ΝΕΟΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ
ΓΙΑ ΧΡΗΣΗ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΚΑΙ ΕΦΗΒΟΥΣ
ΜΕ ΕΤΕΡΟΖΥΓΟ ΟΙΚΟΓΕΝΗ
ΥΠΕΡΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΑΙΜΙΑ [1]

ΓΙΑ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΥΠΕΡΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΑΙΜΙΑ ΣΕ ΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΑΤΙΝΗΣ ΚΑΙ ΕΚΤΟΣ ΣΤΟΧΟΥ LDL-C[1]

INEGY™ (ezetimibe/simvastatin)

EZETROL™ (ezetimibe)

1. Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος **INEGY™**

Για περισσότερες συνταγογραφικές πληροφορίες συμβουλευτείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών των Προϊόντων.

MSD

Υπεύθυνος Άδειας κυκλοφορίας

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε

ΤΜΗΜΑΤΑ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗΣ
ΑΘΗΝΑ: Αγ. Δημητρίου 63, 174 56 Άλιμος
Τηλ.: 210 9897300
ΒΟΡΕΙΑ ΕΛΛΑΔΑ: 9ο χλμ. Θεσ/νίκης – Θέρμης, 570 01 ΠΥΛΑΙΑ
Τηλ.: 2310 863634, FAX: 2310 863687

www.merck.com

Συμπροώθηση από την εταιρεία:

ΒΙΑΝΕΞ Α.Ε. ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ
LICENSEE / DISTRIBUTOR OF **MERCK SHARP & DOHME**
Division of MERCK & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., USA

ΓΡΑΦΕΙΑ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗΣ
ΑΘΗΝΑ: Οδός Τατοΐου, 146 71 Ν. Ερυθραία, Τηλ.: 210 8009111
ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ: Β. Χατζή 2, Τηλ.: 2310 833893
ΠΑΤΡΑ: Μαιζώνος 131, Τηλ.: 2610 221397

E-mail: mailbox@vianex.gr • **www.vianex.gr**

Προσαρμογή ΞΕΥΕΣΣΕ 10/13- INEZE -01/13

HJM Οδηγίες προς Συγγραφείς

Πεδίο εφαρμογής και κάλυψης του περιοδικού HJM

Η "ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ - HJM" είναι το επίσημο περιοδικό της Εταιρείας Παθολογίας Βορείου Ελλάδος και στοχεύει στη δημοσίευση άρθρων υψηλής ποιότητας σχετικά με όλες τις πτυχές της εσωτερικής παθολογίας. Πρωταρχικός στόχος είναι να δημοσιεύει σε κάθε τεύχος μια σειρά από πρωτότυπα άρθρα σχετικά με κλινικές και βασικές ερευνητικές εκθέσεις ή παρουσίαση περιστατικών. Πολλές από αυτές θα συνοδεύονται από συντακτικές παρατηρήσεις. Άρθρα επικαιρότητας συχνά θα δημοσιεύονται μετά από πρόσκληση συγγραφέων που είναι διακεκριμένοι στο αντίστοιχο πεδίο. Η Συντακτική Επιτροπή αποδίδει μεγάλη σημασία σε θέματα που σχετίζονται με την συνεχιζόμενη ιατρική εκπαίδευση, την εφαρμογή των κατευθυντήριων γραμμών και την αποτελεσματικότητα στην εσωτερική παθολογία.

Διαδικασία αξιολόγησης άρθρων

Όλα τα άρθρα που υποβάλλονται στο περιοδικό θα υποβληθούν σε διαδικασία αξιολόγησης από δύο περισσότερους κριτές, πριν από τη λήψη της τελικής απόφασης από την Επιτροπή Σύνταξης.

Γλώσσες

Η επίσημη γλώσσα του περιοδικού είναι η Ελληνική ή η Αγγλική. Η συντακτική επιτροπή διατηρεί το δικαίωμα να προβεί σε απαραίτητες γραμματικές και συντακτικές αλλαγές.

Στα άρθρα στα οποία περιγράφεται έρευνα για τον άνθρωπο, οι συγγραφείς πρέπει να αναφέρουν σαφώς ότι όλες οι πειραματικές διαδικασίες που διενεργήθηκαν έγιναν σύμφωνα με τα πρότυπα δεοντολογίας της αρμόδιας θεσμικής επιτροπής για τον ανθρώπινο πειραματισμό καθώς και με τη Διακήρυξη του Ελσίνκι του 1975, αναθεωρημένη το 2000. Κατά την υποβολή ερευνών πάνω σε ζώα, οι συγγραφείς πρέπει επίσης να αναφέρουν ότι ακολούθησαν τις διαδικασίες που ορίζουν οι θεσμικοί και εθνικοί οδηγοί για τη φροντίδα και τον χειρισμό των πειραματόζωων. Πρωτότυπα άρθρα, γίνονται δεκτά προς εξέταση για δημοσίευση με την προϋπόθεση ότι ούτε το αντικείμενο ούτε μέρος του άρθρου έχει ή πρόκειται να δημοσιευθεί αλλού πριν εμφανιστούν στο περιοδικό. (Αυτός ο περιορισμός δεν ισχύει για τα αποσπάσματα) Εάν κάποια στοιχεία ή πίνακες του άρθρου έχουν ήδη δημοσιευθεί αλλού, άδεια για τη χρήση τους πρέπει να λαμβάνεται από τον κάτοχο των πνευματικών δικαιωμάτων. Οι δεκτές εργασίες γίνονται μόνιμη ιδιοκτησία του περιοδικού Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση και δεν μπορούν να αναπαραχθούν αυτούσιες ή μέρος αυτών, χωρίς την έγγραφη συγκατάθεση του Εκδότη.

Οδηγίες συγγραφής

Τύποι άρθρων

Editorials (περιορίζεται σε 2000 λέξεις). Οι απόψεις αναγνωρισμένων επιστημόνων για την εσωτερική παθολογία θα δημοσιεύονται ως editorials σε τακτική βάση. Συντακτικές παρατηρήσεις επί συγκεκριμένων άρθρων μπορεί επίσης να ζητηθούν από εμπειρογνώμονες στον σχετικό τομέα.

Άρθρα ανασκόπησης (περιορίζεται σε 2000 λέξεις). Άρθρα ανασκόπησης περιλαμβάνουν σημαντικά επικαιροποιημένα θέματα, πρόσφατες πληροφορίες στα αντίστοιχα πεδία ή άρθρα που αναφέρονται σε νέα σημαντικά ευρήματα ή αποτελέσματα έρευνας που μπορούν να αξιοποιηθούν στην κλινική πράξη.

© 2016

Πρωτότυπα άρθρα Έρευνας (περιορίζεται σε 2000 λέξεις). Περιγραφές ειδικών κλινικών και βασικών ερευνητικών μελετών σε όλους τους επιμέρους τομείς της εσωτερικής παθολογίας μπορούν να γίνουν επίσης δεκτά προς δημοσίευση στο περιοδικό.

Ενδιαφέρουσες Περιπτώσεις (περιορίζεται σε 500 λέξεις). Παρουσιάσεις και συζητήσεις από ενδιαφέρουσες κλινικές περιπτώσεις μπορούν να υποβάλλονται ως σύντομες εκθέσεις.

Επιστολές προς τη Σύνταξη.

Οι επιστολές προς τη Σύνταξη πρέπει να περιορίζονται σε 500 λέξεις. Μπορούν να περιλαμβάνουν σύντομες επιστημονικές εκθέσεις ή απαντήσεις σε άρθρα που δημοσιεύθηκαν σε προηγούμενα τεύχη του περιοδικού.

Προετοιμασία άρθρων

Το Περιοδικό "ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ - HJM" δέχεται άρθρα που πληρούν τις προϋποθέσεις της Διεθνούς Επιτροπής Συντακτών Ιατρικών Περιοδικών, όπως ενημερώθηκε το Νοέμβριο του 2003. Το άρθρο πρέπει να είναι γραμμένο με διπλό διάστιχο με ευρύ περιθώριο γύρω από το κείμενο. Ηλεκτρονική μορφή των άρθρων πρέπει να είναι σε μορφή MicrosoftWord. Οι σελίδες πρέπει να αριθμούνται διαδοχικά, αρχίζοντας από τη σελίδα τίτλου. Οι συντομογραφίες θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με συνέπεια σε όλο το άρθρο αφού ορισθούν αρχικά στο κυρίως κείμενο. Όλα τα υποβληθέντα άρθρα θα πρέπει να συνοδεύονται από υπογεγραμμένη δήλωση των συμμετεχόντων συγγραφέων για ύπαρξη ή μη οικονομικών συμφερόντων ή άλλης προσωπικής σχέσης τους με οποιοδήποτε φορέα σχετίζεται με την υπό δημοσίευση έρευνα. Μονάδες μέτρησης: Όλες οι μετρήσεις θα πρέπει να εκφράζονται σε διεθνείς μονάδες (SI).

Μορφοποίηση άρθρων

Σελίδα τίτλου (σε ελληνικά και αγγλικά). Η σελίδα τίτλου θα πρέπει να περιλαμβάνει τις ακόλουθες πληροφορίες: το είδος του άρθρου, τον τίτλο του άρθρου, τα ονόματα των συγγραφέων (όνομα και επώνυμο), τουλάχιστον πέντε λέξεις-κλειδιά, για να χρησιμοποιηθούν ως ευρετήριο (όροι σύμφωνα με το MeSH θα προτιμούνται, διότι θα διευκολύνει την εύρεση στο PubMed / Medline), υπεύθυνος συγγραφέας και στοιχεία επικοινωνίας.

Περίληψη (σε ελληνικά και αγγλικά). Σε πρωτότυπα άρθρα θα πρέπει να συμπεριλαμβάνεται περίληψη έκτασης 250 λέξεων στην δεύτερη σελίδα του άρθρου η οποία θα έχει την εξής δομή: εισαγωγή, μεθοδολογία, αποτελέσματα και συμπεράσματα. Για τις Ενδιαφέρουσες Περιπτώσεις η περίληψη θα πρέπει να έχει την μορφή μιας παραγράφου (100 λέξεις) στην οποία θα συνοψίζονται τα κύρια σημεία ενδιαφέροντος της υπό εξέταση υπόθεσης.

Κείμενο

Τα πρωτότυπα άρθρα θα πρέπει να έχουν τις εξής βασικές ενότητες: Εισαγωγή, Μέθοδοι, Αποτελέσματα και Συζήτηση.

Ενδιαφέρουσες Περιπτώσεις

Θα πρέπει να περιλαμβάνουν μια σύντομη εισαγωγή, που ακολουθείται από την παρουσίαση της υπόθεσης και Συζήτηση. Κριτικές, Editorials, και άλλα είδη άρθρου θα πρέπει να χωρίζονται σε ενότητες ανάλογα με αντικείμενό τους.

Ευχαριστίες

Τα άτομα που έχουν συμβάλει στο άρθρο μπορούν να συμπεριληφθούν στο τέλος του τμήματος του κειμένου.

Οι αναφορές θα πρέπει να διαμορφωθούν αριθμητικά, από την πρώτη φορά που εμφανίζονται στο κείμενο, για παράδειγμα 1. Αναφορές (δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 30 για πρωτότυπο άρθρο, δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 10 για τις Ενδιαφέρουσες Περιπτώσεις και τα γράμματα) Οι αναφορές πρέπει να έχουν διπλό διάστημα με αριθμητική ακολουθία, ξεκινώντας σε μια νέα σελίδα μετά το τέλος του κειμένου. Η αρίθμηση των αναφορών θα πρέπει να αντικατοπτρίζει τη σειρά με την οποία αναφέρονται στο κείμενο. Όλοι οι συγγραφείς θα πρέπει να εμφανίζονται στις αναφορές.

Οι πίνακες θα πρέπει να είναι ένα σε κάθε σελίδα και αριθμημένος. Οι εικόνες επίσης θα πρέπει να είναι αριθμημένες με καλή ευκρίνεια ώστε να γίνονται κατανοητές από τους αναγνώστες και να υποστηρίζονται από βιβλιογραφία που παρέχεται εντός του κειμένου. Συντομογραφία ή οποιαδήποτε αναφορά που χρήζει επεξήγησης εντός κάθε εικόνας θα πρέπει να αναγράφεται στην σχετική λεζάντα ανά εικόνα.

Η "ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ - HJM" θα δέχεται άρθρα μόνο με ηλεκτρονική υποβολή. Τα άρθρα θα πρέπει να υποβάλλονται, αποστέλλονται ως συνημμένο αρχείο στη διεύθυνση e-mail της Γραμματείας του Περιοδικού: hjm@vegacom.gr ή medicine@ vegacom.gr, με Θέμα «Υποβολή Άρθρου» και αναφορά του τίτλου του άρθρου. Ο υπεύθυνος για επικοινωνία συγγραφέας θα λάβει επιστολή από την Συντακτική Επιτροπή του Περιοδικού τόσο για την παραλαβή του άρθρου όσο και για την αποδοχή ή απόρριψη του. Για περισσότερες λεπτομέρειες σχετικά με τις οδηγίες μπορείτε να συνδεθείτε με την ιστοσελίδα της ΕΠΒΕ www.epbe.gr (Περιοδικό, Οδηγίες προς Συγγραφείς).

HJM Instructions for authors

Scope and Coverage of the Journal: The "Hellenic Journal of Medicine - HJM" is the official journal of the North Greece Hellenic Society of Internal Medicine and aims to publish high-quality articles on all aspects of internal medicine. A primary goal is to publish in each issue a number of original articles related to clinical and basic research or case reports. Many of these will be accompanied by invited editorial comments. Hot topics will be invited frequently in the journal as invited expert articles. The Editorial Committee also attaches great importance to subjects related to continuing medical education, the implementation of guidelines and cost effectiveness in internal medicine.

Peer review process:

All articles submitted to the Journal will undergo a peer review process involving two or more reviewers, before a final decision is taken by the Editorial Committee.

Languages

The official language of the journal is Greek or English.The Editorial Committee retains the right to make necessary grammatical and syntactical changes.

Ethics

In manuscripts describing human research the authors must indicate clearly that all experimental procedures were carried out in accordance with the ethical standards of the responsible institutional committee for human experimentation and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2000. When reporting on animal research, the authors should also indicate that procedures followed the institutional and national guides for the care and use of laboratory animals. Manuscripts containing original material are accepted for consideration for publication with the understanding that neither the article nor part of the article has been or will be published elsewhere before appearing in the journal. (This restriction does not apply to abstracts) If any of the manuscript's figures or tables have previously been published elsewhere, permission for their use must be obtained from the copyright holder. Accepted papers become the permanent property of "HJM - HELLENIC JOURNAL OF MEDICINE" and may not be reproduced in whole or in part without the written consent of the Publisher.

Manuscript Guidelines

Types of article

Editorials (limited to 2000 words). The opinions of recognised leaders in internal medicine are invited as

editorials on a regular basis. Editorial comments on specific articles may also be sought from experts in the relevant field. Review articles (limited to 2000 words). Review articles include comprehensive contemporary articles, updated information, or articles in new areas of research important and interesting to the medical community. Original Research articles (limited to 2000 words). Descriptions of specific clinical and basic research studies in all sub-fields of internal medicine are welcomed by the Journal. Case Reports (limited to 500 words). Presentations and discussion of interesting clinical cases may be submitted as brief reports. Letters to the Editor. Letters to the Editor should be limited to 500 words. They may include brief scientific reports or responses to articles published in previous issues of the Journal.

Preparation of manuscripts

"HJM - HELLENIC JOURNAL OF MEDICINE" accepts manuscripts prepared in accordance with the requirements of the International Committee of Medical Journal Editors, as updated in November 2003. The manuscript should be double-spaced throughout with wide margins all around. Electronic manuscript formats should be in Microsoft Word format. Pages should be numbered consecutively, beginning with the title page. Abbreviations must be used consistently throughout the manuscript after they are initially defined only in the main text. All manuscripts submitted should be accompanied by the authors' disclosure of any financial or personal relationship or other conflict of interest that might influence their participation in the work described. Units of measurement: All measurements must be expressed in international units (SI).

Formatting of submissions

Title page (both in Greek and English). The title page should include the following information: the type of submission; the title of the manuscript; the names of the authors (first name and family name, authors' affiliations; a list of up to five key words, to be used for indexing purposes (MeSH terms should be preferred, as they will facilitate indexing in PubMed/Medline); author responsible for correspondence.

Abstract (both in Greek and English). For Original Research articles an abstract no more than 250 words in length must be included as the second page of the manuscript including introduction, methods, results and conclusions. For Case Reports the abstract should be a single paragraph (100 words) summarising the main points of interest of the case presented.

Text Original Research articles should organise the text into the following main sections: Introduction, Methods, Results and Discussion.

Case reports should include a brief introduction, followed by Case presentation and Discussion. Reviews, Editorials, and other types of article should be divided into sections according to their subject matter.

Acknowledgements. Persons who have contributed to the article may be acknowledged at the end of the Text section.

Reference citations in the text should be formatted numerical when first appeared in the text for example 1

References (not exceed 30 per original paper, review, not exceed 10 for case reports, letters)References should be typed double-spaced in numerical sequence, starting on a new page after the end of the text. The numbering of references should reflect the order in which they are cited in the text. All authors should appear in the references.

TablesTables should be arranged one per page and numbered. Figure Legends. Figures should be numbered. Legends should be concise, but should be sufficient to enable the reader's comprehension of a figure without reference to the main text. Explanations of any annotations on a figure should be appended to the respective legend.

'HJM - HELLENIC JOURNAL OF MEDICINE" will accepts only electronic manuscript submissions Articles to be submitted, are sent as an attached file to the e-mail address of the Secretariat of the "HJM": hjm@vegacom.gr or medicine@vegacom.gr " Manuscript submission" and the title of the manuscript should be written in the subject section of the e-mail. The corresponding author will receive a letter from the Editorial Board of the "HJM" upon receipt of the article, as well as upon possible acceptance or rejection.

Ανακοινώσεις

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ ΒΟΡΕΙΟΥ ΕΛΛΑΔΟΣ

Πρόεδρος: Ευστράτιος Μαλτέζος

Α' Αντιπρόεδρος: Απόστολος Χατζητόλιος

Β' Αντιπρόεδρος: Γεώργιος Νταλέκος

Γεν. Γραμματέας: Δημήτριος Παπάζογλου

Ταμίας: Χρήστος Σαββόπουλος

Μέλη: Γεώργιος Λιάμης, Στέφανος Μυλωνάς,
Σπυρίδων Μπακατσέλος, Δημήτριος Σκούτας

ΕΚΤΕΛΕΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗΣ ΕΝΩΣΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΩΝ ΕΛΛΑΔΟΣ

Πρόεδρος: Ευάγγελος Τούλης

Αντιπρόεδρος: Απόστολος Χατζητόλιος

Γεν. Γραμματέας: Σόλων Κωτούλας

Αναπλ. Γεν. Γραμματέας: Παναγιώτης Χαλβατσιώτης

Ταμίας: Δημήτριος Βήτος

Υπεύθυνος Δημοσίων Σχέσεων, Τύπου & Ενημέρωσης: Σπυρίδων Κόκκινος

Υπεύθυνος Διοικητικών & Νομικών Θεμάτων: Σπυρίδων Ντουράκης

Υπεύθυνος Εκδηλώσεων & Κινητοποίησης: Μάριος Πυρπασόπουλος

Υπεύθυνος Ευρωπαϊκών & Διεθνών Σχέσεων: Αχιλλέας Γκίκας

HJM

Hellenic Journal of Medicine

Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση

Τριμηνιαίο Περιοδικό της Εταιρείας Παθολογίας Βορείου Ελλάδος

Ιδιοκτήτης-Εκδότης: Δημήτριος Ι. Γκρίλλας

Τηλ.: 210 8980461, Facsimile: 210 8986265

url: http:// www.vegacom.gr

email: medicine@vegacom.gr, email:hjm@vegacom.gr

Εκδίδεται από την Εταιρία: "VEGA E.C.M. Εκδοτική, Διαφημιστική, Εκθεσιακή, Μονοπρόσωπη Ε.Π.Ε."

Πρόεδρος Δ.Σ.: Δημήτριος Ι. Γκρίλλας

Έδρα Εταιρίας: Ιουστινιανού 45-47, Γλυφάδα ,166 74

Owner - Publisher: Dimitrios I. Gkrillas
President and CEO at "VEGA E.C.M. LTD"

www.vegacom.gr - email: chairman@vegacom.gr
45-47, Ioustinianou Str. 16674, Glyfada, Hellas Tel. +30 210 8980461

Πρόεδρος Συντακτικής Επιτροπής Ευστράτιος Μαλτέζος
Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Δημοκριτείου Πανεπιστημίου Θράκης, Διευθυντής Β' Παθολογικής Κλινικής Π.Γ. Νοσοκομείου Αλεξανδρουπόλεως.

Διευθυντής Συντάξεως Βασίλειος Κώτσης
Επικ. Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής, Γ' Παθολογικής Κλινικής Α.Π.Θ. Νοσοκομείο Παπαγεωργίου, Θεσσαλονίκη. Συντονιστής Ομάδας Εργασίας Ε.Π.Β.Ε. για το Περιοδικό.

Editor In Chief Efstratios Maltezos, MD.
Professor of Internal Medicine , Medical School Democritus University of Thrace. University General Hospital of Alexandroupolis.

Managing Editor Vasileios Kotsis, MD.
Assistant Professor in Internal Medicine
Medical School "Aristotle University of Thessaloniki".
Coordinator I.M.S.N.G. Working Group for the Journal

Εκτύπωση-Βιβλιοδεσία LITHOS O.E.
Τιμή Τεύχους 1 λεπτό Ευρώ - 1Eurocent **Ετήσιες Συνδρομές:** Ιατροί 20 ευρώ Ιδρύματα - Εταιρείες 50 ευρώ

Τα μέλη της Εταιρείας Παθολογίας Β. Ελλάδος και της Επαγγελματικής Ενώσεως Παθολόγων Ελλάδος λαμβάνουν το Περιοδικό Δωρεάν (περιλαμβάνεται στην εγγραφή τους). Πληροφορίες: et.pathologias@hotmail.com

Παλαιότερα τεύχη τού περιοδικού " H J M " καθώς και δημοσιευμένα Γραπτά Συμπόσια Ιατρικής μπορείτε να δείτε στην ιστοσελίδα της εταιρίας " VEGA E.C.M. E.Π.E. " : www.vegacom.gr στην Ενότητα: Εκδόσεις - Συνέδρια.

ΑΠΑΓΟΡΕΥΕΤΑΙ η αναδημοσίευση , η αναπαραγωγή , ολική ή μερική ή περιληπτική ή κατά παράφραση ή διασκευή απόδοση του περιεχομένου του περιοδικού H J M με οποιονδήποτε τρόπο , μηχανικό , ηλεκτρονικό , φωτοτυπικό , ηχογράφησης ή άλλο, χωρίς προηγούμενη γραπτή άδεια του Εκδότη. Νόμος 2121/1993 και Κανόνες Διεθνούς Δικαίου που ισχύουν στην Ελλάδα .

©2016 Hellenic Journal of Medicine.All rights reserved. Nothing appearing in Hellenic J Med may be reprinted, reproduced or transmitted, either wholly or in part, by any electronic or mechanical means, whithout prior written permission from the publisher. Hellenic J Med®Registered in the GR Patent and Trademark Office.

2ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ
ΣΥΝΕΧΙΖΟΜΕΝΗΣ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ ΣΤΗΝ
ΕΣΩΤΕΡΙΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ
ΜΕ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ

2nd PANHELLENIC CONGRESS
ON CONTINUING EDUCATION IN INTERNAL MEDICINE
WITH INTERNATIONAL PARTICIPATION

ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ ΒΟΡΕΙΟΥ ΕΛΛΑΔΟΣ
INTERNAL MEDICINE SOCIETY
OF NORTHERN GREECE

ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΝΩΣΗ ΠΑΘΟΛΟΓΩΝ ΕΛΛΑΔΟΣ
HELLENIC PROFESSIONAL
UNION OF INTERNINSTS

24-28/2/2016
Makedonia Palace
Θεσσαλονίκη

Συντακτική Επιτροπή

Αλφαβητικώς

Αλεξανδρίδης Θεόδωρος
Καθηγητής Παθολογίας - Ενδοκρινολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Πατρών, Πάτρα

Γώγος Χαράλαμπος
Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Πατρών, Πάτρα

Δαούσης Δημήτριος
Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Πατρών, Πάτρα

Δημόπουλος Μελέτιος - Αθανάσιος
Καθηγητής Θεραπευτικής Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα

Ελισάφ Σ. Μωυσής
Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Ιωάννινα

Ηλιοδρομίτης Ευστάθιος
Καθηγητής Παθολογίας Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα

Καλφαρέντζος Φώτιος
Καθηγητής Χειρουργικής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Πατρών, Πάτρα

Kantartzis Konstantinos
MD Department of Internal Medicine Division of Endocrinology , Diabetology Nephrology , Vascular Disease and Clinical Chemistry, University of Tübingen, Germany

Κολιάκος Γεώργιος
Καθηγητής Βιοχημείας Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

Κωλέττης Μ. Θεόφιλος
Καθηγητής Καρδιολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Ιωάννινα

Απόστολος Χατζητόλιος,
Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

Mantzoros Christos
MD DSc PhD h.c. Editor in Chief , Metabolism, Clinical and Experimental Professor of Medicine, Harvard Medical School, Cambridge, U.S.A.

Bakris George ,
MD, F.A.S.H., F.A.S.N. Professor of Medicine Director, ASH Comprehensive Hypertension Center The University of Chicago Medicine, Chicago, U.S.A.

Μπασούκας Δ. Ιωάννης
Αναπληρωτής Καθηγητής Δερματολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Ιωάννινα

Μπούρα Παναγιώτα
Καθηγήτρια Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

Νάκος Χ. Γεώργιος
Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Ιωάννινα

Νταλέκος Γεώργιος
Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Λάρισα

Ντουράκης Π. Σπυρίδων
Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα

Παπανδρέου Χρήστος
Καθηγητής Παθολογίας - Ογκολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Λάρισα

Παπαδάκη Ελένη
Καθηγήτρια Κλινικής Αιματολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Κρήτης, Ηράκλειο Κρήτης

Πετρίκκος Γεώργιος
Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα

Σιαφάκας Νικόλαος
Καθηγητής Πνευμονολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Κρήτης, Ηράκλειο Κρήτης

Spyridopoulos Ioakim
Professor of Cardiology Chairman of Cardiovascular Gerontology, Institute of Genetic Medicine, Newcastle University, Newcastle, United Kingdom

Στεφανάδης Χριστόδουλος
Καθηγητής Καρδιολογίας Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα

Tsakiris A. Dimitrios
Professor of Medicine, MD, Diagnostic Hematology University Hospital Basel, Switzerland

Τσαταλάς Κωνσταντίνος
Καθηγητής Αιματολογίας Ιατρικής Σχολής Δημοκριτείου Πανεπιστημίου Θράκης, Αλεξανδρούπολη

Τσατσούλης Α. Αγαθοκλής
Καθηγητής Παθολογίας - Ενδροκρινολόγος Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Ιωάννινα

Χίτογλου - Μακέδου Αρετή
Καθηγήτρια Βιοπαθολογίας Ιατρικής Σχολής Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

HJM

VEGA

1996

Συνεδριακή - Εκθεσιακή Εταιρία
Ιατρικά Συνέδρια - Συμπόσια - Ημερίδες
Congress - Event - Exhibitions - Conferences

20 Years. As a Leader,
Create a Culture of Sponsorship

Πρόεδρος και Διευθύνων Σύμβουλος
Δημήτριος Ι. Γκρίλλας

20 Χρόνια

Γλυφάδα-Χαλάνδρι (Γραφεία Βορείων Προαστίων)
Εδρα Εταιρίας: Ιουστιανιανού 45-47 Γλυφάδα 16674
Τηλ.: 210 8980461 Fax: 210 8986265
www.vegacom.gr, e-mail: info@vegacom.gr

Εταιρεία Παθολογίας Βορείου Ελλάδος

Στιλπ. Κυριακίδη 1 Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ Τ.Κ. 546 36 Θεσσαλονίκη
Τηλ.: 2310 993480 Fax: 2310 994918, 23730 23745
e-mail: epbe@epbe.gr / www.epbe.gr

Internal Medicine Society of Northern Greece

Επαγγελματική Ενωση Παθολόγων Ελλάδος (Ε.Ε.Π.Ε)

ΕΔΡΑ: Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λαρίσης-Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική Βιόπολις Τ.Κ 41110–ΛΑΡΙΣΑ
Τηλ.: 2310 994770 Fax: 2310994773
e-mail: eepe2014@gmail.com / eepe2014.blogspot.gr

Hellenic Professional Union of Internists (H.P.U.I.)

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ ΒΟΡΕΙΟΥ ΕΛΛΑΔΟΣ

Πρόεδρος	Ευστράτιος Μαλτέζος (Πανεπιστημιακός, Αλεξανδρούπολη)
Α' Αντιπρόεδρος	Απόστολος Χατζητόλιος (Πανεπιστημιακός, Θεσσαλονίκη)
Β' Αντιπρόεδρος	Γεώργιος Νταλέκος (Πανεπιστημιακός, Λάρισα)
Γενικός Γραμματέας	Δημήτριος Παπάζογλου (Πανεπιστημιακός, Αλεξανδρούπολη)
Ταμίας	Χρήστος Σαββόπουλος (Πανεπιστημιακός, Θεσσαλονίκη)
Μέλη Δ.Σ.	Γεώργιος Λιάμης (Πανεπιστημιακός, Ιωάννινα)
	Στέφανος Μυλωνάς (Διευθυντής ΕΣΥ, Τρίκαλα)
	Σπυρίδων Μπακατσέλος (Διευθυντής ΕΣΥ, Θεσσαλονίκη)
	Δημήτριος Σκούτας (Ελεύθερος Επαγγελματίας, Θεσ/νίκη)

ΕΚΤΕΛΕΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗΣ ΕΝΩΣΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΩΝ ΕΛΛΑΔΟΣ

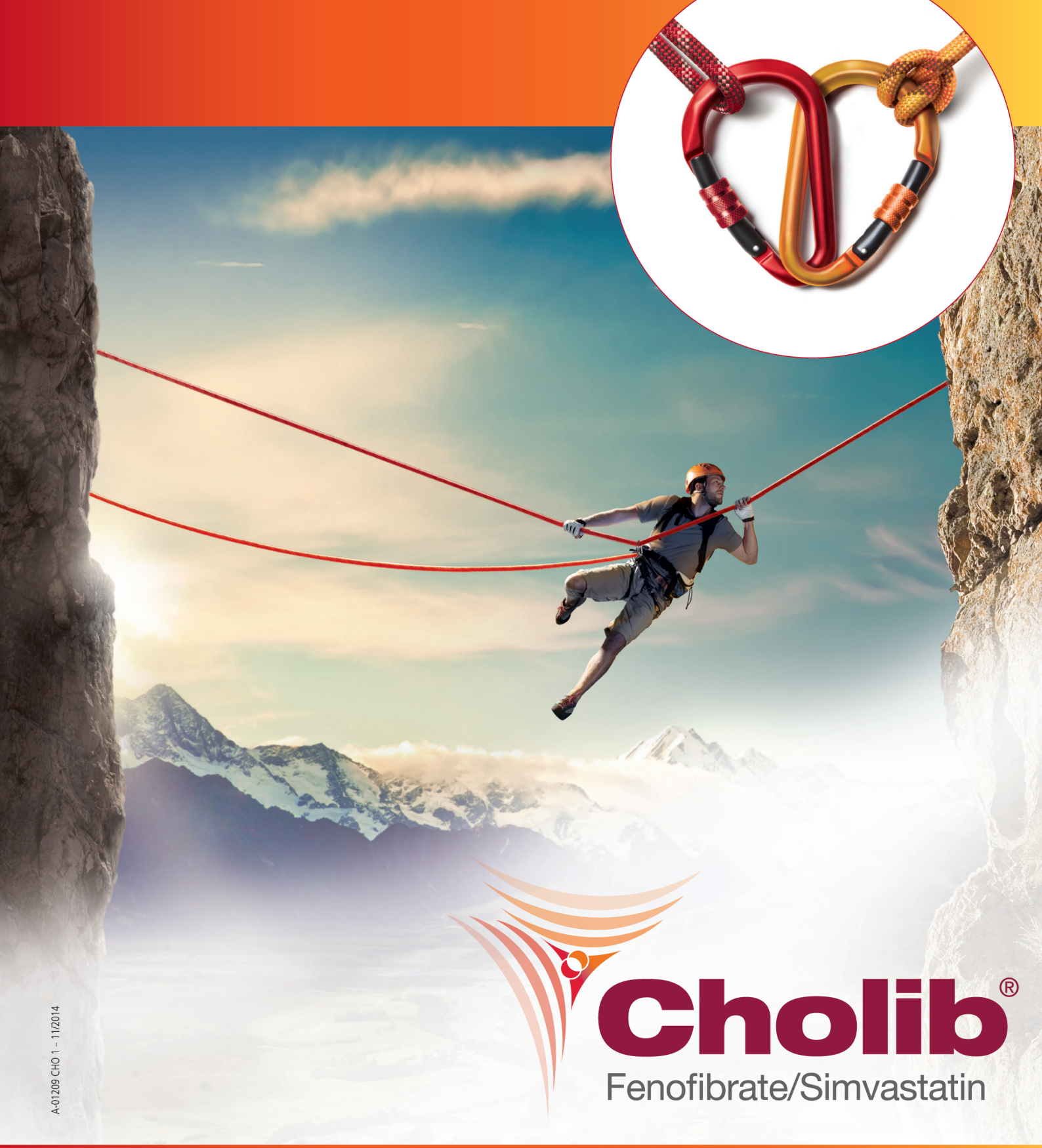
Πρόεδρος	Ευάγγελος Τούλης (Ελεύθερος Επαγγελματίας, Θεσσαλονίκη)
Αντιπρόεδρος	Απόστολος Χατζητόλιος (Πανεπιστημιακός, Θεσ/νίκη)
Γεν. Γραμματέας	Σόλων Κωτούλας (Ελεύθερος Επαγγελματίας, Τρίκαλα)
Αναπλ. Γεν. Γραμματέας	Παναγιώτης Χαλβατσιώτης (Πανεπιστημιακός, Αθήνα)
Ταμίας	Δημήτριος Βήτος (Ελεύθερος Επαγγελματίας, Καρδίτσα)
Υπεύθυνος Δημοσίων Σχέσεων, Τύπου & Ενημέρωσης	Σπυρίδων Κόκκινος (Ελεύθερος Επαγγελματίας, Ναύπλιο)
Υπεύθυνος Διοικητικών & Νομικών Θεμάτων	Σπυρίδων Ντουράκης (Πανεπιστημιακός, Αθήνα)
Υπεύθυνος Εκδηλώσεων & Κινητοποίησης	Μάριος Πυρπασόπουλος (Ελεύθερος Επαγγελματίας, Χαλκιδική)
Υπεύθυνος Ευρωπαϊκών & Διεθνών Σχέσεων	Αχιλλέας Γκίκας (Πανεπιστημιακός, Κρήτη)

ΟΜΑΔΕΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ Ε.Π.Β.Ε.

Αγγειακών Εγκεφαλικών Επεισοδίων & Θρομβοεμβολικών Νόσων: Μηλιώνης Χαράλαμπος, Ντάϊος Γεώργιος
Αγγειολογίας - Υπερήχων: Παπάνας Νικόλαος
Αγωγής Υγείας & Ενημερωτικών Εκδηλώσεων για το κοινό: Μανές Χρήστος, Φωτιάδης Σπύρος
Αναπνευστικών & Αλλεργικών Παθήσεων: Δανιηλίδης Μιχαήλ
Ανοσολογίας - Ρευματικών Νοσημάτων: Μπούρα Παναγιώτα, Σκένδρος Παναγιώτης
Αρτηριακής Υπέρτασης: Ζεμπεκάκης Παντελεήμων, Μακαρίτσης Κωνσταντίνος
Γηριατρικής: Κούρτογλου Γεώργιος, Τρακατέλλη Χριστίνα
Επαγγελματικών Θεμάτων & Δεοντολογίας: Κωτούλας Σόλων, Τούλης Ευάγγελος
Δυσλιπιδαιμιών: Ελισάφ Μωυσής, Άθυρος Βασίλειος
Λοιμώξεων: Κούτρας Χρηστος, Μεταλλίδης Συμεών
Νοσημάτων Ήπατος: Σινάκος Εμμανουήλ, Χολόγκιτας Ευάγγελος
Παχυσαρκίας - Καπνίσματος - Διαταραχών Ύπνου: Αποστολοπούλου Μάρθα, Δημητρούλα Χαρίκλεια
Περιοδικού: Κώτσης Βασίλειος
Προπτυχιακής, Μεταπτυχιακής, Δια Βίου Εκπαίδευσης & Θεμάτων Ειδικευομένων: Τσάπας Απόστολος
Σακχαρώδη Διαβήτη: Ηλιάδης Φώτιος

ΒΟΗΘΟΙ ΣΥΝΤΑΞΕΩΣ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟΥ ΗΔΜ

Επιμέλεια Σελίδας Συνεδρίων:
Αποστολοπούλου Μάρθα (Ιατρός ΕΣΥ,Θεσσαλονίκη)
Επιμέλεια Θεμάτων ειδικότητας:
Κουλαρά Παυλίνα (Ειδικευόμενη Παθολογίας, Θεσσαλονίκη)
Επιμέλεια Ειδήσεων από το Διαδίκτυο:
Κακαλέτσης Νικόλαος (Ειδικευόμενος Παθολογίας, Θεσσαλονίκη)
Επιμέλεια Επαγγελματικών Θεμάτων:
Κωτούλας Σόλων (Ελεύθερος Επαγγελματίας, Τρίκαλα)
Βιβλιογραφική ενημέρωση:
Τζιόμαλος Κωνσταντίνος (Πανεπιστημιακός, Θεσσαλονίκη)
Επιμέλεια θεμάτων συναφών ειδικοτήτων:
Κανέλλος Ηλίας (Ειδικευόμενος Καρδιολογίας, Θεσσαλονίκη)
Επιμέλεια Ειδήσεων Υγειονομικού Ενδιαφέροντος Ελληνικού & Διεθνούς Ημερησίου & Περιοδικού Τύπου – Διαδίκτυο: Φωτιάδης Σπύρος (Ελεύθερος Επαγγελματίας, Θεσσαλονίκη)



A-01209 CHO 1 – 11/2014

Η διαφήμιση είναι σύμφωνη με την ισχύουσα νομοθεσία – Υπουργική Απόφαση ΔΥΓ3(α)/32221(ΦΕΚ 1049Β/29-04-2013) και τον κώδικα δεοντολογίας του ΣΦΕΕ.
Πριν τη συνταγογράφηση συμβουλευθείτε την πλήρη Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.

Για περισσότερες πληροφορίες απευθυνθείτε στην εταιρεία:

BGP ΠΡΟΪΟΝΤΑ Μ.Ε.Π.Ε.
Αγίου Δημητρίου 63, 174 56 Άλιμος, Τηλ. 210 98 91 777

Mylan
Seeing is believing

HJM Hellenic Journal of Medicine

Περιεχόμενα

Τεύχος 109
Ιανουάριος - Μάρτιος 2016

Σελ. 2-3 **HJM Οδηγίες προς Συγγραφείς**

Σελ. 15 **Άρθρο Σύνταξης**
Ευστράτιος Μαλτέζος

Σελ. 16-24 **Άρθρα Ανασκόπησης**
Σημασία και σύγχρονες προκλήσεις στον παιδικό εμβολιασμό. Παρουσίαση ενός πρότυπου σχεδίου για τη δημόσια καθολική κάλυψη του πληθυσμού, Παν. Χριστοδούλου

Σελ. 25-30 **Επίδραση του Κοχλιακού Εμφυτεύματος στην Γλωσσική Ανάπτυξη,** Πάρης Μπίνος

Σελ. 31-35 **Γονίδια και καρδιαγγειακή νόσος. Ο ρόλος των γονιδίων FTO, MC4R, ACE,** Αρετή Ζορμπά

Σελ. 36-41 **Παραοξονάση 2 και Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2,**
Τσούτσας Γεώργιος

Σελ. 42 **Προσεχή Συνέδρια, Επιστημονικές Εκδηλώσεις στην Ελλάδα και το Εξωτερικό, στην Παθολογία και τις συναφείς Ειδικότητες**

Σελ. 43-44 **Ανασκόπηση Διεθνούς Ιατρικού Τύπου**

Σελ. 45-46 **Ειδήσεις Υγειονομικού Ενδιαφέροντος Ελληνικού Ημερησίου & Περιοδικού Τύπου - Διαδίκτυο**

Contents

Number 109
January - March 2016

Pg. 4-5 **HJM Instructions for authors**

Pg. 15 **Editorial**
Efstratios Maltezos

Pg. 16-24 **Review Articles**
Significance and Challenges in Child Vaccination. Presentation of a pilot project for public universal coverage of the population, Christodoulou Panagiotis

Pg. 25-30 **The effect of Cochlear Implantation in Language Development,** Binos Paris

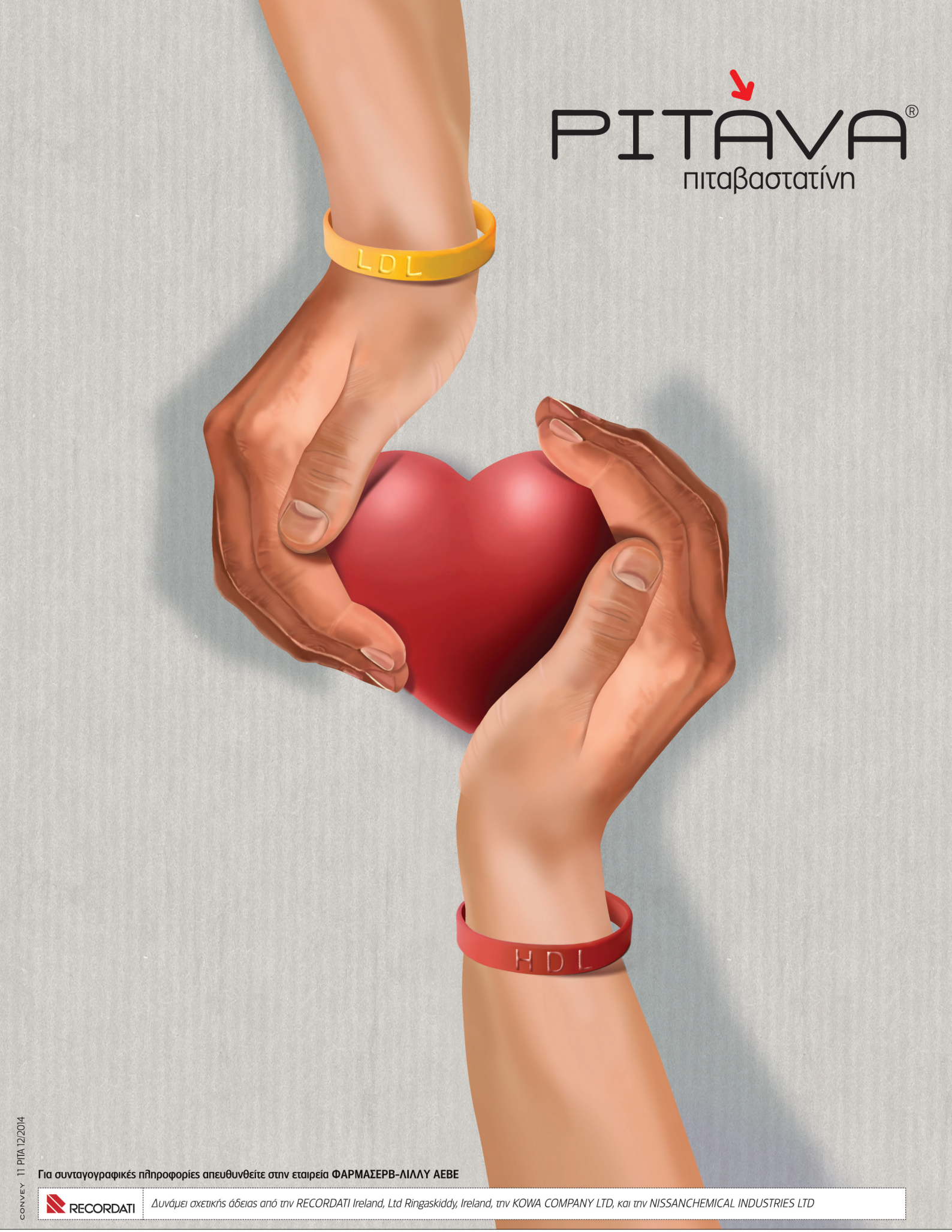
Pg. 31-35 **Genes and Cardiovascular Disease. The role of the genes FTO, MC4R, ACE,** Areti Zorba

Pg. 36-41 **Paraoxonase 2 and Diabetes Mellitus,** Tsoutsas G.

Pg. 42 **Coming National or International Congress and Meetings in Internal Medicine or Subspecialties**

Pg. 43-44 **International Medicine Review**

Pg. 45-46 **Medical News from the Daily & Monthly Journals and the Web**



Για συνταγογραφικές πληροφορίες απευθυνθείτε στην εταιρεία **ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ ΑΕΒΕ**

RECORDATI

Δυνάμει σχετικής άδειας από την RECORDATI Ireland, Ltd Ringaskiddy, Ireland, την KOWA COMPANY LTD, και την NISSANCHEMICAL INDUSTRIES LTD

CONVEY 11 PITA 12/2014

Lilly ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
15ο χλμ. Εθνικής Οδού Αθηνών-Λαμίας, 14564 Κηφισιά **τ** 210 6294600 **f** 210 6294610, Τ.Θ. 51288
Γραφείο Θεσσαλονίκης: Αδριανουπόλεως 24, 551 33 Καλαμαριά, Θεσσαλονίκη **τ** 2310 480160
Για παραγγελίες: τ 210 6294629 **f** 210 6294630 **e-mail** orders@lilly.gr **www.lilly.gr**

Άρθρο Σύνταξης- Editorial

Ευσ. Μαλτέζος

Αγαπητοί Συνάδελφοι

Η έκδοση του παρόντος τεύχους του περιοδικού μας (Τεύχος 109 Ιανουάριος- Μάρτιος 2016), συμπίπτει με την περίοδο διοργάνωσης του 2ου Πανελλήνιου Συνεδρίου Συνεχιζόμενης Εκπαίδευσης στην Εσωτερική Παθολογία με Διεθνή Συμμετοχή, το οποίο διοργανώνεται στις 24-28 Φεβρουαρίου 2016 στη Θεσσαλονίκη, στο ξενοδοχείο Makedonia Palace και στο οποίο σας προσκαλούμε να συμμετέχετε ενεργά, ώστε να αποτελέσει για όλους μας θεσμό επιμόρφωσης, ανταλλαγής απόψεων και επικοινωνίας.

Στο παρόν τεύχος του περιοδικού μας παρουσιάζονται τέσσερα κύρια άρθρα, τα οποία έχουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον, αν και εκ πρώτης όψεως δείχνουν εξειδικευμένα και απομακρυσμένα από το γνωστικό αντικείμενο της Παθολογίας. Πρόκειται εντούτοις, για αξιόλογα και με άριστο τρόπο γραμμένα και τεκμηριωμένα άρθρα, τα οποία είναι χρήσιμα τόσο για την επιμόρφωσή μας, όσο και για την καλύτερη άσκηση της ειδικότητας μας.

Το πρώτο άρθρο με τίτλο «Σημασία και σύγχρονες προκλήσεις στον παιδικό εμβολιασμό. Παρουσίαση ενός πρότυπου σχεδίου για τη δημόσια καθολική κάλυψη του πληθυσμού¨ παρουσιάζει και προτείνει ένα ενδιαφέροντα σχεδιασμό για την αύξηση της εμβολιαστικής κάλυψης του πληθυσμού στη χώρα μας. Αναφέρεται επίσης στην αξία και χρησιμότητα των παιδικών εμβολιασμών, στο πρόβλημα της ανεπαρκούς εμβολιαστικής κάλυψης σε κλειστούς πληθυσμούς της χώρας μας, το οποίο επιδεινώθηκε τα τελευταία χρόνια λόγω της οικονομικής κρίσης, αλλά και λόγω της «παραφιλολογίας που διαδίδεται για την επικινδυνότητα των εμβολίων». Το άρθρο αυτό είναι πολύ χρήσιμο και θα έλεγα επίσης διδακτικό και ιδιαίτερα επίκαιρο για εμάς τους Παθολόγους, καθώς βρισκόμαστε ακόμη στην φάση της κορύφωσης της εποχιακής γρίπης στη χώρα μας με σχετικά μεγάλο για εφέτος αριθμό κρουσμάτων βαριάς γρίπης και ανάγκης νοσηλείας στη ΜΕΘ καθώς και θανάτων από γρίπη. Όπως φαίνεται, η πλειονότητα αυτών των κρουσμάτων αφορούσε άτομα που δεν είχαν εμβολιαστεί, παρά το γεγονός ότι ανήκαν σε ομάδες του πληθυσμού για τις οποίες προτείνεται ο ετήσιος αντιγριπικός εμβολιασμός. Δυστυχώς, όπως όλοι γνωρίζουμε, το ποσοστό της εμβολιαστικής κάλυψης για γρίπη στην Ελλάδα είναι απαράδεκτα χαμηλό τόσο στο γενικό πληθυσμό, όσο και μεταξύ ημών των ιατρών και των άλλων επαγγελματιών υγείας. Πρέπει επομένως να καταβάλλουμε περισσότερη προσπάθεια να πείσουμε τους ασθενείς μας για την αναγκαιότητα του αντιγριπικού εμβολιασμού, τονίζοντας το ατομικό και κοινωνικό όφελος από την όσο το δυνατό ευρύτερη εμβολιαστική κάλυψη του πληθυσμού, δεδομένου μάλιστα ότι πρόκειται για ένα φθηνό και στερούμενο σημαντικών ανεπιθύμητων ενεργειών εμβόλιο.

Το δεύτερο άρθρο με τίτλο «Επίδραση του Κοχλιακού Εμφυτεύματος στην Γλωσσική Ανάπτυξη» προέρχεται από το Τμήμα Επιστημών Αποκατάστασης του Τεχνολογικού Πανεπιστημίου Κύπρου και τονίζει με εξαιρετικά σαφή τρόπο την αναγκαιότητα της σωστής επιλογής του μοντέλου επικοινωνίας, εκπαίδευσης και «εκμετάλλευσης στο έπακρο των δυνατοτήτων που παρέχουν τα συνεχώς βελτιούμενα κοχλιακά εμφυτεύματα».

Το τρίτο άρθρο με τίτλο «Γονίδια και καρδιαγγειακή νόσος. Ο ρόλος των γονιδίων FTO, MC4R, ACE», εκτός από το επιστημονικό και ερευνητικό του ενδιαφέρον, προσπαθεί να τεκμηριώσει επίσης τη γενετική προδιάθεση πολλών από τους παράγοντες κινδύνου της καρδιαγγειακής νόσου. Επισημαίνει επιτυχώς ότι οι «περισσότεροι παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου είναι πολυγονιδιακοί και ότι σε μεγάλο ποσοστό επηρεάζονται από περιβαλλοντικούς παράγοντες».

Τέλος, στο τέταρτο άρθρο με τίτλο '' Παραοξονάση 2 και Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 '' γίνεται αναφορά στο ένζυμο Παραοξονάση - 2 (PON - 2) το οποίο προστατεύει έναντι της αθηροσκλήρωσης αποτρέποντας την οξείδωση λιποπροτεινών χαμηλής πυκνότητας (LDL), αντιστρέφοντας την οξείδωση της ήπιας οξειδωμένης LDL και αυξάνοντας την εκροή της χοληστερόλης . Η PON - 2 υφίσταται μεταβολές στην ενεργότητά της , στους ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη , είτε λόγω των αντιδιαβητικών δισκίων είτε λόγω του οξειδωτικού στρες κατα την πρόοδο της νόσου .

Με συναδελφικούς χαιρετισμούς

Ο Πρόεδρος της Εταιρείας Παθολογίας Βορείου Ελλάδος
& Επιστημονικός Υπεύθυνος του Περιοδικού
Ευστράτιος Μαλτέζος
Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Δημοκριτείου
Πανεπιστημίου Θράκης

© 2016

Σημασία και σύγχρονες προκλήσεις στον παιδικό εμβολιασμό.

Παρουσίαση ενός πρότυπου σχεδίου για τη δημόσια καθολική κάλυψη του πληθυσμού

Παν. Χριστοδούλου

Επιβλέπων καθηγητής : ΙΝΤΑΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ

Υπεύθυνος επικοινωνίας:
Χριστοδούλου Παναγιώτης
Παπαφλέσσα 48 Πάτρα
Τηλ. 2610 340156, 6976434152
e-mail: christodp17@gmail.com

Περίληψη

Οι συνθήκες οικονομικής κρίσης διαμορφώνουν ένα διαφορετικό πλαίσιο σε σχέση με τον παιδικό εμβολιασμό. Η αλλαγή αυτή οδηγεί την Ελλάδα από ένα ικανοποιητικό επίπεδο κάλυψης σε σημείο που πλέον υπολογίζεται ένα μεγάλο τμήμα του πληθυσμού χωρίς πρόσβαση σε απαραίτητα εμβόλια. Η αλλαγή αυτή ενδέχεται να οδηγήσει σε μείωση του επιπέδου ζωής και υγείας. Ο εμβολιασμός συμβάλλει σε καθοριστικούς δείκτες υγείας , στην πρόληψη μετάδοσης νοσημάτων στον πληθυσμό και στη μείωση του κόστους νοσηλείας και θεραπείας. Η εργασία θα επικεντρωθεί σε δύο τύπους εμβολίων: το εξαδήναμο (για διφθερίτιδα, τέτανο , κοκκύτη , πολιομυελίτιδα , αιμόφιλο Β και ηπατίτιδα Β) και της μηνιγγίτιδας (τύπου C) καθώς καλύπτουν όπως θα αναλυθεί ένα ευρύ φάσμα νοσημάτων τα οποία δύναται να επηρεάσουν τον πληθυσμό, αλλά ταυτόχρονα αποτελούν και μεταβλητά μεγέθη στη σύγχρονη εποχή. Η εφαρμογή του μοντέλου εμβολιασμού θα εφαρμοστεί αξιοποιώντας ήδη υπάρχοντες δομές του συστήματος υγείας (Νοσοκομεία , Κέντρα Υγείας , ΠΙΚΠΑ) σε συνεργασία με αντίστοιχες υπηρεσίες και δομές (Περιφέρεια , Δήμος , ΜΚΟ). Το μοντέλο θα προταθεί για εφαρμογή στην 6η Υγειονομική Περιφέρεια Ελλάδας , με τη λογική ότι αποτελεί μια περιοχή που συνδυάζει τις επιπτώσεις τις οικονομικής κρίσης και την ύπαρξη διαφορετικού τύπου ομάδων στόχων (ανασφάλιστων , ρομά , μεταναστών και προσφύγων).

Λέξεις Κλειδιά: παιδικός εμβολιασμός, εμβολιαστική κάλυψη, λήψη αποφάσεων προγράμματος εμβολιασμού, 6η υγειονομική περιφέρεια , ρομά , πρόσφυγες

© 2016

Significance and Challenges in Child Vaccination.

Presentation of a pilot project for public universal coverage of the population

Christodoulou Panagiotis
Paper Supervisor: Intas Georgiosxxx

Summary

The conditions of economic crisis creates a different context in relation to childhood vaccination. This change leads to Greece by a sufficient level of coverage up to date but without counting a large segment of the population without access to the necessary vaccination. This change may result in a reduction in the standards of living and health stability. Vaccination contributes to key health indicators, to prevent transmission of diseases in the population and to reduce the cost of hospitalization and treatment. The paper will focus on two types of vaccines: a multiple (for diphtheria, tetanus, pertussis, polio, Haemophilus b and hepatitis b) and the one for meningitis (type C) as cover for a wide range of diseases that may affect the population, but are simultaneously and variable sizes in this era. The application of vaccination model will be implemented utilizing existing health system structures (Hospitals, primary health centres, PIKPA) in collaboration with respective services and structures (Region, Municipality, NGOS). The model will be proposed for implementation in the Health Region 6 of Greece, for it is a region that combines the results of the economic crisis and the existence of different types of target groups (unsecured, Roma, immigrants and refugees).

Word keys : childhood vaccination, vaccine coverage, immunization program, decision-making, 6th health region, Roma, refugees

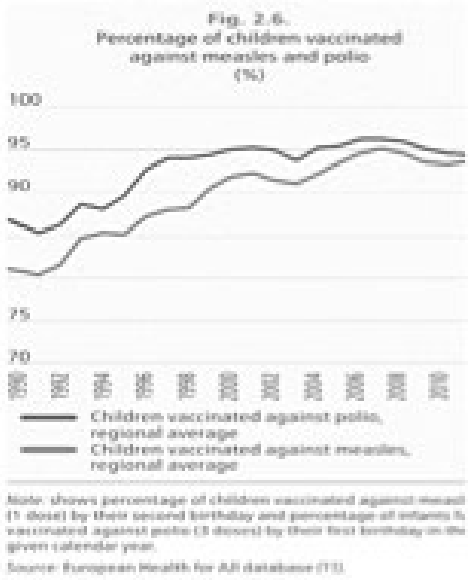
Εισαγωγή

Η υπόθεση του παιδικού εμβολιασμού θεωρείται κομβικής σημασίας για την εύρωστη λειτουργία ενός συστήματος υγείας. Η έκθεση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας στη στοχοθεσία που θέτει για το 2020 τοποθετεί την κάλυψη σε εμβόλια στον πρώτο στόχο της μείωσης της πρόωρης θνησιμότητας (European Health Report Highlights , 2015). Με βάση τα στοιχειά του European Health for all στην Ευρώπη έχει επέλθει βελτίωση στην κάλυψη του παιδικού πληθυσμού έως το 2012 όπως αποτυπώνεται στα γραφήματα 1 και 2.

Λόγω του δεδομένου της συνήθης κάλυψης με σχήματα που καλύπτουν την ερυθρά και την πολιομυελίτιδα, ο βασικός υπολογισμός πραγματοποιείται με βάση την κάλυψη της ιλαράς (European Vaccine Action Plan, 2014). Στοιχεία όμως των Γιατρών του Κόσμου αναφέρουν ότι 250000 παιδιά είναι αποκλεισμένα από τα προγράμματα εμβολιασμού το 2015, λόγω έλλειψης υποδομών και προσωπικού, αν και προβλέπεται η κάλυψη των ανασφάλιστων (Αυγή, Σεπτέμβριος 2015).

Συγκεκριμένα για τους πληθυσμούς των ρομά προκύπτουν δύο στοιχεία: αφενός παρουσιάζεται στην Ελλάδα μια από τις μεγαλύτερες συγκεντρώσεις στην Ευρώπη και αφετέρου ο συγκεκριμένος υποπλυθυσμός παρουσιάζει μια δυσκολία στην τήρηση των προγραμμάτων εμβολιασμού όπως πα-

Γράφημα 1. (ανακτήθηκε 4/12/2015)



Γράφημα 2. (ανακτήθηκε 4/12/2015)

Table 2. **Estimated Roma population among EU/EEA countries**

European countries	Total country population	Official number	Minimum estimate	Maximum estimate	Average estimate	% of total population
RO	22 246 862	535 140 (2002)	1 200 000	2 500 000	1 850 000	8.32%
BG	7 262 675	370 908 (2001)	700 000	800 000	750 000	10.33%
ES	46 157 822	NA	650 000	800 000	725 000	1.57%
HU	9 930 915	190 046 (2001)	400 000	1 000 000	700 000	7.05%
SK	5 455 407	89 920 (2001)	400 000	600 000	500 000	9.17%
FR	64 057 790	NA	300 000	500 000	400 000	0.62%
GR	10 722 816	NA	180 000	350 000	265 000	2.47%
UK	60 943 912	NA	150 000	300 000	225 000	0.37%
CZ	10 220 911	11 718 (2001)	150 000	250 000	200 000	1.96%
IT	59 619 290	NA	110 000	170 000	140 000	0.23%
DE	82 400 996	NA	70 000	140 000	105 000	0.13%
PT	10 676 910	NA	40 000	70 000	55 000	0.52%
SE	9 276 509	NA	35 000	50 000	42 500	0.46%
NL	16 645 313	NA	32 000	48 000	40 000	0.24%
PL	38 500 696	12 731(2002)	15 000	60 000	37 500	0.10%
IE	4 156 119	22 435 (2006)	32 000	43 000	37 500	0.90%
BE	10 414 336	NA	20 000	40 000	30 000	0.29%
AT	8 205 533	NA	20 000	30 000	25 000	0.30%
LV*	2 245 423	8 205 (2000)	13 000	16 000	14 500	0.65%
FI	5 244 749	NA	10 000	12 000	11 000	0.21%
NO	4 644 457	NA	4 500	15 700	10 100	0.22%
SI	2 007 711	3 246 (2002)	7 000	10 000	8 500	0.42%
DK	5 484 723	NA	1 000	10 000	5 500	0.10%
LT	3 565 205	2 571 (2001)	2 000	4 000	3 000	0.08%
CY	792 604	560 (1960)	1 000	1 500	1 250	0.16%
EE	1 307 605	584 (2009)	1 000	1 500	1 250	0.10%
LU	486 006	NA	100	500	300	0.06%
IS	304 367	NA	0	0	0	0.00%
MT	403 532	NA	0	0	0	0.00%
EU area			**4 359 100**	**7 456 500**	**5 907 800**	**1.18%**

Source: Council of Europe, Roma and Travellers Division (updated: 14/09/2010); available at:
http://www.coe.int/t/dg3/romatravellers/default_en.asp

Πίνακας 1. (ανακτήθηκε 4/12/15)

Table 3. **Vaccination coverage among Roma population groups**

Country	Vaccination coverage calculated during outbreak or while conducting surveys	Comments	Reference
BG	MMR first dose 76%	Cross sectional survey to assess vaccination coverage, timeliness of vaccination among Bulgarian and Roma children aged 6-18 months for cohort of children born in 2006 in Sofia region. Vaccination coverage estimated at 76% for all children. Roma infants are immunised later than Bulgarian infants.	[11] (paper in Bulgarian)
GR	2% -12%	Vaccination coverage was estimated in 2003-2005 as part of studies conducted in Greece. A number of vaccination campaigns took place in this population group.	[12]
GR	MMR first and second dose at six years age = 82% and 45% respectively	Survey conducted and estimated vaccination coverage in the Roma community in 2006.	[3]
FR	55% in < 30 years of age	Survey estimated vaccination coverage for MMR vaccination (report published in July 2011).	[3;13]
PL	MMR first dose 56% MMR second dose 37%	During mass immunisation campaign in 2009 following an outbreak of measles in a Roma community settled in Pulawy, Poland, the size of Roma population and vaccination coverage was estimated.	[14]
SI	33% of school-aged Roma children had two doses of MMR vaccine.	Study of preschool (n=436) and school-aged (n=551) Roma children in three regions. Comparison of two generations of Roma children who were preschool and school-aged in 2001. Preschool-aged children had higher vaccination coverage than the school-aged generation.	[15]

Πίνακας 2. (ανακτήθηκε 4/12/15)

ρουσιάζεται στον Πίνακα 1 (Council Of Europe, 2010).

Αν προστεθούν στα παραπάνω και οι εναλλασσόμενοι πληθυσμοί προσφύγων και μεταναστών , οι οποίοι αυξάνονται, γίνεται αντιληπτό ότι η κατάσταση στην Ελλάδα διαφοροποιείται προς το χειρότερο. Στην περιοχή στην οποία έχει αναφορά η 6η Υγειονομική περιφέρεια παρατηρείται μια μικρογραφία της παραπάνω κατάστασης : τρεις πύλες εξόδου μεταναστών (Πάτρα, Ηγουμενίτσα, Ιω-

άννινα), μεγάλοι πληθυσμοί Ρομά (Ηλεία, Δυτική Αχαΐα, Αιτωλοακαρνανία) και το βασικότερο, μεγάλο ποσοστό ανασφάλιστων (η Ήπειρος και η Πελοπόννησος τοποθετούνται στις χαμηλότερες θέσεις πανευρωπαϊκά στο ανά κατά κεφαλή εισόδημα και στις υψηλότερες στα ποσοστά ανεργίας). Με βάση τα παραπάνω δεδομένα η πρόταση εμπεριέχει ένα πρόγραμμα παιδικού εμβολιασμού που θα αφορά την κάλυψη της 6ης ΥΠΕ καθώς αποτελεί μια πρόκληση να οικοδομηθεί ένα σχέδιο που θα καλύπτει για βασικές ασθένειες σε μια περιφέρεια με τόσους εμπλεκόμενους παράγοντες.

Για το σκοπό αυτό θα χρησιμοποιηθεί ένα εμβόλιο ευρέου φάσματος και το εμβόλιο για τη μηνιγγίτιδα. Η εφαρμογή του σχήματος θα βασιστεί στην αξιοποίηση των ήδη υπαρχόντων δομών με επίκεντρο συντονισμού τις δομές των νοσοκομείων. Η λογική αυτή εξασφαλίζει οικονομία πόρων και καλύτερο συντονισμό όπως θα αναπτυχθεί στη συνέχεια.

2. Η επικαιρότητα του παιδικού εμβολιασμού στην Ελλάδα

Στη σημερινή εποχή παρατηρούνται νέα δεδομένα στη βακτηριολογία. Ενδεικτικά η πρόληψη της επιδημικής εγκεφαλονωτιαίας μηνιγγίτιδας προλαμβάνεται με τη χρήση εμβολίων, με βάση μελέτη που έγινε από τα 13763 άτομα τα οποία εμβολιάστηκαν μόνο ένα άτομο νόσησε ενώ στην ομάδα μαρτύρων από τα 68072 άτομα εμφανίστηκαν 38 κρούσματα (Δημητρακόπουλος Γ. , 1993). Ανάλογα εντοπίζονται νέα δεδομένα στην ιολογία. Χαρακτηριστικά το ποσοστό οροθετικότητας για τον ιό της ηπατίτιδας Α κυμαίνεται από 13% στην Σουηδία έως 88% στην Ταϊλάνδη, η ηπατίτιδα Β αποτελεί παγκόσμια απειλή καθώς σε περιοχές όπως η Νοτιοανατολική Ασία , η Κίνα και η Αφρική περισσότερο από το ήμισυ του πληθυσμού μολύνονται, σε τροπικές και υποτροπικές χώρες η μόλυνση από τον ιό της πολιομυελίτιδας είναι σχεδόν 100% σε παιδιά της προσχολικής ηλικίας(Αναστασίου Ε.Δ.. 2004).

Εκτός όμως από τα παραπάνω , στην Ελλάδα οι αντίξοες συνθήκες ζωής καθιστούν κάποιες ομάδες του πληθυσμού περισσότερο ευάλωτες στα λοιμώδη νοσήματα. Στις ομάδες αυτές συμπεριλαμβάνονται οι φυλακισμένοι, οι άστεγοι, οι άνεργοι, οι χρήστες ενδοφλέβιων ναρκωτικών, μετανάστες, Τσιγγάνοι/Ρομά(ECDC 2013).

Όπως αναφέρθηκε στην παραπάνω επιδημιολογία των νοσημάτων, υπάρχει αυξημένη εμφάνιση στις χώρες της Αφρικής και της Μέσης Ανατολής , από τις οποίες προέρχονται τα κύρια προσφυγικά ρεύματα στην Ελλάδα.

Η διαφορά των συνθηκών που επικρατούν στις χώρες προέλευσης , οι αντίξοες συνθήκες μετακίνησης και τα ανεπαρκή δεδομένα καταγραφής στην Ευρώπη δημιουργούν κίνδυνο τόσο για την υγειονομική προσαρμογή των προσφύγων όσο και για την αύξηση μετάδοσης συγκεκριμένων νόσων στο γενικό πληθυσμό (πρόγραμμα ελέγχου hprolipsis.gr 2015). Ενδεικτικά σειρά μελετών έχουν δείξει ότι η συχνότητα εμφάνισης Ηπατίτιδας Β και ηπατίτιδας C είναι μεγαλύτερη σε μετανάστες (Roussos et al 2013).

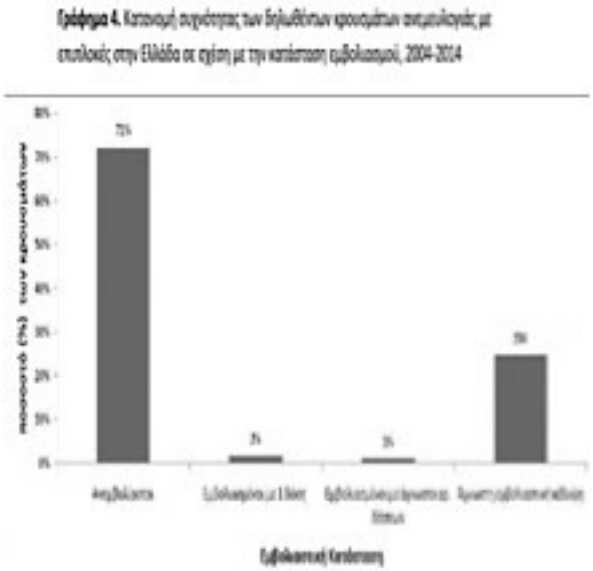
Το δεύτερο ζήτημα είναι η ιδιαιτερότητα του πληθυσμού των Ρομά σε σχέση με τη συμμετοχή τους στην τήρηση των σχημάτων εμβολιασμού όπως αναδείχτηκε ήδη στον Πίνακα 2.

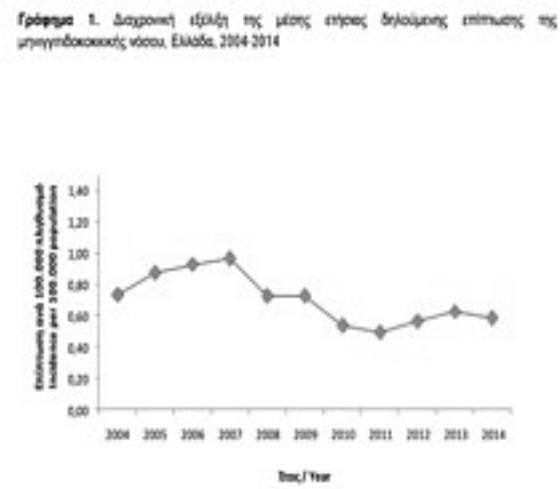
Στην Ελλάδα, σύμφωνα με μελέτη που πραγματοποιήθηκε το 2008, οι δυσμενείς συνθήκες διαβίωσης, η συχνή αλλαγή κατοικίας και η απουσία ασφαλιστικής κάλυψης αποτελούν σημαντικούς παράγοντες λοίμωξης με ηπατίτιδα Β σε παιδιά Ρομά (Michos et al 2008) .

Στην Ελλάδα, σύμφωνα με πρόσφατη μελέτη της Εθνικής Σχολής Δημόσιας Υγείας που έγινε σε 218 παιδιά ηλικίας 2-6,5 ετών από 26 οικισμούς Ρομά, η εμβολιαστική κάλυψη έναντι της ηπατίτιδας Β ήταν μόλις 77% για την πρώτη δόση και 39% για την τρίτη δόση (ΕΣΔΥ 2013).

Έρευνα που πραγματοποιήθηκε σε 731 παιδιά ανέδειξε ότι η κάλυψη στα βασικά εμβόλια (διφθερίτιδας, τετάνου , πολιομυελίτιδας, ηπατίτιδας Β , ερυθράς, ιλαράς) κινούταν σε ικανοποιητικό ποσοστό 90%. Παρόλα αυτά, παρατηρήθηκε καθυστέρηση στη δεύτερη δόση και ακόμη μικρότερη συμμετοχή στην ολοκλήρωση των σχημάτων κυρίως για τα νεότερα (MenC ,PCV 7 , varicella , hepatitis A) με ποσοστό συμμετοχής 61%. Η καθυστέρηση παρατηρήθηκε σε μεγαλύτερο ποσοστό σε παιδιά μεταναστών και σε παιδιά που προέρχονταν από οικογένειες με πολλά μέλη ή χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο (Pavlopoulou ID, et al 2013).

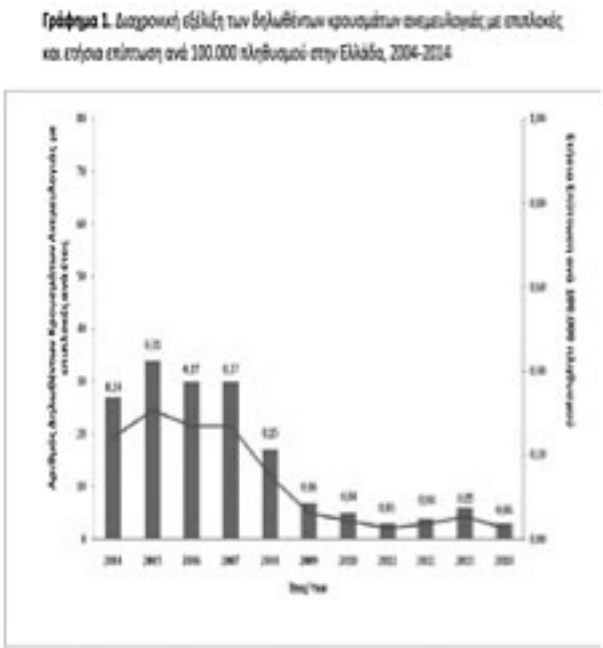
Τα συμπεράσματα θα μπορούσαν να συνοψιστούν στην συνέχιση της εμφάνισης λοιμωδών νο-



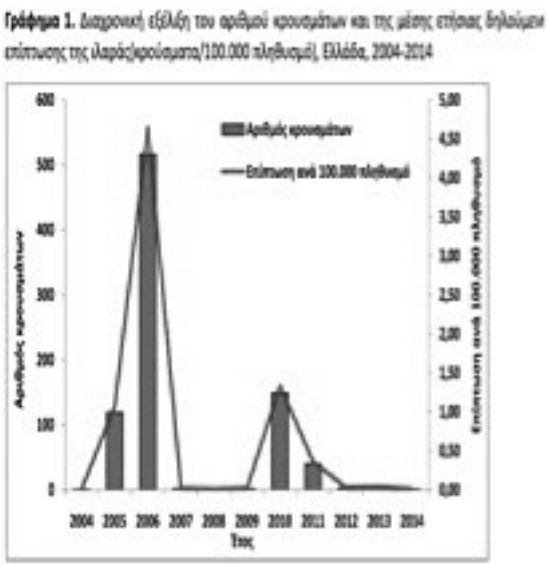


Ενδιαφέρον συμπεράσματα προκύπτουν από τα παρακάτω γραφήματα του ΚΕΕΛΠΝΟ :

Γράφημα 3. (ανακτήθηκε 6/12/2015)



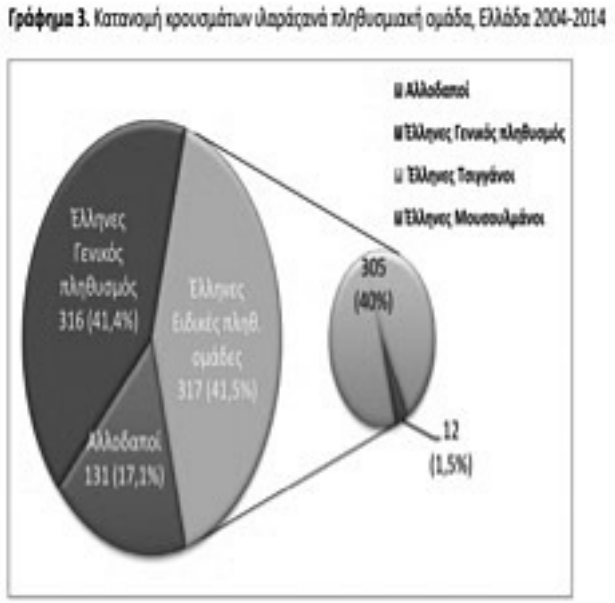
Γράφημα 4. (ανακτήθηκε 6/12/15)



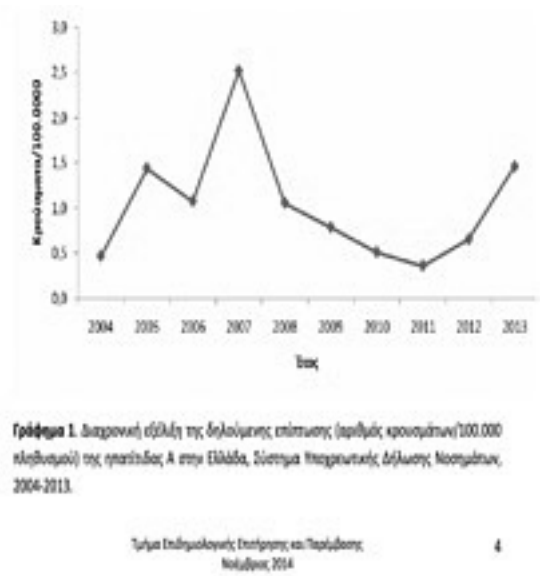
Γράφημα 5. (ανακτήθηκε 6/12/2015)

Γράφημα 6. (ανακτήθηκε 6/12/15)

σημάτων, τα οποία παρατηρούνται σε μεγαλύτερο βαθμό σε ανεμβολίαστα παιδιά, ρομά και μετανάστες. Στην περίπτωση της ιλαράς από τα 838 κρούσματα της νόσου (2004-2014) τα, 527 ήταν ανεμβολίαστα ενώ τα 69 ήταν εμβολιασμένα με μία δόση εμβολίου. Κατά την ίδια περίοδο παρουσιάστηκαν δυο επιδημίες (ο λόγος για τον οποίο γίνεται ειδική αναφορά στην ασθένεια). Η πρώτη παρουσιάστηκε το 2005-2006 και αφορούσε κυρίως μικρά παιδιά από κοινότητες ρομά, μεταναστών και ανεμβολίαστα άτομα από το υπόλοιπο του πληθυσμού (Georgakopoulou et al,2006). Η δεύτερη παρουσιάσθηκε το 2010-2011 και είχε αφετηρία ανεμβολίαστα παιδιά Βουλγαρικής καταγωγής και επεκτάθηκε σε παιδιά ανεμβολίαστα, κυρίως Ρομά (Pervanidou et al , 2012).



Γράφημα 7. (ανακτήθηκε 6/12/15)



Γράφημα 8. (ανακτήθηκε 6/12/15)

Συνοψίζοντας λοιπόν γίνεται εμφανές ότι η συμμετοχή των παιδιών στα προγράμματα παιδικού εμβολιασμού στην Ελλάδα είναι κομβικής σημασίας για την εύρυθμη κοινωνική συνοχή. Ο έγκαιρος εμβολιασμός συμβάλει στην πρόληψη λοιμώξεων , την αποφυγή επιπλοκών και ασθενειών που προστατεύουν τόσο το επίπεδο υγείας του πληθυσμού. Ταυτόχρονα μειώνουν το κόστος και το φόρτο εργασίας των νοσοκομειακών μονάδων που θα προέκυπτε από την εμφάνιση ασθενειών και τις επακόλουθες εξετάσεις και θεραπευτικές αγωγές.

3. Βασικό πλαίσιο κάλυψης παιδικού εμβολιασμού

Το πλαίσιο κάλυψης το οποίο θα προταθεί έχει ως βάση το εξαδύναμο εμβόλιο για διφθερίτιδα , τέτανο, κοκκύτη, πολιομυελίτιδα, τον αιμόφιλο τύπου Β και ηπατίτιδα Β και το μονοδύναμο για μηνιγγίτιδα τύπου C. Η χρήση του παραπάνω σχήματος καλύπτει το φάσμα των βασικών εμβολιασμών (διφθερίτιδα, τέτανος, κοκκύτης, πολιομυελίτιδα) και προσθέτει τη χρήση νέων (αιμόφιλος τύπου Β, ηπατίτιδα Β και μηνιγγίτιδα). Η σημασία του ως σχήμα έγκειται στο ότι καλύπτει ένα ευρύ φάσμα λοιμώξεων με τη χρήση μόλις δύο σκευασμάτων. Ιδιαίτερα η στόχευση στους συγκεκριμένους μικροοργανισμούς προφυλάσσει από ασθένειες με σοβαρές επιπτώσεις όπως η οξεία μηνιγγίτιδα , το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα , η αεριογόνος γάγγραινα, η παράλυση (Δημητρακόπουλος Γ. 1998).

Υπεύθυνοι για την εφαρμογή του πλαισίου χορήγησης θα είναι οι παιδίατροι των νοσοκομειακών μονάδων καθώς, εκ της θέσεώς τους, καλούνται να παρέχουν ευθέως της υπηρεσίες τους στον τομέα της κλινικής πρόληψης, να συντονίζουν τις παρεχόμενες υπηρεσίες, να διαδραματίζουν ηγετικό ρόλο στην διαδικασία δημιουργίας προγραμμάτων κοινωνικής υγείας και να αποτελούν υποστηρικτή της παιδικής υγείας (Pachter L. 1996). Προς το παρόν υπάρχει κάλυψη στις δομές του ΠΙΚΠΑ και του ΠΕΔΥ, η οποία χαρακτηρίζεται από μειωμένη πρόσβαση λόγω ελλιπούς ενημέρωσης. Χρειάζεται λοιπόν ένα σύστημα καταγραφής και εποπτείας του συνόλου του πληθυσμού, που διευκολύνεται μέσω των νοσοκομειακών μονάδων.

Η μεγαλύτερη προσέλευση του παιδικού πληθυσμού στα νοσοκομεία δίνει τη δυνατότητα μεγαλύτερης ανταπόκρισης και ελέγχου των ανεμβολίαστων παιδιών. Η χορήγηση και η ρύθμιση λοιπόν των σχημάτων των εμβολίων θα καθορίζονται από τους παιδίατρους και θα χορηγούνται στα νοσοκομεία , τα κέντρα υγείας και τα αγροτικά ιατρεία με βάση το οργανόγραμμα που θα παρουσιάσουμε πιο αναλυτικά στην επόμενη ενότητα.

Βέβαια οι εμπλεκόμενοι φορείς δεν είναι μόνο το υπεύθυνο ιατρικό προσωπικό. Κύριος εμπλεκόμενος φορέας είναι το Υπουργείο Υγείας ,το οποίο

κρίνει τη διανομή των πόρων με σκοπό την αγορά των εμβολίων και η Εθνική Επιτροπή Εμβολιασμών που εγκρίνει τα σχήματα. Επόμενος άμεσος εμπλεκόμενος φορέας είναι η υγειονομική περιφέρεια η οποία εγκρίνει την κατανομή του προσωπικού και τη χρήση των δημόσιων δομών υγείας. Σε μικρή απόσταση εμπλοκής βρίσκονται οι διοικήσεις των μονάδων υγείας με αντίστοιχο ρόλο και οι εργαζόμενοι υγείας(παιδίατροι, νοσηλευτικό προσωπικό). Σε δεύτερο επίπεδο βρίσκεται η οικογένεια ή η αντίστοιχη υποομάδα πληθυσμού (καταυλισμός ρομά/μεταναστών), το Υπουργείο παιδείας (σχολεία) και οι δήμοι/τοπικά διαμερίσματα. Σε τρίτο επίπεδο βρίσκονται οι κοινωνικοί φορείς (ΠΙΚΠΑ , ορφανοτροφεία, ιδρύματα), οι οργανώσεις αλληλεγγύης (ΜΚΟ, κοινωνικά ιατρεία). Σε τέταρτο πιο απομακρυσμένο επίπεδο βρίσκονται παράγοντες επηρεασμού της κοινής γνώμης όπως η τηλεόραση και το διαδίκτυο.

Με βάση την παραπάνω διαστρωμάτωση των εμπλεκόμενων φορέων προκύπτουν και τα αντίστοιχα προβλήματα που είναι δυνατόν να προκύψουν με την αντίστοιχη βαρύτητα .

Το βασικό πρόβλημα είναι η ενδεχόμενη έλλειψη κονδυλίων από τον κρατικό προϋπολογισμό. Σε επόμενο χρόνο η αδυναμία κατανομής των κονδυλίων και συντονισμού του προσωπικού από την υγειονομική περιφέρεια και η άρνηση συνεργασίας των εργαζομένων υγείας στο οργανόγραμμα ή η αδυναμία τους να συμβαδίσουν με το χρονοδιάγραμμα.

Πέρα από τα προβλήματα που γεννούνται από το σύστημα υγείας , σημαντικής σημασίας είναι η απροθυμία συνεργασίας υποομάδων που δεν αντιλαμβάνονται την σημασία της πρόληψης και των κίνδυνο των λοιμωδών νοσημάτων όπως η Ρομά ή υποομάδων που δεν έχουν πρόσβαση στην ενημέρωση για την αξία του εμβολιασμού όπως οι πρόσφυγες και οι μετανάστες. Ανάλογο πρόβλημα είναι δυνατόν να δημιουργηθεί από υποομάδες που δεν έχουν (ή δεν έχουν ενημερωθεί ότι έχουν) άμεση πρόσβαση στο σύστημα εμβολιασμού όπως οι ανασφάλιστοι και οι κάτοικοι απομακρυσμένων περιοχών. Δυσκολία μπορεί να προκύψει στην κάλυψη τέτοιων πληθυσμών από την αδυναμία συντονισμού με τους κοινωνικούς φορείς και τις οργανώσεις αλληλεγγύης.

Εν τέλει σε χαμηλότερο αλλά όχι αμελητέο βαθμό δύναται να επηρεάσουν η παραφιλολογία που διαδίδεται για την επικινδυνότητα των εμβολίων είτε από επίσημους είτε από ανεπίσημους φορείς ενημέρωσης.

4. Μεθοδολογία εφαρμογής του πλαισίου στην 6η ΥΠΕ

Για να αποφύγουμε τις προαναφερθείσες δυσκολίες και να διαμορφώσουμε ένα πλάνο για μια μεγάλη και ετερόκλητη υγειονομική περιφέρεια όπως αυτή της 6ης ΥΠΕ ,χρειάζεται ένα ευέλικτο και αποτελεσματικό οργανόγραμμα που θα διευκολύνει τη λήψη αποφάσεων και την ακόλουθη υλοποίηση .

Η τμηματοποιήση για την λειτουργία του προγράμματος εμβολιασμού είναι απαραίτητη, καθώς θα διευκολύνει τον τρόπο διοίκησης, την ομαδοποίηση λειτουργιών ώστε να αποφεύγεται η επανάληψη τους και την αντιμετώπιση περίπλοκων εξετάσεων. Το μοντέλο τμηματοποίησης το οποίο προτείνεται είναι με βάση την υπηρεσία (Γενικό Νοσοκομείο). Κορυφή στη λήψη των στρατηγικών αποφάσεων θα είναι η 6ης ΥΠΕ, δηλαδή της επιλογής του μοντέλου λειτουργίας, της συνεργασίας με τους εμπλεκόμενους φορείς, της αντιμετώπισης των προβλημάτων συμμετοχής και ενημέρωσης και της αξιολόγησης του μοντέλου. Στην 6η ΥΠΕ υπάρχει ένα παιδιατρικό νοσοκομείο, το Καραμανδάνειο Πατρών, το οποίο θα αποτελέσει τον πυρήνα λήψης των διαχειριστικών αποφάσεων, δηλαδή την προσαρμογή του σχεδίου εμβολιασμού σε παιδιά, την χρονική στιγμή εφαρμογής των σχημάτων και τη συλλογή των στοιχείων (όπως οι ανεπιθύμητες ενέργειες και οι πληθυσμοί που μένουν ακάλυπτοι) και τα προγράμματα κατάρτισης και οδηγιών στο εμπλεκόμενο προσωπικό. Τα 19 Γενικά Νοσοκομεία και τα 2 Πανεπιστημιακά θα αναλάβουν τον λειτουργικό τομέα, δηλαδή την πραγματοποίηση των εμβολιασμών και τη συνεργασία με τα 70 Κέντρα Υγείας που υπάγονται σε αυτά καθώς και τους κοινωνικούς οργανισμούς (ΠΙΚΠΑ, ΜΚΟ, ΠΕΔΥ, σχολεία). Τα πανεπιστημιακά επιπλέον θα αναλάβουν τη μελέτη και καταγραφή σπάνιων περιπτώσεων.

Όμως όπως κάθε μοντέλο, το παραπάνω δε μπορεί να εφαρμοστεί αν οι εργαζόμενοι δεν το αποδεχτούν (Barnard C,1938). Γι' αυτό η διαδικασία της οργάνωσης θα δίνει υποκίνηση στους εμπλεκόμενους για να συμμετέχουν αποτελεσματικά. Ο καθορισμός συγκεκριμένων εργασιών (εμβολιασμός) με

καθορισμό γενικών δραστηριοτήτων (ενημέρωση του πληθυσμού), η στελέχωση θέσεων (παιδίατροι και νοσηλευτές) και η δημιουργία οργανωτικής δομής με καθορισμό των καθηκόντων, ενώ φαινομενικά δημιουργούν ένα πλαίσιο εξειδίκευσης , ουσιαστικά συνιστούν διεύρυνση και εμπλουτισμό των καθηκόντων τους , στοιχεία που μειώνουν τις επιπτώσεις της εξειδίκευσης και δημιουργούν πιο προσιτό κλίμα εργασίας (Herzberg F, 1960). Με βάση τις ανάγκες που θα προκύψουν από την εργασία (ενημέρωση ,καθορισμός δοσολογίας, προσέγγιση πληθυσμού), γίνεται μετατροπή των αναγκών σε προγράμματα εκπαίδευσης στο Καραμανδάνειο και ακολούθως αξιολογούνται από την ΥΠΕ ακολουθώντας τη διαδικασία επιμόρφωσης του προσωπικού (Gray,Smelzer 1986).

Συγκεκριμένα η κατανομή των καθηκόντων θα έχει την πραγματοποίηση των εμβολιασμών στα Νοσοκομεία μια φορά την εβδομάδα και την αποστολή ενός παιδίατρου και ενός νοσηλευτή δύο φορές την εβδομάδα σε Κέντρο Υγείας ώστε να διευκολύνεται η κάλυψη και η ενημέρωση πληθυσμών εκτός αστικού ιστού. Σε περιπτώσεις υποπληθυσμών μη καταγεγραμμένων θα υπάρχει συνεργασία με δομές αλληλεγγύης ώστε να μην υπάρχει αλληλοκάλυψη των εξυπηρετούμενων και να διευρύνεται το δίχτυ προστασίας κοινωνικών ομάδων κυρίως στις πύλες εισόδου/εξόδου προσφύγων και στα κέντρα υγείας σε περιοχές με Ρομά. Το παραπάνω μοντέλο εξοικονομεί πόρους καθώς βασίζεται στο ήδη υπάρχον προσωπικό , αξιοποιεί πληρέστερα τις δυνατότητες, την εκπαίδευση και την κατανομή των εργαζομένων, διευρύνει το φάσμα εργασίας τους και δίνει πρόσβαση σε απομακρυσμένες περιοχές.

Το χρονοδιάγραμμα που θα οριστεί είναι η διετία, καθώς σε αυτό το εύρος χρόνου υπολογίζεται ότι ολοκληρώνουν τα παιδιά το μεγαλύτερο μέρος των δόσεων των εμβολιαστικών σχημάτων (Behrman et al , 1999). Σε αυτό το βάθος χρόνου λοιπόν θα έχουμε μια πλήρη καταγεγραμμένη εικόνα για την αποτελεσματικότητα του προγράμματος, το ποσοστό του πληθυσμού που καλύπτει και την αποδοτικότητα του ως προς τις ασθένειες. Φυσικά θα υπάρχει ανατροφοδότηση ανά μήνα από τα νοσοκομεία προς το Καραμανδάνειο και τελικά στην ΥΠΕ ώστε να υπάρχει η απαραίτητη αναπροσαρμογή η τροποποίηση όπου χρειάζεται. Κομβικό ρόλο σε αυτό το χρονικό διάστημα θα διαδραματίσει η εκστρατεία ενημέρωσης που θα εκπονήσει η ΥΠΕ και θα εφαρμόσουν οι γιατροί στα κέντρα υγείας και σχολεία ,η συνεργασία με εθελοντικές δομές αλλά και η διαφήμιση σε τοπικά μέσα (sites, τηλεόραση, εφημερίδες) ώστε να υπάρχει όσο το δυνατόν μεγαλύτερη κοινοποίηση του προγράμματος , της δυνατότητας και των πλεονεκτημάτων συμμετοχής σε αυτό.

Οι συνθήκες στις οποίες θα κινείται το προτεινόμενο πρόγραμμα είναι συνθήκες απόλυτης βεβαιότητας για την αποτελεσματικότητα των σχημάτων εμβολιασμού αλλά αβεβαιότητας για το οργανόγραμμα καθώς δεν έχει εφαρμοστεί στο παρελθόν. Αυτό σημαίνει ότι χρειάζεται ένας τύπος λήψης αποφάσεων για δυναμικούς οργανισμούς , ο οποίος δε θα φοβάται την αλλαγή αλλά θα την θεωρεί ως ευκαιρία. Επίκεντρο δηλαδή είναι οι αποφάσεις που επηρεάζουν την οργάνωση και τη λειτουργία του προγράμματος (μεγαλύτερος βαθμός δυσκολίας) καθώς οι αποφάσεις που αφορούν το υγειονομικό κομμάτι θα καταμερίζονται στις νοσοκομειακές μονάδες . Με τη δυνατότητα ανατροφοδότησης και αξιολόγησης των αποφάσεων στις οποίες επικεντρώνεται το μοντέλο, δίνεται η δυνατότητα δημιουργίας ενός ευέλικτου, αποτελεσματικού και δημόσιου συστήματος βασικών εμβολιασμών που θα καλύπτει όλο τον πληθυσμό.

5. Συμπεράσματα

Η τμηματοποιήση και το οργανόγραμμα που διαμορφώσαμε (ΥΠΕ>Παιδιατρικό Νοσοκομείο>Γενικά Νοσοκομεία) απλοποιεί την διαδικασία λήψης αποφάσεων , εξοικονομεί πόρους καθώς χρησιμοποιεί ήδη υπάρχουσες δομές (σε αντίθεση με ένα μοντέλο που θα ίδρυε νέες υπηρεσίες και θα αύξανε τη γραφειοκρατία) και δε δημιουργεί σύγχυση στην εφαρμογή και τις αρμοδιότητες (όπως θα μπορούσε να προκύψει από μια μικτή τμηματοποιήση). Θα χρησιμοποιηθεί λοιπόν ένα μεγάλο εύρος διοίκησης με λιγότερα επίπεδα, με τις δικαιοδοσίες και τις ευθύνες να επιμερίζονται στα νοσοκομεία και στην ΥΠΕ και όχι σε πρόσωπα.

Παρέχεται λοιπόν η δυνατότητα για την κάλυψη ενός μεγάλου φάσματος πληθυσμού ,γεγονός απαραίτητο ώστε να αμβλυνθούν οι κοινωνικές ανισότητες , να ενταχθούν αποκλεισμένα τμήματα στο πλαίσιο της πρόληψης και να περιοριστούν τόσο οι

υγειονομικές όσο και οι κοινωνικές συνέπειες από ανεπιθύμητες επιδημίες ή κρούσματα ασθενειών. Τα δεδομένα που παρουσιάστηκαν αναδεικνύουν την ανάγκη όχι μόνο συνέχισης αλλά προσαρμογής και διεύρυνσης του εμβολιασμού ώστε να προστατεύονται οι νέες υποομάδες των προσφύγων , να καλύπτονται οι ρομά και οι ανασφάλιστοι και ακολούθως ο γενικός πληθυσμός. Με αυτό τον τρόπο δημιουργείται αίσθημα ασφάλειας και αποφυγή ρατσιστικών κρουσμάτων .

Συνοψίζοντας, η πρόληψη που περιλαμβάνει την απαραίτητη εμβολιακή κάλυψη θεωρείται καθοριστικός παράγοντας για το επίπεδο ζωής και υγείας. Οι μεταβολές που παρατηρούνται στην περίοδο της οικονομικής κρίσης στην Ελλάδα χρειάζονται τη γρήγορη, ευέλικτη και αποφασιστική πρόταση που προτείνεται αξιοποιώντας το σύνολο του υπάρχοντος δυναμικού και μεριμνώντας για όλες τις ομάδες του πληθυσμού με επίκεντρο τις δημόσιες δομές υγείας.

Βιβλιογραφία

1. European Health Report 2015 Highlights: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0008/284750/EHR_High_EN_WEB.pdf?ua=1
2. European Vaccine Action Plan 2015–2020. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2014 (h?p://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/vaccines-and-immunization/publications/2014/european-vaccine-action-plan-20152020, accessed 10 April 2015).
3. http://www.avgi.gr/article/5835144/pano-apo-250-000-paidia-xoris-embolia
4. http://www.coe.int/en/web/portal/roma/
5. Δημητρακόπουλος Γ . , Ιατρική Βακτηριολογία , Ιατρικές εκδόσεις Πασχαλίδη , Αθήνα 1993
6. Αναστασίου Ε.Δ. ,Ιατρική Ανοσολογία Εκδόσεις Πανεπιστημίου Πατρών , Πάτρα 2004
7. European Center for Disease Prevention and Control: Health inequalities, the financial crisis, and infectious diseases in Europe. Stockholm: ECDC 2013
8. http://hprolipsis.gr/
9. Roussos A, Goritsas C, Pappas T, Spanaki M, Papadaki P, Ferti A. Prevalence of hepatitis B and C markers among refugees in Athens. World J Gastroenterol 2003
10. Michos A, Terzidis A, Kalampoki V, et al. Seroprevalence and risk factors for hepatitis A, B, and C among Roma and non-Roma children in a deprived area of Athens, Greece. J Med Virol. 2008 May
11. Πανελλαδική μελέτη εκτίμησης της εμβολιαστικής κάλυψης των παιδιών Ρομά ηλικίας 2-6 ετών, 2012-13, Αθήνα, Εθνική Σχολή Δημόσιας Υγείας
12. Pavlopoulou ID ,Michail KA , Samoli E. ,Tsiftis G,Tsoumakas K , Immunization coverage and predictive factors for complete and age-appropriate vaccination among preschoolers in Athens, Greece: a cross--sectional study, BMC Public Health, 2013
13. Georgakopoulou T, Grylli C, Kalamara E, Katerelos P, Spala G, Panagiotopoulos T. Current measles outbreak in Greece. EuroSurveill. 2006
14. Pervanidou D, Horefti E, Patrinos S, Lytras T, Triantafillou E, Mentis A, Bonovas S. Spotlight on measles 2010: Ongoing measles outbreak in Greece, January-July 2010.Euro Surveill. 2010
15. Δημητρακόπουλος Γ. Εισαγωγή στην κλινική μικροβιολογία και τα λοιμώδη νοσήματα , εκδόσεις Πασχαλίδη , Αθήνα 1998
16. Pachter L. Nelson Textbook of Pediatrics Saunder Company USA 1996
17. Barnard C, The functions of the executive, Harvard University Press, Boston 1938
18. Herzberg F. , Work and the nature of Man, World Publishing Company , Cleveland 1960
19. Gray E.R. ,Smelzer L.R. Management , The competitve edge, Macmillan Publishing Company, New York 1989
20. Behrman R. , Kliegman R. , Arvin A. Παιδιατρική εκδόσεις Πασχαλίδη, Αθήνα 1999

Επίδραση του Κοχλιακού Εμφυτεύματος στην Γλωσσική Ανάπτυξη

Πάρης Μπίνος

Μπίνος Πάρης[1]
1. Τμήμα Επιστημών Αποκατάστασης, Τεχνολογικό Πανεπιστήμιο Κύπρου

Υπεύθυνος επικοινωνίας:
Πάρης Χρ. Μπίνος,
Αρχιεπισκόπου Κυπριανού 30,
3036 Λεμεσός, Κύπρος
Τηλ. +35796217074,
e-mail: paris.binos@cut.ac.cy

Περίληψη

Θεωρητικό υπόβαθρο: Η μελέτη της γλωσσικής ανάπτυξης μέσα από την επίδραση του κοχλιακού εμφυτεύματος, ως αποκαταστατικής μεθόδου απώλειας της ακοής έχει θεωρητικό αλλά και κλινικό ενδιαφέρον. Η κοχλιακή εμφύτευση πέρα από τον ιατρικό της χαρακτήρα, συμβάλει και στη καλύτερη κατανόηση της σχέσης μεταξύ αντίληψης και παραγωγής της ομιλίας1. Κλινικές Εφαρμογές: Η χρήση νευροαπεικονιστικών τεχνικών, όπως η Λειτουργική Μαγνητική Τομογραφία (fMRI), μπορεί και συμβάλει στην βελτίωση της αποδοτικότητας των κοχλιακών εμφυτευμάτων. Επιπτώσεις: Η ανάπτυξη διαγνωστικών μεθόδων πρώιμης ανίχνευσης της αποδοτικότητας των κοχλιακών εμφυτευμάτων, μπορεί να πραγματοποιηθεί μέσα από τον συνδυασμό νευροαπεικονιστικών τεχνικών και της αξιολόγησης της γλωσσικής ανάπτυξης. Τα αποτελέσματα του συνδυασμού των τεχνικών αυτών έχουν υψηλή διαγνωστική αξία για τις διεπιστημονικές ομάδες κοχλιακής εμφύτευσης. Μελλοντικές Προοπτικές: Η ανάπτυξη έγκυρων διαγνωστικών μεθόδων θα συμβάλει καθοριστικά στην κατακόρυφη άνοδο της αποτελεσματικότητας της κοχλιακής εμφύτευσης, αλλά και της λογοθεραπευτικής επίδρασης. Η ανάπτυξη επικοινωνιακών μεθόδων που θα εστιάζουν στην ακουστικο-προφορική εκπαίδευση, κρίνεται ιδιαίτερα θετική για τους λήπτες κοχλιακών εμφυτευμάτων πολύ μικρής χρονολογικής ηλικίας.

Key words: γλωσσική ανάπτυξη, κοχλιακό εμφύτευμα, εγκεφαλικός φλοιός, βάβισμα, Λειτουργική Μαγνητική Τομογραφία

© 2016

The effect of Cochlear Implantation in Language Development

Binos Paris[1]
1. Department of Rehabilitation, Cyprus University of Technology

Summary

Theoretical Background: The study of Language Development through the Cochlear Implantation (CI) perspective includes theoretical and clinical implications. Cochlear implantation is a medical process but contributes also to a better understanding of the complex relationships between the cognitive abilities of comprehension and production of language1. Clinical Implications: The use of neuroimaging techniques, like the functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) can contribute to CI efficiency. Effects: The simultaneous combination of neuroimaging techniques with language assessment procedures can offer a very early diagnostic tool concerning the CI efficiency. These findings concern basically the multidisciplinary CI groups due to their high predictive value. Future Prospects: The development of valid early diagnostic methods will contribute decisively to the effectiveness of cochlear implantation and to the intervention of speech pathology. An intervention based on auditory-oral education is suggested as the most promising, especially for early recipients.

Εισαγωγή

Σύμφωνα με το Αμερικανικό Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων[2] (CDC) για κάθε 1000 παιδιά στις Η.Π.Α, το 65% γεννιέται με κάποια ανιχνεύσιμη απώλεια ακοής στο ένα ή και στα δύο αυτιά. Εξ' αυτών 38.000 παιδιά έγιναν λήπτες κοχλιακών εμφυτευμάτων μέχρι και το 2012 (Αμερικανικός Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων-FDA)[3], ενώ από το 2000 ο ίδιος οργανισμός ενέκρινε την εμφύτευση και σε παιδιά 12 μηνών[4], παρόλο που σήμερα πραγματοποιείται τοποθέτηση κοχλιακού εμφυτεύματος και σε παιδιά κάτω του ενός έτους[5]. Οι συνέπειες της μη τοποθέτησης για την γλωσσική ανάπτυξη έχουν σήμερα μελετηθεί, αφού τα παιδιά αυτά εμφανίζουν καθυστερημένη γλωσσική ανάπτυξη και ομιλία, επηρεάζοντας τελικά το συνολικό επικοινωνιακό προφίλ των παιδιών[6,7].

Από την άλλη μεριά, σύμφωνα με πρόσφατα ερευνητικά δεδομένα[8], ένα 30% των ληπτών δεν εμφανίζουν τα αναμενόμενα κέρδη από την κοχλιακή εμφύτευση. Η μεγάλη πρόκληση για τις διεπιστημονικές ομάδες κοχλιακής εμφύτευσης, αλλά και ειδικά για την Λογοπαθολογία είναι:

1) να εντοπίσει αρχικά πιθανές αιτίες αυτής της αποτυχίας, που αφορούν τα μειωμένα επικοινωνιακά κέρδη παρά την χρήση των κοχλιακών εμφυτευμάτων,

2) να μειώσει τα ανωτέρω ποσοστά και

3) να αναπτύξει αξιόπιστες τεχνικές πρόβλεψης των επικοινωνιακών επιδόσεων των ληπτών, με σκοπό την βελτίωση της διαγνωστικής διαδικασίας.

Στόχος του παρόντος άρθρου είναι να παρέχει απαντήσεις στις παραπάνω κλινικές προκλήσεις, μέσα από μια ανασκόπηση των σύγχρονων τεχνικών που εφαρμόζονται ή βρίσκονται υπό εξέλιξη. Η παροχή σύγχρονων μεθόδων και εργαλείων για

την πρώιμη ανίχνευση των επικοινωνιακών επιδόσεων των νέων ληπτών κοχλιακών εμφυτευμάτων αποτελεί σήμερα μέγιστη ανάγκη. Ο συνεχώς αυξανόμενος πληθυσμός παιδιών που λαμβάνουν κοχλιακά εμφυτεύματα[9], οι κίνδυνοι αναισθητοποίησης κατά την χειρουργική επέμβαση όσο και το υψηλό κόστος της όλης διαδικασίας προ-εγχειρητικά και μετεγχειρητικά[10], καθιστούν την ανασκόπηση των νέων προσεγγίσεων αναγκαία προς ενημέρωση όλων των εμπλεκομένων.

Παράγοντες επηρεασμού της γλωσσικής επίδοσης

Πλήθος παραγόντων αξιολογήθηκε από την βιβλιογραφία, για το εάν και κατά πόσο επηρεάζουν την γλωσσική ανάπτυξη. Μεταξύ αυτών η χρονολογική ηλικία (chronological age), η ηλικία εμφύτευσης (implantation age), η μετεγχειρητική ηλικία (post-implant age), η αιτιολογία της κώφωσης, οι μέθοδοι αξιολόγησης των γλωσσικών ικανοτήτων, το υπόλοιπο ακοής προ-εγχειρητικά και το φύλο8,[11,12,13,14.] Πολύ σημαντικός παράγοντας προς διερεύνηση, που αφορά άμεσα και την Λογοπαθολογία, ήταν και το επιλεγόμενο μοντέλο εκπαίδευσης μετεγχειρητικά. Δηλαδή, ποιο μοντέλο επικοινωνίας (ολικό ή προφορικό) επιλέχθηκε στα διάφορα εκπαιδευτικά πλαίσια[15]. Η σημαντικότητα της επιλογής του επικοινωνιακού μοντέλου πάνω στο οποίο θα βασίζονταν η μετεγχειρητική αποκατάσταση έχει τονιστεί και σε άλλες μελέτες. Συγκεκριμένα μαζί με παράγοντες όπως το χρονικό διάστημα της απώλειας της ακοής (πριν την λήψη του κοχλιακού εμφυτεύματος), ο χρόνος χρήσης του εμφυτεύματος ή τα τεχνικά χαρακτηριστικά της ίδιας της συσκευής βρέθηκαν πως σχετίζονται, σε ποσοστό 50%, με τη μετεγχειρητική επίδοση στην αντίληψη της ομιλίας[16].

Στόχος της έγκαιρης κοχλιακής εμφύτευσης μετεγχειρητικά, πρέπει να είναι η επίτευξη ενός γλωσσικού επιπέδου συγκρίσιμου με τα παιδιά φυσιολογικής ακοής και η έκθεση των νεαρών ληπτών στην γλώσσα του περιβάλλοντος[17,18]. Παλαιότερες έρευνες πρότειναν την κοχλιακή εμφύτευση στην ηλικία των δύο ετών, καταλήγοντας σε αυτό μέσα από συγκρίσεις παιδιών μεγαλύτερης χρονολογικής ηλικίας που έλαβαν το κοχλιακό σε ηλικίες τριών ή τεσσάρων ετών, τα οποία υστερούν σε σχέση με τα νωρίτερα εμφυτευμένα[19,20,21,22]. Άλλα δεδομένα έδειξαν ότι τα οφέλη για την προφορική γλώσσα είναι μεγάλα για τις περιπτώσεις κοχλιακής εμφύτευσης πριν τους 18 μήνες[23], ενώ και πριν τους 16 μήνες οφέλη εμφανίζονται στη ποικιλομορφία του λεξιλογίου ή ακόμα και σε τομείς της προγλωσσικής ανάπτυξης όπως το κανονιστικό βάβισμα[24,25]. Η αργή εμφάνιση των δομών του κανονιστικού βαβίσματος έχει συσχετιστεί με την διάγνωση γλωσσικών διαταραχών όπως, η δυσαρθρία, η απραξία, φωνολογικές διαταραχές ή ακόμα και με την ύπαρξη προβλημάτων ακοής ή και αυτισμού[26].

Σύμφωνα δε με την έρευνα των Gillis και συν.[27], τα νήπια τα οποία έλαβαν κοχλιακό εμφύτευμα πριν τους 24 μήνες, σε σύγκριση με τα νήπια που έλαβαν το εμφύτευμα πριν τους 12 μήνες έδειξαν άμεση παραγωγή των δομών του κανονιστικού βαβίσματος. Συγκεκριμένα, η ομάδα που έλαβε κοχλιακό έως τα δύο έτη χρειάστηκε από 0 έως και 4 μήνες χρήσης του εμφυτεύματος, ώστε να παράγει τις πρώτες δομές του κανονιστικού βαβίσματος, αποδεικνύοντας ότι η συγκεκριμένη ομάδα δεν χρειάζεται 6-10 μήνες μετεγχειρητικής ακουστικής εμπειρίας, όπως συμβαίνει με τα νήπια φυσιολογικής ακοής, για να παράγει αυτές τις σημαντικές φωνητικές δομές. Από την άλλη μεριά, οι Colletti και συν.[7] διαπίστωσαν επιδόσεις άμεσης εμφάνισης των δομών του βαβίσματος σε νήπια που έλαβαν κοχλιακό εμφύτευμα πριν τους 12 μήνες. Συγκεκριμένα ανέφεραν εμφάνιση αυτών των δομών μετεγχειρητικά, μέσα στο πρώτο τρίμηνο. Συνεπώς, το ερώτημα το οποίο καλείται να απαντήσει η σύγχρονη έρευνα είναι το εξής: Γιατί οι νεαροί λήπτες κοχλιακών εμφυτευμάτων εμφανίζουν μια καλύτερη φωνητική επίδοση έχοντας μικρότερη ακουστική εμπειρία, σε σύγκριση με τα νήπια φυσιολογικής ακοής;

Ερευνητικά δεδομένα

Η τάση αυτή μάλιστα είναι ισχυρότερη στα νήπια μεγαλύτερης χρονολογικής ηλικίας που έλαβαν το κοχλιακό[28]. Για την εξήγηση αυτής της τάσης των μεγαλύτερων χρονολογικά νηπίων με κοχλιακά να εμφανίζουν νωρίτερα φωνητικές δομές, οι οποίες αρθρωτικά θεωρούνται ανώτερου και ωριμότερου επιπέδου, κατά την τυπική γλωσσική ανάπτυξη, διατυπώθηκαν διάφορες υποθέσεις. Μεταξύ αυτών και η υπόθεση της «προχωρημένης ωρίμανσης»[26], λόγω του ότι έλαβαν το κοχλιακό βοήθημα σε μεγαλύτερη δηλαδή χρονολογική ηλικία,

γεγονός που επέτρεψε σε αυτά, να αναπτυχθούν περισσότερο νευρολογικά, γνωστικά και κοινωνικά[27]. Άλλη μια υπόθεση που διατυπώθηκε βασίστηκε στο προ-εγχειρητικό υπόλοιπο ακοής, το οποίο θεωρείται άλλος ένας παράγοντας της αποδοτικότητας του εμφυτεύματος. Το υψηλό υπόλοιπο προεγχειρητικά έχει συσχετιστεί με καλύτερη γλωσσική πρόγνωση για τους λήπτες των κοχλιακών εμφυτευμάτων[10]. Παρόλα αυτά, σύμφωνα με την ανάλυση παλινδρόμησης (regression analysis) της έρευνας των Tan και συν[10], διαπιστώθηκε ότι οι παράγοντες της ηλικίας εμφύτευσης και του υπολοίπου ακοής, αποτυγχάνουν να προβλέψουν την γλωσσική επίδοση μετεγχειρητικά, που παραμένει όμως το βασικό ζητούμενο και παράγοντας επιτυχίας ή μη της κοχλιακής εμφύτευσης.

Νέες τεχνικές πρόβλεψης της γλωσσικής επίδοσης

Πρόσφατα ερευνητικά δεδομένα έρχονται να δώσουν λύσεις στην αναδυόμενη ανάγκη πρόβλεψης της αποδοτικότητας του εμφυτεύματος, μέσω της πρόβλεψης της γλωσσικής επίδοσης[10,30]. Σύμφωνα με ερευνητικά δεδομένα των νευροαπεικονιστικών τεχνικών πολλές γλωσσικές ικανότητες έχουν ήδη εντοπιστεί στον εγκεφαλικό φλοιό. Έτσι, η άνω κροταφική έλικα (Superior Temporal Gyrus-STG), μια φλοιϊκή περιοχή σχετιζόμενη με την αντίληψη της ομιλίας[31] ενεργοποιείται από τα εισερχόμενα ομιλητικά ακουστικά ερεθίσματα[32], ενώ η επεξεργασία της σημασιολογίας, ως υποσύστημα της γλώσσας, πραγματοποιείται κυρίως στην μέση κροταφική έλικα (Middle Temporal Gyri)[33]. Σύμφωνα μάλιστα με τους Jamison και συν.[34] η δεξιά άνω κροταφική έλικα θεωρείται υπεύθυνη για την ανίχνευση των λεπτών φασματικών αλλαγών που εισέρχονται από τα ηχητικά σήματα ακόμα και μη-ομιλητικών ερεθισμάτων, ενώ η αριστερή θεωρείται υπεύθυνη των χρονικών μεταβολών (temporal variations) που παρατηρούνται κατά την ομιλία.

Με βάση τα ανωτέρω οι Tan και συν.[10,] βασιζόμενοι στις δυνατότητες της Λειτουργικής Μαγνητικής Τομογραφίας (fMRI) εντόπισαν δύο εγκεφαλικές περιοχές, των οποίων η ενεργοποίηση ή μη, τις καθιστά πιθανούς βιοδείκτες για την πρόβλεψη της αποτελεσματικότητας του κοχλιακού εμφυτεύματος μέσω της αξιολόγησης της γλωσσικής επίδοσης μετεγχειρητικά. Πιο ειδικά, η έρευνά τους βασίστηκε σε 23 νήπια (Μ.Ο. χρονολογικής ηλικίας: 20 μήνες) με εκ γενετής νευροαισθητηριακή βαρηκοΐα (SNHL), τα οποία σύγκριναν με 21 νήπια φυσιολογικής ακοής (Μ.Ο. χρονολογικής ηλικίας: 12 μήνες). Αφού έλαβαν νευροαπεικονιστικά δεδομένα προεγχειρητικά από το σύνολο του δείγματος, προχώρησαν στην αξιολόγηση των γλωσσικών ικανοτήτων των νηπίων μετά την τοποθέτηση των κοχλιακών εμφυτευμάτων. Απέδειξαν την ύπαρξη θετικής συσχέτισης μεταξύ της ενεργοποίησης συγκεκριμένων περιοχών του εγκεφαλικού φλοιού με τις γλωσσικές επιδόσεις των συμμετεχόντων δύο χρόνια μετά την τοποθέτηση του εμφυτεύματος. Η ενεργοποίηση της άνω κροταφικής έλικας, αλλά και περιοχών της παρεγκεφαλίδας αποδείχθηκαν πως έχουν διακριτική λειτουργία μεταξύ των αποτελεσματικών και μη κοχλιακών εμφυτεύσεων, βασιζόμενοι στην γλωσσική επίδοση των συμμετεχόντων. Πρόσφατα μάλιστα ερευνητικά δεδομένα συνηγορούν για τον ρόλο της παρεγκεφαλίδας τόσο κατά την αντίληψη[35], όσο και κατά τη παραγωγή της ομιλίας[36].

Συμπεράσματα και προοπτικές

Με στόχο την αύξηση της αποτελεσματικότητας των κοχλιακών εμφυτευμάτων σε παιδιά πολύ μικρής χρονολογικής ηλικίας είναι σκόπιμη η σωστή επιλογή του μοντέλου επικοινωνίας. Εξαιτίας των προαναφερόμενων ιδιαιτεροτήτων στην γλωσσική ανάπτυξη των παιδιών αυτών, η υιοθέτηση ενός ακουστικο-προφορικού μοντέλου εκπαίδευσης που θα παρέχει όλα εκείνα τα ερεθίσματα που είναι αναγκαία για την ακουστική εκπαίδευση των παιδιών αυτών πρέπει να είναι πρώτιστος στόχος. Μια εκπαιδευτική διαδικασία που είναι στοχευμένη στην λήψη ακουστικών ερεθισμάτων αποτελεί μια καλή πρακτική θέση.

Σημαντική παράμετρος για τις μελλοντικές ερευνητικές διαδικασίες θα πρέπει να αποτελεί η ταύτιση της ακουστικής εμπειρίας των ληπτών κοχλιακών εμφυτευμάτων, με την χρονολογική ηλικία των νηπίων φυσιολογικής ακοής[27]. Η εκμετάλλευση στο έπακρο των δυνατοτήτων που παρέχουν τα συνεχώς βελτιούμενα κοχλιακά εμφυτεύματα, πρέπει να αποτελεί τον βασικό κλινικό στόχο του Λογοπαθολόγου.

Βιβλιογραφία

1. Chin SB, Svirsky MA. (2006). Speech production by people with cochlear implants. In: Waltzman SB, Roland JT, editors. Cochlear Implants. New York: Thieme Medical; pp. 167–174.
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Identifying infants with hearing loss - United States, 1999-2007. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 59(8): 220-223.
   Vohr B. Overview: infants and children with hearing loss—part I. Ment Retard Dev Disabil Res Rev. 2003;9:62–64.
3. National Institutes of Health. Publication No. 11-4798, Statistics Partial Update, August, 2014. http://www.nidcd.nih.gov.
4. Houston, D., Beer, J., Bergeson, T., Chin, S., Pisoni, D. & Miyamoto, R. (2012). The ear is connected to the Brain: Some new directions in the study of children with cochlear implants at Indiana University. J Am Acad Audiol, 23:446-463.
5. Valencia, D., Rimell, F., Friedman, B., Oblander, M., & Helmbrecht, J. (2008). Cochlear implantation in infants less than 12 months of age. Int J of Pediatric Otorhinolaryngology, 72:767-773.
6. Yoshinaga-Itano, C. (2014). Principles and guidelines for early intervention after confirmation that a child is deaf or hard of hearing. J Deaf Stud. Deaf Educ. 19:143-175.
7. Colletti, V., Carner, M., Miorelli, V., Guida, M., Colletti, L., & Fiorino, F. (2005). Cochlear implantation at under 12 months: Report on 10 patients. The Laryngoscope, 115:445-449.
8. Niparko, J.K., Tobey, E.A, Thal, D.J., Eisenberg, L.S., Wang, N.Y., & Quittner, et al. (2010). Spoken language development in children following cochlear implantantion. JAMA 303:1498-1506.
9. Parisier, S., Chute, P., Popp, A., & Suh, G. (2001). Outcome analysis of cochlear implant reimplantation in children. The Laryngoscope, 111:26-32.
10. Tan, L., Holland, S., Deshpande, A., Chen, Ye., Choo, D., & Lu, L. (2015). A semi-supervised Support Vector Machine model for predicting the language outcomes following cochlear implantation based on pre-implant brain fMRI imaging. Brain and Behavior, 5(12):1-25.
11. Svirsky, M.A., Teoh, S.W., & Neuburger. (2004). Development of language and speech perception in congenitally, profoundly deaf children as a function of age at cochlear implantation. Audiol. Neurootol. 9:224-233.
12. Nikolopoulos, T.P., O'Donoghue, G.M., & Archbold, S. (1999). Age at implantation: its importance in pediatric cochlear implantation. Laryngoscope 109:595-599.
13. Connor, C.M., Craig, H.K., Raudenbush, S.W., Heavner, K., & Zwolan, T. (2006). The age at which young deaf children receive cochlear implants and their vocabulary and speech-production growth: is there an added value for early implantation? Ear Hear, 27:628-644.
14. Lenden, J., & Flipsen, P. (2007). Prosody and voice characteristics of children with cochlear implants. Journal of Communication Disorders, 40(1):66-81.
15. Kirk, K.I., Miyamoto, R.T., Lento, C.L., Ying, E., O'Neil, T., & Fears, B. (2002). Effects of age at implantation in young children. Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 189:69-73.
16. Sarant, J.Z., Blamey, P.J., Dowell, R.C., Clark, G.M., & Gibson, P. (2001). Variation in speech perception scores among children with cochlear implants. Ear Hear. 22:18-28.
17. De Boysson-Bardies, B. (1999). How language comes to children. Cambridge: MIT Press.
18. Koopmans-van Beinum, F., & van der Stelt, J. (1998). Early speech development in children acquiring Dutch: Mastering general basic elements. In Gillis, S. & De Houwer, A.

eds. The acquisition of Dutch. Amsterdam: Benjamins. 101-162.

19. Govaerts, P.J., De Beukelaer, C., Daemers, K., De Ceulaer, G., Yperman, M., Somers, T., Schatteman, I., & Offeciers, F.E. (2002). Outcome of cochlear implantation at different ages from 0 to 6 years. Otology & Neurotology 23(6):885-890.

20. Waltzman, S., & Cohen, N. (2005). Cochlear implantation in children younger than 2 years old. American Journal of Otology, 19:158-162.

21. Geers, A.E., Nicholas, J.G., & Sedey, A.L. (2003). Language skills of children with early cochlear implantation. Ear and Hearing, 24(1):46S-58S.

22. Svirsky, M. (2005). Language learning declines after second year of life, Published online at: news@nature.com.

23. Hammes, D.M., Novak, M.A., Rotz, L.A., Willis, M., Edmondson, D.M., & Thomas, J.F. (2002). Early identification and cochlear implantation: critical factors for spoken language development. Annals, of Otology, Rhinology & Laryngology, 189:74-78.

24. Coene, M., Schauwers, K., Gillis, S., Rooryck, J., & Govaerts, P. (2011). Effects of biological constraints and experience on native language development: evidence from deaf children with cochlear implants. Language and Cognitive Processes, 26(8):1083-1101.

25. Binos, P., & Okalidou, A. (2015). Canonical Babbling: A precursor to speech for young cochlear implant recipients. Hellenic J of Medicine, 105:38-42.

26. Oller K, Eilers R, Neal R, Schwartz H. (1999). Precursors to speech in infancy: the prediction of speech and language disorders. Journal of Communication Disorders, 32: 223-245.

27. Gillis, S., Schauwers, K., & Govaerts, P. (2002). Babbling milestones and beyond: Early speech development in CI children. Antwerp papers in Linguistics, 2(1):23-39.

28. Ertmer, D., Young, N., & Nathani, S. (2007). Profiles of vocal development in young cochlear implant recipients. Journal of Speech, Language and Hearing Research, 50(2):393-407.

29. Ertmer, D., & Jung, J. (2011). Prelinguistic development in young cochlear implant recipients and typically developing infants: Year 1 of robust hearing experience. Journal of Deaf Studies and Deaf Education, 17(1):116-132.

30. Duffy, F.H., Eksioglu, Y.Z., Rotenberg, A., Madsen, J.R., Shankardass, A., & Als, H. (2013). The frequency modulated auditory evoked response (FMAER), a technical advance for study of childhood language disorders: cortical source localization and selected case studies. BCM Neuro. 13:12.

31. Wernicke, C. (1874). Der aphasische Symptomencomplex.

32. Vannest, J.J., Karunanayaka, P.R., Altaye, M., Schmithorst, V.J., Plante, E.M., Eaton, K.J. et al. (2009). Comparison of fMRI data from passive listening and active-response story processing tasks in children. J. Magn. Reson. Imaging, 29:971-976.

33. Holland, S.K., Vannest, J., Mecoli, M., Jacola, L.M., Tillema, J.M., & Karunanayaka, P.R., et al. (2007). Functional MRI of language lateralization during development in children. Int. J. Audiol. 46:533-551.

34. Jamison, H.L., Watkins, K.E., Bishop, D.V., & Matthews, P.M. (2006). Hemispheric specialization for processing auditory nonspeech stimuli. Cereb. Cortex, 16:1266-1275.

35. Eckert, M.A., Leonard, C.M., Richards, T.L., Aylward, E.H., Thomson, J., & Berninger, V.W. (2003). Anatomical correlates of dyslexia frontal and cerebellar findings. Brain, 126:482-494.

36. Papathanassiou, D., Etard, O., Mellet, E., Zago, L., Mazoyer, B., & Tzourio-Mazoyer, N. (2000). A common language network for comprehension and production: a contribution to the definition of language epicenters with PET. NeuroImage. 11:347-357.

Γονίδια και καρδιαγγειακή νόσος. Ο ρόλος των γονιδίων FTO, MC4R, ACE

Αρετή Ζορμπά

Αρετή Ζορμπά, Ιατρός, Υποψήφια Διδάκτορας
Καλή Μακέδου, Λέκτορας Ιατρικής Βιοχημείας ΑΠΘ
Αναγνώστης Αργυρίου, Βιολόγος Ερευνητής Β', Ινστιτούτο Εφαρμοσμένων Βιοεπιστημών, ΕΚΕΤΑ

Υπεύθυνος επικοινωνίας:
Αρετή Ζορμπά
Τηλ: 6934221771
E-mail: aezormpa@gmail.com

Περίληψη

Η καρδιαγγειακή νόσος αποτελεί την κυριότερη αιτία αυξημένης νοσηρότητας και θνησιμότητας παγκοσμίως. Πολλοί από τους παράγοντες κινδύνου που έχουν αναγνωριστεί, έχουν γενετική προδιάθεση. Φαίνεται ότι για την καρδιαγγειακή νόσο δεν ευθύνεται ένα μόνο γονίδιο, αλλά πρέπει να υπάρχει συνεργική δράση διαφόρων γονιδίων. Πολυμορφισμοί των γονιδίων FTO και MC4R έχουν συσχετιστεί με την δημιουργία γονοτύπων επιδεκτικών στην παχυσαρκία, ενώ ο ρόλος του ACE δεν περιορίζεται μόνο στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης. Η συσχέτιση των γονιδίων αυτών με την καρδιαγγειακή νόσο είναι υπό διερεύνηση.

Λέξεις κλειδιά: καρδιαγγειακή νόσος, FTO, MC4R, ACE

Genes and Cardiovascular Disease. The role of the genes FTO, MC4R, ACE

Areti Zorba, MD, Ph.D. Candidate
Kali Makedou, MD, Lecturer of Medical Biochemistry, Aristotle University of Thessaloniki, Greece
Anagnostis Argiriou, Ph.D.Senior Scientist Institute of Applied Biosciences
Centre for Research and Technology Hellas"Hippokration" General Hospital, Athens, Greece

© 2016

Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση 109: 31-35
Hellenic Journal of Medicine 109: 31-35

Summary

Cardiovascular disease is the leading cause of increased morbidity and mortality worldwide. Many of the identified risk factors have genetic predisposition. It appears that cardiovascular disease is not a matter of a single gene but rather the synergistic action of various genes is responsible. Polymorphisms of FTO and MC4R genes have been associated with the development of genotypes susceptible to obesity, whereas the role of the ACE is not limited to the blood pressure regulation. The correlation of these genes with cardiovascular disease has been postulated.

Keywords: cardiovascular disease, FTO, MC4R, ACE

Εισαγωγή

Η καρδιαγγειακή νόσος (ΚΑΝ) αποτελεί την κύρια αιτία αυξημένης νοσηρότητας και θνησιμότητας παγκοσμίως, με τη συχνότητά της να αυξάνεται στον αναπτυσσόμενο κόσμο. Υπολογίζεται ότι 17,5 εκατομμύρια άνθρωποι πέθαναν από καρδιαγγειακά νοσήματα το 2012, αντιπροσωπεύοντας περίπου το 31% όλων των θανάτων παγκοσμίως. Περισσότερα δε από τα τρία τέταρτα αυτών των θανάτων συμβαίνουν στις χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος[1] . Στη χώρα μας, σύμφωνα με έκθεση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (Π.Ο.Υ.) του 2014, σε ένα σύνολο περίπου 110.000 θανάτων, τα ΚΑΝ αντιστοιχούν στο 48% των θανάτων από κάθε αίτιο και στα δύο φύλα[2].

Πολλοί παράγοντες κινδύνου της καρδιαγγειακής νόσου έχουν αναγνωριστεί τα τελευταία χρόνια. Ευρέως διαδεδομένο είναι πλέον το Heart SCORE, που προβλέπει, βάση γνωστών παραγόντων κινδύνου, τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου σε χρονικό διάστημα 5-10 χρόνων. Είναι σημαντικό όμως να σημειώσουμε ότι πολλοί από αυτούς τους παράγοντες έχουν γενετική αιτιολογία. Άλλωστε, έχουν ήδη περιγραφεί αρκετές γενετικές συσχετίσεις για την υπέρταση, την παχυσαρκία, την υπερχοληστερολαιμία και το σακχαρώδη διαβήτη[3]. Δικαιολογημένα, επομένως, πλέον στο επίκεντρο της προσοχής βρίσκεται η κατανόηση της γενετικής βάσης της καρδιαγγειακής νόσου και η παραγωγή μοντέλων κινδύνου (risk models) που προβλέπουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο βάση των γενετικών πληροφοριών και τον συσχετισμό τους με εξωγενείς παράγοντες όπως ο τρόπος ζωής και οι διαιτητικές συνήθειες.

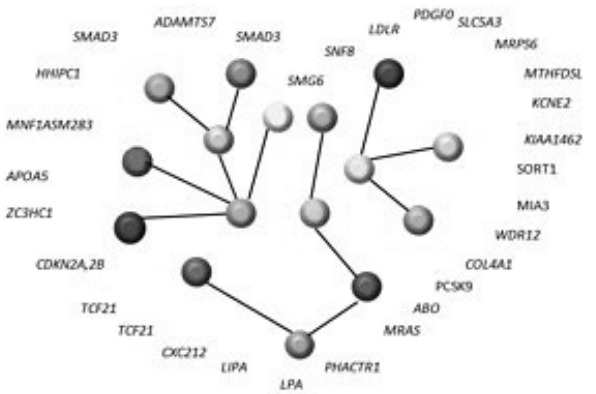
Το 1990 το οικογενειακό ιστορικό αναγνωρίστηκε ως κύριος και ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για τη νόσο των στεφανιαίων αγγείων. Η επίδραση, μάλιστα, του θετικού ιστορικού στην ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου θεωρήθηκε εξίσου ισχυρή με την παρουσία συστολικής πίεσης ή δυσλιπιδαιμίας[4]. Την ίδια χρονιά, ταυτοποιήθηκαν ορισμένα αλληλόμορφα γονιδίων που βρέθηκαν να συνδέονται με την καρδιαγγειακή νόσο[5]. Ωστόσο, δεν έχουν ακόμη αποσαφηνιστεί όλα τα υπεύθυνα γονίδια για την καρδιαγγειακή νόσο. Αν και έως σήμερα, περισσότεροι από 100 διαφορετικοί καρδιαγγειακοί τόποι έχουν περιγραφεί στο ανθρώπινο γονιδίωμα[3], οι επιπτώσεις, των περισσοτέρων από αυτούς, είναι ακόμη άγνωστες, καθώς οι περισσότερες μελέτες έχουν καταλήξει μόνον σε συσχετίσεις[3] (Πίνακας 1).

Σύμφωνα με τα μέχρι σήμερα δεδομένα, φαίνεται ότι για την καρδιαγγειακή νόσο δεν ευθύνεται ένα μόνο γονίδιο, αλλά πρέπει να υπάρχει συνεργική δράση διαφόρων γονιδίων[8] (Εικόνα 1). Για την γονιδιακή διερεύνηση της καρδιαγγειακής νόσου οι γενετιστές χρησιμοποιούν τις μελέτες συσχέτισης του γονιδιώματος (genome-wide association studies) και εστιάζουν την προσοχή τους στην ανίχνευση πολυμορφισμών μεμονωμένων νουκλεοτιδίων (SNPs). Τα SNPs είναι μεμονωμένες αλλαγές βάσεως στο γονιδίωμα ενός ατόμου. Ο εκτιμώμενος σχετικός κίνδυνος που συνδέεται με αυτά είναι πολύ μικρός, καθώς κάθε SNP αυξάνει μεταξύ 1.0-1.2 φορές τον κίνδυνο ανάπτυξης της σχετιζόμενης νόσου. Ως εκ τούτου, ένα άτομο, θα πρέ-

ΓΟΝΙΔΙΑΚΗ ΘΕΣΗ	ΠΟΛΥΜΟ-ΡΦΙΣΜΟΣ	ΥΠΟΨΗΦΙΟ ΓΟΝΙΔΙΟ	ΠΙΘΑΝΟΣ ΠΑΘΟΓΕΝΕΤΙΚΟΣ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΦΟΡΑ
9p21.3	rs10757274	ANRIL	Αυξάνεται ο πολ/σμός των λείων μυϊκών κυττάρων	6
6q25.3	rs3789220	LPA	Αυξάνονται τα επίπεδα της λιποπρωτεΐνης (α)	7
6q26	rs10455872	LPA	Αυξάνονται τα επίπεδα της λιποπρωτεΐνης (α)	7

Πίνακας 1: Οι ισχυρότερα συσχετιζόμενες γονιδιακές θέσεις με την καρδιαγγειακή νόσο

πει να έχει δεκάδες ή ακόμη και εκατοντάδες SNPs κινδύνου για να διπλασιαστεί ή να τριπλασιαστεί ο κίνδυνος εμφάνισης μιας πολυπαραγοντικής ασθένειας, όπως η καρδιαγγειακή νόσος[8]. Η συσχέτιση ενός μεγάλου αριθμού υποψήφιων SNPs θα δώσει ουσιώδη συμπεράσματα για κλινική εφαρμογή στο μέλλον



Εικόνα 1: Απεικόνιση της συνεργικής δράσης των γονιδίων στην καρδιαγγειακή νόσο. Γονίδια που σχετίζονται με τον κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου

Τα προγράμματα «Encyclopedia of DNA Elements (ENCODE) project» και «1.000 Genomes Project» αποτελούν δύο εγχειρήματα που ήδη έχουν αρχίσει να δίνουν τα πρώτα αποτελέσματα στην αποκωδικοποίηση των γονιδίων[9,10]. Το πρόγραμμα «ENCODE» ξεκίνησε το 2003 από το National Human Genome Research Institute των ΗΠΑ με σκοπό την αποσαφήνιση της οργάνωσης και της ρύθμισης των γονιδίων, καθώς και τον εντοπισμό γονιδιακών παραλλαγών που σχετίζονται με ασθένειες[9]. Το πρόγραμμα «1.000 Genomes» που ξεκίνησε το 2008 και ολοκληρώθηκε πριν λίγους μήνες, είχε ως σκοπό την κατηγοριοποίηση των παραλλαγών του ανθρώπινου γονιδιώματος μεταξύ των διαφόρων εθνικοτήτων[10].

Η συμβολή των επιγενετικών μηχανισμών είναι επίσης κρίσιμη για την κατανόηση της γενετικής προδιάθεσης της καρδιαγγειακής νόσου[11]. Η επιγενετική εξηγεί γιατί τα άτομα με παρόμοιο γενετικό υπόβαθρο και παράγοντες κινδύνου για μια συγκεκριμένη ασθένεια μπορεί να έχουν διαφορετική κλινική εκδήλωση και απάντηση στη θεραπεία. Αναφέρεται σε κληρονομήσιμες αλλαγές στην γονιδιακή έκφραση που δεν απαιτούν αλλαγές στην αλληλουχία του DNA. Οι τρεις κύριοι επιγενετικοί μηχανισμοί είναι η μεθυλίωση του DNA, οι τροποποιήσεις των ιστονών και η ύπαρξη των μη κωδικών RNA, όπως τα μικρο-RNAs (miRNAs). Ένας χάρτης μεθυλίωσης του DNA στην αθηροσκλήρωση αποκάλυψε διαφορετικά μεθυλιωμένους χρωμοσωμικούς τόπους επικεντρωμένους σε περιοχές πλούσιες σε επαναλήψεις του δινουκλεοτιδίου CG τις λεγόμενες CpGs νήσους (CpGs islands), που σχετίζονται με την έναρξη της αθηροσκλήρωσης καθώς και με την ομαλή λειτουργία των ενδοθηλιακών και λείων μυϊκών κυττάρων. Στις αθηρωματικές βλάβες παρατηρήθηκε αύξηση της μεθυλίωσης του DNA, κάτι που επισημαίνει την ανάγκη ανάπτυξης παραγόντων που στοχεύουν στην απομεθυλίωση του DNA σε συγκεκριμένους χρωμοσωμικούς τόπους των εμπλεκόμενων ιστών και κυττάρων, για θεραπευτικούς σκοπούς ή αποφυγής της μεθυλίωσης τους για την πρόληψη[12]. Είναι ενδιαφέρον, ότι μερικά στοιχεία της διατροφής, όπως οι πολυφαινόλες, το κακάο και το φολικό οξύ, μπορούν να ρυθμίσουν ευεργετικά το επίπεδο μεθυλίωσης του DNA, ενώ οι στατίνες μπορούν να βοη-

θήσουν στην πρόληψη των ΚΑΝ μέσω τροποποιήσεων στις ιστόνες[11].

Γονίδιο FTO

Στη σύγχρονη βιβλιογραφία υπάρχουν αρκετές μελέτες που διερευνούν τη συσχέτιση διαφόρων γονιδίων με την καρδιαγγειακή νόσο και με τους παράγοντες κινδύνου. Η πιο πρόσφατη αναζήτηση υποδεικνύει το γονίδιο που σχετίζεται με το λιπώδη ιστό και την παχυσαρκία (Fat mass and obesity- associated gene, FTO). Το γονίδιο FTO αναγνωρίστηκε το 2007 ως ένα γονίδιο που σχετίζεται με την παχυσαρκία και συγκεκριμένα ο γονότυπος ΑΑ του μονονουκλεοτιδικού πολυμορφισμού rs9939609 (T→A), συνδέεται με υψηλό Δείκτη Μάζας Σωματος (ΔΜΣ) και αναγνωρίστηκε ως ένας ανεξάρτητος παράγοντας από τους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου για αθηροσκλήρωση[13]. Η σχέση αυτή έχει επανειλημμένα επιβεβαιωθεί σε παιδιά και εφήβους. Οι Ευρωπαίοι ομοζυγώτες για το αλληλόμορφο κινδύνου rs9939609(A), ζυγίζουν περίπου 3 κιλά περισσότερο από τους ομοζυγώτες που φέρουν το αλληλόμορφο T. Η διαφορά, αυτή, αντιστοιχεί σε 0,36 kg/m2 υψηλότερο ΔΜΣ για κάθε αλληλόμορφο κινδύνου[14] και περίπου το 43% του πληθυσμού φέρει ένα αλληλόμορφο κινδύνου, ενώ το 20% φέρει και τα δύο. Δεν αποτελεί επομένως έκπληξη το γεγονός ότι το γονίδιο FTO έχει σχετιστεί με την καρδιαγγειακή νόσο, αφού η παχυσαρκία αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για αυτήν. Επιπλέον, η FTO πρωτεΐνη αποτελεί μία απομεθυλάση νουκλεϊκών οξέων με τη διαδικασία της οξειδωτικής απομεθυλίωσης, αντιστρέφοντας τις βλάβες του DNA και του RNA που οφείλονται σε αλκυλίωση[15]. Σύμφωνα με αποτελέσματα μελέτης, αποδείχθηκε ότι κύτταρα ομόζυγα για το αλληλόμορφο κινδύνου (rs9939609, AA) παρουσιάζουν αυξημένη έκφραση του FTO και μειωμένη μεθυλίωση του mRNA της γκρελίνης, έχοντας ως επακόλουθο την αύξηση των επιπέδων του mRNA και της πρωτεΐνης της γκρελίνης[16]. Ενδεχομένως η FTO πρωτεΐνη να αποτελεί ένα νέο μηχανισμό επιγενετικού ελέγχου της πρωτεϊνικής έκφρασης.

Γονίδιο MC4R

Σε αρκετές μελέτες η επίδραση του γονίδιου FTO στο σωματικό βάρος διερευνήθηκε παράλληλα με το γονίδιο για τον υποδοχέα 4 της μελανοκορτίνης (Melanocortin-4 Receptor, MC4R), το δεύτερο σε βαθμό σημαντικότητας γονίδιο που σχετίστηκε με την παχυσαρκία. Συγκεκριμένα, η ταυτόχρονη μελέτη των μονονουκλεοτιδικών πολυμορφισμών rs9939609(T→A) του FTO και rs17782313(T→C) του MC4R έδειξε ότι τα αλληλόμορφα κινδύνου εμφανίζουν συνεργική δράση στην εμφάνιση του παχύσαρκου φαινοτύπου[17,18]. Πιθανό θα μπορούσε η συνεργική δράση των αλληλόμορφων κινδύνου να σχετιστεί επίσης με την αρτηριακή πίεση, τον κίνδυνο υπέρτασης και, κατ' επέκταση, την πιθανότητα καρδιαγγειακού επεισοδίου. Σε αντίστοιχη μελέτη παρόλο που δεν επιβεβαιώθηκε ο ισχυρισμός αυτός, φάνηκε ότι μόνο ο πολυμορφισμός rs9939609(T→A) σχετίζεται με την αρτηριακή πίεση, μέσω του αυξημένου ΔΜΣ[19].Η βασική λειτουργία του MC4R έγκειται στη ρύθμιση της κατανάλωσης της τροφής μέσω ενός ανορεξιογόνου σήματος, που προέρχεται από τον αγωνιστή της, τον α-MSH (α-Melanocyte-stimulating hormone) και ενός ορεξιογόνου σήματος, από τον ανταγωνιστή της, την AGRP (Agouti-related protein).

Γονίδιο ACE

Νεότερα δεδομένα από πειράματα σε αρουραίους δείχνουν ότι θεραπεία με αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (Angiotensin-converting enzyme, ACE) οδηγεί σε απώλεια βάρους σώματος, χωρίς να συμμετέχει το μονοπάτι του MC4R στον υποθάλαμο[20]. Το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης έχει αναγνωριστεί από παλαιότερα ως σημαντικός παράγοντας στην ρύθμιση του ενεργειακού ισοζυγίου και της ομοιόστασης της γλυκόζης, ενώ η αναστολή του ACE προσδίδει ένα φαινότυπο μειωμένου σωματικού βάρους, με αυξημένη ανοχή στη γλυκόζη[20]. Η έκφραση του ACE φαίνεται να συνδέεται με τον πολυμορφισμό I/D, που συνίσταται στην απουσία (Deletion, D) ή την παρουσία (Insertion, I) μιας επαναλαμβανόμενης Alu αλληλουχίας βάσεων μήκους 287 bp. Η παρουσία της αλληλουχίας φαίνεται να μειώνει την έκφραση του ACE. Έτσι οι DD ομοζυγώτες και οι ID ετεροζυγώτες παρουσιάζουν κατά 65% και 31%, αντίστοιχα, μεγαλύτερη έκφραση από ό,τι οι II ACE ομοζυγώτες[21]. Μελέτες αναγνώρισαν τον πολυμορφισμό I/D, ως παράγοντα κινδύνου της καρδιαγγειακής νόσου[22].

Η παρουσία του D αλληλόμορφου, και ιδιαίτε-

ρα ο DD γονότυπος, αυξάνει τον κίνδυνο αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου[22] και εμφανίζεται με αυξημένη συχνότητα επί θετικού οικογενειακού ιστορικού καρδιαγγειακής νόσου[23].

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Δεδομένα από μελέτες δείχνουν ότι οι περισσότεροι παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου είναι πολυγονιδιακοί και ότι σε μεγάλο ποσοστό επηρεάζονται από περιβαλλοντικούς παράγοντες. Η πρόκληση, πλέον, συνίσταται όχι απλά στον προσδιορισμό των υπεύθυνων γονιδίων αλλά και στη διασύνδεσή τους σε βιολογικά μονοπάτια. Τα βιολογικά μονοπάτια, και όχι μεμονωμένα γονίδια, φαίνεται να είναι σημαντικά για την καρδιαγγειακή νόσο, και έτσι όλα τα γονίδια της οδού γίνονται πιθανοί στόχοι για παρέμβαση και περαιτέρω βιοχημική και γενετική μελέτη[24]. Η μελλοντική έρευνα αναμένεται να αποσαφηνίσει τη συνεργασία των πολλαπλών και τροποποιήσιμων παραγόντων στη δημιουργία παθολογικών καταστάσεων. Η γονιδιακή ταυτότητα εξατομικευμένα θα αξιολογήσει την επικινδυνότητα αλλά και την πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων.

Βιβλιογραφία

1. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs). World Heal Organ. 2015:Fact sheet N°317. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/.
2. World Health Organization. Noncommunicable Diseases (NCD) Country Profiles. World Heal Organ. 2014. http://www.who.int/nmh/countries/grc_en.pdf?ua=1.
3. O'Donnell CJ, Nabel EG. Genomics of cardiovascular disease. N Engl J Med. 2011;365(22):2098-2109. doi:10.1056/NEJMra1105239.
4. WHO | Risk factors. World Heal Organ. http://www.who.int/topics/risk_factors/en/.
5. Geisterfer-Lowrance AA, Kass S, Tanigawa G, et al. A molecular basis for familial hypertrophic cardiomyopathy: a beta cardiac myosin heavy chain gene missense mutation. Cell. 1990;62(5):999-1006. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1975517. Accessed January 9, 2016.
6. McPherson R, Pertsemlidis A, Kavaslar N, et al. A common allele on chromosome 9 associated with coronary heart disease. Science. 2007;316(5830):1488-1491. doi:10.1126/science.1142447.
7. Clarke R, Peden JF, Hopewell JC, et al. Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease. N Engl J Med. 2009;361(26):2518-2528. doi:10.1056/NEJMoa0902604.
8. Kraft P, Hunter DJ. Genetic risk prediction--are we there yet? N Engl J Med. 2009;360(17):1701-1703. doi:10.1056/NEJMp0810107.
9. Bernstein BE, Birney E, Dunham I, Green ED, Gunter C, Snyder M. An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome. Nature. 2012;489(7414):57-74. doi:10.1038/nature11247.
10. Auton A, Abecasis GR, Altshuler DM, et al. A global reference for human genetic variation. Nature. 2015;526(7571):68-74. doi:10.1038/nature15393.
11. Schiano C, Vietri MT, Grimaldi V, Picascia A, Pascale MR De, Napoli C. Epigenetic-related therapeutic challenges in cardiovascular disease. Trends Pharmacol Sci. 2015;36(4):226-235. doi:10.1016/j.tips.2015.02.005.
12. Zaina S, Heyn H, Carmona FJ, et al. DNA methylation map of human atherosclerosis. Circ Cardiovasc Genet. 2014;7(5):692-700. doi:10.1161/CIRCGENETICS.113.000441.
13. Äijälä M, Ronkainen J, Huusko T, et al. The fat mass and obesity-associated (FTO) gene variant rs9939609 predicts long-term incidence of cardiovascular disease and related death independent of the traditional risk factors. Ann Med. 2015;47(8):655-663.doi:10.3109/07853890.2015.1091088.
14. Xia Q, Grant SFA. The genetics of human obesity. Ann N Y Acad Sci. 2013;1281:178-190. doi:10.1111/nyas.12020.
15. Trewick SC, Henshaw TF, Hausinger RP, Lindahl T, Sedgwick B. Oxidative demethylation by Escherichia coli AlkB directly reverts DNA base damage. Nature. 2002;419(6903):174-178. doi:10.1038/nature00908.
16. Karra E, O'Daly OG, Choudhury AI, et al. A link between FTO, ghrelin, and impaired brain food-cue responsivity. J Clin Invest. 2013;123(8):3539-3551. doi:10.1172/JCI44403.
17. Lazopoulou N, Gkioka E, Ntalla I, et al. The combined effect of MC4R and FTO risk alleles on childhood obesity in Greece. Hormones (Athens). 14(1):126-133. doi:10.14310/horm.2002.1524.
18. Huang W, Sun Y, Sun J. Combined effects of FTO rs9939609 and MC4R rs17782313 on obesity and BMI in Chinese Han populations. Endocrine. 2011;39(1):69-74. doi:10.1007/s12020-010-9413-6.
19. Timpson NJ, Harbord R, Davey Smith G, Zacho J, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Does greater adiposity increase blood pressure and hypertension risk?: Mendelian randomization using the FTO/MC4R genotype. Hypertension. 2009;54(1):84-90. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.130005.
20. Mul JD, Seeley RJ, Woods SC, Begg DP. Angiotensin-converting enzyme inhibition reduces food intake and weight gain and improves glucose tolerance in melanocortin-4 receptor deficient female rats. Physiol Behav. 2013;121:43-48. doi:10.1016/j.physbeh.2013.01.013.
21. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. J Clin Invest. 1990;86(4):1343-1346. doi:10.1172/JCI114844.
22. Yuan H, Wang X, Xia Q, Ge P, Wang X, Cao X. Angiotensin converting enzyme (I/D) gene polymorphism contributes to ischemic stroke risk in Caucasian individuals: A meta-analysis based on 22 case-control studies. Int J Neurosci. 2015:1-24. doi:10.3109/00207454.2015.1036421.
23. Yý Lmaz Çiftdoð An D. ACE I/D Gene Polymorphism in Children with Family History of Premature Coronary Disease. Arq Bras Cardiol. 2014;103(5):440-442. http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4262106&tool=pmcentrez&rendertype=abstract. Accessed January 10, 2016.
24. Lusis AJ. Cardiovascular disease genes come together. Atherosclerosis. 2015;242(2):630-631. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.06.024.

Παραοξονάση 2 και Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2

Τσούτσας Γεώργιος

Τσούτσας Γεώργιος[1], Σαββόπουλος Χρήστος[1], Χατζηδήρογλου Αναστάσιος[1], Μούσλεχ Ζαδάλλα1, Χατζητόλιος Απόστολος[1]

1. Ά Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ., Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ Θεσσαλονίκης

Υπεύθυνος επικοινωνίας: Απόστολος Ι. Χατζητόλιος
Καθηγητής Παθολογίας, Διευθυντής Α΄ Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ ,
Στίλπωνος Κυριακίδη 1, 54636, Θεσσαλονίκη
Τηλ.: 2310994770, 2310993480 ,6937017432
Fax: 2310994773, 2310994918
email: axatzito@med.auth.gr

Περίληψη

Η παραοξονάση-2 (PON-2) είναι ένζυμο που προστατεύει έναντι της αθηροσκλήρωσης αποτρέποντας την οξείδωση λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (LDL), αντιστρέφοντας την οξείδωση της ήπιας οξειδωμένης LDL και αυξάνοντας την εκροή της χοληστερόλης. Υπάρχουν δυο πολυμορφισμοί του γονιδίου της PON-2 που φαίνεται να συνδέονται με πολλές παθοφυσιολογικές καταστάσεις (σακχαρώδης διαβήτης, καρδιαγγειακή νόσος, νόσος Alzheimer και αμυοτροφική πλευρική σκλήρυνση). Η PON-2 υφίσταται μεταβολές στην ενεργότητά της, στους ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη, είτε λόγω των αντιδιαβητικών δισκίων είτε λόγω του οξειδωτικού στρες κατά την πρόοδο της νόσου. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να εξασθενεί η δράση του ενζύμου και να επιτείνονται οι αγγειακές επιπλοκές της νόσου. Στην παρούσα ανασκόπηση θα παρουσιασθεί η PON-2, η γενετική, η βιοχημεία και ο ρόλος του ενζύμου αυτού, αλλά και οι μελέτες που έχουν συνδεθεί με τη μεταβολή της ενεργότητας του ενζύμου στο ΣΔ με κατ' επέκταση επίδραση στην εξέλιξη της νόσου καθώς και στις επιπλοκές της.

Λέξεις ευρετηρίου: παραοξονάση 2, αθηροσκλήρωση, οξειδωτικό στρες, σακχαρώδης διαβήτης

© 2016

Paraoxonase 2 and Diabetes Mellitus

Tsoutsas G[1], Savvopoulos C[1], Chatzidiroglou A[1] , Mouslex Z[1], Hatzitolios A[1]
1. 1st Propedeutic Department of Internal Medicine, AHEPA University Hospital

Summary

The paraoxonase-2 (PON-2) is an enzyme that protects against atherosclerosis by preventing oxidation of low density lipoproteins (LDL), reversing the mild oxidation of LDL and increasing the efflux of cholesterol. There are two polymorphisms of the gene of PON-2 seems to be associated with many pathophysiological conditions (diabetes, cardiovascular disease, Alzheimer's disease and amyotrophic lateral sclerosis). The activity of PON-2 changes in patients with diabetes mellitus, either because of antidiabetic drugs or due to oxidative stress during the progress of the disease. This results in weakening the enzyme and exacerbated vascular complications of the disease. In this review, it will be presented PON-2, genetics, biochemistry and role of the enzyme and the studies that have been linked to the change in activity of the enzyme in Diabetes Mellitus to thereby effect on progression of the disease and the complications.

Εισαγωγή

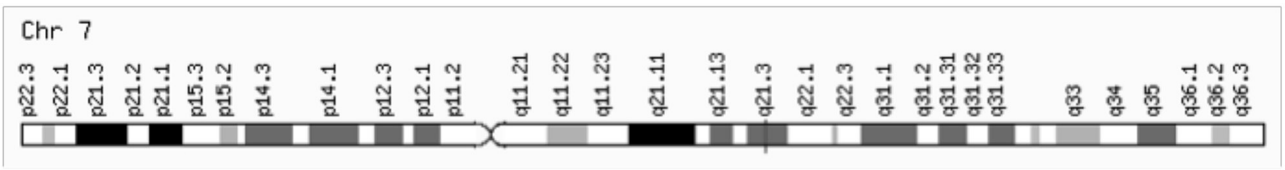
Η αθηροσκλήρωση είναι ένα σύνδρομο που επηρεάζει τις αρτηρίες, με χρόνια φλεγμονώδη διεργασία στα τοιχώματα αυτών, που προκαλείται σε μεγάλο βαθμό από τη συσσώρευση των μακροφάγων και των λευκών αιμοσφαιρίων και προωθείται από τις χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνες LDL (πρωτεΐνες του πλάσματος που μεταφέρουν τη χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια). Ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες για αθηροσκλήρωση είναι η οξειδωτική βλάβη που προκαλείται από οξειδωτικό στρες. Όλες οι κύριες κατηγορίες λιποπρωτεϊνών συμμετέχουν με κάποιο τρόπο στην φλεγμονώδη διεργασία που οδηγεί στην ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης. Τα τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών πολύ χαμηλής πυκνότητας (VLDL), και τα καταβολικά τους υπολείμματα, καθώς και η χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (LDL) είναι δυνητικά προφλεγμονώδης, ενώ η υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (HDL) είναι δυνητικά αντι-φλεγμονώδης [1]. Η LDL διεισδύει εύκολα στο αρτηριακό τοίχωμα από την ενδοθηλιακή μεμβράνη και μόλις συσσωρευθεί στο αρτηριακό τοίχωμα, υπόκειται σε μια ποικιλία από τροποποιήσεις. Η πιο γνωστή από αυτές είναι η οξείδωση, τόσο των λιπιδίων, όσο και της απολιποπρωτεΐνης Β. Η LDL υπόκειται επίσης σε συσσωμάτωση και τα φωσφολιπίδιά της υπόκεινται σε υδρόλυση από τις φωσφολιπάσες, με αποτέλεσμα τον σχηματισμό της λυσοφωσφατιδυλχολίνης [3]. Αρκετές άλλες χημικές τροποποιήσεις έχουν επίσης αναφερθεί. Το καθαρό αποτέλεσμα αυτών των μεταβολών είναι η παραγωγή μιας ποικιλίας τροποποιημένων σωματιδίων LDL, ενώ τα στοιχεία από έρευνες δείχνουν ότι αυτά τα τροποποιημένα σωματίδια είναι προφλεγμονώδη. Η τροποποιημένη LDL εμπλέκεται σε πολλές φάσεις της φλεγμονώδους διαδικασίας που οδηγεί στην ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης. Ενεργοποιεί τα ενδοθηλιακά κύτταρα για να εκφράσουν τη μονοκυτταρική χημειοτακτική πρωτεΐνη-1 (MCP-1), η οποία προσελκύει τα μονοκύτταρα από τον αυλό των αγγείων και από τον υποενδοθηλιακό χώρο, κάτι που χαρακτηρίζεται ως ένα από τα πολύ πρώιμα στάδια στη φλεγμονώδη διαδικασία που οδηγεί στην ανάπτυξη

της αθηροσκλήρωσης [2]. Οι ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2) φαίνεται ότι έχουν αυξημένο κίνδυνο για αθηροσκλήρωση λόγω του αυξημένου οξειδωτικού stress, που παρατηρείται κατά την υπεργλυκαιμία [3]. Η οικογένεια της παραοξονάσης (PON) περιλαμβάνει τις PON-1, PON-2 και PON-3. Η PON-1 είναι ένα ένζυμο που αναστέλλει την παραγωγή των υπεροξειδίων κατά την λιπιδική υπεροξείδωση της LDL. Με τον τρόπο αυτό συμβάλλει στην αντιαθηρογόνο δράση της HDL, προστατεύοντας την LDL από την οξείδωση. Η PON-3 είναι ένα ένζυμο που σχετίζεται με την HDL, έχει παρόμοια βιολογική δραστηριότητα με την PON-1 πρωτεΐνη, αλλά δεν ρυθμίζεται από οξειδωμένα λιπίδια και είναι 100 φορές λιγότερο ενεργή από την PON-1 [4]. Στην παρούσα ανασκόπηση θα παρουσιασθεί η PON-2, η γενετική, η βιοχημεία και ο ρόλος του ενζύμου αυτού, αλλά και οι μελέτες που έχουν συνδεθεί με τη μεταβολή της ενεργότητας του ενζύμου στο ΣΔ με κατ' επέκταση επίδραση στην εξέλιξη της νόσου καθώς και στις επιπλοκές της.

Παραοξονάση-2: γενετική

Το ανθρώπινο γονίδιο PON-2 βρίσκεται στο μακρύ σκέλος του χρωμοσώματος 7q21.3 (Εικόνα 1) και είναι δίπλα στα γονίδια PON-1 και PON-3, μέλη της οικογένειας της παραοξονάσης (PON). Με βάση μια φυλογενετική ανάλυση, η PON-2 είναι το παλαιότερο μέλος αυτής της γονιδιακής οικογένειας [5]. Αποτελείται από εννέα εξόνια που κωδικοποιούν μια πρωτεΐνη με 355 αμινοξέα και μοριακό βάρος περίπου 43 kDa. Το ανθρώπινο γονίδιο της έχει δύο κοινούς πολυμορφισμούς, οι οποίοι οδηγούν σε αντικαταστάσεις αμινοξέων αλανίνης (A)/γλυκίνης (G) στο κωδικόνιο 148 (A148G) και κυστεΐνης (C)/σερίνης (S) στο κωδικόνιο 311 (C311S) [6]. Μέχρι σήμερα είναι ασαφή τα δεδομένα που συνδέουν αυτούς τους δύο πολυμορφισμούς της PON-2 με πολλές παθοφυσιολογικές καταστάσεις. Μέχρι τώρα, μόνο δυο ισομορφές της με MB 40 και 43 αντίστοιχα έχουν παρατηρηθεί συχνά σε μια ποικιλία κυτταρικών τύπων μέσω ανοσοαποτύπωσης με ένα ειδικό αντι-PON-2 αντίσωμα. Αυτές οι δύο ισομορφές πιστεύεται ότι η μια είναι μη-γλυκοζυλιωμένη και η άλλη γλυκοζυλιωμένη [7].

Η PON-2 εκφράζεται ευρέως σε πολλούς διαφορετικούς ιστούς, εντοπίσθηκε για πρώτη φορά στον εγκέφαλο, το συκώτι, τους νεφρούς, και τους όρχεις [6]. Αν και αρχικές μελέτες έχουν υποστηρίξει ότι η είναι μια ενδοκυτταρική πρωτεΐνη, τα στοιχεία που λαμβάνονται μέσω ομοεστιακής μικροσκοπίας και βιοχημικής κλασματοποίησης των κυττάρων, αποκάλυψαν ότι η PON-2 βρίσκεται στον πυρήνα του ενδοπλασματικού δικτύου (ΕΔ), στα κύτταρα hy 926 [7]. Ωστόσο, η πρωτεΐνη PON-2 έχει πρόσφατα εντοπισθεί στον ανθρώπινο γαστρεντερικό σωλήνα με μείωση των επιπέδων έκφρασης από τα άνω προς τα χαμηλότερα επίπεδα της γαστρεντερικής οδού [8]. Επιπλέον, εκτός από την εντόπισή της στο ενδοπλασματικό δίκτυο, έχει παρατηρηθεί και η μεταφορά της από τις μικρολάχνες στα Caco-2 και HT-29 κύτταρα [9]. Αυτά τα αντιφατικά ευρήματα υποδηλώνουν ότι ο τύπος κυττάρου στο οποίο η PON-2 εκφράζεται μπορεί να επηρεάσει τον εντοπισμό της. Τα Caco-2 και τα HT-29 είναι ανθρώπινα κύτταρα από αδενοκαρκινώματα του κόλου, ενώ τα EA.hy 926 κύτταρα είναι ανθρώπινα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα.



Εικ. 1 Χρωμόσωμα 7q21.3 με το γονίδιο της PON-2

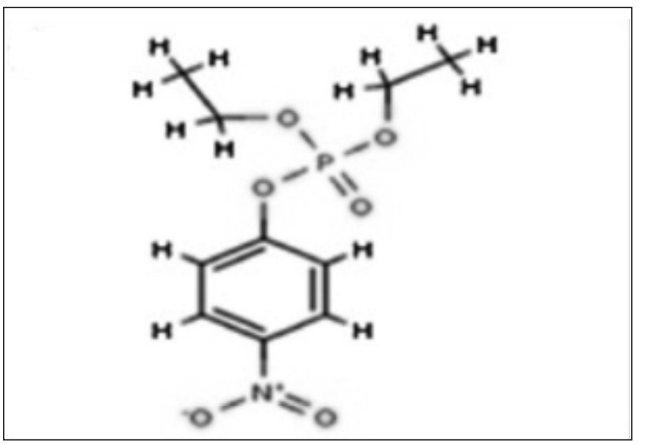
Παραοξονάση 2-βιοχημεία και ρόλος

Όσον αφορά τη δομή της (Εικόνα 2), η PON-2 όπως και η PON-1 περιέχει ένα σηματοδοτικό πεπτίδιο που κατευθύνει την πρωτεΐνη στην μεμβράνη, περιέχει έναν ανάλογο δισουλφιδικό δεσμό που συνδέει τα κατάλοιπα που βρίσκονται κοντά στο N-τελικό και C- τελικό άκρο αντίστοιχα, ενώ η σταθερότητα της και η καταλυτική της δραστικότητα εξαρτάται από το ασβέστιο. Παρόλο που στον άν-

θρωπο η PON-2 βρέθηκε κυρίως σε κύτταρα στο ενδοθηλιακό στρώμα του ήπατος, των νεφρών, της καρδιάς, του εγκεφάλου και σε ιστούς των όρχεων, δεν ανιχνεύεται με Western ανάλυση ούτε στην HDL, ούτε στην LDL. Αυτό μπορεί να οφείλεται είτε στο ότι η PON-2 δεν υπάρχει στη HDL, είτε στο ότι μπορεί να υπάρχει αλλά δεν είναι ανιχνεύσιμη με την μέθοδο αυτή. Αυτή η διαφορετικότητα στην έκφραση της PON-2 ενδεχομένως υποδηλώνει ότι διαδραματίζει έναν διακριτό ρόλο in vivo, διαφορετικό από αυτόν των PON-1 και PON-3 [10]. Ανοσοϊστοχημικές μέθοδοι αποκαλύπτουν ότι βρίσκεται επίσης σε λεία μυϊκά κύτταρα της αορτής. Η PON-2 (παραοξονάση 2) είναι ένα ένζυμο με απροσδιόριστες αντιοξειδωτικές ιδιότητες και βρέθηκε σε ποντίκια ότι η ανεπάρκεια της αυξάνει σημαντικά την ευαισθησία προς την ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης. Αν και ο μηχανισμός δράσης της δεν είναι σαφής, έχει πρόσφατα βρεθεί ότι εντοπίζεται στην εσωτερική μιτοχονδριακή μεμβράνη όπου επηρεάζει τη λειτουργία της αλυσίδας μεταφοράς ηλεκτρονίων και προστατεύει έναντι του οξειδωτικού στρες.

Μελέτες παρατήρησαν επταπλάσια περίπου αύξηση στην έκφρασή της κατά τη διαφοροποίηση των μονοκυττάρων/μακροφάγων, που εξαρτάται από την παρουσία του φωσφορικού νικοτιναμιδο-αδενινο δινουκλεοτιδίου (NADPH) [10]. Επιπλέον, η PON-2 έχει βρεθεί να αδρανοποιείται κατά την διάρκεια χαμηλού επιπέδου οξειδωτικού στρες. Η δραστικότητά της έχει επίσης διερευνηθεί στο πλαίσιο κοινών παθολογικών καταστάσεων, όπως μεταβολικές διαταραχές που χαρακτηρίζονται από μια αύξηση οξειδωτικού στρες λόγω υψηλών επιπέδων χοληστερόλης ή γλυκόζης. Επίσης, μια χρόνια έκθεση ποντικών σε υψηλή χοληστερόλη έχει παρατηρηθεί ότι προκαλεί μια αύξηση στα ηπατικά επίπεδα της mRNA PON-2 [11]. Σε μια άλλη μελέτη in vivo, τα ανθρώπινα μακροφάγα-προερχόμενα από μονοκύτταρα-(HMDMs) σε υπερχοληστερολαιμικούς ασθενείς, που υποβλήθηκαν σε οξειδωτικό στρες, παρατηρήθηκαν να επιδεικνύουν λιγότερη αύξηση στα επίπεδα έκφρασης της PON-2 σε σχέση με τα HMDMs που είχαν απομονωθεί από υγιείς ασθενείς [12]. Ένα παρόμοιο αποτέλεσμα ελήφθη σε διαβητικούς ποντικούς, το οποίο κατέδειξε ότι η προς τα πάνω αύξηση της κυτταρικής PON-2 σε μακροφάγα σχετίστηκε με μια αύξηση στο οξειδωτικό στρες [11]. Επιπλέον, η αυξημένη ενεργότητά της έχει επίσης παρατηρηθεί σε φαρμακευτικές ουσίες, όπως η ατορβαστατίνη και το αντιδιαβητικό φάρμακο ροσιγλιταζόνη που όμως έχει αποσυρθεί από την αγορά. Η ατορβαστατίνη ή η ροσιγλιταζόνη μπορεί να ρυθμίζουν την έκφραση της PON-2, και η αυξημένη δραστικότητα της έχει παρατηρηθεί να οδηγεί στη μείωση του κυτταρικού οξειδωτικού στρες σε HMDMs ανθρώπων καθώς και σε μακροφάγα ποντικών, αντίστοιχα [12]. Αντίθετα, προφλεγμονώδεις παράγοντες, όπως ο λιποπολυσακχαρίτης (LPS), έχουν βρεθεί να μειώνουν την έκφρασή της στα κύτταρα Caco-2/15 που βρίσκονται στο ανθρώπινο έντερο [13].

Έρευνες, επίσης, αποκάλυψαν ότι στη διαμόρφωση της ενεργότητας της PON-2 εμπλέκονται ο ενεργοποιητής πλασμινογόνου ουροκινάσης (uPA), η κινάση (ERK1 / 2), η NADPH οξειδάση (NOX), η φωσφατιδυλινοσιτόλη 3-κινάση (PI3K), τα αιμοπετάλια-υποδοχείς του παράγοντα ανάπτυξης β (PDGFR-β) και η αλληλουχία κινάσης-τυροσίνης [12],[13]. Πρόσφατα, μια λειτουργική μελέτη του γονιδίου της PON-2 αποκάλυψε την ύπαρξη μιας ρυθμιστικής πρωτεΐνης-2 δέσμευσης στερόλης (SREBP-2), που βρίσκεται στο DNA της και μπορεί να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της δραστικότητας της [14].



Εικ.2 Δομή της PON-2

ΣΔ και PON-2

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 (ΣΔΤ2) είναι μια μεταβολική, σοβαρή και δαπανηρή πάθηση για τη δημόσια υγεία. Εκατομμύρια άνθρωποι έχουν διαγνωσθεί με διαβήτη τύπου 2, και πολλοί άλλοι δεν γνωρίζουν ότι έχουν νοσήσει. Στο ΣΔΤ2, είτε ο ορ-

γανισμός δεν παράγει αρκετή ινσουλίνη, είτε έχει ελαττωθεί η ευαισθησία των κυττάρων στην ινσουλίνη (ινσουλινοαντίσταση). Μέχρι σήμερα, δεν έχουν εντοπισθεί συγκεκριμένα γονίδια που να τον προκαλούν με βεβαιότητα. Παρ 'όλα αυτά, πιστεύεται ότι οικογένειες γονιδίων όπως της παραοξονάσης (PON) σχετίζονται με τον υψηλό κίνδυνο εμφάνισης ΣΔΤ2. Η επίδραση των PON γονιδίων από διάφορες διαταραχές είναι καλά τεκμηριωμένες στη βιβλιογραφία. Η ενεργότητα της PON-1 έχει βρεθεί ελαττωμένη ακόμη και στα πρώτα στάδια του ΣΔ [4]. Επίσης, βρέθηκε ότι έχει μικρότερη ενεργότητα σε ασθενείς με ΣΔ και επιπλοκές σε σύγκριση με τους υγιείς και αυτούς που δεν είχαν επιπλοκές [4]. Προκύπτει, λοιπόν, ότι η ελαττωμένη ενεργότητα της PON-1 ευθύνεται σε μεγάλο βαθμό για τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης, σε ασθενείς με ΣΔ, αθηροσκλήρωσης και καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Όσο αναφορά την PON-2 ο πολυμορφισμός Gln192-Arg της βρέθηκε να σχετίζεται με στεφανιαία νόσο σε Ιάπωνες ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 [17]. Ακόμη, παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ της παραλλαγής G148 της PON-2 σε αυτόχθονες Καναδούς με ΣΔΤ2 [16]. Η PON-2 συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο διαβήτη στον Κινέζικο πληθυσμό [17]. Η σχέση μεταξύ χαμηλής δραστηριότητας PON ορού και σακχαρώδη διαβήτη έχει αναφερθεί και αλλού [18]. Τέλος, μια παραλλαγή του γονιδίου Ser311Cys της PON-2 βρέθηκε ότι σχετίζεται με ΣΔΤ2 σε ασθενείς από το Ιράν. Αυτή η αλλαγή στα αμινοξέα μπορεί να συμβεί σε μια δραστική θέση της [19].

Συμπεράσματα

Οι αντιοξειδωτικές και αντι-αθηρογόνες δράσεις της PON-2 έχουν καταγραφεί τα τελευταία πέντε χρόνια, ωστόσο, απαιτείται περαιτέρω έρευνα για αναγνώριση του ρόλου, της βιολογικής λειτουργίας, και ενεργότητάς της. Μια έρευνα της εξωγενούς δραστικότητας της PON-2, σε σχέση με τη διατροφή και τις φαρμακολογικές ουσίες, έχει μόλις πρόσφατα ξεκινήσει και ως εκ τούτου, πολλά ζητήματα και ερωτήματα παραμένουν και αναμένονται απαντήσεις. Μελλοντικές επίσης μελέτες, θα πρέπει να παρέχουν ουσιαστικές αποδείξεις για το πόσο οι χημικές ουσίες διαμορφώνουν τόσο την ενεργότητα, όσο και το μηχανισμό δράσης της PON-2. Οι περισσότερες μελέτες αφορούν την αλληλουχία DNA της PON-2 σε σχέση με τον κίνδυνο για καρδιαγγειακά νοσήματα και τον σακχαρώδη διαβήτη.

Τα αντιφατικά ευρήματα που έχουν ληφθεί για τους δύο κοινούς πολυμορφισμούς της που σχετίζονται με την καρδιαγγειακή νόσο και τον διαβήτη έχουν οδηγήσει σε αμφίβολα συμπεράσματα. Οι διαφορές σε αυτά τα ευρήματα μπορεί να οφείλονται σε πολλούς άλλους παράγοντες όπως η φυλετική καταγωγή και ο τρόπος ζωής. Πιθανόν, αν βελτιωθεί μελλοντικά η ενεργότητα της PON-2, να μπορέσει να αποτελεί έναν αντισταθμιστικό μηχανισμό προστασίας από την οξειδωτική βλάβη στις αρχές του στρες (προ-υπεργλυκαιμική) φάση του διαβήτη τύπου 2.

Βιβλιογραφία

1. Colome C, Martinez Gonzalez J, Vidal F, de Castellarnau C, Badimon L. Small oxidative changes in atherogenic LDL concentrations irreversibly regulate adhesiveness of human endothelial cells: effect of the lazaroid U74500A. Atherosclerosis 2000;149:295-302.
2. Steinberg D, Parthasarathy S, Care1989;320:915-924w TE, Khoo JC, Witztum JL. Beyond cholesterol: modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. N Engl J Med.
3. Δυσλιπιδαιμία και αθηροσκλήρωση στο διαβήτη και τη διαβητική νεφροπάθεια Θ.Γκόσιος, Θ. Γρίβα, Β. Άθηρος Διαβητολογικά Χρονικά 23,2 : 149-159, 2010
4 Paraoxonase 1 and Diabetes Mellitus ChatzidiroglouA, Makedou K, Savvopoulos C, Hatzitolios A, Hitoglou A Hellenic Journal of Medicine 107 : 159-163, 2015
5. Pharmacogenetics of paraoxonases: a brief review.Draganov DI(1), La Du BN.Naunyn

Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2004 Jan;369(1):78-88. Epub 2003 Oct 25.
6. Mini review: HUMAN PARAOXONASE 2 Sureerut Porntadavity, Thinnakorn Permpongpaiboon, and Wanida Sukketsiri EXCLI Journal 2010;9:159-172 – ISSN 1611-2156 Received: October 15, 2010, accepted: November 23, 2010, published: November 26, 2010
7. Paraoxonase-2 reduces oxidative stress in vascular cells and decreases endoplasmic reticulum stress-induced caspase activation. Horke S, Witte I, Wilgenbus P, Krüger M, Strand D, Förstermann U. Circulation. 2007 Apr 17;115(15):2055-64. Epub 2007 Apr 2.
8. Biological role, protein expression, subcellular localization, and oxidative stress response of paraoxonase 2 in the intestine of humans and rats. Levy E, Trudel K, Bendayan M, Seidman E, Delvin E, Elchebly M, Lavoie JC, Precourt LP, Amre D, Sinnett D. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2007 Dec;293(6):G1252-61.Epub 2007 Oct
9. Paraoxonases (PONs) 1, 2, and 3 are expressed in human and mouse gastrointestinal tract and in Caco-2 cell line: selective secretion of PON1 and PON2.Shamir R, Hartman C, Karry R, Pavlotzky E, Eliakim R, Lachter J, Suissa A, Aviram M. Free Radic Biol Med. 2005 Aug 1;39(3):336-44. Epub 2005 Apr 6.
10. Paraoxonase 2 (PON2) expression is upregulated via a reduced-nicotinamide-adenine-dinucleotide-phosphate (NADPH)-oxidase-dependent mechanism during monocytes differentiation into macrophages.Shiner M1, Fuhrman B, Aviram M. Free Radic Biol Med. 2004 Dec 15;37(12):2052-63.
11. Altered activities of anti-atherogenic enzymes LCAT, paraoxonase, and platelet- activating factor acetylhydrolase in atherosclerosis-susceptible mice.Forte TM, Subbanagounder G, Berliner JA, Blanche PJ, Clermont AO, Jia Z, Oda MN, Krauss RM, Bielicki JK. J Lipid Res. 2002 Mar;43(3):477-85
12. Decreased macrophage paraoxonase 2 expression in patients with hypercholesterolemia is the result of their increased cellular cholesterol content: effect of atorvastatin therapy. Rosenblat M, Hayek T, Hussein K, Aviram M. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2004 Jan;24(1):175-80. Epub 2003 Oct 30.
13. Comparative expression analysis reveals differences in the regulation of intestinal paraoxonase family members Precourt LP, Seidman E, Delvin E, Amre D, Deslandres C, Dominguez M, Sinnett D, Levy Elnt J Biochem Cell Biol. 2009 Jul;41(7):1628-37. doi: 10.1016/j.biocel.2009.02.013. Epub 2009 Feb 23.
14. Urokinase activates macrophage PON2 gene transcription via the PI3K/ROS/MEK/SREBP-2 signalling cascade mediated by the PDGFR-beta. Fuhrman B1, Gantman A, Khateeb J, Volkova N, Horke S, Kiyan J, Dumler I, Aviram M.Cardiovasc Res. 2009 Oct 1;84(1):145-54. doi: 10.1093/cvr/cvp184. Epub 2009 Jun 4.
15. Masato O, Yoichi T, Kamejiro Y. Paraoxonase polymorphism (Gln192-Arg) is associated with coronary heart disease. J Clin Endocrinol Metab. 1997;82:2257–60.
16. Hegele RA, Connelly PW, Scherer SW, Hanley AJ, Harris AB, Tsui LC, et al. Paraoxonase-2 gene (PON2) G148 variant associated with elevated fasting plasma glucose in noninsulin-dependent diabetes mellitus. J Clin Endocrino lMetab. 1997;82:3373–7.
17. Qu Y, Yang Z, Jin F, Sun L, Zhang C, Ji L, et al. The Ser311Cys variation in the paraoxonase 2 gene increases the risk of type 2 diabetes in northern Chinese. J Genet. 2008;87:165–9.
18. Mackness B, Durrington PN, Abuashia B, Boulton AJ, Mackness MI. Low paraoxonase activity in type II diabetes mellitus complicated by retinopathy. Clin Sci (Lond) 2000;98:355–63. [PubMed]
19. Association of Polymorphism of Ser311cys Paraoonase-2 Gene with Type 2 Diabetes Mellitus in IranSasan Andalib, Golnaz Vaseghi, Azadeh Motavallian, Hamid Mirmohamad Sadeghi, Azadeh Eshraghi, Masoud Amini, and Amir-Reza Majlesi I nt J Prev Med. 2013 May; 4(5): 517–522

Προσεχή Συνέδρια, Επιστημονικές Εκδηλώσεις στην Ελλάδα και το Εξωτερικό, στην Παθολογία και τις συναφείς Ειδικότητες

Επιμέλεια: Μάρθα Αποστολοπούλου, Επιμελήτρια Β' Ε.Σ.Υ.

11ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο Παχυσαρκίας, 25-27/02/2016, Ξενοδοχείο Royal Olympic, Αθήνα, Ελληνική Ενδοκρινολογική Εταιρεία

12ο Πανελλήνιο Ετήσιο Συνέδριο Αθηροσκλήρωσης της Εταιρείας Αθηροσκλήρωσης Βορείου Ελλάδος, 10-12/03/2016, Ξενοδοχείο Makedonia Palace, Θεσσαλονίκη, Εταιρεία Αθηροσκλήρωσης Βορείου Ελλάδος

• **Αυτοάνοσα, Ρευματικά και Μεταβολικά Νοσήματα - Συννοσηρότητες - Συνεργασία των Ιατρικών Ειδικοτήτων και Ποιότητα Ζωής των Ασθενών, 18-20/03/2016,** Ξενοδοχείο Porto Palace, Θεσσαλονίκη, Εταιρεία Ιατρικών Σπουδών - Ρευματολογική Κλινική του ΓΝΘ Άγιος Παύλος

• **3η Επιστημονική Διημερίδα Ελλην. Εταιρείας Υπέρτασης, 24-27/03/2016,** Kazarma Hotel, Λίμνη Πλαστήρα, Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης

• **31ο Βορειοελλαδικό Ιατρικό Συνέδριο, 7- 9/04/2016,** Ξενοδοχείο Grand Palace Hotel , Θεσσαλονίκη, Ιατρική Εταιρεία Θεσσαλονίκης

• **11ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αλλεργιολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας, 14-17/04/2016,** Ξενοδοχείο Royal Olympic, Αθήνα, Ελληνική Εταιρία Αλλεργιολογίας και Κλινικής Ανοσιολογίας

• **43ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ενδοκρινολογίας & Μεταβολισμού, 20- 23/04/2016,** Divani Caravel Hotel, Αθήνα, Ελληνική Ενδοκρινολογική Εταιρεία

• **42ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, 11 – 14/05/2016,** Ξενοδοχείο Divani Caravel, Αθήνα, Ιατρική Εταιρεία Αθηνών

• **Εαρινές Ημέρες Ρευματολογίας 2016, 26- 29/05/2016,** Corfu and Dassia Chandris Hotel, Κέρκυρα, Ελληνική Ρευματολογική Εταιρεία & Επαγγελματική 'Ενωση Ρευματολόγων Ελλάδος

© 2016

Ανασκόπηση Διεθνούς Ιατρικού Τύπου
International Medicine Review

Hellenic Journal of Medicine
2016 : 109 : 43-44

Επιμέλεια: Κωνσταντίνος Τζιόμαλος
Επ. Καθηγητής Παθολογίας Α.Π.Θ.

N Engl J Med 2015;373:2247-57.

Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al; ELIXA Investigators. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome.
Σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και πρόσφατο οξύ στεφανιαίο σύμβαμα, η χορήγηση λισιξενατίδης δεν ελαττώνει τα καρδιαγγειακά συμβάματα

Οι αγωνιστές των υποδοχέων GLP-1 (glucagon-like peptide) ελαττώνουν σημαντικά τα επίπεδα σακχάρου και παράλληλα ελαττώνουν το σωματικό βάρος και την αρτηριακή πίεση. Δεν είναι γνωστό όμως αν αυτές οι ευνοϊκές επιδράσεις μεταφράζονται και σε ελάττωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Στην παρούσα μελέτη (μελέτη ELIXA), 6068 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και πρόσφατο (εντός 3 μηνών) οξύ στεφανιαίο σύμβαμα (έμφραγμα ή ασταθή στηθάγχη) τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν λισιξενατίδη 20 μg ημερησίως ή εικονικό φάρμακο για 25 μήνες. Οι θεράποντες ιατροί μπορούσαν να τροποποιήσουν τη λοιπή αντιδιαβητική αγωγή και στις δύο ομάδες, με αποτέλεσμα οι ασθενείς που έλαβαν λισιξενατίδη να έχουν μέση τιμή HbA1c κατά τη διάρκεια της μελέτης μόνο κατά 0,27% χαμηλότερη έναντι των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Η επίπτωση του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου (μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, μη θανατηφόρο ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, νοσηλεία για ασταθή στηθάγχη, καρδιαγγειακή θνησιμότητα) δε διέφερε μεταξύ των ασθενών που έλαβαν λισιξενατίδη και των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο (13,4 και 13,2% αντίστοιχα). Η συχνότητα των υπογλυκαιμιών δε διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων, ενώ η συχνότητα ναυτίας και εμέτου ήταν υψηλότερη στους ασθενείς που έλαβαν λισιξενατίδη. Ωστόσο, η χορήγηση λισιξενατίδης επέφερε ελάττωση του σωματικού βάρους κατά 0,7 kg και της συστολικής αρτηριακής πίεσης κατά 0,8 mmHg σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Σχόλιο

Η παρούσα μελέτη σχεδιάστηκε για να ελέγξει την καρδιαγγειακή ασφάλεια της λισιξενατίδης και όχι για να εκτιμήσει την ικανότητά της να ελαττώνει τα καρδιαγγειακά επεισόδια. Όπως και προηγούμενες μελέτες με DPP-4 αναστολείς (σιταγλιπτίνη, αλογλιπτίνη, σαξαγλιπτίνη), η παρούσα μελέτη δείχνει ότι για τα ίδια επίπεδα γλυκαιμικού ελέγχου η λισιξενατίδη δεν πλεονεκτεί έναντι άλλων αντιδιαβητικών φαρμάκων όσον αφορά την επίδρασή της στα καρδιαγγειακά συμβάματα.

© 2016

Lancet 2015;386:2059-68.

Williams B, MacDonald TM, Morant S, et al; British Hypertension Society's PATHWAY Studies Group. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial.
Σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση, η σπιρονολακτόνη είναι πιο αποτελεσματική από τη δοξαζοσίνη και από τη βισοπρολόλη

Ως ανθεκτική υπέρταση ορίζεται η μη ρυθμιζόμενη αρτηριακή υπέρταση (αρτηριακή πίεση > 140/90 mmHg) παρά την αγωγή με 3 τουλάχιστον κατηγορίες φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένου διουρητικού, σε αποτελεσματικές δόσεις. Το βέλτιστο αντιυπερτασικό φάρμακο σε αυτούς τους ασθενείς δεν είναι γνωστό.
Στην παρούσα μελέτη (μελέτη PATHWAY-2), 230 ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν διαδοχικά για 12 εβδομάδες σπιρονολακτόνη 25-50 mg ημερησίως, βισοπρολόλη 5-10 mg ημερησίως, δοξαζοσίνη 4-8 mg ημερησίως και εικονικό φάρμακο σε τυχαιοποιημένη σειρά. Η σπιρονολακτόνη ελάττωσε τη συστολική αρτηριακή πίεση στο σπίτι κατά 8,7 mmHg περισσότερο από το εικονικό φάρμακο, κατά 4,5 mmHg περισσότερο από τη βισοπρολόλη και κατά 4,0 mmHg περισσότερο από τη δοξαζοσίνη. Η συχνότητα διακοπής της χορήγησης της αγωγής λόγω υπερκαλιαιμίας και επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας δε διέφερε μεταξύ των ασθενών που έλαβαν σπιρονολακτόνη και των ασθενών που έλαβαν τα άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα ή εικονικό φάρμακο.

Σχόλιο

Η σπιρονολακτόνη φαίνεται να πλεονεκτεί έναντι των β- και α-αποκλειστών σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση. Δεδομένου όμως ότι η σπιρονολακτόνη ήταν πιο δραστική σε ασθενείς με χαμηλά επίπεδα ρενίνης, ενδεικτικά υπερφόρτωσης με νάτριο, τίθεται το ερώτημα αν η χορηγούμενη δόση διουρητικών στους ασθενείς της μελέτης ήταν επαρκής. Φαίνεται λοιπών ότι η μεγιστοποίηση των διουρητικών θα πρέπει να είναι η πρώτη επιλογή στους ασθενείς αυτούς.

JAMA 2016;315:371-9.

Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, Lu G, Conley PB, Wiens BL, Mathur VS, Castillo J, Bronson MD, Leeds JM, Mar FA, Gold A, Crowther MA. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity.
Το andexanet αναστέλλει άμεσα την αντιπηκτική δράση της απιξαμπάνης και της ριβαροξαμπάνης

Υπάρχουν διάφορες παρεμβάσεις για τη διακοπή καπνίσματος, ωστόσο δεν είναι σαφές ποια είναι η πιο αποτελεσματική. Στην παρούσα μελέτη, 1086 καπνιστές τυχαιοποιήθηκαν σε πρόγραμμα διακοπής καπνίσματος διάρκειας 12 εβδομάδων που συμπεριλάμβανε 6 συνεδρίες συμβουλευτικής και α) αυτοκόλλητα νικοτίνης, β) βαρενικικλίνη ή γ) συνδυασμός αυτοκόλλητου και παστίλιας νικοτίνης. Στις 24 εβδομάδες, τα ποσοστά διακοπής του καπνίσματος, επιβεβαιωμένα με μέτρηση των επιπέδων του εκπνεόμενου μονοξειδίου του αζώτου, δε διέφεραν μεταξύ των 3 ομάδων (22,8, 23,6 και 26,8% αντίστοιχα). Τα ποσοστά διακοπής του καπνίσματος στις 52 εβδομάδες ήταν επίσης παρόμοια στις 3 ομάδες (20,8, 19,1 και 20,2% αντίστοιχα).
Οι ασθενείς που έλαβαν βαρενικικλίνη είχαν υψηλότερα ποσοστά εμφάνισης αϋπνίας, ναυτίας, δυσκοιλιότητας και δυσπεπτικών ενοχλημάτων.

Σχόλιο

Τα αυτοκόλλητα νικοτίνης φαίνεται να είναι εξίσου αποτελεσματικά και καλύτερα ανεκτά από τη βαρενικικλίνη και το συνδυασμό αυτοκόλλητου και παστίλιας νικοτίνης. Ωστόσο, τα χαμηλά ποσοστά διακοπής με όλες τις παρεμβάσεις τονίζουν την σημασία της αποφυγής της έναρξης του καπνίσματος καθώς και την ανάγκη για την ανάπτυξη πιο αποτελεσματικών παρεμβάσεων για τη διακοπή του καπνίσματος.

Ειδήσεις Υγειονομικού Ενδιαφέροντος Ελληνικού & Διεθνούς Ημερησίου & Περιοδικού Τύπου - Διαδίκτυο

Medical News from the Daily & Monthly Journals and the Web

2016: 109 : 45-46

Επιμέλεια : Σπύρος Φωτιάδης Παθολόγος - Διαβητολόγος
Επιστημονικός Συνεργάτης Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ.

«www.mayoclinicproceedings.org 1.12.2015»

Αυξάνεται το ποσοστό επαγγελματικής εξουθένωσης των ιατρών

Μελέτη σε 6.880 ιατρούς κατά το τελευταίο έτος (2014) στις Η.Π.Α., έδειξε ότι το 54,4% αυτών, είχαν ένα ή περισσότερα συμπτώματα επαγγελματικής εξουθένωσης (burnout), σε σύγκριση με 45,5% το 2011. Η έρευνα έδειξε το 40,9% των ιατρών ανέφεραν ότι ήταν ικανοποιημένοι με την ισορροπία εργασίας - προσωπικής ζωής τους, σε σύγκριση με 48,5% το 2011. Παράγοντες που συνδέονται με τα δύο μέτρα (επαγγελματική εξουθένωση και ικανοποίηση) περιλάμβαναν την ηλικία, το φύλο, την ειδικότητα και τον αριθμό των ωρών εργασίας εβδομαδιαίως. Στην ίδια μελέτη προτείνονται αναγκαίες παρεμβάσεις για την αντιμετώπιση του προβλήματος που αφορούν τόσο το επαγγελματικό περιβάλλον, όσο και τον ίδιο τον ιατρό.

«http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jgs.13872/full 19.1.2016»

Σοβαρή κατάθλιψη ως παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου σε ηλικιωμένους

Μελέτη παρατήρησης που δημοσιεύτηκε στο περιοδικό Journal of the American Geriatrics Society έδειξε ότι ηλικιωμένοι που είχαν υψηλά επίπεδα συμπτωμάτων κατάθλιψης είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν καρδιαγγειακή νόσο ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Ερευνητές από το University of Bordeaux στη Γαλλία μελέτησαν 9.294 ηλικιωμένους από το έτος 1999 για περισσότερο από 10 έτη. Η μελέτη έδειξε ότι ηλικιωμένοι 65 ετών και άνω που είχαν υψηλά επίπεδα συμπτωμάτων κατάθλιψης σε 1, 2, 3 ή 4 περιστάσεις κατά τη διάρκεια της έρευνας είχαν 15%, 32%, 52% και 75% μεγαλύτερο κίνδυνο αντίστοιχα να εμφανίσουν καρδιαγγειακή νόσο ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο στα 10 χρόνια.

© 2016

«http://www.bmj.com/content/352/bmj.h7013 19.1.2016»

Η κολπική μαρμαρυγή είναι ισχυρότερος παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου στις γυναίκες σε σχέση με τους άντρες

Σε μετα-ανάλυση που δημοσιεύθηκε στο περιοδικό The British Medical Journal φαίνεται ότι η κολπική μαρμαρυγή είναι ισχυρότερος παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου στις γυναίκες σε σχέση με τους άντρες. Έγινε συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση 30 ερευνών που δημοσιεύτηκαν μεταξύ Ιανουαρίου 1966 και Μαρτίου 2015 και οι ερευνητές ανέλυσαν στοιχεία περισσοτέρων από 4 εκατομμυρίων ανθρώπων. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης έδειξαν ότι η κολπική μαρμαρυγή σχετίζονταν με 12 % υψηλότερο σχετικό κίνδυνο θνησιμότητας από όλα τα αίτια στις γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες και πολύ ισχυρότερο κίνδυνο αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, θνησιμότητας από καρδιαγγειακή νόσο, καρδιακών συμβαμάτων και καρδιακής ανεπάρκειας. Βέβαια η αιτία των διαφορών αυτών μεταξύ των δύο φύλων δεν είναι ακριβώς γνωστή και απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για την διερεύνησή τους.

«http://www.who.int/emergencies/zika-virus/situation-report/en/ 5.2.2016»

Ιός Ζίκα: Παγκόσμια απειλή για την υγεία σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) η νόσος που συνδέεται με τον ιό Ζίκα στη Λατινική Αμερική οδηγεί σε παγκόσμια επείγουσα κατάσταση δημόσιας υγείας που χρειάζεται συντονισμένες δράσεις. Ο ΠΟΥ θέτει τον ιό Ζίκα στην ίδια κατηγορία ανησυχίας με τον Έμπολα. Αυτό σημαίνει ότι η έρευνα και η βοήθεια πρέπει να επιταχυνθούν για να αντιμετωπιστεί η λοίμωξη. Μέχρι σήμερα δεν υπάρχει εμβόλιο ή φάρμακο που να σταματά τον ιό. Ο μόνος τρόπος πρόληψης είναι αποφυγή δήγματός από το κουνούπι Aedes που μεταδίδει τη λοίμωξη. Οι περισσότερες λοιμώξεις είναι ελαφριές και προκαλούν λίγα ή καθόλου συμπτώματα, ενώ έχει σχετισθεί με περιστατικά γεννήσεων με μικροκεφαλία και εκδήλωση συνδρόμου Guillain-Barre. Ο ΠΟΥ έχει προειδοποιήσει ότι ο ιός Ζίκα εξαπλώνεται με εκρηκτικό ρυθμό σχεδόν σε όλη την Αμερική και θα μπορούσε να εξαπλωθεί στην Αφρική και στην Ασία.

* Το JARDIANCE® δεν ενδείκνυται για τη μείωση του σωματικού βάρους
** Όταν η δίαιτα και η άσκηση από μόνες τους δεν παρέχουν επαρκή γλυκαιμικό έλεγχο, σε ασθενείς για τους οποίους η χρήση μετφορμίνης θεωρείται ακατάλληλη λόγω δυσανεξίας
† Η μεταβολή του σωματικού βάρους ήταν ένα δευτερεύον τελικό σημείο στις κλινικές μελέτες.
SGLT2 = συμμεταφορέας νατρίου και γλυκόζης υποτύπου 2.

Βιβλιογραφία:
1. JARDIANCE® Π.Χ.Π. 2015
2. Roden M, et al. – Lancet Diabetes Endocrinol. 2013;1:208-219.
3. Häring HU, et al. – Diabetes Care. 2014;37:1650 - 1659.
4. Häring HU, et al. – Diabetes Care. 2013;36:3396–3404.

Jardiance®
(empagliflozin)

Για συνταγογραφικές πληροφορίες ανατρέξτε στην ΠΧΠ που βρίσκεται σε επόμενη σελίδα του παρόντος εντύπου.

Boehringer Ingelheim Ελλάς Α.Ε.
Ελληνικού 2, 167 77 Ελληνικό, Αθήνα - Τηλ. 210 8906 300
Γραφείο Μακεδονίας Θράκης: Αντώνη Τρίτση 15-17 & Μαρίας Κάλλας 6
57001 Θέρμη, Θεσσαλονίκη - Τηλ. 2310 424618

Boehringer Ingelheim
Επένδυση στην καινοτομία

40 Χρόνια Παρουσία στην Ελλάδα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ Jardiance, εμπαγλιφλοζίνη, 10 mg και 25mg Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Αντενδείξεις: Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα του φαρμάκου. **Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:** Γενικά Το Jardiance δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 ή για τη θεραπεία διαβητικής κετοξέωσης. Νεφρική δυσλειτουργία Το Jardiance δεν θα πρέπει να ξεκινά σε ασθενείς με eGFR κάτω από 60 ml/min/1,73 m^2 ή CrCl <60 ml/min. Σε ασθενείς που ανέχονται την εμπαγλιφλοζίνη και στους οποίους το eGFR πέφτει σταθερά κάτω από 60 ml/min/1,73 m^2 ή CrCl <60 ml/min, η δόση εμπαγλιφλοζίνης θα πρέπει να προσαρμοστεί ή να διατηρηθεί σε 10 mg μία φορά την ημέρα. Η εμπαγλιφλοζίνη θα πρέπει να διακοπεί όταν το eGFR είναι σταθερά κάτω από 45 ml/min/1,73 m^2 ή η CrCl είναι σταθερά κάτω από 45 ml/min. Η εμπαγλιφλοζίνη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια (ESRD) ή σε ασθενείς σε αιμοκάθαρση διότι δεν αναμένεται να είναι αποτελεσματική σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2). Παρακολούθηση νεφρικής λειτουργίας Λόγω του μηχανισμού δράσης, η αποτελεσματικότητα της εμπαγλιφλοζίνης εξαρτάται από τη νεφρική λειτουργία. Επομένως συνιστάται αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας ως εξής: Πριν από την έναρξη εμπαγλιφλοζίνης και περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας, δηλ. τουλάχιστον ετησίως (βλ. παραγράφους 4.2, 5.1 και 5.2). Πριν από την έναρξη οποιουδήποτε συγχορηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος που ενδέχεται να έχει αρνητική επίδραση στη νεφρική λειτουργία. Ηπατική βλάβη Περιστατικά ηπατικής βλάβης έχουν αναφερθεί με εμπαγλιφλοζίνη σε κλινικές δοκιμές. Δεν έχει ωστόσο τεκμηριωθεί αιτιολογική σχέση μεταξύ εμπαγλιφλοζίνης και ηπατικής βλάβης. Ηλικιωμένοι Η επίδραση της εμπαγλιφλοζίνης στην αποβολή γλυκόζης στα ούρα σχετίζεται με ωσμωτική διούρηση, η οποία θα μπορούσε να επηρεάσει την κατάσταση ενυδάτωσης. Οι ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο μείωσης όγκου. Ένας υψηλότερος αριθμός αυτών των ασθενών σε θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη είχαν ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με μείωση όγκου σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Η θεραπευτική εμπειρία σε ασθενείς ηλικίας 85 ετών και άνω είναι περιορισμένη. Δε συνιστάται η έναρξη θεραπείας με εμπαγλιφλοζίνη σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών. Κίνδυνος μείωσης όγκου Με βάση τον τρόπο δράσης των αναστολέων των συμμεταφορέων νατρίου και γλυκόζης υποτύπου 2 (SGLT-2), η ωσμωτική διούρηση που συνοδεύει τη θεραπευτική γλυκοζουρία μπορεί να οδηγήσει σε μέτρια μείωση της αρτηριακής πίεσης. Επομένως, συνιστάται προσοχή σε ασθενείς για τους οποίους η επαγόμενη από την εμπαγλιφλοζίνη μείωση της αρτηριακής πίεσης θα μπορούσε να αποτελέσει κίνδυνο, όπως ασθενείς με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο, ασθενείς σε αντιυπερτασική αγωγή με ιστορικό υπότασης ή ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω. Σε περίπτωση παθήσεων που μπορεί να οδηγήσουν σε απώλεια υγρών (π.χ. γαστρεντερική νόσο), συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση της κατάστασης όγκου (π.χ. φυσική εξέταση, μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης, εργαστηριακές εξετάσεις συμπεριλαμβανομένου του αιματοκρίτη) και των ηλεκτρολυτών σε ασθενείς που λαμβάνουν εμπαγλιφλοζίνη. Θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής της θεραπείας με εμπαγλιφλοζίνη έως ότου διορθωθεί η απώλεια υγρών. Λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος Η συνολική συχνότητα λοίμωξης του ουροποιητικού συστήματος που αναφέρθηκε ως ανεπιθύμητο συμβάν ήταν παρόμοια σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη 25 mg και σε εικονικό φάρμακο και υψηλότερη σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη 10 mg. Επιπλεγμένες λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος (π.χ. πυελονεφρίτιδα ή ουροσήψη) εκδηλώθηκαν σε παρόμοια συχνότητα σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο. Ωστόσο, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής της εμπαγλιφλοζίνης σε ασθενείς με επιπλεγμένες λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος. Καρδιακή ανεπάρκεια Η εμπειρία σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια τάξης I-II κατά την Καρδιολογική Εταιρεία Νέας Υόρκης, (New York Heart Association, NYHA), είναι περιορισμένη και δεν υπάρχει εμπειρία από κλινικές μελέτες με την εμπαγλιφλοζίνη σε καρδιακή ανεπάρκεια τάξης III-IV κατά NYHA. Εργαστηριακές εξετάσεις ούρων Λόγω του μηχανισμού δράσης του, οι ασθενείς που λαμβάνουν το Jardiance θα έχουν θετική δοκιμασία ανίχνευσης γλυκόζης ούρων. Λακτόζη Τα δισκία περιέχουν λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκειας λακτάσης Lapp ή δυσαπορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν. **Ανεπιθύμητες ενέργειες** Περίληψη του προφίλ ασφάλειας Ένα σύνολο 13.076 ασθενών με διαβήτη τύπου 2 συμπεριλήφθηκαν σε κλινικές μελέτες για την αξιολόγηση της ασφάλειας της εμπαγλιφλοζίνης. 2.856 ασθενείς έλαβαν εμπαγλιφλοζίνη 10 mg και 3.738 ασθενείς έλαβαν εμπαγλιφλοζίνη 25 mg για τουλάχιστον 24 εβδομάδες και 601 ή 881 ασθενείς για τουλάχιστον 76 εβδομάδες, είτε μόνη της είτε σε συνδυασμό με μετφορμίνη, μια σουλφονυλουρία, πιογλιταζόνη, αναστολείς DPP-4 ή ινσουλίνη. Σε 5 ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές διάρκειας 18 έως 24 εβδομάδων, συμπεριλήφθηκαν 2.971 ασθενείς, 995 εκ των οποίων υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο και 1.976 με εμπαγλιφλοζίνη. Η συνολική συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων συμβάντων σε ασθενείς υπό θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη ήταν παρόμοια με του εικονικού φαρμάκου. Η συχνότερα αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν η υπογλυκαιμία σε χρήση μαζί με σουλφονυλουρία ή ινσουλίνη (βλέπε περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών). Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομημένες ανά κατηγορία οργανικό σύστημα και προτιμώμενο όρο MedDRA που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν εμπαγλιφλοζίνη σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 1). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται ανά απόλυτη συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως πολύ συχνές (≥1/10), συχνές (≥1/100 έως <1/10), όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100), σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000), ή πολύ σπάνιες (<1/10.000) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		Κολπική μονιλίαση, αιδοιοκολπίτιδα, βαλανίτιδα και άλλες λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων[a] Λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος[a]	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υπογλυκαιμία (σε χρήση μαζί με σουλφονυλουρία ή ινσουλίνη)[a]		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Κνησμός (γενικευμένος)	
Αγγειακές διαταραχές			Μείωση όγκου[a]
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Αύξηση της ούρησης[a]	Δυσουρία

[a]Βλ. υποπαραγράφους παρακάτω για επιπρόσθετες πληροφορίες

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών *Υπογλυκαιμία* Η συχνότητα εμφάνισης υπογλυκαιμίας ήταν εξαρτώμενη από τη θεραπεία υποβάθρου στις αντίστοιχες μελέτες. *Ελαφρά υπογλυκαιμία* Η συχνότητα ασθενών με ελαφρά υπογλυκαιμία ήταν παρόμοια για εμπαγλιφλοζίνη και εικονικό φάρμακο ως μονοθεραπεία, για επιπρόσθετη θεραπεία σε μετφορμίνη και για επιπρόσθετη θεραπεία σε πιογλιταζόνη με ή χωρίς μετφορμίνη. Μία αυξημένη συχνότητα παρατηρήθηκε σε χορήγηση ως επιπρόσθετη θεραπεία σε μετφορμίνη και μια σουλφονυλουρία (εμπαγλιφλοζίνη 10 mg: 16,1%, εμπαγλιφλοζίνη 25 mg: 11,5%, εικονικό φάρμακο: 8,4%) και ως επιπρόσθετη θεραπεία σε ινσουλίνη με ή χωρίς μετφορμίνη και με ή χωρίς μία σουλφονυλουρία (εμπαγλιφλοζίνη 10 mg: 19,5%, εμπαγλιφλοζίνη 25 mg: 27,1%, εικονικό φάρμακο: 20,6% κατά τις πρώτες 18 εβδομάδες θεραπείας όταν δεν ήταν δυνατή η προσαρμογή ινσουλίνης. Εμπαγλιφλοζίνη 10 mg: 36,1%, εμπαγλιφλοζίνη 25 mg: 34,8%, εικονικό φάρμακο: 35,3% κατά τη διάρκεια της δοκιμής 78 εβδομάδων). *Μείζων υπογλυκαιμία (υπογλυκαιμία που χρειάζεται υποστήριξη)* Δεν παρατηρήθηκε αύξηση στη μείζονα υπογλυκαιμία με εμπαγλιφλοζίνη σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο ως μονοθεραπεία, για επιπρόσθετη θεραπεία σε μετφορμίνη, για επιπρόσθετη θεραπεία σε μετφορμίνη και μία σουλφονυλουρία και για επιπρόσθετη θεραπεία σε πιογλιταζόνη με ή χωρίς μετφορμίνη. Μία αυξημένη συχνότητα παρατηρήθηκε σε χορήγηση ως επιπρόσθετη θεραπεία σε ινσουλίνη με ή χωρίς μετφορμίνη και με ή χωρίς μία σουλφονυλουρία (εμπαγλιφλοζίνη 10 mg: 0%, εμπαγλιφλοζίνη 25 mg: 1,3%, εικονικό φάρμακο: 0% κατά τις πρώτες 18 εβδομάδες θεραπείας όταν δεν ήταν δυνατή η προσαρμογή ινσουλίνης. Εμπαγλιφλοζίνη 10 mg: 0%, εμπαγλιφλοζίνη 25 mg: 1,3%, εικονικό φάρμακο 0% κατά τη διάρκεια της δοκιμής 78 εβδομάδων). *Κολπική μονιλίαση, αιδοιοκολπίτιδα, βαλανίτιδα και άλλες λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων* Κολπική μονιλίαση, αιδοιοκολπίτιδα, βαλανίτιδα και άλλες λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων αναφέρθηκαν πιο συχνά σε ασθενείς υπό θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη (εμπαγλιφλοζίνη 10 mg: 4,1%, εμπαγλιφλοζίνη 25 mg: 3,7%) σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο (0,9%). Αυτές οι λοιμώξεις αναφέρθηκαν πιο συχνά σε γυναίκες υπό θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο και η διαφορά στη συχνότητα ήταν λιγότερο έντονη σε άνδρες. Οι λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων ήταν ήπιας ή μέτριας έντασης. *Αύξηση της ούρησης* Αύξηση της ούρησης (συμπεριλαμβανομένων των προκαθορισμένων όρων πολλακιουρία, πολυουρία και νυκτουρία) παρατηρήθηκε σε υψηλότερες συχνότητες σε ασθενείς υπό θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη (εμπαγλιφλοζίνη 10 mg: 3,4%, εμπαγλιφλοζίνη 25 mg: 3,2%) σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο (1,0%). Η αύξηση της ούρησης ήταν κυρίως ήπιας ή μέτριας έντασης Η συχνότητα της αναφερόμενης νυκτουρίας ήταν παρόμοια για εικονικό φάρμακο και εμπαγλιφλοζίνη (<1%). *Λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος* Η συνολική συχνότητα λοίμωξης του ουροποιητικού συστήματος που αναφέρθηκε ως ανεπιθύμητο συμβάν ήταν παρόμοια σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη 25 mg και εικονικό φάρμακο (7,6%) και υψηλότερη σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη 10 mg (9,3%). Όπως και για το εικονικό φάρμακο, λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος αναφέρθηκε συχνότερα για την εμπαγλιφλοζίνη σε ασθενείς με ιστορικό χρόνιων ή υποτροπιαζουσών λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος. Η ένταση (ήπια, μέτρια, βαριά) της λοίμωξης του ουροποιητικού συστήματος ήταν παρόμοια σε ασθενείς υπό θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη και εικονικό φάρμακο. Λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος αναφέρθηκε πιο συχνά σε γυναίκες υπό θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο. Δεν υπήρχε διαφορά σε άνδρες. *Μείωση όγκου* Η συνολική συχνότητα μείωσης όγκου (συμπεριλαμβανομένων των προκαθορισμένων όρων μειωμένη αρτηριακή πίεση (περιπατητική), μειωμένη συστολική αρτηριακή πίεση, αφυδάτωση, υπόταση, υποογκαιμία, ορθοστατική υπόταση και συγκοπή) ήταν παρόμοια σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη (εμπαγλιφλοζίνη 10 mg: 0,5%, εμπαγλιφλοζίνη 25 mg: 0,3%) και εικονικό φάρμακο (0,3%). Η συχνότητα συμβάντων μείωσης όγκου ήταν αυξημένη σε ασθενείς 75 ετών και άνω υπό θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη 10 mg (2,3%) ή εμπαγλιφλοζίνη 25 mg (4,4%) σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο (2,1%). Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς: Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων Μεσογείων 284 GR-15562 Χολαργός, Αθήνα Τηλ: + 30 21 32040380/337 Φαξ: + 30 21 06549585 Ιστότοπος: http://www.eof.gr **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας** Boehringer Ingelheim International GmbH Binger Str. 173 D-55216 Ingelheim am Rhein Γερμανία Πριν τη συνταγογράφηση παρακαλούμε συμβουλευτείτε την πλήρη ΠΧΠ που διατίθεται από την εταιρία Boehringer Ingelheim Ελλάς Α.Ε. Ελληνικού 2 167 77, Ελληνικό Τηλ.: 210 8906300

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή:
Συμπληρώστε την "ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ"

Αναφέρατε:
- ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για τα Νέα φάρμακα N
- Τις ΣΟΒΑΡΕΣ ανεπιθύμητες ενέργειες για τα Γνωστά φάρμακα