην Κλινική Περιστερίου του Ομίλου Ιατρικού Αθηνών.

30/04/2011 – 28/04/2012 Ειδικευόμενος ιατρός στη Χειρουργική στο Γενικό Νοσοκομείο Χαλκίδας με παράταση θητείας.

26/10/2005 – 29/04/2011 Ειδικευόμενος ιατρός στη Χειρουργική στο Γενικό Νοσοκομείο Χαλκίδας.

08/09/2004 - 08/07/2005 Υπηρεσία ως Ιατρός Άνευ Ειδικότητας, 9^η Μοίρα Αμφιβίων Καταδρομών, Ε.Δ., Καρλόβασι Σάμου.

22/07/2003 – 21/07/2004 Υπηρεσία υπαίθρου στο ΓΝ-ΚΥ Κύμης, «Γεώργιος Παπανικολάου».

21/04/2003 – 21/07/2003 Ειδικευόμενος Ιατρός, τρίμηνης εκπαίδευσης, ΓΝ-ΚΥ Κύμης, «Γεώργιος Παπανικολάου».

23/05/2002 – 26/11/2002 Κλινική Άσκηση
(Internship), Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο του Μπάρι,
Policlinico Di Bari, Italy.

ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

2017 – 2018 Επιβλέπων Προόδου Κλινικών και Χειρουργικών
Ικανοτήτων Ειδικευομένων Χειρουργών (ISCP Clinical Supervisor) και
Εκπαιδευτής (Trainer) Επείγουσας, Γενικής, Λαπαροσκοπικής και
Παχέος Εντέρου και Ορθού Χειρουργικής Ειδικευομένων Χειρουργών
(ST6-8), Watford General Hospital, UK.

2013 – 2017 Υπεύθυνος Επιστημονικής Εκπαίδευσης Νεώτερης
Βιβλιογραφίας και Κατευθυντηρίων Οδηγιών Προπτυχιακών και
Μεταπτυχιακών Φοιτητών και Υπεύθυνος Εκπαιδευτής Επείγουσας
Χειρουργικής Παχέος Εντέρου και Ορθού Ειδικευομένων Χειρουργών
(ST3-4), The Princess Alexandra Hospital, UK.

2011 – 2012 Καθηγητής Ανθρώπινης Ανατομικής, Σχολής Βοηθών
Νοσηλευτών Χαλκίδας.

2010– 2011 Καθηγητής Ανθρώπινης Ανατομικής, Σχολής Βοηθών
Νοσηλευτών Χαλκίδας.

ΔΙΕΘΝΕΙΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΕΝΩΣΕΙΣ

2014 – παρόν, Μέλος της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Κολοπρωκτολογίας, European Society Of Coloproctology, **ESCP**

2014 – παρόν, Μέλος της Ένωσης Κολοπρωκτολογίας της Μεγάλης Βρετανίας και Ιρλανδίας, Association of Coloproctology for Great Britain and Ireland, **ACPGBI** (M.nr.ACP01199)

2014 – παρόν, Μέλος της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Κήλης, European Hernia Society, **EHS** (M.nr. 2321)

2014 – παρόν, Μέλος της Αμερικανικής Εταιρείας Χειρουργών Παχέος Εντέρου και Ορθού, American Society of Colon and Rectal Surgeons, **ASCRS** (ID 23630)

2016 – παρόν, Μέλος του Αμερικανικού Κολλεγίου Χειρουργών, American College of Surgeons, **ACS** (ID Number 03285631)

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ ΜΕ ΣΥΝΤΕΛΕΣΤΗ ΑΠΗΧΗΣΗΣ (IMPACT FACTOR)

1. *Healing After Resection of Colonic Endometriosis and Growth Factor Enriched Agents: An Experimental Rat Model.*

Prodromidou A, Pavlakis K, Pergialiotis V, Fountzas M, Machairas N, Kostakis ID, Korou LM, **Stergios** K, Dimitroulis D, Vaos G, Perrea DN.

J Minim Invasive Gynecol. 2018 Jun 8. pii: S1553-4650(18)30301-7. doi: 10.1016/j.jmig.2018.04.025. PMID:29890349

2. *Bowel perforation presenting three months after suprapubic catheter insertion*, Stonier T., Wilson E., Simson N., **Stergios K.**, British Medical Journal, BMJ, bcr-2017-220791.

3. *Impact of Fast track protocols in upper gastrointestinal surgery: a meta-analysis*, Charalampos Siotos, MD, **Konstantinos Stergios**, MD, MSc, FEBS(Col.), Androniki Naska PhD, Maximos Frountzas, MD, Vasilios Pergialiotis, MD, MSc, PhD, Despina Perrea PhD, N. Nikiteas, MD, MSc, PhD. J Am Coll Surg, Volume 225, Issue 4, Supplement 2, October 2017, Page e96.

4. *Photodynamic therapy for vulvar lichen sclerosus - a systematic review*, Anastasia Prodromidou, MD, Eftychia Chatziioannou, MD, Georgios Daskalakis, MD, PhD, **Konstantinos Stergios**, MD, MSc, FEBS(Col.), Vasilios Pergialiotis, MD, MSc, PhD

5. *Laparoscopic and Open Colorectal Resections in the Elderly: evaluation of outcomes below and above the age of 70*. **Konstantinos Stergios** MD, MSc, PhDc, FEBS (Col.), Prateek Nalwaya , Maximos Frountzas, Konstantinos Kontzoglou , Shrabani Das Mohapatra . IJOS-D-17-00775

6. *Management of B3 lesions of the breast: implementations of current recommendations in clinical practice*. **Konstantinos Stergios** MD, MSc, FEBS(Col.), Ashraf Patel FRCS, Vasilios Pergialiotis MD, MSc, PhD. Journal of B.U.O.N., JBUON (2015 IF: 0.85)

7. *Laparoscopic Versus Open Colectomies: Enhanced Surgical Skills And Rigorous Patient Selection May Improve Operative Times Without Compromising Outcomes*, **Konstantinos Stergios**, Vasilios Pergialiotis, Maximos Frountzas, Prateek Nalwaya, Konstantinos Kontzoglou and Shrabani Das Mohapatra. Open Access J Surg. 2017; 4(3): 555636. DOI: 10.19080/OAJS.2017.04.555636. **Volume 4 Issue 3 - May 2017** DOI: 10.19080/OAJS.2017.04.555636

8. *The potential effect of biological sealants on colorectal anastomosis healing in experimental research involving severe diabetes*. **K. Stergios**, K. Kontzoglou, V. Pergialiotis, LM. Korou, M. Frountzas, O. Lalude, N. Nikiteas, DN. Perrea. DOI: <http://dx.doi.org/10.1308/rcsann.2016.0357> pp.1-4

9. *An unexpected metastasis of breast cancer mimicking wheal rash*, C. Damaskos, D. Dimitroulis, V. Pergialiotis, C. Doula, G. Koulermou, E.A. Antoniou, M. Frangoulis, **K. Stergios**, K. Kontzoglou, G Chir Vol. 37 - n. 3 - pp. 136-138 May-June 2016

10. *Histone Deacetylase Inhibitors: A Novel Therapeutic Weapon Against Medullary Thyroid Cancer?*, Christos Damaskos, Serena Valsami, Eleftherios Spartalis, Estathios A. Antoniou, Periklis Tomos, Stefanos Karamaroudis, Theofano Zoumpou, Vasilios Pergialiotis, **Konstantinos Stergios**, Constantinos Michaelides, Konstantinos Kontzoglou, Despina Perrea, Nikolaos Nikiteas and Dimitrios Dimitroulis, Anticancer Res, 2016 Oct;36(10):5019-5024. doi: 10.21873/anticancerres.11070.

11. *Can Gallbladder Polyps predict Colorectal Adenoma or even Neoplasia? A Systematic Review*. IJSU2898, International of Surgery, International Journal Of Surgery 33 (2016) 23-27 DOI 10.1016/ijisu.2016.06.048, **Stergios K**, Damaskos C, Frountzas M, Nikiteas N., Lalude O.

12. *Oversized pseudocysts of the Spleen: report of two cases: optimal management of oversized pseudocysts of the spleen*. Int J Surg Case Rep. 2014, Galyfos G., Touloumis Z, Palogos K., **Stergios K.**, Chalasti M., Kavouras N., Lavant L.

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΜΕ ΠΡΟΦΟΡΙΚΕΣ ΚΑΙ ΑΝΑΡΤΗΜΕΝΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

• *The effect of TISSEEL on bowel perforation in rats: histopathological results*, Maximos Frountzas, Vasilios Pergialiotis, **Konstantinos Stergios**, Panagiotis Giannakopoulos, Patroklos Katafigiotis, Andreas Lazaris, Despina Perrea, Nikolaos Nikiteas, Konstantinos Toutouzas. Personalized Colorectal Surgery, New Technologies, Complication in Colorectal Surgery. 3-6 December, 2018, St.Gallen, Switzerland.

• *Less is more for diabetic patients with fistula in ano*, **Konstantinos Stergios MD, MSc, PhDc, FEBS(Col.)**, Maximos Frountzas MD, MSc, Ioannis Thivaos MD, Vasilios Pergialiotis MD, MSc, PhD. International Conference “Anal Fistula”, 02-03 July 2018, Rome, Italy.

• ***FiLaC™ long-term outcomes: a systematic review***, Konstantinos Stergios MD, MSc, PhDc, FEBS(Col.), Maximos Frountzas MD, MSc, Ioannis Thivaos MD, Vasilios Pergialiotis MD, MSc, PhD. International Conference “Anal Fistula”, 02-03 July 2018, Rome, Italy.

• ***Impact of Fast track protocols in upper gastrointestinal surgery: a meta-analysis***, Charalampos Siotos, MD, Konstantinos Stergios, MD, MSc, FEBS(Col.), Androniki Naska PhD, Maximos Frountzas, MD, Vasilios Pergialiotis, MD, MSc, PhD, Despina Perrea PhD, N. Nikiteas, MD, MSc, PhD, American College of Surgeons, Clinical Congress 2017, October 22-26, San Diego, CA, USA.

• ***Laparoscopic and open colorectal surgery in the elderly: short term outcomes and special considerations***. Konstantinos Stergios, Ioannis Leptidis, Prateek Nalwaya, Maximos Frountzas, Vasilios Pergialiotis, Shrabani Das Mohapatra
London Surgical Symposium, London, UK, 2017

• ***Laparoscopic versus open colorectal surgery: a single centre's experience*** Konstantinos Stergios, Ioannis Leptidis, Maximos Frountzas, Prateek Nalwaya, Vasilios Pergialiotis, Shrabani Das Mohapatra
London surgical Symposium, London, UK, 2017

• ***Bowel perforation presenting three months after suprapubic catheter insertion***, Stonier T., Wilson E., Simson N., Stergios K., case report, ASiT International Surgical Conference, 31/03-02/04/2017, Bournemouth, UK.

• ***The incidence of colorectal neoplasia among patients with gallbladder polyps: a systematic review***,
K. Stergios, C. Damaskos, M. Frountzas, N. Nikiteas, V. Vijay. P360, 17. 11th Scientific and Annual ESCP Meeting, 28-30/09/2016, Milan, Italy.

• ***Συντηρητική θεραπεία της ρήξης σπληνός***, Κ. Στέργιος, Γ. Καραντζίκος, Γ. Γαλύφος, Μ. Χριστάκης, Κ. Παλόγος, Ι. Θηβαίος, Ε. Δεληγιάννης, 37^ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Μάιος 17-21, 2011, Αθήνα.

• ***Κυτταρολογική διάγνωση ενδοσκοπικού υλικού από τον πεπτικό σωλήνα***, Δ. Καρατζιά, Γ. Καραντζίκος, Μ. Χριστάκης, Κ. Παλόγος, Κ. Στέργιος, Γ. Γαλύφος, Γ. Χρυσούλας, Χ. Διέτης, 37^ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Μάιος 17-21, 2011, Αθήνα.

- **Σπάνια περίπτωση μικτού γαστρικού καρκίνου**, Μ. Χαλαστή, **Κ. Στέργιος**, Ι. Θηβαίος, Γ. Λεβίδου, Γ. Χρυσούλας, Ν. Κάβουρας, Κ. Παλόγος, Χ. Διέτης, 10^ο Ελλαδο-Κυπριακό Συνέδριο, Νοέμβριος 18-20, 2011, Λευκωσία, Κύπρος.
- **Οι επιπλοκές της χειρουργικής αντιμετώπισης της εχινοκοκκίασης**, **Κ. Στέργιος**, Β. Γιαννακόπουλος, Ι. Θηβαίος, Ε. Γιαγά, Μ. Χαλαστή, Ν. Κάβουρας, Χ. Διέτης, 10^ο Ελλαδο-Κυπριακό Χειρουργικό Συνέδριο, Νοέμβριος 18-20, 2011, Λευκωσία, Κύπρος.
- **Ο ρόλος της χειρουργικής στην αιμορραγία του πεπτικού έλκους**, **Κ. Στέργιος**, Ι. Θηβαίος, Μ. Χαλαστή, Β. Γιαννακόπουλος, Γ. Γαλύφος, Α. Σαριδάκη, Χ. Διέτης, 10^ο Ελλαδο-Κυπριακό Χειρουργικό Συνέδριο, Νοέμβριος 18-20, 2011, Λευκωσία, Κύπρος.
- **Αναστόμωση για ρήξη ορθοκολικού καρκίνου σε πρώτο χρόνο**, **Κ. Στέργιος**, Ν. Κάβουρας, Β. Γιαννακόπουλος, Γ. Γαλύφος, Γ. Χρυσούλας, Μ. Μενής, Χ. Διέτης, 4^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Χειρουργικής Παχέος Εντέρου-Πρωκτού, Μάιος 19-22, 2011, Θεσσαλονίκη.
- **Μονήρες εκκόλψωμα τυφλού**, **Κ. Στέργιος**, Μ. Χαλαστή, Ζ. Τουλούμης, Ν. Κάβουρας, Β. Γιαννακόπουλος, Χ. Κουντούρης, Γ. Σοφός, Λ. Λαβάντ, 4^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Χειρουργικής Παχέος Εντέρου-Πρωκτού, Μάιος 19-22, 2011, Θεσσαλονίκη.
- **Ενδοσκοπική εκτομή δυσπλαστικών πολυπόδων από το κόλον**, **Κ. Στέργιος**, Γ. Καραντζίκος, Μ. Χριστάκης, Κ. Παλόγος, Ι. Θηβαίος, Γ. Χρυσούλας, Χ. Διέτης, 27^ο Πανελλήνιο Χειρουργικό Συνέδριο και Διεθνές Χειρουργικό Φόρουμ, Νοέμβριος 24-27, 2010, Αθήνα.
- **Εγκολεασμός λεπτού εντέρου**, Μ. Χριστάκης, Γ. Καραντζίκος, Κ. Παλόγος, Ν. Κάβουρας, **Κ. Στέργιος**, Ε. Δεληγιάννης, 27^ο Πανελλήνιο Χειρουργικό Συνέδριο και Διεθνές Χειρουργικό Φόρουμ, Νοέμβριος 24-27, 2010, Αθήνα.
- **Απόφραξη οισοφάγου από φυτοπίλημα εντός γιγαντιαίου εκκολπώματος**, Μ. Χριστάκης, Γ. Καραντζίκος, Κ. Παλόγος, **Κ. Στέργιος**, Γ. Γαλύφος, Χ. Διέτης, 27^ο Πανελλήνιο Χειρουργικό Συνέδριο και Διεθνές Χειρουργικό Φόρουμ, Νοέμβριος 24-27 2010, Αθήνα.
- **Ακτινομυκητίαση παχέος εντέρου: περιγραφή ενός σπάνιου περιστατικού**, Μ. Χριστάκης, Γ. Καραντζίκος, Κ. Παλόγος, **Κ. Στέργιος**, Ν. Κάβουρας, Ε. Δεληγιάννης, 27^ο Πανελλήνιο Χειρουργικό Συνέδριο και Διεθνές Χειρουργικό Φόρουμ, Νοέμβριος 24-27 2010, Αθήνα.

• **Διαγνωστικά και θεραπευτικά προβλήματα στην αντιμετώπιση των νεοπλασιών του κοινού χοληδόχου πόρου, Κ. Στέργιος,** Γ. Καραντζίκος, Μ. Χριστάκης, Κ. Παλόγος, Κ. Μανωλουδάκη, Χ. Διέτης, 27^ο Πανελλήνιο Χειρουργικό Συνέδριο και Διεθνές Χειρουργικό Φόρουμ, Νοέμβριος 24-27 2010, Αθήνα.

• **Η χειρουργική αντιμετώπιση της οξείας κοιλίας ως πρώτο σημείο διάτρησης ορθοκολικού καρκίνου,** Μ. Χριστάκης, Χ. Κουντούρης, **Κ. Στέργιος,** Γ. Γαλύφος, Β. Γιαννακόπουλος, Α. Λουκαντζίκος, Χ. Διέτης, 9^ο Ελλαδο-Κυπριακό Χειρουργικό Συνέδριο, 2009, Λευκωσία, Κύπρος.

• **Διάτρηση πεπτικού έλκους: ανάλυση περιστατικών της εικοσαετούς εμπειρίας μας, Κ. Στέργιος,** Γ. Καραντζίκος, Χ. Κουντούρης, Ι. Θηβαίος, Μ. Χαλαστή, Α. Δαύρης, 9^ο Ελλαδο-Κυπριακό Χειρουργικό Συνέδριο, 2009, Λευκωσία, Κύπρος.

• **Δεκαετής εμπειρία στις επείγουσες κολεκτομές, Κ. Στέργιος,** Χ. Διέτης, Ι. Θηβαίος, Β. Γιαννακόπουλος, Α. Αγραφιώτης, Χ. Γεωργιάδης, Γ. Καραντζίκος, 26^ο Πανελλήνιο Χειρουργικό Συνέδριο και Διεθνές Χειρουργικό Φόρουμ, Νοέμβριος 12-15 2008, Αθήνα.

• **Οι επιπλοκές του πεπτικού έλκους: συγκριτική μελέτη δύο δεκαετιών, Κ. Στέργιος,** Χ. Διέτης, Δ. Θωμάς, Χ. Γεωργιάδης, Μ. Χαλαστή, Α. Αγραφιώτης, Ι. Θηβαίος, Β. Γιαννακόπουλος, Χ. Κουντούρης, Ε. Δεληγιάννης, 26^ο Πανελλήνιο Χειρουργικό Συνέδριο και Διεθνές Χειρουργικό Φόρουμ, Νοέμβριος 12-15 2008, Αθήνα.

• **Το αδενοκαρκίνωμα της σκωληκοειδούς απόφυσης σε 2783 σκωληκοειδεκτομές, Μ. Χαλαστή, Κ. Στέργιος,** Β. Γιαννακόπουλος, Α. Αγραφιώτης, Γ. Καραντζίκος, Χ. Γεωργιάδης, Γ. Αραβαντινός, Λ. Λαβάντ, Ε. Δεληγιάννης, 26^ο Πανελλήνιο Χειρουργικό Συνέδριο και Διεθνές Χειρουργικό Φόρουμ, Νοέμβριος 12-15 2008, Αθήνα.

• **Γυναικομαστία: μια εικοσαετής εμπειρία**, Μ. Χαλαστή, Ε. Σοφού, Α. Αγραφιώτης, Β. Γιαννακόπουλος, **Κ. Στέργιος**, Γ. Σοφός, Ε. Δεληγιάννης, 26^ο Πανελλήνιο Χειρουργικό Συνέδριο και Διεθνές Χειρουργικό Φόρουμ, Νοέμβριος 12-15 2008, Αθήνα.

• **Σπάνια περίπτωση καρκίνου του ορθού σε 22χρονο με άλγος δεξιού λαγονίου βόθρου**, **Κ. Στέργιος**, Μ. Χαλαστή, Α. Αγραφιώτης, Χ. Διέτης, Ε. Δεληγιάννης, 26^ο Πανελλήνιο Χειρουργικό Συνέδριο και Διεθνές Χειρουργικό Φόρουμ, Νοέμβριος 12-15 2008, Αθήνα.

• **Η χειρουργική αντιμετώπιση των επειγουσών επιπλοκών του ορθοκολικού καρκίνου**, **Κ. Στέργιος**, Λ. Λαβάντ, Γ. Πριόνας, Ι. Θηβαίος, Κ. Καραμπέλλας, Ι. Δοντάς, Χ. Γεωργιάδης, Ε. Δεληγιάννης, 8th Oncologic Congress, 2008, Eretria, Greece.

• **Νεοπλασίες της σκωληκοειδούς απόφυσης**, **Κ. Στέργιος**, Χ. Διέτης, Β. Γιαννακόπουλος, Α. Αγραφιώτης, Μ. Χαλαστή, Γ. Καραντζίκος, Ε. Δεληγιάννης, 8^η Εαρινή Ογκολογική Διημερίδα, Ερέτρια, 2008.

• **GIST ως αιτία οξείας κοιλίας**, Δ. Θωμάς, Μ. Χαλαστή, **Κ. Στέργιος**, Ι. Δοντάς, Β. Πρεβεζάνος, Γ. Σοφός, Χ. Κουντούρης, Χ. Διέτης, 8^ο Ελλαδο-Κυπριακό Χειρουργικό Συνέδριο, Λευκωσία 2007, Κύπρος.

• **A ten year experience in the surgical treatment of the hydatid disease in the island of Evia**, **K. Stergios**, L. Lavant, E. Gouviotis, D. Thomas, E. Deligiannis, C. Dietis, 22nd International Congress of Hydatidology and Symposium on Zoonoses, May 15-19, 2007, Athens, Greece.

• **Surgical treatment for intrabiliary rupture of hydatid cysts**, **K. Stergios**, L. Lavant, G. Prionas, M. Christakis, C. Kountouris, G. Sofos, G. Trogadas, 22nd International Congress of Hydatidology and Symposium on Zoonoses, May 15-19, 2007, Athens, Greece.

• **Περίπτωση υψηλού διαλείποντος ειλεού οφειλομένου σε εντερογενή κύστη**, Μ. Χριστάκης, Α. Κονκουρής, **Κ. Στέργιος**, Ε. Γουβιώτης, Γ. Στυλλιανίδης, Γ. Σοφός, Ε. Δεληγιάννης, Δ. Π. Γκίκας, 25^ο Πανελλήνιο Χειρουργικό Συνέδριο και Διεθνές Χειρουργικό Φόρουμ, Νοέμβριος 22-26, 2006, Αθήνα.

• **Άλγος δεξιού λαγονίου βόθρου: συχνά και σπάνια κλινικά και ιστολογικά ευρήματα σε 758 λαπαροτομές**, Μ. Χριστάκης, Α. Κονκουρής, Χ. Κουντούρης, **Κ. Στέργιος**, Ε. Γουβιώτης, Γ. Πριόνας, Γ. Σοφός, Δ. Π. Γκίκας, 25^ο Πανελλήνιο Χειρουργικό Συνέδριο και Διεθνές Χειρουργικό Φόρουμ, Νοέμβριος 22-26, 2006, Αθήνα.

• **Η εμπειρία μας στην θεραπεία των GISTs**, Δ. Θωμάς, Λ. Λαβάντ, Μ. Χριστάκης, **Κ. Στέργιος**, Ε. Δεληγιάννης, Γ. Σοφός, Χ. Διέτης, Δ. Π. Γκίκας, 25^ο Πανελλήνιο Χειρουργικό Συνέδριο και Διεθνές Χειρουργικό Φόρουμ, Νοέμβριος 22-26, 2006, Αθήνα.

• **Η ενδομητρίωση ως χειρουργική νόσος**, Χ. Διέτης, Κ. Μανωλουδάκη, Μ. Χριστάκης, Λ. Λαβάντ, Γ. Πριόνας, **Κ. Στέργιος**, Δ. Π. Γκίκας, 25^ο Πανελλήνιο Χειρουργικό Συνέδριο και Διεθνές Χειρουργικό Φόρουμ, Νοέμβριος 22-26, 2006, Αθήνα.

• **Osgood-Schlatter disease in a soccer academy**, G. Roumeliotis, E. Papadimitriou, **K. Stergios**, V. Kasiakou, 4th World Congress on Sports Trauma, May 5-8, 2004, Athens, Greece.

ΑΞΙΟΛΟΓΗΤΗΣ (REVIEWER) ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

- International Journal of Surgery
- International Journal of Clinical Practice
- Surgical Oncology
- Oncotarget
- Drugs

- The Surgery Journal
- Annals of the Royal College of Surgeons
- World Journal of Surgery
- Reproductive Biology and Endocrinology
- BMJ Open
- Oncology Letters
- Experimental and Therapeutic Medicine
- International Journal of Molecular Medicine
- Journal of Gastroenterology
- Medical Hypotheses
- Oncology Reports
- Journal of Investigative Surgery
- The Surgeon
- Annals of Medical & Health Sciences Research
- International Journal of Surgical Protocols
- Progress in Health Sciences
- BMJ Case Reports
- Journal of Gastroenterology and Hepatology
- Bulletin of the Royal College of Surgeons
- Journal of Scientific Research and Studies
- Clinical Medical Reviews and Case Reports
- JSM Gastroenterology and Hepatology
- Annals of Medical and Health Sciences Research
- World Journal of Surgical Procedures
- World Journal of Gastroenterology
- World Journal of Diabetes
- Elyns Journal of Surgery

ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ

- Αγγλικά (άριστα)
- Ιταλικά(άριστα).

ΓΝΩΣΕΙΣ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ

- Microsoft Word, Excel, PowerPoint, Access και πλοήγηση στο Internet
- Στατιστική ανάλυση στο πρόγραμμα SPSS
- Διενέργεια μετα-αναλύσεων με τη βοήθεια των στατιστικών προγραμμάτων Review Manager 5.0, Comprehensive Meta-analysis και STATA.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ	3
ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ	9
A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 - ΕΜΒΡΥΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ ΚΑΙ ΤΟΥ ΟΡΘΟΥ	
1.1 ΕΜΒΡΥΟΛΟΓΙΑ	38
1.1.α ΤΟ ΜΕΣΟ ΕΝΤΕΡΟ	38
I. ΠΕΡΙΣΤΡΟΦΗ ΚΑΙ ΚΑΘΗΛΩΣΗ ΤΟΥ ΜΕΣΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ	39
1. Φυσιολογική κήλη του μέσου εντέρου	
2. Περιστροφή του μέσου εντέρου	
3. Καθήλωση του μέσου εντέρου	
II. ΤΟ ΤΥΦΛΟ ΚΑΙ Η ΣΚΩΛΗΚΟΕΙΔΗΣ ΑΠΟΦΥΣΗ	42
1.1.β ΤΟ ΟΠΙΣΘΙΟ ΕΝΤΕΡΟ	45
I. ΔΙΑΙΡΕΣΗ ΤΗΣ ΑΜΑΡΑΣ	45
1.1.γ Ο ΠΡΩΚΤΙΚΟΣ ΣΩΛΗΝΑΣ	46
1.2 ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΤΟΥ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ ΚΑΙ ΤΟΥ ΟΡΘΟΥ	47
1.2.α ΤΟ ΚΟΛΟΝ	48
I. ΔΟΜΗ ΤΟΥ ΚΟΛΙΚΟΥ ΤΟΙΧΩΜΑΤΟΣ	
α) Βλεννογόνος	
β) Υποβλεννογόνιος	
γ) Μυϊκός Χιτώνας	
δ) Ορογόνος	
II. ΤΜΗΜΑΤΑ ΤΟΥ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ	50
1. Τυφλό	

2. Ειλεοτυφλική βαλβίδα
3. Σκωληκοειδής απόφυση
4. Ανιόν κόλον
5. Εγκάρσιο κόλον
6. Κατιόν κόλον
7. Σιγμοειδές

III. ΑΙΜΑΤΩΣΗ ΤΟΥ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ 53

- α) Άνω Μεσεντέριος Αρτηρία
- β) Ειλεοκολική αρτηρία
- γ) Δεξιά κολική αρτηρία
- δ) Μέση κολική αρτηρία
- ε) Κάτω μεσεντέριος αρτηρία
- στ) Αριστερή κολική αρτηρία
- ζ) Σιγμοειδικές αρτηρίες
- η) Επιχειλίου αρτηρία

IV. ΛΕΜΦΙΚΗ ΑΠΟΧΕΤΕΥΣΗ ΤΟΥ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ 56

V. ΝΕΥΡΩΣΗ ΤΟΥ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ 56

- α) Συμπαθητική οδός
- β) Παρασυμπαθητική οδός
- γ) Εντερικό νευρικό σύστημα - Γαστρεντερικό νευρικό πλέγμα

1.2.β. ΟΡΘΟ ΚΑΙ ΠΡΩΚΤΟΣ 59

1. Λήκυθος
2. Πρωκτικός σωλήνας και πρωκτός

I. ΜΥΕΣ 62

- α) Έσω σφιγκτήρας
- β) Κοινός καταφυτικός επίμηκης μυς

II. ΣΗΡΑΓΓΩΔΕΣ ΣΩΜΑ ΤΟΥ ΟΡΘΟΥ – ΑΙΜΟΡΡΟΙΔΙΚΟ ΠΛΕΓΜΑ 63

III. ΠΡΩΚΤΙΚΟΙ ΑΔΕΝΕΣ 63

IV. ΠΥΕΛΙΚΗ ΚΑΙ ΟΡΘΙΚΗ ΠΕΡΙΤΟΝΙΕΣ 64

1. Πυελική περιτονία	
2. Ορθική Περιτονία	
V. ΜΕΣΟΟΡΘΟ	66
VI. ΟΠΙΣΘΟΠΡΟΣΤΑΤΙΚΟ/ ΟΠΙΣΘΟΚΟΛΠΙΚΟ ΔΙΑΦΡΑΓΜΑ	67
VII. ΠΑΡΑΠΡΩΚΤΙΟ	68
VIII. ΑΙΜΑΤΩΣΗ ΤΟΥ ΟΡΘΟΥ ΚΑΙ ΤΟΥ ΠΡΩΚΤΟΥ	68
IX. ΛΕΜΦΙΚΗ ΑΠΟΧΕΤΕΥΣΗ ΤΟΥ ΟΡΘΟΥ ΚΑΙ ΤΟΥ ΠΡΩΚΤΟΥ	69
X. ΝΕΥΡΑ ΤΟΥ ΟΡΘΟΥ ΚΑΙ ΤΟΥ ΠΡΩΚΤΟΥ	69
α) Αυτόνομα νεύρα	
β) Σωματικά νεύρα	
XI. ΠΥΕΛΙΚΟ ΕΔΑΦΟΣ	71
1. Μύες του πυελικού εδάφους	71
α) Ανεκκτήρας του πρωκτού μυς	
β) Έξω σφιγκτήρας	
1. Υποδόριο τμήμα	
2. Επιπολής τμήμα	
3. Εν τω βάθει τμήμα	
γ) Λείες μυϊκές ίνες της πυέλου	
2. Νεύρωση του πυελικού εδάφους	72
3. Αιμάτωση του πυελικού εδάφους	73
4. Το όργανο της πρωκτικής εγκράτειας	73
1.3 ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ ΚΑΙ ΟΡΘΟΥ	74
1.3.α. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ	74
1.3.α.Ι. ΜΕΤΑΦΟΡΑ ΚΑΙ ΑΠΟΘΗΚΕΥΣΗ ΤΩΝ ΚΟΠΡΑΝΩΝ	74
α) Δυναμικό ηρεμίας μεμβράνης	
β) Συστολή των κολικών μυϊκών ινών	
γ) Κολική κινητικότητα	
δ) Κινητικότητα του ορθού	

ε) Μεταγευμάτιες και ημερήσιες αλλαγές

στ) Νευρικός έλεγχος της κολικής κινητικότητας

ζ) Εντερικό νευρικό σύστημα

1.3.α.ΙΙ. ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ ΝΕΡΟΥ ΚΑΙ ΗΛΕΚΤΡΟΛΥΤΩΝ 77

1.3.α.ΙΙΙ. ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ ΛΙΠΑΡΩΝ ΟΞΕΩΝ ΒΡΑΧΕΙΑΣ ΑΛΥΣΟΥ 78

1.3.β. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΟΡΘΟΥ ΚΑΙ ΤΟΥ ΠΡΩΚΤΟΥ 78

α) Έσω σφιγκτήρας

β) Έξω σφιγκτήρας

γ) Ηβοορθικός μυς

δ) Ορθική ενδοτικότητα

ε) Ορθοπρωκτική κινητικότητα

στ) Ορθοπρωκτικά αντανakλαστικά

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 - ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΟΡΘΟΚΟΛΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

2.1 ΜΕΤΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΟΡΤΙΟΥ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ 81

2.2 ΠΗΓΕΣ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΕΠΙΒΙΩΣΗΣ ΚΑΙ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑΣ 81

2.3 ΠΗΓΕΣ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ 83

2.4. ΓΕΩΓΡΑΦΙΚΗ ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΤΟΥ ΟΚΚ ΚΑΙ ΔΙΑΚΥΜΑΝΣΕΙΣ 85

2.5 ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΟΚΚ 87

2.6 ΤΑΣΕΙΣ ΕΠΙΠΤΩΣΗΣ ΚΑΙ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑΣ ΑΠΟ ΟΚΚ 90

2.7 ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΚΑΙ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ ΑΠΟ ΟΚΚ ΣΤΟΥΣ ΝΕΟΥΣ 96

2.8 Ο ΟΚΚ ΩΣ ΠΑΓΚΟΣΜΙΟ ΠΡΟΒΛΗΜΑ ΥΓΕΙΑΣ 96

2.9 Η ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΟΡΘΟΚΟΛΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΑΝΑ ΠΛΗΘΥΣΜΙΑΚΗ ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ 99

2.10 Η ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΟΡΘΟΚΟΛΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΑΝΑ ΠΛΗΘΥΣΜΙΑΚΗ ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ	100
2.11 ΠΟΣΟΣΤΑ ΕΠΙΒΙΩΣΗΣ	101
2.12. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΟΡΘΟΚΟΛΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ	103
2.12. α. ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ	103
2.12.β. ΑΤΟΜΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ	105
2.12.γ. ΤΡΟΠΟΣ ΖΩΗΣ	105
2.12.δ. ΦΑΡΜΑΚΑ	107
2.13. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΟΚΚ	107
2.13.α. ΚΟΛΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ	108
2.13.β. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΟΡΘΟΥ	108
2.13.γ. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	109
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 - Ο ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ	
3.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ	111
3.2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ	111
3.3 ΣΥΣΧΕΤΙΣΜΟΙ ΚΑΙ ΕΠΙΔΡΩΝΤΕΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΣΤΟΝ ΣΔ2	112
3.3.α. ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΗ ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ	112
3.3.β. ΤΡΟΠΟΣ ΖΩΗΣ	112
3.3.γ. ΔΙΑΤΡΟΦΗ	113
3.3.δ. ΣΥΣΧΕΤΙΣΜΟΣ ΜΕ ΤΟ ΕΝΤΕΡΙΚΟ ΜΕΤΑΓΟΝΙΔΙΩΜΑ	114
3.4 ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ	115
I. ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ	
II. ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ	
III. ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ	
IV. ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΠΑΘΕΙΑ	
V. ΚΑΡΚΙΝΟΣ	

3.4 ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	118
3.4.α. ΠΡΟΤΥΠΑ ΠΡΟΒΛΕΨΗΣ ΜΕ ΜΗ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΑ ΜΕΤΡΑ	118
3.4.β. ΠΡΟΤΥΠΑ (ΜΟΝΤΕΛΑ) ΠΡΟΒΛΕΨΗΣ ΣΥΜΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΗΣ ΒΙΟΧΗΜΙΚΗΣ ΜΕΤΡΗΣΗΣ	119
3.4.γ. ΠΡΟΤΥΠΑ ΜΟΝΤΕΛΑ ΠΡΟΒΛΕΨΗΣ ΣΥΜΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΟΥ ΓΕΝΕΤΙΚΟΥ ΔΕΙΚΤΗ	120
3.5 ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ ΣΤΟΝ ΤΡΟΠΟ ΖΩΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΟΥ ΣΔ2	120
3.5.α. ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΣΩΜΑΤΙΚΗ ΑΣΚΗΣΗ	120
3.5.β. ΥΓΙΕΙΝΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ	121
3.5.γ. ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑ	122
3.5.δ. ΔΙΑΧΕΙΡΗΣΗ ΤΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ	122
3.6 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	123
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 - ΟΙ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΕΠΟΥΛΩΣΗΣ ΣΕ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ	
4.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ	124
4.2 Η ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΤΩΝ ΜΑΚΡΟΦΑΓΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΑΠΟ ΤΟΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ ΝΕΚΡΩΣΗΣ ΟΓΚΩΝ α (TNF-α)	125
4.3. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ PARP-1 ΣΤΗΝ ΕΠΟΥΛΩΣΗ	127
4.4 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΚΥΚΛΟΦΟΡΟΥΝΤΩΝ ΕΞΩΣΩΜΑΤΩΝ miR-20b-5p ΣΤΗΝ ΕΠΟΥΛΩΣΗ	128
4.5. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ Wnt7α ΣΤΙΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΕΣ ΑΥΤΟΦΑΓΙΑΣ ΚΑΙ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΟΥΣ ΑΠΑΝΤΗΣΗΣ ΣΕ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ ΥΨΗΛΗΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ	135
4.6. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΠΡΩΤΕΙΝΩΝ LC3	138
4.7. Η Nrf2 ΔΙΑΔΡΟΜΗ ΣΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣΗΣ ΚΑΙ Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ 2 ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΕΤΑΙ ΜΕ ΤΟΝ ΕΡΥΘΡΟΕΙΔΗ 2 ΠΥΡΗΝΙΚΟ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ	139
4.7.α. Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΠΥΡΗΝΙΚΟΥ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ Nrf2 ΣΤΗΝ ΕΠΟΥΛΩΣΗ	139

4.7.β. ΤΟ ΣΥΣΤΗΜΑ Nrf2-Keap1	140
4.7.γ. ΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΜΕΤΑΓΡΑΦΗΣ NF-kB και Nrf2	141
4.7.δ. ΑΠΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ Nrf2-Keap1	143
4.8. Η ΑΥΞΗΣΗ ΤΩΝ Τα-ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΠΟΥ ΕΛΚΥΟΥΝ ΧΗΜΕΙΟΚΙΝΕΣ, STACK/CCL27 ΣΕ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ ΥΨΗΛΗΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ	144
4.9. ΔΥΣΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΣΗΣ ΤΩΝ ΒΛΑΣΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΣΕ ΜΑΚΡΟΦΑΓΑ	147
4.10. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΜΕΘΥΛΤΡΑΝΣΦΕΡΑΣΗΣ MLL1 ΣΤΗΝ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΕΠΟΥΛΩΣΗ	148
4.11 ΟΙ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΜΕΝΟΙ ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ ΤΩΝ ΠΟΛΛΑΠΛΑΣΙΑΣΤΩΝ ΤΩΝ ΥΠΕΡΟΞΥΣΩΜΑΤΩΝ - PPARs	150
4.12 ΟΙ ΕΞΩΚΥΤΤΑΡΙΕΣ ΠΑΓΙΔΕΣ ΟΥΔΕΤΕΡΟΦΙΛΩΝ	153
4.13 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΕΚΛΥΤΙΚΗΣ ΟΡΜΟΝΗΣ ΤΩΝ ΓΟΝΑΔΟΤΡΟΠΙΝΩΝ	157
4.14 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΦΛΕΓΜΟΝΟΣΩΜΑΤΟΣ NLRP 3	158
4.15 ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΚΑΙ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ	159
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 - Ο ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΩΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΔΙΑΦΥΓΗΣ ΤΗΣ ΑΝΑΣΤΟΜΩΣΗΣ	
5.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	162
5.2. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ	164
<i>B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</i>	
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6 - ΠΕΙΡΑΜΑΤΑ ΚΑΙ ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ	
6.1. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΠΕΙΡΑΜΑΤΟΣ	171
6.1.α. ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΜΕΝΑ ΖΩΙΚΑ ΠΡΟΤΥΠΑ	171
6.1.β. ΠΡΟΚΛΗΣΗ ΔΙΑΒΗΤΗ	173
6.1.γ. ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ	173

6.1.δ. ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ ΚΑΙ ΕΙΣΟΔΟΣ ΣΤΗΝ ΠΕΡΙΤΟΝΑΙΚΗ ΚΟΙΛΟΤΗΤΑ	174
6.1.ε. ΚΟΛΕΚΤΟΜΗ ΚΑΙ ΑΝΑΣΤΟΜΩΣΗ	175
6.1.στ. ΣΥΓΚΛΕΙΣΗ ΚΟΙΛΙΑΚΟΥ ΤΟΙΧΩΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΔΕΡΜΑΤΟΣ	180
6.1.ζ. ΑΝΑΝΗΨΗ	182
6.1.η. ΕΥΘΑΝΑΣΙΑ ΤΩΝ ΖΩΩΝ ΚΑΙ ΛΗΨΗ ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΟΥ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ	182
6.2. ΠΡΑΓΜΑΤΟΠΟΙΗΣΗ ΒΑΣΙΚΟΥ ΠΕΙΡΑΜΑΤΟΣ	183
6.3 ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	183
6.4. ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ ΤΟΜΩΝ ΠΑΡΑΦΙΝΗΣ ΚΑΙ ΧΡΩΣΗ ΑΙΜΑΤΟΕΥΛΙΝΗΣ - ΗΩΣΙΝΗΣ	186
6.5. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	189
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7 - ΣΥΖΗΤΗΣΗ	
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8 - ΠΕΡΙΛΗΨΗ – ABSTRACT	
8.1 ΠΕΡΙΛΗΨΗ	210
8.2 ABSTRACT	213
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	216

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΕΜΒΡΥΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ ΚΑΙ ΤΟΥ ΟΡΘΟΥ

Το κόλον (παχύ έντερο) και το ορθό αποτελούν το τελευταίο ανατομικά και βιοχημικά τμήμα του πεπτικού σωλήνα, αρχίζοντας από την ειλεοτυφλική βαλβίδα και τελειώνοντας στον πρωκτό. Είναι ένα ιδιαίτερα σημαντικό όργανο για τον μεταβολισμό, αλλά και για την ποιότητα ζωής του ανθρώπου. Αποτελείται από το τυφλό, τη σκωληκοειδή απόφυση, το ανιόν κόλον, την δεξιά ή ηπατική καμπή, το εγκάρσιο κόλον, την αριστερή ή σπληνική καμπή, το κατιόν κόλον, το σιγμοειδές, το ορθό και ο πρωκτός. Η λειτουργία τους είναι η αποθήκευση και η ασφαλής κατ'επίκληση αποβολή των κοπράνων, αλλά και η ηλεκτρολυτική ρύθμιση.

1.1 ΕΜΒΡΥΟΛΟΓΙΑ

1.1.α ΤΟ ΜΕΣΟ ΕΝΤΕΡΟ

Το μέσο έντερο: στο 5 χιλ. έμβρυο αρχίζει κάτωθεν της εισόδου του κοινού χοληδόχου πόρου στο δωδεκαδάκτυλο και τερματίζει στην αρχή του τελευταίου τρίτου του εγκαρσίου κόλου. Αναρτάται από το οπίσθιο κοιλιακό τοίχωμα από ένα κοντό μεσεντέριο και επικοινωνεί με τον ληκυθικό σάκο μέσω του ληκυθικού πόρου. Τα παράγωγά του είναι το λεπτό έντερο (εκτός της πρώτης μοίρας του δωδεκαδακτύλου ως την είσοδο του χοληδόχου πόρου), το τυφλό, τη σκωληκοειδή απόφυση, το ανιόν κόλο, και το δεξιό μισό – δύο τρίτα ή το κεντρικό τμήμα του εγκαρσίου κόλου. Αρδεύεται από την άνω μεσεντέριο αρτηρία και νευρώνεται από το πνευμονογαστρικό νεύρο. Η ανάπτυξη του μέσου

εντέρου χαρακτηρίζεται από μια ταχεία επιμήκυνση του εντέρου και του μεσεντερίου του.

Ι. ΠΕΡΙΣΤΡΟΦΗ ΚΑΙ ΚΑΘΗΛΩΣΗ ΤΟΥ ΜΕΣΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ

Αρχικά το μέσο έντερο επικοινωνεί με το λεκιθικό σάκο, αλλά η σύνδεση αυτή στενεύει σε αυτό, που ονομάζουμε λεκιθικό μίσχο ή λεκιθικό πόρο. Η επιμήκυνση του εντέρου πραγματοποιείται γρηγορότερα από την επιμήκυνση του εμβρύου, με συνέπεια να λαμβάνει χώρα μια σειρά μεταβολών, συνήθως σε τρία στάδια:

1. Φυσιολογική κήλη του μέσου εντέρου

Μεγαλώνοντας το μέσο έντερο δημιουργεί μια προσθία U-shaped αγκύλη εντέρου, την πρωτογενή εντερική αγκύλη, η οποία προβάλλει εντός του ομφαλίου λώρου. Η προβολή αυτή (κήλη) λαμβάνει χώρα μεταξύ 6^{ης} και 10^{ης} εβδομάδας και είναι η φυσιολογική μετανάστευση του μέσου εντέρου στον εξωεμβρυικό χώρο. Ο λόγος για τον οποίο συμβαίνει αυτό είναι οι περιορισμένες διαστάσεις της κοιλιάς, η οποία και αδυνατεί να χωρέσει το ταχέως αναπτυσσόμενο μέσο έντερο, λόγω της ύπαρξης του ευμεγέθους ήπατος και των νεφρών. Έτσι, σε αυτό το στάδιο ο ενδοεμβρυικός και ο εξωεμβρυικός χώρος επικοινωνούν στο επίπεδο του ομφαλού και το μέσο έντερο αναπτύσσεται εντελώς έξω από την κοιλιακή κοιλότητα.

Το μέσο έντερο έχει 2 σκέλη, ένα κεντρικό (κεφαλικό) κι ένα περιφερικό (ουραίο). Ο λεκιθικός μίσχος είναι κολλημένος στην κορυφή της αγκύλης στην συμβολή τους. Αν ο πόρος παραμείνει, ονομάζεται “εκκόλπωμα του Meckel” ή «Μεκέλειος απόφυση». [1] Το κεντρικό σκέλος αναπτύσσεται ταχύτατα δημιουργώντας τις σπείρες του λεπτού εντέρου (περιφερικό δωδεκαδάκτυλο, νήστιδα και ειλεό). [2] Το περιφερικό

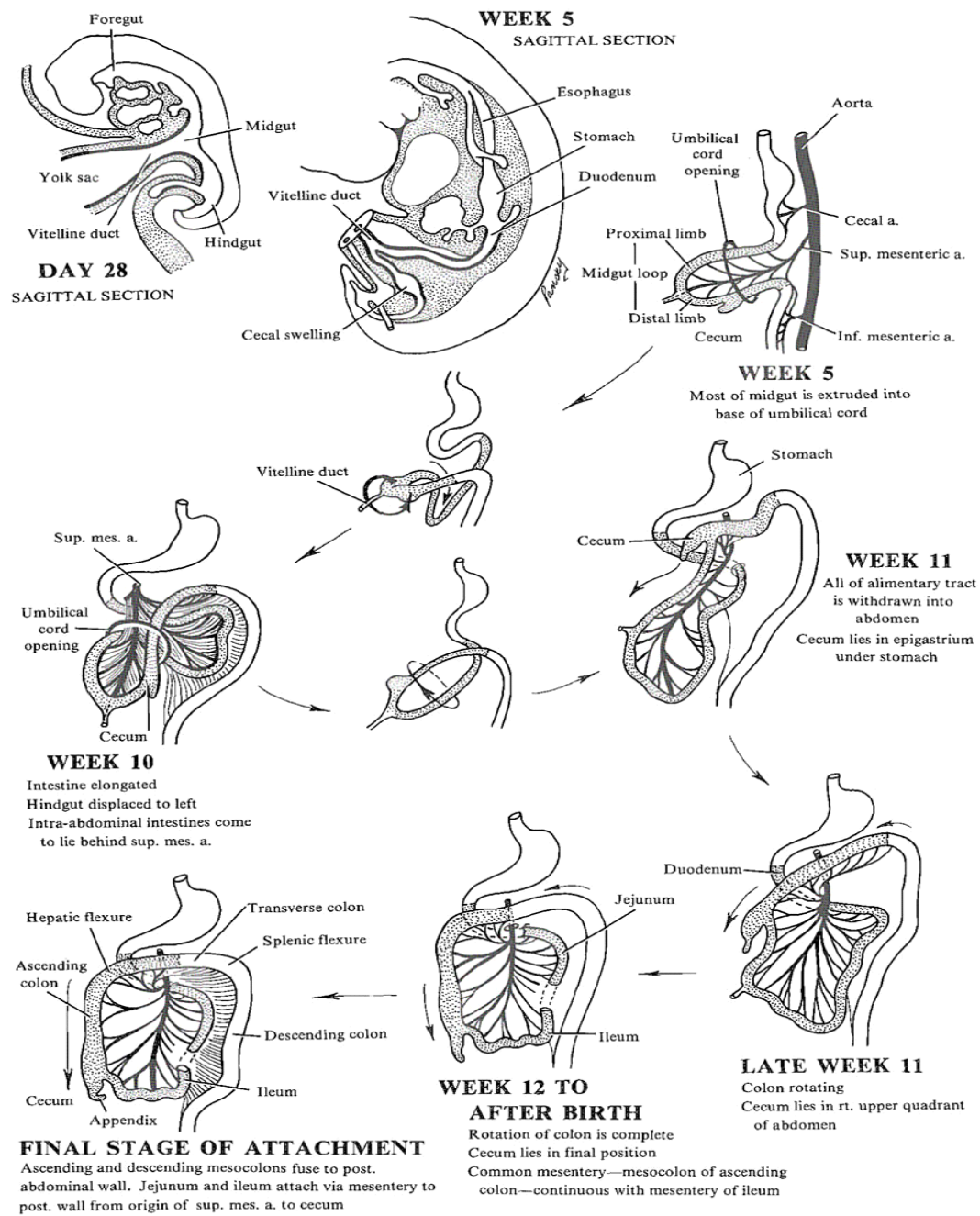
σκέλος υφίσταται ελάχιστες αλλαγές, εκτός από την ανάπτυξη του τελικού ειλεού, το εκκόλπωμα του τυφλού, τη σκωληκοειδή απόφυση, το ανιόν κόλο και τα κεντρικά 2/3 του εγκαρσίου κόλου.

Στον ομφάλιο λώρο, η αγκύλη του μέσου εντέρου περιστρέφεται 90° αριστερόστροφα, γύρω από τον άξονα της άνω μεσεντερίου αρτηρίας, φέρνοντας το κεντρικό σκέλος της αγκύλης στα δεξιά και το περιφερικό σκέλος στα αριστερά. Από την αρτηρία προέρχονται οι κολικοί κλάδοι για το ουραίο σκέλος και νηστιδοειλείκοι κλάδοι για το κεντρικό σκέλος.

Κατά την 10^η εβδομάδα τα έντερα επιστρέφουν στην κοιλία (ανάταξη της κήλης του μέσου εντέρου). Το κεντρικό σκέλος (νήστιδα) επιστρέφει πρώτο και περνά πίσω από την άνω μεσεντερία αρτηρία στα αριστερά. Οι υπόλοιπες αγκύλες τοποθετούνται περισσότερο προς τα δεξιά. Η τυφλική διόγκωση αρχίζει να φαίνεται στ 12 χιλιοστών έμβρυο ως μία μικρή κωνική διόγκωση στο ουραίο σκέλος της πρωτογενούς εντερικής αγκύλης και είναι το τελευταίο τμήμα που επιστρέφει στην κοιλότητα.

2. Περιστροφή του μέσου εντέρου

Όπως επιστρέφει το έντερο, υποβάλλεται σε ακόμη μία 180° αριστερόστροφη περιστροφή, τοποθετώντας το τυφλό και την σκωληκοειδή απόφυση κοντά στον δεξιό λοβό του ήπατος, απ' όπου κατέρχονται στον δεξιό λαγόνιο βόθρο αργότερα. Ολική περιστροφή είναι λοιπόν: $90^\circ + 180^\circ = 270^\circ$. Η επιστροφή στην κοιλία σχετίζεται με μια σχετική μείωση των διαστάσεων του ήπατος και των μεσонеφρικών πόρων, όπως και με μία αύξηση των διαστάσεων και έκπτυξης της κοιλίας.



Εικόνα 1. Heald R., et al., Embryology and anatomy of the rectum, Wiley online library.

3. Καθήλωση του μέσου εντέρου

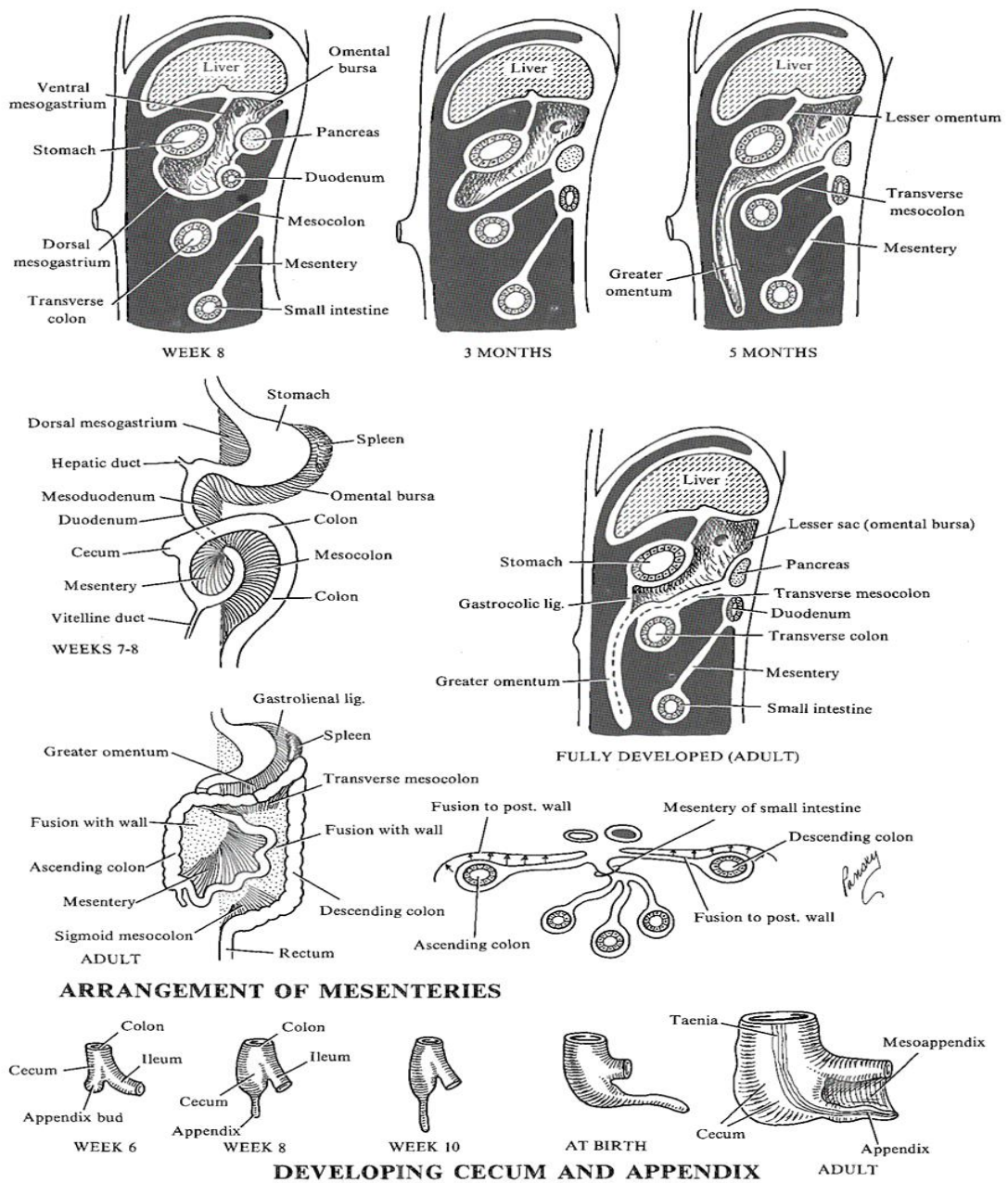
Το κεντρικό τμήμα του κόλου επιμηκύνεται, δημιουργώντας την δεξιά/ηπατική καμπή και το ανιόν κόλον, καθώς το τυφλό κατέρχεται από το άνω στο κάτω δεξιό μέρος της κοιλίας εντός του δεξιού λαγονίου βόθρου. Καθώς τα έντερα παίρνουν τις τελικές τους θέσεις, τα μεσεντέριά τους πιέζουν προς το οπίσθιο τοίχωμα της κοιλιακής κοιλότητας. Το μεσεντέριο του ανιόντος κόλου συγχωνεύεται με το τοιχωματικό περιτόναιο και εξαφανίζεται. Έτσι, το ανιόν κόλον γίνεται οπισθοπεριτοναϊκό. Το 12δάκτυλο (εκτός του προσθιοεντερικού του τμήματος) επίσης γίνεται οπισθοπεριτοναϊκό. Οι υπόλοιπες αγκύλες προερχόμενες από το μέσο έντερο διατηρούν τα μεσεντέρια τους, τα οποία αρχικά είναι προσκολλημένα στη μέση γραμμή του οπισθίου κοιλιακού τοιχώματος αλλά κατά την περιστροφή του μέσου εντέρου περιστρέφονται γύρω από την έκφυση της άνω μεσεντερίου αρτηρίας. Όταν το μεσεντέριο του ανιόντος κόλου εξαφανίζεται, το μεσεντέριο του λεπτού εντέρου αποκτά μια νέα γραμμή προσκόλλησης από την δωδεκαδακτυλονησιδική συμβολή έως την ειλεοτυφλική συμβολή. Με την περιστροφή του δωδεκαδακτύλου και του στομάχου, το δωδεκαδάκτυλο και το πάγκρεας πέφτουν στα δεξιά, ώστε να συναντήσουν το οπίσθιο κοιλιακό τοίχωμα. Τα αντίστοιχα στρώματα του περιτόναιου συντήκονται και εξαφανίζονται και το μεγαλύτερο τμήμα του δωδεκαδακτύλου και της κεφαλής του παγκρέατος γίνονται οπισθοπεριτοναϊκά (καθήλωση του δωδεκαδακτύλου).

II. ΤΟ ΤΥΦΛΟ ΚΑΙ Η ΣΚΩΛΗΚΟΕΙΔΗΣ ΑΠΟΦΥΣΗ

Το τυφλικό εκκόλπωμα εμφανίζεται κατά την 6η εβδομάδα και αποτελεί το αρχέγονο τυφλό έντερο και σκωληκοειδή απόφυση. Το εκκόλπωμα παρουσιάζεται ως κωνικός θύλακος στο αντιμεσεντερικό όριο του

ουραίου σκέλους της αγκύλης του μέσου εντέρου, ακριβώς πάνω από την κορυφή της αγκύλης.

Το περιφερικό άκρο του τυφλού σάκου δεν αναπτύσσεται τόσο γρήγορα. Έτσι, η σκωληκοειδής απόφυση, η οποία είναι ένα ίχνος της ατελούς ανάπτυξης του τυφλού, αναπτύσσεται. Καθώς το κεντρικό τμήμα του παχέος εντέρου επιμηκύνεται, το τυφλό και η σκωληκοειδής απόφυση κατέρχονται στα δεξιά της κοιλιακής χώρας. Η θέση της σκωληκειδούς απόφυσης ποικίλει και μπορεί να είναι οπισθοτυφλική (πίσω από το τυφλό), οπισθοκολική (πίσω από το ανιόν κόλον), ή πυελική (κατέρχεται εντός της πυέλου). Η σκωληκοειδής απόφυση αυξάνει σε μήκος, ώστε κατά την γέννηση, είναι μακριά και σκωληκόμορφη ή σκωληκοειδής. Μετά τη γέννηση, το τοίχωμα του τυφλού αναπτύσσεται άνισα και η σκωληκοειδής απόφυση έρχεται να τοποθετηθεί στην τελική της θέση.



Εικόνα 2. Heald R., et al., Embryology and anatomy of the rectum, Wiley online library.

1.1.β ΤΟ ΟΠΙΣΘΙΟ ΕΝΤΕΡΟ

Το οπίσθιο έντερο ακολουθεί το μέσο έντερο στο έμβρυο, και εκτείνεται από την οπίσθια εντερική πύλη ως τον ενιαίο υμένα της αμάρας. Δίνει γένεση στο αριστερό τρίτο ως και μισό ή περιφερικό τμήμα του εγκαρσίου κόλου, στο κατιόν κόλον, στο σιγμοειδές ή πυελικό κόλον, στο ορθό, στο ανώτερο τμήμα του πρωκτικού σωλήνα και σε μέρος του ουρογεννητικού συστήματος (όπως η ουροδόχος κύστη και η ουρήθρα). Αρδεύεται από την κάτω μεσεντέριο αρτηρία. Το τελικό τμήμα του οπισθίου εντέρου εισέρχεται στην αμάρα, η οποία είναι μια κοιλότητα επενδεδυμένη από ενδόδερμα σε άμεση επαφή με το επιφανειακό εκτόδερμα.

Η αμαρική μεμβράνη αποτελείται από ενδόδερμα της αμάρας και εκτόδερμα του αρχέγονου πρωκτού ή πρωκτική οπή. Το τελικό τμήμα του οπισθίου εντέρου, η αμάρα, συνεχίζεται στην αλλαντοΐδα προς τα πάνω και στους μεσονεφρικούς πόρους πλάγια. Καθήλωση του οπισθίου εντέρου: όταν το μεσεντέριο συντήκεται με το περιτόναιο του αριστερού οπισθίου κοιλιακού τοιχώματος και εξαφανίζεται οπισθίως, το κατιόν κόλον γίνεται οπισθοπεριτοναϊκό. Το μεσεντέριο του σιγμοειδούς παραμένει αν και ελαττωμένο.

I. ΔΙΑΙΡΕΣΗ ΤΗΣ ΑΜΑΡΑΣ

Κατά την ανάπτυξη, δημιουργείται από το μεσέγχυμα, μεταξύ της αλλαντοΐδας και του οπισθίου εντέρου, το ουρο-ορθικό διάφραγμα. Μεγαλώνοντας το διάφραγμα ουραία προς την αμαρική μεμβράνη, διαιρεί την αμάρα σε ένα πρόσθιο, κοιλιακό τμήμα, τον αρχέγονο

ουρογεννητικό κόλπο, και σε ένα οπίσθιο ή ραχιαίο, το ορθοπρωκτικό σωλήνα, απ' όπου διαπλάθεται το απευθυσμένο.

Κατά την 7^η εβδομάδα το ουρο-ορθικό διάφραγμα συναντά την αμαρική μεμβράνη και ενώνεται με αυτήν. Έτσι, η μεμβράνη διαιρείται σε οπίσθια πρωκτική μεμβράνη και σε μια μεγαλύτερη πρόσθια, την ουρογεννητική μεμβράνη. Η περιοχή τήξης του ουρο-ορθικού διαφράγματος και της αμαρικής μεμβράνης γίνεται το αρχέγονο περίνεο ή περινεϊκό σώμα.

Την 9^η εβδομάδα, ο πολλαπλασιασμός του μεσεγχύματος γύρω από την πρωκτική μεμβράνη εγείρει το περιβάλλον εκτόδερμα σχηματίζοντας μια ρηχή οπή, τον αρχέγονο πρωκτό. Οι περιβάλλοντες διογκώσεις ονομάζονται πρωκτικές πτυχές. Σύντομα μετά, η πρωκτική μεμβράνη, στη βάση της πρωκτικής οπής, υφίσταται ρήξη, δημιουργώντας τον πρωκτικό σωλήνα, μια ανοικτή επικοινωνία του ορθού με τον εξωτερικό χώρο, στην προκειμένη περίπτωση τον αμνιακό σάκο.

1.1.γ Ο ΠΡΩΚΤΙΚΟΣ ΣΩΛΗΝΑΣ

Τα άνω δύο τρίτα του πρωκτικού σωλήνα προέρχονται από το οπίσθιο έντερο και το κάτω τρίτο του από τον αρχέγονο πρωκτό. Η συμβολή του εκτοδέρματος του αρχέγονου πρωκτού με το ενδόδερμα του οπισθίου εντέρου υποδεικνύεται από την ανατομική ορθοπρωκτική ή οδοντωτή γραμμή, η οποία βρίσκεται στο επίπεδο των πρωκτικών ή ημισεληνοειδών βαλβίδων. Αυτή είναι η πρότερη τοποθεσία της πρωκτικής μεμβράνης και το σημείο όπου το επιθήλιο μεταπίπτει από μονόστιβο κυλινδρικό σε πολύστιβο πλακώδες. Στον πρωκτό το επιθήλιο, πρωκτόδερμα, είναι κερατινοποιημένο και σε συνέχεια με το δέρμα της επιφάνειας του περινέου. Ο περιβάλλων ιστός προέρχεται από το σπλαγχνικό μεσέγχυμα. Το οπισθοεντερικό τμήμα του πρωκτικού

σωλήνα αρδεύεται από την κάτω μεσεντέρια αρτηρία, ενώ η πρωκτική οπή αρδεύεται από την έσω λαγόνιο αρτηρία.

Σαν αποτέλεσμα της διαφορετικής εμβρυολογικής προέλευσης του άνω και κάτω τμήματος του πρωκτικού σωλήνα, η φλεβική παροχέτευση, η λεμφική παροχέτευση και η νευρική τροφοδοσία διαφέρουν.

1.2 ANATOMIA ΤΟΥ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ ΚΑΙ ΤΟΥ ΟΡΘΟΥ

Το παχύ έντερο αποτελεί το τελευταίο τμήμα του γαστρεντερικού συστήματος και υποδιαιρείται στο κόλον και ορθό. Ενώ η μηχανική και ενζυματική πέψη, όπως και η απορρόφηση των θρεπτικών συστατικών κυρίως λαμβάνει χώρα στο λεπτό έντερο, το παχύ είναι υπεύθυνο για τις ακόλουθες διατροφικές λειτουργίες:

- α) Επαναπορρόφηση του νερού και των ηλεκτρολυτών (ομοιόσταση των υγρών του σώματος)
- β) Αξιοποίηση των θρεπτικών συστατικών, τα οποία είναι ανθεκτικά στα πεπτικά ένζυμα (ενδοαυλική βακτηριακή ζύμωση)
- γ) Περαιτέρω τμηματική προώθηση των περιεχομένων (προσλαμβανόμενα συστατικά- τροφή), - περίσταση.
- δ) Αποθήκευση και ελεγχόμενη κένωση των κοπράνων (εγκράτεια και αφόδευση)

Οι τελευταίες δύο λειτουργίες συντηρούνται από μια πολυσύνθετη αλληλεπίδραση του αυτόνομα νευρούμενου ορθικού τοιχώματος

(ενδοδερμικής προέλευσης) και των σωματικά νευρούμενων πνευλικού εδάφους και έξω σφιγκτήρα (εκτοδερμικής προέλευσης).

1.2.α ΤΟ ΚΟΛΟΝ

Τα ανατομικά χαρακτηριστικά, τα οποία διαχωρίζουν το παχύ από το λεπτό έντερο, είναι:

- Τρεις λωρίδες, ταινίες πεπαχυσμένου επιμήκους μυϊκού χιτώνα, επιμήκεις μυϊκές κολικές ταινίες (taeniae coli)
- Σακκοειδείς λιπώδεις σχηματισμούς, εντός του υποβλεννογονίου χιτώνα, επιπλοϊκές αποφύσεις
- Εκκολπώματα του τοιχώματος, κολικές κυψέλες (haustra)
- Εγκάρσιες πτυχές, οι οποίες εκτείνονται περί τα δύο τρίτα της εσωτερικής περιμέτρου, δημιουργώντας μεταξύ τις κοιλότητες, που καλούνται κυψέλες, οι μηννοειδείς πτυχές.

Ι. ΔΟΜΗ ΤΟΥ ΚΟΛΙΚΟΥ ΤΟΙΧΩΜΑΤΟΣ

α) Βλεννογόνος Χιτώνας

Αποτελείται από την επιθηλιακή επένδυση και το υποκείμενο χόριο και βλεννογόνια μυϊκή στιβάδα. Το μονόστιβο επιθήλιο δημιουργεί πυκνά τοποθετημένες κρύπτες, οι οποίες περιέχουν κυλινδρικά απορροφητικά εντεροκύτταρα, μεγάλο αριθμό καλκοειδών κυττάρων και εντεροενδοκρινή κύτταρα. Μεταξύ των επιθηλιακών κρυπτών εκτείνεται το χόριο του βλεννογόνου αποτελούμενο από ινοβλάστες,

ανοσοεπαρκή κύτταρα, νευρικές ίνες και λεμφαγγειακά και τριχοειδή δίκτυα, τα οποία περιβάλλονται από ίνες χαλαρού συνδετικού ιστού. Μεμονωμένα λεμφοζίδια απαντώνται στην επιθηλιακή επένδυση και συχνά προβάλλουν στον υποβλεννογόνιο χιτώνα. Ο βλεννογόνος διαχωρίζεται από τον υποβλεννογόνιο χιτώνα από ένα λεπτό μυϊκό στρώμα, την βλεννογόνια μυϊκή στιβάδα, η οποία αποτελείται από έως και έξι στρώματα λείων μυϊκών ινών κατά μήκος και εγκάρσια στον άξονα του παχέος εντέρου.

β) Υποβλεννογόνιος Χιτώνας

Ο υποβλεννογόνιος χιτώνας συνθέτει το μισό του συνολικού πάχους του τοιχώματος και αποτελείται κυρίως από συνδετικό ιστό και διάσπαρτα λιποζίδια παρέχοντας εφελκυστική ισχύ και επίπεδο ολίσθησης μεταξύ βλεννογόνου και βλεννογόνιας μυϊκής στιβάδας. Ο υποβλεννογόνιος χιτώνας περιέχει ινοβλάστες και ανοσοεπαρκή κύτταρα (λεμφοκύτταρα, μακρόφαγα) και είναι πλούσια αρδευόμενος από ένα αγγειοβριθές δίκτυο αιμοφόρων αγγείων (υποβλεννογόνιο αγγειακό πλέγμα) και αθροίσεις νευρικών ινών και νευρώνων (υποβλεννογόνιο νευρικό πλέγμα, του Meissner).

γ) Μυϊκός Χιτώνας

Ο μυϊκός χιτώνας αποτελείται από δύο ξεχωριστές στιβάδες λείων μυϊκών κυττάρων, οι οποίες διαχωρίζονται από ένα στρώμα συνδετικού

ιστού, το οποίο περιέχει το μυεντερικό νευρικό πλέγμα (του Auerbach). Η εσωτερική, κυκλοτερής στιβάδα είναι ομοιόμορφου πάχους, ενώ η εξωτερική, επιμήκης είναι συνολικά λεπτότερη και διατάσσεται σε τρεις κύριες λωρίδες, τις κολικές ταινίες, την μεσοκολική, την αντιμεσοκολική (ελεύθερη) και την επιπλοϊκή.

δ) Ορογόνος Χιτώνας

Ο ορογόνος συνθέτει μια μεσοθηλιακή επένδυση από πλακώδη επιθηλιακά κύτταρα και επενδύει την σπλαγχνική περιτοναϊκή επιφάνεια. Απουσιάζει στα οπισθοπεριτοναϊκά τμήματα του παχέος εντέρου (τυφλό, ανιόν, κατιόν). Ο υπορογόνιος συνδετικός ιστός περιέχει αιμοφόρα αγγεία, νευρικές ίνες και διάσπαρτα λιποζίδια, τις επιπλοϊκές αποφύσεις.

II. ΤΜΗΜΑΤΑ ΤΟΥ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ

Το κόλον έχει μήκος συνήθως 1,4-1,6 μέτρα και εκτείνεται σε σχήμα πλαισίου στην κοιλιακή κοιλότητα. Σύμφωνα με τη διαδρομή του, το κόλον χωρίζεται σε 7 τμήματα:

1.Τυφλό

Το τυφλό είναι ένας τυφλός σακκοειδής θύλακος με ενδοαυλική διάμετρο μεταξύ 6 και 9 εκατοστών, εγκατεστημένο στον δεξιό λαγόνιο βόθρο. Φυσιολογικά, το μεγαλύτερο μέρος του τυφλού κείται οπισθοπεριτοναϊκά καθηλωμένο από την ειλεοτυφλική πτύχωση.

Εντούτοις, η θέση του ποικίλλει σημαντικά, όταν το μεσόκολό του παραμένει, μετά από ατελή δευτερογενή οπισθοπεριτοναϊκή τοποθέτηση του ανιόντος (κινητό τυφλό).

2. Ειλεοτυφλική βαλβίδα

Ο ειλεός εισέρχεται στο τυφλό κατά το μέσο του όριο σχηματίζοντας ένα άνοιγμα δίκην σφιγκτήρος, την ειλεοτυφλική βαλβίδα (Bauhin's valve). Ενδοαυλικά το τρήμα αποτελείται από ένα άνω και ένα κάτω βλεννογονικό χείλος τα οποία προβάλλουν εντός της τυφλικής κοιλότητας. Ο βαλβιδικός μηχανισμός εδραιώνεται από μία πάχυνση της κυκλοτερούς μυϊκής στιβάδας και μυοελαστικές ίνες, που γεφυρώνουν τις μυϊκές στιβάδες του ειλεού και του τυφλού.

3. Σκωληκοειδής απόφυση

Η σκωληκοειδής απόφυση είναι ένας τυφλός σωλήνας μήκους συνήθως 7-12 εκατοστών με εξωτερική διάμετρο 3-8 χιλιοστών. Η βάση της βρίσκεται κάτωθεν της ειλεοτυφλικής βαλβίδας στην έσω επιφάνεια του τυφλού, εκεί όπου συντήκονται οι κολικές ταινίες. Προσκολλάται στο ειλεοτυφλικό στέλεχος μέσω ενός μεσεντεριδίου, το οποίο περιέχει την σκωληκοειδική αρτηρία, κλάδο της ειλεοκολικής αρτηρίας. Η εύκαμπτη θέση της ποικίλλει, ως επί το πλείστον σε οπισθοτυφλική (κατά τα δύο τρίτα) ή ενδοπυελική (κατά το ένα τρίτο) τοποθέτηση. Άλλες παραλλαγές, όπως υποτυφλική, προειλεϊκή ή οπισθοειλεϊκή, είναι αρκετά σπάνιες. Στην σκωληκοειδή απόφυση, σε αντίθεση με το κολικό τοίχωμα, οι δύο μυϊκές στιβάδες είναι ίσου πάχους, διασταυρωμένες μεταξύ τους και δεν επιτρέπουν αξιοσημείωτη διάταση του οργάνου. Βλεννογόνος και υποβλεννογόνιος χιτώνας περιέχουν λεμφικά θυλάκια σε μεγάλη πυκνότητα, τα οποία επεκτείνονται σε ολόκληρη την περίμετρο της απόφυσης.

4. Ανιόν κόλον

Το ανιόν κόλον, όπως και συμβαίνει και σε άλλα κολικά τμήματα, έχει μικρότερη διάμετρο από το τυφλό, η οποία κυμαίνεται μεταξύ 4 και 7 εκατοστών. Εκτείνεται οπισθοπεριτοναϊκά από την κατώτερη δεξιά κοιλία στην δεξιά κολική καμπή, η οποία βρίσκεται κάτωθεν του δεξιού λοβού του ήπατος (ηπατική καμπή) και έμπροσθεν του δεξιού νεφρού. Η δεξιά κολική καμπή καθλώνεται από περιτοναϊκές πτυχές, προερχόμενες από γειτονικά όργανα, τον δεξιό νεφροκολικό, ηπατοκολικό και δεξιό φρενοκολικό σύνδεσμο.

5. Εγκάρσιο κόλον

Το εγκάρσιο κόλον κείται ενδοπεριτοναϊκά και αναρτάται χαλαρά από το εγκάρσιο μεσόκολο και τον γαστροκολικό σύνδεσμο, που του επιτρέπουν μια υψηλή διαφοροποίηση θέσης και μήκους. Κατά τη διαδρομή του από το δεξιό στο αριστερό κόλον σχετίζεται με το ήπαρ, τη χοληδόχο κύστη, το δωδεκαδάκτυλο, το πάγκρεας, τον στόμαχο, το μείζων επίπλου και το λεπτό έντερο. Αιμοφόρα αγγεία και λεμφαγγεία αρδεύουν το εγκάρσιο κόλον μέσω του εγκάρσιου μεσοκόλου. Η τοπογραφική θέση της αριστεράς κολικής καμπής είναι υψηλότερα της δεξιάς και σχετίζεται με τον σπλήνα (σπληνική καμπή) και τον αριστερό νεφρό. Η σπληνική καμπή καθλώνεται από τον σπληνοκολικό, τον αριστερό νεφροκολικό και τον αριστερό φρενοκολικό σύνδεσμο.

6. Κατιόν κόλον

Το κατιόν κόλον εκτείνεται από την αριστερή κολική καμπή, κατά μήκος του οπισθίου αριστερού κοιλιακού τοιχώματος. Η διάμετρός του κυμαίνεται μεταξύ 3 και 4 εκατοστών. Όπως και το ανιόν κόλον, έτσι και το κατιόν είναι οπισθοπεριτοναϊκά καθηλωμένο και προσκολλάται στην

πρόσθια θήκη της νεφρικής περιτονίας (Gerota's fascia) και συνεπώς είναι λιγότερο κινητό από το εγκάρσιο κόλον.

7. Σιγμοειδές

Το ενδοπεριτοναϊκά τοποθετημένο σιγμοειδές είναι συνέχεια του κατιόντος κόλου και εκτείνεται από τον αριστερό λαγόνιο βόθρο, εντός της πυέλου έως το ανώτερο ορθό. Έχει σχήμα S, αν και αυτό ποικίλλει ανάλογα με το μήκος του, το οποίο κυμαίνεται μεταξύ 12 και 60 εκατοστά. Λόγω του εύκαμπτου μεσοσιγμοειδούς, το σιγμοειδές είναι ιδιαιτέρως κινητό και εύκολα μεταβάλλει τη θέση του. Η ρίζα του μεσοσιγμοειδούς αρχίζει από το έσω χείλος του ψοΐτη μυός, διασταυρώνει τον αριστερό ουρητήρα, τα αριστερά ωοθηκικά αγγεία και το διχασμό της αορτής και φτάνει ουραία στο επίπεδο του 3ου ιερού σπονδύλου. Περιέχει τα αιμοφόρα αγγεία και λεμφαγγεία που αρδεύουν το σιγμοειδές.

III. ΑΙΜΑΤΩΣΗ

Καθώς το κόλον προέρχεται από το πρόσθιο και το οπίσθιο έντερο, αρδεύεται από κλάδους της άνω και της κάτω μεσεντερίου αρτηρίας.

α) Άνω Μεσεντέριος Αρτηρία

Η άνω μεσεντέριος αρτηρία τροφοδοτεί το τυφλό, τη σκωληκοειδή απόφυση, το ανιόν κόλον και τα δύο τρίτα του εγκαρσίου κόλου.

β) Ειλεοκολική αρτηρία

Η ειλεοκολική αρτηρία είναι η συνέχεια της άνω μεσεντερίου αρτηρίας μετά την έξοδο των ειλεϊκών κλάδων. Συνήθως διαιρείται σε έναν άνω

για το ανιόν και έναν κάτω για το τυφλό (κολικός κλάδος) και τη σκωληκοειδή απόφυση (σκωληκοειδική αρτηρία) κλάδο.

γ) Δεξιά κολική αρτηρία

Η δεξιά κολική αρτηρία (διάμετρος 2.9 ± 0.6 χιλ.) έχει ασταθή προέλευση, προερχόμενη από την άνω μεσεντέριο αρτηρία, την ειλεοκολική ή τη μέση κολική αρτηρία. Αρδεύει το ανιόν κόλον και τη δεξιά κολική καμπή. Ωστόσο, στο 70% των ανθρώπων δεν υπάρχει μία καθαρά αναγνωρίσιμη δεξιά κολική αρτηρία, με συνέπεια το δεξιό κόλον να αρδεύεται από τον κολικό κλάδο της ειλεοκολικής αρτηρίας και τον δεξιό κλάδο της μέσης κολικής αρτηρίας.

δ) Μέση κολική αρτηρία

Η μέση κολική αρτηρία (διάμετρος 3.3 ± 0.8 χιλ.) είναι ένα σταθερό αγγείο, το οποίο προέρχεται από το αρχικό υποπαγκρεατικό τμήμα της άνω μεσεντερίου αρτηρίας και εισέρχεται στο εγκάρσιο μεσόκολο στα δεξιά της μέσης γραμμής. Πριν την είσοδό του στο εγκάρσιο μεσόκολο ο αρτηριακός κορμός διαιρείται, σε ποσοστό 50% των ανθρώπων, σε έναν αριστερό και ένα δεξιό κλάδο για να καταλήξει στο εγκάρσιο κόλον και τις κολικές καμπές.

ε) Κάτω μεσεντέριος αρτηρία

Η κάτω μεσεντέριος αρτηρία (διάμετρος 4.4 ± 0.5 χιλ.) αρδεύει το περιφερικό τρίτο του εγκάρσιου κόλου, το κατίον, το σιγμοειδές και το μεγαλύτερο τμήμα του ορθού.

στ) Αριστερή κολική αρτηρία

Η αριστερή κολική αρτηρία (διάμετρος 3.1 ± 1.0 χιλ.) προέρχεται από την αριστερή πλευρά της κάτω μεσεντερίου αρτηρίας. Η πορεία της

διασταυρώνεται με τον αριστερό νεφρό και διαιρείται σε έναν ανιόντα κλάδο, ο οποίος κατευθύνεται στην αριστερή κολική καμπή και έναν κατιόντα, ο οποίος κατευθύνεται στο κατιόν και στο σιγμοειδές. Σε ποσοστό 16% των ανθρώπων οι κλάδοι αυτοί προέρχονται από την κάτω μεσεντέριο αρτηρία (απούσα αριστερή κολική αρτηρία).

ζ) Σιγμοειδικές αρτηρίες

Οι σιγμοειδικές αρτηρίες (διάμετρος 3.0+/-0.5 χιλ.) είναι 2 έως 5 σε αριθμό, κλάδοι της κάτω μεσεντερίου αρτηρίας. Διασχίζουν τον αριστερό ουρητήρα και τα αριστερά ωοθηκικά αγγεία, εντός του μεσοσιγμοειδούς για να καταλήξουν στο σιγμοειδές. Κλάδοι τους αναστομώνονται με την αριστερή και την άνω αιμορροϊδική αρτηρία μέσω πρωτογενών ή δευτερογενών δικτύων (επιχειλίου αρτηρία). Η τελευταία φέρει τον όρο σημείο Sudeck (ορθοσιγμοειδική συμβολή).

η) Επιχειλίου αρτηρία

Η επιχειλίου αρτηρία του κόλου (αρτηρία του Drummond) σχηματίζεται από τα διαιρούμενα δίκτυα της ειλεοκολικής, δεξιάς, μέσης, αριστερής κολικής αρτηρίας και των σιγμοειδικών αρτηριών. Η αρτηρία διατρέχει παράλληλα και πλησίον του κόλου, εντός του μεσοκόλου και γεννά τα ορθά και βραχέα αγγεία, τα οποία εισέρχονται ευθέως στο εντερικό τοίχωμα. Επιπρόσθετα της αναστόμωσης μεταξύ της μέσης και αριστερής κολικής αρτηρίας δια της επιχειλίου, ένας ευμεγέθης κλάδος δύναται να υπάρχει και απευθείας να συνδέει την άνω με την κάτω μεσεντέριο αρτηρία, ο λεγόμενος τόξο του Riolan (σημείο Griffith, σπληνική καμπή).

IV. ΛΕΜΦΙΚΗ ΑΠΟΧΕΤΕΥΣΗ ΤΟΥ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ

Οι κολικοί λεμφαδένες διαιρούνται σε τέσσερις ομάδες:

1. Επιπλοϊκοί λεμφαδένες (υπό τον ορογόνο του οργάνου και μέσα στις επιπλοϊκές αποφύσεις)
2. Παρακολικοί λεμφαδένες (παρά το τοίχωμα του οργάνου, επί της επιχειλίου αρτηρίας)
3. Ενδιάμεσοι λεμφαδένες (επί των αγγειακών κλάδων της άνω και κάτω της μεσεντερίου αρτηρίας)
4. Κύριοι λεμφαδένες (στη ρίζα και επί των κυρίων αγγείων, άνω και κάτω μεσεντερίου αρτηρίας)

Οι κύριοι λεμφαδένες αποχετεύουν στους πάρα-αορτικούς λεμφαδένες, οι οποίοι βρίσκονται στην έκφυση των μεσεντερίων αρτηριών και περιγράφονται ως ο υψηλότερος λεμφαδενικός σταθμός του κόλου.

V. ΝΕΥΡΩΣΗ ΤΟΥ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ

α) Συμπαθητική οδός

Το τυφλό, το ανιόν και τα δύο τρίτα του εγκαρσίου τροφοδοτούνται από συμπαθητικά νεύρα, που προέρχονται από την 5η έως τη 12η θωρακική μοίρα. Προγαγγλιακές νευρικές ίνες περνούν δια του μείζονος και του ελάσσονος σπλαγχνικού νεύρου στο κοιλιακό και άνω μεσεντέριο πλέγμα, όπου και μετατρέπονται σε τελικούς νευρώνες. Μεταγαγγλιακές ίνες αυτών των νευρώνων φθάνουν στο κολικό τοίχωμα μέσω ενός περιαρτηριακού πλέγματος κατά μήκος της άνω μεσεντερίου αρτηρίας.

Το περιφερικό τρίτο του εγκαρσίου κόλου, το κατιόν και το σιγμοειδές τροφοδοτούνται από συμπαθητικά νεύρα από την οσφυϊκή και άνω ιερή νωτιαία μοίρα. Προγαγγλιακές νευρικές ίνες ταξιδεύουν μέσω οσφυϊκών και σπλαγχνικών νεύρων στο κάτω μεσεντέριο πλέγμα και δια των ιερών σπλαγχνικών νεύρων στα άνω και κάτω υπογάστρια πλέγματα. Μεταγαγγλιακές νευρικές ίνες εισέρχονται στο κολικό τοίχωμα μέσω του περιαρτηριακού πλέγματος κατά μήκος της κάτω μεσεντερίου αρτηρίας.

Η συμπαθητική διέγερση προκαλεί χάλαση του κολικού τοιχώματος και συστολή της ειλεοκολικής βαλβίδας και του αγγειακού μυϊκού συστήματος. Οι κεντρομόλες νευρικές ίνες είναι κυρίως υπεύθυνες για την αίσθηση του σπλαγχνικού άλγους.

β) Παρασυμπαθητική οδός

Το τυφλό, το ανιόν και τα δύο τρίτα του εγκαρσίου κόλου τροφοδοτούνται από παρασυμπαθητικές νευρικές ίνες, που προέρχονται από το πνευμονογαστρικό νεύρο. Οι ίνες του πνευμονογαστρικού νεύρου φθάνουν στο κολικό τοίχωμα μέσω του κοιλιακού και του άνω μεσεντερίου πλέγματος, όπου μετατρέπονται σε ενδοτοιχωματικά γαγγλιακά κύτταρα. Το περιφερικό τρίτο του εγκαρσίου κόλου, το κατιόν και το σιγμοειδές τροφοδοτούνται από παρασυμπαθητικά νεύρα, που προέρχονται από τη δεύτερη και τέταρτη ιερή μοίρα. Μέσω των πυελικών σπλαγχνικών νεύρων, οι παρασυμπαθητικές νευρικές ίνες διαπερνούν το άνω και το κάτω υπογάστριο πλέγμα και φθάνουν στο κολικό τοίχωμα ακολουθώντας τους κλάδους της κάτω μεσεντερίου αρτηρίας.

Η παρασυμπαθητική διέγερση προκαλεί συστολή του μυϊκού συστήματος του κολικού τοιχώματος, χάλαση του έσω σφιγκτήρα του

πρωκτού και διέγερση έκκρισης των αδένων. Οι αισθήσεις διάτασης και πόνου μεταφέρονται από κεντρομόλες παρασυμπαθητικές νευρικές ίνες.

γ) Εντερικό νευρικό σύστημα - Γαστρεντερικό νευρικό πλέγμα

Ενώ οι συνδέσεις μεταξύ του κεντρικού νευρικού συστήματος και του εντέρου εδραιώνονται από εξωτερικά συμπαθητικά και παρασυμπαθητικά νεύρα για να ρυθμίσουν τις λειτουργίες του εντέρου, το εντερικό νευρικό πλέγμα βρίσκεται μέσα στο εντερικό τοίχωμα και είναι υπεύθυνο για τον συγχρονισμό των βασικών εντερικών λειτουργιών, όπως η κινητικότητα και η έκκριση. Επιπρόσθετα των συμπαθητικών και παρασυμπαθητικών νευροδιαβιβαστών, ένα ευρύ φάσμα μη αδρενεργικών και μη χολινεργικών νευροδιαβιβαστών απελευθερώνεται από εσωτερικά ενδοτοιχωματικά νευρικά κύτταρα με σκοπό να δημιουργήσουν τοπικά αντανάκλαστικά κυκλώματα, τα οποία παρέχουν έλεγχο των εντερικών κινητικών λειτουργιών εικονικά ανεξάρτητων των υψηλότερων νευρικών τροφοδοσιών. Το εντερικό νευρικό πλέγμα αποτελείται από περίπου 150 εκατομμύρια νευρώνες ("δεύτερος εγκέφαλος") και είναι οργανωμένο σε διαφορετικά νευρικά δίκτυα (πλέγματα), αποτελούμενα από ομάδες νευρικών κυττάρων (εντερικά γάγγλια) και νευρικές ίνες διασυνδέσεων. Το κύριο πλέγμα είναι τοποθετημένο εντός του διαστήματος μεταξύ της επιμήκους και της κυκλοτερούς μυϊκής στιβάδας (μυεντερικό πλέγμα, πλέγμα του Auerbach), εντός του υποβλεννογόνιου (εξωτερικό και εσωτερικό υποβλεννογόνιο πλέγμα, πλέγμα του Meissner) και εντός του βλεννογόνου (βλεννογονικό πλέγμα). Η πυκνότητα των γαγγλιών και των νευρώνων ελαττώνεται σταδιακά κατά μήκος του κόλου και είναι ελάχιστη στο περιφερικό τοίχωμα του απευθυσμένου, στο ύψος του έσω σφιγκτήρα. Επιπρόσθετα του εντερικού νευρικού πλέγματος, η επίμηκης και η κυκλοτερής μυϊκή στιβάδα, όπως και το ανάμεσά τους διάστημα,

περιέχουν ένα δίκτυο διάμεσων κυττάρων του Cajal. Αυτά τα αλληλένδετα μεταξύ τους κύτταρα βρίσκονται ανάμεσα σε νευρικές ίνες και λείες μυϊκές ίνες και παράγουν την αργού κύματος δραστηριότητα του κολικού μυϊκού συστήματος, γνωστά και ως κύτταρα του εντερικού βηματοδότη.[1]

1.2.β. ΟΡΘΟ ΚΑΙ ΠΡΩΚΤΟΣ

Το απευθυσμένο (ορθό) είναι το τελευταίο τμήμα του παχέος εντέρου και διαθέτει μια διττή λειτουργία:

- α). αποθήκευση/ κατακράτηση των κοπράνων και κλείσιμο του γαστρεντερικού σωλήνα (εγκράτεια)
- β). ελεγχόμενη αποβολή των κοπράνων (κένωση)

Το ορθό έχει μήκος 15-19 εκ (χειρουργικά 15 εκ από τον δακτύλιο στην Ευρώπη και 12,5 εκ στις Ηνωμένες Πολιτείες) και εκτείνεται από τον 3ο ιερό σπόνδυλο στο περίνεο. Χαρακτηρίζεται ως το πιο ραχιαία τοποθετημένο ενδοπυελικό όργανο, το οποίο κατέρχεται κατά μήκος της ιεροκοκκυγικής κοιλότητας και διασχίζει το πυελικό έδαφος στο ύψος της ορθοπρωκτικής συμβολής.

Το ορθό διαιρείται σε δύο τμήματα, τη λήκυθο και τον πρωκτικό σωλήνα. Σε αντίθεση με το κόλον, το ορθό χαρακτηρίζεται από τις ακόλουθες ανατομικές ιδιαιτερότητες: τη συρροή των κολικών ταινιών σε μια συνεχή επιμήκη λεία μυϊκή στιβάδα, την απουσία επιπλοϊκών αποφύσεων, την παρουσία μόνιμων ημισελήνοειδών εγκαρσίων πτυχών (η πιο σταθερή είναι η μέση πτυχή, Kohlrausch's fold και δύο, μια ανώτερη και μια

κατώτερη πτυχή, Houston's folds) και την εξωπεριτοναϊκή θέση του κατωτέρου και ραχιαίου τμήματός του με απουσία μεσεντερίου.

1. Λήκυθος

Η λήκυθος του ορθού είναι το ευρύτερο τμήμα του ορθού με διάμετρο από 8 έως 16 εκ. Το πρόσθιο του τοίχωμα καλύπτεται από περίσπλαγχνο περιτόναιο, το οποίο ανακάμπτει στην ουροδόχο κύστη και στα σπερματικά κυστίδια στους άνδρες (οπισθοκυστικός θύλακος) και στη μήτρα και άνω οπίσθιο κολπικό τοίχωμα στις γυναίκες (οπισθομητριάιος θύλακος, θύλακος του Douglas, δουλγάσειος χώρος). Το μυϊκό σύστημα του ορθού ακολουθεί μια αναδιπλούμενη διάταξη επιτρέποντας στο τοίχωμα να προσαρμόζεται σε μεγάλες μεταβολές του περιεχομένου του.

2. Πρωκτικός σωλήνας και πρωκτός

Ο πρωκτικός σωλήνας (πρωκτικό τμήμα του ορθού) έχει 2.5 έως 4 εκ με περίμετρο 5-9 εκ, δημιουργώντας μια γωνία 90-100° με το ορθό (ορθοπρωκτική γωνία), η οποία προκαλείται από την συνεχή έλξη της ηβοορθικής σφενδόνης. Η εσωτερική επένδυση του πρωκτικού σωλήνα διαφέρει κατά μήκος της πορείας του προς τον πρωκτό. Το ανώτερο τμήμα του πρωκτικού σωλήνα, οριοθετημένο από τη λήκυθο μέσω της ορθοπρωκτικής συμβολής, καλύπτεται από εντερικό βλεννογόνο (κολοορθική ζώνη). Σε αυτή την ζώνη μετάβασης το υγρό πρισματικό επιθήλιο δίνει τη θέση του στο στεγνό πλακώδες επιθήλιο προβάλλοντας ένα ιστολογικό μωσαϊκό κυλινδρικών, κυβικών και επιπέδων επιθηλιακών κυττάρων. Μακροσκοπικά, η ζώνη μετάπτωσης χαρακτηρίζεται από 8-12 κάθετες πρωκτικές στήλες (Morgagni's), κάθε μια εκ των οποίων περιέχει έναν τελικό κλάδο της άνω αιμορροϊδικής

αρτηρίας. Οι στήλες χωρίζονται από πρωκτικούς κόλπους, οι οποίοι σχηματίζουν θυλακοειδής βλεννογονικές πτυχές στο κατώτερο άκρο τους, τις πρωκτικές βαλβίδες ή κρύπτες. Ο στοίχος εναλλασσόμενων πρωκτικών στηλών και κόλπων αντιστοιχεί στην οδοντωτή γραμμή, η οποία θεωρείται η συμβολή μεταξύ εκτοδερμικού και ενδοδερμικού τμήματος του πρωκτικού σωλήνα. Μεταξύ της οδοντωτής και της πρωκτοδερματικής γραμμής εκτείνεται το ωχρό και εύθραυστο πρωκτόδερμα (πλακώδης ζώνη), για περίπου 1,5 εκ στο πρωκτικό χείλος. Το πρωκτόδερμα επενδύεται από ένα μη κερατινοποιημένο πολύστιβο πλακώδες επιθήλιο, που στερείται αδένων και τριχών, αλλά είναι πλούσια εξοπλισμένο με αισθητήριες νευρικές απολήξεις, υψηλά ευαίσθητες στην αφή, τον πόνο και τη θερμοκρασία. Στο κατώτερο άκρο του πρωκτικού σωλήνα είναι δυνατό να διακρίνεται μια λευκή γαλαζωπή γραμμή (line/zona alba, Hilton's line), η οποία αντιστοιχεί στην υποκείμενη μάζα του έσω σφιγκτήρα. Κάτωθεν της πρωκτοδερματικής γραμμής, ο πρωκτικός σωλήνας δίνει τη θέση του στον πρωκτό. Το άνευ τριχών περιπρωκτικό δέρμα έχει θαμπό καφέ χρώμα και φέρει ακτινικές πτυχές, που οφείλονται στην συστολή του πρωκτικού σφιγκτήρα. Το δέρμα διαθέτει ιδρωτοποιούς, σμηγματογόνους και αποκρινείς αδένες και τροφοδοτείται από περιπρωκτικά αιμοφόρα αγγεία, τα οποία προέρχονται από την κάτω αιμορροϊδική αρτηρία.

I.MYΕΣ

α) Έσω σφιγκτήρας

Ο έσω σφιγκτήρας αποτελείται από ατρακτοειδή δεμάτια λείων μυϊκών ινών και αντιστοιχεί στην τελική σωληνοειδή πάχυνση της κυκλοτερούς μυϊκής στιβάδας του ορθού. Ο μυς έχει πάχος 5-8 χιλ και μήκος 2-3 εκ. Σε σχέση με τον πρωκτικό σωλήνα, ο έσω σφιγκτήρας εκτείνεται από την ορθοπρωκτική γραμμή έως κάτω στην πρωκτοδερματική γραμμή, με το πιο σημαντικό σε διαστάσεις τμήμα του να προβάλλει πάνω στην λευκή γραμμή (του Hilton). Φυσιολογικά το κατωφερέστερο τμήμα του καλύπτεται από το υποδόριο τμήμα του έξω σφιγκτήρα. Λόγω της μόνιμης αυτόνομης συστολής του, ο έσω σφιγκτήρας ψηλαφάται ως ένας σκληρός κύλινδρος, ιδίως όταν ο γραμμωτός έξω σφιγκτήρας βρίσκεται σε χάλαση.

β) Κοινός καταφυτικός επίμηκης μυς

Η επιμήκης μυϊκή στιβάδα του ορθού μεταβάλλεται μορφολογικά πλησιάζοντας τον πρωκτικό σωλήνα. Αποκλίνοντα δεμάτια λείων μυϊκών ινών εκτείνονται μεταξύ του έσω και του έξω σφιγκτήρα κατευθυνόμενα στην περιπρωκτική περιοχή και συντάσσονται με γραμμωτές μυϊκές ίνες του ηβοορθικού μυ. Περιφερικά οι μυϊκές ίνες γίνονται όλο και περισσότερο ινοελαστικές και καταφύονται με μικρούς τένοντες στο περιπρωκτικό δέρμα δημιουργώντας ακτινικές ρυτίδες. Τα πιο περιφερικά μυϊκά διαφραγμάτια κατευθύνονται προς τα έξω και περνούν μεταξύ του υποδορίου και του επιφανειακού τμήματος του έξω σφιγκτήρα εντός του ευθισχιακού βόθρου. Εισχωρώντας στην επιπολής περινεϊκή περιτονία, οι ίνες αυτές συνδράμουν στον διαχωρισμό του ευθισχιακού χώρου από τον υποδόριο περιπρωκτικό χώρο.

II. ΣΗΡΑΓΓΩΔΕΣ ΣΩΜΑ ΤΟΥ ΟΡΘΟΥ – ΑΙΜΟΡΡΟΪΔΙΚΟ ΠΛΕΓΜΑ

Ο υποβλεννογόνιος του άνω τμήματος του πρωκτικού σωλήνα περιέχει μια ειδική διάταξη αρτηριοφλεβικών αναστομώνσεων, γνωστή ως σηραγγώδες σώμα του ορθού (αιμορροϊδικός δακτύλιος). Κλάδοι προερχόμενοι από την άνω αιμορροϊδική αρτηρία φθάνουν εδώ από τα δεξιά (ώρες 7 και 11) και από τα αριστερά (ώρα 3) και απελευθερώνουν οξυγονωμένο αίμα στους σηραγγώδεις κόλπους/πλέγματα, που στερούνται τριχοειδών. Το αίμα παροχετεύεται από φλέβες, οι οποίες διαπερνούν τον έσω σφιγκτήρα και συγκεντρώνονται στο έξω φλεβικό πλέγμα του ορθού, το οποίο αποχετεύει στις κάτω, μέση και άνω αιμορροϊδική (ορθική) φλέβες. Λόγω της μεσοσφιγκτηριακής φλεβικής αποχέτευσης, η πλήρωση του σηραγγώδους σώματος καθορίζεται από τον βαθμό συστολής του έσω σφιγκτήρα. Ο συνεχής του τόνος πιέζει απαλά της φλέβες, γεγονός το οποίο έχει ως αποτέλεσμα τη φυσιολογική διόγκωση του αιμορροϊδικού πλέγματος. Φυσιολογικά το αιμορροϊδικό πλέγμα εκτείνεται από την ορθοπρωκτική γραμμή κάτω στην οδοντωτή γραμμή και καθηλώνεται από το μυϊκό σύστημα του πρωκτού.

III. ΠΡΩΚΤΙΚΟΙ ΑΔΕΝΕΣ

Οι πρωκτικοί αδένες προέρχονται από το εκτόδερμα και δημιουργούνται στη συμβολή μεταξύ ληκυθικού και πρωκτικού τμήματος του πρωκτικού σωλήνα. Επί το πλείστον βρίσκονται στο μεσοσφιγκτηριακό διάστημα, μεταξύ του έσω και του έξω πρωκτικού σφιγκτήρα και ανοίγουν στις

πρωκτικές κρύπτες. Δύνανται όμως να διασχίσουν το μεσοσφιγκτηριακό διάστημα και να φθάσουν εντός του έξω σφιγκτήρα. Κατά μήκος της ουραίας λοξής πορείας τους προς τις πρωκτικές κρύπτες διακορεύουν τον έσω σφιγκτήρα του πρωκτού. Οι σωληνοειδείς απεκκριτικοί τους πόροι επενδύονται από κυβοειδές επιθήλιο, οι εκκριτικές αδενοκυψέλες είναι διακλαδισμένες και καλύπτονται από κυλινδρικό επιθήλιο μεροκρυϊκού (μεροκρινούς) τύπου έκκρισης. Περιστασιακά η απόληξη ενός πόρου μπορεί να μην είναι βαθιά και να δημιουργείται κύστη. Οι αδένες περιβάλλονται από λεμφικό ιστό οργανωμένο σε περιαδενικά θυλάκια. Ο αριθμός των πρωκτικών αδένων είναι 5 έως 15. Οι περισσότεροι αδένες βρίσκονται κατά μήκος της οπισθίας ραφής του πρωκτού, λιγότεροι στις πλάγιες πρωκτικές περιοχές και σπάνιοι στην προσθία πρωκτική ραφή. Η τοπογραφική αυτή κατανομή αντικατοπτρίζει την θέση εκλογής των περιεδρικών αποστημάτων και συριγγίων, τα οποία θεωρείται πως προέρχονται από επιμολυσμένους πρωκτικούς αδένες. Οι πρωκτικοί αδένες δεν είναι σταθερά παρόντες και σε περίπου 1/3 του πληθυσμού μονάχα μικρές υποεπιθηλιακές κρύπτες καταλήγουν τυφλά εντός του υποβλεννογόνιου.

IV. ΠΥΕΛΙΚΗ ΚΑΙ ΟΡΘΙΚΗ ΠΕΡΙΤΟΝΙΑ

1. Πυελική περιτονία

Ενώ το εσωτερικό πυελικό τοίχωμα, ειδικά ο έσω θυροειδής, ο ανελκτήρας του πρωκτού και ο κοκκυγικός μυς, καλύπτεται από την τοιχωματική περιτονία, τα πυελικά όργανα, συμπεριλαμβανομένου του ορθού, περιβάλλονται από την περίσπλαγχνη πυελική περιτονία (ενδοπυελική περιτονία). Οι δυο περιτονίες συνδέονται από

συμπυκνώσεις συνδετικού ιστού οι οποίες παραδοσιακά περιγράφονται ως σύνδεσμοι (πχ πλάγιοι σύνδεσμοι του ορθού). Αρχικά είχε υποτεθεί πως λειτουργούσαν ως στηρικτικοί παράγοντες για τα πυελικά σπλάγχνα. Όμως, από ανατομικής και εμβρυολογικής άποψης, οι σύνδεσμοι αυτοί δεν παρέχουν ουσιαστική μηχανική καθήλωση των πυελικών οργάνων, αλλά πρωτίστως χρησιμεύουν ως διαδρομές πρόσβασης για τα αιμοφόρα αγγεία και νεύρα τους.

2. Ορθική Περιτονία

Το τμήμα της περίσπλαγχνης πυελικής περιτονίας το οποίο περιβάλλει το τοίχωμα του ορθού ονομάζεται ορθική περιτονία. Η ορθική περιτονία αποτελείται από πυκνό συνδετικό ιστό, που στερείται αγγείων και νεύρων και αποτελεί ένα μορφολογικό φράγμα, το οποίο προλαμβάνει την πρόωγη διασπορά μιας νεοπλασίας του ορθού στα γειτονικά όργανα. Η ορθική περιτονία είναι ιδιαιτέρως ανεπτυγμένη στην πρόσθια και οπίσθια πλευρά του ορθού.

V. ΜΕΣΟΟΡΘΟ

Οπισθίως η ορθική περιτονία περιβάλλει τον περιορθικό ιστό, ο οποίος περιέχει τις κύριες διαδρομές των αιμοφόρων και λεμφικών αγγείων προς το τοίχωμα του ορθού. Το οπίσθιο τμήμα της ορθικής περιτονίας φέρει τον κλινικό όρο μεσοορθό. Παρ' όλ' αυτά ο όρος αυτός δεν είναι ανατομικά ορθός, αφού "μέσο" ορίζεται ως μια διπλή περιτοναϊκή στιβάδα, η οποία συνδέει ένα ενδοπεριτοναϊκό όργανο στο κοιλιακό τοίχωμα. Αυτό δεν ισχύει για την ορθική περιτονία. Ανάμεσα στο

μεσοορθό και την τοιχωματική πυελική περιτονία (περιτονία του Waldeyer), η οποία συναντά την εσωτερική επιφάνεια του ιερού οστού, ανοίγει ο οπισθοορθικός χώρος. Αυτό το ανάγγειο και άνευ νεύρων διάστημα αντιστοιχεί στην οδό πρόσβασης για την οπίσθια κινητοποίηση του ορθού κατά την ολική μεσοορθική εκτομή. Ο οπισθοορθικός χώρος εκτείνεται κάτω έως το πυελικό έδαφος, εκεί όπου η ορθική περιτονία συντήκεται με την τοιχωματική πυελική περιτονία. Ανάμεσα στην τοιχωματική πυελική περιτονία και το ιερό οστό ανοίγει ένας άλλος χώρος, ο προϊερός χώρος, ο οποίος περιέχει την μέση και την πλάγια ιερά αρτηρίες και τις ρίζες των παρασυμπαθητικών πυελικών σπλαγχνικών νεύρων.

VI. ΟΠΙΣΘΟΠΡΟΣΤΑΤΙΚΟ/ ΟΠΙΣΘΟΚΟΛΠΙΚΟ ΔΙΑΦΡΑΓΜΑ

Το πρόσθιο τμήμα της ορθικής περιτονίας έρχεται σε στενή επαφή με την οπίσθια ουρογεννητική περιτονία, δημιουργώντας το οπισθοπροστατικό ή οπισθοκολπικό διάφραγμα. Κατά την εμβρυολογική ανάπτυξη ο εν τω βάθει περιτοναϊκός θύλακος ανάμεσα στο ορθικό και στο ουρογεννητικό διαμέρισμα συντήκεται και αντικαθίσταται από μεσεγγυματικό και λείο μυϊκό ιστούς. Στους άνδρες το οπισθοορθικό διάφραγμα (περιτονία του Denonvillier) καλύπτει τον προστάτη, τα σπερματικά κυστίδια (σπερματοδόχοι αδένες) και σπερματικό πόρο, διαχωρίζοντάς τους από το πρόσθιο τοίχωμα του απευθυσμένου. Η μεσεγγυματική στιβάδα του οπισθοπροστατικού διαφράγματος περιέχει νευρικούς κλάδους του κάτω υπογαστρίου πλέγματος και ειδικότερα τα ουρογεννητικά αγγειονευρώδη δεμάτια (Walsh's bundles) για τον προστάτη και τα σπερματικά κυστίδια οπισθοπλάγια, τα οποία

κινδυνεύουν κατά τους χειρουργικούς χειρισμούς κινητοποίησης του πρόσθιου τοιχώματος του ορθού.

VII. ΠΑΡΑΠΡΩΚΤΙΟ

Πλάγια η ορθική περιτονία αντανakλά στο πυελικό τοίχωμα δίνοντας πρόσβαση σε αιμοφόρα αγγεία και λεμφαγγεία και, ειδικότερα σε αυτόνομα νεύρα, προερχόμενα από το κάτω υπογάστριο πλέγμα εντός του τοιχώματος του ορθού. Αυτός ο χαλαρός συνδετικός ιστός ανάμεσα στο πυελικό τοίχωμα και στο ορθό (σύνδεση «T») αποτελεί το παραπρώκτιο, στο οποίο αναφερόμαστε ως πλάγιοι σύνδεσμοι του ορθού, το οποίο συναντά το τοίχωμα του ορθού από οπισθοπλάγια θέση.[7]

VIII. ΑΙΜΑΤΩΣΗ ΤΟΥ ΟΡΘΟΥ ΚΑΙ ΤΟΥ ΠΡΩΚΤΟΥ

Ως προερχόμενο από το οπίσθιο έντερο, το ορθό κυρίως αρδεύεται από τον τελικό κλάδο της κάτω μεσεντερίου αρτηρίας, την άνω ορθική αρτηρία (διάμετρος 3.0 +/-1.1 χιλ.), η οποία συνεισφέρει περισσότερο από το 80% της αιμάτωσης του ορθού. Εισερχόμενη στο μεσοορθό η αρτηρία διαιρείται σε δυο ή τρεις μείζονες κλάδους περιβάλλοντες το οπισθοπλάγιο τοίχωμα του ορθού. Οι κλάδοι αυτοί διακλαδίζονται ανάμεσα στις μυϊκές στιβάδες, εισέρχονται στον υποβλεννογόνιο χιτώνα και κατέρχονται στις πρωκτικές στήλες ανοίγοντας εντός του αιμορροϊδικού πλέγματος. Αντιθέτως, η μέση ορθική αρτηρία,

προερχόμενη από την έσω λαγόνια αρτηρία είναι ασταθής και αμφοτερόπλευρη μόνο στο 10% του πληθυσμού. Η συνεισφορά της είναι μικρή και οι αναστομώσεις της με την άνω και την κάτω ορθική αρτηρίες ελάχιστα ανεπτυγμένες. Το κατώτερο τμήμα του πρωκτικού σωλήνα και ο έσω σφιγκτήρας τροφοδοτούνται από την κάτω ορθική αρτηρία (αμφοτερόπλευρη). Αυτές φθάνουν στην πρωκτική περιοχή από τις αιδοϊκές αρτηρίες, κλάδοι των έσω λαγόνιων αρτηριών. Εντός του πρωκτικού σωλήνα υπάρχουν λειτουργικές αναστομώσεις μεταξύ της άνω και της κάτω ορθικής αρτηρίας. Το οπίσθιο τοίχωμα του πρωκτικού σωλήνα και του έσω σφιγκτήρα αρδεύονται επιπρόσθετα από την μέση ιερά αρτηρία.[5]

ΙΧ. ΛΕΜΦΙΚΗ ΑΠΟΧΕΤΕΥΣΗ ΤΟΥ ΟΡΘΟΥ ΚΑΙ ΤΟΥ ΠΡΩΚΤΟΥ

Ακόλουθα της αρτηριακής άρδευσης η κύρια λεμφική αποχέτευση του ορθού επιτυγχάνεται από ενδοτοιχωματικά λεμφαγγεία, τα οποία συνεχίζουν στους κάτω μεσεντέριους λεμφαδένες δια του μεσοορθού. Λεμφαγγεία του κατώτερου πρωκτικού σωλήνα και την περιπρωκτικής περιοχής προβάλλουν στους επιπολής_βουβωνικούς λεμφαδένες.[5]

Χ. ΝΕΥΡΑ ΤΟΥ ΟΡΘΟΥ ΚΑΙ ΤΟΥ ΠΡΩΚΤΟΥ

Ενώ το ορθό και ο ανώτερος πρωκτικός σωλήνας τροφοδοτούνται από αυτόνομα νεύρα, ο κατώτερος πρωκτικός σωλήνας λαμβάνει σωματική νεύρωση προερχόμενη από το αιδοϊκό πλέγμα.

α) Αυτόνομα νεύρα

Οσφυϊκές συμπαθητικές νευρικές ίνες οδεύουν κατά μήκος της κάτω μεσεντερίου και άνω αιμορροϊδικής αρτηριών δημιουργώντας δυο συμπαγή περιαρτηριακά νευρικά δίκτυα, το κάτω μεσεντέριο και άνω υπογάστριο πλέγματα. Από το άνω υπογάστριο πλέγμα προέρχονται τα αριστερό και δεξιό υπογάστριο νεύρα, τα οποία εισέρχονται στην πυελική κοιλότητα από αριστερά και δεξιά αντίστοιχα και προσκόλλημενα στην τοιχωματική πυελική περιτονία (του Waldeyer). Προσεγγίζουν το τοίχωμα του ορθού από τα πλάγια και αποκλίνουν σε ένα ενδοπυελικό νευρικό δίκτυο, το κάτω υπογάστριο πλέγμα. Ιερά παρασυμπαθητικά νεύρα ενώνονται με το κάτω υπογάστριο πλέγμα μέσω πυελικών σπλαγχνικών νεύρων (*nervi erigentes*) και μαζί εισέρχονται στο τοίχωμα του ορθού προκειμένου να δημιουργήσουν συνδέσεις με το ενδοτοιχωματικό εντερικό νευρικό σύστημα. Το κάτω υπογάστριο πλέγμα παρέχει αυτόνομη νεύρωση για τα ενδοπυελικά ουρογεννητικά όργανα διατηρώντας την σεξουαλική και κατώτερη ουροποιητική λειτουργίες.

β) Σωματικά νεύρα

Ο κατώτερος πρωκτικός σωλήνας τροφοδοτείται από περιπρωκτικούς κλάδους του αιδοϊκού πλέγματος. Σε αντίθεση με το αυτόνομα τροφοδοτούμενο ορθό, το πρωκτοδερματικό τμήμα είναι εξαιρετικά ευαίσθητο στην αφή, πίεση, πόνο και θερμοκρασία, λόγω της πυκνής κατανομής σωματικών αισθητήριων νευρικών απολήξεων.

ΧΙ. ΠΥΕΛΙΚΟ ΕΔΑΦΟΣ

1. Μύες του πυελικού εδάφους

Το πυελικό έδαφος αποτελείται από λείες και γραμμωτές μυϊκές ίνες καλυμμένες από περιτονίες και έχει διπλή λειτουργία: σφραγίζει την πυελική κοιλότητα, προσφέροντας στήριξη στα ενδοπυελικά όργανα-ελεγχόμενη κένωση ουροδόχου κύστης και ορθού και τοκετός.

α) Ανεκκτήρας του πρωκτού μυός

Το μεγαλύτερο μέρος του πυελικού εδάφους αποτελείται από τον ανεκκτήρα του πρωκτού, έναν ευρύ, επίπεδο, κωνικού σχήματος μυ, προσκολλημένο στο πυελικό τοίχωμα. Πρόσθια το μυϊκό πέταλο αφήνει χάσματα στη μέση γραμμή για την ουρήθρα, τον κολεό και τον πρωκτικό σωλήνα. Αποτελείται από τον λαγονοκοκκυγικό, τον ηβοκοκκυγικό, τον ηβοορθικό και τον κοκκυγικό μυ.

β) Έξω σφιγκτήρας

Κάτωθεν του ανεκκτήρα μυ του πρωκτού, ο πρωκτικός σωλήνας περιβάλλεται από τον έξω σφιγκτήρα μυ. Ο μυς αυτός δημιουργεί έναν ελλειπτικό κύλινδρο πάχους περίπου 15 χιλιοστών και διαιρείται από διαφράγματα σε τρία μέρη. Παρ' όλο που ο μυς αποτελείται από γραμμωτές μυϊκές ίνες, οι ίνες του κυρίως είναι τύπου I, και παράγουν μια παρατεταμένη συστολή, κατάλληλη να διατηρήσει έναν επαρκή βασικό τόνο.

1. Υποδόριο τμήμα

Το υποδόριο τμήμα περιβάλλει κυκλοτερώς το πρωκτικό τμήμα βαθύτερα του δέρματος, κάτω από το κατώτερο όριο του έσω σφιγκτήρα.

2. Επιτολής τμήμα

Το επιτολής τμήμα κείται άνωθεν και πλάγια του υποδορίου τμήματος. Είναι ελλειπτικής μορφής, κυρίως λόγω των ισχυρών συνδέσεών του με το τενόντιο περινεϊκό κέντρο και τον πρωκτοκοκκυγικό σύνδεσμο.

3. Εν τω βάθει τμήμα

Είναι το παχύτερο και ανώτερο τμήμα, το οποίο περιβάλλει τον έσω σφιγκτήρα. Οι ίνες του αναμειγνύονται άρρηκτα συνδεδεμένες με τον ηβοορθικό μυ και οπισθίως συνδέονται με τον κόκκυγα. Ειδικότερα στις γυναίκες, ο έξω σφιγκτήρας είναι προσθίως ελαττωμένος κατά το ένα τρίτο του οπισθίου εύρους του.

γ) Λείες μυϊκές ίνες της πυέλου

Εκτός των γραμμωτών μυϊκών ινών το πυελικό έδαφος διαθέτει και διάφορες λείες μυϊκές ίνες, κυρίως τοποθετημένες κατά μήκος του έσω χείλους του ανελκτήρα μυός.

2. **Νεύρωση του πυελικού εδάφους**

Όλες οι γραμμωτές μυϊκές ίνες νευρώνονται από τα ιερά νωτιαία τμήματα 2-4 (S2-4). Η κινητική τροφοδοσία του ανελκτήρα και του έξω σφιγκτήρα προέρχεται τους κάτω ορθικούς κλάδους του αιδοϊκού πλέγματος και απ' ευθείας κλάδους προερχόμενους από το ιερό πλέγμα.

Οι λείες μυϊκές ίνες λαμβάνουν αυτόνομες νευρικές ίνες, οι οποίες προέρχονται από το κάτω υπογάστριο πλέγμα.

3. Αιμάτωση του πυελικού εδάφους

Το πυελικό έδαφος αρδεύεται από κλάδους των αιδοϊκών, κάτω ορθικών και περινεϊκών αρτηριών. Επιπρόσθετα, η μέση και η πλάγια ιερή αρτηρία συμβάλλουν οπισθίως και οι θυροειδείς αρτηρίες πλαγίως.

4. Το όργανο της πρωκτικής εγκράτειας

Οι μύες του πυελικού εδάφους συμβάλλουν ουσιαστικά στην διατήρηση της εγκράτειας. Η σύγκλειση του πρωκτικού σωλήνα είναι μια πολύ σύνθετη διεργασία, η οποία επιτυγχάνεται μέσω συνεργικών διαδραστικών διεργασιών διαφορών ανατομικών παραγόντων, οι οποίοι στο σύνολό τους αποτελούν το «όργανο» πρωκτικής εγκράτειας. Η διατήρηση της εγκράτειας απαιτεί αυτόνομο και σωματικό νευρικό έλεγχο και πραγματοποιείται από τις ακόλουθες δομές:

- Ηβοορθική σφενδόνη, η οποία παρέχει μια συμπίεση τύπου στένωσης
 - Έξω σφιγκτήρας, ο οποίος παρέχει μια σύγκλειση τύπου χορδής
 - Έσω σφιγκτήρας, ο οποίος παρέχει μια στένωση τύπου δακτυλίου
 - Αιμορροϊδικό πλέγμα, το οποίο παρέχει μια σύγκλειση τύπου άμβλυσης (μαξιλαριού)
 - Πρωκτοδερματικό τμήμα, το οποίο παρέχει υψηλής διάκρισης σωματική αίσθηση του ενδοαυλικού περιεχομένου
 - Λήκυθος, η οποία παρέχει σπλαγχνική αίσθηση του ενδοαυλικού περιεχομένου, προ αφόδευσης. [2,3]

1.3 ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ ΚΑΙ ΤΟΥ ΟΡΘΟΥ

1.3.α. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ

Οι κύριες λειτουργίες του ανθρωπίνου παχέος εντέρου είναι:

- Μεταφορά και αποθήκευση των κοπράνων
- Απορρόφηση νερού και ηλεκτρολυτών
- Απορρόφηση λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου

Το μεγαλύτερο μέρος της απορρόφησης νερού, ηλεκτρολυτών και λιπαρών οξέων λαμβάνει χώρα στο δεξιό κόλον ενώ η κύρια λειτουργία του αριστερού κόλου είναι η αποθήκευση και αποβολή των κοπράνων.

1.3.α.Ι. ΜΕΤΑΦΟΡΑ ΚΑΙ ΑΠΟΘΗΚΕΥΣΗ ΤΩΝ ΚΟΠΡΑΝΩΝ

α) Δυναμικό ηρεμίας μεμβράνης

Οι λείες μυϊκές ίνες εντός της κυκλοτερούς και επιμήκους μυϊκής στιβάδας είναι οργανωμένες σε δεμάτια, συνδεδεμένα με gap-junctions. Τα δεμάτια συντήκονται σε πολλά σημεία δημιουργώντας ένα λειτουργικό συγκύτιο. Το δυναμικό ηρεμίας της μεμβράνης των ορθοκολικών μυϊκών ινών είναι από -50 έως -60mV και δεν είναι σταθερό, αλλά υπόκειται σε μικρές μεταβολές, οι οποίες ονομάζονται βραδέα κύματα. Τα βραδέα κύματα παράγονται από τα διάμεσα κύτταρα του Cajal (κύτταρα του βηματοδότη του εντέρου). Τα βραδέα κύματα δεν προκαλούν συστολές, αλλά επηρεάζουν τη συχνότητα των δυναμικών αιχμής. Τα δυναμικά αιχμής είναι δυναμικά ενέργειας και συμβαίνουν όταν το δυναμικό ηρεμίας είναι θετικότερο του -40mV. Κατά

την διάρκεια των δυναμικών ενεργείας, ασβέστιο εισέρχεται στις λείες μυϊκές ίνες προκαλώντας συστολή. Διάφοροι παράγοντες επηρεάζουν την πρόκληση δυναμικών ενεργείας, είτε μέσω αποπόλωσης καθιστώντας το δυναμικό μεμβράνης περισσότερο θετικό, και κατά συνέπεια τα κύτταρα περισσότερο ευερέθιστα, είτε μέσω υπερπόλωσης καθιστώντας το δυναμικό περισσότερο αρνητικό και τα κύτταρα λιγότερο ευερέθιστα. Η αποπόλωση του δυναμικού μεμβράνης προκαλείται από την διάταση των μυϊκών κυττάρων, ακετυλοχολίνη και διάφορες γαστρεντερικές ορμόνες. Υπερπόλωση προκαλείται από την επινεφρίνη και την νορεπινεφρίνη.

β) Συστολή των κολικών μυϊκών ινών

Οι ορθοκολικές συστολές είναι είτε φασικές είτε τονικές:

Οι φασικές συστολές διαρκούν λίγα δευτερόλεπτα και προκαλούν αύξηση της ενδοαυλικής πίεσης. Είναι όλες σαφώς καθορισμένες, διαθέτοντας καθορισμένη αρχή και καθορισμένο τέλος. Οι φασικές συστολές είναι η μηχανική απάντηση των λείων μυϊκών ινών στα δυναμικά ενεργείας. Οι τονικές συστολές είναι λιγότερο σαφώς καθορισμένες, διαρκούν περισσότερο, λεπτά ή και περισσότερο και δύνανται να συνδέονται ή να μη συνδέονται με αύξηση της ενδοαυλικής πίεσης. Η διέλευση του εντερικού περιεχομένου είναι συχνά αποδεσμευμένη από ανιχνεύσιμες αλλαγές της πίεσης και δύναται να οφείλεται σε αλλαγές του κολικού τόνου. Δύο τύποι τέτοιου τόνου περιγράφονται:

1. Ο τετανικός τόνος παράγεται από σύντηξη φασικών συστολών και εξαρτάται από τη φασική δραστηριότητα και τα ηλεκτρικά δυναμικά αιχμής.

2. Ο ειδικός τόνος δεν συνδέεται με δραστηριότητα αιχμής ή φασική δραστηριότητα και πιθανώς ρυθμίζεται από χημικές διεργασίες.

γ). Κολική κινητικότητα

Έχουν αναγνωριστεί οι ακόλουθες διατάξεις φασικών κολικών συστολών:

- Μεμονωμένες συσπάσεις (κατάτμησης)
- Περισταλτικά κύματα
- Αντιπερισταλτικά κύματα
- Περιοδική κινητική δραστηριότητα

Οι μεμονωμένες συσπάσεις είναι συχνές και συνήθως αφορούν σε βραχεία τμήματα του εντέρου. Ο κύριος ρόλος τους είναι η κατάτμηση (μίσξη) του ενδοαυλικού περιεχομένου, προωθώντας την απορρόφηση.

Περισταλτισμός, φυσιολογικά συμβαίνει μερικές φορές την ημέρα, συνήθως ξεκινώντας από το τυφλό ή το ανιόν κόλο και αφορούν σε μεγάλα τμήματα του εντέρου, προωθώντας το περιεχόμενό του περιφερικά. Οι μαζικές συσπάσεις συμβαίνουν κυρίως κατά την βάδιση, στις περιόδους αφύπνισης ή μετά από τα γεύματα (γαστροκολικό αντανακλαστικό).

Ο ρόλος των αντιπερισταλτικών κυμάτων πίεσης και της περιοδικής κινητικής δραστηριότητας είναι άγνωστος.

δ) Κινητικότητα του ορθού

Η κινητικότητα του ορθού ακολουθεί αυτήν του κόλου, με κάποιες διαφορές.

Έχουν αναγνωριστεί οι ακόλουθες φασικές ορθικές συσπάσεις:

- Μεμονωμένες συσπάσεις
- Συσπάσεις βραχέων συμπλεγμάτων (τμημάτων)
- Ισχυρές φασικές συσπάσεις

Έχουν περιγραφεί δύο τύποι αλλαγών του ορθικού τόνου:

- Ταχεία κύματα όγκου
- Βραδέα κύματα όγκου

Τα ταχεία κύματα διαρκούν λιγότερο από δυο λεπτά και συνδέονται με αύξηση την ενδοαυλικής πίεσης. Δεν σχετίζονται με τη λήψη τροφής.

Τα βραδέα κύματα διαρκούν περισσότερο από δυο λεπτά, δεν συνδέονται με αλλαγές της ενδοαυλικής πίεσης, αλλά η συχνότητα αυξάνει μετά τα γεύματα.

ε) Μεταγευμάτιες και ημερήσιες αλλαγές

Ο τόνος και η συχνότητα των ορθοκολικών συσπάσεων αυξάνουν μέσα σε λίγα λεπτά μετά τη λήψη τροφής. Το φαινόμενο αυτό είναι εντονότερο στο αριστερό έναντι του δεξιού κόλου και συνήθως διαρκεί 30-60 λεπτά. Αυτή η γαστροκολική απάντηση μεσολαβείται από συμπαθητικά νεύρα και την απελευθέρωση της ακετυλοχολίνης, ίσως και γαστρίνης. Το αποτέλεσμα είναι η μετακίνηση του εντερικού περιεχομένου σε μεγάλη απόσταση, συχνά καταλήγοντας σε αφόδευση. Ο ύπνος ασκεί μια ιδιαίτερως έντονα ανασταλτική δράση στις κολικές συσπάσεις και στον κολικό τόνο.[6]

στ) Νευρικός έλεγχος της κολικής κινητικότητας

Η κολική κινητικότητα ελέγχεται από:

- το εντερικό νευρικό σύστημα
- τα παρασπονδυλικά συμπαθητικά γάγγλια

- το αυτόνομο σύστημα εντός του στελέχους και του νωτιαίου μυελού
- τα ανώτερα κέντρα του φλοιού
- τις κυκλοφορούντες ορμόνες
- το ανοσοποιητικό σύστημα

ζ) Εντερικό νευρικό σύστημα

Τα εντερικά νεύρα εντός του μυεντερικού πλέγματος (Auerbach) ελέγχουν κυρίως την ορθοκολική κινητικότητα και αυτά εντός του υποβλεννογόνιου πλέγματος (Meissner) ελέγχουν κυρίως την έκκριση βλέννης και την αιματική ροή. Οι νευροδιαβιβαστές του εντερικού νευρικού πλέγματος είτε διεγείρουν (ακετυλοχολίνη, σεροτονίνη, ισταμίνη, χολοκυστοκινίνη, αγγειοτασίνη, μοτιλίνη και γαστρίνη) είτε καταστέλλουν (ντοπαμίνη, νοραδρεναλίνη, γλυκαγόνη, αγγειοενεργό εντερικό πολυπεπτίδιο, εγκεφαλίνη και σωματοστατίνη) την κινητικότητα. Το εντερικό νευρικό σύστημα διαθέτει τριών ειδών νευρώνες:

- Αισθητήριους
- Ενδιάμεσους (συνδετικούς)
- Κινητήριους [9]

1.3.α.ΙΙ. Απορρόφηση νερού και ηλεκτρολυτών

Σε φυσιολογικές συνθήκες περίπου 1500-2000 κεκ ρευστών φθάνουν στο τυφλό από τον τελικό ειλεό το 24ωρο. Το ρευστό αυτό περιεχόμενο περιέχει νάτριο, κάλιο, χλώριο και διττανθρακικά. Το μεγαλύτερο μέρος της ποσότητας του νερού απορροφάται, ειδικότερα στο δεξιό κόλον και μόνο 100-150 κεκ χάνονται στα κόπρανα. Επιπρόσθετα το κόλον διαθέτει μια αξιοσημείωτη ικανότητα απορρόφησης, που φθάνει τα 5 με

6 λίτρα. Συνολικά το κόλον απορροφά νάτριο και χλώριο, ενώ εκκρίνει κάλιο και διττανθρακικά.

1.3.α.III. Απορρόφηση λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου

Οι διατροφικές ίνες είναι σύνθετα μακρομοριακά φυτικά υλικά τα οποία δεν υδρολύονται από τα ανθρώπινα πεπτικά ένζυμα. Τα λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου, κυρίως οξικό, προπιονικό και βουτυρικό οξύ, παράγονται από τη αναερόβια ζύμωση των φυτικών ινών. Τα περισσότερα λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου παράγονται και απορροφώνται στο δεξιό κόλον. Είναι άμεσα απορροφήσιμα από τον εντερικό βλεννογόνο, είναι πρόδρομοι της βλεννογονικής σύνθεσης λιπιδίων και αποτελούν μια από τις κύριες πηγές ενέργειας για τα κολονοκύτταρα.[11]

1.3.β. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΟΡΘΟΥ ΚΑΙ ΤΟΥ ΠΡΩΚΤΟΥ

Οι κύριες λειτουργίες του ορθού και του πρωκτικού σωλήνα είναι:

- Η διατήρηση της εγκράτειας των κοπράνων
- Η απόδευση σε κατάλληλο χρόνο και χώρο

Οι ακόλουθοι παράγοντες θεωρούνται ιδιαίτερα σημαντικοί για την διατήρηση της εγκράτειας του πρωκτού:

- ο έσω σφιγκτήρας
- ο έξω σφιγκτήρας
- ο ηβοορθικός μυς

- η ενδοτικότητα του ορθού
- η ορθοπρωκτική ευαισθησία
- η ορθοπρωκτική κινητικότητα

α) Έσω σφιγκτήρας

Ο έσω σφιγκτήρας αποτελεί συνέχεια της κυκλοτερούς μυϊκής στιβάδας του ορθού και αποτελείται από λείες μυϊκές ίνες. Η κύρια λειτουργία του είναι να συμβάλλει στην πρωκτική πίεση ηρεμίας.

β) Έξω σφιγκτήρας

Ο έξω σφιγκτήρας αποτελείται από γραμμωτές μυϊκές ίνες. Η κύρια λειτουργία του είναι να δημιουργεί την πρωκτική πίεση σύσφιξης. Ο έξω σφιγκτήρας είναι μερικώς κάτω από τον εκούσιο έλεγχο του πυρήνα του Οηuf, στο πρόσθιο κέρας του ιερού νωτιαίου μυελού, μέσω των αιδοϊκών νεύρων και του περινεϊκού κλάδου του 4^{ου} ιερού νεύρου.

γ) Ηβοορθικός μυς

Ο γραμμωτός ηβοορθικός μυς δημιουργεί μια γωνία 80-100' στην ορθοπρωκτική συμβολή η οποία θεωρείται ότι συμβάλλει στην πρωκτική εγκράτεια.[8]

δ) Ορθική ενδοτικότητα

Η ορθική ενδοτικότητα ορίζεται ως η σχέση μεταξύ της πίεσης και του όγκου του ορθού $\Delta V/\Delta P$.

ε) Ορθοπρωκτική κινητικότητα

Σε αντίθεση με το ορθό, ο βλεννογόνος του πρωκτικού σωλήνα διαθέτει μεγάλο αριθμό αισθητηρίων υποδοχέων, καθιστώντας τον εξαιρετικά ευαίσθητο στην αφή, τη νύξη, τη θερμοκρασία και την κίνηση. Ο

συγχρονισμός κινητικότητας μεταξύ ορθού και πρωκτού είναι ιδιαίτερα μεγάλης σημασίας και για την εγκράτεια και για την αφόδευση.[4]

στ) Ορθοπρωκτικά αντανakλαστικά

Το αντανakλαστικό δειγματοληψίας το πρωκτού και το ορθοπρωκτικό ανασταλτικό αντανakλαστικό είναι πολύ σημαντικά για την εγκράτεια. Το αντανakλαστικό δειγματοληψίας επιτρέπει στο περιεχόμενο του ορθού να έρθει σε επαφή με τον πρωκτικό βλεννογόνο και να καθοριστεί η φύση του, στερεό, υγρό ή αέριο. Το ορθοπρωκτικό ανασταλτικό αντανakλαστικό προκαλεί την χάλαση του έσω σφιγκτήρα κατά τη διάταση του ορθού.[10]

2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΟΡΘΟΚΟΛΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

2.1 ΜΕΤΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΟΡΤΙΟΥ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

Η σχετική επιβίωση αποτελεί το ιδανικό μέχρι σήμερα εργαλείο σύγκρισης πληθυσμών και αυτή εκφράζεται ως το κάτωθι αναγραφόμενο πηλίκο διατηρώντας της ανεξάρτητες μεταβλητές ηλικία, φύλο και χρονικό (ημερολογιακό) σημείο εμφάνισης της νόσου:

$$\frac{\text{Παρατηρούμενη Επιβίωση σε έναν πληθυσμό}}{\text{Αναμενόμενη Επιβίωση σε έναν Πληθυσμό}}$$

2.2 ΠΗΓΕΣ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΕΠΙΒΙΩΣΗΣ ΚΑΙ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑΣ

Οι εκτιμήσεις της επίπτωσης της θνητότητας και των ποσοστών επιβίωσης που αναφέρονται σε αυτό το κεφάλαιο έχουν αντληθεί κυρίως από την International Agency for Research of Cancer (IARC) του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (*World Health Organisation WHO*). Οι μέθοδοι συλλογής των δεδομένων έχουν περιγραφεί σε προηγούμενες μελέτες [12] και υπογραμμίζονται εν συντομία παρακάτω.

Τα ποσοστά επίπτωσης έχουν ληφθεί από αρχεία δεδομένων που βασίζονται σε προχαρακτηρισμένους πληθυσμούς (τόσο δημογραφικά όσο και γεωγραφικά) μετά από συστηματική συλλογή πληροφοριών σε συνεχή ροή (συνεχής καταγραφή όλων των νεοδιαγνωσθείσων μορφών καρκίνου, κλινικά και ιστολογικά διατυπωμένων). Αυτά τα αρχεία δεδομένων άρχισαν να καταγράφονται στο πρώτο μισό του 20^{ου} αιώνα

και έκτοτε εμπλουτίζονται με νέες περιπτώσεις, ενώ ταυτόχρονα αυξάνεται και ο αριθμός τους παγκοσμίως. Ορισμένα από αυτά τα αρχεία, μάλιστα, παρακολουθούν την πορεία επιβίωσης των ασθενών, καταγράφοντας με αυτό τον τρόπο την παρατηρούμενη επιβίωση και τη θνητότητα.

Παρόλη την αύξηση των αρχείων δεδομένων που συλλέγουν πληροφορίες σχετικά με τους καρκινοπαθείς, το ποσοστό κάλυψης των περιστατικών αυτών παγκοσμίως δεν υπερβαίνει ακόμα και στις μέρες μας το 16%. Διαχωρίζοντας τις ανεπτυγμένες από τις αναπτυσσόμενες χώρες, διαφαίνεται το σημαντικό προβάδισμα των πρώτων από τις δεύτερες (64% κάλυψη έναντι 5%). Σε περιοχές όπως η κεντρική Ασία και η Λατινική Αμερική (ιδιαίτερα το κεντρικό κομμάτι αυτής) δεν υπάρχει μέχρι και σήμερα καμία βάση δεδομένων. Η καταγραφόμενη επίπτωση του καρκίνου από ορισμένες βάσεις δεδομένων που πληρούν κάποιες απαραίτητες προϋποθέσεις συμπεριλαμβάνονται στην επιστημονική σειρά *“Cancer Incidence in Five Continents”* η οποία αποτελεί και την εγκυρότερη μέχρι σήμερα πηγή επιδημιολογικών δεδομένων του καρκίνου.

Τα δεδομένα θνητότητας από καρκίνο λαμβάνονται από τα πιστοποιητικά θανάτου που καταγράφονται στα ληξιαρχικά μητρώα των εκάστοτε χωρών. Ο WHO αναλύει για αρκετές χώρες των οποίων τα στοιχεία θεωρούνται ακριβή τα στοιχεία αυτά και τα καταγράφει σε γραφήματα, τα οποία και παρουσιάζει ανά περιόδους. Τα δεδομένα για τη θνητότητα του παγκόσμιου πληθυσμού από τα διάφορα νοσήματα καλύπτουν μέχρι σήμερα το 33% του πληθυσμού. Στις αναπτυσσόμενες περιοχές που προαναφέρθηκαν τα δεδομένα αυτά είναι ελλιπή, ενώ ταυτόχρονα τα ήδη καταγεγραμμένα θεωρούνται αναξιόπιστα. Για αυτές τις χώρες τα ποσοστά θνητότητας υπολογίζονται αδρά από την

επίπτωση της νόσου σε “γείτονες” περιοχές. Η Ελλάδα δυστυχώς δεν έχει ικανοποιητικό πρόγραμμα στατιστικής καταγραφής των περιστατικών καρκίνου του εντέρου όπως αντίστοιχα συμβαίνει στις βόρειες Ευρωπαϊκές χώρες και στη βόρεια Αμερική. Παρόλα αυτά παραμένει μία από τις χώρες οι οποίες έχουν χαμηλή επίπτωση του καρκίνου του εντέρου (ενδιάμεση της μέγιστης και ελάχιστης επίπτωσης), γεγονός το οποίο ερμηνεύεται επιδημιολογικά εν μέρει λόγω των καλύτερων διατροφικών συνηθειών και της υγιέστερης καθημερινής ζωής αλλά και λόγω του ελλιπούς screening του πληθυσμού, λόγω είτε έλλειψης ενημέρωσής του, είτε πολιτισμικών συνιστωσών που δεν επιτρέπουν την εξέταση του εντέρου (κυρίως στις αγροτικές περιοχές). Οι περισσότερες χώρες από τις οποίες υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη νόσο η επίπτωση είναι χαμηλή ή μέτρια, όταν συγκρίνεται με αυτή των ανεπτυγμένων χωρών. Στις περισσότερες όμως περιπτώσεις τα δεδομένα αυτά δεν είναι αξιόπιστα για την διαπίστωση ή όχι αυξητικών τάσεων.

Ο ορθοκολικός καρκίνος (καρκίνος του παχέος εντέρου και του ορθού, ΟΚΚ) είναι ο τρίτος συχνότερος καρκίνος σε άνδρες και γυναίκες παγκοσμίως και η τέταρτη αιτία θανάτου από καρκίνο,[12] ενώ σημαντικές διαφορές παρατηρούνται στην διασπορά του διεθνώς.[13] Στους παράγοντες κινδύνου του ΟΚΚ συμπεριλαμβάνονται, εκτός από την κληρονομικότητα, η παχυσαρκία, μια φτωχή σε ίνες διατροφή, η έλλειψη σωματικής άσκησης, το κάπνισμα [16] και βέβαια ο σακχαρώδης διαβήτης [15], και ακριβώς για τους λόγους αυτούς ήταν μια πάθηση, η οποία αφορούσε αρχικά τα ανεπτυγμένα κράτη. Ωστόσο, τελευταία, υψηλά ποσοστά ΟΚΚ παρατηρούνται στα πρόσφατα ανεπτυγμένα κράτη του πλανήτη.

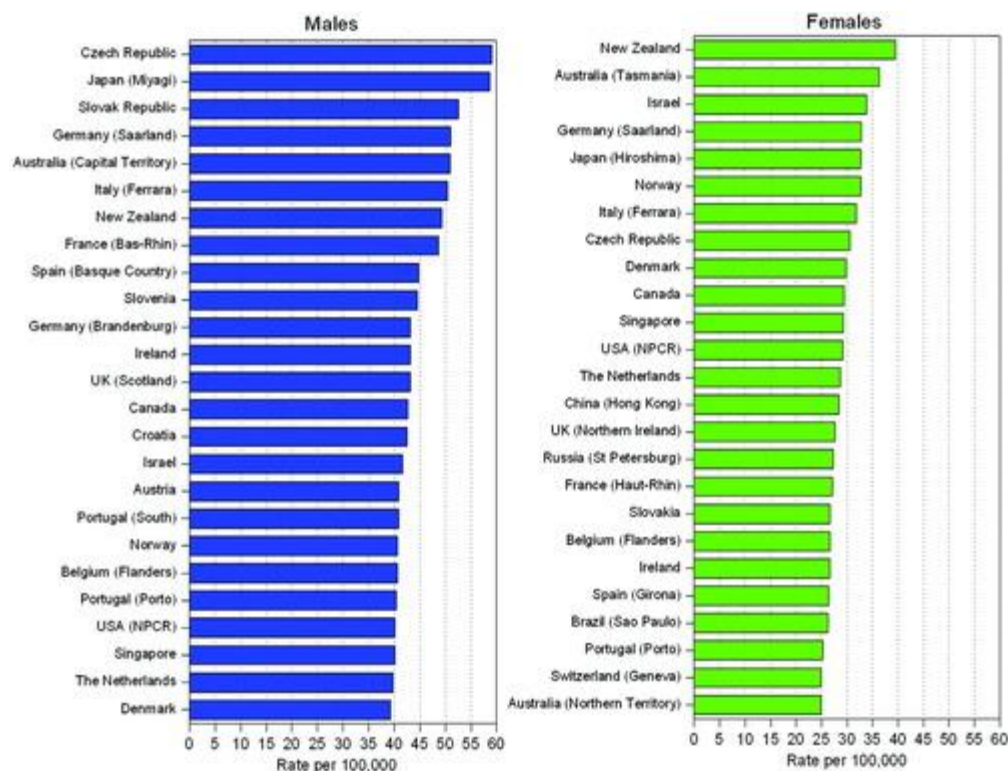
2.3 ΠΗΓΕΣ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Κατά κανόνα, σήμερα τα δεδομένα της επίπτωσης του καρκίνου συλλέγονται σε μητρώα καρκίνου βάσει πληθυσμού τα οποία καλύπτουν εθνικούς πληθυσμούς ή συχνότερα περιοχές με εθνικούς πληθυσμούς. Τα δεδομένα αυτά καταγράφονται και παρέχονται από την IARC (International Agency for Research on Cancer) στους τόμους από I έως IX του *Cancer Incidence in Five Continents* (CI5). Ο πιο πρόσφατος τόμος του CI5 (volume IX) περιέχει δεδομένα από 225 μητρώα 60 κρατών και καλύπτει περί το 11% του παγκόσμιου πληθυσμού.[18]

Τα δεδομένα, που αφορούν στη θνητότητα συλλέγονται σε όλες τις οικονομικά ανεπτυγμένες χώρες και σε κάποιες, που βρίσκονται σε μεταβατικό στάδιο. Τα δεδομένα αυτά καλύπτουν περί το 30% του παγκοσμίου πληθυσμού, συλλέγονται από τα πιστοποιητικά θανάτου στη βάση δεδομένων του Παγκοσμίου Οργανισμού Υγείας και είναι διαθέσιμα στον ιστότοπο της IARC.[20] Η ποιότητα των δεδομένων αυτών ποικίλλει από χώρα σε χώρα, παρουσιάζοντας υψηλή ακρίβεια στις παραδοσιακά ανεπτυγμένες οικονομικές χώρες και το αντίθετο στις χώρες, που διανύουν ένα μεταβατικό στάδιο οικονομίας.. Υπάρχουν επίσης συγκεκριμένες μέθοδοι για να μελετηθούν οι τάσεις, που αφορούν στα ποσοστά θνητότητας με βάση την ηλικία. Οι τάσεις αυτές σε διαφορετικές χρονικές περιόδους, περιγράφονται ως ετήσια επί τοις εκατό αλλαγή (annual percent change, APC)). Πληροφορίες σχετικές με τα διεθνή προγράμματα προσυμπτωματικού ελέγχου υπάρχουν στο Διεθνές Δίκτυο Προσυμπτωματικού Ελέγχου Ορθοκολικού Καρκίνου (International Colorectal Cancer Screening Network, ICRCNSN).[21]

2.4. ΓΕΩΓΡΑΦΙΚΗ ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΤΟΥ ΟΡΘΟΚΟΛΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΚΑΙ ΔΙΑΚΥΜΑΝΣΕΙΣ

Τα ποσοστά της επίπτωσης του ΟΚΚ ποικίλλουν παγκοσμίως, με τιμές ανά 100.000 κατοίκους, κατά την περίοδο 1998-2002 να καταγράφονται σε ένα εύρος από 4.1 στην Ινδία (Karunagappally) έως 59.1 στην Τσεχία. Μεταξύ των γυναικών, τα ποσοστά αυτά ανέρχονται από 3.6 στην Ινδία και 39.5 στη Νέα Ζηλανδία. Η πλειοψηφία των μητρώων με τα μεγαλύτερα ποσοστά ΟΚΚ βρίσκεται στην Ευρώπη, Βόρεια Αμερική και Ωκεανία. Αντίθετα, τα μητρώα με τα χαμηλότερα ποσοστά ΟΚΚ βρίσκονται στην Ασία, Αφρική και Νότια Αμερική. Σημαντικό γεγονός είναι πως τα ποσοστά ΟΚΚ (1998–2002) στους άνδρες της Τσεχίας, Ιαπωνίας και Σλοβακίας έχουν ξεπεράσει τα μέγιστα ποσοστά επίπτωσης παραδοσιακά ανεπτυγμένων χωρών, όπως η Νέα Ζηλανδία, η Αυστραλία και ΗΠΑ, οι οποίες κατέγραφαν τα υψηλότερα ποσοστά επίπτωσης παγκοσμίως. Αν και τα δεδομένα, που αφορούν στους παράγοντες κινδύνου του ΟΚΚ είναι περιορισμένα, τα υψηλά ποσοστά, που παρατηρούνται στις πρόσφατα ανεπτυγμένες ή αναπτυσσόμενες χώρες, οφείλονται κατά πάσα πιθανότητα στην αυξανόμενη επίπτωση της παχυσαρκίας σε συνδυασμό με την «Δυτικοποίηση», συμπεριλαμβανομένων της κατανάλωσης υψηλών θερμιδικών φορτίων και της έλλειψης σωματικής άσκησης.[22]



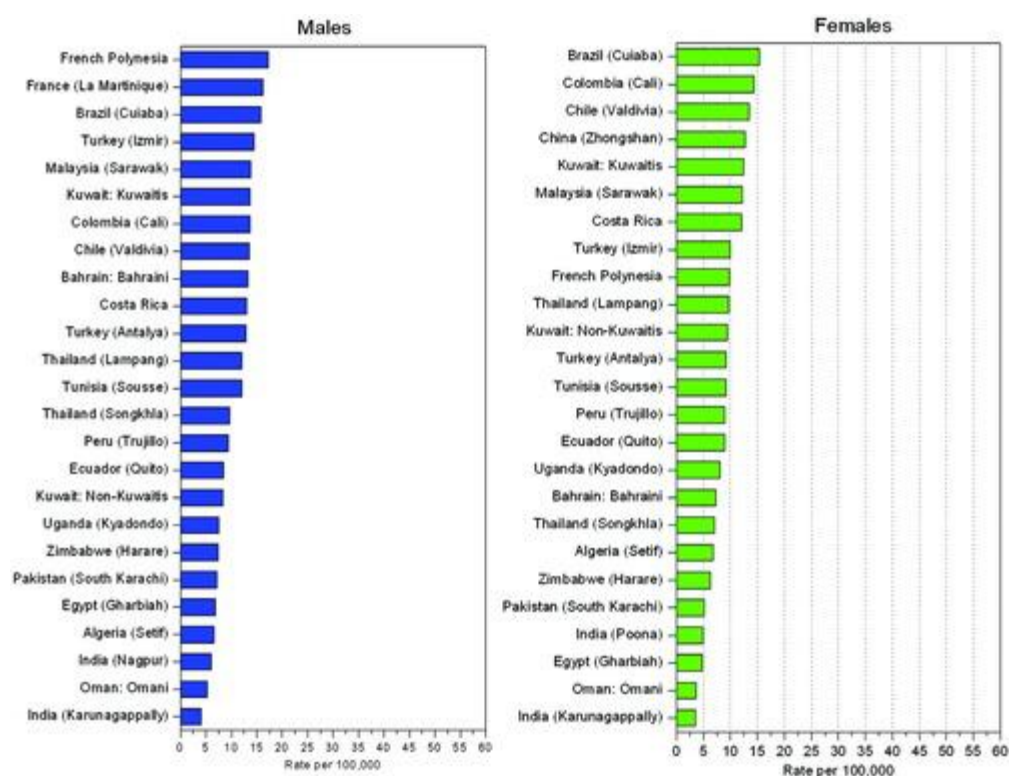
Πίνακας 1. Center, M.M., A. Jemal, and E. Ward, International trends in colorectal cancer incidence rates. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 2009. 18(6): p. 1688-1694.

Ενώ τα υψηλότερα ποσοστά επίπτωσης ορθοκολικού καρκίνου στους άνδρες καταγράφονται στην Ευρώπη, Βόρεια Αμερική και Ωκεανία, επιλεκτικά μητρώα της Ασίας επίσης καταγράφουν υψηλά ποσοστά, όπως αυτά της Ιαπωνίας, της Σιγκαπούρης και του Ισραήλ. Σημαντική αύξηση της επίπτωσης του ορθοκολικού καρκίνου έχει παρατηρηθεί στις τρεις αυτές χώρες τα τελευταία χρόνια,[14] και μάλλον οφείλεται σε περιβαλλοντικούς και τρόπου ζωής παράγοντες. Ειδικότερα στην Ιαπωνία, η υψηλή επίπτωση του ΟΚΚ φαίνεται να οφείλεται στην διατροφή, αλλά και στην αύξηση της παχυσαρκίας στον πληθυσμό.[23]

Στις γυναίκες, τα υψηλότερα ποσοστά ορθοκολικού Καρκίνου παρατηρούνται στη Νέα Ζηλανδία, Αυστραλία και Ισραήλ (Πίν. 1). Αν και η Νέα Ζηλανδία και η Αυστραλία είχαν ιστορικά, υψηλά ποσοστά

ορθοκολικού καρκίνου, το γεγονός αυτό φαίνεται να οφείλεται στις συνήθειες του τρόπου ζωής των κατοίκων και στις αλλαγές τους. Ωστόσο, τα ποσοστά επίπτωσης καρκίνου τα τελευταία χρόνια στις γυναίκες έχουν μειωθεί στη Νέα Ζηλανδία και σταθεροποιηθεί στην Αυστραλία, αλλά συνεχίζουν να αυξάνουν στο Ισραήλ.[14] Υψηλά ποσοστά στις γυναίκες παρατηρούνται στα ασιατικά μητρώα σε Ιαπωνία και Σιγκαπούρη, αν και παραμένουν χαμηλότερα απ' ότι αυτά των ανδρών. Τα χαμηλότερα αυτά ποσοστά στις γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες μάλλον σχετίζονται με διαφορές του τρόπου ζωής, όπως κάπνισμα,[24] και παχυσαρκία. [30]

Τα χαμηλότερα ποσοστά σε άνδρες και γυναίκες παρατηρούνται στα μητρώα περιοχών της Ινδίας), του Ομάν, της Αιγύπτου, Αλγερίας και του Πακιστάν (Πίν. 2). [20]



Πίνακας 2. W.H. Organization, WHO Mortality Database. [December 15, 2008]; Available from: <http://www/-dep.iarc.fr/>.

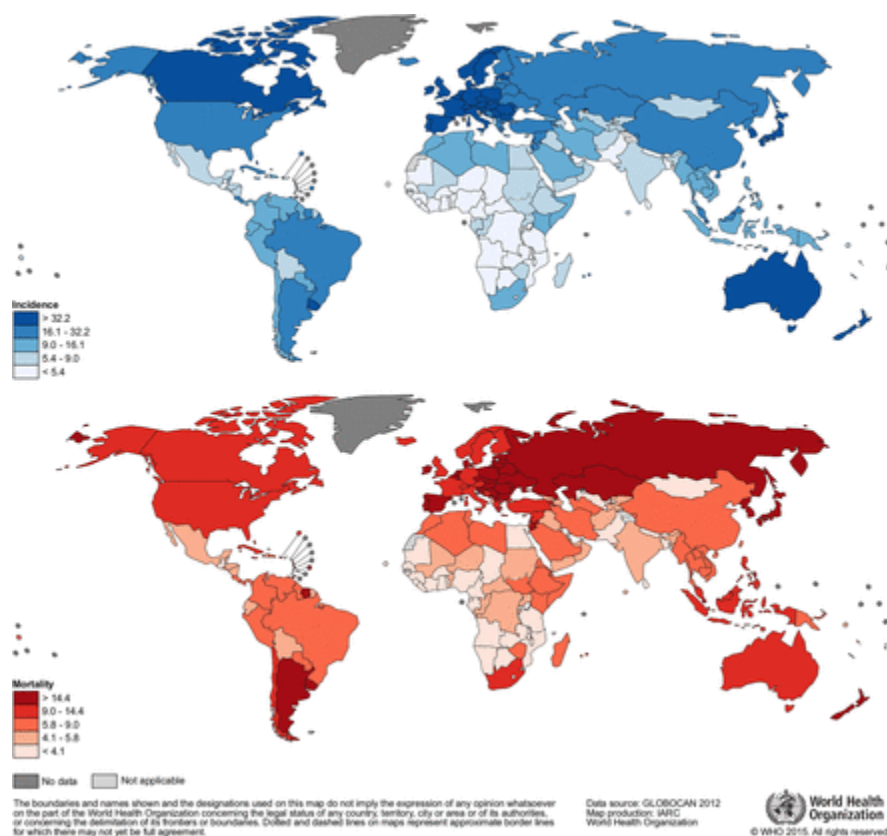
2.5 ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΟΡΘΟΚΟΛΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

Οι αναλύσεις της τάσης θνητότητας σε επιλεγμένες χώρες έχουν δείξει πως αυτή μειώνεται σε άνδρες και γυναίκες σε 13 από τις 29 χώρες, που συμμετείχαν στις μελέτες. Η μείωση αυτή αφορά ως επί το πλείστον σε οικονομικά ανεπτυγμένες χώρες, όπως οι ΗΠΑ, η Αυστραλία, η Νέα Ζηλανδία και το μεγαλύτερο μέρος της Δυτικής Ευρώπης, συμπεριλαμβανομένων της Αυστρίας, Γαλλίας, Γερμανίας, Ιρλανδίας και Ηνωμένου Βασιλείου (Πίν. 2,3). Ωστόσο η ίδια τάση δείχνει να μειώνεται και σε κάποιες Ασιατικές και Ανατολικοευρωπαϊκές χώρες, όπου η επίπτωση του ορθοκολικού καρκίνου είναι μεταξύ των υψηλότερων παγκοσμίως. Στην Ιαπωνία η θνητότητα μειώθηκε κατά 0.9% το χρόνο κατά την περίοδο 1996-2005 στους άνδρες και κατά 5.0% στις γυναίκες (Πίν. 3). Όμοια, στην Τσεχία, στην οποία τα ποσοστά θνητότητας ήταν τα δεύτερα υψηλότερα το 2005 σε άνδρες και γυναίκες (Πίν. 4), μειώθηκαν κατά 1.0% το χρόνο από το 1994 στο 2005 και κατά 1.2% το χρόνο από το 1998 στο 2005 στις γυναίκες (Πίν. 2). Επιπρόσθετα, η θνητότητα μειώθηκε, αν και μόνο στις γυναίκες σε 4 άλλες χώρες, την Λευκορωσία, Σλοβακία, Νότια Αφρική και Ισπανία. Η μείωση της θνητότητας μπορεί να αντανakλά βελτιώσεις στην θεραπευτική αντιμετώπιση του ΟΚΚ οι οποίες επιμηκύνουν την επιβίωση ή ταχύτερη διάγνωση.

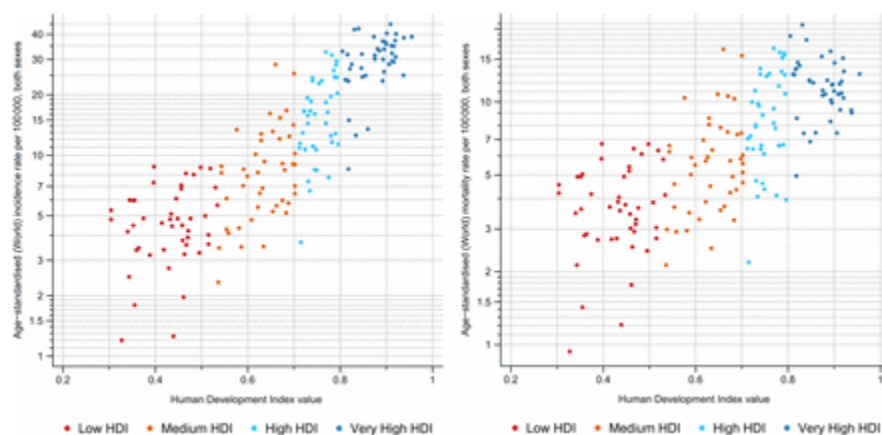
Αυξητικές τάσεις της θνητότητας του ορθοκολικού καρκίνου τα τελευταία χρόνια παρατηρούνται σε άνδρες και γυναίκες σε 6 από τις 29 χώρες της μελέτης. Η αύξηση αυτή παρατηρήθηκε στις χώρες της Λατινικής Αμερικής και στην Ρουμανία και τη Ρωσία.

Στη Ρουμανία η θνητότητα του ΟΚΚ αυξήθηκε κατά 2,9% το χρόνο στους άνδρες μεταξύ 1985 και 2005 και 1,5% στις γυναίκες (Πίν. 2). Στις χώρες της Λατινικής Αμερικής, τα ποσοστά θνητότητας κατά το έτος 2005 ήταν από τα χαμηλότερα, μεταξύ των χωρών, στις οποίες μετρήθηκαν. (Πίν. 4).

Στις έξι αυτές χώρες, που παρουσιάζουν αυξητική τάση θνητότητας, προστίθενται άλλες πέντε, οι οποίες εμφανίζουν αυξητική τάση στους άνδρες, όπως η Κίνα, η Κροατία, το Καζακστάν, η Λευκορωσία και η Ισπανία, ενώ στις γυναίκες μόνο η Κορέα. [25]



Πίνακας 3. W.H. Organization, WHO Mortality Database. [December 15, 2008]; Available from: <http://www/-dep.iarc.fr/>.

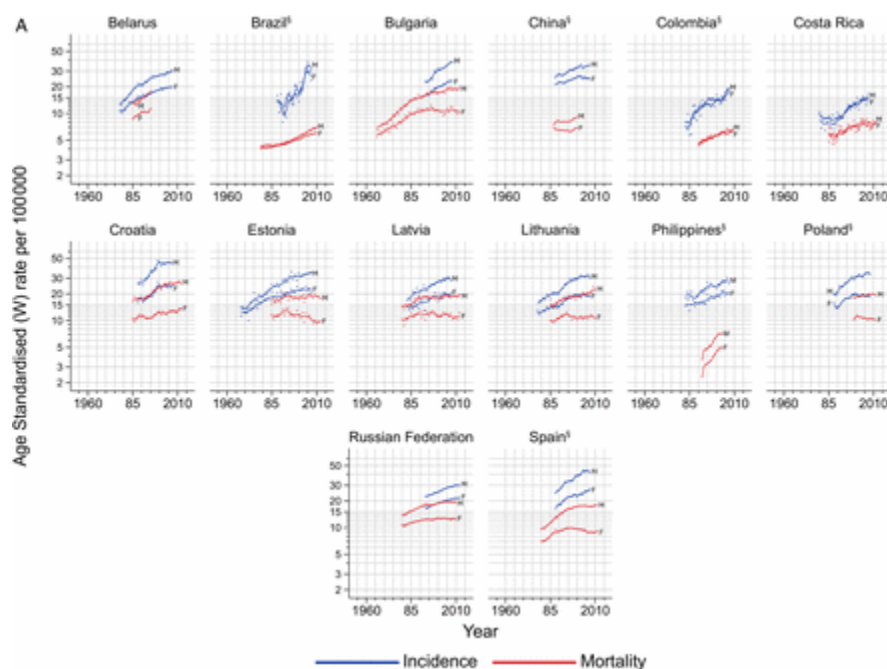


Πίνακας 4. Ferlay, J., et al., GLOBOCAN 2012: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. *Int J Cancer*, 2012. 136: p. E359-E386.

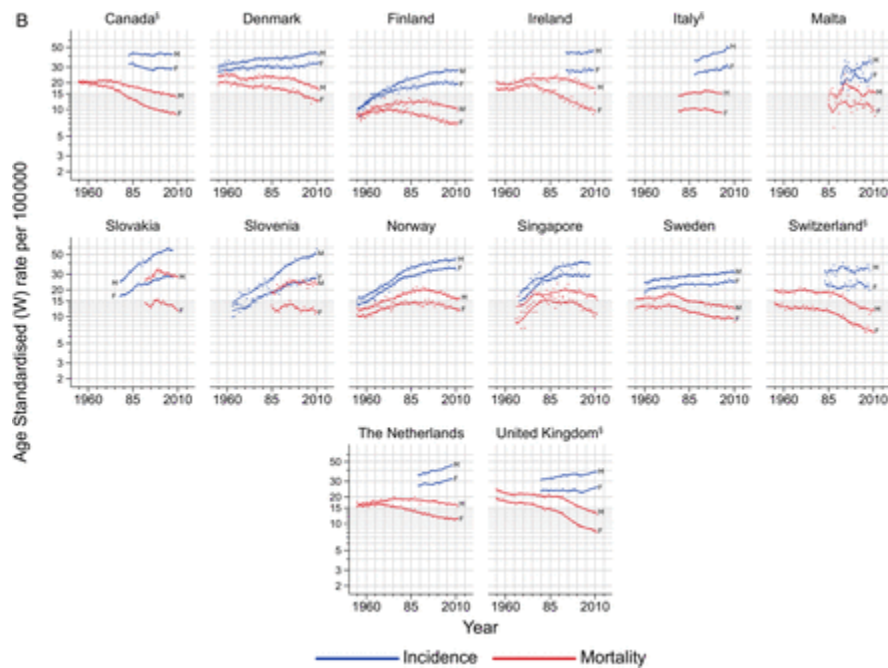
Στο GLOBOCAN 2012 αποτυπώνεται η σχέση μεταξύ της διορθωμένης κατά ηλικία (age-standardised) επίπτωσης του ορθοκολικού καρκίνου, του ποσοστού θνητότητας και του δείκτη ανθρώπινης ανάπτυξης, συνδυαστικά και στα δύο φύλα. [25]

2.6 ΤΑΣΕΙΣ ΕΠΙΠΤΩΣΗΣ ΚΑΙ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑΣ ΑΠΟ ΟΡΘΟΚΟΛΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ

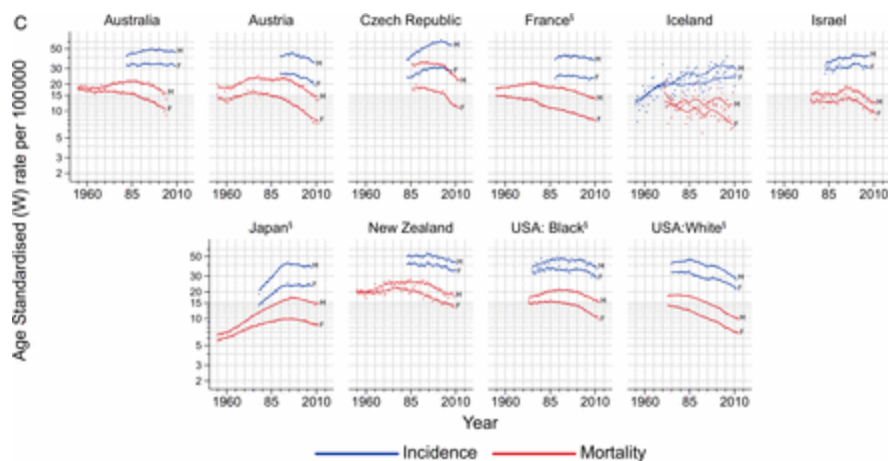
Βασιζόμενοι στα χρονικά χαρακτηριστικά της επίπτωσης και της θνητότητας παγκοσμίως οι Melissa Center et al., ανέδειξαν τρεις διαφορετικές ομάδες χωρών: αυτές στις οποίες επίπτωση και θνητότητα αυξάνουν, αυτές στις οποίες η επίπτωση αυξάνει, αλλά η θνητότητα μειώνεται και αυτές στις οποίες επίπτωση και θνητότητα μειώνονται. [26]



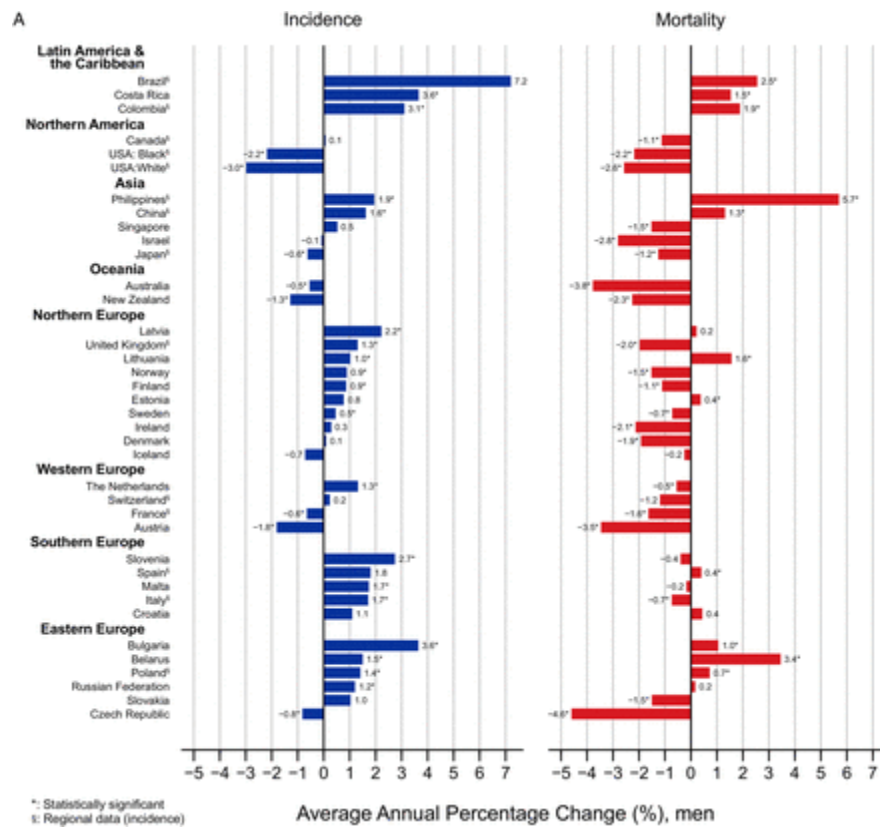
Πίνακας 5. Center, M.M., et al., Worldwide variations in colorectal cancer. CA: a cancer journal for clinicians, 2009. 59(6): p. 366-378.



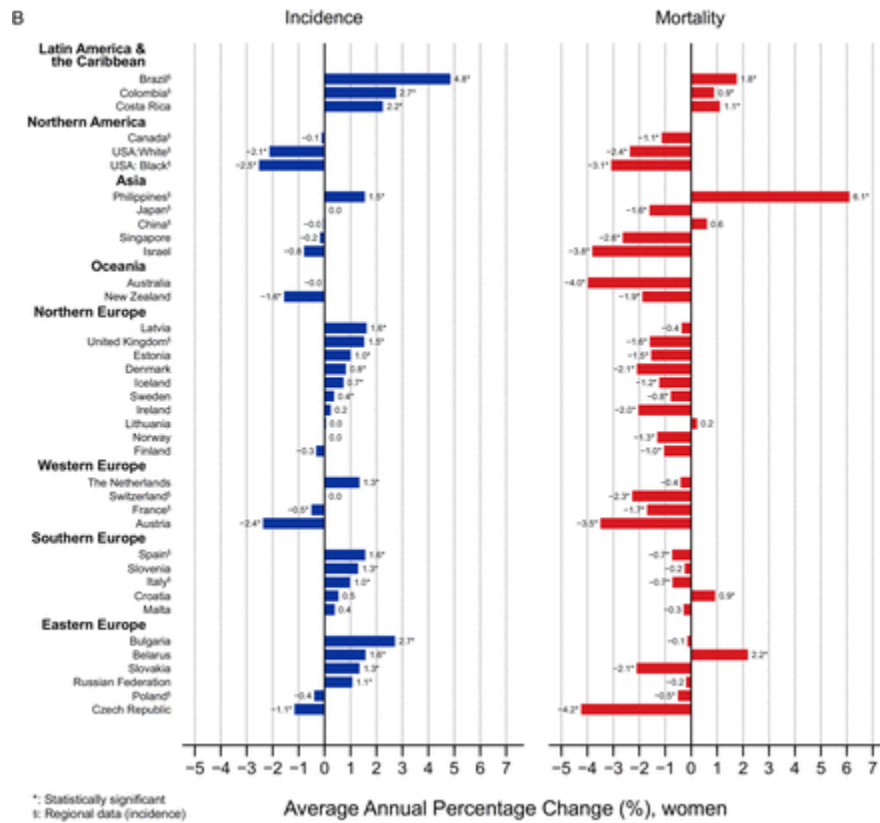
Πίνακας 6. Center, M.M., et al., Worldwide variations in colorectal cancer. CA: a cancer journal for clinicians, 2009. 59(6): p. 366-378.



Πίνακας 7. Center, M.M., et al., Worldwide variations in colorectal cancer. CA: a cancer journal for clinicians, 2009. 59(6): p. 366-378.



Πίνακας 8. Center, M.M., et al., Worldwide variations in colorectal cancer. CA: a cancer journal for clinicians, 2009. 59(6): p. 366-378.



Πίνακας 9. Center, M.M., et al., Worldwide variations in colorectal cancer. CA: a cancer journal for clinicians, 2009. 59(6): p. 366-378.

Η μείωση της θνητότητας που παρατηρήθηκε στις τελευταίες δύο ομάδες αφορά και στα δύο φύλα και έχει προγενέστερα καταγραφεί στην Β. Αμερική και στον Καναδά, στην Ωκεανία (Αυστραλία και Νέα Ζηλανδία), στις περισσότερες ευρωπαϊκές χώρες (εκτός της Κροατίας, Ρουμανίας, Λευκορωσίας, Εσθονίας και Ρωσίας) και στην Ασία (Ιαπωνία). Το γεγονός αυτό μάλλον σχετίζεται εν μέρει με την βελτίωση της επιβίωσης η οποία οφείλεται στις καλύτερες πρακτικές διαχείρισης και θεραπείας του ΟΚΚ καρκίνου. Το υπόλοιπο της τάσης οφείλεται στις πολυπλεκτομές, την έγκαιρη διάγνωση, συμπεριλαμβανομένων της κολονοσκόπησης, της αξονικής κολονογραφίας, της ανοσοϊστοχημείας κοπράνων, της εξέτασης κρυφού αίματος κοπράνων (FOBT) και της υιοθέτησης του προσυμπτωματικού ελέγχου πληθυσμού (screening). Το τελευταίο φαίνεται να εξηγεί τη μείωση της θνητότητας ειδικά στις ΗΠΑ, Ισραήλ και Ιαπωνία, χώρες όπου ο προσυμπτωματικός έλεγχος για τον ορθοκολικό καρκίνο εφαρμόζεται από το 1990. [27] Αυτοί οι τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου συμπεριλαμβάνουν την κατανάλωση αλκοόλ, διατροφή πτωχή σε φρούτα και λαχανικά, υψηλή κατανάλωση κατεργασμένου κρέατος, παχυσαρκία, έλλειψη σωματικής άσκησης, και κάπνισμα.[28] Αν και το οικογενειακό ιστορικό ΟΚΚ και οι ΙΦΝΕ αποτελούν παράγοντες υψηλότερου σχετικού κινδύνου, είναι υπεύθυνοι για ένα μικρό μόνο ποσοστό της μεταβολής του φορτίου του ΟΚΚ παγκοσμίως κυρίως λόγω της σχετικά μικρής επίπτωσής τους. Αναγνωρισμένοι προστατευτικοί παράγοντες, οι οποίοι θα μπορούσαν εν μέρει να εξηγήσουν την σταθεροποίηση της επίπτωσης στις χώρες υψηλού εισοδήματος περιλαμβάνουν την τακτική χρήση ασπιρίνης,[29] την χρήση οιστρογόνων κατά την εμμηνόπαυση και πιθανόν την πρόσληψη βιταμίνης D.[55] Τα διατροφικά πρότυπα και η συνολική σύνθεση της διατροφής μεταβλήθηκαν δραματικά τα τελευταία πενήντα χρόνια, με διακριτές διαφορές εντός περιοχών του πλανήτη και

μεμονωμένων κρατών. Στην Ιαπωνία, για παράδειγμα, η κατανάλωση δημητριακών μειώθηκε απότομα και η κατανάλωση λαχανικών παρέμεινε σταθερή κατά την περίοδο 1950 - 1990. Αντίθετα, η κατανάλωση κρέατος και λίπους αυξήθηκε κατακόρυφα από το 1950 στο 1970. Η επίπτωση του ΟΚΚ και η θνητότητα από αυτόν αυξήθηκε κατά την δεκαετία 1990 - 2000. Η ταχεία μετάβαση σε εισόδημα και η οικονομική ανάπτυξη των κρατών χαμηλού και μέσου εισοδήματος άλλαξε τα διατροφικά πρότυπα προς μια αύξηση της πρόσληψης λίπους, ζάχαρης και ζωικής προέλευσης τρόφιμα.[29] Οι διατροφικές αυτές αλλαγές, συμπεριλαμβανομένης της εύκολης πρόσβασης σε φθινό, έτοιμο, χαμηλής διατροφικής αξίας φαγητό, προχωρούν παράλληλα με την μείωση σωματικής άσκησης και αύξηση των καθιστικών συνηθειών, οι οποίες τροφοδοτούνται από την αύξηση της παχυσαρκίας.[30]

Η επιβίωση από ΟΚΚ εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από το στάδιο κατά τη διάγνωση, και η δυσμενής κατανομή προχωρημένων καρκίνων στις χώρες χαμηλού και μέσου εισοδήματος εξηγεί την αυξημένη θνητότητα, που παρουσιάζουν.

Η θεραπεία του καρκίνου, που εντοπίζεται στο παχύ έντερο (κόλον), τυπικά συνιστάται στην εκτομή του όγκου με τους σύστοιχους λεμφαδένες και επικουρική χημειοθεραπεία χορηγείται στους ασθενείς υψηλού κινδύνου ή στις περιπτώσεις υποτροπής. [31]

2.7 ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΚΑΙ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ ΑΠΟ ΟΡΘΟΚΟΛΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΣΤΟΥΣ ΝΕΟΥΣ

Τα ποσοστά λευχαιμίας, λεμφώματος, καρκίνου του όρχεως και του θυρεοειδούς μειώνονται με την αύξηση της ηλικίας, ενώ τα ποσοστά καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, του μαστού, ήπατος και ΟΚΚ αυξάνουν.

Η θνητότητα μειώνεται με την αύξηση του HDI (Human Development Index). Η συνολική θνητότητα του 55% στις χώρες με χαμηλούς και μέσους HDI ήταν περίπου 41 ποσοστιαίες μονάδες υψηλότερη από αυτή, που παρατηρείται στους πληθυσμούς με πολύ υψηλό HDI. Ο καρκίνος του μαστού και του τραχήλου της μήτρας βρίσκονται μεταξύ των πέντε πρώτων αιτιών θανάτου από καρκίνο σε όλους του HDI, όπως και η λευχαιμία. [32]

2.8 Ο ΟΡΘΟΚΟΛΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΩΣ ΠΑΓΚΟΣΜΙΟ ΠΡΟΒΛΗΜΑ ΥΓΕΙΑΣ

Βάσει του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO), ο καρκίνος είναι κύρια αιτία θανάτου και υπεύθυνη για 9,6 εκατομμύρια θανάτους το 2018.

Οι συχνότεροι καρκίνοι είναι:

- Πνεύμονας (2.09 εκ.)
- Μαστός (2.09 εκ.)
- Κόλον – Ορθό (1.80 εκ.)
- Προστάτης (1.28 εκ.)
- Καρκίνος Δέρματος (εκτός μελανώματος) (1.04 εκ.)
- Στόμαχος(1.03 εκ.)

Οι συχνότερες αιτίες θανάτου από καρκίνο είναι οι καρκίνοι του:

- Πνεύμονα (1.76 εκ. θάνατοι)
- Κόλου και ορθού(862 000 θάνατοι)
- Στομάχου(783 000 θάνατοι)
- Ήπατος (782 000 θάνατοι)
- Μαστού (627 000 θάνατοι)

Δυστυχώς, δεν είναι διαθέσιμες αξιόπιστες στατιστικές χωριστά για τους θανάτους από καρκίνο του κόλου και του ορθού καθώς σχεδόν το 40% των θανάτων από καρκίνο του ορθού ταξινομούνται εσφαλμένα ως θάνατοι από καρκίνο του κόλου στα πιστοποιητικά θανάτου.[33] Τα υψηλά επίπεδα εσφαλμένης ταξινόμησης οφείλονται, τουλάχιστον εν μέρει στην σύγχυση, που δημιουργεί ο ευρέως διαδεδομένος όρος ορθοκολικός (Colorectal) καρκίνος, ο οποίος αναφέρεται και στους δύο τύπος καρκίνου. Κατά το 2016, στις ΗΠΑ κατεγράφησαν περίπου 1,5 εκατομμύρια ασθενείς με ορθοκολικό καρκίνο ελεύθεροι ή όχι νόσου. Ο κίνδυνος να νοσήσει κάποιος από ορθοκολικό καρκίνο, βάσει δεδομένων, βρίσκεται σε ποσοστό πάνω από 4%.Υπολογίζεται πως το 4.6% των ανδρών (1 in 22) και το 4.2% των γυναικών (1 in 24) θα διαγνωσθεί με ορθοκολικό καρκίνο στη διάρκεια της ζωής τους.

2.9 Η ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΟΡΘΟΚΟΛΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΑΝΑ ΠΛΗΘΥΣΜΙΑΚΗ ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ

Η επίπτωση του ορθοκολικού καρκίνου αυξήθηκε από το 1975 μέχρι και τα μισά του 1980, αλλά μετά παρουσίασε μια γενικευμένη και σταδιακή μείωση. Η μείωση της επίπτωσης πριν το 2000 οφείλεται σε αλλαγές του τρόπου ζωής και εφαρμογής του προσυμπτωματικού ελέγχου του πληθυσμού (screening). Ο κίνδυνος να εμφανίσει κάποιος ορθοκολικό καρκίνο αυξάνει με την ηλικία. Η μέση ηλικία διάγνωσης καρκίνου του κόλου είναι 68 χρόνια για τους άνδρες και 72 για τις γυναίκες, ενώ για τον καρκίνο του ορθού είναι 63 χρόνια για άνδρες και γυναίκες. Η επίπτωση του ορθοκολικού καρκίνου είναι περίπου 30% υψηλότερη στους άνδρες, απ' ότι στις γυναίκες, ενώ τα ποσοστά θνητότητας είναι περίπου 40% υψηλότερα. Αυτό, αν και δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί, δείχνει να οφείλεται σε διαφορετική έκθεση σε παράγοντες κινδύνου, φυλετικές ορμόνες και σύνθετες αλληλεπιδράσεις μεταξύ των.[33] [34]

Η επίπτωση και η θνητότητα του ΟΚΚ είναι υψηλότερες στους μαύρους και χαμηλότερες στους Ασιάτες και, αν και οι αιτίες αυτής της διαφοράς είναι ιδιαίτερα σύνθετες, είναι ευρέως αποδεκτό πως αντανakλούν τις αντίστοιχες οικονομικοκοινωνικές συνθήκες. Ωστόσο, παρατηρείται αύξηση της επίπτωσης στις νεότερες ηλικιακά ομάδες, τα αίτια της οποίας δεν έχουν αποσαφηνιστεί πλήρως, ίσως όμως αντανakλούν μια αυξημένα καθιστική ζωή και μια υψηλότερη επίπτωση της παχυσαρκίας και της κακής διατροφής σε νέους και παιδιά.[35]

2.10 Η ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΟΡΘΟΚΟΛΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΑΝΑ ΠΛΗΘΥΣΜΙΑΚΗ ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ

Η θνητότητα του ορθοκολικού καρκίνου μειώνεται από το 1980 στους άνδρες και από το 1947 στις γυναίκες, ενώ στις τελευταίες τρεις δεκαετίες η μείωση είναι ίδια σε άνδρες και γυναίκες. Η μείωση στη θνητότητα από το 1975 έως το 2000 δείχνει να οφείλεται σε βελτιώσεις στη θεραπεία (12%), αλλαγές τρόπου ζωής και άρα μείωση των παραγόντων κινδύνου (35%) και στον προσυμπτωματικό έλεγχο του πληθυσμού. Ο ρυθμός μείωσης δεν είναι παντού ο ίδιος και είναι χαρακτηριστικά χαμηλός σε δεδομένες περιοχές των ΗΠΑ, όπως το Δέλτα του Μισισσιπή και τα Απαλάχια Όρη.[38]

Όμοια με τα ποσοστά επίπτωσης, τα ποσοστά θνητότητας από ΟΚΚ στους ενήλικες κάτω των 50 αυξήθηκαν κατά 1% το χρόνο από το 2005 έως το 2014, μετά από δεκαετίες μείωσης.[36]

Τα ποσοστά θνητότητας του ΟΚΚ στους λευκούς εμφάνισαν ένα αργό ρυθμό πτωτικής τάσης από το 1970 ο οποίος επιτάχυνε με τα χρόνια. Αντίθετα τα ποσοστά θνητότητας στους μαύρους αυξήθηκαν κατά το 1990 και στη συνέχεια παρουσίασαν τον ίδιο ρυθμό μείωσης με αυτόν των λευκών.

Περίπου κατά το ήμισυ, η ανισότητα αυτή οφείλεται σε ένα συνδυασμό χαμηλότερων επιπέδων προσυμπτωματικού ελέγχου και χαμηλότερης επιβίωσης ανά στάδιο νόσου στους μαύρους.[37,39] Η γεωγραφική διάταξη του ΟΚΚ έχει αλλάξει δραματικά τις τελευταίες δεκαετίες και τα υψηλότερα ποσοστά θνητότητας, από τις Βορειανατολικές περιοχές, έχουν μεταφερθεί στις Νότιες και Δυτικές. Η μεταβολή αυτή φαίνεται να

σχετίζεται στενά με τις πληθυσμιακές και οικονομικοκοινωνικές αλλαγές, οι οποίες μετέβαλαν το φορτίο της νόσου. Οι γεωγραφικές κατανομές είναι γενικά παρόμοιες για λευκούς και μαύρους, ειδικά για την θνητότητα, επισημαίνοντας την ευρεία επίδραση των οικονομικοκοινωνικών συνθηκών περισσότερο από την φυλετική καταγωγή. [38]

2.11 ΠΟΣΟΣΤΑ ΕΠΙΒΙΩΣΗΣ

Τα σχετικά ποσοστά πενταετούς επιβίωσης του ΟΚΚ είναι 65% μετά τη διάγνωση και 58% στα 10 χρόνια. Μόνο ένα 39% των ασθενών με ΟΚΚ διαγιγνώσκεται με τοπική νόσο και η πενταετής επιβίωση σε αυτό το στάδιο φθάνει το 90%. Η επιβίωση μειώνεται σε 71% και 14% για τους ασθενείς στα στάδια III (διηθημένοι λεμφαδένες) και IV απομακρυσμένες μεταστάσεις), αντίστοιχα. Ο καρκίνος του ορθού διαγιγνώσκεται γενικά σε πρωιμότερα στάδια της νόσου απ' ότι ο καρκίνος του κόλου, 43% και 38% αντιστοίχως, λογικά λόγω της νωρίτερης εμφάνισης συμπτωμάτων. Επίσης, η πενταετής επιβίωση των ασθενών με καρκίνο στο ορθό είναι ελαφρώς καλύτερη (67%) απ' αυτήν των ασθενών με εντόπιση στο παχύ έντερο (64%).[37]

Η ανομοιογένεια στην επιβίωση του ΟΚΚ οφείλεται σε μεγάλο βαθμό σε οικονομικοκοινωνικές ανισότητες, οι οποίες οδηγούν σε διαφορετική πρόσβαση σε εξετάσεις έγκαιρης διάγνωσης και σε υψηλής ποιότητας θεραπείες. Το 40% της φυλετικής ανισότητας στην επιβίωση του ΟΚΚ θεωρείται πως οφείλεται στην συνδυαστική επίδραση ενός περισσότερο προχωρημένου σταδίου νόσου κατά τη διάγνωση, δυσμενέστερων χαρακτηριστικών του όγκου και παρουσία υποκείμενων νοσημάτων

στους μαύρους ασθενείς. [39,40] Αν και οι διαφορετικές επιλογές θεραπείας έχουν μικρότερη επίδραση στην έκβαση, υπάρχουν ενδείξεις, που υποστηρίζουν την θεωρία ότι οι μαύροι ασθενείς είναι λιγότερο πιθανό να λάβουν την κατάλληλη χειρουργική επέμβαση, χημειοθεραπεία και ακτινοβολία. Ωστόσο, ακόμη κι αν οι θεραπείες είναι ισοδύναμες, η επιβίωση στους μαύρους ασθενείς είναι μικρότερη απ' ότι στους αντίστοιχους λευκούς.[41] Οι ανισότητες στην επιβίωση είναι εμφανείς ακόμη και μέσα στην ίδια φυλετική ομάδα και χαρακτηριστικό είναι το γεγονός πως οι μαύροι κάτοχοι ιδιωτικής ασφάλισης, στις ΗΠΑ, έχουν 46% περισσότερες πιθανότητες να επιβιώσουν στην πενταετία μετά τη διάγνωση, από τους ιδιωτικά ανασφάλιστους.

Βάσει των δεδομένων του Εθνικού Κέντρου Καρκίνου (National Cancer Institute), η πενταετής επιβίωση για τον καρκίνο του κόλου αυξήθηκε από το 51%, που ήταν στα μέσα του 1970 σε 66% κατά την περίοδο 2006-2012 και από 48% σε 68% για τον καρκίνο του ορθού.[43] Υπήρξε επίσης μια σημαντική βελτίωση της πενταετούς επιβίωσης κατά τη διάρκεια των δύο τελευταίων δεκαετιών, από 7% την περίοδο 1987-1989 σε 14% την περίοδο 2006-2012 για το κόλον και από 4% σε 12% για τον καρκίνο του ορθού, η οποία αποδίδεται στην πρόοδο της χειρουργικής και ογκολογικής θεραπείας.[42,44]

2.12 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΟΡΘΟΚΟΛΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

Η σχέση μεταξύ του ΟΚΚ και του Δυτικού τρόπου ζωής είναι τόσο ισχυρή, ώστε μια αύξηση των ποσοστών της νόσου θεωρείται δείκτης οικονομικής μετάβασης.[45] Οι πληθυσμοί, που ζουν σε χώρες υψηλού εισοδήματος, αλλά διατηρούν έναν υγιεινό τρόπο ζωής παρουσιάζουν χαμηλότερο κίνδυνο ΟΚΚ απ' ότι ο γενικός πληθυσμός. Πρόσφατη έρευνα αναφέρει πως διατηρώντας φυσιολογικό σωματικό βάρος, συχνή σωματική άσκηση, περιορίζοντας την κατανάλωση αλκοόλ και ακολουθώντας μια υγιή διατροφή μειώνεται ο κίνδυνος ΟΚΚ κατά το ένα τρίτο. Μη τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου σχετίζονται με την κληρονομικότητα και το ιατρικό ιστορικό, συμπεριλαμβανομένων του οικογενειακού και προσωπικού ιστορικού ΟΚΚ, αδενοματωδών πολυπόδων και ατομικού αναμνηστικού ΙΦΝΕ.

Οι παράγοντες κινδύνου σχετιζόμενοι με τον ορθοκολικό καρκίνο είναι οι παρακάτω:

2.12. α. ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ

Περί το 30% των περιστατικών ορθοκολικού καρκίνου έχει θετικό οικογενειακό ιστορικό, 5% εκ των οποίων οφείλεται σε κάποια κληρονομική γενετική ανωμαλία. Οι πρώτου βαθμού συγγενείς ασθενών με ορθοκολικό καρκίνο έχουν 2-4 φορές περισσότερες πιθανότητες να εκδηλώσουν τη νόσο. Ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος για τους συγγενείς πολλαπλών ασθενών με ορθοκολικό καρκίνο. Μικρή επίσης αύξηση του

κινδύνου παρατηρείται για τα άτομα εκείνα, που έχουν πρώτου ή δευτέρου βαθμού συγγενείς με πολύποδες (αδενώματα). Η συγκέντρωση ΟΚΚ σε οικογένειες θεωρείται πως οφείλεται σε αλληλεπιδράσεις μεταξύ του τρόπου ζωής και κοινών γενετικών μεταλλάξεων . Οι ασθενείς μιας εκ των γνωστών κληρονομικών γενετικών μεταλλάξεων αποτελούν περίπου το 5% του συνόλου των περιστατικών ορθοκολικού καρκίνου. Η συχνότερη ανωμαλία είναι το σύνδρομο Lynch, ή κληρονομικός μη πολυποδιακός ορθοκολικός καρκίνος (HNPCC), η οποία αφορά στο 2-4% του συνόλου. Οφείλεται σε μικροδορυφορική αστάθεια και εκθέτει τους φορείς σε κίνδυνο εμφάνισης και άλλων τύπων καρκίνου (HNPCC-related cancers), όπως ενδομητρίου, λεπτού εντέρου, στομάχου, αλλά και νεφρών, εγκεφάλου. Από τους πάσχοντες από σύνδρομο Lynch το 18% των ανδρών και το 19% των γυναικών θα αναπτύξει καρκίνο μέχρι την ηλικία των 50 ετών, με αύξηση 45% και 54% αντιστοίχως για την ηλικία των 70 ετών. Η μέση ηλικία εμφάνισης καρκίνου του συγκεκριμένου πληθυσμού είναι τα 45 με 50 έτη. Η δεύτερη συχνότερη κληρονομική γενετική ανωμαλία είναι η οικογενής πολυποδίαση (Familial Adenomatous Polyposis, FAP), η οποία ευθύνεται για λιγότερο από 1% των περιστατικών καρκίνου.[46] Χαρακτηρίζεται από την παρουσία εκατοντάδων χιλιάδων πολυπόδων, εμφάνιση στην ηλικία των 10-12 ετών και 100% πιθανότητα εμφάνισης ορθοκολικού καρκίνου έως την ηλικία των 40 ετών. Η εξασθενημένη οικογενής πολυποδίαση (attenuated FAP) έχει ηπιότερα συμπτώματα, έναρξη συμπτωμάτων σε μεγαλύτερη ηλικία, ίσως λιγότερους από εκατό πολύποδες, αλλά εξίσου υψηλό κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου. [47]

Παρόμοια χαρακτηριστικά με την εξασθενημένη οικογενή πολυποδίαση έχει και η MUTYH-associated polyposis (MAP), με κάποιες διαφορές, όπως για παράδειγμα την απουσία πολυπόδων σε μέρος των ασθενών.

Οι περισσότεροι ασθενείς με γενετική προδιάθεση ΟΚΚ, εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο και άλλων τύπων καρκίνου. Θεωρείται πως μόνο το 1% των ασθενών με σύνδρομο Lynch γνωρίζει πως πάσχει από αυτό, αφού η διάγνωση κατά κανόνα συμπίπτει με τη διάγνωση του καρκίνου.[48]

2.12.β. ΑΤΟΜΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ

Ασθενείς με ορθοκολικό καρκίνο, πολύποδες ή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (ΙΦΝΕ) έχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό. Οι ΙΦΝΕ είναι συχνότερες στις αναπτυγμένες χώρες και η επίπτωσή τους φαίνεται να αυξάνει. Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης ορθοκολικού καρκίνου. Αν και καρκίνος και διαβήτης μοιράζονται αρκετούς παράγοντες κινδύνου, όπως η παχυσαρκία και ο καθιστικός τρόπος ζωής, η σύνδεση του διαβήτη με τον αυξημένο κίνδυνο καρκίνου παραμένει ακόμη και μετά τη διόρθωση του BMI, της φυσικής δραστηριότητας και της περιμέτρου μέσης.[49]

2.12.γ. ΤΡΟΠΟΣ ΖΩΗΣ

Κλινικές μελέτες αποδεικνύουν ότι οι έντονα ασκούμενοι άνθρωποι έχουν 25% μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του κόλου, αλλά όχι και του ορθού. Επιπρόσθετα οι ασθενείς, οι οποίοι ασκούσαν έντονα πριν τη διάγνωση του καρκίνου, εμφανίζουν λιγότερες πιθανότητες να

καταλήξουν από τον καρκίνο σε σχέση με τους ασθενείς, που ακολουθούσαν έναν καθιστικό τρόπο ζωής. [50]

Η αύξηση του σωματικού βάρους σχετίζεται με αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου, περισσότερο στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες και περισσότερο στο κόλον σε σχέση με το ορθό. Ειδικότερα, οι παχύσαρκοι άνδρες έχουν 50% υψηλότερο κίνδυνο καρκίνου του κόλου και 20% υψηλότερο κίνδυνο καρκίνου του ορθού, ενώ τα αντίστοιχα ποσοστά αύξησης στις παχύσαρκες γυναίκες είναι 20% και 10%. [51]

Οι διαφορές στις διατροφικές συνήθειες παγκοσμίως, αλλά και οι σχετικά ταχείες αλλαγές στον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου στους μεταναστευτικούς πληθυσμούς στις ΗΠΑ, υποδηλώνουν την έντονη επίδραση της διατροφής στον κίνδυνο αυτό. Η διατροφή επηρεάζει άμεσα τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου, μέσω ειδικών στοιχείων και έμμεσα, μέσω της αύξησης του σωματικού βάρους και της παχυσαρκίας. Ακόμα, η διατροφή έχει σημαντική επίδραση στο μικροβίωμα του παχέος εντέρου. [52]

Από τον Νοέμβριο 2009, ο Διεθνής Οργανισμός Έρευνας για τον Καρκίνο (International Agency for Research on Cancer) αναφέρει πως υπάρχουν ικανοποιητικές ενδείξεις, ούτως ώστε να καταλήξουμε στο συμπέρασμα ότι το κάπνισμα αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης ορθοκολικού καρκίνου, ειδικότερα καρκίνου το απευθυσμένου. Επιπρόσθετα, το κάπνισμα μειώνει την επιβίωση σε σχέση με τους μη καπνιστές. [28]

Ενώ η κατανάλωση μικρής ποσότητας αλκοόλης (<12.5 γρ/24ωρο) δεν σχετίζεται με κάποια αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου, η μέτρια και ειδικά η υψηλή κατανάλωση αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου κατά 20% και 40% αντιστοίχως. [53]

2.12.δ. ΦΑΡΜΑΚΑ

Η μακροχρόνια κατανάλωση ασπιρίνης, αλλά και άλλων ΜΣΑΦ, σχετίζεται με μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου και οι ασθενείς που λαμβάνουν ασπιρίνη φαίνεται πως αναπτύσσουν λιγότερο επιθετικούς όγκους. [54]

Οι ενδείξεις, που αφορούν στην σχέση μεταξύ μεθεμμηνοπαυσιακής χρήσης ορμονών και ΟΚΚ είναι αντιφατικές. Ενώ αναλυτικές μελέτες παρατηρήσεως βρίσκουν μειωμένο τον κίνδυνο εμφάνισης ΟΚΚ σε γυναίκες με πρόσφατη χρήση ορμονών υποκατάστασης (HRT),[55] δεδομένα μακροχρόνιας παρακολούθησης από τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες δεν βρίσκουν καμία σημαντική συσχέτιση. Διαφορές στη σχέση κατά υποτύπου καρκίνου [56] και τύπου φαρμάκου ίσως εξηγεί εν μέρει αυτές τις αντιφάσεις. Όμοια, ενώ ένα μεγάλο μέρος προγενέστερων μελετών υποστήριζε πως η χρήση αντισυλληπτικών συνδεόταν με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης ΟΚΚ, πιο πρόσφατες μελέτες δεν υποστηρίζουν αυτή την συσχέτιση.[57]

Τέλος, πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν πως τα από του στόματος χορηγούμενα διφωσφονικά, για την πρόληψη και θεραπεία της οστεοπόρωσης ίσως μειώνουν τον κίνδυνο ΟΚΚ.[58]

2.13 ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΟΡΘΟΚΟΛΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

Η θεραπεία του ορθοκολικού καρκίνου έχει σημειώσει ιδιαίτερα σημαντική πρόοδο τις τελευταίες δεκαετίες, συμπεριλαμβανομένων των θετικών εξελίξεων στην απεικόνιση, στην χειρουργική τεχνική και στην

χημειοθεραπεία. Ωστόσο, κατέστη επίσης εμφανές το γεγονός πως τα αποτελέσματα της θεραπείας ποικίλλουν σημαντικά βάσει των ογκοειδικών χαρακτηριστικών. Ο σχεδιασμός της θεραπείας από τον ειδικό ιατρό γίνεται από κοινού με τον ασθενή, εφόσον ληφθούν υπ' όψιν οι καλύτερες διαθέσιμες επιλογές για το στάδιο, την θέση και τα λοιπά χαρακτηριστικά του όγκου, όπως και οι κίνδυνοι και τα οφέλη, που συνδέονται με την καθεμία. [59]

2.13.α. ΚΟΛΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ

Οι περισσότεροι άνθρωποι με καρκίνο του παχέος εντέρου θα υποβληθούν σε κάποιο είδος χειρουργικής επέμβασης εκτομής του πάσχοντος εντερικού τμήματος. Επικουρική θεραπεία (χημειοθεραπεία μετά την επέμβαση) θα χρειαστούν επίσης αρκετοί ασθενείς, ενώ ακτινοβολία συνήθως δεν χρησιμοποιείται.[60,61]

2.13.β. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΟΡΘΟΥ

Η συνήθης κύρια θεραπεία του καρκίνου του ορθού είναι χειρουργική, συχνά συνδυασμένη με χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία πριν και/ή μετά την επέμβαση με στόχο την μείωση του κινδύνου διασποράς και υποτροπής. Τα χημειοφάρμακα, τα οποία χρησιμοποιούνται στην θεραπεία του καρκίνου του ορθού είναι τα ίδια με αυτά του μη μεταστατικού καρκίνου του παχέος εντέρου.[62]

2.13.γ. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο ορθοκολικός καρκίνος είναι ο τρίτος συχνότερος καρκίνος παγκοσμίως και η τέταρτη συχνότερη αιτία θανάτου από καρκίνο. Δεδομένα από την βάση θνητότητας του ΠΟΥ (WHO) για την περίοδο 1989-2016 έχουν χρησιμοποιηθεί για την προβολή της θνητότητας του ορθοκολικού καρκίνου σε 42 χώρες έως το έτος 2035.

Οι δείκτες θνητότητας για τον καρκίνο του παχέος εντέρου προβλέπεται να συνεχίσουν να μειώνονται στις περισσότερες χώρες, ειδικά στην Ευρώπη, στις ΗΠΑ, και την Αυστραλία. Οι αντίστοιχοι δείκτες για τον καρκίνο του ορθού σε γενικές γραμμές ακολουθούν αυτούς του καρκίνου του παχέος εντέρου, ωστόσο προβλέπεται να αυξηθούν στην Κόστα Ρίκα, στην Αυστραλία, στις ΗΠΑ, την Ιρλανδία και τον Καναδά. Παρά την ετερογένεια των δεικτών θνητότητας ο αριθμός των θανάτων αναμένεται να αυξηθεί σε όλες τις χώρες και για τους δύο καρκίνους σε ποσοστό 60% για τον κολικό και 71.5% για τον ορθικό καρκίνο, κυρίως λόγω της αύξησης του πληθυσμού και του πληθυσμού μεγάλης ηλικίας.

Οι μειώσεις των δεικτών θνητότητας για τον ορθοκολικό καρκίνο οφείλονται κατά κύριο λόγο στην καλύτερη πρόσβαση στις υπηρεσίες έγκαιρης διάγνωσης και στην σημαντική πρόοδο των χειρουργικών και επικουρικών θεραπειών.[63]

3. Ο ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

3.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο σακχαρώδης διαβήτης χαρακτηρίζεται από χρόνια υπεργλυκαιμία και μειωμένο μεταβολισμό υδατανθράκων, λιπιδίων και πρωτεϊνών που οφείλεται σε ολική ή μερική ανεπάρκεια έκκρισης ινσουλίνης ή/και δράσης της ινσουλίνης της ίδιας. Αναγνωρίζονται δυο βασικές μορφές διαβήτη, ο ινσουλινοεξαρτώμενος σακχαρώδης διαβήτης (τύπου 1) και ο μη ινσουλινοεξαρτώμενος σακχαρώδης διαβήτης (τύπου 2).[64] Ο ΣΔ2 είναι η πιο συχνή μορφή σακχαρώδους διαβήτη, αποτελώντας το 90-95% όλων των διαβητικών ασθενών και αναμένεται να αυξηθεί σε 439 εκατομμύρια έως το 2030. Στην Κίνα, τα τελευταία στατιστικά δεδομένα δείχνουν ότι διαβήτης και προ-διαβήτης, σε άτομα με ηλικία μεγαλύτερη των 20 ετών εμφανίζονται σε ποσοστά 9.7% και 15.5% για τον ΣΔ1 και ΣΔ2 αντιστοίχως.[65] Οι διαβητικοί ασθενείς εμφανίζουν επιπλοκές, όπως καρδιαγγειακές νόσους, διαβητική νευροπάθεια, νεφροπάθεια, αμφιβληστροειδοπάθεια και καρκίνο. Ο ΣΔ και οι επιπλοκές του υποβαθμίζουν την ποιότητα ζωής των ασθενών και παράγουν ένα τεράστιο κοινωνικοοικονομικό φορτίο.[66] Ο ΣΔ2 κυρίως προκύπτει από την αλληλεπίδραση γενετικών, περιβαλλοντικών και διαφόρων άλλων παραγόντων κινδύνου. Επιπρόσθετα, έλλειψη της απελευθέρωσης πρώτης φάσης της ινσουλίνης, ανώμαλος βασικός ρυθμός έκκρισης ινσουλίνης και αυξημένη έκκριση γλυκαγόνης επιταχύνουν την ανάπτυξη ΣΔ2.[67] Παρ'όλο που οι ασθενείς ΣΔ2 είναι γενικά ανεξάρτητοι εξωγενούς ινσουλίνης, εντούτοις μπορεί να την χρειαστούν σε περιπτώσεις όπου τα επίπεδα γλυκόζης αίματος δεν ελέγχονται με τη

διατροφή ή τα από του στόματος χορηγούμενα αντιδιαβητικά φάρμακα[68] αν και συνεχώς ανακαλύπτονται και αξιολογούνται νέες θεραπείες. [69]

3.2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΟΥΣ ΔΙΑΒΗΤΗ

Ο διαβήτης τύπου 2 αποτελεί ένα παγκόσμιο πρόβλημα δημόσιας υγείας. Αναλύσεις προσφάτων στατιστικών δεδομένων αποκαλύπτουν ότι ο ΣΔ2 αποκτά κάποια νέα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά.

Πρώτα από όλα, ο διαβήτης διατηρεί μια σταθερή αύξηση στις ανεπτυγμένες χώρες, όπως οι ΗΠΑ και η Ιαπωνία. Προβλέπεται ότι ο διαβήτης θα συνεχίσει να αυξάνει στα επόμενα είκοσι χρόνια και περισσότεροι από το 70% των ασθενών θα εμφανισθούν σε αναπτυσσόμενες χώρες, με την πλειονότητα αυτών να είναι μεταξύ 45 και 64 ετών [70]. Ακόμη και σήμερα 7 στις 10 κορυφαίες χώρες με τον υψηλότερο αριθμό ασθενών με ΣΔ είναι χαμηλού ή μέσου εισοδήματος, όπως η Ινδία, η Κίνα, η Ρωσία, η Βραζιλία, το Πακιστάν, η Ινδονησία, το Μπαγκλαντές, μεταξύ των οποίων η επίπτωση είναι 12.1% και 9.7% σε Ινδία [71]και Κίνα [72] αντίστοιχα.

Δεύτερον, παρά το γεγονός ότι η ηλικία αποτελεί παράγοντα κινδύνου για τον ΣΔ2, τα αυξημένα ποσοστά παιδικής παχυσαρκίας έχουν ως αποτέλεσμα αυτός να γίνεται συχνότερος σε παιδιά και εφήβους, γεγονός που παίρνει διαστάσεις επιδημίας και τον καθιστά ένα νέο σοβαρών διαστάσεων πρόβλημα δημόσιας υγείας. [73]

3.3 ΣΥΣΧΕΤΙΣΜΟΙ ΚΑΙ ΕΠΙΔΡΩΝΤΕΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΣΤΟΝ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

3.3.α. ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΗ ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ

Γενετικός παράγοντας: αν και η παθοφυσιολογία του ΣΔ2 δεν έχει διαλευκανθεί πλήρως, η νόσος διαθέτει ένα μείζον γενετικό παράγοντα. Υψηλότερα ποσοστά παρατηρούνται σε μονοζυγωτικά απ' ότι σε διζυγωτικά δίδυμα, αν και όχι σε όλες τις μελέτες.[74] Επιπροσθέτως το 40% των πρώτου βαθμού συγγενών των ασθενών ΣΔ2 μπορεί να αναπτύξουν διαβήτη, την ίδια στιγμή που το αντίστοιχο ποσοστό για τον γενικό πληθυσμό είναι 6%.[75]

3.3.β. ΤΡΟΠΟΣ ΖΩΗΣ

Διάφοροι παράγοντες του τρόπου ζωής έχουν μεγάλη σημασία για την ανάπτυξη του ΣΔ2, όπως η καθιστική ζωή, η έλλειψη σωματικής άσκησης[76], το κάπνισμα [77] και η κατανάλωση αλκοόλ[78]. Σημαντικές επιδημιολογικές μελέτες καταδεικνύουν την παχυσαρκία ως τον σημαντικότερο παράγοντα κινδύνου για ΣΔ2 η οποία μπορεί να επηρεάσει την ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη και προόδου της νόσου [79]. Σχεδόν το 90% των διαβητικών ασθενών εμφανίζει ΣΔ2 επί το πλείστον σχετιζόμενο με την υπερβολική αύξηση του σωματικού βάρους, σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO 2011).

Επιπρόσθετα, η παχυσαρκία είναι ισχυρά κληρονομική [80]. Σε μελέτη των Pamidi et al., αποδείχθηκε ότι η αποφρακτική υπνική άπνοια, μια θεραπεύσιμη διαταραχή ύπνου, συχνή σε υπέρβαρους και παχύσαρκους ενήλικες, έχει γίνει ένας νέος, τροποποιήσιμος παράγοντας κινδύνου, σχετιζόμενος με την αντίσταση στην ινσουλίνη και τη δυσανεξία στη γλυκόζη και μπορεί να επηρεάσει την ανάπτυξη προ-διαβήτη (20-67%) και ΣΔ2 (15-30%), ανεξάρτητα από κοινούς παράγοντες κινδύνου [81]. Διάφορες μελέτες δείχνουν πως η ΑΥΑ είναι πολύ συχνότερη ανάμεσα στους διαβητικούς ασθενείς (36-60%) απ' ότι στο γενικό πληθυσμό.[82]

3.3.γ. ΔΙΑΤΡΟΦΗ

Η διατροφή θεωρείται ένας τροποποιήσιμος παράγοντας κινδύνου για τον ΣΔ2. Μελέτες δείχνουν ότι μια φτωχή σε φυτικές ίνες και με υψηλό γλυκαιμικό δείκτη συνδέεται με ένα υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ2 και ότι συγκεκριμένα διατροφικά λιπαρά οξέα μπορούν να επηρεάσουν την αντίσταση στην ινσουλίνη και τον κίνδυνο για την ανάπτυξη διαβήτη σε διάφορους βαθμούς. Η πρόσληψη ολικών και κορεσμένων λιπαρών συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο ΣΔ2 ανεξάρτητα από τον ΔΜΣ, αλλά η αυξημένη πρόσληψη λινολεϊκού οξέος έχει τα αντίθετα αποτελέσματα, ειδικότερα μεταξύ νεότερων ανδρών χαμηλού σωματικού βάρους. Η συχνή κατανάλωση κατεργασμένου κρέατος, αλλά όχι άλλων τύπων κρέατος, αυξάνει τον κίνδυνο ΣΔ2 μετά από διόρθωση κατά ΔΜΣ, πριν την αλλαγή βάρους και κατανάλωσης αλκοόλης και ενέργειας. Τα

αναψυκτικά επίσης αυξάνουν τον κίνδυνο ΣΔ2 και μεταβολικού συνδρόμου, κυρίως επειδή συνδέονται άμεσα με τον ΔΜΣ.[83]

3.3.δ. ΣΥΣΧΕΤΙΣΜΟΣ ΜΕ ΤΟ ΕΝΤΕΡΙΚΟ ΜΕΤΑΓΟΝΙΔΙΩΜΑ

Σε πρόσφατες μελέτες το εντερικό μεταγονιδίωμα παρουσιάζεται ως παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη ΣΔ2. Διαφορετικά είδη εντερικών βακτηρίων διαδραματίζουν διαφορετικούς ρόλους στη διατήρηση ή την αλληλεπίδραση με το περιβάλλον τους. Μια μελέτη ευρείας συσχέτισης μεταγονιδιώματος δύο σταδίων (MGWAS) ανέδειξε πως οι ασθενείς ΣΔ2 παρουσιάζουν σε μέτριο βαθμό εντερική μικροβιακή δυσβίωση (δυσβακτηρίωση), με μείωση διαφόρων βακτηρίων, που παράγουν βουτυρικό οξύ (*Clostridiales* sp. SS3/4, *Roseburia inulinivorans*, *Eubacterium rectal*, και *Faecalibacterium prausnitzii*) και αύξηση κάποιων ευκαιριακών παθογόνων (*Bacteroides caccae*, *Clostridium hathewavi*, *Clostridium ramosum*, *Clostridium symbiosum*, *Eggerthella lenta* και *Escherichia coli*).[84] Στους ασθενείς ΣΔ2 το εντερικό μικροβίωμα παρουσιάζει εμπλουτισμό σε μεμβράνες μεταφοράς σακχάρων, μεταβολισμού μεθανίου, μεταφοράς αμινοξέων διακλαδισμένης αλυσίδας, αποδόμησης και μεταβολισμού ξενοβιοτικών και αναγωγής του θειικού οξέος και μείωσης βακτηριακής χημειοταξίας, συναρμολόγησης μαστιγίου, βιοσύνθεσης βουτυρικού και μεταβολισμού συμπαραγόντων και βιταμινών. Μελέτη έδειξε ότι 7 από τους δείκτες (T2DM-enriched KEGG orthologues) σχετίζονταν με αντίσταση στο οξειδωτικό στρες, συμπεριλαμβανομένων της αναγωγής οξειδίου του αζώτου, υπεροξειδάση του σιδήρου, υπεροξειδάση κυτοχρώματος c,

καταλάση, υπεοξειρεδοξίνη, καταλάσεις περιέχουσες μαγγάνιο και αναγωγάσης της γλουταθειόνης. Επιπρόσθετα, βρέθηκε ότι 14 KEGG orthologues markers, οι οποίοι ήταν σημαντικά προς τα άνω ρυθμισμένοι (up regulated) στους ΣΔ2 ασθενείς, σχετίζονταν με αντίσταση στα φάρμακα. Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι οι ΣΔ2 ασθενείς διαθέτουν ένα εχθρικό εντερικό περιβάλλον, το οποίο διεγείρει αμυντικούς μηχανισμούς απέναντι σε μικρόβια και στο οξειδωτικό στρες. Υπάρχει ένα σύστημα ταξινόμησης του ΣΔ2 βασισμένο στο εντερικό μικροβίωμα, κατά το οποίο ο δείκτης διαβήτη σχετίζεται με την αναλογία των ΣΔ2 ασθενών και αυτό το σύστημα προσφέρει μια ακριβή ταξινόμηση των ατόμων ΣΔ2. Για παράδειγμα τα βακτήρια, που παράγουν βουτυρικό οξύ δύνανται να διαδραματίζουν έναν προστατευτικό ρόλο έναντι διαφόρων τύπων ασθενειών και η δυσβίωση στους ΣΔ2 ασθενείς ίσως προέρχεται από μία λειτουργική δυσβίωση περισσότερο, παρά από ένα μικροβιακό είδος.[85]

3.4 ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

Οι ΣΔ2 ασθενείς είναι περισσότερο ευάλωτοι σε διάφορες μορφές βραχυπρόθεσμων και μακροπρόθεσμων επιπλοκών. Στις επιπλοκές αυτές συμπεριλαμβάνονται η μακροαγγειοπάθεια (υπέρταση, υπερλιπιδαιμία, καρδιοπάθεια, στεφανιαία νόσος, εγκεφαλικά επεισόδια, αγγειακή εγκεφαλοπάθεια, και περιφερική αγγειοπάθεια), η μικροαγγειοπάθεια (αμφιβληστροειδοπάθεια, νεφροπάθεια και νευροπάθεια) και οι καρκίνοι.[64]

I. ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ

Η καρδιαγγειακή νόσος είναι μια βασική αιτία θνητότητας και νοσηρότητας στον προδιαβήτη και στον ΣΔ2, ο πιθανός μηχανισμός της οποίας είναι το οξειδωτικό στρες, το οποίο έχει σημαντικές επιδράσεις στην αθηρογένεση και μπορεί να συμβάλλει στην οξείδωση των LDL. Η πρόληψη των πρώιμων καρδιαγγειακών συμβαμάτων περιλαμβάνει σύνθετες διαδραστικές θεραπείες με αντιυπερτασικά, αντιλιπιδικά φάρμακα και χαμηλή δόση ασπιρίνης.

II. ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ

Η διαβητική νευροπάθεια συνδέεται με έλκη ποδών, ακρωτηριασμούς, δερματικά τραύματα που δεν επουλώνονται και σεξουαλική δυσλειτουργία. Η νευροπάθεια συνιστάται σε απώλεια της προστατευτικής αισθητικότητας του ποδός, γεγονός που οδηγεί στη δημιουργία τήλων, ελκών και άλλων τραυματισμών και λοίμωξης του δέρματος και/ή των οστών και γάγγραινα. Η σεξουαλική δυσλειτουργία εμφανίζεται σε νέους διαβητικούς ασθενείς, λόγω οξειδωτικού στρες των σπηλαιωδών ιστών.

III. ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ

Η διαβητική νεφροπάθεια είναι μια από τις σοβαρότερες επιπλοκές της μικροαγγειοπάθειας, η πρωιμότερη εκδήλωση της οποίας είναι η παρουσία σε μικρές ποσότητες πρωτεΐνης στα ούρα (μικροαλβουμίνη), η οποία μπορεί να μην ανιχνεύεται σε αναλύσεις ρουτίνας, αλλά μόνο με ειδικές αναλύσεις. Εάν διεγνώσθη σε πρώιμο στάδιο, η εξέλιξή της σε νεφροπάθεια μπορεί να αποφευχθεί, δυστυχώς όμως η ανάλυση ούρων ρουτίνας στερείται ευαισθησίας ανίχνευσης μικροαλβουμινουρίας.

IV. ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΠΑΘΕΙΑ

Ο αμφιβληστροειδής αποτελεί την περιοχή με την υψηλότερη αιμάτωση στο ανθρώπινο σώμα, μας και απαιτεί πολύ οξυγόνο ώστε να μετατρέψει το φως σε ηλεκτρική ενέργεια στα ραβδί και στα κωνία. Η χρόνια υπεργλυκαιμία μπορεί να προκαλέσει μικροαγγειακή βλάβη στα αγγεία του αμφιβληστροειδούς η οποία οδηγεί σε οίδημα και/ή αιμορραγία εντός του χιτώνα ή στο υαλοειδές, λόγω αυξημένης αγγειακής διαπερατότητας. Σχεδόν το 20% των νεοδιαγνωσθέντων ασθενών με διαβήτη εμφανίζει ενδείξεις αμφιβληστροειδοπάθεια.[87]

V. ΚΑΡΚΙΝΟΣ

Επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν πως ο διαβήτης αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου, όπως ο ορθοκολικός καρκίνος, το ηπάτωμα, ο καρκίνος του μαστού, του νεφρού και της ουροδόχου κύστης. Οι υποκείμενοι μηχανισμοί έχουν ως εξής: πρώτον ο ΣΔ2 και ο καρκίνος έχουν κοινούς παράγοντες κινδύνου, όπως η ηλικία, η παχυσαρκία, ο καθιστικός τρόπος ζωής, το κάπνισμα, η υψηλή πρόσληψη κεκορεσμένων λιπών και επεξεργασμένων υδατανθράκων, αλλά και ψυχολογικοί παράγοντες[86]. Δεύτερον, η υπερινσουλιναίμία, η οποία είναι ένα από τα σημαντικότερα χαρακτηριστικά του ΣΔ2, προωθεί απευθείας την καρκινογένεση προωθώντας την ανάπτυξη κολικών καρκίνων *in vitro*, αλλά και σε ζωικά πειραματικά μοντέλα. [88] Επιπλέον, η υπερινσουλιναίμία αυξάνει την βιοδιαθεσιμότητα του IGF-I, ο οποίος έχει μιτωτική και αντιαποπτωτική δράση στα καρκινικά κύτταρα, αλλά και τα επίπεδα ορού του IGF-I σχετίζονται με τον αυξημένο κίνδυνο καρκίνου.[89]

3.5 ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Στατιστικά, περί το 50% των ατόμων με ΣΔ παραμένουν αδιάγνωστα και περίπου το 20-30% των ασθενών έχει ήδη αναπτύξει επιπλοκές προ της διάγνωσης. Μια εναλλακτική προσέγγιση ελέγχου του πληθυσμού είναι συνεπώς επειγόντως απαραίτητη για την έγκαιρη διάγνωση του ΣΔ. Επί του παρόντος, μια σειρά εργαλείων εκτίμησης κινδύνου βασισμένη στην αυτοεξέταση, βιοχημικές μετρήσεις και γενετικούς δείκτες έχει αναπτυχθεί για την πρόληψη του ΣΔ τα οποία είναι πιο πρακτικά και χρήσιμα απ' ότι η συμβατική εξέταση γλυκόζης ελέγχου του πληθυσμού, ώστε να μπορούν να εφαρμοστούν παρεμβάσεις σε αυτούς, που έχουν ελαττωματική ανοχή στη γλυκόζη, προκειμένου να καθυστερήσει η εμφάνιση του ΣΔ. [90]

3.5.α. ΠΡΟΤΥΠΑ ΠΡΟΒΛΕΨΗΣ ΜΕ ΜΗ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΑ ΜΕΤΡΑ

Τα μη επεμβατικά μέτρα απαιτούν πληροφορίες περί της ηλικίας, του φύλου, της περιφέρειας μέσης, του ΔΜΣ, εθνικότητας, ιστορικό υπέρτασης και ΣΔ, φάρμακα, σωματική άσκηση, κατανάλωση αλκοόλ, καφέ, δημητριακών, φρούτων, λαχανικών, κόκκινου κρέατος κλπ. Το ερωτηματολόγιο FINDRISC (Finnish Diabetes Risk Score) questionnaire αποτελεί τη συχνότερα χρησιμοποιούμενη μέθοδο, είναι σχεδιασμένο να αυτοεκτιμήσει τον κίνδυνο βασισμένο σε 7 ερωτήσεις, και διαθέτει καλή εγκυρότητα στην πρόβλεψη εμφάνισης ΣΔ για τα επόμενα 10 χρόνια.

Άλλη προσέγγιση βασίζεται στα διαθέσιμα από τον γενικό ιατρό δεδομένα, όπως το CRS ή το ODScore (ClinRisk, Leeds, UK). Μελέτες αποδεικνύουν ότι τα μη επεμβατικά εργαλεία ελέγχου έχουν καλύτερη σχέση κόστους/αποτελεσματικότητας απ' ό,τι οι εξετάσεις αίματος και οι επιδόσεις ελέγχου δείχνουν καλή ευαισθησία και ειδικότητα για την αναγνώριση της επίπτωσης ή περιστασιακή ελαττωματική ρύθμιση γλυκόζης ή ΣΔ2.

3.5.β. ΠΡΟΤΥΠΑ (ΜΟΝΤΕΛΑ) ΠΡΟΒΛΕΨΗΣ ΣΥΜΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΗΣ ΒΙΟΧΗΜΙΚΗΣ ΜΕΤΡΗΣΗΣ

Οι βιοχημικές εξετάσεις παίζουν ουσιαστικό ρόλο στην αναγνώριση των ατόμων με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη. Συνήθως πρόκειται για μια σταδιακή διαδικασία, κατά την οποία πρώτα πραγματοποιούνται τα ερωτηματολόγια και οι μη παρεμβατικές μέθοδοι και στη συνέχεια η μέτρηση των βιοχημικών δεικτών. Πολλές μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί με σκοπό να αξιολογήσουν πρότυπα πρόβλεψης για μεταβολικά σύνδρομα βάσει ευαισθησίας, ειδικότητας και προβλεφθεισών τιμών μαζί με βασικές μη παρεμβατικές πληροφορίες. Γενικά περιλαμβάνουν τις συγκεντρώσεις στο αίμα λιπιδίων, γλυκόζη πλάσματος, αρτηριακή πίεση και περίμετρο μέσης. Μεταξύ αυτών τριγλυκερίδια και HDL μπορούν εύκολα να καταμετρηθούν στην κλινική πράξη, ειδικότερα γλυκόζη πλάσματος νηστείας.

3.5.γ. ΠΡΟΤΥΠΑ ΜΟΝΤΕΛΑ ΠΡΟΒΛΕΨΗΣ ΣΥΜΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΟΥ ΓΕΝΕΤΙΚΟΥ ΔΕΙΚΤΗ

Σημαντικός αριθμός γενετικών μεταβλητών έχουν μελετηθεί ως προς την προγνωστική τους αξία για ΣΔ2 και έχουν στοιχειωδώς βελτιώσει την πρόβλεψη. Επειδή η ακρίβεια της πρόβλεψης εξαρτάται από πολλούς παράγοντες όπως ο αριθμός των εμπλεκόμενων γονιδίων, η συχνότητα αλληλόμορφων κινδύνων και τους κινδύνους που σχετίζονται με τους γονότυπους, πολλές επιπρόσθετες μεταβλητές με μικρή επίδραση ή σπάνιες μεταβλητές με ισχυρή επίδραση χρειάζονται περαιτέρω.[91]

3.6 ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ ΣΤΟΝ ΤΡΟΠΟ ΖΩΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΟΥ ΣΔ2

3.6.α. ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΣΩΜΑΤΙΚΗ ΑΣΚΗΣΗ

Στις μέρες μας η έλλειψη σωματικής άσκησης θεωρείται ένα από τα μεγαλύτερα προβλήματα δημόσιας υγείας παγκοσμίως. Έχει αποδειχθεί ότι η σωματική άσκηση μπορεί να συνεισφέρει 30-50% στη μείωση εμφάνισης του ΣΔ2. Παρεμβάσεις στη σωματική άσκηση μπορούν να βελτιώσουν την ανοχή της γλυκόζης και να μειώσουν τον κίνδυνο ΣΔ2, απλώς και μόνο επιτυγχάνοντας μείωση του σωματικού βάρους. Οποιοσδήποτε τύπος σωματικής άσκησης πρέπει να είναι αποδεκτός από την πλειοψηφία του πληθυσμού. Για παράδειγμα η βόδιση, η πιο ευρέως διαδεδομένη επιλογή σωματικής άσκησης, έχει αποδειχθεί να

μειώνει τον σχετικό κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ2 κατά 60% όταν διεξάγεται για 150'/εβδομάδα σε σύγκριση με αυτήν, που διαρκεί λιγότερο από 60'/εβδομάδα. Για τους ανθρώπους, οι οποίοι δυσκολεύονται ή αδυνατούν να βαδίσουν κυρίως λόγω προβλημάτων στις αρθρώσεις, συνιστάται άλλης μορφής σωματική άσκηση, όπως για παράδειγμα ποδηλασία, κολύμβηση ή ασκήσεις στο γυμναστήριο.[92]

3.6.β. ΥΓΙΕΙΝΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ

Οι μελέτες για την πρόληψη του διαβήτη έχουν αποδείξει ότι η σύσταση της δίαιτας αποτελεί επίσης έναν σημαντικό παράγοντα πρόληψης της ανάπτυξης του σακχαρώδους διαβήτη. Επιδημιολογικές μελέτες υποδεικνύουν πως ο κίνδυνος του διαβήτη μπορεί να αυξάνεται ή να μειώνεται βάσει διατροφικών παραγόντων. Οι διατροφικοί παράγοντες, οι οποίοι ενδέχεται να αυξάνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης διαβήτη, είναι η κατανάλωση υπερβολικής ποσότητας κατεργασμένων δημητριακών, σακχαρούχα αναψυκτικά, κόκκινο και κατεργασμένο κρέας και αλκοόλ, ενώ αυτοί με την αντίθετη επίδραση είναι η πρόσληψη ολικής άλεσης δημητριακών, λαχανικών, γαλακτοκομικών, όσπριων, ξηρών καρπών, ανεξάρτητα από μεταβολές στο σωματικό βάρος.

Ένας σημαντικός αριθμός μελετών για την πρόληψη, οι οποίες αφορούν στους διατροφικούς παράγοντες, έχουν διεξαχθεί σε πολλές χώρες τα τελευταία χρόνια. Μελέτες από την Κίνα, την Ιαπωνία και την Ινδία, είχαν σαν στόχο να εξετάσουν την επίδραση της μείωσης των λιπαρών, κατεργασμένων υδατανθράκων και αλκοόλ και της αύξησης της πρόσληψης των φυτικών ινών στην ανάπτυξη του ΣΔ2. Στο Πρόγραμμα

Πρόληψης Διαβήτη (DPP), οι διατροφικοί στόχοι ήταν η μείωση της συνολικής πρόσληψης λιπών και ενέργειας. Η μεσογειακή δίαιτα, η οποία χαρακτηρίζεται από υψηλά επίπεδα πρόσληψης λαχανικών, φρούτων, όσπριων, έξτρα παρθένο ελαιόλαδο, ξηρούς καρπούς, δημητριακά ολικής άλεσης και κόκκινο κρασί, παρουσιάζει επίσης μια σημαντική μείωση της εμφάνισης διαβήτη σε μια σχετική μελέτη.[93]

3.6.γ. ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑ

Έχει αποδειχθεί ότι τέτοιες παρεμβάσεις μπορούν να προλάβουν ή να καθυστερήσουν την εμφάνιση ΣΔ2 σε άτομα υψηλού κινδύνου. Το ΠΠΔ (DPP) απέδειξε ότι αλλαγές στην δίαιτα ή στην φυσική άσκηση μπορεί να μειώσει την επίπτωση του ΣΔ2 κατά το 60% σε 4 χρόνια. [94]

3.6.δ. ΔΙΑΧΕΙΡΗΣΗ ΤΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ

Η παχυσαρκία αποτελεί έναν από τους πλέον σημαντικούς παράγοντες κινδύνου ΣΔ2 η οποία έχει ως βασική αιτία την έλλειψη ισορροπίας μεταξύ πρόσληψη και δαπάνη ενέργειας. Ο λιπώδης ιστός, ειδικότερα αυτός, που περιβάλλει τα σπλάγχνα εκκρίνει διαφορές προφλεγμονώδεις αντιποκίνες, των οποίο η παραγωγή αυξάνει με την αύξηση του περίσπλαγχνου λιπώδους ιστού, συμβάλλοντας στην εμφάνιση ΣΔ2 λόγω μεταβολικών διαταραχών. Η μείωση του σωματικού βάρους φαίνεται να επιδρά στην επίπτωση του ΣΔ2 και, όπως έδειξε το

ΠΠΔ, κάθε κιλό απώλειας βάρους συνδέεται με 16% μείωση της ανάπτυξης του ΣΔ2. Η απώλεια σωματικού βάρους φαίνεται κατ' αυτόν τον τρόπο να ενισχύει την πρόληψη του ΣΔ2, τουλάχιστον βραχυπρόθεσμα. Τροφές με χαμηλή πυκνότητα ενέργειας, όπως λαχανικά και φρούτα συστήνονται γιατί δίνουν αίσθημα κορεσμού, έτσι μειώνεται η συνολική πρόσληψη ενέργειας και οδηγούν σε απώλεια σωματικού βάρους. Μια μετα-ανάλυση έδειξε ότι μια καθημερινή διαφορά 50-100 θερμίδων μπορεί να συμβάλλει στην απώλεια βάρους, αν και μικρές και σταθερές αλλαγές στον τρόπο ζωής μπορούν να μειώσουν ή και να αναστρέψουν την κατάσταση.[95]

3.7 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο ΣΔ2 και οι σχετιζόμενες με αυτόν επιπλοκές αποτελούν ένα σοβαρό παγκοσμίως πρόβλημα υγείας και προς το παρόν δεν υπάρχουν ικανοποιητικά μέτρα ελέγχου. Ο βασικός λόγος της διαβητικής επιδημίας είναι η αλληλεπίδραση μεταξύ γενετικού και περιβαλλοντικού κινδύνου. Αν και οι περισσότεροι φαρμακολογικοί παράγοντες παρουσιάζουν ευεργετική επίδραση είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμούς, συνδέονται ωστόσο με σοβαρές παρενέργειες, όπως αύξηση σωματικού βάρους, υπογλυκαιμία, γαστρεντερικά συμπτώματα ή καρδιαγγειακή νόσο.

4. ΟΙ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΕΠΟΥΛΩΣΗΣ ΣΕ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ

4.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το εγγενές ανοσοποιητικό σύστημα παίζει ένα θεμελιώδη ρόλο στην αποκατάσταση των τραυμάτων. Η επούλωση ενός τραύματος είναι η φυσική αντίδραση του οργανισμού στο τραύμα και συμβαίνει μέσω μιας αλληλουχίας κυτταρικών γεγονότων. Πρόκειται για μια συστηματική εξεργασία, η οποία εξελίσσεται σε τέσσερις φάσεις: αιμόσταση/δημιουργία θρόμβου, φλεγμονή, πολλαπλασιασμού και ωρίμανσης. Η επούλωση έχει κάποια χαρακτηριστικά ανεξάρτητα από την αιτία και την ανατομική θέση ενός τραύματος: ποτέ δεν συμβαίνει πλήρης επιστροφή στην πρότερη της βλάβης κατάσταση, ο σκοπός της είναι ο περιορισμός της βλάβης και η λειτουργική και δομική αποκατάσταση των ιστών, κάθε ανθρώπινος ιστός δύναται να επουλώσει εκτός από τα δόντια, αλλά κανένα όργανο δεν αναγεννάτε, με εξαίρεση τα οστά και το ήπαρ. Η διαδικασία της επούλωσης είναι κοινή για όλους τους ιστούς, όπως τα δωδεκαδακτυλικά έλκη, το έμφραγμα του μυοκαρδίου, το ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, τα κατάγματα των οστών, τις τραυματικές κακώσεις και τις χειρουργικές τομές.

Τα μακροφάγα διαδραματίζουν ένα θεμελιώδη ρόλο στις διαδικασίες της φλεγμονής και της επούλωσης τραύματος. Η φάση αυτή είναι κρίσιμη, προκειμένου να απαλλαγεί το τραύμα από τα μικρόβια και τα κυτταρικά υπολείμματα (debris). Προκειμένου να επουλωθεί το τραύμα, αυτά τα προφλεγμονώδη μακροφάγα πρέπει να μεταβούν σε ένα

αντιφλεγμονώδη φαινότυπο, ο οποίος προωθεί την αποκατάσταση του ιστού. Εμμένουσα φλεγμονή, οφειλόμενη σε ανικανότητα των μακροφάγων του τραύματος να μεταβούν στο στάδιο αναγέννησης, είναι χαρακτηριστικό ελαττωματικής επούλωσης, η οποία σχετίζεται με ασθένειες τύπου ΣΔ2. [96] Αν και οι ρυθμιστικοί μηχανισμοί της ελαττωματικής αυτής μετάβασης δεν είναι απόλυτα γνωστοί, πρόσφατες μελέτες υποδεικνύουν ότι επιγενετικά χαρακτηριστικά δύνανται να οδηγούν σε παρατεταμένη φλεγμονή στα διαβητικά τραύματα.[97]

4.2 Η ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΤΩΝ ΜΑΚΡΟΦΑΓΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΑΠΟ ΤΟΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ ΝΕΚΡΩΣΗΣ ΟΓΚΩΝ α (TNF- α)

Κρίσιμο στοιχείο της επούλωσης ενός τραύματος αποτελεί η μετάβαση από την φάση της φλεγμονής στην φάση του πολλαπλασιασμού, προκειμένου να πυροδοτηθεί η επούλωση και η ωρίμανση (επανασχεδιασμός) του τραύματος. Τα μακροφάγα κύτταρα είναι σημαντικά για την ενεργοποίηση και λύση της φάσης φλεγμονής κατά την επούλωση του τραύματος. Στην περίπτωση του ΣΔ, τα μακροφάγα επιδεικνύουν έναν διαρκώς φλεγμονώδη φαινότυπο κατά την τελική φάση της επούλωσης ο οποίος χαρακτηρίζεται από την παραγωγή κυτοκινών, όπως ο TNF- α . Στο παρελθόν διάφορες μελέτες έδειξαν πως ένα ελαττωματικό επιγενετικό πρόγραμμα κατευθύνει τα διαβητικά μακροφάγα προς έναν προφλεγμονώδη φαινότυπο, ο οποίος συνεισφέρει σε μια εμμένουσα φλεγμονώδη φάση.

Πρόσφατα, επιστημονικές ομάδες έχουν καταλήξει στο συμπέρασμα ότι τα μακροφάγα του διαβητικού τραύματος εμφανίζουν αλλαγές στην μεθυλίωση των ιστονών η οποία προωθεί έναν προφλεγμονώδη φαινότυπο. Ειδικότερα σε μελέτη της συσχέτισης του TNF-α με τη λειτουργία των μακροφάγων, οι ερευνητές έδειξαν πως μια μεθυλτρανσφεράση των ιστονών και μια απομεθυλάση, οι MLL1 και JMJD3 βρίσκονται ελαττωματικές στα μακροφάγα T2D, προωθούν την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών και εγκαθιστούν μια προφλεγμονώδη αγκύλη ανατροφοδότησης η οποία οδηγεί σε μια ανεξέλεγκτη φλεγμονή. Επιπρόσθετα, ένας συγκαταλύτης της σηματοδότησης TNF-α, η MOF (molecules absent on the first), μια ακετυλοτρανσφεράση των ιστονών, έχει αποδειχθεί πως προωθεί την γονιδιακή μετάφραση NF-κB-μεσολάβησης σε κυτταρικές γραμμές προστατικού καρκίνου και τελικά επηρεάζει αρνητικά την φλεγμονή μακροφαγικής μεσολάβησης κατά την επούλωση τραύματος. Στην ίδια μελέτη βρέθηκε πως τα υψηλά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα των διαβητικών ασθενών επάγουν την πόλωση των μακροφάγων η οποία με τη σειρά της εμποδίζει την μετανάστευση των κερατινοκυττάρων μέσω του TNF-α. [98]

Στα πλαίσια έρευνας της θεραπείας των τραυμάτων διαβητικών επιμυών με ανταγωνιστές του TNF-α παρατηρήθηκε βελτίωση της επουλωτικής διαδικασίας. Τα αποτελέσματά της έδειξαν πως τα ποσοστά των μακροφάγων M1 και τα επίπεδα της έκφρασης του TNF-α ήταν σημαντικά υψηλότερα στην περιτραυματική περιοχή των διαβητικών επιμυών σε σχέση με τους φυσιολογικούς.

Τα μακροφάγα τύπου M1 παράγουν υπερβολικές ποσότητες TNF-α σε σχέση με τα M2. Έδειξαν, έτσι, πως τα υψηλά επίπεδα γλυκόζης προωθούν μεγαλύτερη συγκέντρωση μακροφάγων M1, γεγονός που, με

τη σειρά του, δημιουργεί ένα μικροπεριβάλλον υπερβολικής συγκέντρωσης TNF-α, ο οποίος προκαλεί αυξορρύθμιση της έκφρασης TIMP1 στα κερατινοκύτταρα και αυτό καταλήγει σε ελαττωματική μετανάστευση κερατινοκυττάρων. Οι μηχανισμοί αυτοί ευθύνονται για την ελαττωματική επουλωτική διαδικασία σε συνθήκες διαβήτη.[99]

4.3 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ PARP-1 ΣΤΗΝ ΕΠΟΥΛΩΣΗ

Ένας άλλος σημαντικός μηχανισμός, που εξηγεί την ελαττωματική επούλωση στους διαβητικούς ασθενείς είναι η επίδραση του σακχάρου και της ισχαιμίας στην PARP-1. Πράγματι, η υπεργλυκαιμία από τον διαβήτη και το οξειδωτικό στρες από την ισχαιμία ενεργοποιούν την διφωσφορική πολυαδενοσίνη-ριβόζη πολυμεράση 1 (PARP-1), η οποία είναι ένα πυρηνικό ένζυμο, γνωστό κυρίως για τον ρόλο του στην επισκευή του DNA. Το πολυμερές πολύ-ADP-ριβόζη ανιχνεύεται στην κλίνη του τραύματος και πολλές από τις σχετιζόμενες με αυτό αντιδράσεις, όπως το οξειδωτικό στρες, η έκφραση των φλεγμονωδών κυτοκινών και χημειοκινών, ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός και η μετανάστευση, είναι εξαιρετικά σημαντικές στην διαδικασία της επούλωσης. Η ενεργοποίηση της PARP-1 οδηγεί στον πολυμερισμό της PAR με σημαντικές επιπτώσεις στην επούλωση. Μάλιστα οι αποκλειστές της PARP δεν αποκλείεται να αποτελέσουν μια μελλοντική θεραπευτική γραμμή των διαβητικών τραυμάτων.[100]

4.4 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΚΥΚΛΟΦΟΡΟΥΝΤΩΝ ΕΞΩΣΩΜΑΤΩΝ miR-20b-5p ΣΤΗΝ ΕΠΟΥΛΩΣΗ

Με την αύξηση του παγκόσμιου πληθυσμού και την αύξηση του μέσου όρου ηλικίας, τα ποσοστά του ΣΔ αυξάνουν σημαντικά. Περίπου το 4% των ασθενών με διαβήτη υπολογίζεται να υποφέρουν από διαβητικά έλκη και διαβητικό πόδι. Τα έλκη αυτά μπορούν να δημιουργηθούν από διάφορους λόγους και από τη στιγμή αυτή και μετά αναμένεται να επουλωθούν βραδέως, με υψηλά ποσοστά υποτροπής. Πολλαπλοί ενδογενείς και εξωγενείς παράγοντες έχουν βρεθεί να επηρεάζουν την επούλωση των ελκών αυτών. Η αγγειογένεση είναι μια διαδικασία κλειδί για την αποτελεσματική επούλωση των ελκών και η τα εξωσώματα, απομονωμένα από συγκεκριμένους τύπους κυττάρων έχουν αποδειχθεί ικανά να προωθήσουν την επούλωση αυτή. αν και η ειδική λειτουργία των κυκλοφορούντων εξωσωμάτων, που βρίσκονται στους ΣΔ2 ασθενείς και η επίδρασή τους στην επούλωση παραμένουν αδιευκρίνιστα. [101]

Τα μικροRNA (miRNAs) είναι βραχέα μη κωδικοποιητικά RNA ικανά να ρυθμίζουν μια ευρεία γκάμα βιολογικών διαδικασιών. Τα μικροRNA δύνανται να αλληλεπιδρούν απευθείας με συμπληρωματικές περιοχές της 3' μη-μεταφρασμένης περιοχής των mRNA στόχων, ρυθμίζοντας έτσι το ποσοστό προώθησης της αποδόμησής τους. Επιπρόσθετα της λειτουργίας τους εντός των κυττάρων, τα μικροRNA έχουν αποδειχθεί να εκκρίνονται εξωκυτταρικά στα εξωσώματα, επιτρέποντας την μεταφορά τους σε κοντινά ή απομακρυσμένα κύτταρα, όπου μπορούν να ρυθμίζουν την έκφραση γονιδίων. Πρόσφατη έρευνα έδειξε πως τα εξωσώματα ΣΔ2 ασθενών εκθέτουν υψηλά επίπεδα miR-20b-5p και πως

αυτό το miRNA βλάπτει την δράση της ινσουλίνης εντός του σκελετικού μυός.

Πολύ πρόσφατα αξιολογήθηκε η υπόθεση το κυκλοφορούν εξωσωματικό miR-20b-5p να ρυθμίζει την αγγειογένεση στην διαδικασία επούλωσης του διαβητικού τραύματος. Οι ερευνητές απομόνωσαν έτσι εξωσώματα από ΣΔ2 ασθενείς και υγιείς και μελέτησαν την επίδρασή τους στα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα. Μελέτησαν περαιτέρω τους μοριακούς μηχανισμούς μέσω των οποίων το εξωσωματικό miR-20b-5p επηρεάζεται αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα *in vitro* και *in vivo*.

Για να διερευνήσουν την ικανότητα των διαβητικών εξωσωμάτων να επηρεάσουν την επούλωση, οι ερευνητές δημιούργησαν ολικού πάχους δερματικά τραύματα στην ράχη επιμυών και έκαναν τοπική έκχυση εξωσωμάτων από διαβητικούς και μη ασθενείς. Παρατήρησαν μια σημαντικά καθυστερημένη επούλωση στην ομάδα, στην οποία η έκχυση πραγματοποιήθηκε με διαβητικά εξωσώματα.

Πρώτα μελέτησαν την ικανότητα των HUVECs (Human Umbilical Vein Endothelial Cell, ανθρώπινα ενδοθηλιακά κύτταρα ομφαλικής φλέβας) να προσλαμβάνουν κυκλοφορούντα εξωσώματα *in vitro* επισημαίνοντας τα εξωσώματα με την χρωστική PKH26 και προσθέτοντάς τα σε μέτρια καλλιέργεια HUVEC. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα HUVEC ήταν ικανά να προσλάβουν μη διαβητικά και διαβητικά εξωσώματα εντός δώδεκα ωρών, βασισμένα στην ερυθρά φθορίζουσα χρώση των κυττάρων. Στη συνέχεια μελέτησαν την επίδραση των διαβητικών εξωσωμάτων στην λειτουργία των HUVEC, χρησιμοποιώντας σειρές ενσωμάτωσης CCK-8 και EDU.

Βρέθηκε πως η χρήση διαβητικών εξωσωμάτων στα HUVEC ήταν ικανή να μειώσει σημαντικά τον πολλαπλασιασμό τους με ρυθμό εξαρτώμενο από τη δόση. Ακόμη οι σχετιζόμενες με τον πολλαπλασιασμό πρωτεΐνες Κυκλίνη D1 και 3 (Cyclin D1, D3) βρέθηκαν μειωμένες στα HUVEC, που επεξεργάστηκαν με διαβητικά εξωσώματα. Παρατηρήθηκε επίσης σημαντική μείωση του ποσοστού των κυττάρων, τα οποία εισέρχονται στην φάση S με αντίστοιχη αύξηση της απόπτωσης των HUVEC, όπως και μείωση της έκφρασης Bcl-2 και αύξηση της έκφρασης Bax. Τέλος, διερευνώντας την ικανότητα των διαβητικών εξωσωμάτων να επηρεάσουν την αγγειογένεση των HUVEC, βρέθηκε μια σημαντική μείωση στην δημιουργία σωλήνων.

Όλα αυτά τα ευρήματα συνηγορούν στο γεγονός πως τα εξωσώματα των διαβητικών ασθενών υποβαθμίζουν την επούλωση in vitro.

Σε προηγούμενες μελέτες το miR-20b-5p είχε αποδειχθεί να βρίσκεται υψηλά εκφραζόμενο εντός των εξωσωμάτων των ΣΔ2 ασθενών και αυτό επιβεβαιώθηκε και από την δική τους μελέτη. Σημαντική αύξηση των επιπέδων miR-20b-5p παρατηρήθηκε στα HUVECs, που επεξεργάστηκαν με διαβητικά εξωσώματα. Χρησιμοποιώντας ένα αποκλειστή (miR-20b-5p inhibitor, antagomiR-20b-5p), διερεύνησαν την επίδραση των διαβητικών εξωσωμάτων στην λειτουργία των HUVEC και τα αποτελέσματα ανέδειξαν μια σημαντική πτώση της έκφρασης του miR-20b-5p. Ο πολλαπλασιασμός των κυττάρων αυξήθηκε, όπως και οι πρωτεΐνες Κυκλίνη D1 και 3, αλλά και το ποσοστό HUVEC σε στάδιο S. Ομοίως, η επεξεργασία των HUVEC με antagomiR-20b-5p μείωσε την ικανότητα απόπτωσής τους. Αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν πως τα διαβητικά εξωσώματα είναι πλούσια σε miR-20b-5p, το οποίο ρυθμίζει την λειτουργικότητα των HUVEC. Το miR-20b-5p έχει την ικανότητα να καταστείλει τον πολλαπλασιασμό των HUVEC και να μειώσει την

έκφραση των πρωτεϊνών Κυκλίνη D1 και 3, όπως επίσης και να καταστείλει την αγγειογένεση. Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώνουν την ικανότητα του miR-20b-5p να καταστείλει απευθείας την λειτουργικότητα των HUVEC *in vitro*.

Επιπρόσθετα οι ερευνητές διερεύνησαν τους μοριακούς μηχανισμούς μέσω των οποίων το miR-20b-5p αποκλείει την λειτουργία του HUVEC. Για να πετύχουν αυτό προσπάθησαν να ανακαλύψουν τους στόχους του miR-20b-5p χρησιμοποιώντας miRbase, Targetscan, και miRanda και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το Wnt9b αποτελεί γονίδιο στόχο. Συνολικά 73 γονίδια αναγνωρίστηκαν ως miR-20b-5p στόχοι. Προηγούμενες μελέτες αναφέρουν ότι η αγγειογένεση είναι στενά συνδεδεμένη με το σηματοδοτικό μονοπάτι Wnt/ β -catenin και οι ίδιοι βρήκαν πως το Wnt9b από τα 73 είναι το πιο ισχυρό γονίδιο, το οποίο εμπλέκεται στην miR-20b-5p-διαμεσολάβησης αγγειογένεση. Επιπλέον, ανακάλυψαν πως η υπερέκφραση του miR-20b-5p οδηγεί σε μια καθαρή καταστολή της έκφρασης του Wnt9b. Τελικά, προσπάθησαν να διευκρινίσουν την ικανότητα του miR-20b-5p να καταστείλει την επούλωση του τραύματος *in vivo*, χρησιμοποιώντας επίμυες με τραύματα ολικού πάχους δέρματος στη ράχη, στα οποία έκαναν έκχυση PBS, agomiR-20b-5p ή antagomiR-20b-5p στις μετεγχειρητικές ημέρες 0, 3, 5, 7, 9 και 11. Βρέθηκε πως η επούλωση ήταν σημαντικά υποβαθμισμένη από την τοπική έκχυση agomiR-20b-5p. Η καταστολή του miR-20b-5p προωθεί την επούλωση και το καθιστά πιθανό θεραπευτικό στόχο στους διαβητικούς ασθενείς. [102]

Τα εξωσώματα είναι μικρά κυστίδια, τα οποία εκκρίνονται στην κυκλοφορία από διάφορα κύτταρα και μπορούν να εισέλθουν σε κοντινά ή απομακρυσμένα κύτταρα. Τα μικρά μόρια, που βρίσκονται εντός των εξωσωμάτων, συμπεριλαμβανομένων πρωτεϊνών και νουκλεϊκών οξέων

μπορούν να ρυθμίσουν τις λειτουργίες των κυττάρων υποδοχέων όταν εισέλθουν στο εσωτερικό τους. Τα εξωσώματα έχουν αποδειχθεί να είναι ένα ιδανικό είδος νανοϋλικού, επειδή προστατεύουν το περιεχόμενό τους, όπως τα miRNAs, lncRNAs και πρωτεΐνες, από την αλληλεπίδραση με εξωτερικούς παράγοντες, παραδίδοντας αυτές τις ουσίες σε κύτταρα στόχους, παίζοντας έτσι ένα σημαντικό ρυθμιστικό ρόλο στην παράκρینه και ενδοκρινή επικοινωνία μεταξύ διαφορετικών ιστών ρυθμίζοντας την γονιδιακή έκφραση και λειτουργία των κυττάρων στόχων. Επιπρόσθετα της μεταφοράς miRNAs, τα εξωσώματα αποτελούν μια πολλά υποσχόμενη τάξη μεταφορικών μέσων φαρμάκων, λόγω της ικανότητάς τους να προστατεύουν το φορτίο τους από χημικές και ενζυμικές αποδομήσεις και να διαφεύγουν την αναγνώριση και την ακόλουθη απομάκρυνση από το ανοσοποιητικό σύστημα. Υπάρχουν υψηλά επίπεδα εξωσωμάτων στο αίμα και τα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα, τα οποία είναι σημαντικά για την επούλωση, είναι ικανά να προσλαμβάνουν αυτά τα κυστίδια. Η ικανότητα των κυττάρων αυτών να πολλαπλασιάζονται και να δημιουργούν αγγειογενετικούς σωλήνες είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με την αγγειογένεση στην περιοχή του τραύματος και έτσι η λειτουργικότητά τους είναι απαραίτητη για μια αποτελεσματική επούλωση. Τα εξωσώματα έχουν προηγουμένως βρεθεί να παραμένουν στην περιοχή του τραύματος για έως και τρεις ημέρες.

Τα miRNAs είναι μικρά RNA μόρια, τα οποία δεν κωδικοποιούν πρωτεΐνες αλλά παίζουν έναν ζωτικό ρόλο σε διάφορες ασθένειες, όπως ο καρκίνος και διαδικασίες όπως η ανοσορρύθμιση και η φλεγμονή. Στην κυκλοφορία η διάταξη της έκφρασης του miRNA μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως βιοδείκτης για την κατάσταση συγκεκριμένων ασθενειών, όπως ο καρκίνος και τα καρδιαγγειακά επεισόδια.

Επιπρόσθετα, τα κυκλοφορούντα miRNAs μπορούν να ρυθμίσουν την έκφραση γονιδίων εντός κυττάρων στόχων, όταν εισέλθουν σ' αυτά. Δεδομένου ότι αυτά τα miRNAs κυκλοφορούν στο αίμα, κύτταρα του αγγειακού ενδοθηλίου είναι πιθανό να βρίσκονται ιδιαίτερα εκτεθειμένα σ' αυτά τα μόρια, καθιστώντας τα ευαίσθητα στην ρυθμιστική τους επίδραση. Η διαταραχή της ενδοθηλιακής λειτουργίας είναι το σήμα κατατεθέν του ΣΔ2 και προέρχεται από διάφορους διασταυρούμενους παράγοντες. Το miR-20b-5p είναι μέλος της οικογένειας miR-17, η οποία περιλαμβάνει τα miR-106a-363, miR-17-192, και το miR-106b-25 cluster. Αυτά τα miRNAs είναι γνωστά ότι στοχεύουν στα STAT3 και HIF-1α, ρυθμίζοντας έτσι της έκφραση του VEGF. Ενώ αυτά τα miRNAs είναι γνωστά να σχετίζονται με τον ΣΔ2 και άλλες μεταβολικές παθήσεις, περαιτέρω έρευνες σχετικά με την προέλευση του κυκλοφορούντος εξωσώματος miR-20b-5p χρειάζονται. Έχει αναφερθεί ότι διάφοροι ιστοί, συμπεριλαμβανομένων του λιπώδους ιστού, του μυϊκού ιστού και του μυελού των οστών, παγκρεατικών νησίδων έχουν την ικανότητα να απελευθερώνουν εξωσώματα στην κυκλοφορία. Η λειτουργία των νησίδων του παγκρέατος είναι στενά συνδεδεμένη με την ανάπτυξη ΣΔ και μια πρόσφατη έρευνα αναφέρει ότι εξωσωματικά miRNAs διαφορετικά εκφραζόμενα και απελευθερωμένα στην κυκλοφορία από τα νησίδια σε καταστάσεις βλάβης και στρες.

Επίσης το mi-R-203 δρα ως αποκλειστής της διαδικασίας επιθηλιακής σε μεσεγχυματικής μετάβασης στο διαβητικό τραύμα μέσω στόχευσης της IL-8. Η επιθηλιακή σε μεσεγχυματική μετάβαση διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην επούλωση των διαβητικών τραυμάτων. Το miR-203 βρίσκεται σε μεγάλη συγκέντρωση χαρακτηριστικά στα κερατινοκύτταρα κι έχει αποδειχθεί πως στοχεύει την interleukin 8 (IL-8),

η οποία δρα ως ενεργοποιητής για την διαδικασία μετάβασης από επιθηλιακό σε μεσεγχυματικό στάδιο.

Μελέτες ανέδειξαν επίσης την επίδραση των κυκλοφορούντων miRNAs στην έκφραση των γονιδίων στους ιστούς. Οι ερευνητές απέδειξαν πως η διαδικασία της επούλωσης είναι ιδιαίτερα καθυστερημένη στα διαβητικά τραύματα και τα τελικά προϊόντα της προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (AGEs) και ο υποδοχέας των τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (RAGEs) στον ιστό του τραύματος βρίσκονταν σε υψηλότερη έκφραση στα διαβητικά άτομα. Το miR-203 ήταν αυξημένο ενώ η IL-8. Μέσω πλήρους αποκλεισμού του miR-203 σε κερατινοκύτταρα επεξεργασμένα με AGE, απεδείχθη πως η μειορρύθμιση του miR-203 προωθεί τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και μετανάστευση και διευκόλυνε την διαδικασία EMT. Επιπλέον μελέτη σε κυτταρικές γραμμές έδειξε πως το miR-203 δύναται να στοχεύσει και να αποκλείσει απευθείας την IL-8. Η αυξορρύθμιση του miR-203 στα διαβητικά τραύματα προκαλεί βλάβη στην επούλωση υποβαθμίζοντας την μετάβαση από επιθήλιο σε μεσεγχυμα και κατά συνέπεια ο ειδικός αποκλεισμός του miR-203 μπορεί να προωθήσει την επούλωση μέσω επανενεργοποίησης του γονιδίου στόχου IL-8 και τον καταρράκτη του μονοπατιού IL-8/AKT.[103]

Η αγγειογένεση είναι απαραίτητη για την δημιουργία νέων αιμοφόρων αγγείων ως μέρος της επούλωσης και επιτρέπει σε οξυγόνο και θρεπτικά συστατικά να φθάσουν στην περιοχή του τραύματος, διευκολύνοντας την διαδικασία επισκευής. Η διαταραχή της τοπικής αγγειογένεσης θεωρείται καταλυτική για την ελαττωματική επούλωση. Διάφορα μονοπάτια ρυθμίζουν την αγγειογένεση του αγγειακού ενδοθηλίου με το σηματοδοτικό μονοπάτι Wnt/ β -catenin να είναι μεταξύ των σημαντικότερων.[104]

4.5 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ Wnt7α ΣΤΙΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΕΣ ΑΥΤΟΦΑΓΙΑΣ ΚΑΙ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΟΥΣ ΑΠΑΝΤΗΣΗΣ ΣΕ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ ΥΨΗΛΗΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ

Η αυτοφαγία είναι μια διαδικασία αυτοπεψίας η οποία σχετίζεται με τον ΣΔ και άλλες νόσους και διαδραματίζει έναν αναντικατάστατο ρόλο στην επιβίωση και ομοιόσταση του κυττάρου. Συσσωρευμένες ενδείξεις αναδεικνύουν την αυτοφαγία να είναι εμπλεκόμενη στην ρύθμιση της ανοσολογικής αντίδρασης και της φλεγμονής. Έχει παρατηρηθεί η μειωμένη ενδοθηλιακή έκφραση του Wnt7a, η οποία συνδέεται με την φλεγμονή και την αγγειογένεση.

Στην μελέτη των Wang et al, οι ερευνητές διερεύνησαν την πιθανότητα τα επίπεδα έκφρασης του Wnt7a στο δέρμα να σχετίζονται με το περιβάλλον υπεργλυκαιμίας. Βασίστηκαν σε βιοψίες από το δέρμα φυσιολογικών και streptozotocin (STZ)-induced type 2 επιμυών. Η έκφραση του Wnt7a παρουσίασε σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων. Τα άτομα της διαβητικής ομάδας εμφάνισαν >60% μείωση της έκφρασης του Wnt7a σε σχέση με τα φυσιολογικά. Αυτή η μειορρύθμιση των επιπέδων του Wnt7a στο διαβητικό δέρμα αποτέλεσε το έναυσμα για να μελετηθεί ο ρόλος του βαθύτερα.

Υπάρχουν ευρείες ενδείξεις, που αποδεικνύουν ότι το σηματοδοτικό μονοπάτι Wnt7a και η αυτοφαγία αλληλορυθμίζονται αρνητικά. Συνολικά τα αποτελέσματα της έρευνάς του απέδειξαν ότι ενισχυμένη έκφραση του Wnt7a εντός περιβάλλοντος φυσιολογικής γλυκόζης, ή η επιπλέον προσθήκη ανασυνδυασμένης Wnt7 πρωτεΐνης ρυθμίζει αρνητικά την αυτοφαγία. Το Wnt7a αναστρέφει την παραγωγή TNF-α που επάγουν τα υψηλά επίπεδα γλυκόζης και την TNF-α σχετιζόμενη σηματοδότηση

TLR4. Η δράση αυτή του Wnt7a επαληθεύτηκε από τις μελέτες των Wang et al σε κύτταρα εκτεθειμένα σε περιβάλλον φυσιολογικής ή υψηλής γλυκόζης (5 mM glucose ή 25 mM) με ή χωρίς δυο συγκεντρώσεις (10 και 20 ng/ml) Wnt7a. Η υψηλή έκφραση του TLR4 επαγόταν από τα υψηλά επίπεδα γλυκόζης, σε σχέση με την φυσιολογική ομάδα και η διαφορά αυτή μπορούσε να καταργηθεί μετά από χορήγηση Wnt7a. Επιπρόσθετα, η δράση του p62, ένας δείκτης, ο οποίος ρυθμίζει την επιδιορθωτική φλεγμονώδη αντίδραση σε σχέση με το μονοπάτι TLR4, ήταν δραματικά αυξημένη υπό την επίδραση της υψηλής συγκέντρωσης γλυκόζης, ενώ ταυτόχρονα μειορρυθμιζε την έκφραση του p62. Τα αποτελέσματα αυτής της έρευνας επιβεβαιώνουν όλα πως το Wnt7a μπορεί να περιορίσει την υπερβολική αυτοφαγία και την φλεγμονώδη αντίδραση, που επάγονται από την υψηλή συγκέντρωση γλυκόζης.[105]

Ο ΣΔ έχει αποδειχθεί πως επηρεάζει τη ρύθμιση της μετανάστευσης και διαφοροποίησης των δερματικών ή ανοσοποιητικών κυττάρων, προκαλεί υψηλότερη φλεγμονώδη αντίδραση και οξειδωτικό στρες και τελικά καθυστερημένη διαδικασία επούλωσης. Η χρόνια υπεργλυκαιμία έχει βρεθεί να σχετίζεται με τα κερατινικόκυτταρα, το βασικό συστατικό των εξωτερικών στρωμάτων του δέρματος όσον αφορά στον πολλαπλασιασμό, την απόπτωση και μετανάστευση. Η αυτοφαγία έχει αναφερθεί στον ΣΔ και στις επιπλοκές του, όπως οι καρδιακές παθήσεις και η νεφρική ανεπάρκεια. Μπορεί επίσης να διεγείρει την έκφραση χημειοτακτικών κυττοκινών των ουδετερόφιλων, αυξάνει την αντίδραση στο οξειδωτικό στρες και πυροδοτεί την φλεγμονή. Υπάρχουν ενδείξεις που καταδεικνύουν τον δυνητικό ρόλο του Wnt7a όσον αφορά στην πρόληψη της φλεγμονώδους βλάβης του χόνδρου, στην προώθηση της νευρογένεσης και της επισκευής του σκελετικού μυός.

Σωρεία ενδείξεων υποδεικνύουν πως οι συνθήκες διαβητικής υπεργλυκαιμίας σχετίζονται με αυξημένη αυτοφαγία σε διάφορες ασθένειες, ωστόσο, υπάρχουν ακόμη αμφιλεγόμενες απόψεις γι αυτή την σχέση. Η αυτοφαγία έχει αποδειχθεί να ρυθμίζει αρνητικά την σηματοδότηση Wnt και Wnt/ β -catenin λειτουργεί ως αρνητικός ρυθμιστής της αυτοφαγίας, που προκαλείται από στρες. Οι Wang et al. ανακάλυψαν πως η PAD4 υπερεκφράζεται στον διαβήτη και η επαγωγή της NETωσης μπορεί να αναδειχθεί σε ζωικά μοντέλα διαβητικών ελκών. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός πως η καταστολή της NETωσης από αποκλεισμό της PAD4 ή διάσπαση των NETs με DNάση-1 επιταχύνει την επούλωση τραύματος. [106] Οι μοριακοί μηχανισμοί της δυσρρύθμισης της αυτοφαγίας στον ΣΔ είναι σύνθετοι και επηρεάζουν την ρύθμιση του φλεγμονωσώματος NLRP 3 στην εγγενή ανοσολογική αντίδραση. Η ενεργοποίηση της αυτοφαγίας καταστέλλει την ενεργοποίηση του φλεγμονωσώματος NLRP 3 (nucleotide – binding domain and leucine- rich repeat protein), προωθεί την έκφραση της LC3 και bap. Το NLRP 3, ένα πρωτεϊνικό σύμπλεγμα που περιέχει κασπάση-1, ρυθμίζει την απελευθέρωση προ-φλεγμονωδών κυτοκινών, όπως η IL-2 και σχετίζεται με τη αυτοφαγία σε πολλές μελέτες. Η ενεργοποίηση του φλεγμονωσώματος NLRP 3 inflammasome συμβάλλει στην καθυστερημένη επούλωση του τραύματος με παρατεταμένη έκφραση του NLRP 3, της κασπάσης-1, της IL-1 β και μειωμένο χρόνο επούλωσης όταν καταστέλλεται. Η ενεργοποίηση του NLRP 3 διαδραματίζει έναν σημαντικό ρόλο στην υπερ-φλεγμονή του διαβητικού τραύματος και στην αλλαγή πόλωσης των μακροφάγων. Η υπερβολική παραγωγή IL- β είναι στενά συνδεδεμένη με την χρόνια διαβητική φλεγμονή.

Η υπεργλυκαιμία προκαλεί δραστηριότητες των TNF- α και TLR4 σηματοδοτικών μονοπατιών διαμέσου αύξησης του οξειδωτικού στρες

και προηγούμενες μελέτες αναφέρουν την σύνδεση μεταξύ TNF-α και TLR4 σε κερατινοκύτταρα η οποία προκαλείται από τα υψηλά επίπεδα γλυκόζης.

Ο πυρηνικός παράγοντας κB (NF-κB), ένα μέλος του μεταφραστικού παράγοντα είναι απαραίτητος για την ενεργοποίηση του σωματίου φλεγμονής NLRP 3. Επάγει επίσης το NLRP 3 και άλλες φλεγμονώδεις κυτοκίνες, όπως η IL-1β. Το P62 είναι ένα πολυλειτουργικό δικτυόπλεγμα, το οποίο στρατολογείται από τη μιτοχονδριακή βλάβη και απελευθερώνει σήματα ενεργοποίησης του φλεγμονοσώματος NLRP 3. Τα υψηλά επίπεδα έκφρασης του P62 υποδεικνύουν ισχυρότερη αυτοφαγική δράση και αντανakλά την ενεργοποίηση της σηματοδότησης NF-κB. [106]

4.6 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΠΡΩΤΕΙΝΩΝ LC3

Οι LC3 (microtubule – associated protein 1A/1B – light chain 3) πρωτεΐνες είναι διαλυτές πρωτεΐνες, που βρίσκονται σε όλους τους ιστούς των θηλαστικών και εμφανίζουν δύο ισομορφές, την LC-3I και LC-3II.[41,42] Η LC-3II συμμετέχει στον σχηματισμό του αυτοφαγοσώματος από το φαγοφόρο και βρίσκεται και στις δύο στιβάδες της μεμβράνης του, εσωτερική και εξωτερική. Μετά τον σχηματισμό του αυτοφαγοσώματος, η LC-3II, στην εξωτερική στιβάδα της μεμβράνης του, απελευθερώνεται στο κυτταρόπλασμα, ενώ η LC-3I, που βρίσκεται στην εσωτερική στιβάδα της μεμβράνης αποδομείται από τις υδρολάσες του λυσοσώματος. Όντας στην μεμβράνη των αυτοφαγοσωμάτων, η LC3-II αποτελεί δείκτη της αυτοφαγικής διαδικασίας. Κατά την επαγωγή

της αυτοφαγίας δημιουργείται συσσώρευση των LC3A-II και LC3B-II, οι οποίες αποτελούν δείκτες αυτοφαγίας.[107]

4.7 Η Nrf2 ΔΙΑΔΡΟΜΗ ΣΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣΗΣ ΚΑΙ Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ 2 ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΕΤΑΙ ΜΕ ΤΟΝ ΕΡΥΘΡΟΕΙΔΗ 2 ΠΥΡΗΝΙΚΟ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ

4.7.α. Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΠΥΡΗΝΙΚΟΥ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ Nrf2 ΣΤΗΝ ΕΠΟΥΛΩΣΗ

Το οξειδωτικό στρες και η φλεγμονή είναι αλληλοεξαρτώμενες καταστάσεις, και σταθερό χαρακτηριστικό της νεφρικής νόσου, οξείας και χρόνιας. Είναι γνωστό ότι με τον όρο «οξειδωτικό στρες» εννοούμε την κατάσταση στην οποία η παραγωγή των ελεύθερων ριζών, υπερβαίνει την ικανότητα του αντιοξειδωτικού συστήματος να τις εξουδετερώσει. Στη νεφρική βλάβη υπάρχουν και οι δύο αυτές διαταραχές, δηλαδή και αυξημένη παραγωγή ελεύθερων ριζών αλλά και ανεπάρκεια του αντιοξειδωτικού συστήματος.

Ο πυρηνικός παράγοντας Nrf2 (nuclear factor-erythroid-2-related factor 2), ελέγχει τη βασική δραστηριότητα και τη συνδυασμένη επαγωγή 200 περίπου γονιδίων μεταξύ των οποίων περιλαμβάνονται αντιοξειδωτικά και φάσης 2 αποτοξίνωσης ένζυμα και σχετιζόμενες πρωτεΐνες όπως η καταλάση, υπεροξειδική δισμουτάση, οξυγενάση της αίμης, υπεροξειδάση της γλουταθειόνης, θειορεδοξίνη, κα.). Υπό κανονικές συνθήκες ο Nrf2 βρίσκεται ανενεργός στο κυτταρόπλασμα συνδεδεμένος

με την πρωτεΐνη Keap 1 (Kelchlike ECH-associated protein 1, Keap1) η οποία προάγει την αποδόμησή του στα πρωτεοσώματα. [108]

4.7.β. ΤΟ ΣΥΣΤΗΜΑ Nrf 2-Keap 1

Ο Nrf2 είναι ένας μεταγραφικός παράγοντας της οικογένειας των μεταγραφικών παραγόντων που αναφέρονται ως «φερμουάρ» λευκίνης (basic region leucine zipper transcription factors, bZIP). Η ονομασία αυτή προέρχεται από το γεγονός ότι στην α-έλικα του τμήματος που συνδέεται με το DNA (DNA binding domain) υπάρχει μία λευκίνη ανά 7 αμινοξέα, η οποία, όταν βρεθεί απέναντι με μία άλλη παρόμοια έλικα, σχηματίζει διμερές, στο οποίο τα μόρια της λευκίνης των δύο ελίκων αντιδρούν μεταξύ τους παρόμοια με τα δόντια φερμουάρ. Στα θηλαστικά η υποομάδα CNC της κατηγορίας των bZIP μεταγραφικών παραγόντων, που σχηματίζουν ετεροδιμερή περιλαμβάνει 6 μόρια. Από αυτά, τα 4 έχουν μεγάλη δομική ομοιότητα που διατηρείται κατά την βιολογική εξέλιξη (p45-NFE236, Nrf137, Nrf238 και Nrf339) και δύο έχουν μικρότερη δομική ομοιότητα (Bach140 και Bach241). Η έκφραση του p45-NFE2 περιορίζεται στα ερυθρά αιμοσφαίρια, του Nrf3 στον πλακούντα και στο ήπαρ, ενώ οι παράγοντες Nrf1 και Nrf2 εκφράζονται σε όλα τα κύτταρα. Τα πειραματόζωα με έλλειψη p45-NFE2 εμφανίζουν βαρύτατη διαταραχή της παραγωγής αιμοπεταλίων από τα μεγακαρυοκύτταρα. Παρά την ίδια τοπογραφική έκφρασή τους οι παράγοντες Nrf1 και Nrf2 έχουν τελείως διαφορετική λειτουργία. Τα πειραματόζωα με έλλειψη Nrf1 πεθαίνουν κατά την εμβρυϊκή ζωή, ενώ τα πειραματόζωα, στα οποία έχει αποκλεισθεί η μεταγραφή της

πρωτεΐνης Nrf1 που δρα ειδικά στο ήπαρ, εμφανίζουν σοβαρού βαθμού στεάτωση και ηπατώματα. Οι Venugopal et al.[109] και Itoh και et al.[110], έδειξαν ότι από την υποομάδα αυτή το γονίδιο Nrf2 έχει ως αποκλειστική λειτουργία την επαγωγή της μεταγραφής των γονιδίων που παράγουν πρωτεΐνες, οι οποίες συμμετέχουν στην προστατευτική διεργασία του κυττάρου έναντι του οξειδωτικού στρες και της βλαπτικής επίδρασης ξеноβιοτικών παραγόντων.. Πειραματικές μελέτες έδειξαν ότι ο Nrf2 εντοπίζεται πρωτογενώς στον πυρήνα πολλών κυτταρικών πληθυσμών, συμπεριλαμβανομένων και των ανθρωπίνων ενδοθηλιακών κυττάρων και όχι στο κυτταρόπλασμα [111] υποδηλώνοντας ότι η αύξηση της μεταγραφικής ικανότητας της σε συνθήκες στρες είναι αποτέλεσμα μη αποδόμησής του στον πυρήνα.

4.7.γ. ΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΜΕΤΑΓΡΑΦΗΣ NF-kB και Nrf 2

Ο παράγοντας μεταγραφής NF-kB (Nuclear Factor k-light-chain enhancer of activated B cells, πυρηνικός παράγοντας ενισχυτής της κ-ελαφριάς αλυσίδας των ενεργοποιημένων B κυττάρων) είναι ένα σύμπλεγμα πρωτεϊνών που υπάρχει σε όλα τα κύτταρα και ελέγχει την μεταγραφή πολλών γονιδίων ως πρώτη απάντηση του κυττάρου σε μια ποικιλία ερεθισμάτων, μεταξύ των οποίων περιλαμβάνονται κυτταροκίνες, παθογόνοι μικροοργανισμοί και γενικά καταστάσεις αυξημένου στρες. Ανήκει στους βασικούς μεταγραφικούς παράγοντες που δρουν ταχέως (rapid-acting primary transcription factors) γιατί δεν απαιτείται εξ αρχής σύνθεσή τους, δεδομένου ότι βρίσκονται ήδη στο κυτταρόπλασμα σε ανενεργή μορφή.

Οι πρωτεΐνες της οικογένειας NF-κB, που είναι πέντε στον άνθρωπο, συνδέονται με το DNA (DNA-binding domain) και με την ανασταλτική πρωτεΐνη IκB (nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells inhibitor, πυρηνικός παράγοντας ενισχυτής του γονιδίου του κ ελαφρού πολυπεπτιδίου στα B κύτταρα αναστολέα) και σχηματίζουν ομο- και ετεροδιμερή, με τα άλλα μέλη της οικογένειας. Ο ΣΔ προκαλεί την πόλωση ελαττωματικών μακροφάγων M2, μειώνοντας την έκφραση TGF-β1 από τα σκελετικά βλαστικά κύτταρα. Τα δεδομένα πρόσφατων μελετών υποδεικνύουν έναν μηχανισμό, που εξηγεί την ελαττωματική επούλωση στον ΣΔ και αποδεικνύουν πως ο ΣΔ επάγει την υπερενεργοποίηση του NF-κB στα σκελετικά βλαστικά κύτταρα, διακόπτοντας την ικανότητά τους να ρυθμίσουν την πόλωση M2 και να λύσουν την φλεγμονή. [112,113]

Πειράματα *In vitro* σε μακροφάγα επιμυών έδειξαν πως η θεραπεία της υπεργλυκαιμίας καταστέλλει την ενεργοποίηση του Nrf 2, καταλήγοντας σε οξειδωτικό στρες με μειωμένη έκφραση αντιοξειδωτικών γονιδίων όπως η καταλάση, υπεροξειδική δισμουτάση, οξυγενάση της αίμης, υπεροξειδάση της γλουταθειόνης, θειορεδοξίνη, ταυτόχρονα με αυξημένη έκκριση προφλεγμονωδών κυτοκινών, συμπεριλαμβανομένων της IL-1β, IL-6, και της χυμοκίνης MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1).

Η MCP-1 ανακαλύφθηκε το 1989 και αναγνωρίστηκε ο ρόλος της στις νεφροπάθειες και ειδικές νεφρικές βλάβες, επιπλοκές του διαβήτη. Η ρύθμισή της επιτυγχάνεται μέσω του μεταγραφικού παράγοντα NF-κB(nuclear factor-κB) συμπεράσματά τους ήταν πως η ενεργοποίηση του Nrf2 επιταχύνει την ελαττωματική επούλωση βελτιώνοντας το οξειδωτικό στρες και την φλεγμονή, που επάγει ο διαβήτης. [113]

4.7.δ. ΑΠΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ Nrf2-Keap1

Μελέτες σε πειραματόζωα με γενετική έλλειψη Keap1 έδειξαν ότι η ανεξέλεγκτη ενεργοποίηση του παράγοντα Nrf2 δεν είναι επωφελής για το κύτταρο. Πρόσφατα, μάλιστα, η παρατεταμένη, μεταγραφική δραστηριότητα του Nrf2, συσχετίστηκε με νεοπλασματική μετάλλαξη του κυττάρου. Συμπερασματικά, είναι ζωτικής σημασίας για το κύτταρο η ανάπτυξη ενός μηχανισμού επαναφοράς του συστήματος στην πρότερη της ενεργοποίησής του κατάσταση.

Η επαναφορά των επιπέδων του Nrf2 σε εκείνα πριν από την ενεργοποίηση του συστήματος επιτυγχάνεται με την αποδόμησή του τόσο στον πυρήνα, όσο και στο κυτταρόπλασμα. Όσο, δηλαδή, αυξάνονται τα επίπεδα του Nrf2, τόσο αυξάνεται και η αποδόμησή του, διατηρώντας μια δυναμική ισορροπία μεταξύ της αύξησης των επιπέδων του Nrf2 και αύξησης της αποδόμησής του. Το κύτταρο, σε τελική ανάλυση έχει αναπτύξει ένα μηχανισμό αυτορρύθμισης των επιπέδων του Nrf2 κατά τον οποίο η αύξηση των επιπέδων του στον πυρήνα προκαλεί και την ανάλογη αύξηση του παράγοντα που προάγει την αποδόμησή του (Keap1). Ο πυρηνικός παράγοντας που σχετίζεται με τον ερυθροειδή 2, αλλιώς γνωστός ως Nrf2, είναι ένας αναδυόμενος ρυθμιστής της κυτταρικής αντοχής στα οξειδωτικά.

Το Nrf2 έχει καθοριστικό ρόλο στη διατήρηση της κυτταρικής ομοιόστασης οξειδοαναγωγής μέσω της ρύθμισης της βιοσύνθεσης, της χρήσης και της αναγέννησης της γλουταθειόνης, της θειορεδοξίνης και του NADPH και τον έλεγχο της παραγωγής δραστικών ειδών οξυγόνου από μιτοχόνδρια και NADPH οξειδάση. Υπό ομοιοστατικές συνθήκες, το

Nrf2 επηρεάζει το δυναμικό της μεμβράνης των μιτοχονδρίων, την οξείδωση των λιπαρών οξέων, τη διαθεσιμότητα υποστρωμάτων (NADH και FADH₂ / succinate) για αναπνοή και σύνθεση ATP. Το Nrf2 έχει έναν κρίσιμο ρόλο στη διατήρηση της κυτταρικής ομοιόστασης οξειδοαναγωγής. Επηρεάζει το δυναμικό μιτοχονδριακής μεμβράνης και τη σύνθεση ATP, την οξείδωση των μιτοχονδριακών λιπαρών οξέων, υποστηρίζει τη δομική και λειτουργική ακεραιότητα των μιτοχονδρίων. Οι ενεργοποιητές Nrf2 έχουν ευεργετικά αποτελέσματα όταν διαταράσσεται η λειτουργία των μιτοχονδρίων. [114]

4.8 Η ΑΥΞΗΣΗ ΤΩΝ ΤΑ-ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΠΟΥ ΕΛΚΥΟΥΝ ΧΗΜΕΙΟΚΙΝΕΣ, CTACK/CCL27 ΣΕ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ ΥΨΗΛΗΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ

Μελέτες σε διαβητικά τραύματα έδειξαν πως η αδυναμία επούλωσης τους οφείλεται σε διάφορους πολλαπλούς παράγοντες, όπως για παράδειγμα η ανεπάρκεια αυξητικού παράγοντα, η κυτταρική δυσλειτουργία και η μικροαγγειοπάθεια, η οποία καταλήγει στην πρόοδο της αθηροσκλήρωσης και την πάχυνση της βασικής μεμβράνης των τριχοειδών αγγείων. Η αγγειοπάθεια αυτή προκαλεί υποάρδευση των ιστών, στένωση ή απόφραξη των αιμοφόρων αγγείων και τελικά ισχαιμία. Κατά την φυσιολογική επούλωση, προγονικά κύτταρα, όπως τα μεσεγχυματικά βλαστικά κύτταρα του μυελού των οστών στο αγγειακό ενδοθήλιο, μεταναστεύουν από τον μυελό και εισέρχονται στην κυκλοφορία προτού φθάσουν στην περιοχή του τραύματος και συμμετέχουν στην διαδικασία της νεοαγγειογένεσης και της επισκευής

των ιστών. Αυτή ωστόσο η αλληλουχία γεγονότων δε συμβαίνει στους διαβητικούς ασθενείς, γιατί τα προγονικά κύτταρα δεν έχουν τη δυνατότητα να μεταναστεύσουν από τον μυελό στο τραύμα λόγω των παθολογικών βλαβών των αγγείων.[115]

Η αλληλεπίδραση χημειοκίνης – υποδοχέα χημειοκίνης διαδραματίζει έναν κομβικό ρόλο στην μετανάστευση των μεσεγχυματικών βλαστικών κυττάρων κατά την διαδικασία της φυσιολογικής επούλωσης. Στην τελευταία δε, διάφοροι τύποι κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των προγονικών κυττάρων, στρατολογούνται στην περιοχή του τραύματος, λόγω απελευθέρωσης φλεγμονωδών κυτοκινών από το ίδιο το τραύμα. Ειδικότερα, τα T-κύτταρα που ελκύουν χημειοκίνες (CTACK/CCL27) εκφράζονται σταθερά στο φυσιολογικό δέρμα και είναι αυξορρυθμισμένα στις τραυματικές περιοχές. Στην αύξηση αυτών των κυττάρων οφείλεται η ελαττωματική επούλωση του διαβητικού τραύματος. Επιπλέον, η παρατεταμένη φλεγμονή κατά την επούλωση σε έδαφος διαβήτη μπορεί να οφείλεται στα αυξημένα επίπεδα TNF-α, ο οποίος είναι ένας κύριος ρυθμιστής που πυροδοτεί την αύξηση των επιπέδων των CTACK/CCL27 στα κερατινοκύτταρα. Έρευνες σε ζωικά και ανθρώπινα πειραματικά μοντέλα αναφέρουν ότι τα βλαστικά κύτταρα δεν απελευθερώνονται από τον μυελό των οστών στους διαβητικούς ασθενείς. Αυτή η μη απελευθέρωση, αποτελεί ιδιαίτερα σημαντικό παράγοντα φτωχής επούλωσης καθώς οι θεμελιώδεις διαδικασίες της επούλωσης συμπεριλαμβανομένων του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, της μετανάστευσης, της νεοαγγείωσης και της δημιουργίας μεσεγχύματος, βασίζονται στην συμμετοχή των προγονικών κυττάρων, τα οποία απελευθερώνονται από τον μυελό των οστών. Τα βλαστικά κύτταρα πυροδοτούν την ιστική αναγέννηση, λόγω της ικανότητας

διαφοροποίησης τους και συμμετέχουν στις διαδικασίες επικοινωνίας εντός του ανοσοποιητικού συστήματος.

Τα πρόδρομα κύτταρα, που στρατολογούνται από τις κυτοκίνες, διαδραματίζουν έναν ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο στην επούλωση ενός τραύματος. Τα προερχόμενα από τον μυελό των οστών βλαστικά κύτταρα μεταναστεύουν στην περιοχή του τραύματος με σκοπό να ρυθμίσουν την μετανάστευση των κερατινοκυττάρων στο δέρμα και την επιδερμίδα κατά την φλεγμονώδη φάση της επούλωσης. Μελέτες μεταμόσχευσης βλαστικών κυττάρων απευθείας στην επιδερμίδα ανέδειξαν την ικανότητά τους να συμβάλλουν σημαντικά στη μετανάστευση κερατινοκυττάρων στην περιοχή του τραύματος. Είναι ακριβώς αυτή η αδυναμία καθοδήγησης των προδρόμων κυττάρων που προέρχονται από τον μυελό των οστών που θεωρείται η αιτία μιας πτωχής επούλωσης. Η κατεύθυνση των προδρόμων κυττάρων από το αίμα στο τραύμα πραγματοποιείται με διαμεσολάβηση κερατινοκυττάρων, τα οποία εκκρίνουν αποκλειστικά CTACK/CCL27. Η αύξηση των επιπέδων CTACK/CCL27 στα κερατινοκύτταρα, η οποία πυροδοτείται από τον TNF-α καταστέλλεται σε περιβάλλον υψηλής γλυκόζης. Η δε καθοδήγηση των λεμφοκυττάρων T που επάγεται από τα CTACK/CCL27 εξαρτάται από την έκφραση του υποδοχέα χυμοκίνης CCR10.[116]

Τα ινοκύτταρα (ινοβλάστες) είναι μεσεγχυματικά, μυελογενή κυκλοφορούντα πρόδρομα κύτταρα, τα οποία μεταναστεύουν στο τραύμα και συμβάλλουν στην επούλωση, υιοθετώντας έναν μυοϊνοβλαστικό φαινότυπο και παράγοντας στοιχεία της εξωκυττάριας ουσίας και αυξητικούς παράγοντες. Εντούτοις, τα ινοκύτταρα εμφανίζουν

συγκεκριμένες μεταναστευτικές, μεταβολικές και λειτουργικές μεταβολές στον σακχαρώδη διαβήτη. [117]

4.9 ΔΥΣΡΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΣΗΣ ΤΩΝ ΒΛΑΣΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΣΕ ΜΑΚΡΟΦΑΓΑ

Τα μονοκύτταρα/ μακροφάγα, που προέρχονται από τα αιμοποιητικά βλαστικά κύτταρα (στελεχιαία κύτταρα, βλαστοκύτταρα, HSCs) αντιπροσωπεύουν τον πολυπληθέστερο τύπο φλεγμονωδών κυττάρων καθ' όλα τα στάδια της επούλωσης τραύματος. Τα μακροφάγα μονοκυτταρικής προέλευσης δύνανται να πολωθούν είτε σε M1 κλασσικά ενεργοποιημένα) είτε σε M2 (εναλλακτικά ενεργοποιημένα) υποτύπους παρουσία ειδικών σημάτων όταν στρατολογούνται σε περιφερικούς ιστούς και τραύματα . Γενικά τα M1 μακροφάγα χαρακτηρίζονται από την προ-φλεγμονώδη λειτουργία τους, ενώ τα M2 επάγουν κυρίως την αγγειογένεση και την ωρίμανση (ανασχεδιασμό) του τραύματος στις πρώιμες φάσεις της επούλωσης, όπως και ελαττώνουν την φλεγμονή στις τελικές φάσεις της.

Τα διαβητικά τραύματα χαρακτηρίζονται από υπερβολική και παρατεταμένη φλεγμονή λόγω της επικρατούσας παρουσίας μακροφάγων M1. Ο μηχανισμός, ωστόσο, που την προκαλεί δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως. Επιγενετικές τροποποιήσεις, συμπεριλαμβανομένων της μεθυλίωσης του DNA, την τροποποίηση των ιστονών και μικρών μη κωδικοποιητικών RNAs, είναι απαραίτητες για την διατήρηση της ορθής γενεαλογικής δέσμευσης και αυτό-ανανέωσης

των HSCs. Μια πρόσφατη μελέτη υποδήλωσε πως ο ΣΔ2 μειώνει τον δείκτη καταστολής της ιστονικής μεθυλίωσης H3K27me3 στον υποκινητή του γονιδίου της *IL-12* στους προγόνους του μυελού των οστών και αυτή η επιγενετική υπογραφή μεταβιβάζεται στα τελικώς διαφοροποιημένα μακροφάγα του διαβητικού τραύματος.

Επιπρόσθετα, έχει αποδειχθεί πως ο μηχανισμός μέσω του οποίου η υπερχοληστερολαιμία αυξάνει την επίπτωση του καρκίνου περιλαμβάνει έναν αυτόνομο μηχανισμό HSC. Τα ευρήματα αυτά οδηγούν στο συμπέρασμα πως ο ΣΔ2 μπορεί επιγενετικά να προ-προγραμματίσει τα HSCs έτσι ώστε να μειώσουν την διαφοροποίησή τους σε μονοκύτταρα και να αυξήσουν την πόλωσή τους σε M1 μακροφάγα και τελικά να επηρεάσουν αρνητικά την επούλωση του τραύματος.

Η αντίσταση στην ινσουλίνη και η συνεπακόλουθη υπερινσουλιναίμία είναι κομβικής σημασίας στον ΣΔ2. Το οξειδωτικό στρες, που επάγει η υπερινσουλιναίμία προκαλεί βλάβη στην λειτουργία των βλαστικών και προγονικών κυττάρων και κατά συνέπεια υποβαθμίζει την διαφοροποίησή τους.[118]

4.10 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΜΕΘΥΛΤΡΑΝΣΦΕΡΑΣΗΣ MLL1 ΣΤΗΝ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΕΠΟΥΛΩΣΗ

Τα διαβητικά τραύματα αποτυγχάνουν να προοδεύσουν στα στάδια της επούλωσης λόγω της δυσρρύθμισης της φλεγμονής, η οποία συμβαίνει κατά την φλεγμονώδη φάση της επούλωσης. Στην φυσιολογική

διαδικασία της επούλωσης, η έγκαιρη εγγενής φλεγμονώδης αντίδραση είναι κρίσιμη για την εγκατάσταση του καταρράκτη επούλωσης. Κατά το πρώτο μέρος της φλεγμονώδους φάσης, ο φαινότυπος των μακροφάγων είναι φλεγμονώδης και αυτά απελευθερώνουν κυττοκίνες φλεγμονής και διαμεσολαβητές, στρατολογούν πρόσθετα λευκοκύτταρα και προωθούν την καταστροφή ιστών και μικροοργανισμών. Στην συνέχεια, σε φυσιολογικές συνθήκες, τα μακροφάγα υφίστανται μια μεταβολή φαινοτύπου και εκκρίνουν αντι-φλεγμονώδεις διαμεσολαβητές και αυξητικούς παράγοντες με σκοπό την επισκευή των ιστών και την λύση του τραύματος. Προηγούμενες μελέτες έχουν αποδείξει ότι αυτή η πρώιμη κρίσιμη φλεγμονώδης αντίδραση, που διαμεσολαβείται από τα μακροφάγα είναι υποβαθμισμένη στα διαβητικά τραύματα. Επιπρόσθετα, η μετάβαση από τον προφλεγμονώδη στον αντιφλεγμονώδη φαινότυπο των μακροφάγων είναι υποβαθμισμένη ε πολλαπλά μοντέλα διαβήτη ενώ ενισχύεται ένας εμμένων υπερ-φλεγμονώδης φαινότυπος.

Η σταδιακή μετάβαση της μακροφαγικής αντίδρασης από προφλεγμονώδη σε αντιφλεγμονώδη είναι βασικό συστατικό της φυσιολογικής επούλωσης και απαραίτητη για ένα αποτελεσματικό κλείσιμο του τραύματος. Σωρεία ενδείξεων υποδεικνύουν ότι η έκφραση γονιδίων επηρεάζει τους φαινοτύπους των ανοσοκυττάρων. Το σύμπλοκο πρωτεϊνών μικτής γραμμής λευχαιμίας (Mixed-lineage leukemia 1, MLL1) είναι μια μεθυλ-τρανφεράση των ιστονών με τοποειδικότητα για την λυσίνη 4 στην ιστόνη H3 (H3K4). Η τρι-μεθυλίωση της H3K4 (H3K4me3) των υποκινητήριων περιοχών των γονιδίων σχετίζεται άμεσα με την ενεργή έκφρασή τους. Στα θηλαστικά η H3K4me3 ρυθμίζεται από την οικογένεια ενζύμων SET1-MLL. Ο ρόλος της MLL1 στην ογκογένεση έχει επαρκώς μελετηθεί. Η λειτουργία της

MLL1 στη φυσιολογία της επούλωσης και της ανοσοποίησης δεν έχει αποσαφηνιστεί, έχει όμως αποδειχθεί ότι στρατολογείται από τον πυρηνικό παράγοντα-κΒ (NF-κΒ) στους υποκινητές του tumour necrosis factor-α (TNF-α) και της μεταλλο-πρωτεϊνάσης-9 (matrix metalloproteinase-9), υποδηλώνοντας κάποιο ρόλο της στην σηματοδότηση NF-κΒ–διαμεσολάβησης. Η έκφραση της MLL1 στα ανθρώπινα μακροφάγα, που προέρχονται από μονοκύτταρα επηρεάζει την μετάφραση των γονιδίων φλεγμονής. Το μονοπάτι NF-κΒ είναι κρίσιμο για την μετάφραση των γονιδίων της φλεγμονής στα μακροφάγα του τραύματος κι έτσι ο ανασχεδιασμός της χρωματίνης, που εξαρτάται από MLL1 επηρεάζει την φλεγμονή μακροφαγικής διαμεσολάβησης της επούλωσης. Αποδεικνύεται, έτσι, η μειωμένη φλεγμονώδης αντίδραση στον διαβήτη, η οποία σχετίζεται με χαμηλά επίπεδα MLL1, H3K4me3, και παραγωγής κυττοκινών φλεγμονής.[119]

4.11 ΟΙ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΜΕΝΟΙ ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ ΤΩΝ ΠΟΛΛΑΠΛΑΣΙΑΣΤΩΝ ΤΩΝ ΥΠΕΡΟΞΥΣΩΜΑΤΩΝ – PPARs

Πολλές μελέτες έχουν εστιάσει στους θετικούς ρυθμιστές της φλεγμονής σε περιβάλλον διαβήτη, με την υπεργλυκαιμία, την υπερλιπιδαιμία και τα σχετιζόμενα με την βλάβη μόρια να εμπλέκονται στην εμμένουσα φλεγμονή. Πρόσφατα, τα εμπλεκόμενα μονοπάτια στην λύση της φλεγμονής κέρδισαν προσοχή για την δυνητική τους συμβολή στις αντιδράσεις μη λυόμενης φλεγμονής.

Διάφοροι παράγοντες εμπλέκονται στην λύση της φλεγμονής, συμπεριλαμβανομένων των διαμεσολαβητών λιπιδίων, κυττοκινών και πυρηνικών υποδοχέων, όπως οι ενεργοποιημένοι υποδοχείς των πολλαπλασιαστών των υπεροξυσωμάτων (peroxisome proliferator-activated receptors , PPARs). Οι PPARs συμβάλλουν στην λύση της φλεγμονής δεσμεύοντας ειδικές ακολουθίες DNA (PPAR response elements), ενεργοποιώντας έτσι την έκφραση γονιδίων της προ-λύσης και/ή μέσω δέσμευσης άλλων μεταφραστικών ρυθμιστών και καταστέλλοντας την έκφραση προφλεγμονωδών γονιδίων. Επιπρόσθετα, η επίδραση των PPARs στον μεταβολισμό μέσω επιδράσεων στην λιπογένεση, μιτοχονδριακή βιογένεση και οξείδωση των λιπών. Η δράση των PPAR-γ στα μακροφάγα προωθεί την έκφραση γονιδίων εμπλεκόμενων στην μιτοχονδριακή βιογένεση, οξειδωτικό μεταβολισμό και έναν εναλλακτικά ενεργοποιημένο φαινότυπο, αν και έχουν αναφερθεί και διαφορετικά αποτελέσματα.

Κατά την επούλωση τραύματος, τα μακροφάγα υφίστανται μια μετάβαση από τους προφλεγμονώδεις στους σχετιζόμενους με την επούλωση φαινοτύπους, γεγονός το οποίο είναι σημαντικό για την ρύθμιση της αγγειογένεσης, δημιουργίας κοκκιώδους ιστού και κλεισίματος του τραύματος . Ωστόσο, σε περιβάλλον διαβήτη, η δυσλειτουργία των μακροφάγων συμβάλλει στην ελαττωματική επούλωση και, πρόσφατα το μονοπάτι NLRP3/IL-1β αναγνωρίστηκε ως παράγοντα κομβικής σημασίας που υποστηρίζει έναν καταστροφικό προφλεγμονώδη φαινότυπο μακροφάγων στα διαβητικά τραύματα. Σχετικές μελέτες κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η εμμένουσα παραγωγή IL-1β μειορρυθμίζει τους PPAR-γ στα διαβητικά τραύματα, προκαλώντας βλάβη στην μετάβαση από τον προφλεγμονώδη στον προεπουλωτικό φαινότυπο, γεγονός, το οποίο με τη σειρά του οδηγεί σε ελαττωματική

επούλωση. Τα διαβητικά τραύματα περιγράφονται ως «κολλημένα» στη φλεγμονώδη φάση της επούλωσης. Η σημαντικότερη ίσως ανακάλυψη σ' αυτό το πεδίο είναι ότι ο PPAR-γ παίζει ένα ζωτικής σημασίας ρόλο στην μετάβαση των μακροφάγων από τον προφλεγμονώδη στον προεπουλωτικό φαινότυπο κατά την φυσιολογική επούλωση, και πως το διαβητικό περιβάλλον υποβαθμίζει την αυξορρύθμιση της δράσης του PPAR-γ και την αλλαγή τους στον φαινότυπο, που σχετίζεται με την επούλωση. Ειδικότερα η συνεχής παραγωγή IL-1β στο περιβάλλον διαβητικού τραύματος καταστέλλει την δράση του PPAR-γ στα μακροφάγα των ανθρώπων και επιμυών και μάλιστα η τοπική χορήγηση αγωνιστών του PPAR-γ προωθεί τον σχετιζόμενο με την επούλωση φαινότυπο των μακροφάγων.[120]

Προηγούμενες μελέτες αποδεικνύουν ότι η συνεχής παραγωγή IL-1β από το φλεγμονόσωμα στα διαβητικά τραύματα εμποδίζει την επαγωγή ενός προφλεγμονώδους φαινοτύπου των μακροφάγων [121]. Επιπρόσθετα η προφλεγμονώδης κυττοκίνη IFN-γ έχει αποδειχθεί να μειορρυθμίζει την έκφραση του PPAR-γ και γονιδίων στόχων των κυκλοφορούντων ανθρωπίνων μακροφάγων. [122] Άλλη ομάδα ερευνητών αναφέρει πως η IL-1β καταστέλλει την έκφραση του PPAR-γ στα αρθρικά χονδροκύτταρα και μπορεί να εμπλέκεται στην παθοφυσιολογία της οστεοαρθρίτιδας. [123]

Πρόσφατες έρευνες δίνουν ιδιαίτερη έμφαση στην σημασία των μεταβολικών μονοπατιών στην ρύθμιση των φαινοτύπων των μακροφάγων, με τον γλυκολυτικό μεταβολισμό να επικρατεί στα προφλεγμονώδη μακροφάγα και τον οξειδωτικό μεταβολισμό στα σχετιζόμενα με την επούλωση μακροφάγα. [124]

4.12 ΟΙ ΕΞΩΚΥΤΤΑΡΙΕΣ ΠΑΓΙΔΕΣ ΟΥΔΕΤΕΡΟΦΙΛΩΝ

Οι επιπλοκές της επούλωσης στους διαβητικούς ασθενείς είναι πολύπλοκες και προκαλούνται από πολλούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων της υποβαθμισμένης αγγειογένεσης, μειωμένη παραγωγή αυξητικού παράγοντα, μειωμένη κυτταρική μετανάστευση και πολλαπλασιασμό, και ανεξέλεγκτη έκφραση μεταλλοπρωτεϊνών (MMPs). Το οξειδωτικό στρες και η ενεργοποίηση των ουδετερόφιλων οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων της μυελοπεροξειδάσης (MPO), ελαστάσης και NET στο αίμα και θεωρούνται παθογενετικοί μηχανισμοί, υπεύθυνοι για την ελαττωματική επούλωση στον ΣΔ2 (T2DM). [125]

Το 2004 ανακαλύφθηκαν οι NETs, ως δικτυακές δομές, αποτελούμενες από κυτοσόλη και κοκκιώδεις πρωτεΐνες συναρμολογημένες σε έναν σκελετό αποσυμπυκνωμένης χρωματίνης και στη συνέχεια απεδείχθη η ικανότητά τους να εξουδετερώνουν και να σκοτώνουν βακτήρια, μύκητες, ιούς, και παράσιτα. Οι εξωκυττάρια παγίδες ουδετερόφιλων (NETs) είχαν αρχικά αναγνωριστεί ως αμυντικοί μηχανισμοί, στους οποίους τα ουδετερόφιλα απελευθέρωναν το πυρηνικό και κοκκώδες περιεχόμενό τους με σκοπό να περιορίσουν και να σκοτώσουν παθογόνους παράγοντες. Οι ενδοτοξίνες των βακτηρίων, όπως η λιποπολυσακχαρίδη (LPS) διεγείρει την απελευθέρωση των NETs, οι οποίες δημιουργούν εκτεταμένα δίκτυα επικαλυμμένα από DNA με κυταροτοξικές ιστόνες και μικροβιακές πρωτεάσες. Ωστόσο, η ανεξέλεγκτη NETωση μπορεί να προκαλέσει ανοσοποιητικές ασθένειες. Πρόσφατα υποδηλώνεται ο ρόλος της NETωσης στην καθυστερημένη διαβητική επούλωση. Η NETωση εμπλέκεται σε πολλές

διαφορετικές παθολογικές διεργασίες, οι οποίες αφορούν σε αυτοάνοσες παθήσεις, αθηροσκλήρωση και φλεγμονή. [126]

Πολλές πρόσφατες μελέτες έχουν αναφερθεί στην δημιουργία των NETs, ενώ η NETωση είναι γνωστή σαν ενός μοναδικού τύπου κυτταρικό θάνατο ουδετερόφιλων και η ίδια εμπλέκεται στην παθογένεια της προβληματικής επούλωσης στους διαβητικούς ασθενείς. Επιπρόσθετα, έχει αναφερθεί και η συσχέτιση της NETωσης με την καταστροφή των κυττάρων των β-νησιδίων του παγκρέατος.[127] Μετά από ενεργοποίηση, τα ουδετερόφιλα υφίστανται κιτρουλλινίωση από την δειμινάση πρωτεΐνης αργινίνης (PAD) 4, εξωκυττάρωση χρωματίνης και ενζύμων ως εξωκυττάρια παγίδες ουδετερόφιλων (NET) και θάνατο. Επί εδάφους διαβήτη τα ουδετερόφιλα είναι προγραμματισμένα να απελευθερώσουν NETs και να πεθάνουν από NETωση.

Παρόλο που η διαδικασία αυτή αποτελεί έναν αμυντικό μηχανισμό εναντίον της λοίμωξης, η NETωση προκαλεί ιστική βλάβη. Η πρώτη μελέτη της επίδραση της NETωσης στην επούλωση των διαβητικών ελκών σε ανθρώπους και επίμυες διεξήχθη από τους Fadini et al και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η NETωση καθυστερεί την επούλωση.[128]

Ένας συνδυασμός νευροπάθειας και αγγειοπάθειας προωθεί τα διαβητικά έλκη, αν και οι κυτταρικοί και μοριακοί μηχανισμοί, οι οποίοι επιβραδύνουν την επιτυχή ιστική επούλωση, δεν έχουν διευκρινιστεί πλήρως. Η φλεγμονή είναι ένα τυπικό χαρακτηριστικό της διαδικασίας επούλωσης και ουδετερόφιλα κύτταρα μεταναστεύουν στην κοίτη του τραύματος. Αν και τα ουδετερόφιλα είναι καθοριστικά για την απομάκρυνση των μικροοργανισμών, η εξάντλησή τους επιταχύνει την επούλωση σε ζωικά μοντέλα. Η τοπική λοίμωξη, η οποία είναι κοινό

χαρακτηριστικό των διαβητικών ελκών, πυροδοτεί την ενεργοποίηση των ουδετερόφιλων και την απελευθέρωση των NETs, οι οποίες συντίθενται από κοκκιώδεις πρωτεΐνες/ένζυμα και πυρηνικό υλικό (DNA και ιστόνες σύμπλοκα χρωματίνης). Οι NETs παγιδεύουν και απομακρύνουν τα βακτήρια χρησιμοποιώντας ένα κολλώδες εξωκυτταρικό δίκτυο οπλισμένο με βακτηριοκτόνες πρωτεΐνες. Μετά τη εξώθηση του πυρηνικού υλικού, τα ουδετερόφιλα διατηρούν μια μεταβατική πολυδιεργασιακή δράση και στη συνέχεια πεθαίνουν από NETωση. Η NETωση ουσιαστικά αρχίζει με την ενεργοποίηση της Πεπτιδύλ Αργινίνη Δεϊμινάσης (PAD)4, η οποία στη συνέχεια οδηγεί στην κιτρουλλινίωση των ιστονών, μαζική αποσυμπύκνωση χρωματίνης και πυρηνικής εντόπισης κοκκιωδών ενζύμων καθοδηγούμενης από την NADPH οξειδάσης ή από την αναπνευστική μιτοχονδριακή αλυσίδα. Οι μηχανισμοί αυτοί καταλήγουν στη εξώθηση της χρωματίνης και του περιεχομένου των κοκκίων στον εξωκυττάριο χώρο. Οι NETs αποτελούν μια φυσική αντίδραση κατά της λοίμωξης, ωστόσο η υπερβολική ή απορρυθμισμένη NETωση προκαλεί ιστική βλάβη. Πρόσφατα οι ίδιοι ερευνητές ανέφεραν πως η υπεργλυκαιμία των διαβητικών ασθενών αυξάνει την απελευθέρωση NETs και των κυκλοφορούντων δεικτών της NETωσης.

Απαραίτητη για την NETωση είναι μια μετατροπή των υπολειμμάτων της Αργινίνης των ιστονών σε κιτρουλλίνη από δεϊμινάση-4-πεπτιδύλ-αργινίνη (PAD4), η οποία μεταβάλλει το φορτίο των ιστονών, οδηγώντας σε μια μαζική αποσυμπύκνωση της χρωματίνης. Οι NETs επίσης δημιουργούνται και κατά την άσηπτη φλεγμονή. Οι NETs αποτελούν ένα σκελετό-κλειδί για τους παθολογικούς θρόμβους και τροφοδοτούν καρδιαγγειακές, φλεγμονώδεις και θρομβωτικές ασθένειες σε επίμυες και ανθρώπους.

Κάτω από διαβητικές συνθήκες, τα ουδετερόφιλα παράγουν περισσότερο υπεροξειδίο και κυττοκίνες. Ο TNF-α (Tumour necrosis factor-α), ο οποίος ενεργοποιεί τα ουδετερόφιλα για NETωση είναι αυξημένος στα διαβητικά άτομα. Το διαβητικό μικροπεριβάλλον κατ'αυτόν τον τρόπο προωθεί τη NETωση.

Στη μελέτη των Wong et al, οι ερευνητές προσπάθησαν να εξετάσουν αν όντως ο διαβήτης προδιαθέτει τα ουδετερόφιλα σε NETωση, απομονώνοντας ουδετερόφιλα από φρέσκο ολικό αίμα ατόμων με ΣΔ1 ή 2 των οποίων η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c) ήταν >6.5%, που καταδεικνύει μέτρια παρατεταμένη υπεργλυκαιμία. Τα ουδετερόφιλα των ατόμων αυτών ήταν πραγματικά περισσότερο ευπαθή στην NETωση όταν διεγείρονταν με ιονομυκίνη. Το PAD4 είναι ένα εξαρτώμενο από το ασβέστιο ένζυμο, που αποτελεί κλειδί στην μεσολάβηση της NETωσης. Με την χρήση Western blotting ανέδειξαν μια τετραπλή αυξορρύθμιση της πρωτεϊνικής έκφρασης του PAD4 στα ουδετερόφιλα κύτταρα από διαβητικά άτομα σε σχέση με αυτά των φυσιολογικών ατόμων, η οποία προωθεί την αποσυμπύκνωση της χρωματίνης. Τα ουδετερόφιλα των ΣΔ2 διαβητικών περιέχουν υψηλά βασικά επίπεδα ασβεστίου. Ευθέως ανάλογη βρέθηκε να είναι η σχέση μεταξύ των ενδοκυττάριων επιπέδων ασβεστίου και το σακχάρου ορού νηστείας. Η ροή του ασβεστίου είναι απαραίτητη για την επιτυχή δημιουργία NETs μιας και προωθεί την παραγωγή ειδών ενεργού οξυγόνου (ROS) και PAD4-διαμεσολάβησης κιτρολλινίωση της χρωματίνης. Επιπρόσθετα, αναδείχθηκε η μεταβολική ανάγκη της NETωσης για γλυκόζη. Κατά συνέπεια, η παρουσία υψηλών επιπέδων γλυκόζης, όπως συμβαίνει στον ΣΔ, συμβάλλει στην NETωση σε πολλαπλά επίπεδα. Τα ευρήματά τους συμπληρώνονται από πρόσφατες άλλες μελέτες, οι οποίες δείχνουν ότι κυκλοφορούντες

σχετιζόμενοι με τις NET βιοδείκτες, νουκλεοσωμάτια, διπλές αλυσίδες DNA ελεύθερες κυττάρων και η ελαστάση των ουδετερόφιλων είναι αυξημένα στον ορό των ΣΔ2 ασθενών και τα νουκλεοσωμάτια σχετίζονται θετικά με τα επίπεδα γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης των ατόμων αυτών.

Οι NETs και οι ιστόνες προκαλούν απευθείας επιθηλιακή και ενδοθηλιακή βλάβη. Μια υψηλή συγκέντρωση ουδετεροφιλικής ελαστάσης, η οποία αποτελεί συστατικό των NETs μπορεί να προκαλέσει αποδόμηση της τραυματικής ουσίας και καθυστερημένη επούλωση. Ένα τέτοιο τοξικό περιβάλλον, που δημιουργείται από τις NET μπορεί να εξηγήσει την βραδεία επανεγκατάσταση κερατινοκυττάρων στο τραύμα. Επειδή βέβαια το PAD4 δεν βρίσκεται στο δέρμα η αρνητική του επίδραση στην επούλωση οφείλεται μάλλον στην διήθηση ουδετερόφιλων. Η χρήση NETs στην άμυνα εναντίον των μικροβίων δεν είναι αποτελεσματική κατά την επούλωση καθώς ο σταφυλόκοκκος, που βρίσκεται σε μεγάλους πληθυσμούς στα διαβητικά τραύματα, αποδομεί τις NETs για να δραπτεύσει.

4.13 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΕΚΛΥΤΙΚΗΣ ΟΡΜΟΝΗΣ ΤΩΝ ΓΟΝΑΔΟΤΡΟΠΙΝΩΝ

Η εκλυτική ορμόνη των γοναδοτροπινών (Gonadotropin-releasing hormone , GnRH) είναι μια πεπτιδική ορμόνη, η οποία εκκρίνεται από τον υποθάλαμο και είναι υπεύθυνη για την απελευθέρωση της θυλακιοτρόπου και της ωχρινοτρόπου ορμόνης από την πρόσθια υπόφυση. Ενώ η βασική λειτουργία της GnRH σχετίζεται με το

αναπαραγωγικό σύστημα, ο υποδοχέας της, GnRH receptor εκφράζεται σε διαφορετικά κύτταρα μη σχετιζόμενα με την αναπαραγωγή, υποδεικνύοντας πως η GnRH παίζει διαφορετικούς ρόλους στο ανθρώπινο σώμα. Πράγματι, έχει αναφερθεί ότι οι αγωνιστές της GnRH σχετίζονται με έναν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη.

Τα ουδετερόφιλα κύτταρα εκφράζουν τον υποδοχέα της GnRH και συμμετέχουν στον διαβήτη και στην διαβητική επούλωση. Η GnRH προωθεί την αυξημένη NETωση, η οποία οδηγεί σε προβληματική επούλωση των διαβητικών τραυμάτων, αλλά και η αγωγή με ανταγωνιστές της GnRH μειώνει την αύξηση αυτή. Ανακάλυψαν, δε, πως η GnRH δεν επάγει τη NETωση, αλλά προωθεί τη NETωση, που επάγει το PMA (phorbol 12-myristate 13-acetate). [127]

4.14 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΦΛΕΓΜΟΝΟΣΩΜΑΤΟΣ NLRP 3

Το NLRP3 φλεγμονόσωμα είναι ένα κυτταροπλασματικό, πολυπρωτεϊνικό σύμπλεγμα που αναγνωρίζει ποικίλα ειδικά μοριακά πρότυπα των παθογόνων και μοριακά πρότυπα σχετιζόμενα με τη βλάβη. Ρυθμίζει την δραστηριότητα της Κασπάσης-1, η οποία με τη σειρά της ενεργοποιεί την Ιντερλευκίνη-1β. Στην περίπτωση του ΣΔ2 ενεργοποιείται από τις NETs και παρατείνει την φλεγμονώδη αντίδραση και στα διαβητικά τραύματα NETs και NLRP3 βρίσκονται σε αυξημένα επίπεδα. Έτσι, η υπερπαραγωγή των NET στο διαβητικό τραύμα πυροδοτεί την ενεργοποίηση του φλεγμονοσώματος NLRP3 και συνεπώς την απελευθέρωση Ιντερλευκίνης-1β στα μακροφάγα κύτταρα. Επιπρόσθετα, η αυξορρύθμιση του NLRP3 από τις NET και των

επιπέδων προ-Ιντερλευκίνης-1β πραγματοποιείται μέσω του σηματοδοτικού μονοπατιού TLR-4/TLR-9/NF-κΒ. [129]

4.15 ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΚΑΙ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

Η πρόσφατη αξιολόγηση των παραγόντων κινδύνου εμφάνισης επιπλοκών του περινεϊκού τραύματος μετά από κοιλιοπερινεϊκή εκτομή ορθού για καρκίνο σε υπερήλικες ασθενείς, ανέδειξε πως το 23, 6% των ασθενών παρουσίασε μετεγχειρητικές επιπλοκές στο περινεϊκό τραύμα. Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων κατέληξε στο συμπέρασμα πως η αποκατάσταση του περιτοναϊκού ελλείμματος και ο διαβήτης αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου γι' αυτές.[130]

Το 1989, σε μια ιαπωνική μελέτη των Nishigaki et al., διάφορες παράμετροι χρησιμοποιήθηκαν στην παρατήρηση της διαδικασίας επούλωσης σε επίμυες με ΣΔ, πρόκλησης στρεπτοζοτοκίνης. Οι ιστολογικές αλλαγές μελετήθηκαν σε πλακάκια και τομές με τις μεθόδους χρώσης Hematoxylin-Eosin, Van-Gieson, και Azan. Στον ίδιο χρόνο, η ισχύς του τραύματος κατά τη επούλωση μετρήθηκε ως παράμετρος για την αξιολόγηση της επουλωτικής διαδικασίας. Επιπρόσθετα, αναγνωρίστηκαν μεταβολές των λευκοκυττάρων, του πλασματικού ινωδογόνου, του ενεργοποιημένου παράγοντα XIII, του περιεχομένου κολλαγόνου, αλλά και μεταβολικές αλλαγές. Οι ιστολογικές αναλύσεις ανέδειξαν πως στον ΣΔ η φλεγμονώδης αντίδραση ήταν ελάχιστη και συνέβη αργότερα απ' ότι στις φυσιολογικές περιπτώσεις. Στις τομές του τραύματος η κυτταρική διήθηση πολυμορφοπύρηνων λευκοκυττάρων και τα δίκτυα ινικής είχαν φτωχή συγκέντρωση. Το δίκτυο ινικής ήταν αδρό και εύθραυστο. Επιπρόσθετα, η επιθηλιοποίηση του τραύματος

ήταν καθυστερημένη και δεν λάμβανε χώρα πριν την πέμπτη μετεγχειρητική ημέρα. Το μοτίβο της υπερπλασίας και της διάταξης των ινοβλαστών ήταν επίσης ανώμαλα. Η αναγέννηση του κολλαγόνου και οι διαδικασίες πολλαπλασιασμού ήταν αξιοσημείωτα καθυστερημένες. Στις φυσιολογικές περιπτώσεις, η ισχύς του τραύματος αυξάνει μετά την πέμπτη μετεγχειρητική ημέρα, αυξάνει σημαντικά μετά την δέκατη ημέρα και μετά την τριακοστή επιστρέφει σε προεγχειρητικά επίπεδα. Στα διαβητικά άτομα, ωστόσο, καμία αύξηση ισχύος δεν παρατηρείται τις πρώτες δεκατέσσερις ημέρες. Μετά από αυτές, παρατηρείται μια αργή αύξηση, όμως σαράντα ημέρες μετά την επέμβαση η ισχύς δεν έχει φτάσει το 80% των προεγχειρητικών επιπέδων. Οι μεταβολές των λευκοκυττάρων συνέβησαν πολύ αργότερα, το ίδιο και η ανάρρωση.

Στον ΣΔ οι αυξήσεις του ινωδογόνου πλάσματος και οι μειώσεις του ενεργοποιημένου όγδοου παράγοντα ήταν επίσης καθυστερημένες. Όσον αφορά στο περιεχόμενο του κολλαγόνου τραύματος, στην περίπτωση του ΣΔ η αύξηση τροποκολλαγόνου συνέβη αργότερα απ'ότι στα φυσιολογικά άτομα, όμως από την πέμπτη έως την δέκατη τέταρτη μετεγχειρητική ημέρα, τα επίπεδά του ήταν υψηλότερα απ'ότι στα φυσιολογικά άτομα. Σημαντική επιβράδυνση παρατηρήθηκε και στη διαδικασία ωρίμανσης του κολλαγόνου και στην αύξηση του ώριμου κολλαγόνου. Στις φυσιολογικές περιπτώσεις το ώριμο κολλαγόνο φθάνει σε προεγχειρητικά επίπεδα κατά την εικοστή μετεγχειρητική ημέρα, ενώ στις περιπτώσεις ΣΔ, φθάνει σε επίπεδο 80% του προεγχειρητικού τριάντα ημέρες μετά την επέμβαση. Οι μελέτες αυτές ανέδειξαν πως οι παράγοντες, οι οποίοι παρακωλύουν την επούλωση στον ΣΔ είναι η ελάχιστη φλεγμονώδης αντίδραση, η ατελής κατασκευή δικτύων ινικής, η καθυστερημένη επιθηλιοποίηση, η καθυστερημένη δράση του ινωδογόνου πλάσματος και του ενεργοποιημένου όγδοου παράγοντα, η

μειωμένη δράση των ινοβλαστών και η αργή αύξηση του περιεχομένου κολλαγόνου.[131]

5. Ο ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΩΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΔΙΑΦΥΓΗΣ ΤΗΣ ΑΝΑΣΤΟΜΩΣΗΣ

5.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η διαφυγή μιας αναστόμωσης είναι μια συχνή και δυνητικά καταστροφική επιπλοκή της κολο-ορθικής αναστόμωσης και μπορεί να καταλήξει σε σοβαρή νοσηρότητα και θνητότητα, όπως επίσης και σε μακροχρόνια ορθοπρωκτική δυσλειτουργία.[132] Επιπρόσθετα η διαφυγή έχει αναφερθεί να αυξάνει τον κίνδυνο της τοπικής υποτροπής του καρκίνου με μείωση της συνολικής και της ελεύθερης νόσου επιβίωσης.[133-135] Η διαφυγή της αναστόμωσης μπορεί να υποβαθμίσει σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών, αλλά και την σχέση ιατρού-ασθενούς. [136] Οι επιπλοκές μιας αναστόμωσης οδηγούν σε σημαντικές πρώιμες επιπλοκές και μακροχρόνια νοσηρότητα, με πιθανή υποβάθμιση του ογκολογικού αποτελέσματος.[137-139] Ενώ, χαρακτηριστικά, τα υψηλότερα ποσοστά διαφυγής οφείλονται σε μικρού όγκου περιστατικών κέντρα [140,141] οι Hyman et al [142], ανέδειξαν πως ακόμη και σε μια ομάδα ειδικών χειρουργών μεγάλου αριθμού ασθενών, τα ποσοστά διάσπασης κυμαίνονταν μεταξύ 1.6-9.9%, παρά την υψηλή εκπαίδευση και τους αριθμούς χειρουργικών επεμβάσεων. Το γεγονός αυτό καταδεικνύει μια πολυπαραγοντική αιτιολογία και συμβαλλόμενους παράγοντες της διάσπασης, συμπεριλαμβανομένων μεταβλητούς και μη-μεταβλητούς, σχετιζόμενους με τον ασθενή ή τον όγκο, παράγοντες κινδύνου. Η καταγεγραμμένη επίπτωση της

διάσπασης μετά από κολοορθική επέμβαση είναι μεταξύ 2 και 24% [143-146] με την υψηλότερη να αφορά στην χαμηλή προσθία εκτομή του ορθού. Ως συνέπεια της τεχνολογικής προόδου, ειδικά των κοπτοραπτών/συρραπτικών εργαλείων, αλλά και των ελάχιστα παρεμβατικών τεχνικών, σε συνδυασμό με την ευρεία υιοθέτηση της ολικής μεσοορθικής εκτομής σαν επίσημη θεραπεία του καρκίνου του ορθού, τα ποσοστά χαμηλών αναστομώσεων έχουν αυξηθεί σημαντικά. Το γεγονός αυτό οδήγησε σε μια αύξηση της συνολικής επίπτωσης της διάσπασης της αναστόμωσης στους ασθενείς με καρκίνο του ορθού.[147]

5.2 ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

Τα τελευταία χρόνια πολλές σημαντικές μελέτες έχουν διεξαχθεί παγκοσμίως, οι οποίες αναδεικνύουν τον διαβήτη ως σημαντικό και ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου διαφυγής της αναστόμωσης. Η μεγαλύτερη, ίσως, προοπτική μελέτη πραγματοποιήθηκε από τους Parthasarathy et al. το 2017 και αφορά σε 17.518 ασθενείς της βάσης δεδομένων του εθνικού προγράμματος χειρουργικής βελτίωσης του Αμερικανικού Κολλεγίου Χειρουργών (ACS) [2013 American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program]. Τα αποτελέσματα της εξαιρετικής αυτής μελέτης ανέδειξαν ένα συνολικό ποσοστό διάσπασης της αναστόμωσης της τάξης του 3,9% (687/17.518) και κατέδειξαν τον διαβήτη ($P=0.035$), το κάπνισμα ($P=0.001$), ένα ASA (American Society of Anaesthesiology) score >3 ($P=0.001$), ένα προεγχειρητικό επίπεδο αλβουμίνης ορού $<4\text{g/dl}$ ($P=0.030$), την χαμηλή προσθία εκτομή του ορθού (καρκίνος του ορθού) ($P=0.024$), την επείγουσα κολεκτομή για αιμορραγία ($P=0.013$) και την κινητοποίηση της σπληνικής καμπής ($P=0.043$) ως παράγοντες σχετιζόμενους με τη διαφυγή της αναστόμωσης. Αντίθετα, ο δείκτης μάζας σώματος, η προεγχειρητική χημειοθεραπεία, οι επείγουσες χειρουργικές επεμβάσεις και η μηχανική προετοιμασία του εντέρου δεν σχετίζονταν με την διαφυγή της αναστόμωσης.[148]

Ήδη από το 2015, οπότε και δημοσιεύθηκε η μετα-ανάλυση των Xiaoti et al, είχε καταστεί γνωστό πως ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί έναν σημαντικό και ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου διαφυγής της αναστόμωσης. Συγκεκριμένα, οι ερευνητές ανέδειξαν τον διαβήτη να είναι σημαντικά και ανεξάρτητα σχετιζόμενος με

αυξημένο κίνδυνο διαφυγής της αναστόμωσης στους ασθενείς με ορθοκολικό καρκίνο 1,661 φορές στο σύνολο των ασθενών, 1,995 φορές στην υπο-ομάδα ασθενών-μαρτύρων, 1,581 φορές στις μελέτες κοόρτης, 1,688 φορές σε αναδρομικές μελέτες και 1,562 φορές στις προοπτικές μελέτες. Διορθώνοντας τον παράγοντα παχυσαρκία και/ή τον δείκτη μάζας σώματος στην υποομάδα ορθοκολικής χειρουργικής, οι διαβητικοί ασθενείς χωρίς παχυσαρκία παρουσίασαν έναν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο διαφυγής της αναστόμωσης. Επιπρόσθετα, όταν η παχυσαρκία δεν διορθώθηκε, οι διαβητικοί ασθενείς παρουσίασαν μια δραματική αύξηση διαφυγής της αναστόμωσης.[149]

Σε μια πρόσφατη πολυκεντρική μελέτη, η οποία διεξήχθη στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο της Οξφόρδης από τους Penna et al., οι ερευνητές στόχευσαν στην επίπτωση και στους παράγοντες κινδύνου διάσπασης της αναστόμωσης, μετά από διαπρωκτική ολική μεσοορθική εκτομή (TaTME) σε 1594 ασθενείς. Αξίζει να σημειωθεί ότι η συγκεκριμένη τεχνική αφορά σε επιλεγμένους ασθενείς και πραγματοποιείται από ειδικά εκπαιδευμένους χειρουργούς σε συγκεκριμένα νοσοκομεία. Το συνολικό ποσοστό διάσπασης ήταν 15,7% και παράγοντες κινδύνου αναγνωρίστηκαν το ανδρικό φύλο, η παχυσαρκία, ο διαβήτης, το κάπνισμα και οι μεγάλες διαστάσεις του όγκου. Πρόκειται για μια προοπτική μελέτη, η οποία συμπεριέλαβε 1594 συνεχόμενες επεμβάσεις σε 107 χειρουργικά κέντρα, σε μια περίοδο 30 μηνών σε 29 χώρες. Σε ποσοστό 96,6% επί του συνόλου η επέμβαση πραγματοποιήθηκε για καρκίνο του ορθού. Η μονομεταβλητή ανάλυση των αποτελεσμάτων έφερε στο φως οκτώ σχετιζόμενους με τον ασθενή και πέντε σχετιζόμενους με την χειρουργική τεχνική,

παράγοντες κινδύνου ($p\text{-value} < 0,100$) για πρόωμη διαφυγή της αναστόμωσης. Σε πολυμεταβλητή ανάλυση, επτά από αυτούς τους παράγοντες παρέμειναν στατιστικά σημαντικοί, μεταξύ των οποίων ο διαβήτης, το ανδρικό φύλο, η παχυσαρκία, το κάπνισμα (οριακή σημασία), διαστάσεις του όγκου μεγαλύτερες από 25 χιλιοστά και θέση του όγκου 4 εκατοστά υψηλότερα από την ορθοπρωκτική συμβολή. Εκτός από την διάσπαση/διαρροή της αναστόμωσης, η μονομεταβλητή ανάλυση ανέδειξε και δεκατέσσερις δυνητικούς παράγοντες κινδύνου πλήρους κατάρρευσης της αναστόμωσης, οκτώ εκ των οποίων παρέμειναν στατιστικά σημαντικοί κατά την πολυμεταβλητή ανάλυση, ειδικότερα ο διαβήτης, το ανδρικό φύλο, η παχυσαρκία και το κάπνισμα.[150]

Ενώ είναι γεγονός πως η κολοορθική αναστόμωση παρουσιάζει τα υψηλότερα ποσοστά διαφυγής, ο ΣΔ έχει αναγνωριστεί ως σημαντικός παράγοντας κινδύνου και στην περίπτωση της ειλεοκολικής αναστόμωσης μετά από δεξιά κολεκτομή. Σε πρόσφατη μελέτη των Jessen et al, το ποσοστό διάσπασης επί 445 ειλεοκολικών αναστομών ήταν 4,9% και ως παράγοντες κινδύνου σχετιζόμενους με τον ασθενή αναγνωρίστηκαν ο διαβήτης και το κάπνισμα.[151]

Στους ηλικιωμένους ασθενείς με ορθοκολικό καρκίνο, ενώ τα συνολικά ποσοστά διαφυγής δεν είναι υψηλότερα, ο διαβήτης αναγνωρίζεται σαν ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου. Στην αναδρομική μελέτη του 2017 των Rencuzogullari et al η οποία διεξήχθη σε 10.392 ασθενείς άνω των 65, μεταξύ άλλων ο διαβήτης, η ΧΑΠ, ένα ASA score III και IV ήταν παράγοντες κινδύνου διαφυγής της αναστόμωσης.[152]

Σε μια προσπάθεια να δημιουργηθεί ένα μοντέλο πρόβλεψης της διαφυγής, χρησιμοποιήθηκαν από την βάση δεδομένων τους, στοιχεία 1968 ασθενών, οι οποίοι υπεβλήθησαν σε λαπαροσκοπική ολική μεσοορθική εκτομή. Το ποσοστό συνολικής διαφυγής ήταν 3,2%. Κατέληξαν, δε, στο συμπέρασμα ότι ο διαβήτης μεταξύ άλλων (ανδρικό φύλο, χαμηλή αναστόμωση, σημαντική απώλεια αίματος) είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου.[153]

Η πολυκεντρική μελέτη των Wei Zhang et al είχε σαν στόχο την αναγνώριση των παραγόντων κινδύνου διάσπασης της αναστόμωσης, σε περιπτώσεις μέσου και κατωτέρου καρκίνου του ορθού και όταν η κολοορθική αναστόμωση δε συνοδευόταν από προφυλακτική ειλεοστομία αγκύλης. Τα δεδομένα 319 ασθενών από δύο κέντρα αναλύθηκαν και το συνολικό ποσοστό διάσπασης ήταν 11,91%. Η μελέτη αυτή κατέληξε στο συμπέρασμα πως ο σακχαρώδης διαβήτης, το ανδρικό φύλο, η μετάλλαξη K-ras, η μικρή απόσταση του όγκου από τον δακτύλιο και η προεγχειρητική χημειοακτινοβολία είναι ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου διάσπασης της αναστόμωσης. [154]

Μεταξύ των κριτηρίων, τα οποία χρησιμοποιούνται στη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου, η παχυσαρκία και ο σακχαρώδης διαβήτης σχετίζονται με φτωχά μετεγχειρητικά αποτελέσματα μετά από κολεκτομή. Τα μεταβολικό σύνδρομο επίσης σχετίζεται με τον ΟΚΚ και την εκκολπωμάτωση, παθήσεις οι οποίες αντιμετωπίζονται με κολεκτομή. Σε μια προσπάθεια να αποσαφηνιστεί η επίδραση του μεταβολικού συνδρόμου στα μετεγχειρητικά αποτελέσματα αναλύθηκαν αναδρομικά τα δεδομένα 1236 συνεχόμενων ασθενών, ενός ακαδημαϊκού

τριτοβάθμιου νοσοκομείου, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε λαπαροσκοπική κολεκτομή. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα πως το μεταβολικό σύνδρομο σχετίζεται με σημαντικότερη απώλεια αίματος, ενώ το συνολικό ποσοστό διάσπασης ανήλθε σε 6,6%. [155]

Ακόμη και σε μελέτες με διαφορετικούς στόχους, όπως αυτή των Volk et al, όπου οι ερευνητές αποσκοπούν στην αποσαφήνιση των παραγόντων κινδύνου νοσηρότητας και θνητότητας μιας συγκεκριμένης επέμβασης (ειλεοκολική αναστόμωση), ο διαβήτης αναγνωρίζεται ως παράγοντας πρόβλεψης διάσπασης της αναστόμωσης. Πρόκειται για μια αναδρομική μελέτη 436 ασθενών ενός τριτοβάθμιου κέντρου. [156]

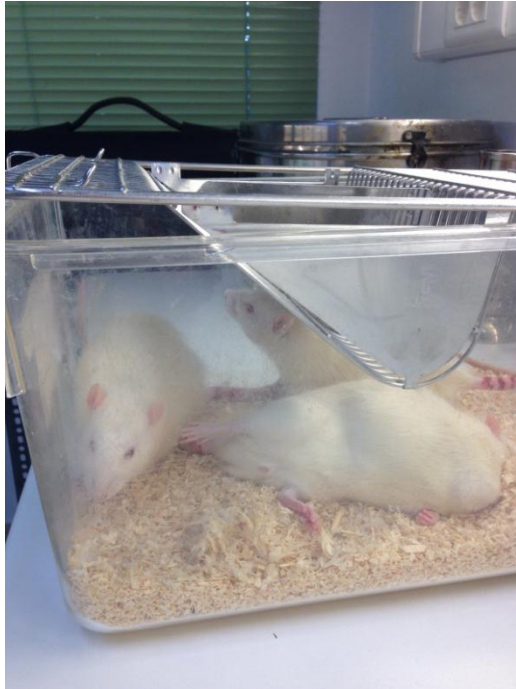
Ακόμα, η μονομεταβλητή ανάλυση των δεδομένων 993 ασθενών, που υπεβλήθησαν σε κολεκτομή και αναστόμωση υψηλότερα των 12 εκατοστών από τον δακτύλιο και τα αποτελέσματά τους κατέδειξαν τον σακχαρώδη διαβήτη ως παράγοντα κινδύνου διάσπασης της αναστόμωσης. [157] Αλλά και η ανάλυση των δεδομένων 1743 ασθενών, οι οποίοι είχαν υποβληθεί σε κολεκτομή και κολοκολική ή κολοορθική αναστόμωση και, μεταξύ άλλων, ο ΣΔ αναγνωρίστηκε ως παράγοντας κινδύνου διάσπασης της αναστόμωσης. [158]

Άλλη μονομεταβλητή ανάλυση δεδομένων 1.014 ασθενών με καρκίνο του ορθού, οι οποίοι υπεβλήθησαν σε προσθία και χαμηλή προσθία εκτομή, από τους Vignali et al, επίσης κατέδειξε τον ΣΔ μεταξύ των παραγόντων κινδύνου σχετιζόμενων με την ρήξη της αναστόμωσης. [159]

Τέλος, ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η μελέτη των Chen et al, η οποία στόχο είχε να αποσαφηνίσει την σχέση μεταξύ της προεγχειρητικής υπεργλυκαιμίας και μετεγχειρητικών επιπλοκών. Οι ερευνητές σύγκριναν την συσχέτιση της προεγχειρητικής και μετεγχειρητικής υπεργλυκαιμίας με τα χειρουργικά αποτελέσματα της ορθοκολικής χειρουργικής. Από τους 755 ασθενείς, η προεγχειρητική υπεργλυκαιμία δεν θεωρήθηκε σημαντικά σχετιζόμενη με τις επιπλοκές, ενώ η μετεγχειρητική υπεργλυκαιμία σχετιζόταν με ρήξη της αναστόμωσης, οξεία νεφρική ανεπάρκεια, καρδιακή αρρυθμία και σήψη. [160]

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

6. ΠΕΙΡΑΜΑΤΑ ΚΑΙ ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ



Εικόνα 3.

6.1 ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΠΕΙΡΑΜΑΤΟΣ

Αναλυτικά αναφέρονται τα στάδια του πιλοτικού πειράματος:

6.1.α. ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΜΕΝΑ ΖΩΙΚΑ ΠΡΟΤΥΠΑ

Το δείγμα που χρησιμοποιήθηκε για το πιλοτικό πείραμα στο *Εργαστήριο Πειραματικής Χειρουργικής και Χειρουργικής Ερεύνης*

«Ν.Σ.Χρηστέας», αποτελείτο από 2 θήλυς Wistar rats (*Rattus norvegicus albinus*), βαρέως σακχαροδιαβητικούς επίμυες.

Για μια εβδομάδα εγκλιματίστηκαν και σιτίστηκαν λαμβάνοντας τυποποιημένη δίαιτα και νερό κατά βούληση.

Χρησιμοποιήθηκαν 2 θήλυς επίμυες (τύπου Wistar Rats) ηλικίας περίπου 3_{1/2} μηνών και βάρους 170-200 γραμμαρίων, η προμήθεια των οποίων έγινε από το Τμήμα Ζωικών προτύπων Βιοϊατρικής Έρευνας του Ελληνικού Ινστιτούτου Pasteur.

Οι συνθήκες διαβίωσης και χειρισμού των ζωικών προτύπων ήταν σύμφωνες με τις διατάξεις του Προεδρικού Διατάγματος 160/91, που διέπουν την Προστασία των ζώων που χρησιμοποιούνται για πειραματικούς και άλλους επιστημονικούς σκοπούς, σε συμμόρφωση με την Οδηγία της Ευρωπαϊκής Ένωσης 86/609/ΕΟΚ (ΦΕΚ 64/τΑ/1997).

Οι επίμυες στεγάζονταν σε θάλαμο με τεχνητά ρυθμιζόμενη θερμοκρασία, αερισμό και φωτισμό. Η θερμοκρασία του θαλάμου κυμαινόταν στους 19±1°C . Η ρύθμιση του φωτισμού γινόταν με χρονοδιακόπτη, ώστε να υπάρχουν 12 ώρες με φώς και 12 ώρες με σκοτάδι, ενώ η ανανέωση του αέρα γινόταν δύο φορές την ώρα με την υγρασία να κυμαίνεται σε επίπεδα 55±5%. Στους επίμυες χορηγείτο ειδική τροφή για ζώα εργαστηρίου (ΕΛΒΙΖ 510), σε μορφή pellets, κατά βούληση. Η χορήγηση του νερού γινόταν *ad libitum* από το δίκτυο της πόλης. Η σήμανση των επιμυών έγινε μετά την πάροδο της δεκαήμερης προσαρμογή τους στο χώρο του Εργαστηρίου, με ανεξίτηλο μαύρο χρώμα κατά μήκος της ουράς.

6.1.β. ΠΡΟΚΛΗΣΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

Εν συνεχεία, στους επίμυες προκλήθηκε σακχαρώδης διαβήτης τύπου Ι, κατόπιν ενδοπεριτοναϊκής χορήγησης στρεπτοζοτοκίνης (διαλυμένης σε ειδικό διαλύτη) σε δόση 60 mg/kg. Η επιβεβαίωση της πρόκλησης ΣΔ πραγματοποιήθηκε με μέτρηση των επιπέδων γλυκόζης ορού με τη χρήση γλυκοζομέτρου 3-7 ημέρες κατόπιν της ip χορήγησης στρεπτοζοτοκίνης. Η τελική επιβεβαίωση περιλάμβανε λήψη αίματος από το αγγειακό πλέγμα του έξω κανθού των επιμυών υπό αναισθησία και μέτρηση γλυκόζης ορού σε βιοχημικό αναλυτή. Οι επίμυες εμφάνισαν τιμές γλυκόζης ορού >300mg/dl (>200 θεωρείται διαβήτης).12 ώρες πριν τη χειρουργική επέμβαση είχαν ελεύθερη πρόσβαση μόνο στο νερό.

6.1.γ. ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ

Αναισθησία πραγματοποιήθηκε με ip έγχυση Ξυλαζίνης σε δόση 7mg/kg και Κεταμίνης 70mg/kg. Αρχικά οι επίμυες τοποθετήθηκαν σε γυάλινο δοχείο, το οποίο περιείχε βαμβάκι εμβαπτισμένο σε αιθέρα. Σε αυτό παρέμεναν με κλειστό το σκέπασμα για διάρκεια περίπου 30-60 δευτερολέπτων, ανάλογα με την ανταπόκρισή τους στη ουσία. Ακολούθησε αναισθησία με ενδομυϊκή έγχυση 0,3g διαλύματος κεταμίνης και 0,3mg μιδαζολάμης. Κατά τη διάρκεια του χειρουργείου, και για την αποφυγή αφύπνισης των επιμυών, τοποθετούνταν έμπροσθεν της ρινός αυτοσχέδια μάσκα με βαμβάκι εμβαπτισμένο σε αιθέρα.[Εικ.4]



Εικόνα 4.

6.1.δ. ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ ΚΑΙ ΕΙΣΟΔΟΣ ΣΤΗΝ ΠΕΡΙΤΟΝΑΙΚΗ ΚΟΙΛΟΤΗΤΑ

Η πρόσθια κοιλιακή επιφάνεια προετοιμάστηκε και απολυμάνθηκε κατά τις συνήθεις τρέχουσες οδηγίες. Διεξήχθη μέση τομή τεσσάρων εκατοστών, ξεκινώντας ένα εκατοστό άνωθεν των έξω γεννητικών οργάνων. [Εικ.5]



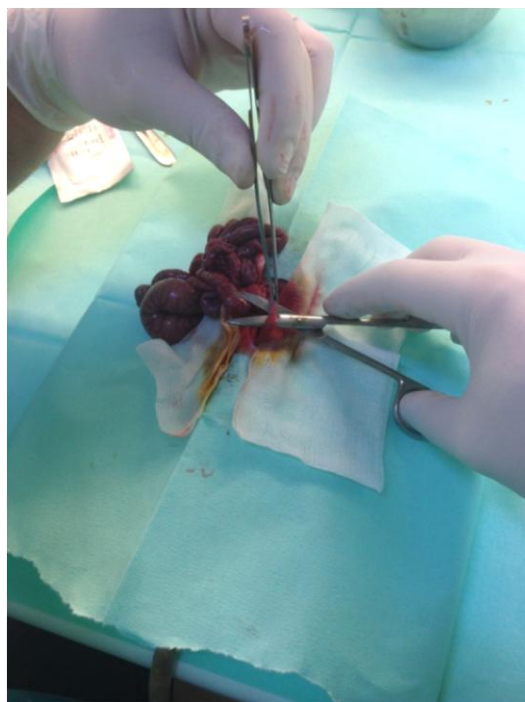
Εικόνα 5.

6.1.ε. ΚΟΛΕΚΤΟΜΗ ΚΑΙ ΑΝΑΣΤΟΜΩΣΗ

Μετά την είσοδο στην περιτοναϊκή και την αναγνώριση του αριστερού-κατιόντος παχέος εντέρου,[Εικ.6] ένα τμήμα ενός εκατοστού περί τα τρία εκατοστά υψηλότερα της περιτοναϊκής ανάκαμψης εξετμήθη.[Εικ.7,8] Το έντερο επανασυνδέθηκε με τελικο-τελική αναστόμωση ενός στρώματος μεμονωμένων συρραφών αγγειακού ράμματος PGCL 5-0. [Εικ.9]



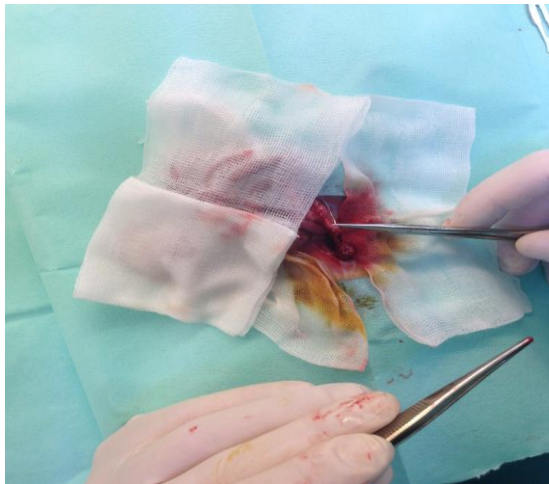
Εικόνα 6.



Εικόνα 7.



Εικόνα 8.



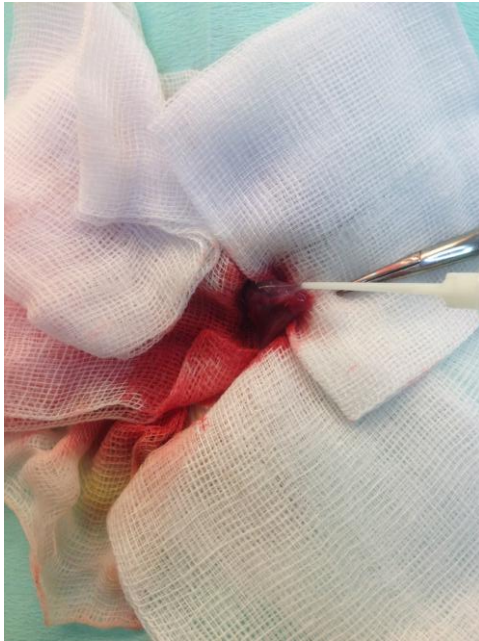
Εικόνα 9.

Στην αναστόμωση εφαρμόστηκε το συγκολλητικό υλικό[Εικ.10] σε δόση $1\text{ml}/\text{cm}^2$, προκειμένου να μελετηθεί η ασφαλής χρήση του στη συνέχεια. [Εικ.11]



Εικόνα 10.

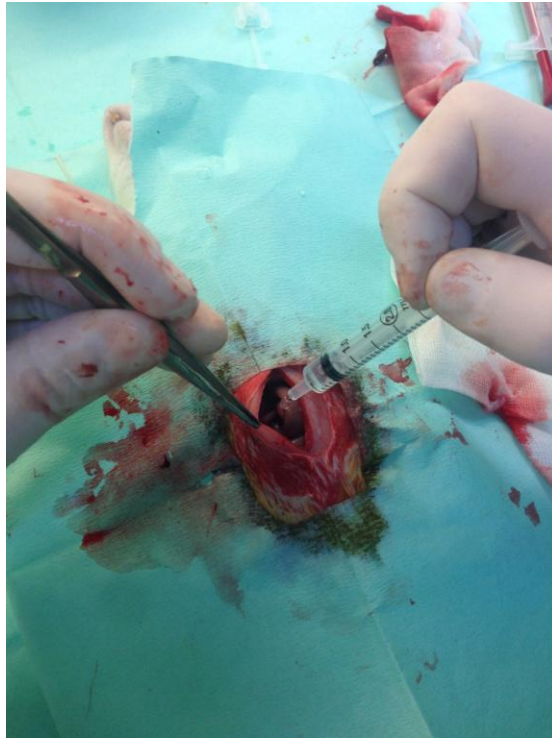
Το TISSEEL® είναι σήμερα το μοναδικό συγκολλητικό με ένδειξη χρήσης του ως βοηθητικό μέσο στις ενδεικνυόμενες χειρουργικές τεχνικές (όπως συρραφή και χρήση αναστομωτήρων) με σκοπό να αποφευχθεί διαρροή διαμέσου της αναστόμωσης, μετά από επανασύνδεση προσωρινών στομίων, με άδεια χρήσης ως αιμοστατικό. Περιέχει δυο συστατικά: το διάλυμα συγκολλητικής πρωτεΐνης, το οποίο περιέχει ανθρώπινο ινωδογόνο και απροτινίνη (συνθετικός αποκλειστής της ινωδόλυσης, ο οποίος προλαμβάνει την πρόωρη αποδόμηση του θρόμβου ινικής) και διάλυμα θρομβίνης, το οποίο περιέχει ανθρώπινη θρομβίνη και χλωριούχο ασβέστιο. Όταν αναμειχθούν μαζί τα δυο συστατικά συνθέτουν και μιμούνται τα τελικά στάδια της φυσιολογικής οδού της πήξης, δημιουργώντας μια ελαστική μάζα, η οποία προσκολλάται στην επιφάνεια του τραύματος και επιτυγχάνει αιμόσταση και ιστική συγκόλληση.



Εικόνα 11.

Μέχρι σήμερα το TISSEEL® δεν έχει μελετηθεί σε σακχαροδιαβητικούς ασθενείς, που υποβάλλονται σε κάποιο είδος κολεκτομής και αναστόμωσης. Πιστεύουμε πως η εφαρμογή αυτού του νέου ειδικού υλικού δύναται να βελτιώσει την επούλωση της αναστόμωσης του παχέος εντέρου και κατά συνέπεια να μειώσει την επίπτωση αναστομωτικής διάσπασης σε βαρέως σακχαροδιαβητικούς ασθενείς.

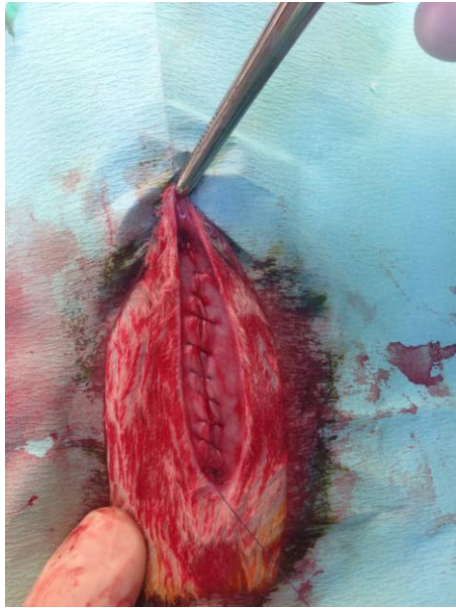
Με την ολοκλήρωση της αναστόμωσης, χορηγήθηκε ένα κυβικό εκατοστό φυσιολογικού ορού στην περιτοναϊκή κοιλότητα. [Εικ.12]



Εικόνα 12.

6.1.στ. ΣΥΓΚΛΕΙΣΗ ΚΟΙΛΙΑΚΟΥ ΤΟΙΧΩΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΔΕΡΜΑΤΟΣ

Ακολούθησε η σύγκλειση του κοιλιακού τοιχώματος με απορροφήσιμο ράμμα 4-0 πολυγλυκολικού οξέος. [Εικ.13]



Εικόνα 13.

Η σύγκλειση του δέρματος πραγματοποιήθηκε με μεμονωμένες ραφές μονόκλωνου πολυαμιδίου 4-0.[Εικ.14]



Εικόνα 14.

6.1.ζ. ΑΝΑΝΗΨΗ

Μετεγχειρητικά, χορηγήθηκε Τραμαδόλη σε δόση 0,01mg/kg υποδόρια. Οι επίμυες σιτίστηκαν με στερεά τροφή και νερό και τους χορηγήθηκαν προκινητικοί παράγοντες κατά τις αρχές του πρωτοκόλλου ενισχυμένης ανάρρωσης (Enhanced Recovery Protocol).

6.1.η. ΕΥΘΑΝΑΣΙΑ ΤΩΝ ΕΠΙΜΥΩΝ ΚΑΙ ΛΗΨΗ ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΟΥ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ

Οι επίμυες ευθανατώθηκαν την δεκάτη μετεγχειρητική ημέρα μετά από αναισθησία. Ο χρόνος αυτός θεωρήθηκε αρκετός ώστε να επιβεβαιωθεί η ασφαλής διεξαγωγή του πειράματος. Η θανάτωση των επιμυών πραγματοποιήθηκε με τοποθέτηση των επιμυών σε γυάλινο δοχείο το οποίο περιείχε βαμβάκι εμβαπτισμένο σε αιθέρα και με την παραμονή τους στο δοχείο μέχρι την παύση της αναπνευστικής λειτουργίας για διάρκεια τουλάχιστον 30 δευτερολέπτων. Κανένας από τα χρησιμοποιούμενους επίμυες δε χρειάστηκε συμπληρωματική επανατοποθέτηση στο δοχείο. Ακολούθως, το παρασκεύασμα τοποθετούταν σε ξεχωριστό για κάθε επίμυα δοχείο τύπου Urobox και εμβαπτιζόταν σε διάλυμα 10% φορμαλδεΰδης. Οι θανατοθέντες επίμυες τοποθετούνταν στο σχετικό ψυγείο διατήρησης του Εργαστηρίου Πειραματικής Χειρουργικής και Χειρουργικής Έρευνας μέχρι την έλευση του σαβανωτή. Ελήφθησαν για ιστολογική εξέταση τμήματα παχέος

εντέρου μήκους δύο εκατοστών, ένα εκατοστό άνωθεν και κάτωθεν της αναστόμωσης.

6.2 ΠΡΑΓΜΑΤΟΠΟΙΗΣΗ ΒΑΣΙΚΟΥ ΠΕΙΡΑΜΑΤΟΣ

Κατά το δεύτερο έτος της μελέτης πραγματοποιήθηκε το βασικό πείραμα σε αριθμό σαράντα αρσενικών επιμυών, κατά το προαναφερθέν πρωτόκολλο, τα οποία χωρίστηκαν σε δυο ομάδες των είκοσι.

Στις δυο ομάδες διεξήχθη αναισθησία, λαπαροτομή, κολεκτομή και τελικο-τελική αναστόμωση, ενώ στη δεύτερη ομάδα εφαρμόστηκε και TISSEEL®. Στους επίμυες επιτράπη να σιτιστούν κατά βούληση, κατά το πρωτόκολλο ενισχυμένης ανάρρωσης, και θανατώθηκαν κατά τη δεκάτη μετεγχειρητική ημέρα, ούτως ώστε να εξασφαλισθεί και η κλινική τεκμηρίωση της έκβασης της αναστόμωσης.

6.3 ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Κατά τη διάρκεια του τρίτου έτους ελήφθησαν οι παθολογοανατομικές εξετάσεις και τα αποτελέσματα, τα οποία και αναλύθηκαν. Παρακάτω παραθέτουμε τα σχετικά δεδομένα.

Συνολικά 40 επίμυες συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη.[Εικ.16] Όλοι οι επίμυες υπεβλήθησαν σε εκτομή ενός τμήματος του κόλου ενός

εκατοστού και τελικο-τελική αναστόμωση. Οι δύο ομάδες υποδιαιρέθηκαν σε αυτές, στις οποίες στην αναστόμωση εφαρμόστηκε TISSEEL® και σε αυτές, στις οποίες δεν εφαρμόστηκε.



Εικόνα 15.

Δεν σημειώθηκαν επιπλοκές της επέμβασης στους επίμυες, εκτός από δύο, οι οποίοι κατά την δεύτερη μετεγχειρητική ημέρα ανέπτυξαν σοβαρή αιμορραγία κατωτέρου πεπτικού (ένας της νορμογλυκαιμικής ομάδας, στην οποία δεν χρησιμοποιήθηκε TISSEEL® και ένας της διαβητικής ομάδας, στην οποία επίσης δεν χρησιμοποιήθηκε TISSEEL®). Και οι δύο αυτοί επίμυες επέστρεψαν στο χειρουργείο και κατά την επέμβαση αναγνωρίστηκε νέκρωση τμήματος εντέρου. Ο πρώτος αντίστοιχα επιβίωσε της επέμβασης,[Εικ.16] ενώ ο δεύτερος απεβίωσε.[Εικ.17]



Εικόνα 16.



Εικόνα 17.

Η ιστοπαθολογική ανάλυση πραγματοποιήθηκε από δύο παθολογοανατόμους και ανέδειξε καλύτερη αναδιαμόρφωση στην ομάδα του TISSEEL®, και στην νορμογλυκαιμική και στην διαβητική ομάδα, αλλά και το μοντέλο Ehrlich-Hunt (ποσότητα φλεγμονωδών κυττάρων, ινοβλάστες, νεοαγγείωση και κολλαγόνο) ήταν κατά πολύ ανώτερο στην ομάδα του TISSEEL®. Ειδικότερα

στην ομάδα, στην οποία εφαρμόστηκε TISSEEL®, η έκταση της φλεγμονής ήταν μικρότερη, ενώ ο αριθμός των ινοβλαστών και ο σχηματισμός κολλαγόνου ήταν μεγαλύτερος. Ακόμη, αν και η νεοαγγείωση δεν παρουσίασε διαφορές στους νορμογλυκαιμικούς επίμυες, στην διαβητική ομάδα η επίδραση του TISSEEL® ήταν σημαντικά θετική.

Ακολούθησε η συγγραφή και δημοσίευση του πειράματος και των αποτελεσμάτων του σε διεθνές περιοδικό: Stergios K., et al., The Effect of TISSEEL® on Colorectal Anastomosis Healing Process in a Diabetic Animal Experimental Model..In Vivo. 2020 Mar-Apr;34(2):659-665.

6.4 ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ ΤΟΜΩΝ ΠΑΡΑΦΙΝΗΣ ΚΑΙ ΧΡΩΣΗ ΑΙΜΑΤΟΞΥΛΙΝΗΣ - ΗΩΣΙΝΗΣ

Η προετοιμασία των τομών παραφίνης περιελάμβανε την τομή των αντίστοιχων ιστολογικών τεμαχίων σε 10 μικρότερα τεμάχια πάχους μικρότερου των 3mm τα οποία τοποθετούνταν στο αντίστοιχο block παραφίνης και τα οποία σημαίνονταν αρχικά με τον αριθμό του πειραματόζωου και ακολούθως με γράμμα του Ελληνικού αλφαβήτου (π.χ. 1α, 1β, 1γ, 2α, 2β, 2γ κλπ). Η τοποθέτηση των ιστών πραγματοποιούνταν με τη χρήση ανατομικής λαβίδας και με την υπό τομή πλευρά προς το κάτω μέρος του block.

Για να μπορέσουμε να πάρουμε μια λεπτή τομή με τη χρήση μικροτόμου, οι ιστοί θα πρέπει μετά τη μονιμοποίηση να διηθηθούν

με μια ουσία που θα δώσει μια σταθερή συνοχή, απαραίτητη για το κόψιμο. Αυτό επιτυγχάνεται συνήθως με τον εμποτισμό του ιστού σε παραφίνη, αλλά και σε άλλες ουσίες όπως ζελατίνη, κυτταρίνη, παραφίνες ή άλλα πλαστικά υλικά. Οι εμποτισμένοι στην παραφίνη ιστοί μπορούν να κοπούν σε πάχος 3 – 10 μ (συνήθως 6 – 8 μ) και στη συνέχεια να παρατηρηθούν σε οπτικό μικροσκόπιο.

Στην επεξεργασία του ιστού πριν την σκλήνωση (εμποτισμό) προηγούνται 2 κύριες φάσεις: η αφυδάτωση και η διαύγαση (καθάρισμα). Ο υγρός μονιμοποιημένος ιστός δεν μπορεί να επεξεργαστεί κατευθείαν με παραφίνη, αν δεν αφαιρεθεί πρώτα το νερό. Αυτό επιτυγχάνεται με διαδοχικά βαπτίσματα σε βαθμιαίες σειρές από μίγματα αιθανόλης με νερό (συνήθως από 70% μέχρι 100%). Μετά η αιθανόλη αντικαθίσταται από ουσίες που διαλύουν το λίπος. Καθώς οι ιστοί εμποτίζονται με το διαλυτικό γίνονται συνήθως διαφανείς και για αυτό το λόγο η φάση αυτή καλείται διαύγαση ή ξαστέρωμα ή καθάρισμα. Στη σκλήνωση με παραφίνη το σύνηθες διαλυτικό που χρησιμοποιείται είναι η Ξυλόλη (Xylene). Άλλα διαλυτικά είναι το Toluene (έχει πολύ καλή δράση, αλλά είναι 3 φορές πιο ακριβό από τη Ξυλόλη), το Methyl Salicylate (έχει ευχάριστη οσμή, αλλά υψηλό κόστος), Limolene και Clearite.

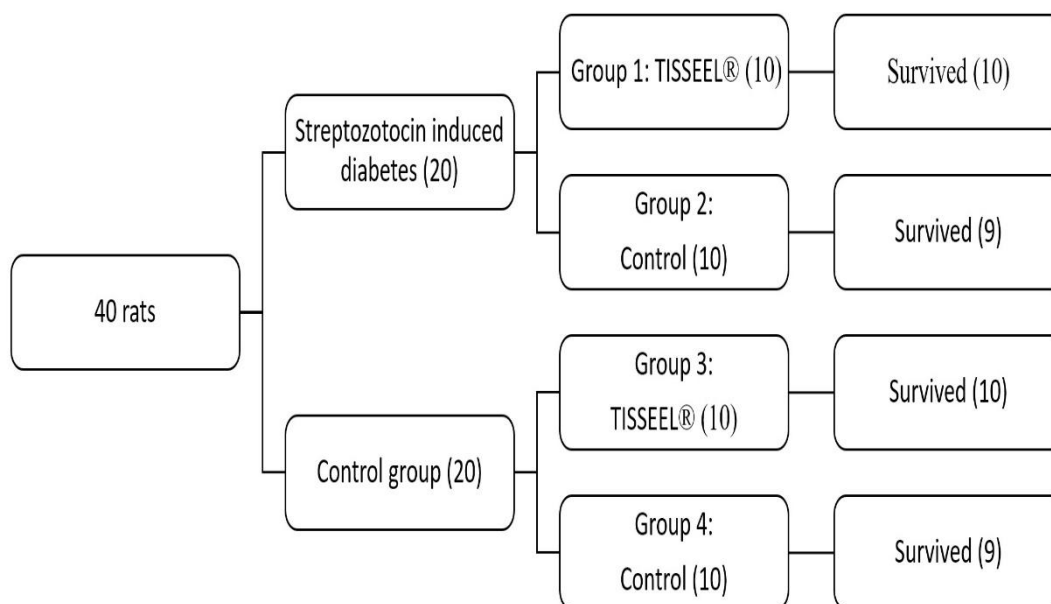
Οι τομές των block παραφίνης πραγματοποιήθηκαν με τον μικροτόμο του Εργαστηρίου της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών. Τα μικρά κομμάτια της παραφίνης που περιέχουν τους ιστούς κόβονται στη συνέχεια με την ατσάλινη λεπίδα του μικροτόμου σε πάχος από 1-20 μ m (συνήθως 3-8 μ m).

Στην ιστολογική μελέτη των ιστικών παρασκευασμάτων η χρώση ρουτίνας είναι αυτή της αιματοξυλίνης – ηωσίνης. Με σπάνιες εξαιρέσεις κάθε εξεταζόμενο δείγμα στην ιστολογία βάφεται πρωταρχικά με αυτή τη χρώση προκειμένου να εμφανίζονται στον παθολογοανατόμο τόσο ο πυρήνας, όσο και το κυτταρόπλασμα του κυττάρου. Στις περισσότερες παθολογικές περιπτώσεις παρατηρείται ασύμμετρη ανάπτυξη του πυρήνα του κυττάρου, ή ακόμα και πολλαπλασιασμός αυτού. Η χρώση αιματοξυλίνης ηωσίνης χρησιμοποιεί δύο διαφορετικές χρωστικές ουσίες. Η αιματοξυλίνη είναι μία χρωστική βαθιού μωβ χρώματος που βάφει τη χρωματίνη του πυρήνα. Η ηωσίνη αντίθετα είναι μία χρωστική που βάφει μεταξύ το κυτταροπλασματικό υλικό, το συνδετικό ιστό και το κολλαγόνο με χρώμα πορτοκαλί-ροζ. Η ηωσίνη δρα με αυτό τον τρόπο σαν χρωστική αντίθεσης προς αυτή της αιματοξυλίνης και βοηθάει ταυτόχρονα στο να γίνονται διακριτά τα όρια των διαφόρων δομών όπως η κυτταρική μεμβράνη, το ελεύθερο υγρό και τα ερυθρά αιμοσφαίρια.

Η διαδικασία της χρώσης με αιματοξυλίνη ηωσίνη είναι σχετικά απλή. Μετά την εμβάπτιση του ιστού στην παραφίνη και την μικροτόμηση αυτού οι τομές αφυδατώνονται σε διάλυμα αλκοολών και, αφού απομακρύνεται η αλκοόλη με εμβάπτιση σε διάλυμα ξυλόλης, επανεμβαπτίζονται σε νερό προκειμένου να ενυδατωθούν. Ακολούθως χρωματίζονται πρωτίστως με την αιματοξυλίνη, ξεπλένονται και ακολούθως χρωματίζονται με την ηωσίνη. Τέλος ακολουθούν την αντίστροφη διαδικασία προ της εμβάπτισης, δηλαδή εμβαπτίζονται σε νερό, Αλκοόλη και Ξυλόζη και μετά από αυτή επικαλύπτονται με καλυπτρίδα.

6.5 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Συνολικά, χρησιμοποιήθηκαν 40 επίμυες στην παρούσα μελέτη. Εξ αυτών ένας επίμυς κατέληξε κατά τη μετεγχειρητική περίοδο. Η ανάλυση πραγματοποιήθηκε στο επίπεδο intention to treat, επομένως σε αυτή συμπεριλήφθηκε το σύνολο του δείγματος (και οι 40 επίμυες) ανεξάρτητα από την έκβαση της επέμβασης. Όλοι οι επίμυες υποβλήθηκαν σε εκτομή τμήματος του παχέος εντέρου και τελικο-τελική αναστόμωση των κολοβωμάτων. Οι ομάδες των διαβητικών και νορμογλυκαιμικών επιμυών υπο-ομαδοποιήθηκαν σε αυτούς στους οποίους είχε τοποθετηθεί TISSEEL® (ομάδες 1 και 3) στην περιοχή της αναστόμωσης και σε εκείνους στους οποίους δεν τοποθετήθηκε (ομάδες 2 και 4).



Πίνακας 9.

Τα βασικά χαρακτηριστικά των επιμυών πριν από την έναρξη του πειράματος και πριν από την έναρξη της επέμβασης παρουσιάζονται στους κάτωθι πίνακες.

Βάρος πειραματόζων στην αρχή του πειράματος						
Ομάδα	N	Mean	SD	Mean Difference	95% CI	p-value
1	10	211	17	11.25	-3.41 έως 29.91	.631
2	10	216	16			
3	10	207	16			
4	10	208	18			

Πίνακας 10. Παρατηρήθηκαν μικρές διαφορές μεταξύ των ομάδων των επιμυών στις αρχικές μετρήσεις του βάρους τους πριν την εισαγωγή της στρεπτοζοτοκίνης, ωστόσο αυτές δεν ήταν στατιστικά σημαντικές (διαφορά βάρους 11.25 γραμμάρια με 95% όρια αξιοπιστίας τα -3.41 έως 29.91 γραμμάρια). Η διαφορά αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p=0.631$).

Γλυκόζη νηστείας πειραματόζων στην αρχή του πειράματος						
Ομάδα	N	Mean	SD	Mean Difference	95% CI	p-value
1	10	104	17	7.50	-19.5 έως 30.4	0.836
2	10	98	15			
3	10	103	17			
4	10	108	19			

Πίνακας 11. Παρατηρήθηκαν μικρές διαφορές μεταξύ των ομάδων των επιμυών στις αρχικές μετρήσεις της γλυκόζης νηστείας τους πριν την εισαγωγή της στρεπτοζοτοκίνης, ωστόσο αυτές δεν ήταν στατιστικά σημαντικές (διαφορά γλυκόζης 7.50 mg/dl με 95% όρια αξιοπιστίας τα -19.5 έως 30.4 mg/dl). Η διαφορά αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p=0.836$).

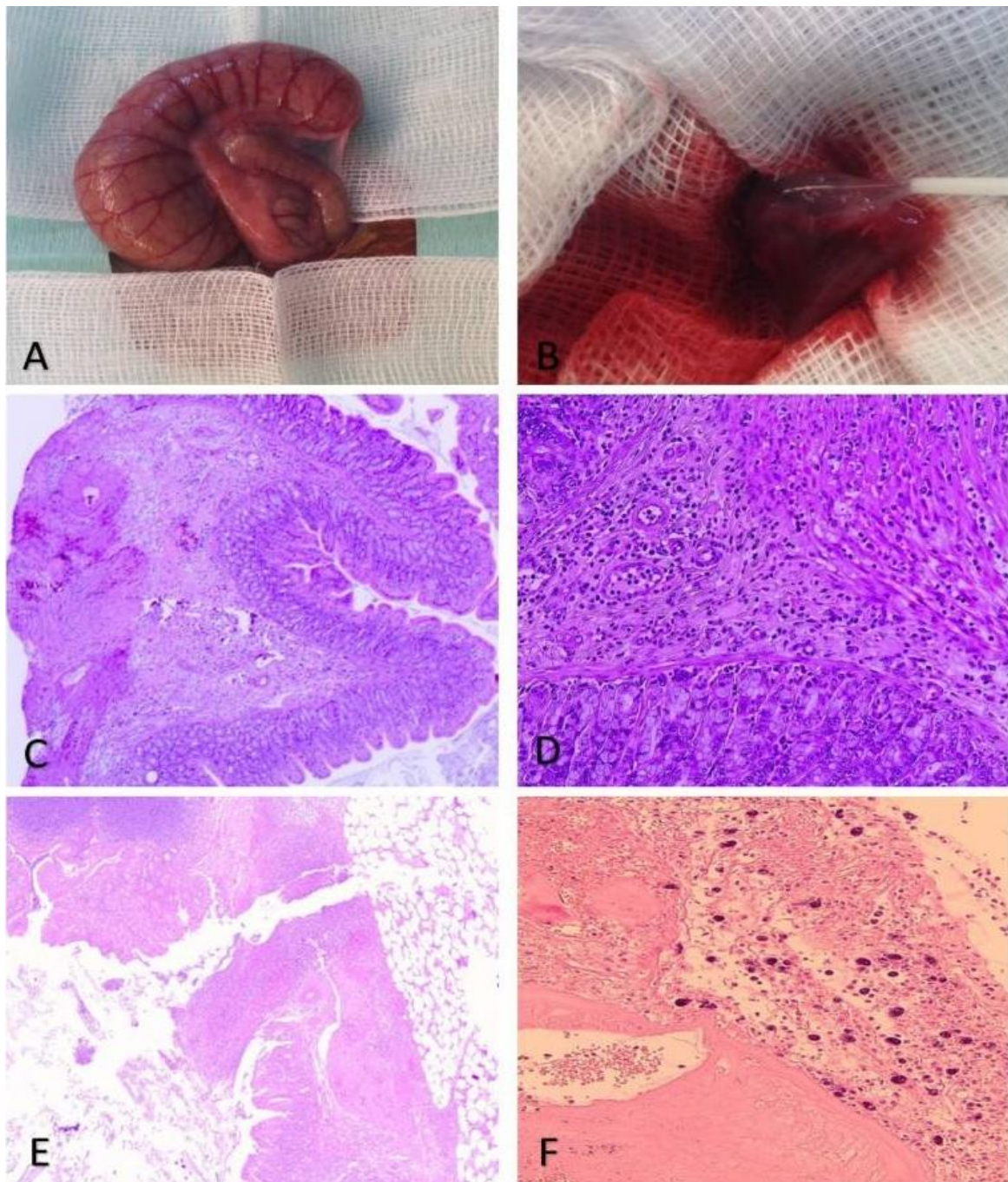
Βάρος πειραματόζων προ της επέμβασης						
Ομάδα	N	Mean	SD	Mean Difference	95% CI	p-value
1	10	240	19	23.2	-33.2 έως 24.6	.239
2	10	248	16			
3	10	239	23			
4	10	245	12			

Πίνακας 12. Παρατηρήθηκαν μικρές διαφορές μεταξύ των ομάδων των επιμυών στις αρχικές μετρήσεις του βάρους τους πριν την εισαγωγή της στρεπτοζοτοκίνης, ωστόσο αυτές δεν ήταν στατιστικά σημαντικές (διαφορά βάρους 23 γραμμάρια με 95%

όρια αξιοπιστίας τα - 33.2 έως τα 24.6 γραμμάρια). Η διαφορά αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p=0.239$).

Γλυκόζη νηστείας πειραματόζων προ της επέμβασης						
Ομάδα	N	Mean	SD	Mean Difference	95% CI	p-value
1	10	321	59	120.8	-58.7 έως 235.5	<.001
2	10	309	66			
3	10	96	12			
4	10	121	74			

Πίνακας 13. Παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των επιμυών στο σάκχαρο νηστείας προ της επέμβασης οι οποίες δικαιολογούνται από την επαγωγή σακχαρώδους διαβήτη με τη χρήση στρεπτοζοτοκίνης (διαφορά γλυκόζης 120.8 mg/dl με 95% όρια αξιοπιστίας τα -58.7 έως τα 235.5 mg/dl). Η διαφορά αυτή ήταν στατιστικά σημαντική ($p<.001$). Η ανάλυση post-hoc ανέδειξε ότι δεν υπήρχαν ωστόσο στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων 1 και 2 (στρεπτοζοτοκίνη) ($p=.327$) και των ομάδων 3 και 4 (ομάδα χωρίς στρεπτοζοτοκίνη) ($p=.11$).



Εικόνα 19.

Περιγραφή της επέμβασης. Α: Εκτροφή του εντέρου και επιλογή τοποθεσίας εκτομής αυτού. Β: εφαρμογή του TISSEEL® στο σημείο της τελικο-τελικής αναστόμωσης του εντέρου · Γ: εκτεταμένη φλεγμονή και πάχυνση της μυϊκής στιβάδας (H & E × 4) σε διαβητικό ζώο που δεν έλαβε TISSEEL®. Δ: νεοαγγείωση (H & E × 20) σε διαβητικό ζώο που έλαβε TISSEEL®. Ε: εκτεταμένη

φλεγμονή (H & E $\times$ 4) σε μη διαβητικό ζώο που δεν έλαβε TISSEEL®. F: σημεία μη επιβραδυμένης απορρόφησης του TISSEEL® το οποίο έχει ενθυλακωθεί στα μακροφάγα του ορογόνου του εντέρου (H & E $\times$ 20) σε μη διαβητικό ζώο που έλαβε TISSEEL®.

Αποτελέσματα της ιστολογικής ανάλυσης					
	1:Διαβήτης - TISSEEL®	2:Διαβήτης – Χωρίς TISSEEL®	3:Control - TISSEEL®	4:Control – Χωρίς TISSEEL®	p-value
Φλεγμονή					
0	0	2	5	1	p<.001
1+	1	2	4	2	Ομάδα 1 vs 2 p=.015
2+	0	4	1	4	Ομάδα 3 vs 4 p=.006
3+	1	2	0	3	Ομάδα 1 vs 3 p<.001
4+	8	0	0	0	Ομάδα 2 vs 4 p=.019
Δημιουργία ινοβλαστών					
0	0	5	1	4	p=.040
1+	2	3	1	3	Ομάδα 1 vs 2 p=.065
2+	4	2	1	3	Ομάδα 3 vs 4 p=.008
3+	2	0	3	0	Ομάδα 1 vs 3 p=.990
4+	2	0	3	0	Ομάδα 2 vs 4 p>.999
Νεοαγγειογένεση					
0	2	5	2	5	p=.110
1+	0	4	2	3	Ομάδα 1 vs 2 p=.047
2+	3	1	1	2	Ομάδα 3 vs 4 p=.168
3+	2	0	2	0	Ομάδα 1 vs 3 p=.653
4+	3	0	3	0	Ομάδα 2 vs 4 p>.999
Δημιουργία κολλαγόνου					
0	1	5	1	1	p=.008
1+	1	5	1	7	Ομάδα 1 vs 2 p=.001
2+	3	0	3	2	Ομάδα 3 vs 4 p=.023
3+	4	0	3	0	Ομάδα 1 vs 3 p>.999
4+	1	0	2	0	Ομάδα 2 vs 4 p=.239

Πίνακας 14. Αποτελέσματα του μοντέλου Ehrlich-Hunt (ανάλυση παθολογίας). στήλη p-value: Η πρώτη τιμή p αντικατοπτρίζει το επίπεδο σημαντικότητας των διαφορών μεταξύ των 4 ομάδων που μελετήθηκαν. Η ανάλυση post-hoc παρουσιάζεται στις ακόλουθες 4 αναφερόμενες τιμές p που διερευνούν τις διαφορές μεταξύ των συγκρινόμενων ομάδων.

Η ιστολογική μελέτη ανέδειξε βελτιωμένη αναδιαμόρφωση των ιστών στην ομάδα που έλαβε TISSEEL®, τόσο στην περίπτωση των νορμογλυκαιμικών επιμυών όσο και στη διαβητική ομάδα, καθώς το μοντέλο Ehrlich-Hunt ήταν σημαντικά καλύτερο στην ομάδα TISSEEL® σε σύγκριση με την ομάδα που δεν έλαβε TISSEEL®.

Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκαν ότι η έκταση της φλεγμονής ήταν μειωμένη, ενώ ο σχηματισμός ινοβλαστών και κολλαγόνου ήταν αυξημένοι μεταξύ των πειραματόζων που έλαβαν TISSEEL® (ο σχηματισμός ινοβλαστών ήταν πολύ κοντά στη στατιστική σημασία μεταξύ διαβητικών επιμυών με TISSEEL® σε σύγκριση με αυτούς χωρίς TISSEEL®) (Πίνακας II, Εικόνα 2) . Η νεοαγγείωση δεν διέφερε μεταξύ των επιμυών ελέγχου που έλαβαν TISSEEL® και εκείνων που δεν έλαβαν θεραπεία. Ωστόσο, η επίδραση ήταν σημαντική σε διαβητικούς επίμυες, ευνοώντας την ομάδα στην οποία χορηγήθηκε TISSEEL®.

7. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η σημαντικότερη επιπλοκή μιας αναστόμωσης είναι η διαφυγή, η οποία έχει ολέθριες συνέπειες σε επίπεδο νοσηρότητας, ογκολογικού αποτελέσματος και προσδόκιμου επιβίωσης του ασθενούς, αλλά και υποτροπής της νόσου για την οποία πραγματοποιήθηκε η επέμβαση[161,135] Αναστομώσεις παχέος εντέρου και ορθού επιχειρούνται κατά κύριο λόγο, κατά τις χειρουργικές επεμβάσεις εκτομής τμημάτων αυτών, πασχόντων από καρκίνο.[162] Κατά κανόνα η χειρουργική εκτομή του πάσχοντος τμήματος του εντέρου με τους σύστοιχους λεμφαδένες, σύμφωνα με τις αρχές της ριζικής ογκολογικής εκτομής, παραμένει θεμελιώδης.[163]

Η επίπτωση της διαφυγής δεν έχει μεταβληθεί σημαντικά σε σχέση με την πρόοδο της χειρουργικής τεχνικής, της τεχνολογίας και του προσδιορισμού των σχετιζόμενων με τον ασθενή παραγόντων κινδύνου. Φαίνεται, δε, πως η διαφυγή οφείλεται σε μια σύνθετη δυναμική αλληλεπίδραση διαφόρων παραγόντων και βιολογικών διαδικασιών, συμπεριλαμβανομένων του γονιδιώματος, του εντερικού μικροβιώματος, της φλεγμονής και του ανοσοποιητικού συστήματος. [164] Οι ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου (ΙΦΝΕ, Νόσος του Crohn και Ελκώδης Κολίτιδα – ορθοκολίτιδα) επίσης δύνανται να οδηγήσουν τους ασθενείς στο χειρουργείο. Εντούτοις, πρόκειται κυρίως για χειρουργικές επεμβάσεις επί αποτυχίας φαρμακευτικής αγωγής ή αδυναμίας του ασθενούς να συνεχίσει την φαρμακευτική αγωγή, και συχνά πρόκειται για επείγουσες επεμβάσεις, οι οποίες δεν καταλήγουν σε αναστόμωση και οι οποίες πραγματοποιούνται σε πάσχοντες από συστηματική παθολογία ασθενείς.[165]

Οι περισσότερες σύγχρονες μελέτες διαφυγής μιας αναστόμωσης αφορούν στις περιπτώσεις ορθοκολικού καρκίνου. Ποσοστά διαφυγής από 0-20% αναφέρονται διεθνώς και πολλές προσπάθειες λαμβάνουν χώρα παγκοσμίως προκειμένου να καταστεί δυνατό να προβλεφθεί, αποφευχθεί αλλά και να αντιμετωπιστεί επιτυχώς -εφόσον συμβεί- η συγκεκριμένη επιπλοκή. Γενικά, αν και ακόμη και ο ορισμός της διαφυγής αποτελεί μια σύγχρονη πρόκληση, μπορούμε να περιγράψουμε την διαφυγή μιας αναστόμωσης ως το σύνολο των καταστάσεων εκείνων, οι οποίες χαρακτηρίζονται από κλινικά και απεικονιστικά ευρήματα διάσπασης μιας αναστόμωσης, σύμφωνα με την ομάδα μελέτης χειρουργικών λοιμώξεων του Ηνωμένου Βασιλείου, αλλά και την διεθνή ομάδα μελετών για τον καρκίνο του ορθού.[150] Διαφυγή μιας αναστόμωσης ορίζεται το έλλειμμα του εντερικού τοιχώματος της περιοχής της αναστόμωσης, το οποίο οδηγεί σε επικοινωνία μεταξύ του ενδοαυλικού και εξωαυλικού διαμερίσματος[166]. Σημαντικές προσπάθειες πραγματοποιούνται σήμερα προκειμένου να προβλεφθεί, διαγνωστεί, ταξινομηθεί και αντιμετωπιστεί μια διαφυγή με το λιγότερο δυνατό τραύμα.[167]

Προκειμένου να κατανοηθεί επαρκώς η έκταση του προβλήματος είναι χρήσιμο να βασιστούμε στην έκταση του ορθοκολικού καρκίνου, ο οποίος όχι μόνο αποτελεί ένα σημαντικών διαστάσεων θέμα υγείας παγκοσμίως, αλλά και μοιράζεται κοινούς παράγοντες κινδύνου με τον σακχαρώδη διαβήτη. Ο δε σακχαρώδης διαβήτης, όντας ο ίδιος ένα τεράστιο πρόβλημα υγείας στον σύγχρονο κόσμο, αποτελεί παράγοντα κινδύνου εμφάνισης ορθοκολικού καρκίνου, παράγοντα κινδύνου διαφυγής της αναστόμωσης, αλλά και παράγοντα δυσμενέστερων επιπτώσεων μετά από διαφυγή της αναστόμωσης. [169] Χαρακτηριστικά, ο καρκίνος του παχέος εντέρου και του ορθού αποτελεί

ένα συχνό πρόβλημα υγείας και συχνή αιτία θανάτου από καρκίνο σε γυναίκες και άνδρες παγκοσμίως. Συγκεκριμένα, είναι ο δεύτερος σε συχνότητα καρκίνος και η τρίτη συχνότερη αιτία θανάτου από καρκίνο και στα δύο φύλα, παγκοσμίως. Το παγκόσμιο φορτίο του ορθοκολικού καρκίνου αναμένεται να αυξηθεί κατά 60%, δηλαδή περισσότερους από 2.2 εκατομμύρια νέους ασθενείς και 1.1 εκατομμύρια θανάτους έως το 2030.[168] Στα υψηλά ανεπτυγμένα κράτη η επίπτωσή του είναι σταθερή ή και μειούμενη. Εντούτοις, στις αναπτυσσόμενες χώρες και σε αυτές μέσου και χαμηλού εισοδήματος η αύξηση της αντίστοιχης επίπτωσης αυξάνει ραγδαία. Επιπρόσθετα, αναδύεται η τάση αυξανόμενης επίπτωσης αυτού του καρκίνου στους νέους, ηλικίας κάτω των 50 ετών.[170,172] Συγκεκριμένα, η επίπτωση του ορθοκολικού καρκίνου, στους νέους ηλικίας μικρότερης των πενήντα ετών, αυξάνει από το 1994 κατά 2% ανά έτος. [170] Η έκβασή του, εκτός από το στάδιο κατά τη διάγνωση της νόσου, εξαρτάται από την έγκαιρη διάγνωση και την αποτελεσματική θεραπεία του. Οι σύγχρονες θεραπείες έχουν διπλασιάσει τα ποσοστά επιβίωσης σε σχέση με το παρελθόν, ανά στάδιο της νόσου, ειδικότερα για το στάδιο III.[172] Στην περίπτωση εκείνη του καρκίνου σε πρώιμο στάδιο πρόληψη, έγκαιρη διάγνωση και σύγχρονες ελάχιστα παρεμβατικές χειρουργικές τεχνικές εξασφαλίζουν οριστικά θεραπευτικά αποτελέσματα και ανώτερη ποιότητα ζωής.[173]

Σήμερα η κλασσική χειρουργική συμπληρώνεται από την ελάχιστα παρεμβατική, λαπαροσκοπική ή ρομποτική χειρουργική. Οι λαπαροσκοπικές και ρομποτικές επεμβάσεις εκτελούνται από ειδικά εκπαιδευμένους χειρουργούς σε επιλεγμένους ασθενείς κατά στάδιο νόσου, BMI, ιστορικό χειρουργικών επεμβάσεων κλπ. Συγκεκριμένα, η ρομποτική σήμερα παρουσιάζει την μικρότερη απώλεια αίματος, το ελάχιστο ποσοστό εμφάνισης επιπλοκών, την ελάχιστη θνητότητα,

ελάχιστο ποσοστό αιμορραγίας, μετεγχειρητικού ειλεού και νοσηλείας. Η λαπαροσκοπική κολεκτομή και η ρομποτική έχουν τα χαμηλότερα ποσοστά διαφυγής της αναστόμωσης και λοιμώξεων του χειρουργικού τραύματος. Ακόμη κι έτσι, η ανοικτή χειρουργική παραμένει η συντομότερη τεχνική. [174] Μια από τις σημαντικότερες εξελίξεις στον τομέα της χειρουργικής είναι αναμφίβολα το πρωτόκολλο ενισχυμένης ανάρρωσης (ERAS). Ουσιαστικά βασίζεται στην γρήγορη κινητοποίηση και σίτιση των ασθενών μετεγχειρητικά, ελάττωση της χρήσης οπιοειδών και αποφυγή της χρήσης καθετήρων και παροχετεύσεων. Ειδικότερα η εφαρμογή του στην λαπαροσκοπική χειρουργική είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική και ασφαλής, μειώνοντας την παραμονή του ασθενούς στο νοσοκομείο, τον μετεγχειρητικό ειλεό, την κινητοποίηση του ασθενούς και τις χειρουργικές λοιμώξεις.[175] Η χειρουργική εκτομή τμήματος εντέρου μαζί με τους σύστοιχους λεμφαδένες αποτελεί ακόμη και σήμερα θεμελιώδη θεραπευτική στρατηγική ακόμη και σήμερα για κακοήθεις βλάβες που βρίσκονται σε εντελώς αρχικό στάδιο. [176]

Η επίτευξη ενός υγιούς περιμετρικού χείλους εκτομής, ιδιαίτερα σε άνδρες ασθενείς με στενή πύελο είναι ένα μείζον ζήτημα, το οποίο έχει άμεσες επιπτώσεις στην τοπική υποτροπή του καρκίνου του ορθού. Σε μια προσπάθεια βελτίωσης της ποιότητας της ολικής μεσοορθικής εκτομής, νέες τεχνικές όπως η διαπρωκτική ολική μεσοορθική εκτομή και η ρομποτική χειρουργική εφαρμόζονται ευρέως σε μεγάλη κλίμακα. Βέβαια, ιδιαίτερη σημασία σήμερα δίνεται στην διατήρηση της λειτουργίας του οργάνου και της ποιότητας ζωής των ασθενών, οι οποίοι υποβάλλονται σε χειρουργικές επεμβάσεις στο ορθό, σε βαθμό στον οποίο η τοπική εκτομή σε επιλεγμένους ασθενείς θεωρείται κατάλληλη μέθοδος.[177]

Επιπλέον, σημαντικό είναι να αναφερθεί πως το κόστος της χειρουργικής θεραπείας είναι ιδιαίτερα υψηλό και μάλιστα περισσότερο από υπερδιπλάσιο στις περιπτώσεις εκείνες, στις οποίες εμφανίζονται επιπλοκές, όπως η διαφυγή. Μάλιστα, όσο αυξάνει η βαρύτητα μιας επιπλοκής αυξάνει ευθέως ανάλογα και το κόστος θεραπείας της. Είναι δε τόσο σημαντική αυτή η επιβάρυνση παγκοσμίως, ώστε να δικαιολογεί επενδύσεις και πρωτοβουλίες προκειμένου να μειωθεί το ποσοστό των επιπλοκών.[178] Το μεταβολικό σύνδρομο σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο συνολικής νοσηρότητας τριάντα ημερών, καρδιοαναπνευστικών και νεφρικών επιπλοκών, επιπλοκών του χειρουργικού τραύματος, σηπτικών επιπλοκών, μετάγγισης αίματος, μακρύτερη διάρκεια νοσηλείας και απρογραμματίστων επανεισαγωγών. Ειδικότερα, οι ασθενείς πάσχοντες από μεταβολικό σύνδρομο παρουσιάζουν αυξημένα ποσοστά επιπολής λοίμωξης του χειρουργικού τραύματος, εν τω βάθει λοίμωξης του χειρουργικού τραύματος και διάσπαση του χειρουργικού τραύματος. Ο κίνδυνος της συνολικής νοσηρότητας, καρδιακών και σηπτικών επιπλοκών και παρατεταμένης νοσηλείας στις περιπτώσεις λαπαροσκοπικών επεμβάσεων παχέος εντέρου σχετίζονται ειδικά με τον σακχαρώδη διαβήτη παρά με το μεταβολικό σύνδρομο ως σύνθετη οντότητα. Όλες οι δυνατές προσπάθειες θα πρέπει να καταβάλλονται προκειμένου να βελτιώνονται όλα τα στοιχεία του μεταβολικού συνδρόμου. [179] Είναι γνωστό πως ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί ένα τεράστιο υγειονομικό, κοινωνικό και οικονομικό πρόβλημα παγκοσμίως. Ακόμη πιο ανησυχητικό είναι το γεγονός πως ο πληθυσμός των διαβητικών ασθενών προβλέπεται να αυξηθεί σημαντικά. Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί ένα σημαντικών διαστάσεων πρόβλημα υγείας παγκοσμίως σε γυναίκες και άνδρες το οποίο επιβαρύνεται από τις πολλές και βαρείες επιπλοκές του. Επιπρόσθετα, αποτελεί σημαντικό

παράγοντα κινδύνου εμφάνισης ορθοκολικού καρκίνου, αλλά και διαφυγής/διάσπασης μιας αναστόμωσης. [180]

Το συνολικό κόστος αντιμετώπισης του σακχαρώδους διαβήτη στον πλανήτη είναι μάλλον εντυπωσιακό, μιας και υπολογίζεται ότι ξεπερνά τα επτακόσια εξήντα δισεκατομμύρια δολάρια. [181] Η επίπτωση του σακχαρώδους διαβήτη αυξάνει ειδικότερα για τα ανεπτυγμένα κράτη της Δυτικής Ευρώπης και αυτός ο ρυθμός αύξησης δε δείχνει να επιβραδύνει προς το παρόν.[182] Οι ΣΔ2 ασθενείς είναι περισσότερο ευάλωτοι σε διάφορες μορφές βραχυπρόθεσμων και μακροπρόθεσμων επιπλοκών. Στις επιπλοκές αυτές συμπεριλαμβάνονται η μακροαγγειοπάθεια (υπέρταση, υπερλιπιδαιμία, καρδιοπάθεια, στεφανιαία νόσος, εγκεφαλικά επεισόδια, αγγειακή εγκεφαλοπάθεια, και περιφερική αγγειοπάθεια), η μικροαγγειοπάθεια (αμφιβληστροειδοπάθεια, νεφροπάθεια και νευροπάθεια) και ο καρκίνος. [183] Οι παράγοντες κινδύνου εμφάνισης ορθοκολικού καρκίνου είναι η ηλικία, η κληρονομικότητα, περιβαλλοντικοί παράγοντες και βέβαια, όπως προαναφέρθηκε, ο σακχαρώδης διαβήτης, μεταξύ και άλλων παθολογικών νόσων, όπως οι ΙΦΝΕ, η παχυσαρκία, η ακτινοβολία κλπ.[184]

Σε μικρότερης έκτασης μελέτες, η παχυσαρκία και ο διαβήτης φαίνεται να σχετίζονται με την εμφάνιση αδενωμάτων, πολυπόδων στο παχύ έντερο.[185]

Σε μια συνεχή προσπάθεια αποσαφήνισης των μοριακών μηχανισμών της σύνδεσης ορθοκολικού καρκίνου και διαβήτη. Η ινσουλίνη και ο IGF-1, όπως και η υπεργλυκαιμία αποτελούν παράγοντες κινδύνου καρκίνου. Η αυξημένη γλυκόζη και τα τελικά προϊόντα προηγμένης γλυκοζυλίωσης αυξάνουν τον μεταβολισμό και την μετανάστευση των καρκινικών

κολονοκυττάρων σε πειράματα *in vitro*. Επιπλέον οι παράγοντες αυτοί ενισχύουν το οξειδωτικό στρες και τη φλεγμονή. Το φαινόμενο Warburg, πρόσληψης και μεταβολισμού της γλυκόζης με γλυκόλυση προσφέρει αναπτυξιακό πλεονέκτημα στα καρκινικά κύτταρα. Ο ορθοκολικός καρκίνος ενεργοποιεί την Wnt/ β κατενίνη. Η σηματοδότηση του υποδοχέα του επιδερμοειδούς αυξητικού παράγοντα συμβάλλει στην ογκογένεση. Η φλεγμονή αποτελεί ένα ιδιαίτερα σημαντικό στοιχείο προσβολής ενός οργάνου στόχου που επάγει ο διαβήτης. Πολλαπλά σηματοδοτικά μονοπάτια, όπως έχει αναφερθεί, διαδραματίζουν ένα σημαντικό ρόλο στην φλεγμονώδη αντίδραση. Επιγενετικές αλλαγές που μοιράζονται ο ορθοκολικός καρκίνος και ο διαβήτης.[186] Επί του παρόντος ο διαβήτης θεωρείται ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου ορθοκολικού καρκίνου.[187] Όχι μόνο, αλλά ο διαβήτης αποτελεί παράγοντα κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του ορθού και δυσμενέστερης πρόγνωσης, μετά από χειρουργική επέμβαση.[188] Η σημαντική τεχνολογική πρόοδος των χειρουργικών εργαλείων, η ανάπτυξη των ελάχιστα παρεμβατικών τεχνικών και η ευρεία αποδοχή της ολικής μεσοορθικής εκτομής ακόμη και με τη χρήση ρομποτικού συστήματος, αλλά και διαπρωκτικά αυξάνουν τα ποσοστά χαμηλών αναστομώσεων με υψηλό ογκολογικό αποτέλεσμα. Δυστυχώς αυτές αντισταθμίζονται από μια αύξηση της συνολικής επίπτωσης της διαφυγής μιας αναστόμωσης, ειδικότερα στους ασθενείς πάσχοντες από καρκίνου του ορθού.[189]

Ο διαβήτης σήμερα αναγνωρίζεται ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου διαφυγής της αναστόμωσης .[190] Ακόμη, όμως και στην περίπτωση της ειλεοκολικής αναστόμωσης, η οποία διατηρεί γενικά χαμηλά ποσοστά διαφυγής, ο διαβήτης αποτελεί έναν καθοριστικό παράγοντα κινδύνου ανεξάρτητα από την χειρουργική τεχνική.[191] Η

γενική αρνητική επίδραση του διαβήτη στις χειρουργικές αναστομώσεις έχει αναγνωριστεί και σε επεμβάσεις ανωτέρου πεπτικού.[192] Είναι κλινικά και επιστημονικά αποδεδειγμένο πως ο σακχαρώδης διαβήτης επηρεάζει αρνητικά τα αποτελέσματα μιας χειρουργικής επέμβασης ειδικά στις περιπτώσεις εκείνες που αφορούν στο παχύ έντερο. Πρόκειται για μια υποβάθμιση σε πολλαπλά επίπεδα διαφυγής της αναστόμωσης, λοίμωξης του χειρουργικού τραύματος, σηψαιμία, μετεγχειρητικού ειλεού, επίσχεσης ούρων, καρδιοαναπνευστικών και νεφρικών επιπλοκών, αλλά και παρατεταμένης νοσηλείας.[193] Η επούλωση τραύματος είναι μια σύνθετη και δυναμική διαδικασία, η οποία περιλαμβάνει συγχρονισμένες και αλληλοεπικαλυπτόμενες φάσεις, που περιλαμβάνουν την αιματική πήξη, την φλεγμονή, τον πολλαπλασιασμό και την αναδιαμόρφωση. Η διαδικασία αυτή είναι κοινή για όλους τους ιστούς και όλες τις βλάβες ιατρογενείς και μη. Οι διαβητικοί ασθενείς χαρακτηρίζονται από ελαττωματική επούλωση και σήμερα έχουν αποσαφηνιστεί πολλοί μοριακοί, κυτταρικοί και βιοχημικοί μηχανισμοί, οι οποίοι βρίσκονται στην βάση αυτής της αδυναμίας. Η αγγειοσύσπασση και η δημιουργία θρόμβου ακολουθούνται από μια ροή φλεγμονωδών κυττάρων, όπως τα μαστοκύτταρα, τα ουδετερόφιλα, τα μακροφάγα και τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Αυτά τα κύτταρα της φλεγμονής απελευθερώνουν διάφορους διαμεσολαβητές και κυττοκίνες με σκοπό να προωθήσουν τον πολλαπλασιασμό και την μετανάστευση ινοβλαστών στην περιοχή του τραύματος. [194] Από την άλλη τα μαστοκύτταρα είναι υπεύθυνα για τον διαβήτη, την παχυσαρκία και την πρόοδο των επιπλοκών του διαβήτη. Κατά την φάση αναδιαμόρφωσης οι δεσμίδες κολλαγόνου αυξάνουν σε διάμετρο και οργανώνονται σε ισχυρότερες δομές και οι ινοβλάστες διαφοροποιούνται σε μυοϊνοβλάστες, διευκολύνοντας την συστολή του τραύματος. Απουσία μαστοκυττάρων οδηγεί σε ελαττωματική επούλωση αρχικά, αλλά και σε

μειωμένη αγγειακή διαπερατότητα και στρατολόγηση ουδετερόφιλων μετά την επούλωση.

Σε αντίθεση με τον υπόλοιπο πληθυσμό τα διαβητικά τραύματα χαρακτηρίζονται από παρατεταμένη φλεγμονή, ελαττωματική αγγειογένεση και καθυστερημένη σύγκλειση. Αν και η ελαττωματική επούλωση ενός τραύματος οφείλεται σε σύνολο παραγόντων, η περισσότερο άμεση επίδραση στην επούλωση έρχεται από τις λειτουργικές αλλαγές των ενεργοποιημένων από το ανοσοποιητικό σύστημα κυττάρων. Η απελευθέρωση χημικών μεσολαβητών από τα μαστοκύτταρα είναι αυξημένη στους ασθενείς με διαβήτη και σχετίζεται με την φλεγμονή.[195]

Οι χημοκίνες διαδραματίζουν έναν σημαντικό ρόλο σε όλα τα στάδια της επούλωσης συντονίζοντας την αλληλεπίδραση των κυττάρων με το τραύμα, αλλά κυρίως την πρόληψη και προώθηση της αγγειογένεσης. Εντούτοις μια παρατεταμένη φλεγμονώδης αντίδραση μπορεί να οδηγήσει σε ένα χρόνιο μη επουλούμενο τραύμα. Κατά το στάδιο της φλεγμονής και του πολλαπλασιασμού φλεγμονώδη κύτταρα μεταναστεύουν και νεοαγγεία δημιουργούνται αντιστοίχως. Στην φάση της αναδιαμόρφωσης ωστόσο η υποχώρηση των νεοαγγείων είναι σημαντικότερη για την δημιουργία ουλώδους ιστού από το κολλαγόνο και ρυθμίζεται από τις κυτοκίνες, κυρίως τις CCL2, CXCL2, και CXCL12. Μελέτες σε διαβητικούς επίμυες ανέδειξαν μειωμένη έκφραση CCL2 και αυξημένη εκείνης των CCL2 και CXCL2 με συνέπεια αυξημένα επίπεδα ουδετερόφιλων και μακροφάγων και αυξημένη έκφραση φλεγμονωδών κυτοκινών IL-1 β και TNF- α , η οποία δεν οδηγεί σε επιτυχή επούλωση.[196] Τα κύτταρα της φλεγμονής, όπως τα ουδετερόφιλα, τα μονοκύτταρα, τα κύτταρα B και T και τα μαστοκύτταρα έχουν κορυφαίο ρόλο στην ανοσία και η δυσρρύθμισή τους στον διαβήτη υποβαθμίζει την

ανοσία του ασθενούς. Επιπρόσθετα τα υψηλά επίπεδα προφλεγμονωδών κυτοκινών όπως η IL-6 και ο TNF-α στον διαβήτη προκαλούν διακοπές στον καταρράκτη της φλεγμονής, υπερφλεγμασία και αντίσταση στην ινσουλίνη. Τα στάδια επίσης της επούλωσης στους διαβητικούς ασθενείς υποβαθμίζονται από άλλους παράγοντες όπως συγκεκριμένες μεταβολικές ανεπάρκειες, ελαττωματικές φυσιολογικές αντιδράσεις, όπως η υποξία λόγω γλυκοζυλίωσης της αιμοσφαιρίνης, μεταβολές της μεμβράνης των ερυθροκυττάρων και στένωσης των αιμοφόρων αγγείων. Τα χαμηλά επίπεδα VEGF στο διαβητικό τραύμα είναι υπεύθυνα για την ελαττωματική επούλωση και οφείλονται σε ανωμαλία των υποδοχέων, μειωμένα επίπεδα VEGF mRNA, αυξημένα επίπεδα VEGFR-1 και μειωμένα επίπεδα VEGFR-2, όπως και μειωμένη έκφραση IGF-1 και TGF-β, αλλά και υψηλά επίπεδα μεταλλοπρωτεϊνών.[197] Το 2004 έγινε η πρώτη αναφορά στις εξωκυττάρια παγίδες ουδετερόφιλων κυττάρων και στην NETωση, η οποία είναι μια διεργασία απάντησης σε παθογόνα και σε στείρα φλεγμονώδη ερεθίσματα τα ουδετερόφιλα απελευθερώνουν κυτταροπλασματικό και πυρηνικό υλικό δημιουργώντας μια δομή εξωκυττάρου δικτύου. Η δημιουργία των παγίδων αυτών σχετίζεται με τον προφλεγμονώδη φαινότυπο μακροφάγων. [198] Σε μοριακό επίπεδο η επούλωση ενός τραύματος είναι μια διαδικασία στην οποία μεσολαβούν αυξητικοί παράγοντες και κυτοκίνες που απελευθερώνουν εξειδικευμένα κύτταρα ενεργοποιημένα από την ανοσολογική αντίδραση, συμπεριλαμβανομένων των ινοβλαστών, ενδοθηλιακών κυττάρων, φαγοκυττάρων, αιμοπεταλίων και κερατινοκυττάρων. Σημαντικός είναι ο ρόλος του πολυμορφισμού μονήρους νουκλεοτιδίου (SNPs) στις αυξομειώσεις των αυξητικών παραγόντων και των κυτοκινών, αλλά και επιγενετικών όπως η μεθυλίωση του DNA λόγω μακροχρόνιας υπεργλυκαιμίας και μη κωδικοποιητικών RNAs στην σύνθετη

αλληλεπίδραση γονιδίων και περιβάλλοντος. [199] Κάτω από διαβητικές συνθήκες η επούλωση είναι ελαττωματική, λόγω εμμένουσας χαμηλού βαθμού φλεγμονής, περιφερικής αγγειοπάθειας και νευροπάθειας. Το προφλεγμονώδες στάδιο με την συμβολή δυσλειτουργικών μακροφάγων οδηγεί σε μια ελλειμματική μετάβαση από τον M1 στον M2 μακροφαγικό φαινότυπο, ο οποίος καθυστερεί το στάδιο της φλεγμονής και υποβαθμίζει την ιστική επούλωση. Η συγκέντρωση φλεγμονωδών κυττάρων στην περιοχή του τραύματος οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή πρωτεασών, οι οποίες αποδομούν την εξωκυττάρια ουσία καταστρέφοντας περαιτέρω τον ιστό. Μεταξύ των πολλών ρόλων ως ρυθμιστές την γονιδιακής έκφρασης, τα miRNAs μεσολαβούν διάφορες παθολογικές καταστάσεις όπως η εμμένουσα φλεγμονή ή η υπερβολική δημιουργία ουλώδους ιστού και επηρεάζουν αρνητικά τα στάδια του πολλαπλασιασμού και της αναδιαμόρφωσης [200] Σε διαβητικούς επίμυες, τα υψηλά επίπεδα γλυκόζης επάγουν την έκφραση του miR-203 μέσω μειορρύθμισης των γονιδίων που σχετίζονται με τα σηματοδοτικά μονοπάτια Notch και Wnt οδηγώντας έτσι σε καθυστερημένη επούλωση τραύματος.[201] Από τα προαναφερθέντα δεδομένα αναδεικνύεται η ανάγκη να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος διαφυγής μιας αναστόμωσης, ιδιαίτερα στους διαβητικούς ασθενείς, οι οποίοι εμφανίζουν και τον μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης αυτής. Όντας γνωστό το γεγονός της ελαττωματικής επούλωσης σε διαβητικό περιβάλλον, κρίθηκε λογικό να μελετηθεί η επίδραση ενός βιολογικού συγκολλητικού υλικού στην κολική αναστόμωση σακχαροδιαβητικών ατόμων σε ζωικό πειραματικό μοντέλο. Στο πείραμα, που διεξήχθη, η επίδραση του TISSEEL® στην επούλωση της αναστόμωσης ήταν θετική, με δημιουργία καλύτερης ποιότητας επούλωσης σε ιστολογικό επίπεδο. Ειδικότερα βρέθηκε βελτιωμένη ιστική αναδιαμόρφωση και μειωμένη φλεγμονή, όπως και συσσώρευση

ινοβλαστών. Επιπρόσθετα, στην διαβητική ομάδα, στην οποία εφαρμόστηκε TISSEEL® , παρατηρήθηκε αυξημένη νεοαγγειογένεση, η οποία ωστόσο δεν παρατηρήθηκε στην μη διαβητική ομάδα. Παρά την αποδεδειγμένη επίδραση διαφόρων παραγόντων κινδύνου στην κολοορθική αναστόμωση, οι βιολογικές κόλες ινικής έχουν μελετηθεί μόνο σε ζωικά μοντέλα, χωρίς πρόσθετους παράγοντες κινδύνου. Απ' όσο γνωρίζουμε αυτή είναι η πρώτη μελέτη, η οποία αξιολογεί την επίδραση ενός σφραγιστικού υλικού ινικής σε έδαφος αποδεδειγμένης ελαττωματικής διαβητικής επούλωσης, στην διαδικασία επούλωσης της κολοορθικής αναστόμωσης. Ισχυρά σημεία της παρούσης μελέτης αποτελούν η τυχαιοποίηση των ζώων κατά την δεύτερη φάση του πειράματος και η πραγματοποίηση των επεμβάσεων από τον ίδιο χειρουργό. Από την άλλη ο αριθμός των ζώων ήταν σχετικά μικρός. Ειδικότερα, η πίεση διάσπασης της αναστόμωσης δεν εφαρμόστηκε, προκειμένου να ληφθούν ακέραια δείγματα εντέρου για ιστολογική εξέταση και ο χρόνος θανάτωσης τους επιλέχθηκε στις δέκα ημέρες, ούτως ώστε να εξαντληθούν τα χρονικά περιθώρια, μέσα στα οποία συμβαίνει το πλείστον των διαφυγών και να εξασφαλιστεί η κλινική έκβαση της επέμβασης. Οπωσδήποτε, περισσότερες μελέτες και κλινικές μελέτες είναι απαραίτητες για να επιβεβαιώσουν σε τελική ανάλυση μείωση του ποσοστού διαφυγών των αναστομών του κατώτερου πεπτικού στους ανθρώπους και ειδικά σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου διαφυγής, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης.

8. ΠΕΡΙΛΗΨΗ - ABSTRACT

8.1 ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Ο Σακχαρώδης Διαβήτης αποτελεί έναν αναγνωρισμένο παράγοντα κινδύνου διάσπασης της ορθοκολικής αναστόμωσης. Ο σκοπός της παρούσης μελέτης ήταν να αξιολογήσει την επίδραση του TISSEEL® στην επούλωση της αναστόμωσης.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ: Σαράντα αρσενικοί επίμυες Sprague-Dawley χρησιμοποιήθηκαν. Στους μισούς πραγματοποιήθηκε πρόκληση σακχαρώδους διαβήτη μέσω ενοδοπεριτοναϊκής έκχυσης Στρεπτοζοτοκίνης, σε δοσολογία εξήντα χιλιόγραμμων ανά χιλιόγραμμο σωματικού βάρους. Μία εβδομάδα μετά την έκχυση, οι επίμυες υπεβλήθησαν σε χειρουργική επέμβαση κατά την οποία εκτάμει ένα εκατοστόμετρο παχέος εντέρου και πραγματοποιήθηκε τελικο-τελική αναστόμωση στο χέρι. Το υλικό TISSEEL® εφαρμόστηκε και στις δύο ομάδες (διαβητικοί/ μη διαβητικοί) μετά από τυχαιοποίηση.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: η ιστολογική εξέταση ανέδειξε βελτιωμένη ιστική αναδιαμόρφωση στην ομάδα TISSEEL®, και για την νορμογλυκαιμική και για την διαβητική ομάδα. Ειδικότερα, η έκταση της φλεγμονής ήταν μειωμένη ($p < 0.001$), ενώ ο σχηματισμός ινοβλαστών και κολλαγόνου ήταν βελτιωμένη ($p = 0.040$ and $p = 0.008$). Η νεοαγγείωση ήταν επίσης βελτιωμένη ($p = 0.047$).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: η εφαρμογή του TISSEEL® στην ορθοκολική αναστόμωση βελτιώνει την επούλωσή της σε επίμυες, που υποφέρουν σοβαρή υπεργλυκαιμία. Η χειρουργική επέμβαση είναι, επί του παρόντος, η οριστική θεραπεία του ορθοκολικού καρκίνου και

ενός συνόλου καλοηθών ορθοκολικών παθήσεων, όπως οι φλεγμονώδεις παθήσεις του εντέρου (ΙΦΝΕ), οι φλεγμονώδεις στενώσεις, η εκκολπωμάτωση – εκκολπωματίτιδα, η αποφρακτική αφόδευση, η συστροφή, τα συρίγγια κλπ. Παρά το γεγονός ότι οι εξειδικευμένοι χειρουργοί (Colorectal Surgeons) υφίστανται μια υψηλού επιπέδου εκπαίδευση και εξειδίκευση σε προχωρημένες τεχνικές, οι ορθοκολικές επεμβάσεις ακόμη παρουσιάζουν σοβαρές επιπλοκές. Η πιο επίφοβη και δραματική επιπλοκή των ορθοκολικών εκτομών με αναστόμωση είναι η αναστομωτική διαφυγή. Η διαρροή από την αναστόμωση είναι μια σχετικά συχνή επιπλοκή των ορθοκολικών επεμβάσεων ακόμη και σε εξειδικευμένα κέντρα υψηλού όγκου ασθενών, με δηλωθέντα ποσοστά 2.5% - 15% για τις επεμβάσεις καρκίνου του ορθού και 3% - 7% μετά από επεμβάσεις για καρκίνο στο κόλο. Οι συνέπειες αυτής της επιπλοκής είναι ολέθριες μιας και σχετίζονται με υψηλότερα ποσοστά υποτροπής, αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα, αυξημένο κόστος θεραπείας και αρνητική επίδραση στην ποιότητα ζωής των ασθενών. Παρά την τεχνολογική πρόοδο, συμπεριλαμβανομένων της διαπρωκτικής ολικής μεσοορθικής εκτομής (TME), της λαπαροσκοπικής και ρομποτικής προσέγγισης και των νεότερων τάσεων, που ακολουθούνται κατά την μετεγχειρητική περίοδο, όπως το πρωτόκολλο προχωρημένης ανάρρωσης (ERAS), υπάρχουν διάφοροι παράγοντες κινδύνου οι οποίοι ασκούν μια σημαντική επίδραση στην έκβαση των κολοορθικών αναστομώσεων. Έως τώρα, παράγοντες κινδύνου σχετιζόμενοι με τον ασθενή (ανδρικό φύλο, κατηγορία >II στο Σύστημα Ταξινόμησης Φυσικής Κατάστασης της Αμερικανικής Εταιρείας Αναισθησιολόγων – ASA score >II, ακτινοθεραπεία, ανοσοκατασταλτική αγωγή, λήψη bevacizumab), παράγοντες κινδύνου σχετιζόμενοι με τον όγκο (περιφερικές διαστάσεις πάνω από τρία εκατοστά, προχωρημένο στάδιο, επείγουσα χειρουργική

επέμβαση, μεταστατική νόσος), συννοσηρότητα (σακχαρώδης διαβήτης, καρδιαγγειακή νόσος, υποθρεψία) και παράγοντες κινδύνου σχετιζόμενοι με την χειρουργική επέμβαση (εγχειρητικός χρόνος, απώλεια αίματος, ανάγκη μετάγγισης) θεωρούνται καθοριστικοί μιας υποβαθμισμένης αναστομωτικής επούλωσης και διαρροής. Ο σακχαρώδης διαβήτης κατέχει μια ιδιαίτερη θέση μεταξύ των προαναφερθέντων παραγόντων κινδύνου, μιας και αποτελεί έναν κατοχυρωμένο ανεξάρτητο παράγοντα αναστομωτικής διαφυγής, η οποία επιπλέον σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα. Προηγούμενες μελέτες συστήνουν πως η αρνητική επίπτωση του σακχαρώδους διαβήτη στην ιστική επούλωση βασίζεται στην υπερβολική φλεγμονώδη αντίδραση. Ο διαβήτης επίσης δυσρρυθμίζει την μεταμόρφωση των μακροφάγων από το φλεγμονώδες στάδιό τους στο στάδιό τους επούλωσης. Επιπρόσθετα, η ασθένεια καταλήγει στη δημιουργία εξωκυττάριων παγίδων ουδετερόφιλων οι οποίες περιέχουν χρωματίνη και κυτταροτοξικές πρωτεΐνες, μια διαδικασία, που ονομάζεται NETωση και βλάπτει τους υγιείς ιστούς. Η περιφερική αγγειοπάθεια άλλος ένας παράγοντας, ο οποίος συναντάται συχνά στους διαβητικούς ασθενείς και από μόνος του οδηγεί σε βλάβη της ακεραιότητας των ορθοκολικών αναστομώνσεων. Ο σακχαρώδης διαβήτης επηρεάζει έναν μεγάλο αριθμό φυσιολογικών παραγόντων εμπλεκομένων στην επουλωτική διαδικασία, όπως η παραγωγή αυξητικού παράγοντα, η αγγειογενετική απάντηση, η συγκέντρωση του κολλαγόνου, η δημιουργία κοκκιώδους ιστού και η συγκέντρωση εξωκυττάριας ουσίας και η αναδιαμόρφωση από τις μεταλλοπρωτεΐνάσες. Ωστόσο, κόλλες ινικής έχουν χρησιμοποιηθεί ως αιμοστατικοί παράγοντες και ενισχυτές της επουλωτικής διαδικασίας σε διάφορες χειρουργικές επεμβάσεις, συμπεριλαμβανομένων των γαστρεντερικών αναστομώνσεων, της πλαστικής χειρουργικής, των γυναικολογικών και ουρολογικών επεμβάσεων. Σκοπός της παρούσης

μελέτης ήταν να διερευνηθεί η επίδραση του TISSEEL®, το οποίο είναι ένα σφραγιστικό ινικής που μιμείται τα τελικά στάδια του καταρράκτη της πήξης, στην ιστική επούλωση των κολοορθικών αναστομώνσεων σε διαβητικούς επίμυες.

8.2 ABSTRACT

Background/Aim: Diabetes mellitus is an established risk factor of colorectal anastomosis failure. The purpose of the present study was to evaluate the effect of TISSEEL® in anastomotic healing. **Materials and Methods:** Forty male, Sprague-Dawley rats were used. Diabetes was induced in half of them by intraperitoneal injection of Streptozotocin, 60 mg/kg. One week after the injection, animals were operated and a 1 cm segment was removed and an end-to-end hand sewn anastomosis was performed. TISSEEL® was applied in each group (diabetic, non - diabetic) following randomization. **Results:** The pathology analysis revealed improved tissue remodeling in the TISSEEL® group, both for the normoglycemic and the diabetic group. Specifically, the extent of inflammation was decreased ($p<0.001$), whereas fibroblast and collagen formation were improved ($p=0.040$ and $p=0.008$). Neovascularization was also improved ($p=0.047$). **Conclusion:** Application of TISSEEL® on colorectal anastomoses improves healing in rats that suffer from severe hyperglycemia. Surgical operation is currently the definitive treatment option both for colorectal cancer and a variety of benign colorectal modalities, such as inflammatory bowel disease (IBD), inflammatory strictures, diverticulosis - diverticulitis, obstructive defecation, volvulus,

fistulae etc. Despite the fact that colorectal surgeons undergo a high-level training and specialization in advanced techniques, colorectal operations still demonstrate serious complications. The most frightening and dramatic complication of colorectal resections with restorative anastomoses is anastomotic dehiscence. Anastomotic leakage remains a relatively frequent complication of colorectal operations even in high volume specialized centers, with reported rates of 2.5%-15% for rectal cancer resections and 3%-7% after colon cancer surgery (4). The consequences of this complication are devastating as it has been related to higher recurrence rates, increased morbidity and mortality rates, elevated treatment costs and negative influence in the quality of life of patients. Despite technological advances, including transanal total mesorectal excision (TME), laparoscopic and robotic approach, and the new trends followed during post-operative management of patients that undergo colorectal resection, such as enhanced recovery after surgery (ERAS), there are several risk factors that still exert a significant impact on the outcome of colorectal anastomoses. So far, patient-related factors (male sex, ASA score>II, radiotherapy, immunosuppressive therapy, bevacizumab intake), tumour-related factors (distal size>3 cm, advanced stage, emergency surgery, metastatic disease), comorbidities (diabetes, cardiovascular disease, poor nutrition) and operation-related factors (operative time, blood loss, need for transfusion) have been considered as determinants of failed anastomotic healing and leakage. Diabetes mellitus has a special position among the previously mentioned risk factors, as it is a well-established independent factor for anastomotic leakage, that has been associated to increased mortality after anastomotic dehiscence as well. Previous studies have suggested that the negative impact of diabetes mellitus on tissue healing is based on the exacerbated inflammatory processes. Diabetes also dysregulates

the transformation of macrophages from their inflammatory-state into their healing-state. Furthermore, the disease results in the formation of extracellular neutrophilic traps that contain chromatin and cytotoxic proteins, a process called NETosis, that damages healthy tissues. Peripheral angiopathy is another factor that is frequently encountered in diabetic patients which per se results in impairment of the integrity of colorectal anastomoses. Diabetes affects a large number of physiological factors involved in the healing process, such as growth factor production, angiogenic response, collagen concentration, tissue granulation and extracellular matrix accumulation and remodeling by matrix metalloproteinases. However, fibrin sealants have been used as haemostatic factors and enhancers of the wound healing process in various surgical procedures including gastrointestinal anastomoses, plastic surgery, gynaecologic and urologic procedures. The aim of the present study was to investigate the effect of TISSEEL®, which is a fibrin sealant that simulates the final stages of the coagulation cascade, in tissue healing of colorectal anastomoses in diabetic rats.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Church, J., P. Raudkivi, and G. Hill, The surgical anatomy of the rectum—a review with particular relevance to the hazards of rectal mobilisation. *International journal of colorectal disease*, 1987. 2(3): p. 158-166.
2. Fritsch, H., et al., *Clinical anatomy of the pelvic floor*. 2012.
3. Heald, R. and B. Moran. Embryology and anatomy of the rectum. in *Seminars in surgical oncology*. 1998. Wiley Online Library.
4. Lienemann, A. and T. Fischer, Functional imaging of the pelvic floor. *European journal of radiology*, 2003. 47(2): p. 117-122.
5. Michels, N.A., et al., The variant blood supply to the descending colon, rectosigmoid and rectum based on 400 dissections. Its importance in regional resections. *Diseases of the Colon & Rectum*, 1965. 8(4): p. 251-278.
6. Schemann, M. and M. Neunlist, The human enteric nervous system. *Neurogastroenterology & Motility*, 2004. 16: p. 55-59.
7. Standring, S., *Gray's anatomy e-book: the anatomical basis of clinical practice*. 2015: Elsevier Health Sciences.
8. Stoker, J., S. Halligan, and C.I. Bartram, Pelvic floor imaging. *Radiology*, 2001. 218(3): p. 621-641.
9. Wedel, T., et al., Organization of the enteric nervous system in the human colon demonstrated by wholemount immunohistochemistry with special reference to the submucous plexus. *Annals of Anatomy-Anatomischer Anzeiger*, 1999. 181(4): p. 327-337.
10. Lestar, B., F. Penninckx, and R. Kerremans, The composition of anal basal pressure. *International journal of colorectal disease*, 1989. 4(2): p. 118-122.
11. Wood, J.D., D. Alpers, and P. Andrews, Fundamentals of neurogastroenterology. *Gut*, 1999. 45(suppl 2): p. II6-II16.
12. Parkin, D.M., et al., Global cancer statistics, 2002. *CA: a cancer journal for clinicians*, 2005. 55(2): p. 74-108.
13. Parkin, D.M., International variation. *Oncogene*, 2004. 23(38): p. 6329-6340.
14. Center, M.M., A. Jemal, and E. Ward, International trends in colorectal cancer incidence rates. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 2009. 18(6): p. 1688-1694.

15. Giovannucci, E., et al., Diabetes and cancer: a consensus report. *CA: a cancer journal for clinicians*, 2010. 60(4): p. 207-221.
16. Botteri, E., et al., Smoking and colorectal cancer: a meta-analysis. *Jama*, 2008. 300(23): p. 2765-2778.
17. Giovannucci, E., Modifiable risk factors for colon cancer. *Gastroenterology Clinics*, 2002. 31(4): p. 925-943.
18. Curado, M.-P., et al., Cancer incidence in five continents, Volume IX. 2007: IARC Press, International Agency for Research on Cancer.
19. Parkin, D., et al., Cancer incidence in five continents Volume VIII. IARC scientific publication, 2002(155).
20. W.H. Organization, WHO Mortality Database. [December 15, 2008]; Available from: <http://www/-dep.iarc.fr/>.
21. NIH, U., National Cancer Institute, Division of Cancer Control and Population Sciences. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program, 1975. 2000.
22. Baillie, K., Health implications of transition from a planned to a free-market economy—an overview. *Obesity Reviews*, 2008. 9: p. 146-150.
23. Kono, S., Secular trend of colon cancer incidence and mortality in relation to fat and meat intake in Japan. *European journal of cancer prevention*, 2004. 13(2): p. 127-132.
24. Mackay, J. and A. Amos, Women and tobacco. *Respirology*, 2003. 8(2): p. 123-130.
25. Ferlay, J., et al., GLOBOCAN 2012: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. *Int J Cancer*, 2012. 136: p. E359-E386.
26. Center, M.M., et al., Worldwide variations in colorectal cancer. *CA: a cancer journal for clinicians*, 2009. 59(6): p. 366-378.
27. Renehan, A.G., et al., Impact on survival of intensive follow up after curative resection for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Bmj*, 2002. 324(7341): p. 813.
28. Liang, P.S., T.Y. Chen, and E. Giovannucci, Cigarette smoking and colorectal cancer incidence and mortality: Systematic review and meta-analysis. *International journal of cancer*, 2009. 124(10): p. 2406-2415.
29. Bosetti, C., et al., Aspirin and cancer risk: a quantitative review to 2011. *Annals of oncology*, 2012. 23(6): p. 1403-1415.

30. Popkin, B.M., L.S. Adair, and S.W. Ng, Global nutrition transition and the pandemic of obesity in developing countries. *Nutrition reviews*, 2012. 70(1): p. 3-21.
31. International, C., Scaling up cancer diagnosis and treatment in developing countries: what can we learn from the HIV/AIDS epidemic? 2010.
32. Fidler, M.M., et al., Cancer incidence and mortality among young adults aged 20–39 years worldwide in 2012: a population-based study. *The Lancet Oncology*, 2017. 18(12): p. 1579-1589.
33. Siegel, R.L., K.D. Miller, and A. Jemal, Cancer statistics, 2016. *CA: a cancer journal for clinicians*, 2016. 66(1): p. 7-30.
34. Murphy, N., et al., A prospective evaluation of endogenous sex hormone levels and colorectal cancer risk in postmenopausal women. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 2015. 107(10).
35. Doubeni, C.A., et al., Socioeconomic status and the risk of colorectal cancer: An analysis of more than a half million adults in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study. *Cancer*, 2012. 118(14): p. 3636-3644.
36. Perdue, D.G., et al., Geographic variation in colorectal cancer incidence and mortality, age of onset, and stage at diagnosis among American Indian and Alaska Native people, 1990–2009. *American journal of public health*, 2014. 104(S3): p. S404-S414.
37. Lai, Y., et al., Effects of cancer stage and treatment differences on racial disparities in survival from colon cancer: a United States population-based study. *Gastroenterology*, 2016. 150(5): p. 1135-1146.
38. Butler, E.N., et al., Patterns of colorectal cancer care in the United States and Canada: a systematic review. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*, 2013. 2013(46): p. 13-35.
39. Gross, C.P., et al., Racial disparities in cancer therapy: did the gap narrow between 1992 and 2002? *Cancer*, 2008. 112(4): p. 900-908.
40. Hao, Y., et al., Race, neighbourhood characteristics and disparities in chemotherapy for colorectal cancer. *Journal of Epidemiology & Community Health*, 2011. 65(3): p. 211-217.
41. Yothers, G., et al., Outcomes among black patients with stage II and III colon cancer receiving chemotherapy: an analysis of ACCENT adjuvant trials. *Journal of the National Cancer Institute*, 2011. 103(20): p. 1498-1506.

42. Haller, D.G., et al., Phase III study of fluorouracil, leucovorin, and levamisole in high-risk stage II and III colon cancer: final report of Intergroup 0089. *Journal of Clinical Oncology*, 2005. 23(34): p. 8671-8678.
43. Ward, E., et al., Association of insurance with cancer care utilization and outcomes. *CA: a cancer journal for clinicians*, 2008. 58(1): p. 9-31.
44. Jawed, I., et al., Colorectal cancer survival gains and novel treatment regimens: a systematic review and analysis. *JAMA oncology*, 2015. 1(6): p. 787-795.
45. Arnold, M., et al., Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut*, 2017. 66(4): p. 683-691.
46. Patel, S.G. and D.J. Ahnen, Familial colon cancer syndromes: an update of a rapidly evolving field. *Current gastroenterology reports*, 2012. 14(5): p. 428-438.
47. Lynch, H.T., et al., Attenuated familial adenomatous polyposis (AFAP) a phenotypically and genotypically distinctive variant of FAP. *Cancer*, 1995. 76(12): p. 2427-2433.
48. Valle, L., Genetic predisposition to colorectal cancer: where we stand and future perspectives. *World journal of gastroenterology: WJG*, 2014. 20(29): p. 9828.
49. Beaugerie, L. and S.H. Itzkowitz, Cancers complicating inflammatory bowel disease. *New England Journal of Medicine*, 2015. 372(15): p. 1441-1452.
50. Obesity Trends in the United States. *J Natl Cancer Inst*, 2016. 108(10).
51. Ma, Y., et al., Obesity and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies. *PloS one*, 2013. 8(1): p. e53916.
52. O'keefe, S.J., Diet, microorganisms and their metabolites, and colon cancer. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*, 2016. 13(12): p. 691.
53. Bagnardi, V., et al., Light alcohol drinking and cancer: a meta-analysis. *Annals of oncology*, 2013. 24(2): p. 301-308.
54. Rothwell, P.M., et al., Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. *The Lancet*, 2010. 376(9754): p. 1741-1750.
55. Grodstein, F., et al., Postmenopausal hormone use and risk for colorectal cancer and adenoma. *Annals of internal medicine*, 1998. 128(9): p. 705-712.
56. Brändstedt, J., et al., Associations of hormone replacement therapy and oral contraceptives with risk of colorectal cancer defined by clinicopathological factors, beta-catenin alterations, expression of cyclin D1, p53, and microsatellite-instability. *BMC cancer*, 2014. 14(1): p. 1-12.

57. Charlton, B.M., et al., Oral contraceptive use and colorectal cancer in the nurses' health study I and II. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 2015. 24(8): p. 1214-1221.
58. Thosani, N., et al., Reduced risk of colorectal cancer with use of oral bisphosphonates: a systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical oncology*, 2013. 31(5): p. 623-630.
59. Kennedy, R.H., et al., Multicenter randomized controlled trial of conventional versus laparoscopic surgery for colorectal cancer within an enhanced recovery programme: EnROL. *Journal of Clinical Oncology*, 2014. 32(17): p. 1804-1811.
60. Grothey, A. and D.J. Sargent, Adjuvant therapy for Colon Cancer: small steps toward precision medicine. *JAMA oncology*, 2016. 2(9): p. 1133-1134.
61. Pahlman, L.A., et al., Should the benefit of adjuvant chemotherapy in colon cancer be re-evaluated? *Journal of Clinical Oncology*, 2016. 34(12): p. 1297-1299.
62. Kulaylat, A.S., C.S. Hollenbeak, and D.B. Stewart, Adjuvant chemotherapy improves overall survival of rectal cancer patients treated with neoadjuvant chemoradiotherapy regardless of pathologic nodal status. *Annals of surgical oncology*, 2017. 24(5): p. 1281-1288.
63. Araghi, M., et al., Global trends in colorectal cancer mortality: projections to the year 2035. *International journal of cancer*, 2019. 144(12): p. 2992-3000.
64. Tripathi, B.K. and A.K. Srivastava, Diabetes mellitus: complications and therapeutics. *Medical science monitor*, 2006. 12(7): p. RA130-RA147.
65. Chen, L., D.J. Magliano, and P.Z. Zimmet, The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus—present and future perspectives. *Nature reviews endocrinology*, 2012. 8(4): p. 228.
66. Zhang, P.-H., et al., Increased risk of cancer in patients with type 2 diabetes mellitus: a retrospective cohort study in China. *BMC public health*, 2012. 12(1): p. 1-6.
67. Gastaldelli, A., Role of beta-cell dysfunction, ectopic fat accumulation and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes research and clinical practice*, 2011. 93: p. S60-S65.
68. Ismail-Beigi, F., Pathogenesis and glycemic management of type 2 diabetes mellitus: a physiological approach. *Archives of Iranian medicine*, 2012. 15(4): p. 0-0.
69. Zhao, Y., Z. Jiang, and C. Guo, New hope for type 2 diabetics: Targeting insulin resistance through the immune modulation of stem cells. *Autoimmunity reviews*, 2011. 11(2): p. 137-142.

70. Wild, S., et al., Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes care*, 2004. 27(5): p. 1047-1053.
71. Diamond, J., Diabetes in india. *Nature*, 2011. 469(7331): p. 478-479.
72. Yang, W., et al., Prevalence of diabetes among men and women in China. *New England journal of medicine*, 2010. 362(12): p. 1090-1101.
73. Weigensberg, M.J. and M.I. Goran, Type 2 diabetes in children and adolescents. *Lancet (London, England)*, 2009. 373(9677): p. 1743-1744.
74. Poulsen, P., et al., Increased risk of type 2 diabetes in elderly twins. *Diabetes*, 2009. 58(6): p. 1350-1355.
75. Sanghera, D.K. and P.R. Blackett, Type 2 diabetes genetics: beyond GWAS. *Journal of diabetes & metabolism*, 2012. 3(198).
76. Zimmet, P., K. Alberti, and J. Shaw, Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature*, 2001. 414(6865): p. 782-787.
77. Manson, J.E., et al., A prospective study of cigarette smoking and the incidence of diabetes mellitus among US male physicians. *The American journal of medicine*, 2000. 109(7): p. 538-542.
78. Cullmann, M., A. Hilding, and C.G. Östenson, Alcohol consumption and risk of pre-diabetes and type 2 diabetes development in a Swedish population. *Diabetic Medicine*, 2012. 29(4): p. 441-452.
79. Belkina, A.C. and G.V. Denis, Obesity genes and insulin resistance. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*, 2010. 17(5): p. 472.
80. Walley, A.J., A.I. Blakemore, and P. Froguel, Genetics of obesity and the prediction of risk for health. *Human molecular genetics*, 2006. 15(suppl_2): p. R124-R130.
81. Pamidi, S. and E. Tasali, Obstructive sleep apnea and type 2 diabetes: is there a link? *Frontiers in neurology*, 2012. 3: p. 126.
82. Schober, A.K., M.F. Neurath, and I.A. Harsch, Prevalence of sleep apnoea in diabetic patients. *The clinical respiratory journal*, 2011. 5(3): p. 165-172.
83. Hu, F.B., R. Van Dam, and S. Liu, Diet and risk of type II diabetes: the role of types of fat and carbohydrate. *Diabetologia*, 2001. 44(7): p. 805-817.
84. Musso, G., R. Gambino, and M. Cassader, Interactions between gut microbiota and host metabolism predisposing to obesity and diabetes. *Annual review of medicine*, 2011. 62: p. 361-380.

85. Qin, J., et al., A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*, 2012. 490(7418): p. 55-60.
86. Giovannucci, E., et al., Diabetes and cancer: a consensus report. *CA: a cancer journal for clinicians*, 2010. 60(4): p. 207-221.
87. Chaturvedi, N., The burden of diabetes and its complications: trends and implications for intervention. *Diabetes research and clinical practice*, 2007. 76(3): p. S3-S12.
88. Tran, T.T., et al., Hyperinsulinemia, but not other factors associated with insulin resistance, acutely enhances colorectal epithelial proliferation in vivo. *Endocrinology*, 2006. 147(4): p. 1830-1837.
89. Sandhu, M.S., D.B. Dunger, and E.L. Giovannucci, Insulin, insulin-like growth factor-I (IGF-I), IGF binding proteins, their biologic interactions, and colorectal cancer. *Journal of the national Cancer Institute*, 2002. 94(13): p. 972-980.
90. Gillies, C.L., et al., Different strategies for screening and prevention of type 2 diabetes in adults: cost effectiveness analysis. *Bmj*, 2008. 336(7654): p. 1180-1185.
91. Schwarz, P.E., et al., Tools for predicting the risk of type 2 diabetes in daily practice. *Hormone and metabolic research*, 2009. 41(02): p. 86-97.
92. Laaksonen, D.E., et al., Physical activity in the prevention of type 2 diabetes: the Finnish diabetes prevention study. *Diabetes*, 2005. 54(1): p. 158-165.
93. Salas-Salvadó, J., et al., Reduction in the incidence of type 2 diabetes with the Mediterranean diet: results of the PREDIMED-Reus nutrition intervention randomized trial. *Diabetes care*, 2011. 34(1): p. 14-19.
94. Tuomilehto, J., et al., Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *New England Journal of Medicine*, 2001. 344(18): p. 1343-1350.
95. Hamman, R.F., et al., Effect of weight loss with lifestyle intervention on risk of diabetes. *Diabetes care*, 2006. 29(9): p. 2102-2107.
96. Koh, T.J. and L.A. DiPietro, Inflammation and wound healing: the role of the macrophage. *Expert reviews in molecular medicine*, 2011. 13.
97. Boniakowski, A.E., et al., Macrophage-mediated inflammation in normal and diabetic wound healing. *The Journal of Immunology*, 2017. 199(1): p. 17-24.
98. Davis, F.M., et al., TNF- α regulates diabetic macrophage function through the histone acetyltransferase MOF. *JCI insight*, 2020. 5(5).

99. Huang, S.-M., et al., High glucose environment induces M1 macrophage polarization that impairs keratinocyte migration via TNF- α : An important mechanism to delay the diabetic wound healing. *Journal of dermatological science*, 2019. 96(3): p. 159-167.
100. Banerjee, J., N. Lodhi, and B.-N. Nguyen, The role of Poly (ADP-Ribose) polymerase-1 in cutaneous wound healing. *Advances in wound care*, 2019. 8(12): p. 634-643.
101. Boulton, A.J., et al., The global burden of diabetic foot disease. *The Lancet*, 2005. 366(9498): p. 1719-1724.
102. Xiong, Y., et al., Circulating exosomal miR-20b-5p inhibition restores Wnt9b signaling and reverses diabetes-associated impaired wound healing. *Small*, 2020. 16(3): p. 1904044.
103. Thomou, T., et al., Adipose-derived circulating miRNAs regulate gene expression in other tissues. *Nature*, 2017. 542(7642): p. 450-455.
104. Jiang, L., et al., Bach1 represses Wnt/ β -catenin signaling and angiogenesis. *Circulation research*, 2015. 117(4): p. 364-375.
105. Wang, W., et al., Wnt7a regulates high autophagic and inflammatory response of epidermis in high-glucose environment. *Burns*, 2020. 46(1): p. 121-127.
106. Wang, Y., et al., Autophagy regulates inflammation following oxidative injury in diabetes. *Autophagy*, 2013. 9(3): p. 272-277.
107. Koukourakis, M.I., et al., Autophagosome proteins LC3A, LC3B and LC3C have distinct subcellular distribution kinetics and expression in cancer cell lines. *PloS one*, 2015. 10(9): p. e0137675.
108. Li, M., et al., Nrf2 suppression delays diabetic wound healing through sustained oxidative stress and inflammation. *Frontiers in pharmacology*, 2019. 10: p. 1099.
109. Venugopal, R. and A.K. Jaiswal, Nrf1 and Nrf2 positively and c-Fos and Fra1 negatively regulate the human antioxidant response element-mediated expression of NAD (P) H: quinone oxidoreductase1 gene. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1996. 93(25): p. 14960-14965.
110. Itoh, K., et al., An Nrf2/small Maf heterodimer mediates the induction of phase II detoxifying enzyme genes through antioxidant response elements. *Biochemical and biophysical research communications*, 1997. 236(2): p. 313-322.
111. Nguyen, T., et al., Increased protein stability as a mechanism that enhances Nrf2-mediated transcriptional activation of the antioxidant response element: degradation of

Nrf2 by the 26 S proteasome. *Journal of Biological Chemistry*, 2003. 278(7): p. 4536-4541.

112. Tam, W.F. and R. Sen, I κ B family members function by different mechanisms. *Journal of Biological Chemistry*, 2001. 276(11): p. 7701-7704.

113. Ko, K.I., et al., Diabetes-induced NF- κ B dysregulation in skeletal stem cells prevents resolution of inflammation. *Diabetes*, 2019. 68(11): p. 2095-2106.

114. Tian, H., et al., Keap1: one stone kills three birds Nrf2, IKK β and Bcl-2/Bcl-xL. *Cancer letters*, 2012. 325(1): p. 26-34.

115. Hamed, S., et al., Topical erythropoietin promotes wound repair in diabetic rats. *Journal of Investigative Dermatology*, 2010. 130(1): p. 287-294.

116. Inokuma, D., et al., CTACK/CCL27 accelerates skin regeneration via accumulation of bone marrow-derived keratinocytes. *Stem cells*, 2006. 24(12): p. 2810-2816.

117. Walker, A., E. Nissen, and A. Geiger, Migratory, metabolic and functional alterations of fibrocytes in type 2 diabetes. *IUBMB life*, 2018. 70(11): p. 1122-1132.

118. Gallagher, K.A., et al., Epigenetic changes in bone marrow progenitor cells influence the inflammatory phenotype and alter wound healing in type 2 diabetes. *Diabetes*, 2015. 64(4): p. 1420-1430.

119. Carson, W.F., et al., Regulation of macrophage anti-microbial functions by the histone methyltransferase MLL1. 2016, *Am Assoc Immunol*.

120. Mirza, R.E., et al., Macrophage PPAR γ and impaired wound healing in type 2 diabetes. *The Journal of pathology*, 2015. 236(4): p. 433-444.

121. Mirza, R.E., et al., Sustained inflammasome activity in macrophages impairs wound healing in type 2 diabetic humans and mice. *Diabetes*, 2014. 63(3): p. 1103-1114.

122. Szanto, A., et al., STAT6 transcription factor is a facilitator of the nuclear receptor PPAR γ -regulated gene expression in macrophages and dendritic cells. *Immunity*, 2010. 33(5): p. 699-712.

123. Afif, H., et al., Peroxisome proliferator-activated receptor γ 1 expression is diminished in human osteoarthritic cartilage and is downregulated by interleukin-1 β in articular chondrocytes. *Arthritis research & therapy*, 2007. 9(2): p. 1-11.

124. Shapiro, H., A. Lutaty, and A. Ariel, Macrophages, meta-inflammation, and immuno-metabolism. *TheScientificWorldJournal*, 2011. 11: p. 2509-2529.

125. Lobmann, R., et al., Expression of matrix-metalloproteinases and their inhibitors in the wounds of diabetic and non-diabetic patients. *Diabetologia*, 2002. 45(7): p. 1011-1016.
126. Wong, S.L., et al., Diabetes primes neutrophils to undergo NETosis, which impairs wound healing. *Nature medicine*, 2015. 21(7): p. 815-819.
127. Lee, Y.S., et al., GnRH impairs diabetic wound healing through enhanced NETosis. *Cellular & molecular immunology*, 2020. 17(8): p. 856-864.
128. Fadini, G.P., et al., NETosis delays diabetic wound healing in mice and humans. *Diabetes*, 2016. 65(4): p. 1061-1071.
129. Liu, D., et al., NLRP3 activation induced by neutrophil extracellular traps sustains inflammatory response in the diabetic wound. *Clinical Science*, 2019. 133(4): p. 565-582.
130. Zhou, S., et al., Risk factor analysis for perineal incision complications after abdominoperineal resection in elderly patients with rectal cancer. *Zhonghua zhong liu za zhi [Chinese journal of oncology]*, 2020. 42(1): p. 65-69.
131. Nishigaki, A., Experimental studies of skin wound healing process by first intention in streptozotocin-induced diabetes mellitus rats. *Shika gakuho. Dental science reports*, 1989. 89(4): p. 793-822.
132. Nesbakken, A., K. Nygaard, and O. Lunde, Outcome and late functional results after anastomotic leakage following mesorectal excision for rectal cancer. *British journal of surgery*, 2001. 88(3): p. 400-404.
133. Khoury, W., I. Lavery, and R. Kiran, Impact of early reoperation after resection for colorectal cancer on long-term oncological outcomes. *Colorectal Disease*, 2012. 14(3): p. e117-e123.
134. Boccola, M.A., et al., Risk factors and outcomes for anastomotic leakage in colorectal surgery: a single-institution analysis of 1576 patients. *World journal of surgery*, 2011. 35(1): p. 186-195.
135. Nachiappan, S., et al., The impact of anastomotic leak and its treatment on cancer recurrence and survival following elective colorectal cancer resection. *World journal of surgery*, 2015. 39(4): p. 1052-1058.
136. Di Cristofaro, L., et al., Complications after surgery for colorectal cancer affect quality of life and surgeon-patient relationship. *Colorectal Disease*, 2014. 16(12): p. 0407-0419.

137. Mirnezami, A., et al., Increased local recurrence and reduced survival from colorectal cancer following anastomotic leak: systematic review and meta-analysis. *Annals of surgery*, 2011. 253(5): p. 890-899.
138. Akyol, A., et al., Anastomotic leaks in colorectal cancer surgery: a risk factor for recurrence? *International journal of colorectal disease*, 1991. 6(4): p. 179-183.
139. Branagan, G. and D. Finnis, Prognosis after anastomotic leakage in colorectal surgery. *Diseases of the colon & rectum*, 2005. 48(5): p. 1021-1026.
140. Ortiz, H., et al., Hospital variation in anastomotic leakage after rectal cancer surgery in the Spanish Association of Surgeons project: The contribution of hospital volume. *Cirugía Española (English Edition)*, 2016. 94(4): p. 213-220.
141. Markar, S., et al., Pattern of postoperative mortality after esophageal cancer resection according to center volume: results from a large European multicenter study. *Annals of surgical oncology*, 2015. 22(8): p. 2615-2623.
142. Hyman, N.H., et al., Anastomotic leaks after bowel resection: what does peer review teach us about the relationship to postoperative mortality? *Journal of the American College of Surgeons*, 2009. 208(1): p. 48-52.
143. Phitayakorn, R., et al., Standardized algorithms for management of anastomotic leaks and related abdominal and pelvic abscesses after colorectal surgery. *World journal of surgery*, 2008. 32(6): p. 1147-1156.
144. Paun, B.C., et al., Postoperative complications following surgery for rectal cancer. *Annals of surgery*, 2010. 251(5): p. 807-818.
145. Matthiessen, P., et al., Defunctioning stoma reduces symptomatic anastomotic leakage after low anterior resection of the rectum for cancer: a randomized multicenter trial. *Annals of surgery*, 2007. 246(2): p. 207.
146. Jung, S.H., et al., Risk factors and oncologic impact of anastomotic leakage after rectal cancer surgery. *Diseases of the colon & rectum*, 2008. 51(6): p. 902.
147. Peeters, K., et al., Risk factors for anastomotic failure after total mesorectal excision of rectal cancer. *British Journal of Surgery*, 2005. 92(2): p. 211-216.
148. Parthasarathy, M., et al., Risk factors for anastomotic leakage after colorectal resection: a retrospective analysis of 17 518 patients. *Colorectal Disease*, 2017. 19(3): p. 288-298.
149. Lin, X., et al., Diabetes and risk of anastomotic leakage after gastrointestinal surgery. *Journal of Surgical Research*, 2015. 196(2): p. 294-301.

150. Penna, M., et al., Incidence and risk factors for anastomotic failure in 1594 patients treated by transanal total mesorectal excision: results from the international TaTME registry. *Annals of surgery*, 2019. 269(4): p. 700-711.
151. Jessen, M., et al., Risk factors for clinical anastomotic leakage after right hemicolectomy. *International journal of colorectal disease*, 2016. 31(9): p. 1619-1624.
152. Rencuzogullari, A., et al., Predictors of anastomotic leak in elderly patients after colectomy: nomogram-based assessment from the American College of Surgeons National Surgical Quality Program Procedure-Targeted Cohort. *Diseases of the Colon & Rectum*, 2017. 60(5): p. 527-536.
153. Hu, X. and Y. Cheng, A clinical parameters-based model predicts anastomotic leakage after a laparoscopic total mesorectal excision: a large study with data from China. *Medicine*, 2015. 94(26).
154. Zhang, W., et al., Multicenter analysis of risk factors for anastomotic leakage after middle and low rectal cancer resection without diverting stoma: a retrospective study of 319 consecutive patients. *International journal of colorectal disease*, 2017. 32(10): p. 1431-1437.
155. Le Bian, A.Z., et al., The effect of metabolic syndrome on postoperative outcomes following laparoscopic colectomy. *Techniques in coloproctology*, 2018. 22(3): p. 215-221.
156. Volk, A., et al., Risk factors for morbidity and mortality after single-layer continuous suture for ileocolonic anastomosis. *International journal of colorectal disease*, 2011. 26(3): p. 321-327.
157. Iancu, C., et al., Host-related predictive factors for anastomotic leakage following large bowel resections for colorectal cancer. *J Gastrointest Liver Dis*, 2008. 17(3): p. 299-303.
158. Zaharie, F., et al., Risk factors for anastomotic leakage following colorectal resection for cancer. *Chirurgia (Bucharest, Romania: 1990)*, 2012. 107(1): p. 27-32.
159. Vignali, A., et al., Factors associated with the occurrence of leaks in stapled rectal anastomoses: a review of 1,014 patients. *Journal of the American College of Surgeons*, 1997. 185(2): p. 105-113.
160. Chen, E.B., et al., The relationship of preoperative versus postoperative hyperglycemia on clinical outcomes after elective colorectal surgery. *Surgery*, 2019. 166(4): p. 655-662.
161. Stormark K, et al., Anastomotic leak after surgery for colon cancer and effect on long-term survival. *Colorectal Dis.*, 2020. 22(9): p. 1108-1118.

- 162 . McArdle CS, et al., Impact of anastomotic leakage on long-term survival of patients undergoing curative resection for colorectal cancer. *Br J Surg.* , 2005;92(9): p. 1150–1154.
163. Krarup PM,, et al., Anastomotic leak increases distant recurrence and long-term mortality after curative resection for colonic cancer: a nationwide cohort study. *Ann Surg.* , 2014;259(5): p. 930–938.
164. Foppa C, et al., Anastomotic leak in colorectal cancer patients: New insights and perspectives, *Eur J Surg Oncol.*, 2020;46(6): p. 943-954.
165. Gessler B, et al., Diagnosis, treatment, and consequences of anastomotic leakage in colorectal surgery, *Int J Colorectal Dis.*, 2017;32(4): p. 549-556.
166. Sciuto A, et al., Predictive factors for anastomotic leakage after laparoscopic colorectal surgery, *World J Gastroenterol.*, 2018;24(21): p. 2247-2260.
167. Rahbari NN, et al., Definition and grading of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: a proposal by the International Study Group of Rectal Cancer. *Surgery*, 2010;147: p. 339–351.
168. Chi P, et al., Anastomotic leakage after rectal cancer surgery: classification and management, *.Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*, 2018;21(4): p. 365-371.
169. Arnold M., et al., Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality., *Gut*, 2017;66(4): p. 683-691.
170. Thanikachalam K, et al., Colorectal Cancer and Nutrition., *Nutrients*, 2019;11(1): p. 164.
171. Mauri G., et al., Early-onset colorectal cancer in young individuals., *Mol Oncol.*, 2019;13(2): p. 109-131.
172. Keum N., et al., Global burden of colorectal cancer: emerging trends, risk factors and prevention strategies, *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.*, 2019;16(12): p. 713-732.
173. Dekker E., Colorectal cancer, *Lancet*. 2019;394(10207): p. 1467-1480.
174. Buccafusca G., et al., Early colorectal cancer: diagnosis, treatment and survivorship care, *Crit Rev Oncol Hematol.*, 2019;136: p. 20-30.
175. Sheng S., et al., Comparison of robot-assisted surgery, laparoscopic-assisted surgery, and open surgery for the treatment of colorectal cancer: A network meta-analysis.,*Medicine*, 2018; p. 97(34).
176. Xiaofei Ni, et al., Is the Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Program Effective and Safe in Laparoscopic Colorectal Cancer Surgery? A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials, *J Gastrointest Surg.*, 2019 Jul;23(7): p. 1502-1512

177. Toshiaki Watanabe, The principle for treatment of pT1 (SM) carcinomas, which are invasive carcinomas, is intestinal resection with lymph node dissection, *Int J Clin Oncol.* 2018; 23(1): p. 1–34.
178. Galli R, et al., Surgical treatment of colorectal cancer, *.Ther Umsch.* 2018;75(10): p. 607-614.
179. Sheikh L, et al., Counting the costs of complications in colorectal surgery. *N Z Med J.*, 2019;132(1497): p. 32-36.
180. Shariq OA, et al., Does Metabolic Syndrome Increase the Risk of Postoperative Complications in Patients Undergoing Colorectal Cancer Surgery?, *Dis Colon Rectum.* 2019;62(7): p. 849-858.
181. Cho NH, et al., IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;138: p. 271-281.
182. Williams R, et al., Global and regional estimates and projections of diabetes-related health expenditure: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;162:108072.
183. Khan MAB, et al., Epidemiology of Type 2 Diabetes - Global Burden of Disease and Forecasted Trends. *J Epidemiol Glob Health.* 2020;10(1): p. 107-111.
184. Jessica L Harding, Global trends in diabetes complications: a review of current evidence, *Diabetologia*, 2019;62(1): p. 3-16.
185. Thanikachalam K, et al., Colorectal Cancer and Nutrition. *Nutrients.* 2019;11(1): p. 164.
186. Soltani G, et al., Obesity, diabetes and the risk of colorectal adenoma and cancer. *BMC Endocr Disord.* 2019;19(1): p. 113.
187. González N, et al., 2017 update on the relationship between diabetes and colorectal cancer: epidemiology, potential molecular mechanisms and therapeutic implications, *Oncotarget*, 2017;8(11): p. 18456-18485.
188. Agache A, et al., Diabetes Mellitus as a Risk-factor for Colorectal Cancer Literature Review - Current Situation and Future Perspectives, *Chirurgia (Bucur).* 2018;113(5): p. 603-610.
189. Khalfallah M, et al., Prognostic factors in rectal cancer: where is the evidence? *Tunis Med.*, 2017;95(2): p. 79-86.
190. Arezzo A, et al., The REAL (REctal Anastomotic Leak) score for prediction of anastomotic leak after rectal cancer surgery, *Tech Coloproctol.* 2019;23(7): p. 649-663.

191. Sánchez-Guillén L., et al., Risk factors for leak, complications and mortality after ileocolic anastomosis: comparison of two anastomotic techniques, *Ann R Coll Surg Engl.*, 2019;101(8): p. 571-578.
192. Li SJ., et al., Diabetes mellitus and risk of anastomotic leakage after esophagectomy: a systematic review and meta-analysis, *Dis Esophagus.* 2017;30(6): p. 1-12.
193. Tan DJH., et al., The influence of diabetes on postoperative complications following colorectal surgery, *Tech Coloproctol.* 2021;25(3): p. 267-278.
194. Wilkinson HN., et al., Wound healing: cellular mechanisms and pathological outcomes, *Open Biol.*, 2020;10(9): e. 200223.
195. Dong J., et al., Mast Cells in Diabetes and Diabetic Wound Healing, *Adv Ther.*, 2020;37(11): p. 4519-4537.
196. Ridiandries A., et al., The Role of Chemokines in Wound Healing, *Int J Mol Sci.* 2018;19(10): p. 3217.
197. Josefs T., et al., Neutrophil extracellular traps promote macrophage inflammation and impair atherosclerosis resolution in diabetic mice, *JCI Insight.* 2020;5(7): e. 134796.
198. Patel S., et al., Mechanistic insight into diabetic wounds: Pathogenesis, molecular targets and treatment strategies to pace wound healing, *Biomed Pharmacother.*, 2019;112: e. 108615.
199. Jhamb S., et al., Genetic and molecular basis of diabetic foot ulcers: Clinical review, *J Tissue Viability*, 2016;25(4): p. 229-236.
200. Petkovic M., et al., Mechanistic Actions of microRNAs in Diabetic Wound Healing, *Cells.* 2020;9(10): p. 2228.
201. Liu J., et al., Involvement of miRNA203 in the proliferation of epidermal stem cells during the process of DM chronic wound healing through Wnt signal pathways, *Stem Cell Res Ther.*, 2020;11(1): p. 348.