



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

Μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία

**«Η ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ ΩΣ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΣ ΔΕΙΚΤΗΣ
ΥΠΟΤΡΟΠΗΣ ΤΗΣ ΦΛΕΒΙΚΗΣ ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΗΣ
ΝΟΣΟΥ»**

υπό

ΠΗΝΕΛΟΠΗΣ Π. ΝΤΙΝΟΠΟΥΛΟΥ

Ειδικευόμενης Καρδιολογίας

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών
«Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή»

Λάρισα, 2022

Επιβλέπουσα:

Φωτεινή Μάλλη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, Τμήμα Νοσηλευτικής, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Φωτεινή Μάλλη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, Τμήμα Νοσηλευτικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας - *(Επιβλέπουσα)*
2. Ουρανία Κώτσιου, Επίκουρος Καθηγήτρια, Τμήμα Νοσηλευτικής, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας
3. Νικόλαος Ρούσας, Επιμελητής Β΄ ΕΣΥ, Αγγειοχειρουργική Κλινική,
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας

Αναπληρωματικό μέλος:

Μιλτιάδης Ματσάγκας, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

Obesity as a predictor of recurrence in venous thromboembolism: A systematic
review.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ολοκληρώνοντας τις μεταπτυχιακές μου σπουδές, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την επιβλέπουσα καθηγήτρια μου κα Φωτεινή Μάλλη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια του Τμήματος Νοσηλευτικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, για την καθοδήγηση και την πολύτιμη συμβολή της στην ολοκλήρωση της διπλωματικής μου εργασίας.

Ακόμη, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Διευθυντή του ΠΜΣ κ. Μιλτιάδη Ματσάγκα, Καθηγητή Αγγειοχειρουργικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, για την εξαιρετική διοργάνωση του παρόντος μεταπτυχιακού προγράμματος, από το οποίο αποκόμισα πολύ σημαντικές γνώσεις, τις οποίες χρησιμοποιώ καθημερινά στην άσκηση της ιατρικής.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα τις αδερφές μου, Ερατώ και Αθηνά, και τους γονείς μου, Παντελή και Κερασία, για τον υποστηρικτικό και συμβουλευτικό τους ρόλο καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών μου.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η Φλεβική Θρομβοεμβολική Νόσος (ΦΘΝ), που περιλαμβάνει την Εν τω Βάθει Φλεβική Θρόμβωση (ΕΒΦΘ) και την Πνευμονική Εμβολή (ΠΕ), είναι μια δυνητικά θανατηφόρα νοσολογική οντότητα, με ετήσια επίπτωση 1-2 περιπτώσεις ανά 1.000. Η παχυσαρκία δρα ως παράγοντας θρομβογένεσης με ποικίλους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς. Ο ρόλος της, όμως, στην υποτροπή της ΦΘΝ παραμένει ασαφής.

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης είναι η διερεύνηση της παχυσαρκίας ως δείκτη υποτροπής της ΦΘΝ.

Μέθοδοι: Πραγματοποιήθηκε συστηματική ανασκόπηση της δημοσιευμένης βιβλιογραφίας, που αφορά το ρόλο την παχυσαρκίας στην υποτροπή της ΦΘΝ, μέσω αναζήτησης στις βάσεις δεδομένων PubMed και Scopus, συνδυάζοντας σχετικούς όρους - κλειδιά. Δεν τέθηκαν χρονολογικοί και γλωσσικοί περιορισμοί.

Αποτελέσματα: Η διαδικασία αναζήτησης στις βάσεις δεδομένων ανέδειξε συνολικά 1119 μελέτες, από τις οποίες 20 συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση. Η παχυσαρκία συσχετίστηκε με την υποτροπή της ΦΘΝ με στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα σε εννέα μελέτες. Σε τρεις από αυτές τις μελέτες συσχετίστηκε με την υποτροπή της ΦΘΝ μόνο στις γυναίκες. Οι υπόλοιπες έντεκα μελέτες δεν κατάφεραν να επιτύχουν στατιστική σημαντικότητα.

Συμπεράσματα: Καθώς, υπάρχει ετερογένεια ως προς το σχεδιασμό και τα ευρήματα των μελετών, η επίδραση της παχυσαρκίας στην υποτροπή της ΦΘΝ δεν μπορεί να προσδιοριστεί με ακρίβεια. Ως εκ τούτου, θα ήταν χρήσιμο στο μέλλον να διεξαχθούν προοπτικές μελέτες κοόρτης, ειδικά σχεδιασμένες ώστε να διασαφηνίσουν αν η

παχυσαρκία αποτελεί ή όχι ανεξάρτητο προδιαθεσικό παράγοντα υποτροπής της ΦΘΝ.

Λέξεις - Κλειδιά: Φλεβική θρομβοεμβολική νόσος, Εν τω Βάθει Φλεβική Θρόμβωση, Πνευμονική Εμβολή, Υποτροπή, Παχυσαρκία

ABSTRACT

Introduction: Venous thromboembolism (VT), which consists of Deep Vein Thrombosis (DVT) and Pulmonary Embolism (PE), is a potentially fatal medical condition, with a yearly incidence of 1-2 cases per 1.000. While the pathophysiology behind obesity's impact on thrombogenesis is well established, its role in venous thromboembolism recurrence still remains ambiguous.

Purpose: The purpose of this systematic review is to assess the role of obesity as a predictor of recurrence in venous thromboembolism.

Methods: Published literature on the association of obesity with venous thromboembolism recurrence was systematically reviewed. The databases used were PubMed and Scopus. No chronological or linguistic restrictions were applied.

Results: The search strategy of the databases yielded 1119 results. Twenty eligible studies were identified and included in the systematic review. Nine studies showed a statistically significant correlation between obesity and venous thromboembolism recurrence. Three out of these nine studies displayed statistically significant results only in the women's group. The remaining eleven studies failed to reach statistical significance.

Conclusions: Due to the multiple study designs and the heterogeneity of the existing data, obesity's role as a predictor of venous thromboembolism recurrence is unclear. Prospective cohort studies, properly designed to investigate this potential relationship, should be conducted in the future.

Keywords: Venous thromboembolism, Deep Vein Thrombosis, Pulmonary Embolism, Recurrence, Obesity

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1. Εισαγωγή.....	11
Α)Φλεβική θρομβοεμβολική νόσος.....	11
Ορισμός.....	11
Επιδημιολογία.....	12
Παθοφυσιολογία - Προδιαθεσικοί παράγοντες.....	13
Κλινική εικόνα.....	15
Διάγνωση.....	16
Εκτίμηση κλινικής πιθανότητας.....	16
Διαγνωστικός αλγόριθμος ΕΒΘΦ - Επιλογές απεικόνισης.....	19
Διαγνωστικός αλγόριθμος ΠΕ.....	21
Υπολογισμός των δ - διμερών βάσει ηλικίας.....	22
Απεικονιστικές επιλογές στη διάγνωση της ΠΕ.....	23
Λοιπά διαγνωστικά μέσα.....	24
Ηλεκτροκαρδιογράφημα.....	24
Αέρια αίματος.....	24
Ακτινογραφία θώρακος.....	24

Υπερηχογράφημα καρδιάς.....	25
Θεραπεία.....	25
Θεραπευτικές επιλογές.....	26
Θεραπεία οξείας φάσης ΠΕ.....	27
Διάρκεια θεραπείας.....	28
Υποτροπή ΦΘΝ.....	29
Προγνωστικοί κλινικοί κανόνες υποτροπής.....	31
Β)ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ.....	32
Ορισμός.....	32
Επιδημιολογία.....	33
Διαγνωστικοί δείκτες.....	34
Παθοφυσιολογία.....	35
Λιπώδης ιστός.....	36
Διαταραχές πήξης και ινωδόλυσης.....	37
Παχυσαρκία και θρόμβωση.....	38
 <i>ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</i>	
Κεφάλαιο 2. Μεθοδολογία.....	39
Σκοπός.....	39

Στρατηγική αναζήτησης - Κριτήρια ένταξης.....	39
Εξαγωγή δεδομένων - Αξιολόγηση ποιότητας.....	40
Ορισμοί.....	41
Κεφάλαιο 3. Αποτελέσματα.....	42
Διάγραμμα ροής.....	42
Χαρακτηριστικά των μελετών.....	44
Πίνακες αποτελεσμάτων.....	45
Κεφάλαιο 4. Συζήτηση.....	56
Η παχυσαρκία ως προγνωστικός δείκτης υποτροπής της ΦΘΝ (ΕΒΦΘ ή/και ΠΕ).....	56
Ανάλυση ανάλογα με το φύλο.....	59
Ανάλυση ανάλογα με την ύπαρξη καρκίνου.....	60
Ανάλυση ανάλογα με τη χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής.....	60
Ανάλυση ανάλογα με την αιτιολογία της θρόμβωσης.....	61
Ανάλυση στην υποομάδα των υπέρβαρων ασθενών.....	61
Περιορισμοί.....	61
Κεφάλαιο 5. Συμπεράσματα.....	64
Βιβλιογραφία.....	66

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ

ΠΙΝΑΚΕΣ

Πίνακας 1. Κλίμακα Wells για εκτίμηση κλινικής πιθανότητας ΕΒΦΘ.....	17
Πίνακας 2. Κλίμακα Wells για εκτίμηση κλινικής πιθανότητας ΠΕ.....	18
Πίνακας 3. Κλίμακα της Γενεύης για εκτίμηση κλινικής πιθανότητας ΠΕ (Geneva score).....	18
Πίνακας 4. Παράγοντες κινδύνου.....	31
Πίνακας 5. Βιοδείκτες.....	34
Πίνακας 6. Αξιολόγηση ποιότητας μελετών κοόρτης (κλίμακα Newcastle - Ottawa).....	41
Πίνακας 7. Χαρακτηριστικά των μελετών.....	45
Πίνακας 8. Αποτελέσματα.....	50

ΣΧΗΜΑΤΑ

Σχήμα 1. Διαγνωστικός αλγόριθμος οξείας ΕΒΦΘ.....	20
Σχήμα 2. Διαγνωστικός αλγόριθμος οξείας ΠΕ.....	22
Σχήμα 3. Διάγραμμα ροής.....	43

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1. Εισαγωγή

A)ΦΛΕΒΙΚΗ ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

Ορισμός

Η Φλεβική Θρομβοεμβολική Νόσος (ΦΘΝ) αποτελεί μια νοσολογική οντότητα που περιλαμβάνει την Εν τω Βάθει Φλεβική Θρόμβωση (ΕΒΦΘ) και την Πνευμονική Εμβολή (ΠΕ). Η ΕΒΦΘ είναι ο σχηματισμός ενός ή περισσότερων θρόμβων στο εν τω βάθει φλεβικό δίκτυο κυρίως των κάτω άκρων [1] και σπανιότερα στις σπλαγγχνικές, τις εγκεφαλικές και τις φλέβες των άνω άκρων [2]. Ο θρόμβος μπορεί να προκαλέσει μερική ή πλήρη απόφραξη της φλεβικής κυκλοφορίας, με αποτέλεσμα άλγος, οίδημα, θερμότητα και ερυθρότητα της περιοχής. Η ΕΒΦΘ στο 50% των περιπτώσεων προκαλεί ελάχιστα ή καθόλου συμπτώματα [3].

Η πιο σοβαρή επιπλοκή της ΕΒΦΘ είναι η ΠΕ, η οποία αναπτύσσεται στο 1/3 των περιπτώσεών της [4]. Με χρήση του υπερηχογραφήματος συμπίεσης κάτω άκρων, η ΕΒΦΘ ανευρίσκεται στο 30-50% των ασθενών με ΠΕ [5]. Η ΠΕ είναι η απόφραξη της πνευμονικής αρτηρίας ή κλάδων αυτής από θρόμβο ή θρόμβους, και σπανιότερα από αέρα, λίπος, καρκινικά κύτταρα ή αμνιακό υγρό. Τα έμβολα μπορεί να προέρχονται από τμήματα θρόμβων που σχηματίστηκαν στο εν τω βάθει φλεβικό δίκτυο των κάτω άκρων, στις πυελικές φλέβες, στις δεξιές καρδιακές κοιλότητες ή σε κεντρικούς φλεβικούς καθετήρες [4]. Η απόφραξη μπορεί να είναι πλήρης ή μερική και να αφορά το στέλεχος της πνευμονικής αρτηρίας (3-6% των περιπτώσεων) ή συχνότερα λοβώδεις, τμηματικούς ή υποτμηματικούς κλάδους της δεξιάς ή αριστερής πνευμονικής αρτηρίας [6].

Επιδημιολογία

Η ΦΘΝ είναι συχνά «σιωπηλή» και, σε πολλές περιπτώσεις, διαγιγνώσκεται κατά την νεκροψία - νεκροτομή. Γι' αυτόν το λόγο, η επίπτωση και ο επιπολασμός της νόσου υποεκτιμώνται [7]. Η ΦΘΝ προσβάλλει παγκοσμίως περίπου 10 εκατομμύρια ανθρώπους ανά έτος. Η ετήσια επίπτωση της οξείας φλεβικής θρομβοεμβολής είναι 1-2 περιπτώσεις ανά 1.000, αυξάνεται με την ηλικία ανεξαρτήτως του φύλου και είναι τέσσερις φορές υψηλότερη σε χώρες αυξημένου εισοδήματος [2]. Η επίπτωση της ΦΘΝ είναι ελάχιστα υψηλότερη στους άντρες, αλλά η αναλογία αλλάζει σύμφωνα με την ηλικιακή ομάδα [8]. Οι γυναίκες ηλικίας 20-40 ετών διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο, λόγω έκθεσης σε ορμονικούς παράγοντες [2]. Επιπλέον, η επίπτωση της ΦΘΝ επηρεάζεται και από φυλετικούς παράγοντες, καθώς είναι υψηλότερη στους Καυκάσιους και τους Αφροαμερικανούς, σε σύγκριση με τους γηγενείς Αμερικάνους και τους Ασιάτες [8].

Η ετήσια επίπτωση της φλεβικής θρομβοεμβολής μεταξύ ατόμων με ενεργό καρκίνο διαφέρει ανάλογα με τον τύπο του νεοπλασματος (3% για μαστό και ουροδόχο κύστη, 4-7% για κόλον και προστάτη, 10-12% για πνεύμονα, στομάχι, ωοθήκη και εγκέφαλο, 15% για πάγκρεας) [2].

Η ετήσια επίπτωση της ΕΒΦΘ είναι 80 περιπτώσεις ανά 100.000 και ο επιπολασμός της ΕΒΦΘ του κάτω άκρου είναι 1 προς 1.000. Η ΕΒΦΘ είναι σπάνια στα παιδιά, και ο κίνδυνος αυξάνεται με την ηλικία [7]. Η ετήσια επίπτωση της πνευμονικής εμβολής είναι 1/1.000 στο συνολικό πληθυσμό, 1,4/1.000 σε ηλικίες 40-49 και 11,3/1.000 σε ηλικίες άνω των 80 ετών [8].

Η ΦΘΝ είναι μια χρόνια νόσος με υψηλά ποσοστά υποτροπής και σχετίζεται με θάνατο, αιμορραγικά επεισόδια που οφείλονται στην αντιπηκτική αγωγή και

μακροχρόνια αναπηρία [8]. Αποτελεί την τρίτη συχνότερη αιτία θανάτου από καρδιαγγειακή νόσο, μετά τα οξεία στεφανιαία σύνδρομα και το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο [7]. Περίπου 20% των ατόμων με ΠΕ καταλήγουν εντός ενός έτους από τη διάγνωση, κυρίως λόγω συννοσηροτήτων και όχι λόγω υποτροπής της ΠΕ. Στην Ευρώπη, η ΠΕ ευθύνεται για 8-13 θανάτους ανά 1.000 γυναίκες και 2-7 θανάτους ανά 1.000 άντρες, ηλικίας 15-55 ετών [2].

Παθοφυσιολογία - Προδιαθεσικοί παράγοντες

Η παθογένεση της φλεβικής θρόμβωσης βασίζεται στην τριάδα του Virchow, η οποία συνίσταται από τη φλεβική στάση, την ενδοθηλιακή αγγειακή βλάβη και την αυξημένη γλοιότητα του αίματος. Οι περισσότεροι ασθενείς με ΦΘΝ πληρούν τους περισσότερους, αν όχι όλους, παράγοντες της τριάδας του Virchow [9].

Οι φλεβικοί θρόμβοι σχηματίζονται στις βαλβίδες των φλεβών, ιδίως επί παρατεταμένης ακινητοποίησης. Η στάση και η ενδοθηλιακή βλάβη ή δυσλειτουργία οδηγούν σε τοπική υποξία και φλεγμονή, συνθήκες οι οποίες προκαλούν μια υπερπηκτική κατάσταση. Η ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων προκαλεί την έκφραση μορίων προσκόλλησης (P - σελεκτίνη, παράγοντας von Willebrand) που υποβοηθούν την πρόσδεση κυκλοφορούντων λευκοκυττάρων και αιμοπεταλίων στο ενδοθήλιο. Τα ενεργοποιημένα λευκοκύτταρα εκφράζουν τον ιστικό παράγοντα που ενεργοποιεί την εξωγενή οδό της πήξης και οδηγούν στην ενεργοποίηση του παράγοντα X και την παραγωγή της θρομβίνης, έχοντας ως τελικό αποτέλεσμα το σχηματισμό θρόμβου, ο οποίος αποτελείται από θρομβίνη, ερυθροκύτταρα και αιμοπετάλια. Η ενδογενής οδός της πήξης ενεργοποιείται από τους παράγοντες XII και XI [2].

Υπάρχουν πολλοί προδιαθεσικοί παράγοντες που δρουν συνεργατικά ή και αθροιστικά και δίνουν το ερέθισμα για να ενεργοποιηθεί ο καταρράκτης της πήξης και η διαδικασία σχηματισμού του θρόμβου. Οι παράγοντες αυτοί διακρίνονται σε υψηλού, ενδιάμεσου και χαμηλού κινδύνου. Στους προδιαθεσικούς παράγοντες υψηλού κινδύνου (odds ratio >10) περιλαμβάνονται το κάταγμα κάτω άκρου, η νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια ή κολπική μαρμαρυγή/κολπικό πτερυγισμό (τους προηγούμενους 3 μήνες), η αντικατάσταση ισχίου ή γόνατος, το μείζον τραύμα, το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (τους προηγούμενους 3 μήνες), το ιστορικό ΦΘΝ και ο τραυματισμός του νωτιαίου μυελού. Στους προδιαθεσικούς παράγοντες ενδιάμεσου κινδύνου (odds ratio 2-10) περιλαμβάνονται το αρθροσκοπικό χειρουργείο γόνατος, τα αυτοάνοσα νοσήματα, η μετάγγιση αίματος, οι κεντρικοί φλεβικοί καθετήρες, οι ενδοφλέβιοι καθετήρες, η χημειοθεραπεία, η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, η αναπνευστική ανεπάρκεια, οι παράγοντες διέγερσης της ερυθροποίησης, η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, η εξωσωματική γονιμοποίηση, η λήψη αντισυλληπτικών, η περίοδος της λοχείας, οι λοιμώξεις (ιδίως του αναπνευστικού και του ουροποιητικού συστήματος και ο HIV), η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, ο καρκίνος (ιδίως η μεταστατική νόσος), το παραλυτικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, η επιπολής φλεβική θρόμβωση και η θρομβοφιλία. Τέλος στους προδιαθεσικούς παράγοντες χαμηλού κινδύνου (odds ratio <2) ανήκουν ο κλινοστατισμός για διάστημα μεγαλύτερο των 3 ημερών, ο σακχαρώδης διαβήτης, η αρτηριακή υπέρταση, η ακινητοποίηση (παρατεταμένο ταξίδι με αυτοκίνητο ή αεροπλάνο), η αυξημένη ηλικία, τα λαπαροσκοπικά χειρουργεία, η παχυσαρκία, η εγκυμοσύνη και οι κηρσοί [5].

Οι προδιαθεσικοί παράγοντες της ΦΘΝ διακρίνονται επίσης σε μόνιμους και παροδικούς [10]. Από τους μόνιμους παράγοντες κινδύνου της ΦΘΝ εξαιρετικό

ενδιαφέρον παρουσιάζει η θρομβοφιλία (κληρονομική και επίκτητη). Οι κληρονομικές θρομβοφιλίες που σχετίζονται με μεγαλύτερο κίνδυνο φλεβικών θρομβώσεων είναι η ομοζυγωτία στη μετάλλαξη του παράγοντα V Leiden, η ομοζυγωτία στη μετάλλαξη G20210A της προθρομβίνης, η ανεπάρκεια της πρωτεΐνης S, η ανεπάρκεια της πρωτεΐνης C και η έλλειψη της αντιθρομβίνης III. Η σημαντικότερη επίκτητη θρομβοφιλία είναι το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο. Σύμφωνα με τα υπάρχοντα δεδομένα, η διάγνωση θρομβοφιλίας σε ασθενείς με ΦΘΝ δε συμβάλλει στη διαστρωμάτωση κινδύνου όσον αφορά τις υποτροπές της ΦΘΝ ούτε στη λήψη της απόφασης χορήγησης ή μη μακροχρόνιας αντιπηκτικής αγωγής [11].

Το 50% των επεισοδίων ΦΘΝ σχετίζεται με παροδικό παράγοντα κινδύνου, το 20% σχετίζεται με νεόπλασμα και το λοιπό 30% σχετίζεται με παράγοντα χαμηλού κινδύνου ή δεν σχετίζεται με κάποιο γνωστό παράγοντα κινδύνου. Τα επεισόδια αυτά καλούνται «μη προκλητά» (επεισόδια χωρίς υποκείμενο προδιαθεσικό παράγοντα) [8].

Κλινική εικόνα

Η ΕΒΦΘ των κάτω άκρων συνήθως προκαλεί μη ειδικά συμπτώματα και, σε πολλές περιπτώσεις, είναι ασυμπτωματική. Τα συχνότερα σημεία και συμπτώματα που έχουν παρατηρηθεί είναι το οίδημα, ο πόνος, η ερυθρότητα και η θερμότητα ενός ή σπανιότερα και των δύο κάτω άκρων. Τα συμπτώματα εντοπίζονται στην περιοχή της γαστροκνημίας, όταν πρόκειται για μεμονωμένη άπω ΕΒΦΘ, ενώ στην εγγύς ΕΒΦΘ μπορεί να εντοπίζονται σε ολόκληρο το κάτω άκρο. Σε περιπτώσεις εκτεταμένης λαγονομηριαίας ΕΒΦΘ μπορούν να εμφανιστούν οι σπάνιες αλλά χαρακτηριστικές εικόνες της λευκής επώδυνης φλεγμονής, της κυανής επώδυνης

φλεγμονής και της φλεβικής γάγγραινας. Η λευκή επώδυνη φλεγμονή χαρακτηρίζεται από ωχρότητα και σημαντικό οίδημα του σκέλους, λόγω συνυπάρχοντος αρτηριακού σπασμού, ενώ υπάρχει ροή στο επιπολής φλεβικό δίκτυο. Στην κυανή επώδυνη φλεγμονή, η θρόμβωση έχει επεκταθεί στο επιπολής φλεβικό δίκτυο και το σκέλος εμφανίζεται κυανό και έντονα οιδηματώδες. Η φλεβική γάγγραινα χαρακτηρίζεται από επέκταση της θρόμβωσης στη συμβολή των φλεβικών και αρτηριακών τριχοειδών, με αποτέλεσμα συχνά μη αναστρέψιμη ισχαιμία του σκέλους [12].

Περίπου στο 30-60% των ασθενών με συμπτωματική εγγύς ΕΒΦΘ, συνυπάρχει ΠΕ. Οι κλινικές εκδηλώσεις της ΠΕ ποικίλλουν από την απουσία συμπτωμάτων έως την αιμοδυναμική αστάθεια και τον αιφνίδιο καρδιακό θάνατο. Τα συχνότερα συμπτώματα είναι η δύσπνοια, το θωρακικό άλγος, ο βήχας και η αιμόπτυση. Τα συχνότερα σημεία είναι η ταχύπνοια, η υποξυγοναιμία, η ταχυκαρδία και η καρδιαγγειακή κατάρριψη (10-20%). Περίπου στο 40% των ασθενών με συμπτωματική ΠΕ, συνυπάρχει εγγύς ΕΒΦΘ και στο 25% αυτών συνυπάρχει άπω ΕΒΦΘ [2, 13].

Διάγνωση

Εκτίμηση κλινικής πιθανότητας

Η εκτίμηση της κλινικής πιθανότητας για ΕΒΦΘ ή ΠΕ αποτελεί το πρώτο βήμα στο διαγνωστικό αλγόριθμο της ΦΘΝ. Για το λόγο αυτό, έχουν αναπτυχθεί κλινικοί κανόνες που περιλαμβάνουν προδιαθεσικούς παράγοντες, σημεία και συμπτώματα που χαρακτηρίζουν την ΕΒΦΘ και την ΠΕ και κατατάσσουν τους ασθενείς σε κατηγορίες, ανάλογα με την πιθανότητα να εμφανίσουν την αντίστοιχη νόσο [2].

Για την εκτίμηση της πιθανότητας ύπαρξης ΕΒΦΘ χρησιμοποιούνται η κλίμακα Wells και η τροποποιημένη κλίμακα Wells (Πίνακας 1). Σύμφωνα με την

κλίμακα Wells, κάθε ασθενής χαρακτηρίζεται ως χαμηλής (≤ 0), μέσης (1-2) και υψηλής (3-8) πιθανότητας εμφάνισης ΕΒΦΘ, ενώ η τροποποιημένη κλίμακα Wells χαρακτηρίζει το ενδεχόμενο ένας ασθενής να παρουσιάζει ΕΒΦΘ ως πιθανό (≥ 2) ή μη πιθανό (< 2) [2, 14].

Πίνακας 1. Κλίμακα Wells για εκτίμηση κλινικής πιθανότητας ΕΒΦΘ [15]

ΚΛΙΜΑΚΑ WELLS	ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ
Ενεργός καρκίνος (υπό θεραπεία, ή θεραπεία εντός 6 μηνών ή παρηγορητική θεραπεία)	+1
Παράλυση, πάρεση ή πρόσφατη τοποθέτηση σε γύψο	+1
Κατάκλιση για >3 ημέρες ή μείζον χειρουργείο εντός 12 εβδομάδων	+1
Ευαισθησία κατά μήκος της κατανομής του εν τω βάθει φλεβικού δικτύου	+1
Οίδημα όλου του κάτω άκρου	+1
Οίδημα κνήμης >3 εκ. σε σύγκριση με το ασυμπτωματικό κάτω άκρο	+1
Οίδημα με εντύπωμα (εντονότερο στο συμπτωματικό κάτω άκρο)	+1
Παράπλευρες επιτολής (μη κίρσοειδείς) φλέβες	+1
Εναλλακτική διάγνωση το ίδιο ή περισσότερο πιθανή με ΕΒΦΘ	-2
ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑ	
Υψηλή πιθανότητα	≥ 3
Μεσαία πιθανότητα	1-2
Χαμηλή πιθανότητα	≤ 0
ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΜΕΝΗ ΚΛΙΜΑΚΑ WELLS	
Περιλαμβάνεται και η παράμετρος: Ιστορικό ΕΒΦΘ	+1
ΕΒΦΘ πιθανή	≥ 2
ΕΒΦΘ μη πιθανή	< 2

Για την εκτίμηση της πιθανότητας ύπαρξης ΠΕ χρησιμοποιούνται κυρίως η κλίμακα Wells (Πίνακας 2) και η κλίμακα της Γενεύης (Πίνακας 3). Σύμφωνα με τις

κλίμακες Wells και Γενεύης, κάθε ασθενής χαρακτηρίζεται ως χαμηλής (Wells <2, Geneva 0-3), μέσης (Wells 2-6, Geneva 4-10) και υψηλής (Wells >6, Geneva ≥11) πιθανότητας εμφάνισης ΠΕ [16, 17]. Η κλίμακα της Γενεύης πλεονεκτεί έναντι της κλίμακας Wells ως προς το ότι στις παραμέτρους της δεν περιλαμβάνεται η κλινική κρίση του ιατρού [18].

Πίνακας 2. Κλίμακα Wells για εκτίμηση κλινικής πιθανότητας ΠΕ [2]

ΚΛΙΜΑΚΑ WELLS	ΑΡΧΙΚΗ	ΑΠΛΟΠΟΙΗΜΕΝΗ
Σημεία και συμπτώματα ΕΒΦΘ	+3.0	+1
Εναλλακτική διάγνωση λιγότερο πιθανή από ΠΕ	+3.0	+1
Καρδιακή συχνότητα >100	+1.5	+1
Ακινητοποίηση για ≥3 ημέρες, μείζον χειρουργείο εντός 4 εβδομάδων	+1.5	+1
Ιστορικό ΠΕ ή ΕΒΦΘ	+1.5	+1
Αιμόπτυση	+1.0	+1
Καρκίνος	+1.0	+1
ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑ		
Υψηλή πιθανότητα	>6	
Μεσαία πιθανότητα	2-6	
Χαμηλή πιθανότητα	<2	
ΠΕ πιθανή	>4	>1
ΠΕ μη πιθανή	≤4	≤1

Πίνακας 3. Κλίμακα της Γενεύης για εκτίμηση κλινικής πιθανότητας ΠΕ (Geneva score) [2]

ΚΛΙΜΑΚΑ GENEVA	ΑΡΧΙΚΗ	ΑΠΛΟΠΟΙΗΜΕΝΗ
Καρδιακή συχνότητα ≥95	+5	+2

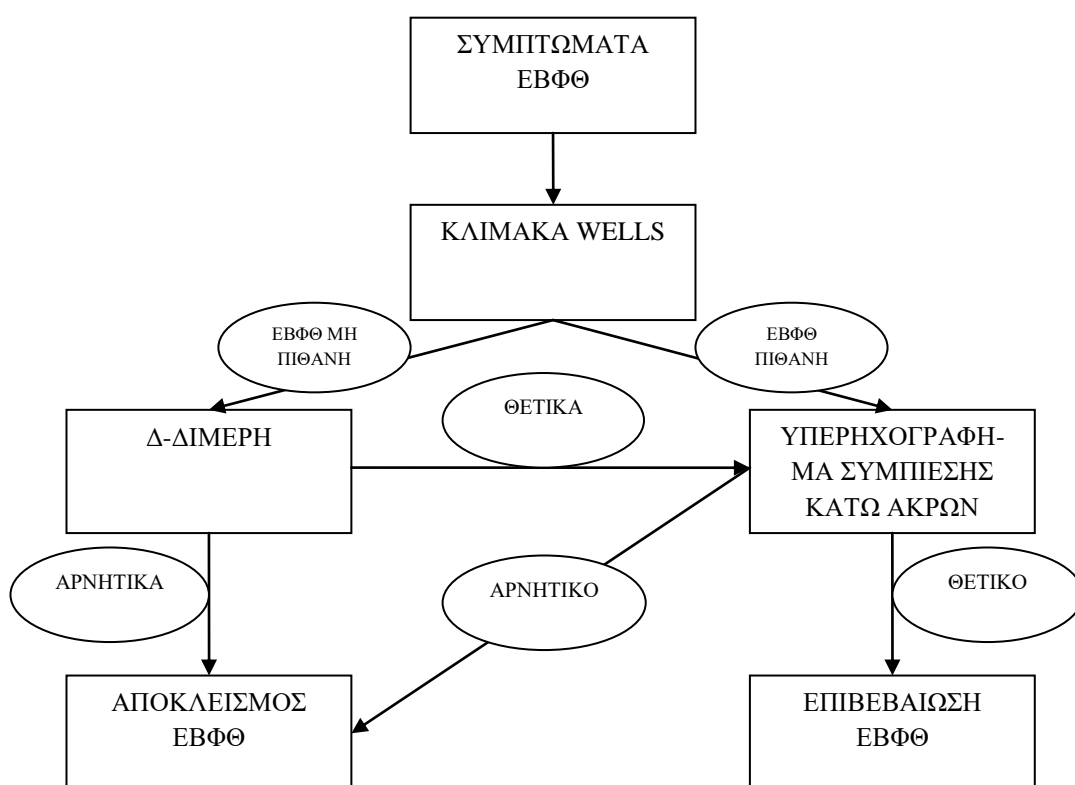
Καρδιακή συχνότητα 75-94	+3	+1
Άλγος στην ψηλάφηση του εν τω βάθει φλεβικού δικτύου και μονόπλευρο οίδημα	+4	+1
Μονόπλευρο άλγος κάτω άκρου	+3	+1
Ιστορικό ΠΕ ή ΕΒΦΘ	+3	+1
Ενεργός καρκίνος (συμπαγής ή αιματολογικός, ενεργός ή που έχει θεραπευθεί εντός 1 έτους)	+2	+1
Αιμόπτυση	+2	+1
Χειρουργείο με γενική αναισθησία ή κάταγμα κάτω άκρου εντός 4 εβδομάδων	+2	+1
Ηλικία >65 ετών	+1	+1
ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑ		
Υψηλή πιθανότητα	>10	
Μεσαία πιθανότητα	4-10	
Χαμηλή πιθανότητα	<4	
ΠΕ πιθανή		>2
ΠΕ μη πιθανή		≤2

Διαγνωστικός αλγόριθμος ΕΒΦΘ - Επιλογές απεικόνισης

Τα δ - διμερή είναι προϊόντα αποδόμησης του ινώδους και συνήθως βρίσκονται αυξημένα σε περιπτώσεις οξείας θρόμβωσης. Η φυσιολογική τιμή των δ - διμερών μπορεί να αποκλείσει την ύπαρξη ΕΒΦΘ περίπου στο 30% των ασθενών που παρουσιάζουν συμπτώματα συμβατά με θρόμβωση [18]. Η πιθανότητα ύπαρξης ΕΒΦΘ που έχει υπολογιστεί από την κλίμακα Wells συνεκτιμάται με την τιμή των δ - διμερών, για να προκύψει το επόμενο βήμα στον αλγόριθμο διάγνωσης της ΕΒΦΘ. Η τιμή των δ - διμερών υπολογίζεται μόνο όταν η πιθανότητα για ΕΒΦΘ, σύμφωνα με την κλίμακα Wells, είναι χαμηλή (ή η ΕΒΦΘ είναι μη πιθανή). Αν η τιμή των δ -

διμερών είναι φυσιολογική, η ΕΒΦΘ μπορεί να αποκλειστεί. Αν η τιμή είναι αυξημένη, προχωρούμε σε απεικόνιση του φλεβικού δικτύου των κάτω άκρων, για να αποκλείσουμε ή να επιβεβαιώσουμε τη διάγνωση. Αν η πιθανότητα ύπαρξης ΕΒΦΘ, σύμφωνα με την κλίμακα Wells, είναι ενδιάμεση ή υψηλή (ή η ΕΒΦΘ είναι πιθανή), τότε διενεργείται απευθείας απεικονιστικός έλεγχος [19].

Σχήμα 1. Διαγνωστικός αλγόριθμος οξείας ΕΒΦΘ [18]



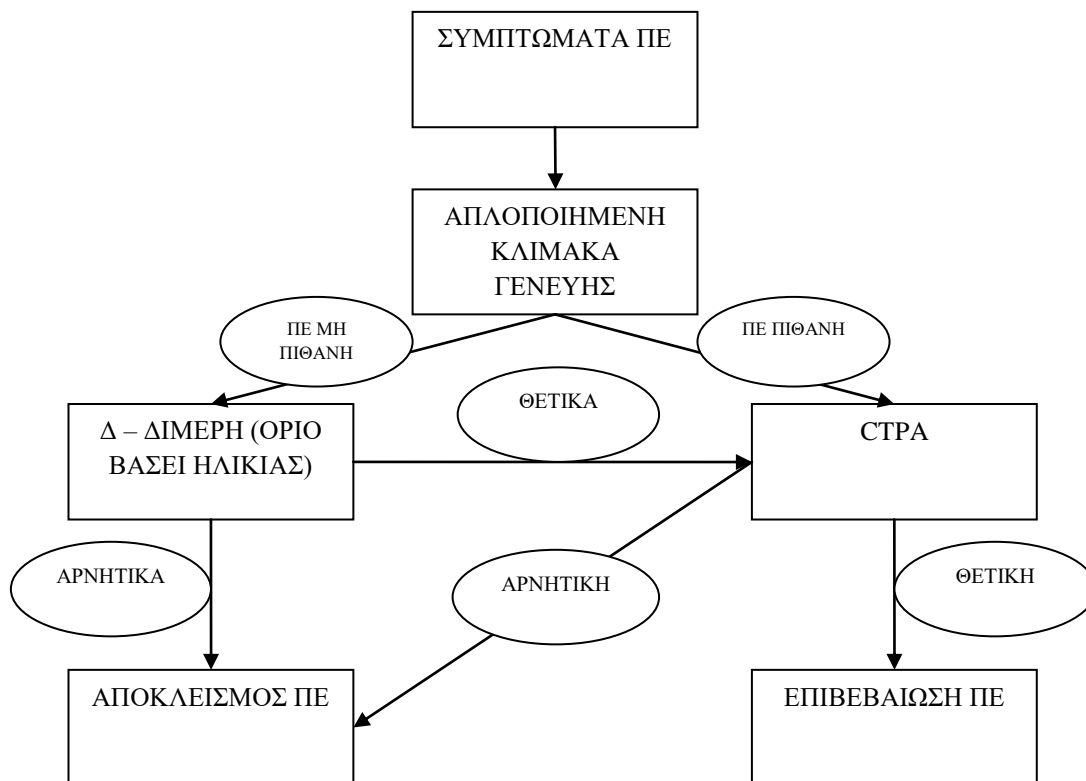
Η απεικονιστική μέθοδος εκλογής για τη διάγνωση της ΕΒΦΘ είναι το υπερηχογράφημα συμπίεσης φλεβών κάτω άκρων, με ευαισθησία 93% για την εγγύς και 63% για την άπω ΕΒΦΘ και ειδικότητα 93% [20]. Η φλεβογραφία αντίθεσης, η οποία αποτελούσε το «χρυσό κανόνα» στη διάγνωση της ΕΒΦΘ, χρησιμοποιείται πλέον σπάνια, καθώς είναι μια επεμβατική εξέταση που προϋποθέτει τη χρήση

σκιαγραφικού μέσου και την έκθεση σε ακτινοβολία [21]. Η αξονική τομογραφία και η μαγνητική τομογραφία μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την απεικόνιση του φλεβικού δικτύου στις περιπτώσεις που το υπερηχογράφημα είναι μη διαγνωστικό, σε συγκεκριμένες κατηγορίες ασθενών, για παράδειγμα σε υπέρβαρους ασθενείς, καθώς και για την απεικόνιση ανατομικών περιοχών όπως είναι η κοιλιακή χώρα και η πύελος. Η αξονική φλεβογραφία μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με την αξονική τομογραφία πνευμονικών αρτηριών (CTPA), σε περιπτώσεις όπου υπάρχει υποψία ΠΕ σε συνδυασμό με ΕΒΦΘ [18].

Διαγνωστικός αλγόριθμος ΠΕ

Το πρώτο και σημαντικότερο βήμα κατά την υποψία ΠΕ είναι η εκτίμηση της κλινικής κατάστασης του ασθενούς. Επί αιμοδυναμικής αστάθειας, διενεργείται υπερηχογράφημα καρδιάς για την εκτίμηση της δεξιάς κοιλίας ή απευθείας CTPA, με σκοπό να χορηγηθεί άμεσα η κατάλληλη θεραπεία. Για τη διάγνωση της ΠΕ σε αιμοδυναμικά σταθερούς ασθενείς χρησιμοποιείται ένας αλγόριθμος που περιλαμβάνει την εκτίμηση της κλινικής πιθανότητας ύπαρξης ΠΕ, με τη χρήση των κανόνων που περιγράφηκαν (Wells, Geneva), σε συνδυασμό με την τιμή των δ - διμερών και τη χρήση απεικονιστικών μεθόδων για την επιβεβαίωση της διάγνωσης. Αν η πιθανότητα ύπαρξης ΠΕ είναι χαμηλή (ή η ΠΕ είναι μη πιθανή), υπολογίζεται η τιμή των δ - διμερών και, επί φυσιολογικής τιμής, αποκλείεται η ΠΕ. Επί αυξημένης τιμής δ - διμερών, διενεργείται αξονική τομογραφία πνευμονικών αρτηριών (CTPA), η οποία αποκλείει ή επιβεβαιώνει τη διάγνωση. Αν η πιθανότητα ύπαρξης ΠΕ είναι ενδιάμεση ή υψηλή (ή η ΠΕ είναι πιθανή), διενεργείται απευθείας CTPA [22].

Σχήμα 2. Διαγνωστικός αλγόριθμος οξείας ΠΕ [18]



Υπολογισμός των δ - διμερών βάσει ηλικίας

Η ειδικότητα της τιμής των δ - διμερών στη διάγνωση της ΠΕ μειώνεται όσο αυξάνεται η ηλικία (~10% για ασθενείς >80 ετών). Γι' αυτόν το λόγο, για την εκτίμηση της κλινικής πιθανότητας ύπαρξης ΠΕ σε άτομα >50 ετών η φυσιολογική τιμή των δ - διμερών υπολογίζεται βάσει ηλικίας (ηλικία x 10 μg/L), αντί να χρησιμοποιείται το κατώφλι των 500 μg/L. Ως αποτέλεσμα, μπορεί να αποκλειστεί με ασφάλεια η ύπαρξη ΠΕ σε περισσότερους ασθενείς χωρίς την ανάγκη διενέργειας περαιτέρω εξετάσεων [23, 24].

Απεικονιστικές επιλογές στη διάγνωση της ΠΕ

Η εξέταση εκλογής για τη διάγνωση της ΠΕ είναι η CTPA με ευαισθησία 83% και ειδικότητα 96%. Η αρνητική προγνωστική αξία της CTPA σε ασθενείς με χαμηλή ή ενδιάμεση πιθανότητα για ΠΕ είναι 89% και 96% αντίστοιχα, ενώ μειώνεται στο 60% στους ασθενείς με υψηλή πιθανότητα για ΠΕ. Υπάρχει αβεβαιότητα ως προς την περαιτέρω διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση ασθενών με υψηλή πιθανότητα για ΠΕ και αρνητική CTPA [25].

Το σπινθηρογράφημα αερισμού - αιμάτωσης αποτελεί ακόμη μια απεικονιστική επιλογή για τη διάγνωση της ΠΕ, ιδίως σε περιπτώσεις όπου αντενδείκνυται η διενέργεια CTPA ή η χρήση ενδοφλέβιου σκιαγραφικού μέσου. Η μελέτη γίνεται με τη χορήγηση του ραδιενεργού ισότοπου τεχνητίου - 99 και εξετάζει την ύπαρξη αναντιστοιχιών αερισμού - αιμάτωσης που μπορεί να δημιουργηθούν λόγω απόφραξης πνευμονικής αρτηρίας ή κλάδου αυτής σε πνευμονικό παρέγχυμα με φυσιολογικό αερισμό. Το σπινθηρογράφημα αερισμού - αιμάτωσης πνευμόνων μπορεί να είναι: α) υψηλής πιθανότητας για ΠΕ, β) φυσιολογικό (δηλαδή να αποκλείει την ΠΕ) ή γ) μη διαγνωστικό. Ένα σπινθηρογράφημα υψηλής πιθανότητας για ΠΕ δεν μπορεί να επιβεβαιώσει τη διάγνωση ΠΕ σε ασθενείς με χαμηλή κλινική πιθανότητα (υπολογιζόμενη από τις κλίμακες Wells ή Geneva) [26, 27].

Η κλασσική πνευμονική αγγειογραφία αποτελούσε το «χρυσό κανόνα» στη διάγνωση της ΠΕ. Πλέον χρησιμοποιείται σπάνια, καθώς είναι μια επεμβατική εξέταση με υψηλό κίνδυνο επιπλοκών και θνητότητα 0,5%, ιδίως επί αιμοδυναμικής αστάθειας και σοβαρής αναπνευστικής ανεπάρκειας. Επιπλέον, περιλαμβάνει μεγαλύτερη έκθεση σε ακτινοβολία σε σύγκριση με τη CTPA (10-20 mSv, σε σύγκριση με 3-10 mSv αντίστοιχα) [28, 29].

Λοιπά διαγνωστικά μέσα

Η υποψία ΠΕ που τίθεται από την κλινική εικόνα του ασθενούς, μπορεί να ενισχυθεί με απλές επικουρικές εξετάσεις που διενεργούνται ταχέως σε επείγουσα βάση.

Ηλεκτροκαρδιογράφημα

Η πιο συχνή διαταραχή στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, είναι η φλεβοκομβική ταχυκαρδία, που ανευρίσκεται στο 40% των περιπτώσεων. Σε πιο σοβαρές περιπτώσεις, ενδέχεται να υπάρχουν στο ηλεκτροκαρδιογράφημα ενδείξεις επιβάρυνσης της δεξιάς κοιλίας, όπως αναστροφή των κυμάτων T στις απαγωγές V1 - V4, QR στην απαγωγή V1, μορφολογία S1Q3T3 και ατελής ή πλήρης αποκλεισμός του δεξιού σκέλους του δεματίου του His (RBBB). Η κολπική μαρμαρυγή είναι η συχνότερη αρρυθμία που μπορεί να εμφανιστεί κατά την οξεία πνευμονική εμβολή [30].

Αέρια αίματος

Η ανάλυση των αερίων αρτηριακού αίματος, μόνη ή σε συνδυασμό με άλλες κλινικές παραμέτρους, είναι πολύ μικρής διαγνωστικής αξίας κατά την υποψία ΠΕ. Η υποξυγοναιμία είναι συχνή, αλλά σε ποσοστό $\leq 40\%$ των περιπτώσεων ο κορεσμός του αρτηριακού αίματος σε οξυγόνο είναι φυσιολογικός. Στο 20% των περιπτώσεων, η κυψελιδοαρτηριακή διαφορά οξυγόνου είναι επίσης φυσιολογική. Συχνά, κατά την οξεία ΠΕ, υπάρχει υποκαπνία και αναπνευστική αλκάλωση [31].

Ακτινογραφία θώρακος

Ο ρόλος της ακτινογραφίας θώρακος στη διάγνωση της ΠΕ αφορά περισσότερο τον αποκλεισμό άλλων αιτιών θωρακικού άλγους και δύσπνοιας. Είναι

συχνά παθολογική και το πιο συχνό εύρημα που σχετίζεται με οξεία ΠΕ είναι η καρδιομεγαλία (στο 27% των περιπτώσεων). Άλλα ευρήματα είναι η διάταση της πνευμονικής αρτηρίας, η ατελεκτασία και η παρουσία πνευμονικών διηθημάτων. Κανένα από τα ακτινολογικά ευρήματα που μπορεί να ανευρεθούν σε οξεία ΠΕ δεν είναι ευαίσθητο ή ειδικό για τη νόσο [32].

Υπερηχογράφημα καρδιάς

Το υπερηχογράφημα καρδιάς χρησιμοποιείται στη διαγνωστική προσέγγιση της ΠΕ για τη διαπίστωση δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας και, κατ' επέκταση, για τη διαστρωμάτωση κινδύνου. Όταν υπάρχει υψηλή υποψία ΠΕ σε ασθενείς με καταπληξία, η διαπίστωση της φυσιολογικής λειτουργικότητας της δεξιάς κοιλίας, μέσω του υπερηχογραφήματος καρδιάς, αποκλείει την ΠΕ ως αιτία της αιμοδυναμικής αστάθειας. Επίσης, το υπερηχογράφημα είναι χρήσιμο για την αποκάλυψη άλλων πιθανών αιτιών της καταπληξίας, όπως είναι ο επιπωματισμός και η ρήξη αορτικού ανευρύσματος. Διάταση της δεξιάς κοιλίας ανευρίσκεται σε $\geq 25\%$ των περιπτώσεων ΠΕ. Άλλα υπερηχοκαρδιογραφικά ευρήματα ενδεικτικά φόρτισης πίεσης της δεξιάς κοιλίας που μπορεί να παρατηρηθούν στην ΠΕ είναι η υποκινησία της δεξιάς κοιλίας, η επιπέδωση του μεσοκοιλιακού διαφράγματος (D - shape), η διάταση της κάτω κοίλης φλέβας, η αύξηση της πίεσης της πνευμονικής αρτηρίας και η ύπαρξη κινητών θρόμβων στις δεξιές κοιλότητες [5].

Θεραπεία

Η αντιπηκτική αγωγή αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο στη θεραπεία της ΦΘΝ και συμβάλλει στην πρόληψη επιπλοκών, όπως οι υποτροπές, οι εμβολές και ο θάνατος, για τις οποίες υπάρχει υψηλότερος κίνδυνος τους πρώτους 3-6 μήνες μετά τη διάγνωση. Η θεραπεία οξείας φάσης αφορά περίπου τις πρώτες δέκα ημέρες μετά

τη διάγνωση. Η θεραπεία μακράς διάρκειας αφορά τους επόμενους 3-6 μήνες, ενώ η θεραπεία εκτεταμένης διάρκειας αφορά τις περιπτώσεις όπου δεν έχει οριστεί ημερομηνία διακοπής του αντιπηκτικού φαρμάκου.

Θεραπευτικές επιλογές

Τα αντιπηκτικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της ΦΘΝ είναι οι από του στόματος χορηγούμενοι άμεσοι αναστολείς του ενεργοποιημένου παράγοντα X (ριβαροξαμπάνη, απιξαμπάνη, εντοξαμπάνη), ο από του στόματος χορηγούμενος άμεσος αναστολέας της θρομβίνης (δαμπιγκατράνη), τα από του στόματος χορηγούμενα κουμαρινικά αντιπηκτικά (βαρφαρίνη, ασενοκουμαρόλη), οι υποδόρια χορηγούμενες ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους (HXMB) και ο υποδόρια χορηγούμενος έμμεσος αναστολέας του ενεργοποιημένου παράγοντα X (fondaparinux). Η επιλογή του θεραπευτικού παράγοντα εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από το υπόβαθρο της θρόμβωσης και τους παράγοντες κινδύνου. Οι άμεσοι αναστολείς του ενεργοποιημένου παράγοντα X (Xa) και της θρομβίνης αποτελούν φάρμακα εκλογής για τους περισσότερους ασθενείς, όταν δεν υπάρχει σοβαρή νεφρική νόσος, ενεργός καρκίνος ή κύηση. Επίσης, προτιμώνται για την εκτεταμένης διάρκειας αγωγή. Σε περιπτώσεις ενεργού καρκίνου ή κύησης, χρησιμοποιούνται κυρίως οι HXMB. Σε περιπτώσεις όπου συνυπάρχουν οξεία θρόμβωση και σύνδρομο HIT (θρομβοπενία προκαλούμενη από ηπαρίνη), αντενδείκνυνται οι HXMB και χρησιμοποιείται το fondaparinux. Σε ασθενείς με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, φάρμακα εκλογής για την αντιμετώπιση της θρόμβωσης είναι τα κουμαρινικά αντιπηκτικά [33].

Θεραπεία οξείας φάσης ΠΕ

Το πρώτο βήμα στην εκτίμηση ασθενούς με υποψία ΠΕ είναι η αξιολόγηση των αιμοδυναμικών παραμέτρων.

Επί αιμοδυναμικής αστάθειας, διενεργείται άμεσα διαθωρακικό υπερηχογράφημα καρδιάς και, αν διαπιστωθεί δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας, ο ασθενής θεωρείται υψηλού κινδύνου και υπάρχει ένδειξη για επαναιμάτωση, ακόμα και χωρίς τη διενέργεια περαιτέρω εξετάσεων (όπως CTPA). Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας για την ΠΕ, που δημοσιεύτηκαν το 2019, σε ασθενείς υψηλού κινδύνου συνιστάται η άμεση χορήγηση μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης (σύσταση τάξης I/επίπεδο τεκμηρίωσης C) και η χορήγηση θρομβολυτικού παράγοντα (I/B) ή η διενέργεια χειρουργικής πνευμονικής εμβολεκτομής, όταν η θρομβόλυση αντενδείκνυται ή έχει αποτύχει (I/C).

Στους αιμοδυναμικά σταθερούς ασθενείς χρησιμοποιούνται περαιτέρω εργαλεία για τον χαρακτηρισμό τους ως ενδιάμεσου ή χαμηλού κινδύνου. Συγκεκριμένα, συνεκτιμώνται κλινικά σκορ (PESI, sPESI, κριτήρια Hestia), η λειτουργικότητα της δεξιάς κοιλίας από το υπερηχογράφημα καρδιάς ή τη CTPA και η τιμή της τροπονίνης. Όταν δεν υπάρχουν σημεία βαρύτητας ΠΕ από τα κλινικά σκορ ούτε διαπιστώνεται δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας, οι ασθενείς χαρακτηρίζονται ως χαμηλού κινδύνου.

Όταν υπάρχει αυξημένη βαθμολογία από τα κλινικά σκορ ή/και δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας, υπολογίζεται η τιμή της τροπονίνης. Αν η τιμή της τροπονίνης είναι αρνητική, οι ασθενείς χαρακτηρίζονται ως ενδιάμεσου - χαμηλού κινδύνου. Αν η τιμή της τροπονίνης είναι θετική και συνυπάρχει δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας, οι ασθενείς χαρακτηρίζονται ως ενδιάμεσου - υψηλού κινδύνου. Σύμφωνα με τις ως

άνω κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας, στους ασθενείς με χαμηλού ή ενδιάμεσου κινδύνου ΠΕ συνιστάται άμεση έναρξη αντιπηκτικής αγωγής (I/C). Προτιμώνται οι ΗΧΜΒ έναντι της μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης (I/A) και οι άμεσοι αναστολείς του παράγοντα Χα και της θρομβίνης έναντι των κουμαρινικών αντιπηκτικών (I/A). Η θρομβολυτική θεραπεία διάσωσης συνιστάται σε ασθενείς με επιδεινούμενη αιμοδυναμική κατάσταση που λαμβάνουν ήδη αντιπηκτικά (I/B). Δεν συνιστάται η χρήση των φίλτρων κάτω κοίλης φλέβας ως θεραπεία ρουτίνας (III). Τέλος, ασθενείς χαμηλού κινδύνου μπορούν να αξιολογηθούν ως προς το ενδεχόμενο πρόωμης εξόδου από το νοσοκομείο και να λάβουν οδηγίες για συνέχιση της θεραπείας κατ' οίκον (IIa/A) [5].

Διάρκεια θεραπείας

Η απόφαση για τη διάρκεια της θεραπείας στοχεύει στην αποτροπή των υποτροπών της ΦΘΝ, εξαρτάται δε από το αν υπάρχει ή όχι γνωστός προδιαθεσικός παράγοντας, από το πόσο ισχυρός είναι αυτός και από τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του ασθενούς, και ως εκ τούτου πρέπει να εξατομικεύεται. Ένα πρώτο επεισόδιο μη προκλητής θρόμβωσης έχει 10% πιθανότητα υποτροπής τον πρώτο χρόνο και 5% ετήσια πιθανότητα υποτροπής μετά τον πρώτο χρόνο. Ένα δεύτερο επεισόδιο μη προκλητής θρόμβωσης έχει 15% πιθανότητα υποτροπής τον πρώτο χρόνο και 7,5% πιθανότητα ετήσιας υποτροπής στη συνέχεια. Αντίστοιχα, ένα πρώτο επεισόδιο προκλητής θρόμβωσης από μη χειρουργικό παράγοντα έχει 5% πιθανότητα υποτροπής τον πρώτο χρόνο (2.5% ετήσια πιθανότητα υποτροπής μετέπειτα) και ένα πρώτο επεισόδιο προκλητής θρόμβωσης μετά από χειρουργική επέμβαση έχει 1% πιθανότητα υποτροπής τον πρώτο χρόνο (0.5% ετήσια πιθανότητα υποτροπής μετέπειτα) [34].

Σύμφωνα με τις οδηγίες που δημοσιεύθηκαν στο CHEST το 2016, σε ασθενείς με εγγύς ΕΒΦΘ του κάτω άκρου ή ΠΕ μετά από χειρουργείο, συστήνεται αντιπηκτική αγωγή τουλάχιστον για 3 μήνες (I/B). Σε ασθενείς με εγγύς ΕΒΦΘ ή ΠΕ λόγω μη χειρουργικού - παροδικού παράγοντα κινδύνου, συστήνεται αντιπηκτική αγωγή για τουλάχιστον 3 μήνες (I/B). Σε ασθενείς με μονήρη άπω ΕΒΦΘ του κάτω άκρου μετά από χειρουργείο ή λόγω μη χειρουργικού - παροδικού παράγοντα κινδύνου, συστήνεται αντιπηκτική αγωγή για τουλάχιστον 3 μήνες (I/B). Σε ασθενείς με μη προκλητή ΕΒΦΘ του κάτω άκρου ή ΠΕ, συστήνεται αντιπηκτική αγωγή για τουλάχιστον 3 μήνες (I/B). Σε ασθενείς με πρώτο επεισόδιο μη προκλητής εγγύς ΕΒΦΘ του κάτω άκρου ή ΠΕ και χαμηλό ή ενδιάμεσο αιμορραγικό κίνδυνο, συστήνεται αντιπηκτική αγωγή εκτεταμένης διάρκειας >3 μήνες (II/B). Σε ασθενείς με δεύτερο επεισόδιο μη προκλητής θρόμβωσης, συστήνεται εκτεταμένη αντιπηκτική αγωγή >3 μήνες αν ο αιμορραγικός κίνδυνος είναι χαμηλός (I/B) ή ενδιάμεσος (II/B). Τέλος, σε ασθενείς με ΕΒΦΘ του κάτω άκρου ή ΠΕ και ενεργό καρκίνο, συστήνεται εκτεταμένη αντιπηκτική αγωγή >3 μήνες επί χαμηλού (I/B) αλλά και επί υψηλού (II/B) αιμορραγικού κινδύνου [33].

Υποτροπή ΦΘΝ

Σε κάθε ασθενή με ΕΒΦΘ ή ΠΕ πρέπει να αξιολογείται η πιθανότητα υποτροπής της θρόμβωσης, ώστε να αποφασίζεται η βέλτιστη διάρκεια χορήγησης της αντιπηκτικής αγωγής. Η πιθανότητα υποτροπής της θρόμβωσης σε ασθενείς που δεν λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή είναι μεγαλύτερη τα πρώτα δύο έτη και ο κίνδυνος είναι αθροιστικός [35]. Οι ασθενείς με οξεία θρόμβωση πρέπει να λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή είτε για τουλάχιστον 3 μήνες (ή 6 μήνες) ή επ' αόριστον. Η εκτεταμένη ή επ' αόριστον χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής σημαίνει ότι τα

αντιπηκτικά φάρμακα συνεχίζονται και μετά την ολοκλήρωση των 3 μηνών, χωρίς προγραμματισμένη ημερομηνία διακοπής της θεραπείας. Αν αποφασιστεί η επ' αόριστον χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής, πρέπει ανά τακτά χρονικά διαστήματα να αξιολογείται ο αιμορραγικός κίνδυνος για το ενδεχόμενο διακοπής της αγωγής, αν ο κίνδυνος αιμορραγίας ξεπεράσει το θρομβωτικό κίνδυνο [36]. Η αξιολόγηση της ύπαρξης ή μη γνωστού προδιαθεσικού παράγοντα (προκλητή ή μη προκλητή θρόμβωση) και το ιστορικό προηγηθείσας ΕΒΦΘ ή ΠΕ συμβάλλουν σημαντικά στη λήψη της απόφασης για τη διάρκεια της αγωγής.

Στις περιπτώσεις που η θρόμβωση προήλθε από έναν παροδικό (μείζονα ή ελάσσονα) παράγοντα, συμπεριλαμβανόμενης της λήψης οιστρογόνων, και σε περιπτώσεις μη προκλητής μονήρους άπω ΕΒΦΘ, η θεραπεία μπορεί να ολοκληρωθεί στο τέλος των 3 μηνών. Η θρόμβωση, όμως, που προήλθε από έναν ασήμαντο παροδικό παράγοντα (πχ. πτήση μικρής διάρκειας), θεωρείται οριακά μη προκλητή και, επί χαμηλού αιμορραγικού κινδύνου, η αντιπηκτική αγωγή μπορεί να χορηγηθεί επ' αόριστον [37].

Στις περιπτώσεις ασθενών με ΦΘΝ και ενεργό καρκίνο ή μόνιμο προδιαθεσικό παράγοντα (πχ. ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου), η αντιπηκτική αγωγή συνεχίζεται επ' αόριστον. Επίσης, για τους ασθενείς που παρουσιάζουν δεύτερο επεισόδιο μη προκλητής ΕΒΦΘ ή ΠΕ ενδείκνυται ισχυρά η συνέχιση της αντιπηκτικής αγωγής για αόριστο χρονικό διάστημα [37].

Δεν υπάρχουν σαφείς οδηγίες για τη διάρκεια της αντιπηκτικής αγωγής σε περιπτώσεις πρώτου επεισοδίου μη προκλητής ΕΒΦΘ ή ΠΕ και, γι' αυτόν το λόγο, είναι ανάγκη να ληφθούν υπόψη περαιτέρω παράγοντες, όπως η έκταση της θρόμβωσης, το φύλο του ασθενούς και η τιμή των δ - διμερών. Ο κίνδυνος υποτροπής

σε γυναίκες με πρώτη μη προκλητή θρόμβωση και φυσιολογική τιμή δ - διμερών φαίνεται πως είναι αρκετά χαμηλός και επιτρέπει την διακοπή της αντιπηκτικής θεραπείας μετά το πέρας των 3 μηνών. Αντίθετα, στους άντρες με πρώτο επεισόδιο μη προκλητής θρόμβωσης συνιστάται η συνέχιση της αντιπηκτικής αγωγής επ' αόριστον, ανεξάρτητα από την τιμή των δ - διμερών [38].

Πίνακας 4. Παράγοντες κινδύνου [37]

Μείζων παροδικός	Εντός 3 μηνών μετά από γενική αναισθησία διάρκειας ≥ 30 λεπτών Κλινοστατισμός ≥ 3 ημέρες
Ελάσσων παροδικός	Εντός 2 μηνών από γενική αναισθησία διάρκειας < 30 λεπτών Τραυματισμός κάτω άκρου με μειωμένη κινητικότητα για ≥ 3 ημέρες
Ενεργός καρκίνος	Που δε θεωρείται ότι έχει θεραπευτεί
Μόνιμος (όχι καρκίνος)	Χρόνια νόσος που σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ΦΘΝ (πχ. ενεργός ιδιοπαθής φλεγμονώδης νόσος του εντέρου)
Μη προκλητή θρόμβωση	Δεν μπορεί να συσχετιστεί με γνωστό παροδικό ή μόνιμο παράγοντα κινδύνου

Προγνωστικοί κλινικοί κανόνες υποτροπής

Για την εκτίμηση της πιθανότητας υποτροπής μίας μη προκλητής ΕΒΦΘ ή ΠΕ έχουν αναπτυχθεί διάφοροι κλινικοί προγνωστικοί κανόνες και σκορ, όπως ο κανόνας HERDOO2 και το σκορ DASH. Ο κανόνας HERDOO2 (μελάγχρωση, οίδημα, ερυθρότητα κάτω άκρων, τιμή δ - διμερών ≥ 250 $\mu\text{g/L}$, ΔΜΣ ≥ 30 , ηλικία ≥ 65) μελετήθηκε σε γυναίκες με πρώτο επεισόδιο μη προκλητής θρόμβωσης, μετά από 5-

12 μήνες αντιπηκτικής αγωγής, και διαπιστώθηκε ότι γυναίκες με κανένα ή ένα κριτήριο είχαν μικρότερη πιθανότητα υποτροπής στον ένα χρόνο και ήταν ασφαλέσ να σταματήσουν τα αντιπηκτικά φάρμακα μετά τους πρώτους μήνες θεραπείας [39].

Το σκορ DASH (παθολογική τιμή δ - διμερών, ηλικία <50, άρρεν φύλο και θρόμβωση μη σχετιζόμενη με ορμονική θεραπεία στις γυναίκες), προβλέπει την πιθανότητα υποτροπής πρώτου επεισοδίου μη προκλητής θρόμβωσης, μετά από τη διακοπή της αντιπηκτικής αγωγής. Η ετήσια πιθανότητα υποτροπής είναι 3,1% για σκορ ≤ 1 , 6,4% για σκορ 2 και 12,3% για σκορ ≥ 3 [40].

B) ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

Ορισμός

Παχυσαρκία είναι η κλινική κατάσταση που χαρακτηρίζεται από υπέρμετρη συσσώρευση λίπους στο σώμα. Προσδιορίζεται από το δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ), ο οποίος αποτελεί το πηλίκο του βάρους προς το τετράγωνο του ύψους ενός ατόμου, καθώς και από άλλους δείκτες της κατανομής λίπους στο σώμα, όπως είναι η αναλογία μέσης - ισχίων. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, τα άτομα κατατάσσονται στις εξής κατηγορίες ανάλογα με το ΔΜΣ (kg/m^2) τους:

- ΔΜΣ <18,5: λιποβαρής,
- ΔΜΣ 18,5 - 24,9: κανονικό βάρος,
- ΔΜΣ 25 - 29,9: υπέρβαρος,
- ΔΜΣ ≥ 30 : παχύσαρκος,
- ΔΜΣ 30 - 34,9: παχυσαρκία τύπου I,
- ΔΜΣ 35 - 39,9: παχυσαρκία τύπου II,
- ΔΜΣ ≥ 40 : παχυσαρκία τύπου III [41].

Επιδημιολογία

Σύμφωνα με την Παγκόσμια Έκθεση Διατροφής του 2021 (Global Nutrition Report), η παχυσαρκία σε παιδιά κάτω των πέντε ετών ανέρχεται στα 38,9 εκατομμύρια. Άνω του 40% όλων των αδρών και γυναικών (2,2 δισεκατομμύρια παγκοσμίως) είναι υπέρβαροι ή παχύσαρκοι. Στην Ελλάδα τα ποσοστά της παχυσαρκίας ενηλίκων υπολογίζονται στο 27,5% για τις γυναίκες και 27,1% για τους άνδρες [42, 43]. Στην πλειοψηφία των Ευρωπαϊκών χωρών η παχυσαρκία αυξήθηκε από 10% έως 40% την τελευταία δεκαετία [44]. Σύμφωνα με μελέτη που υπολόγισε δείκτες παχυσαρκίας σε 195 χώρες, κατά το διάστημα 1980-2015, 107,7 εκατομμύρια παιδιά και 603,7 εκατομμύρια ενήλικες ήταν παχύσαρκοι το 2015. Όσον αφορά τους ενήλικες, ο επιπολασμός της παχυσαρκίας ήταν υψηλότερος στις γυναίκες, ενώ οι μέγιστες τιμές του αφορούσαν ηλικίες 60-64 στον γυναικείο και 50-54 στον ανδρικό πληθυσμό. Από το 1980, ο επιπολασμός της παχυσαρκίας διπλασιάστηκε σε περισσότερες από 70 χώρες, οδηγώντας σε 4 εκατομμύρια θανάτους παγκοσμίως, και αυξάνεται συνεχώς. Περισσότεροι από 66% των θανάτων που σχετίζονται με αυξημένο ΔΜΣ, οφείλονται σε νόσους του καρδιαγγειακού συστήματος. Η παχυσαρκία έχει συσχετιστεί με πολλαπλές καρδιαγγειακές και κακοήθεις νόσους, στις οποίες περιλαμβάνονται η στεφανιαία νόσος, το ισχαιμικό και αιμορραγικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, η υπερτασική καρδιοπάθεια, ο σακχαρώδης διαβήτης, η χρόνια νεφρική νόσος, ο καρκίνος του οισοφάγου, του παχέος εντέρου, του ήπατος, της χοληδόχου κύστης και των χοληφόρων, του παγκρέατος, του μαστού, της ουροδόχου κύστης, των ωοθηκών, του νεφρού και του θυρεοειδούς, η λευχαιμία, η οστεοαρθρίτιδα γόνατος και ισχίου και η οσφυαλγία [45].

Διαγνωστικοί δείκτες

Η παχυσαρκία μπορεί να εκτιμηθεί με ανθρωπομετρικές μεθόδους, στις οποίες συγκαταλέγονται η αξιολόγηση του δείκτη μάζας σώματος, της περιμέτρου μέσης, του ποσοστού λίπους του σώματος και του πάχους δέρματος.

Ανάλογα με το φαινότυπο της παχυσαρκίας, ανευρίσκονται στο αίμα αυξημένα επίπεδα συγκεκριμένων βιοδεικτών, όπως περιγράφεται παρακάτω (πίνακας 5) [44].

Πίνακας 5. Βιοδείκτες [44]

ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ	ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ	ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ
Παχύσαρκοι με φυσιολογικό βάρος σώματος	<ul style="list-style-type: none">• ΔΜΣ=18.5-25 kg/m² (φυσιολογικό βάρος)• Υψηλότερη γλυκόζη νηστείας• Χωρίς μεταβολικό σύνδρομο• Υψηλό ποσοστό λίπους σώματος	Προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες
Μεταβολικά παχύσαρκοι με φυσιολογικό βάρος σώματος	<ul style="list-style-type: none">• ΔΜΣ=18.5-25 kg/m² (φυσιολογικό βάρος)• Υψηλό ποσοστό λίπους σώματος >30%• Μειωμένη ευαισθησία σε ινσουλίνη/ινσουλινοπενία• Μεταβολικό σύνδρομο	Παρουσία στεάτωσης, συγκεντρώσεις HDL-C, και TG, βιοδείκτες φλεγμονής
Μεταβολικά υγιείς παχύσαρκοι	<ul style="list-style-type: none">• ΔΜΣ >30 kg/m²	Αυξημένα επίπεδα TG, hs-

	<p>(παχυσαρκία)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Υψηλό ποσοστό λίπους σώματος >30% • Φυσιολογική ευαισθησία σε ινσουλίνη 	CRP
Μεταβολικά μη υγιείς παχύσαρκοι	<ul style="list-style-type: none"> • ΔΜΣ >30 kg/m² (παχυσαρκία) • Υψηλό ποσοστό λίπους σώματος >30% • Αντίσταση σε ινσουλίνη/Σακχαρώδης διαβήτης 	Υψηλότερα επίπεδα TG, FBG, TG/HDL-C και μειωμένα επίπεδα HDL

Υπόμνημα: ΔΜΣ: δείκτης μάζας σώματος, HDL-C: υψηλής πυκνότητας χοληστερόλη, TG: τριγλυκερίδια, hs-CRP: υψηλής ευαισθησίας C - αντιδρώσα πρωτεΐνη, FBG: γλυκόζη νηστείας ορού.

Παθοφυσιολογία

Περίπου το 30-40% της διακύμανσης του ΔΜΣ μπορεί να αποδοθεί σε γενετικούς παράγοντες και το 60-70% σε περιβαλλοντικούς παράγοντες. Στη διαμόρφωση του ΔΜΣ, πολύ σημαντικός είναι ο ρόλος της αλληλεπίδρασης γενετικής και περιβάλλοντος. Η μειωμένη καθημερινή δαπάνη ενέργειας, το υψηλό αναπνευστικό πηλίκο (δηλαδή η αναλογία διοξειδίου του άνθρακα που παράγεται από το σώμα προς το οξυγόνο που καταναλώνεται από τον οργανισμό) και η μειωμένη φυσική δραστηριότητα αποτελούν μεταβολικούς παράγοντες που σχετίζονται με την αύξηση του σωματικού βάρους [46].

Υπάρχουν δύο πρότυπα κατανομής λίπους στο σώμα, η κεντρική και η περιφερική παχυσαρκία, τα οποία αποτελούν παράγοντες κινδύνου για διαφορετικές

νοσολογικές οντότητες. Η κεντρική παχυσαρκία χαρακτηρίζεται από συγκέντρωση λίπους στην περιοχή του κορμού και στον σπλαγχνικό λιπώδη ιστό, είναι συχνότερη στους άντρες και σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για στεφανιαία νόσο, δυσλιπιδαιμία και δυσανεξία στη γλυκόζη. Η περιφερική παχυσαρκία χαρακτηρίζεται από συγκέντρωση λίπους στους γλουτούς και στους μηρούς και αφορά κυρίως τις γυναίκες [47]. Ο φαινότυπος αυτός σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο για καρδιαγγειακές και μεταβολικές νόσους [48]. Πολλαπλές μελέτες, προοπτικές και συγχρονικές, έχουν δείξει πως ο φαινότυπος της κεντρικής παχυσαρκίας σχετίζεται με μεταβολικές διαταραχές όπως η αθηρογένεση, η υπερινωδογοναιμία, η υπέρταση, η αντίσταση στην ινσουλίνη, η υπερινσουλιναίμία, η δυσανεξία στη γλυκόζη, η αρθρίτιδα, οι διαταραχές του εμμήνου κύκλου και η χολολιθίαση, και αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη και καρδιαγγειακής νόσου [46].

Λιπώδης ιστός

Ο λιπώδης ιστός διακρίνεται σε φαιό, ο οποίος ανευρίσκεται στα νεογνά, και λευκό. Ο λευκός λιπώδης ιστός είναι μεταβολικά ενεργός και αποτελείται από λιποκύτταρα (αφορούν το 50% των κυττάρων του λιπώδους ιστού), προλιποκύτταρα, ενδοθηλιακά κύτταρα, ινοβλάστες και λευκοκύτταρα. Στην παχυσαρκία παρατηρείται αναδιαμόρφωση του λιπώδους ιστού, με υπερτροφία και υπερπλασία των λιποκυττάρων, η οποία χαρακτηρίζεται από αγγειογένεση και διήθηση του λιπώδους ιστού από φλεγμονώδη κύτταρα (κυρίως μακροφάγα). Κατά την αύξηση του σωματικού βάρους, τα προλιποκύτταρα, τα λιποκύτταρα και τα μακροφάγα εκκρίνουν ορμόνες και κυτταροκίνες που επηρεάζουν την έκφραση γονιδίων και, κατ' επέκταση, τις λειτουργίες των κυττάρων του ενδοθηλίου, των λείων μυϊκών κυττάρων των

κυττάρων του αρτηριακού τοιχώματος, των μονοκυττάρων και των μακροφάγων. Πολλαπλοί μεσολαβητές της φλεγμονής (IL-6, IL-1β, TNF-α) απελευθερώνονται από το λιπώδη ιστό και αυξάνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη, ρυθμίζουν τη σύνθεση του ιστικού παράγοντα (TF), συμβάλουν στο σχηματισμό θρόμβου μετά από ρήξη αθηρωματικής πλάκας στο αγγειακό ενδοθήλιο και διαδραματίζουν βασικό ρόλο στη διαδικασία της αθηροθρόμβωσης. Επίσης, αρκετές ορμόνες, αυξητικοί παράγοντες και κυτταροκίνες (IL-1β and TNF-α) προκαλούν την έκκριση του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (PAI-1) από τα λιποκύτταρα, οδηγώντας σε διαταραχή της ινωδύλωσης [49].

Διαταραχές πήξης και ινωδύλωσης

Ο αναστολέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (PAI-1) αναστέλλει τη δράση του ιστικού ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (tPA), ο οποίος μετατρέπει το πλασμινογόνο σε πλασμίνη, και είναι ο βασικός αναστολέας της ινωδύλωσης. Ο PAI-1 συντίθεται και στο λιπώδη ιστό - εκτός από το ήπαρ και το σπλήνα - και στην παχυσαρκία ανευρίσκονται αυξημένα επίπεδα αυτού, γεγονός που προδιαθέτει σε μικροαγγειακές και μακροαγγειακές αρτηριακές και φλεβικές θρομβώσεις.

Η παχυσαρκία έχει συσχετιστεί με αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου, ιδίως στις γυναίκες. Η υπερινωδογοναιμία σχετίζεται με σχηματισμό ινώδους, διαταραχές στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων, αυξημένη γλοιότητα του πλάσματος και διαταραχές των ενδοθηλιακών και των λείων μυϊκών κυττάρων των αγγείων, συμβάλλοντας στις αρτηριακές και φλεβικές θρομβώσεις και στην αθηρογένεση.

Η παχυσαρκία είναι μια χρόνια προφλεγμονώδης κατάσταση και χαρακτηρίζεται από αυξημένα επίπεδα προφλεγμονωδών κυτταροκινών (IL-6, TNF-α) και πρωτεϊνών οξείας φάσης (CRP). Η φλεγμονή μπορεί να συμβάλλει έμμεσα στη

διαδικασία της θρομβογένεσης μέσω του οξειδωτικού στρες και της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας. Επίσης, οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες και η CRP μεσολαβούν στην αυξημένη έκφραση του ιστικού παράγοντα (TF) από τα λιποκύτταρα και τα μονοκύτταρα, ο οποίος αποτελεί έναν από τους βασικούς ενεργοποιητές του καταρράκτη της πήξης.

Τέλος, η παχυσαρκία έχει συσχετιστεί με αυξημένα επίπεδα των παραγόντων πήξης VIII και VII και, κατ' επέκταση, με αυξημένο κίνδυνο για φλεβική θρόμβωση [47].

Παχυσαρκία και θρόμβωση

Όπως περιγράφηκε παραπάνω, στην παθοφυσιολογία της παχυσαρκίας περιλαμβάνονται πολλαπλές διαταραχές της ινωδόλυσης και της πήξης και διαταραχές της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων, οι οποίες την καθιστούν πιθανό παράγοντα κινδύνου για τη ΦΘΝ [50]. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, η παχυσαρκία αποτελεί παράγοντα κινδύνου για αρτηριακές και φλεβικές θρομβώσεις [51]. Έχει διαπιστωθεί θετική συσχέτιση μεταξύ του βάρους σώματος, του ΔΜΣ, της περιφέρειας της μέσης, της περιφέρειας των ισχίων και της συνολικής μάζας λίπους σώματος με τη φλεβική θρομβοεμβολή [52].

Ενώ η θέση της παχυσαρκίας στη γένεση του θρόμβου και στη παθοφυσιολογία της ΦΘΝ έχει αποσαφηνιστεί, ο ρόλος που ίσως διαδραματίζει στην υποτροπή της ΦΘΝ παραμένει ακόμη ασαφής.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 2. Μεθοδολογία

Σκοπός

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση της παχυσαρκίας, όπως αυτή ορίζεται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας ως ΔΜΣ $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, ως δείκτη υποτροπής της Φλεβικής Θρομβοεμβολικής Νόσου (ο ορισμός της οποίας περιλαμβάνει την Εν τω Βάθει Φλεβική Θρόμβωση ή/και την Πνευμονική Εμβολή), μέσα από τη συστηματική ανασκόπηση των ευρημάτων δημοσιευμένων μελετών.

Στρατηγική αναζήτησης - Κριτήρια ένταξης

Πραγματοποιήθηκε συστηματική ανασκόπηση των δημοσιευμένων μελετών στις βάσεις δεδομένων PubMed και Scopus έως την 11^η Ιανουαρίου 2022. Ο αλγόριθμος αναζήτησης που χρησιμοποιήθηκε είναι ο εξής: (obes* OR BMI) AND recur* AND ((deep vein thrombosis) OR (pulmonary embolism) OR (thromboembol*)). Η αναζήτηση έγινε στον τίτλο, στις περιλήψεις και στις λέξεις κλειδιά των μελετών. Δεν τέθηκαν περιορισμοί βάσει γλώσσας ή χρονολογίας δημοσίευσης.

Τα κριτήρια ένταξης των μελετών στη συστηματική ανασκόπηση ήταν τα εξής:

1. Μελέτες που αφορούν θρομβώσεις του εν τω βάθει φλεβικού δικτύου των κάτω άκρων ή/και εμβολή από θρόμβους των πνευμονικών αρτηριών.
2. Μελέτες που ορίζουν την παχυσαρκία σύμφωνα με το ΔΜΣ.

3. Μελέτες που στον ορισμό της υποτροπής της ΦΘΝ περιλαμβάνουν περιπτώσεις ΕΒΦΘ ή/και ΠΕ.
4. Μελέτες δημοσιευμένες στην αγγλική γλώσσα.
5. Μελέτες σε ενήλικες.
6. Μελέτες σε ανθρώπους.

Μελέτες που αφορούσαν θρομβώσεις του επιπολής φλεβικού δικτύου των κάτω άκρων, των φλεβών των άνω άκρων, της πυλαίας φλέβας, των μεσεντερικών φλεβών, των εγκεφαλικών φλεβών και του αρτηριακού δικτύου, μελέτες που όριζαν την παχυσαρκία σύμφωνα με την περίμετρο μέσης, μελέτες in vitro, μελέτες σε ζώα, μελέτες μίας περίπτωσης και μελέτες εν σειρά περιπτώσεων αποκλείστηκαν από τη συστηματική ανασκόπηση.

Εξαγωγή δεδομένων - Αξιολόγηση ποιότητας

Στα δεδομένα που εξήχθησαν από τις μελέτες περιλαμβάνονται τα στοιχεία που αφορούν τη δημοσίευση (χρονολογία, πρώτος συγγραφέας, τίτλος, περιοδικό), τα χαρακτηριστικά της μελέτης (σχεδιασμός, γεωγραφική περιοχή, ηλικιακή κατανομή, ποσοστό γυναικών, μέγεθος του δείγματος), το ποσοστό της παχυσαρκίας, το είδος της υποτροπής, η λήψη αντιπηκτικής αγωγής και τα αποτελέσματα της στατιστικής ανάλυσης.

Για τη διερεύνηση της ποιότητας των μελετών χρησιμοποιήθηκαν το CASP Checklist και το AXIS [53, 54]. Για τη διερεύνηση της ποιότητας των μελετών κοόρτης χρησιμοποιήθηκε επιπλέον η κλίμακα Newcastle - Ottawa [55]. Τα αποτελέσματα της αξιολόγησης αυτής παρατίθενται στον πίνακα 6.

Πίνακας 6. Αξιολόγηση ποιότητας μελετών κοόρτης (κλίμακα Newcastle - Ottawa)

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	ΣΚΟΡ	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	ΣΚΟΡ
[56]	8/9	[57]	7/9
[58]	8/9	[59]	8/9
[60]	9/9	[61]	8/9
[62]	8/9	[63]	7/9
[64]	7/9	[65]	7/9
[66]	6/9	[67]	6/9
[68]	9/9	[69]	6/9
[70]	8/9	[71]	5/9
[72]	8/9	[73]	8/9
[74]	7/9	[75]	4/9

Ορισμοί

Η παχυσαρκία ορίζεται σύμφωνα με την τιμή του Δείκτη Μάζας Σώματος

(ΔΜΣ ≥ 30 kg/m²).

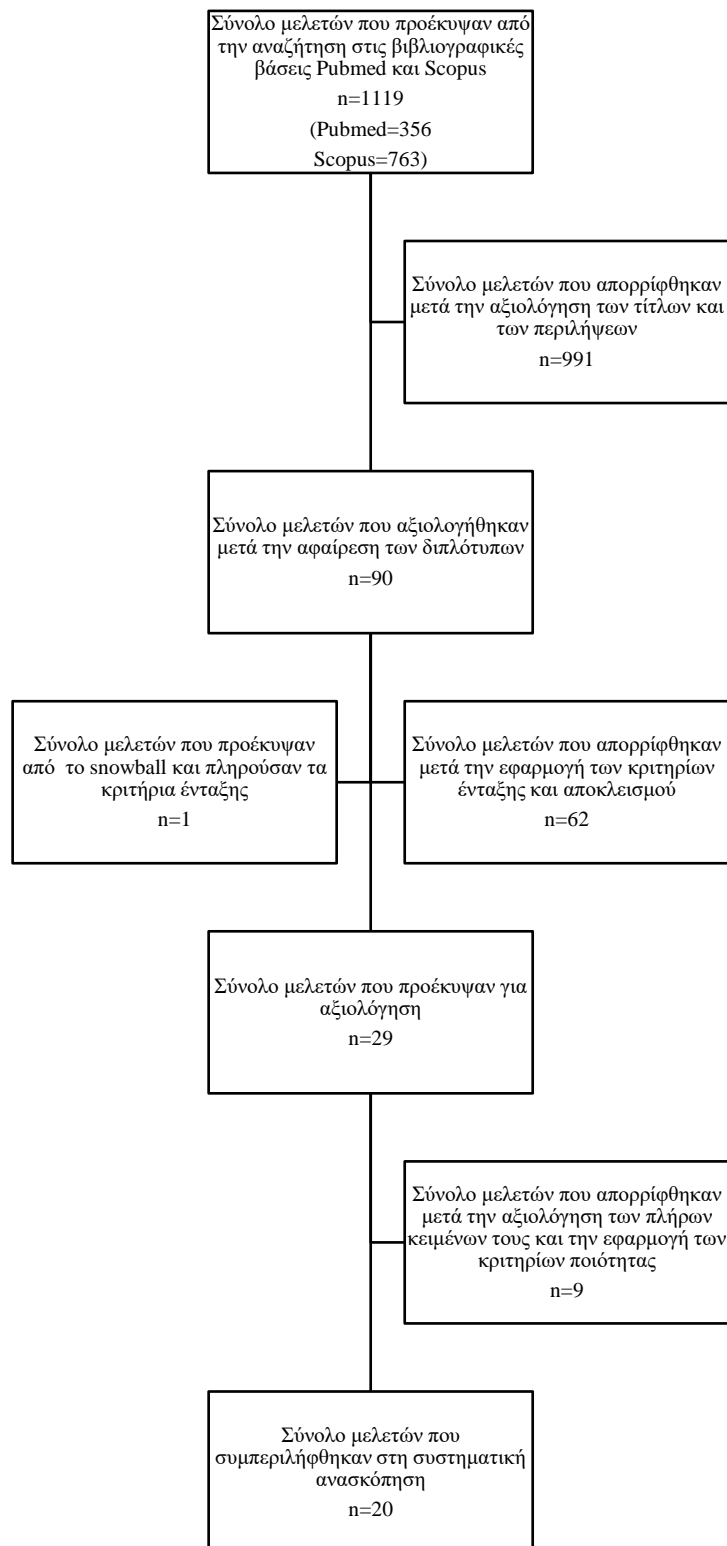
Ως υποτροπή της ΦΘΝ ορίζεται ένα δεύτερο επεισόδιο ΕΒΦΘ ή ΠΕ ή και των δύο οντοτήτων ταυτόχρονα μετά από το αρχικό επεισόδιο θρόμβωσης, κατά τη διάρκεια διεξαγωγής της μελέτης, το οποίο είτε διαπιστώθηκε αντικειμενικά ή ανευρέθηκε σύμφωνα με το σύστημα Διεθνούς Στατιστικής Ταξινόμησης Νοσημάτων και Συναφών Προβλημάτων Υγείας (ICD).

Κεφάλαιο 3. Αποτελέσματα

Διάγραμμα ροής

Η διαδικασία αναζήτησης στις βάσεις δεδομένων ανέδειξε συνολικά 1119 μελέτες (356 στο PubMed και 763 στο Scopus). Από την πρώτη ανάγνωση των τίτλων και των περιλήψεων τους και την αφαίρεση των διπλότυπων προέκυψαν 90 μελέτες. Από αυτές τις μελέτες, σε συνδυασμό με τα αποτελέσματα του «snowball», 29 πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης. Μετά την αξιολόγηση των πλήρων κειμένων τους και την εφαρμογή των κριτηρίων ποιότητας οι μελέτες περιορίστηκαν σε 20, οι οποίες συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση. Το διάγραμμα ροής παρατίθεται στη συνέχεια.

Σχήμα 3. Διάγραμμα ροής



Χαρακτηριστικά των μελετών

Τα χαρακτηριστικά των μελετών συνοψίζονται στον πίνακα 7. Οι 20 μελέτες παρατίθενται με χρονολογική σειρά δημοσίευσης. Όσον αφορά το σχεδιασμό, έντεκα μελέτες είναι προοπτικές κούρτης [56, 59-62, 64, 68-70, 72, 73], πέντε είναι αναδρομικές κούρτης [57, 63, 65, 71, 74], δύο είναι συγχρονικές [58, 66] και δύο είναι αναλύσεις τυχαιοποιημένων μελετών [67, 75]. Όσον αφορά τη χώρα προέλευσης, επτά μελέτες διεξήχθησαν στις ΗΠΑ [57-59, 63, 65, 71, 74], δύο στην Ισπανία [56, 72], μία στην Ιταλία [64], μία στη Γαλλία [68], μία στην Ελβετία [61], μία στην Αυστρία [62], μία στο Ιράν [66] και έξι μελέτες ήταν διεθνείς [60, 67, 69, 70, 73, 75]. Το δείγμα δεκατεσσάρων μελετών αποτελείτο από ασθενείς που είχαν εκδηλώσει ΦΘΝ (ΕΒΦΘ ή/και ΠΕ) [56, 58-62, 64, 67, 68, 70-73, 75], τέσσερις μελέτες συμπεριλάμβαναν ασθενείς με ΕΒΦΘ [57, 65, 66, 69] και δύο μελέτες ασθενείς με ΠΕ χωρίς ΕΒΦΘ [63, 67]. Σε δεκαπέντε μελέτες η διάγνωση της θρόμβωσης είχε γίνει με αντικειμενικά μέσα (απεικόνιση) [56-62, 64, 66-70, 72, 75], ενώ σε πέντε μελέτες η διάγνωση προέκυψε από το σύστημα Διεθνούς Στατιστικής Ταξινόμησης Νοσημάτων και Συναφών Προβλημάτων Υγείας (ICD) [63, 65, 71, 73, 74]. Τέσσερις μελέτες αφορούσαν αποκλειστικά μη προκλητά επεισόδια θρομβώσεων [62, 68, 70, 72]. Σε επτά μελέτες, οι ασθενείς μελετήθηκαν μετά τη διακοπή της αντιπηκτικής αγωγής [56, 59, 60, 62, 68, 70, 72], σε τέσσερις μελέτες το δείγμα μελετήθηκε υπό αντιπηκτική αγωγή [69, 71, 73, 75, 76], ενώ μια μελέτη εξήγαγε αποτελέσματα για δείγμα υπό αντιπηκτική αγωγή και μετά τη διακοπή αυτής [67]. Τα αποτελέσματα των μελετών συνοψίζονται στον πίνακα 8.

Πίνακες αποτελεσμάτων

Πίνακας 7. Χαρακτηριστικά των μελετών

Ref	Πρώτος συγγραφέας, Έτος	Είδος μελέτης	Χώρα (Περίοδος μελέτης)	Περίοδος παρακολούθησης		Ηλικία(y) [mean±SD ή μ ή δ]	Ανδρες/ Γυναίκες (n)	Πρωτοπαθής πάθηση, Διάγνωση	Αποτέλεσμα (Διάγνωση)	Προκλιτή/ Μη προκλιτή	Παχυσαρκία (n(%)) [Όριο ΔΜΣ μελέτης]	Αντιπηκτική αγωγή NAI/OXI κατά την περίοδο παρακολούθησης
				(mo)	Δείγμα (n)							
[56]	Garcia-Fuster MJ, 2005	Προοπτική κοόρτης	Ισπανία (1989-2004)	117(δ)	98	32.29±9.2	50/48	ΦΘΝ, αντικειμενική	ΦΘΝ (αντικειμενική)	NA	18 [ΔΜΣ>30]	OXI
[58]	Linnemann B, 2008	Συγχρονική	ΗΠΑ (2000-2006)	NA	1006	43.5±17	424/582	ΦΘΝ, αντικειμενική	ΦΘΝ (αντικειμενική)	NA	226(22.7%) [ΔΜΣ≥30]	NA
[60]	Rodger MA, 2008	Προοπτική κοόρτης	Διεθνής (4 χώρες) (2001-	18(μ)	646	53.6±14.8 (υποτροπή ΦΘΝ), 52.3±17.9	332/314	ΦΘΝ, αντικειμενική	ΦΘΝ (αντικειμενική)	NA	NA	OXI

		2006)		(όχι ΦΘΝ)									
[62]	Eichinger S, 2008	Προοπτική κοόρτης	Αυστρία (1992- 2006)	46(μ)	1107	49±16	518/589	ΦΘΝ, αντικειμε- νική	ΦΘΝ (αντικειμε- νική)	100% μη προκλητή	271(24%) [ΔΜΣ≥30]	OXI	
[64]	Di Nisio M, 2011	Προο- πτική κοόρτης	Ιταλία (1998- 2000)	72	1045	74.6(ΦΘΝ), 74(όχι ΦΘΝ) (μ)	495/640	ΦΘΝ, αντικειμε- νική	ΦΘΝ (αντικειμε- νική)	NA	265 [ΔΜΣ≥30]	NA	
[66]	Farzamnia H, 2011	Συγχρο- νική	Ιράν (2000- 2011)	NA	385	48.3±19.16	228/157	EBΦΘ, αντικειμε- νική	EBΦΘ(NA)	NA	7 [NA]	NA	
[68]	Olié V, 2012	Προο- πτική κοόρτης	Γαλλία (2003- 2009)	28(μ)	583	45.8±19.7 (γυναίκες), 54.4±14.8 (άντρες)	234/349	ΦΘΝ, αντικειμε- νική	ΦΘΝ (αντικειμε- νική)	100% μη προκλητή	114 [ΔΜΣ≥30]	OXI	
[70]	Rodger MA, 2016	Προο- πτική κοόρτης	Διεθνής (4 χώρες) (2001- 2006)	60(μ)	663	53.2(μ)	341/322	ΦΘΝ, αντικειμε- νική	ΦΘΝ(NA)	100% μη προκλητή	248(37.5%) [ΔΜΣ>30]	OXI	

[72]	Franco Moreno AI, 2016	Προοπτική κοόρτης	Ισπανία (2004-2013)	21.3(δ)	398	61(δ)	217/181	ΦΘΝ, αντικειμενική	ΦΘΝ (αντικειμενική)	100% μη προκλητή	111(27.8%) [ΔΜΣ>30]	OXI
[74]	Huang W, 2016	Αναδρομική κοόρτης	ΗΠΑ (1999-2009)	30(μ), 23.4(δ)	2989	64.3±18, 67(δ)	1319/1670	ΦΘΝ, ICD	ΦΘΝ(NA)	NA	826 [ΔΜΣ>30]	NA
[75]	Di Nisio M, 2016	Post-hoc ανάλυση τυχαίου ποιμής ελεγχόμενης μελέτης	Διεθνής (30 χώρες) (2007-2009)	NA	8230	56(ΔΜΣ<25), 60(25≤ΔΜΣ<30), 60(30≤ΔΜΣ<35), 55(ΔΜΣ≥35)	4489/3741	ΦΘΝ, αντικειμενική	ΦΘΝ(NA)	64% μη προκλητή	2491 [ΔΜΣ≥30]	NAI
[57]	Asim M, 2017	Αναδρομική κοόρτης	ΗΠΑ (2008-2012)	12	662	50±17	325/337	ΕΒΦΘ, αντικειμενική	ΕΒΦΘ (αντικειμενική)	NA	257(47%) [NA]	NA
[59]	Vučković BA, 2017	Προοπτική κοόρτης	ΗΠΑ (1999-2004)	67.2(δ)	3889	49(μ)	1750/2139	ΦΘΝ, αντικειμενική	ΦΘΝ (αντικειμενική)	n=2688/1155	814 [ΔΜΣ>30]	OXI

[61]	Mueller C, 2017	Προοπτική κοόρτης	Ελβετία (2009-2013)	28(μ)	986	75(μ)	526/460	ΦΘΝ, αντικειμενική	ΦΘΝ (αντικειμενική)	NA	242 [ΔΜΣ≥30]	NA
[63]	Stewart LK, 2020	Αναδρομική κοόρτης	ΗΠΑ (2004-2017)	66(δ)	72936	58(μ)	32821/40115	ΠΕ, ICD	ΦΘΝ(ICD)	NA	16046(22%) [NA]	NA
[65]	Stewart LK, 2020	Αναδρομική κοόρτης	ΗΠΑ (2004-2017)	24	151054	58(μ)	66464/84590	ΕΒΦΘ,ICD	ΦΘΝ(ICD)	NA	28700(19%) [NA]	NA
[67]	Beenen LFM, 2020	Post-hoc ανάλυση τυχαίου ποιμένης ελεγχόμενης μελέτης	Διεθνής(37 χώρες) (2010-2012)	12	1911	56.9±16.6	NA	ΠΕ, αντικειμενική	ΦΘΝ (αντικειμενική)	NA	672 [ΔΜΣ≥30]	ΝΑΙ και ΟΧΙ
[69]	Giorgi-Pierfranceschi M, 2020	Προοπτική κοόρτης	Διεθνής (27 χώρες) (2001-	NA	16490	64±12 (ΔΜΣ≥40, με ΚΑ), 67±14	7678/8812	ΕΒΦΘ, αντικειμενική	ΦΘΝ (αντικειμενική)	NA	1642 [ΔΜΣ≥40], 14848	ΝΑΙ

2018)	(ΔΜΣ=18.5-24.9, με ΚΑ), 59±16 (ΔΜΣ≥40, χωρίς ΚΑ), 61±22 (ΔΜΣ=18.5-24.9, χωρίς ΚΑ)	[ΔΜΣ=18.5- 24.9]
-------	--	---------------------

[71]	Cardinal RM, 2021	Αναδ- ρομική κοόρτης	ΗΠΑ (2012- 2017)	12	1059	NA	555/504	ΦΘΝ, ICD	ΦΘΝ(ICD)	NA	552 [ΔΜΣ≥30]	NAI
[73]	Weitz 2021	Προο- πτική κοόρτης	Διεθνής (28 χώρες) (2014- 2017)	24	9479	61.9(ΔΜΣ<18.5), 59.6(ΔΜΣ=18.5- 24.9), 61.2(ΔΜΣ=25- 29.9), 58.9(ΔΜΣ≥30) (δ)	4772/4707	ΦΘΝ, ICD	ΦΘΝ(NA)	NA	3073 [ΔΜΣ≥30]	NAI

Υπόμνημα: ΔΜΣ (kg/m²), ΦΘΝ: Φλεβική Θρομβοεμβολική Νόσος (ΕΒΦΘ ± ΠΕ), ΕΒΦΘ: Εν τω Βάθει Φλεβική Θρόμβωση, ΠΕ: Πνευμονική Εμβολή, μ: Μέση τιμή, δ: Διάμεση τιμή, γ: Έτη, μο: Μήνες, n: Αριθμός δείγματος, ΚΑ: Καρκίνος, ICD: Σύστημα Διεθνούς Στατιστικής Ταξινόμησης Νοσημάτων και Συναφών Προβλημάτων Υγείας, Αντικειμενική διάγνωση: Με κλινικά και απεικονιστικά μέσα, NA: Non applicable (δεν μελετήθηκε ή δεν περιγράφεται).

Πίνακας 8. Αποτελέσματα

Ref	Τίτλος	Είδος μελέτης	Δείγμα (n)	Πρωτοπαθής πάθηση, Διάγνωση	Αποτέλεσμα (Διάγνωση)	Παχυσαρκία		Αποτέλεσμα (Συσχέτιση)
						(n(%)) [Όριο μελέτης]	Υποτροπή OR/HR/RR(95%,CI) ΔΜΣ	
[56]	Long-Term Prospective Study of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients Younger than 50 Years	Προοπτική κοόρτης	98	ΦΘΝ, αντικειμενική	ΦΘΝ (αντικειμενική)	18[ΔΜΣ>30]	RR=1.92(0.83-4.43)	OXI
[58]	Impact of sex and traditional cardiovascular risk factors on the risk of recurrent venous thromboembolism: results from the German MAISTHRO Registry	Συγχρονική	1006	ΦΘΝ, αντικειμενική	ΦΘΝ (αντικειμενική)	226(22.7%) [ΔΜΣ≥30]	RR=1.1(0.83-1.35), p=0.664	OXI
[60]	Identifying unprovoked thromboembolism patients at low risk for recurrence who	Προοπτική κοόρτης	646	ΦΘΝ, αντικειμενική	ΦΘΝ (αντικειμενική)	NA	RR=2.33(1.14-4.74), p=0.02, στις γυναίκες	ΝΑΙ ΓΙΑ ΤΙΣ ΓΥΝΑΙΚΕΣ

	can discontinue anticoagulant therapy								
[62]	Overweight, obesity, and the risk of recurrent venous thromboembolism	Προοπτική κοόρτης	1107	ΦΘΝ, αντικειμενική	ΦΘΝ (αντικειμενική)	271(24%) [ΔΜΣ≥30]	HR=1.6(1.0-2.4), p=0.02	NAI	
[64]	Obesity, poor muscle strength, and venous thromboembolism in older persons: the InCHIANTI study	Προοπτική κοόρτης	1045	ΦΘΝ, αντικειμενική	ΦΘΝ (αντικειμενική)	265[ΔΜΣ≥30]	παχυσαρκία: OR=9.69(3.13-30.01), παχυσαρκία με μειωμένη μυϊκή ισχύ: OR=14.57(5.16-41.15)	NAI	
[66]	The Predictive Factors of Recurrent Deep Vein Thrombosis	Συγχρονική	385	ΕΒΦΘ, αντικειμενική	ΕΒΦΘ(NA)	7[NA]	OR=0.013, p=0.908	OXI	
[68]	Sex specific risk factors for recurrent venous thromboembolism.	Προοπτική κοόρτης	583	ΦΘΝ, αντικειμενική	ΦΘΝ (αντικειμενική)	114[ΔΜΣ≥30]	HR=2.8(1.3-6), στις γυναίκες	NAI ΓΙΑ ΤΙΣ ΓΥΝΑΙΚΕΣ	
[70]	Long-term risk of venous thrombosis after stopping anticoagulants for a first unprovoked event: A multi-	Προοπτική κοόρτης	663	ΦΘΝ, αντικειμενική	ΦΘΝ(NA)	248(37.5%) [ΔΜΣ>30]	OR=2.3(1.1-5.1), στις γυναίκες	NAI ΓΙΑ ΤΙΣ ΓΥΝΑΙΚΕΣ	

national cohort

[72]	A risk score for prediction of recurrence in patients with unprovoked venous thromboembolism (DAMOVES)	Προοπτική κοόρτης	398	ΦΘΝ, αντικειμενική	ΦΘΝ (αντικειμενική)	111(27.8%) [ΔΜΣ>30]	HR=3.92(1.75-8.75), p=0.0001	NAI
[74]	Occurrence and predictors of recurrence after a first episode of acute venous thromboembolism: population-based Worcester Venous Thromboembolism Study	Αναδρομική κοόρτης	2989	ΦΘΝ, ICD	ΦΘΝ(NA)	826[ΔΜΣ>30]	HR=0.81(0.7-1.21) στα 3 έτη, HR=0.70(0.43-1.13) στους 3 μήνες, HR=0.46(0.15-1.44) με ενεργό ΚΑ, HR=0.79(0.46-1.36) χωρίς ενεργό ΚΑ	OXI
[75]	Treatment of venous thromboembolism with rivaroxaban in relation to body weight. A sub-analysis of the EINSTEIN DVT/PE studies	Post-hoc ανάλυση τυχαιοποιημένης ελεγχόμενης μελέτης	8230	ΦΘΝ, αντικειμενική	ΦΘΝ(NA)	2491[ΔΜΣ≥30]	ΔΜΣ=30-34.9: HR=0.70 (0.31-1.57), ΔΜΣ≥35: HR=1.45 (0.62-3.39)	OXI

[57]	Recurrent Deep Vein Thrombosis After the First Venous Thromboembolism Event: A Single-Institution Experience	Αναδρομική κοόρτης	662	ΕΒΦΘ, αντικειμενική	ΕΒΦΘ (αντικειμενική)	257(47%)[NA]	OR=2.2(1.37-3.53), p=0.001	NAI
[59]	Recurrent venous thrombosis related to overweight and obesity: results from the MEGA follow-up study	Προοπτική κοόρτης	3889	ΦΘΝ, αντικειμενική	ΦΘΝ (αντικειμενική)	814[ΔΜΣ>30]	HR=1.05(0.85-1.30)	OXI
[61]	Obesity is not associated with recurrent venous thromboembolism in elderly patients: Results from the prospective SWITCO65+ cohort study	Προοπτική κοόρτης	986	ΦΘΝ, αντικειμενική	ΦΘΝ (αντικειμενική)	242[ΔΜΣ≥30]	HR=1.10(0.7-1.74)	OXI
[63]	Metabolic Syndrome Increases Risk of Venous Thromboembolism Recurrence after Acute Pulmonary Embolism	Αναδρομική κοόρτης	72936	ΠΕ, ICD	ΦΘΝ(ICD)	16046(22%)[NA]	HR=2.08(2.00-2.17)	NAI

[65]	Metabolic syndrome increases risk of venous thromboembolism recurrence after acute deep vein thrombosis	Αναδρομική κοόρτης	151054	ΕΒΦΘ, ICD	ΦΘΝ(ICD)	28700(19%) [NA]	OR=1.53(1.48-1.59)	NAI
------	---	--------------------	--------	-----------	----------	--------------------	--------------------	-----

[67]	Prognostic characteristics and body mass index in patients with pulmonary embolism: does size matter?	Post-hoc ανάλυση τυχαιοποιημένης ελεγχόμενης μελέτης	1911	ΠΕ, αντικειμενική	ΦΘΝ (αντικειμενική)	672[ΔΜΣ≥30]	ΔΜΣ=30-34.9: OR=1.82(0.78-4.25), ΔΜΣ=35-39.9: OR=0.71(0.78-3.34), ΔΜΣ≥40: OR=1.41(0.78-2.53)	OXI
------	---	--	------	-------------------	---------------------	-------------	---	-----

[69]	Morbid Obesity and Mortality in Patients With VTE: Findings From Real-Life Clinical Practice	Προοπτική κοόρτης	16490	ΕΒΦΘ, αντικειμενική	ΦΘΝ (αντικειμενική)	1642[ΔΜΣ≥40], 14848 [ΔΜΣ=18.5-24.9]	ΔΜΣ≥40 χωρίς ΚΑ: HR=1,01(0.64-1.58), ΔΜΣ≥40 με ΚΑ: HR=1.03(0.52-2.01)	OXI
------	--	-------------------	-------	---------------------	---------------------	---	--	-----

[71]	Safety and efficacy of direct oral anticoagulants across body mass index groups in patients with venous thromboembolism: a	Αναδρομική κοόρτης	1059	ΦΘΝ, ICD	ΦΘΝ(ICD)	552[ΔΜΣ≥30]	ΔΜΣ=30-39.9: OR=0.98(0.49-1.65), ΔΜΣ≥40: OR=1.52(0.74-3.15)	OXI
------	--	--------------------	------	----------	----------	-------------	--	-----

retrospective cohort design

Influence of body mass index

on clinical outcomes in

[73] venous thromboembolism: Προοπτική κοόρτης 9479 ΦΘΝ, ICD ΦΘΝ(NA) 3073[ΔΜΣ≥30] HR=1.07(0.85-1.340), OXI
Insights from GARFIELD- p=0.5521
VTE

Υπόμνημα: ΔΜΣ (kg/m²), ΦΘΝ: Φλεβική Θρομβοεμβολική Νόσος (ΕΒΦΘ ± ΠΕ), ΕΒΦΘ: Εν τω Βάθει Φλεβική Θρόμβωση, ΠΕ: Πνευμονική Εμβολή, μ: Μέση τιμή, δ: Διάμεση τιμή, γ: Έτη, μο: Μήνες, n: Αριθμός δείγματος, ΚΑ: Καρκίνος, ICD: Σύστημα Διεθνούς Στατιστικής Ταξινόμησης Νοσημάτων και Συναφών Προβλημάτων Υγείας, Αντικειμενική διάγνωση: Με κλινικά και απεικονιστικά μέσα, NA: Non applicable (δεν μελετήθηκε ή δεν περιγράφεται).

Κεφάλαιο 4. Συζήτηση

Η παχυσαρκία ως προγνωστικός δείκτης υποτροπής της ΦΘΝ (ΕΒΦΘ ή/και ΠΕ)

Οι μελέτες που ανακτήθηκαν από τις βάσεις δεδομένων, αναλύονται παρακάτω σύμφωνα με το σχεδιασμό τους.

Επτά από αυτές τις μελέτες ήταν προοπτικές κοόρτης. Οι τρεις είχαν ως αποτέλεσμα θετική συσχέτιση της παχυσαρκίας με την υποτροπή της θρόμβωσης [62, 64, 72]. Οι Eichinger S και συνεργάτες [62] και οι Franco Moreno AI και συνεργάτες [72] μελέτησαν άτομα με $\Delta\text{ΜΣ} \geq 30 \text{ kg/m}^2$, με επεισόδιο μη προκλητής ΕΒΦΘ ή/και ΠΕ - η διάγνωση των οποίων έγινε με αντικειμενικά μέσα - σε χρονική περίοδο μετά τη διακοπή της αντιπηκτικής αγωγής. Μετά από πολυμεταβλητή στατιστική ανάλυση, όπου συμπεριλήφθηκαν παράγοντες όπως το φύλο, η ηλικία και η θρομβοφιλία, η παχυσαρκία βρέθηκε να παρουσιάζει θετική συσχέτιση με την υποτροπή της θρόμβωσης. Στους περιορισμούς της πρώτης μελέτης [62] συγκαταλέγεται ο μη προσδιορισμός του χρονικού διαστήματος που οι ασθενείς έλαβαν αντιπηκτική αγωγή, ενώ στη δεύτερη μελέτη [72] δεν συμπεριλήφθηκαν όλοι οι σημαντικοί παράγοντες θρομβοφιλίας στη στατιστική ανάλυση και το διάστημα παρακολούθησης των ασθενών ήταν περιορισμένο (μικρότερο από δύο έτη). Οι Di Nisio M και συνεργάτες [64] μελέτησαν άτομα με $\Delta\text{ΜΣ} \geq 30 \text{ kg/m}^2$, φυσιολογική ή μειωμένη μυϊκή ισχύ, και επεισόδιο ΕΒΦΘ ή/και ΠΕ. Μετά τη στατιστική ανάλυση με χρήση των μεταβλητών φύλο, ηλικία, καρδιαγγειακή νόσος, κάταγμα ισχίου, προηγούμενη νοσηλεία εντός έτους και φυσική κατάσταση του ατόμου, βρέθηκε θετική συσχέτιση της παχυσαρκίας με την υποτροπή της θρόμβωσης στους ασθενείς με φυσιολογική αλλά και μειωμένη μυϊκή ισχύ. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα των υπόλοιπων

τεσσάρων μελετών κοόρτης, η παχυσαρκία δεν συσχετίστηκε με την υποτροπή της θρόμβωσης [56, 59, 61, 73]. Οι Garcia - Fuster MJ και συνεργάτες [56] και οι Vučković BA και συνεργάτες [59] δεν βρήκαν συσχέτιση της παχυσαρκίας με την υποτροπή της θρόμβωσης σε ασθενείς με $\Delta\text{ΜΣ} >30 \text{ kg/m}^2$ και αντικειμενική διάγνωση ΕΒΦΘ ή/και ΠΕ, που μελετήθηκαν μετά τη διακοπή της αντιπηκτικής αγωγής. Ωστόσο, το δείγμα της πρώτης μελέτης [56] ήταν αρκετά μικρό (κάτω από 100 άτομα), ενώ στη δεύτερη [59] υπήρξε απώλεια δεδομένων κατά την καταγραφή του $\Delta\text{ΜΣ}$ των ασθενών, η οποία έγινε μόνο κατά την έναρξη της μελέτης. Επιπλέον, ο υπολογισμός του $\Delta\text{ΜΣ}$ έγινε σύμφωνα με τις τιμές βάρους και ύψους που δήλωσαν οι ίδιοι οι ασθενείς και όχι σύμφωνα με αντικειμενικές μετρήσεις. Παράγοντες που συμπεριλήφθηκαν στην πολυμεταβλητή στατιστική ανάλυση των μελετών αυτών ήταν το φύλο, η ηλικία και η θέση της αρχικής θρόμβωσης. Οι Weitz JI και συνεργάτες [73] μελετώντας, σε εικοσιοκτώ χώρες, ασθενείς με $\Delta\text{ΜΣ} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ και ΕΒΦΘ ή/και ΠΕ υπό αντιπηκτική αγωγή, δεν κατάφεραν να αποδείξουν την ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ παχυσαρκίας και υποτροπής της νόσου. Αν και το δείγμα ήταν μεγάλο, οι διαγνώσεις των περιστατικών ΦΘΝ είχαν αντληθεί από το σύστημα Διεθνούς Στατιστικής Ταξινόμησης Νοσημάτων και Συναφών Προβλημάτων Υγείας (ICD) και δεν είχαν γίνει με αντικειμενικά μέσα. Επιπλέον, οι Mueller C και συνεργάτες [61], αναλύοντας δεδομένα από ασθενείς με ΦΘΝ και $\Delta\text{ΜΣ} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ και χρησιμοποιώντας στη στατιστική ανάλυση μεταβλητές όπως το φύλο, η ηλικία, το είδος της αρχικής θρόμβωσης και το ατομικό και κληρονομικό ιστορικό θρόμβωσης, δεν συσχέτισαν την παχυσαρκία με την υποτροπή της ΦΘΝ.

Τρεις μελέτες ήταν αναδρομικές κοόρτης. Δύο από αυτές [63, 65, 76], οι οποίες διεξήχθησαν σε σημαντικό δείγμα ασθενών με $\Delta\text{ΜΣ} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ και ΕΒΦΘ [65] ή ΠΕ [63, 76], είχαν ως αποτέλεσμα θετική συσχέτιση της παχυσαρκίας με την

υποτροπή της ΦΘΝ. Οι Margaret RM και συνεργάτες [71], που μελέτησαν μικρότερο πληθυσμό ασθενών με ΦΘΝ, υπό αντιπηκτική αγωγή, δεν βρήκαν συσχέτιση μεταξύ παχυσαρκίας και υποτροπής. Οι αναδρομικές μελέτες άντλησαν το δείγμα ασθενών σύμφωνα με τους κωδικούς των διαγνώσεων των ΕΒΦΘ και ΠΕ από το σύστημα Διεθνούς Στατιστικής Ταξινόμησης Νοσημάτων και Συναφών Προβλημάτων Υγείας, οπότε υπάρχει η πιθανότητα κάποιες από τις διαγνώσεις να μην ήταν ακριβείς. Επίσης, στους περιορισμούς των ανωτέρω μελετών αναφέρονται η μη καταγραφή της χορήγησης ή μη αντιπηκτικής αγωγής κατά τη διάρκεια διεξαγωγής τους [63, 65].

Μία μελέτη ήταν συγχρονική και διεξάχθηκε από τους Linnemann B και συνεργάτες [58] σε ασθενείς με ΦΘΝ. Μετά από πολυμεταβλητή στατιστική ανάλυση, όπου συμπεριλήφθηκαν η ηλικία, το φύλο, ο καρκίνος, το χειρουργείο, η ορμονική θεραπεία, οι φλεγμονώδεις νόσοι, η ακινητοποίηση και η θρομβοφιλία, διαπιστώθηκε πως η παχυσαρκία δεν αποτελεί προγνωστικό δείκτη υποτροπής της ΦΘΝ.

Οι Di Nisio M και συνεργάτες [75] και οι Beenen LFM και συνεργάτες [67] διεξήγαγαν αναλύσεις μεγάλων διεθνών τυχαιοποιημένων μελετών και χρησιμοποίησαν δείγμα ασθενών με αντικειμενική διάγνωση ΦΘΝ [75] και ΠΕ [67] αντίστοιχα, οι οποίοι μελετήθηκαν υπό αντιπηκτική αγωγή [67, 75] και χωρίς αντιπηκτική αγωγή [67]. Καμία από τις δύο αυτές μελέτες δεν συσχέτισε την παχυσαρκία με την υποτροπή της ΦΘΝ. Ωστόσο, παρουσιάζουν σημαντικούς περιορισμούς, όπως ο μικρός αριθμός των υποτροπών, ο υπολογισμός του ΔΜΣ μόνο κατά την έναρξη της μελέτης και η χρήση ελάχιστων παραγόντων στην πολυμεταβλητή στατιστική ανάλυση όπως η ηλικία, το φύλο, ο καρκίνος και η κάθαρση της κρεατινίνης.

Σε δύο από τις μελέτες που διεξήχθησαν, μελετήθηκαν ασθενείς μόνο με ΕΒΦΘ, και όχι ΠΕ, ως προς το ενδεχόμενο η παχυσαρκία να αποτελεί δείκτη υποτροπής της ΕΒΦΘ. Οι Asim M και συνεργάτες [57] διεξήγαγαν μια αναδρομική μελέτη κούρτης σε ασθενείς με αντικειμενική διάγνωση ΕΒΦΘ και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η παχυσαρκία αποτελεί δείκτη υποτροπής της ΕΒΦΘ. Στην πολυμεταβλητή στατιστική ανάλυση χρησιμοποίησαν τους παράγοντες ηλικία, φύλο, καρκίνο, σακχαρώδη διαβήτη, διαταραχές πήξης, ιστορικό ΠΕ και αμφοτερόπλευρη ΕΒΦΘ, αλλά δεν ανέφεραν δεδομένα ως προς τη χορήγηση ή μη αντιπηκτικής αγωγής στο δείγμα κατά τη διάρκεια διεξαγωγής της μελέτης.

Οι Farzamia H και συνεργάτες [66] διεξήγαγαν μια συγχρονική μελέτη στο Ιράν, όπου χρησιμοποίησαν δείγμα ασθενών με αντικειμενική διάγνωση ΕΒΦΘ, και μελέτησαν την παχυσαρκία ως προγνωστικό δείκτη υποτροπής της ΕΒΦΘ. Η παχυσαρκία δεν συσχετίστηκε με την υποτροπή της ΕΒΦΘ. Ένας παράγοντας που συνέβαλε στην αποτυχία ανάδειξης στατιστικής σημαντικότητας είναι πιθανώς το πολύ μικρό ποσοστό των ασθενών που ήταν παχύσαρκοι ως προς το σύνολο του δείγματος (1,8%).

Ανάλυση ανάλογα με το φύλο

Σε τρεις από τις προοπτικές μελέτες κούρτης που ανακτήθηκαν από την βιβλιογραφία, η παχυσαρκία μελετήθηκε ως δείκτης υποτροπής της ΦΘΝ ξεχωριστά σε άντρες και γυναίκες [60, 68, 70]. Οι δύο ήταν διεθνείς [60, 70] και η τρίτη διεξάχθηκε στη Γαλλία [68]. Μελετήθηκαν ασθενείς με αντικειμενική διάγνωση ΕΒΦΘ ή/και ΠΕ, οι οποίοι δε λάμβαναν αντιπηκτική αγωγή, με αποτέλεσμα θετική συσχέτιση της παχυσαρκίας με την υποτροπή της ΦΘΝ μόνο στις γυναίκες.

Ανάλυση ανάλογα με την ύπαρξη καρκίνου

Σε δύο από τις μελέτες, αξιολογήθηκε η παχυσαρκία ως παράγοντας υποτροπής της θρόμβωσης σε ασθενείς με ενεργό καρκίνο. Οι Huang W και συνεργάτες [74] διεξήγαγαν μια αναδρομική μελέτη κοόρτης στις ΗΠΑ, στην οποία μελέτησαν ασθενείς με ΔΜΣ $>30 \text{ kg/m}^2$ και διάγνωση ΦΘΝ (από το σύστημα ICD), με και χωρίς ενεργό καρκίνο. Οι Giorgi - Pierfranceschi M και συνεργάτες [69] διεξήγαγαν μια διεθνή προοπτική μελέτη κοόρτης, όπου μελέτησαν ασθενείς με ΔΜΣ $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ και αντικειμενική διάγνωση ΕΒΦΘ υπό αντιπηκτική αγωγή, με και χωρίς ενεργό καρκίνο. Στις δύο ανωτέρω μελέτες, η παχυσαρκία δεν συσχετίστηκε με την υποτροπή της ΦΘΝ σε καμία από τις ομάδες που μελετήθηκαν. Στους περιορισμούς της προοπτικής μελέτης [69] αναφέρονται η διαφορετική μεθοδολογία συλλογής των δεδομένων στα διάφορα κέντρα, η καταγραφή του βάρους σώματος μόνο στην αρχή της μελέτης και η χρήση των από του στόματος χορηγούμενων αντιπηκτικών (DOACs) σε ασθενείς με ΔΜΣ $\geq 40 \text{ kg/m}^2$, στους οποίους δεν έχει μελετηθεί πλήρως η αποτελεσματικότητά τους.

Ανάλυση ανάλογα με τη χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής

Το δείγμα επτά προοπτικών μελετών κοόρτης αποτελείτο από ασθενείς με αντικειμενική διάγνωση ΦΘΝ, οι οποίοι δεν λάμβαναν αντιπηκτική αγωγή. Σε δύο από αυτές, διαπιστώθηκε ότι η παχυσαρκία αποτελεί προγνωστικό δείκτη υποτροπής της ΦΘΝ σε άντρες και γυναίκες [62, 72], σε τρεις μελέτες μόνο στις γυναίκες [60, 68, 70] ενώ στις υπόλοιπες δύο [56, 59], η παχυσαρκία δεν συσχετίστηκε με την υποτροπή της ΦΘΝ.

Στις τέσσερις μελέτες, στις οποίες η συλλογή των δεδομένων έγινε όσο οι ασθενείς βρίσκονταν υπό αντιπηκτική αγωγή, δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση της παχυσαρκίας με την υποτροπή της ΦΘΝ [69, 71, 73, 75].

Ανάλυση ανάλογα με την αιτιολογία της θρόμβωσης

Όλες οι μελέτες που διεξήχθησαν σε ασθενείς με αποκλειστικά μη προκλητή ΕΒΦΘ ή/και ΠΕ είχαν ως αποτέλεσμα στατιστικά σημαντική συσχέτιση της παχυσαρκίας με τη υποτροπή της ΦΘΝ [62, 68, 70, 72]. Σε δύο [68, 70] από τις τέσσερις αυτές μελέτες, η στατιστική σημαντικότητα αφορούσε μόνο την ομάδα των γυναικών. Το αποτέλεσμα αυτό εγείρει ερωτήματα, καθώς στις περισσότερες μελέτες δεν διευκρινίζεται αν το πρώτο επεισόδιο ΕΒΦΘ ή ΠΕ είχε ως αίτιο κάποιον αναστρέψιμο παράγοντα ή θεωρήθηκε μη προκλητό. Ίσως θα είχε ενδιαφέρον να μελετηθεί εκτενέστερα η πιθανή συσχέτιση της παχυσαρκίας με την υποτροπή της ΦΘΝ σε ασθενείς με πρώτο μη προκλητό επεισόδιο θρόμβωσης.

Ανάλυση στην υποομάδα των υπέρβαρων ασθενών

Στο πλαίσιο της ανάλυσης διάφορων παραγόντων και χαρακτηριστικών σε υποομάδες ασθενών βάσει του ΔΜΣ, οι Di Nisio M [75] και Weitz JI [73] δεν κατέληξαν σε στατιστικά σημαντική συσχέτιση του ΔΜΣ 25 - 29,9 kg/m² (χαρακτηρίζει την ομάδα των υπέρβαρων ασθενών) με την υποτροπή της ΦΘΝ.

Περιορισμοί

Στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση συμπεριλήφθηκαν περιγραφικές μελέτες με διαφορετικό σχεδιασμό (προοπτικές, αναδρομικές, συγχρονικές) και διαφορετικής διάρκειας διαστήματα παρακολούθησης των ασθενών (από ένα έως εννιά έτη).

Η ετερογένεια των δειγμάτων που ανέλυσαν οι μελέτες αυτές αποτελεί, ίσως, τον σημαντικότερο περιορισμό της. Το μέγεθος του δείγματος, τα χαρακτηριστικά των ασθενών, η περιοχή της πρωτοπαθούς θρόμβωσης (ΕΒΦΘ κάτω άκρων ή/και ΠΕ) και ο τρόπος διάγνωσης αυτής διαφέρουν μεταξύ τους.

Ακόμη, όπως σημειώνεται και ανωτέρω, οι διαγνώσεις ΕΒΦΘ ή/και ΠΕ στις αναδρομικές μελέτες αντλήθηκαν από το σύστημα Διεθνούς Στατιστικής Ταξινόμησης Νοσημάτων και Συναφών Προβλημάτων Υγείας (ICD) και δεν έγιναν με αντικειμενικά μέσα.

Επιπλέον, πολλές από τις μελέτες αναφέρουν ότι η μέτρηση και η καταγραφή του ΔΜΣ έγινε στην αρχή και οι ασθενείς δεν επαναξιολογήθηκαν για πιθανές μεταβολές του βάρους σώματος κατά τη διάρκεια της συλλογής δεδομένων και της περιόδου παρακολούθησης.

Οι περισσότερες μελέτες δεν στοιχειοθετούν αν οι ασθενείς λάμβαναν ή όχι αντιπηκτική αγωγή. Στην πλειονότητα των μελετών που αναφέρουν ότι οι ασθενείς έλαβαν αρχικά αντιπηκτικά φάρμακα, δεν καθορίζεται το ακριβές χρονικό διάστημα χορήγησης αυτών.

Ένας από τους παράγοντες που σχετίζονται με την ανάπτυξη θρομβώσεων φλεβικών ή/και αρτηριακών είναι η ύπαρξη θρομβοφιλίας, κληρονομικής ή επίκτητης [77]. Στους περιορισμούς αρκετών μελετών αναφέρεται ότι οι διάφοροι τύποι θρομβοφιλίας δεν συμπεριλήφθηκαν στην πολυμεταβλητή στατιστική ανάλυση. Επομένως, το δείγμα των μελετών πιθανώς αποτελείτο και από ασθενείς με αδιάγνωστη θρομβοφιλία, γεγονός που μπορεί να επηρέασε τα αποτελέσματά τους.

Είναι αξιοσημείωτο ότι, σε καμία μελέτη δεν έγινε πολυπαραγοντική ανάλυση, σταθμίζοντας για όλους τους γνωστούς προδιαθεσικούς παράγοντες θρόμβωσης, ώστε να ελεγχθεί αν η παχυσαρκία αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου υποτροπής.

Ολοκληρώνοντας, μερικές από τις μελέτες χρησιμοποίησαν ως όριο ΔΜΣ του πληθυσμού που μελέτησαν το $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, άλλες το $>30 \text{ kg/m}^2$ και μία το $\geq 40 \text{ kg/m}^2$.

Κεφάλαιο 5. Συμπεράσματα

Αν και οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί σύμφωνα με τους οποίους η παχυσαρκία μπορεί να δράσει ως παράγοντας υποτροπής της θρόμβωσης είναι σαφείς, τα αποτελέσματα των μελετών που έχουν διεξαχθεί μέχρι τώρα είναι αντικρουόμενα. Στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση, η παχυσαρκία συσχετίστηκε με την υποτροπή της ΦΘΝ με στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα σε εννιά μελέτες. Σε τρεις από αυτές τις μελέτες συσχετίστηκε με την υποτροπή της ΦΘΝ μόνο στις γυναίκες. Οι υπόλοιπες έντεκα μελέτες δεν κατάφεραν να επιτύχουν στατιστική σημαντικότητα.

Δεν υπάρχει δυνατότητα σχεδιασμού τυχαιοποιημένων μελετών με σκοπό να αναδείξουν τη συγκεκριμένη σχέση και όλα τα δεδομένα που υπάρχουν μέχρι τώρα βασίζονται σε περιγραφικές μελέτες. Ως εκ τούτου, θα ήταν χρήσιμο στο μέλλον να διεξαχθούν προοπτικές μελέτες κοόρτης, με μεγάλο δείγμα ασθενών, στο σχεδιασμό των οποίων να διασαφηνίζεται αν το πρώτο επεισόδιο θρόμβωσης (ΕΒΦΘ ή/και ΠΕ) των ασθενών ήταν προκλητό ή μη προκλητό, να ορίζεται η χορήγηση ή μη αντιπηκτικής αγωγής στο δείγμα των ασθενών και το διάστημα χορήγησης αυτής, και όλοι αυτοί οι παράγοντες, σε συνδυασμό με άλλους προδιαθεσικούς παράγοντες της ΦΘΝ, να συμμετέχουν στην πολυμεταβλητή στατιστική ανάλυση της εκάστοτε έρευνας.

Αν η παχυσαρκία αναδειχθεί ως παράγοντας κινδύνου υποτροπής της ΦΘΝ, οι ασθενείς με $\Delta\text{ΜΣ} \geq 30 \text{ kg/m}^2$, ακόμα και αν δεν παρουσιάζουν άλλους προδιαθεσικούς παράγοντες υποτροπής της θρόμβωσης, θα μπορούσαν να παρακολουθούνται συχνότερα, με σκοπό να αξιολογείται ο κίνδυνος υποτροπής της νόσου ανά τακτά χρονικά διαστήματα και να λαμβάνονται αποφάσεις για πιθανή

παράταση της διάρκειας της αντιπηκτικής αγωγής μετά το πρώτο επεισόδιο. Απαιτούνται βέβαια τυχαιοποιημένες μελέτες ειδικά σχεδιασμένες να απαντήσουν στο ερώτημα διάρκειας χορήγησης της αντιπηκτικής αγωγής σε παχύσαρκους ασθενείς, εκτιμώντας τη σχέση κόστους - οφέλους της μακροχρόνιας αντιπηκτικής αγωγής.

Συμπερασματικά, η παχυσαρκία είναι ένας παράγοντας που προδιαθέτει σε εμφάνιση θρομβώσεων (είτε σαν πρώτη εκδήλωση της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου ή σαν υποτροπή αυτής), και είναι ανάγκη να συνεκτιμάται στην κλινική πράξη με τους υπόλοιπους παράγοντες κινδύνου του κάθε ασθενούς, ώστε να λαμβάνεται η βέλτιστη απόφαση για τη χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής και τη διάρκεια χορήγησης αυτής, με σκοπό την προφύλαξη του ασθενούς από μελλοντικά επεισόδια θρομβώσεων και από τις επιπλοκές που τα συνοδεύουν. Το ακριβές μέγεθος του κινδύνου που επιφέρει η παχυσαρκία στην ανάπτυξη θρομβώσεων είναι δύσκολο να υπολογιστεί με βάση τα υπάρχοντα δεδομένα.

Βιβλιογραφία

1. Piazza, G. and S.Z. Goldhaber, *Acute pulmonary embolism: part I: epidemiology and diagnosis*. *Circulation*, 2006. **114**(2): p. e28-32.
2. Khan, F., et al., *Venous thromboembolism*. *Lancet*, 2021. **398**(10294): p. 64-77.
3. Piazza, G. and S.Z. Goldhaber, *Acute pulmonary embolism: part II: treatment and prophylaxis*. *Circulation*, 2006. **114**(3): p. e42-7.
4. Patel, K., et al., *Pathogenesis and Epidemiology of Venous Thromboembolic Disease*. *Crit Care Nurs Q*, 2017. **40**(3): p. 191-200.
5. Konstantinides, S.V., et al., *2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC)*. *European Heart Journal*, 2019. **41**(4): p. 543-603.
6. Ryu, J.H., et al., *Saddle pulmonary embolism diagnosed by CT angiography: frequency, clinical features and outcome*. *Respir Med*, 2007. **101**(7): p. 1537-42.
7. Waheed, S.M., P. Kudaravalli, and D.T. Hotwagner, *Deep Vein Thrombosis*, in *StatPearls*. 2021, StatPearls Publishing

Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).

8. Duffett, L., L.A. Castellucci, and M.A. Forgie, *Pulmonary embolism: update on management and controversies*. *Bmj*, 2020. **370**: p. m2177.
9. Lowe, G.D., *Virchow's triad revisited: abnormal flow*. *Pathophysiol Haemost Thromb*, 2003. **33**(5-6): p. 455-7.

10. Kearon, C., et al., *Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH*. *J Thromb Haemost*, 2016. **14**(7): p. 1480-3.
11. Moran, J. and K.A. Bauer, *Managing thromboembolic risk in patients with hereditary and acquired thrombophilias*. *Blood*, 2020. **135**(5): p. 344-350.
12. Hirsh, J., R.D. Hull, and G.E. Raskob, *Clinical features and diagnosis of venous thrombosis*. *J Am Coll Cardiol*, 1986. **8**(6 Suppl B): p. 114b-127b.
13. Stein, P.D., et al., *Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease*. *Chest*, 1991. **100**(3): p. 598-603.
14. Wells, P.S., et al., *Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management*. *Lancet*, 1997. **350**(9094): p. 1795-8.
15. Wells, P.S., et al., *Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis*. *N Engl J Med*, 2003. **349**(13): p. 1227-35.
16. Hendriksen, J.M., et al., *Diagnostic prediction models for suspected pulmonary embolism: systematic review and independent external validation in primary care*. *Bmj*, 2015. **351**: p. h4438.
17. Le Gal, G., et al., *Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score*. *Ann Intern Med*, 2006. **144**(3): p. 165-71.
18. Perrier, A., et al., *Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients*. *Lancet*, 1999. **353**(9148): p. 190-5.
19. Patel, H., et al., *Advances in the Diagnosis of Venous Thromboembolism: A Literature Review*. *Diagnostics (Basel)*, 2020. **10**(6).

20. Goodacre, S., et al., *Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of ultrasonography for deep vein thrombosis*. BMC Medical Imaging, 2005. **5**(1): p. 6.
21. Hull, R., et al., *Clinical validity of a negative venogram in patients with clinically suspected venous thrombosis*. Circulation, 1981. **64**(3): p. 622-5.
22. van Belle, A., et al., *Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography*. Jama, 2006. **295**(2): p. 172-9.
23. Righini, M., et al., *Effects of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism*. Am J Med, 2000. **109**(5): p. 357-61.
24. Righini, M., et al., *Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study*. Jama, 2014. **311**(11): p. 1117-24.
25. Stein, P.D., et al., *Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism*. N Engl J Med, 2006. **354**(22): p. 2317-27.
26. Sostman, H.D., et al., *Acute pulmonary embolism: sensitivity and specificity of ventilation-perfusion scintigraphy in PIOPED II study*. Radiology, 2008. **246**(3): p. 941-6.
27. Waxman, A.D., et al., *Appropriate Use Criteria for Ventilation-Perfusion Imaging in Pulmonary Embolism: Summary and Excerpts*. J Nucl Med, 2017. **58**(5): p. 13n-15n.
28. *Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED)*. Jama, 1990. **263**(20): p. 2753-9.
29. Leung, A.N., et al., *An official American Thoracic Society/Society of Thoracic Radiology clinical practice guideline: evaluation of suspected pulmonary*

- embolism in pregnancy*. Am J Respir Crit Care Med, 2011. **184**(10): p. 1200-8.
30. Shopp, J.D., et al., *Findings From 12-lead Electrocardiography That Predict Circulatory Shock From Pulmonary Embolism: Systematic Review and Meta-analysis*. Acad Emerg Med, 2015. **22**(10): p. 1127-37.
31. Rodger, M.A., et al., *Diagnostic value of arterial blood gas measurement in suspected pulmonary embolism*. Am J Respir Crit Care Med, 2000. **162**(6): p. 2105-8.
32. Elliott, C.G., et al., *Chest radiographs in acute pulmonary embolism. Results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry*. Chest, 2000. **118**(1): p. 33-8.
33. Kearon, C., et al., *Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report*. Chest, 2016. **149**(2): p. 315-352.
34. Kearon, C., et al., *Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines*. Chest, 2012. **141**(2 Suppl): p. e419S-e496S.
35. Iorio, A., et al., *Risk of recurrence after a first episode of symptomatic venous thromboembolism provoked by a transient risk factor: a systematic review*. Arch Intern Med, 2010. **170**(19): p. 1710-6.
36. Kearon, C. and E.A. Akl, *Duration of anticoagulant therapy for deep vein thrombosis and pulmonary embolism*. Blood, 2014. **123**(12): p. 1794-801.
37. Kearon, C. and S.R. Kahn, *Long-term treatment of venous thromboembolism*. Blood, 2020. **135**(5): p. 317-325.

38. Kearon, C., et al., *Long-term risk of recurrence in patients with a first unprovoked venous thromboembolism managed according to d-dimer results; A cohort study*. *J Thromb Haemost*, 2019. **17**(7): p. 1144-1152.
39. Rodger, M.A., et al., *Validating the HERDOO2 rule to guide treatment duration for women with unprovoked venous thrombosis: multinational prospective cohort management study*. *Bmj*, 2017. **356**: p. j1065.
40. Tosetto, A., et al., *Predicting disease recurrence in patients with previous unprovoked venous thromboembolism: a proposed prediction score (DASH)*. *J Thromb Haemost*, 2012. **10**(6): p. 1019-25.
41. WHO. Available from: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
42. *Global Nutrition Report*. Available from: <https://globalnutritionreport.org/reports/2021-global-nutrition-report/>.
43. *Global Nutrition Report (Greece)*. Available from: <https://globalnutritionreport.org/resources/nutrition-profiles/europe/southern-europe/greece/>.
44. Endalifer, M.L. and G. Diress, *Epidemiology, Predisposing Factors, Biomarkers, and Prevention Mechanism of Obesity: A Systematic Review*. *J Obes*, 2020. **2020**: p. 6134362.
45. Afshin, A., et al., *Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years*. *N Engl J Med*, 2017. **377**(1): p. 13-27.
46. Pi-Sunyer, F.X., *The obesity epidemic: pathophysiology and consequences of obesity*. *Obes Res*, 2002. **10 Suppl 2**: p. 97s-104s.
47. Darvall, K.A., et al., *Obesity and thrombosis*. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2007. **33**(2): p. 223-33.

48. Goossens, G.H., *The Metabolic Phenotype in Obesity: Fat Mass, Body Fat Distribution, and Adipose Tissue Function*. *Obes Facts*, 2017. **10**(3): p. 207-215.
49. Lorenzet, R., et al., *Thrombosis and obesity: cellular bases*. *Thromb Res*, 2012. **129**(3): p. 285-9.
50. Stein, P.D. and J. Goldman, *Obesity and thromboembolic disease*. *Clin Chest Med*, 2009. **30**(3): p. 489-93, viii.
51. Horvei, L.D., et al., *Obesity measures and risk of venous thromboembolism and myocardial infarction*. *Eur J Epidemiol*, 2014. **29**(11): p. 821-30.
52. Severinsen, M.T., et al., *Anthropometry, body fat, and venous thromboembolism: a Danish follow-up study*. *Circulation*, 2009. **120**(19): p. 1850-7.
53. *CASP Criteria*. Available from: <https://casp-uk.net/casp-tools-checklists/>.
54. Downes, M.J., et al., *Development of a critical appraisal tool to assess the quality of cross-sectional studies (AXIS)*. *BMJ Open*, 2016. **6**(12): p. e011458.
55. *Newcastle – Ottawa Scale*. Available from: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
56. García-Fuster, M.J., et al., *Long-term prospective study of recurrent venous thromboembolism in patients younger than 50 years*. *Pathophysiol Haemost Thromb*, 2005. **34**(1): p. 6-12.
57. Asim, M., H. Al-Thani, and A. El-Menyar, *Recurrent Deep Vein Thrombosis After the First Venous Thromboembolism Event: A Single-Institution Experience*. *Med Sci Monit*, 2017. **23**: p. 2391-2399.

58. Linnemann, B., et al., *Impact of sex and traditional cardiovascular risk factors on the risk of recurrent venous thromboembolism: results from the German MAISTHRO Registry*. Blood Coagul Fibrinolysis, 2008. **19**(2): p. 159-65.
59. Vučković, B.A., et al., *Recurrent venous thrombosis related to overweight and obesity: results from the MEGA follow-up study*. J Thromb Haemost, 2017. **15**(7): p. 1430-1435.
60. Rodger, M.A., et al., *Identifying unprovoked thromboembolism patients at low risk for recurrence who can discontinue anticoagulant therapy*. Cmaj, 2008. **179**(5): p. 417-26.
61. Mueller, C., et al., *Obesity is not associated with recurrent venous thromboembolism in elderly patients: Results from the prospective SWITCO65+ cohort study*. PLoS One, 2017. **12**(9): p. e0184868.
62. Eichinger, S., et al., *Overweight, obesity, and the risk of recurrent venous thromboembolism*. Arch Intern Med, 2008. **168**(15): p. 1678-83.
63. Stewart, L.K. and J.A. Kline, *Metabolic Syndrome Increases Risk of Venous Thromboembolism Recurrence after Acute Pulmonary Embolism*. Ann Am Thorac Soc, 2020. **17**(7): p. 821-828.
64. Di Nisio, M., et al., *Obesity, poor muscle strength, and venous thromboembolism in older persons: the InCHIANTI study*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2011. **66**(3): p. 320-5.
65. Stewart, L.K. and J.A. Kline, *Metabolic syndrome increases risk of venous thromboembolism recurrence after acute deep vein thrombosis*. Blood Adv, 2020. **4**(1): p. 127-135.
66. Farzamnia, H., et al., *The predictive factors of recurrent deep vein thrombosis*. ARYA Atheroscler, 2011. **7**(3): p. 123-8.

67. Beenen, L.F.M., et al., *Prognostic characteristics and body mass index in patients with pulmonary embolism: does size matter?* ERJ Open Res, 2020. **6**(1).
68. Olié, V., et al., *Sex-specific risk factors for recurrent venous thromboembolism.* Thromb Res, 2012. **130**(1): p. 16-20.
69. Giorgi-Pierfranceschi, M., et al., *Morbid Obesity and Mortality in Patients With VTE: Findings From Real-Life Clinical Practice.* Chest, 2020. **157**(6): p. 1617-1625.
70. Rodger, M.A., et al., *Long-term risk of venous thrombosis after stopping anticoagulants for a first unprovoked event: A multi-national cohort.* Thromb Res, 2016. **143**: p. 152-8.
71. Cardinal, R.M., et al., *Safety and efficacy of direct oral anticoagulants across body mass index groups in patients with venous thromboembolism: a retrospective cohort design.* J Thromb Thrombolysis, 2021. **52**(2): p. 567-576.
72. Franco Moreno, A.I., et al., *A risk score for prediction of recurrence in patients with unprovoked venous thromboembolism (DAMOVES).* Eur J Intern Med, 2016. **29**: p. 59-64.
73. Weitz, J.I., et al., *Influence of body mass index on clinical outcomes in venous thromboembolism: Insights from GARFIELD-VTE.* J Thromb Haemost, 2021. **19**(12): p. 3031-3043.
74. Huang, W., et al., *Occurrence and predictors of recurrence after a first episode of acute venous thromboembolism: population-based Worcester Venous Thromboembolism Study.* J Thromb Thrombolysis, 2016. **41**(3): p. 525-38.

75. Di Nisio, M., et al., *Treatment of venous thromboembolism with rivaroxaban in relation to body weight. A sub-analysis of the EINSTEIN DVT/PE studies.* *Thromb Haemost*, 2016. **116**(4): p. 739-46.
76. Hwang, H.G., et al., *Incidence and Risk Factors of Recurrent Venous Thromboembolism after Pulmonary Embolism.* *Tuberc Respir Dis (Seoul)*, 2019. **82**(4): p. 341-347.
77. Campello, E., et al., *Thrombophilia, risk factors and prevention.* *Expert Rev Hematol*, 2019. **12**(3): p. 147-158.