

Παγκόσμια εμπειρία...

1



LIPITOR®

Προσωπική επιλογή



PP_LIP_GRC-0025-NOV16

* Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 10 mg, 20 mg ή 40 mg atorvastatina. **ΕΜΒΕΒΙΣΤΕ:** Υπερχοληστερολαιμία: Το Lipitor ενδείκνυται ως συμπλήρωμα της δίαιτας για τη μείωση των αυξημένων επιπέδων της ολικής χοληστερόλης, της LDL-χοληστερόλης, της απολιπιδρωτικής Β και των τριγλυκερίδων σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά ηλικίας 10 ετών και άνω με πρωταρχική υπερχοληστερολαιμία, συμπεριλαμβανομένης της υπερλίνης οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας και της ανιδιομετρικής (μεικτής) υπερλιπιδωμίας (τύπος ΙΙα και ΙΙβ κατά Fredrickson), όταν η αγωγή με άλλα μη φαρμακολογικά μέσα δεν επαρκούν. Το Lipitor ενδείκνυται επίσης για τη μείωση της ολικής χοληστερόλης και της LDL-χοληστερόλης σε ενήλικες με ομόζυγη υπερχοληστερολαιμία ως συμπλήρωμα σε άλλες υπολιπιδωμικές θεραπείες (π.χ. LDL αφαίρεση) ή όταν οι θεραπείες αυτές δεν είναι διαθέσιμες. Πρόληψη καρδιαγγειακής νόσου: Πρόληψη των καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ενήλικες ασθενείς για τους οποίους εκτιμάται ότι έχουν υψηλό κίνδυνο να εμφανιστούν το πρώτο καρδιαγγειακό συμβάμα, ως συμπλήρωμα στη ρύθμιση άλλων παραγόντων κινδύνου. **ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ:** Το Lipitor αντενδείκνυται σε ασθενείς: με υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα εκδόμα, με ενεργό ηπατική νόσο ή ανεξήγητη, επιμένουσα αύξηση των τρανσαμινασών του ορού μεγαλύτερη από το 3πλάσιο των ανώτατων φυσιολογικών ορίων, κατά τη διάρκεια της κύησης κατά τη διάρκεια του θηλασμού και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δεν χρησιμοποιούν τα κατάλληλα αντισυλληπτικά μέσα. **ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΒΛΕΠΟΜΕΝΕΣ ΚΑΙ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΧΡΗΣΗ:** Επίδραση στο ήπαρ: Οι ηπατικές δοκιμασίες πρέπει να εκτελούνται πριν από την έναρξη της θεραπείας και στη συνέχεια περιοδικά. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν οποιοδήποτε κλινικό σημείο ή σύμπτωμα ενδεικτικό ηπατικής βλάβης θα πρέπει να υποβληθούν σε έλεγχο της ηπατικής λειτουργίας. Οι ασθενείς με αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών θα πρέπει να παρακολουθούνται μέχρις ότου οι διαταραχές αποκατασταθούν. Αν μία αύξηση των τιμών των τρανσαμινασών, μεγαλύτερη του 3πλάσιου των ανώτατων φυσιολογικών τιμών (ULN) επιμένει, συνιστάται μείωση της δόσης ή διακοπή της χορήγησης του Lipitor. Το Lipitor πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που καταναλώνουν σημαντικές ποσότητες οινόπνευματος ή/και έχουν ιστορικό ηπατικής νόσου. **Πρόληψη Αγγειακού Εγκεφαλικού Επεισοδίου με Επιθετική Μείωση των Επιπέδων Χοληστερόλης (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels - SPARCL2):** Σε μια post-hoc ανάλυση υποπαχυνότων αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, σε ασθενείς χωρίς στεφανιαία νόσο (CHD) που είχαν υποστεί πρόσφατα αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή παρόμοιο ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΠΑ), υπήρξε μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης εμφραγματικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς οι οποίοι ξεκίνησαν θεραπεία με atorvastatina 80 mg ημερησίως με εικόνα φάρμακο. Ο αυξημένος κίνδυνος ήταν ιδιαίτερα εμφανής σε ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό αμφοτερόπλευρου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή κενωρομυϊκής εμφραγματικής κατά την εισαγωγή στη μελέτη. Στους ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό αμφοτερόπλευρου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή κενωρομυϊκής εμφραγματικής, η αναλογία μεταξύ κινδύνου και οφέλους της atorvastatina 80 mg είναι αβιβάστατη και οι δυνητικοί κίνδυνοι αμφοτερόπλευρου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου πρέπει να ληφθεί προεκτικά υπόψη πριν την έναρξη της θεραπείας. **Επίδραση στους σκελετικούς μύες:** Η atorvastatina, όπως και άλλοι αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης, μπορεί, σε σπάνιες περιπτώσεις, να επιδράσει στους σκελετικούς μύες και να προκαλέσει μυαλγία, μυοπάθεια και μυοσίτιδα, που μπορεί να εξελιχθεί σε ραβδomyόλυση, μία δυνητικά απειλητική για τη ζωή κατάσταση, που χαρακτηρίζεται από σημαντικά αυξημένα επίπεδα της κρεατινίνης (CK) (> 10 φορές τα ULN), μυοφρονιμία και μυοφρονιουρία, που μπορεί να προκαλέσει νεφρική ανεπάρκεια. **Πριν την έναρξη της θεραπείας:** Η atorvastatina πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με προδιαθεσικούς παράγοντες για εμφάνιση ραβδomyόλυσης. Στις καταστάσεις που ακολουθούν, πρέπει να προσορίζονται τα επίπεδα CK πριν την έναρξη της θεραπείας με σπάνιες: Νεφρική ανεπάρκεια, Υποθεροσιδήμια, Ατομική ή οικογενειακή ιστορική κληρονομική μυϊκή διαταραχή. Προηγούμενο ιστορικό μυϊκής τοξικότητας με στατική ή φθισή, Προηγούμενο ιστορικό ηπατικής νόσου καλή όταν καταναλώνονται αλκοόλ ποσότητες αντιστοιχούν. Σε ηλικιωμένους (ηλικίας > 70 ετών) η χρησιμότητα μιας τέτοιας μέτρησης πρέπει να εξεταστεί με βάση την ύπαρξη άλλων παραγόντων που προδιαθέτουν να ραβδomyόλυση. Σε περιπτώσεις όπου μπορεί να αυξηθούν τα επίπεδα στον ορό του αίματος, όπως αλληλεπιδράσεις και ειδικές πληθυσμιακές ομάδες συμπεριλαμβανομένων γενετικών υπολήθυσμων. Σε αυτές τις καταστάσεις θα πρέπει να σταθμίζεται ο κίνδυνος σε σχέση με το πιθανό όφελος της θεραπείας και συνιστάται κλινική παρακολούθηση. Εάν τα επίπεδα της CK είναι σημαντικά αυξημένα (> 5 φορές τα ανώτατα φυσιολογικά όρια) πριν από την έναρξη της θεραπείας δεν πρέπει να γίνει έναρξη αυτής. **Προσοχή σε τις κινήσεις της κρεατινίνης:** Η κίνηση της κρεατινίνης (CK) δεν πρέπει να προσδιορίζεται μία από εντατική άσκηση ή παρομοίως σφοδρότητα άσκησης, εφόσον η CK, μετά από διακοπή της εφαρμογής των αποτελεσμάτων. Εάν τα επίπεδα της CK πριν την έναρξη της θεραπείας, είναι σημαντικά αυξημένα (> 5 φορές τα ULN) πρέπει να προσδιορίζονται εκ νέου 5 έως 7 ημέρες αργότερα για την επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων. **Κατά τη διάρκεια της θεραπείας:** Πρέπει να τηρείται από τους ασθενείς να αναφέρουν αμέσως μυϊκούς πόνους, κράμπες ή αδυναμία, ιδιαίτερα εάν συνοδεύονται από σίσημα κακουχίας ή πυρετό. Εάν εμφανιστούν τέτοια συμπτώματα, ενώ δεν ασθενής βρίσκεται υπό θεραπεία με atorvastatina, πρέπει να προσδιορίζονται τα επίπεδα της CK. Εάν διαπιστωθεί ότι τα επίπεδα είναι σημαντικά αυξημένα (> 5 φορές τα ULN), η θεραπεία θα πρέπει να σταματήσει. Εάν τα μικρά συμπτώματα είναι σφοδρά και προκαλούν καθημερινές διαταραχές, ακόμα και αν τα επίπεδα CK είναι αυξημένα σε ≤ 5 x ULN, πρέπει να εκτιμάται η ανάγκη διακοπής της θεραπείας. Εάν τα συμπτώματα υποχωρούν και τα επίπεδα της CK επανέλθουν στο φυσιολογικό, τότε μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο επαναχορήγησης της atorvastatinaς ή η χορήγηση μιας άλλης στατικής στη χαμηλότερη δόση και υπό στενό έλεγχο. Η atorvastatina πρέπει να διακοπεί εάν εμφανιστούν κλινικά σημαντικές αυξήσεις στα επίπεδα της CK (> 10 φορές τα ULN) ή αν διαγνωσθεί ή υπάρχει ύπνοια ραβδomyόλυσης. **Ταυτόχρονη θεραπεία με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα:** Ο κίνδυνος εμφάνισης ραβδomyόλυσης αυξάνει όταν η atorvastatina χορηγείται ταυτόχρονα με κάποια φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα της atorvastatinaς στο πλάσμα, όπως: ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 ή κωδονοειδή αναισθητικών (π.χ. κωλοπροπρίλη, τελεθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, δελαφινιδόλη, υπεραμιδόλη, κετοκοναζόλη, βορικοναζόλη, προκοναζόλη, ποσοκοναζόλη και αναστολείς της HIV πρωτεάσης συμπεριλαμβανομένης της ριτοναβίρης, λοπιναβίρης, αταναβίρης, νινταβίρης, δαρουναβίρης, κτλ). Ο κίνδυνος μυοπάθειας μπορεί επίσης να αυξηθεί με την ταυτόχρονη χορήγηση νεφροτοξικών και άλλων φαρμάκων, μωσοπρεπρίνης, ερυθρομυκίνης, νασινης, εζεμίτιμης, τελεπραβίρης ή συνδυασμού τριπαραβόλης/ριτοναβίρης. Είναι δυνατό, εναλλακτικές θεραπείες (χωρίς αλληλεπίδραση) θα πρέπει να εξεταστούν αντί αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ορισμένους στατίνες, η μετά την ολοκλήρωσή της, υπήρξαν πολύ σπάνιες αναφορές πριν ανιχνωθούν διαμεσολαβούμενης νεφρικής μυοπάθειας. Η ανιχνωτική διαμεσολαβούμενη νεφρική μυοπάθεια χαρακτηρίζεται από επίμονη αδυναμία των ενζύμων και από αυξημένα επίπεδα κινάσης της κρεατινίνης ή στού, τα οποία διατηρούνται ακόμα και μετά τη διακοπή της αγωγής με στατίνες. Σε περιπτώσεις που η υποχώρηση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων με atorvastatina είναι απαραίτητη, θα πρέπει να εξεταστούν προεκτικά τα οφέλη σε σχέση με τους κινδύνους της ταυτόχρονης χορήγησης. Όταν ασθενείς λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία αυξάνουν την συγκέντρωση της atorvastatinaς στο πλάσμα, συνιστάται χαμηλότερη μέγιστη δόση atorvastatinaς. Επιπροσθέτως, σε περιπτώσεις ισχυρών αναστολέων του CYP3A4, θα πρέπει να εξεταστεί χαμηλότερη αρχική δόση atorvastatinaς και συνιστάται η κατάλληλη κλινική παρακολούθηση αυτών των ασθενών. Η ταυτόχρονη χρήση atorvastatinaς και φυσιοειδών οξέων δεν συνιστάται. Εκ νέου, προσωρινή διακοπή της atorvastatinaς μπορεί να εξεταστεί κατά τη διάρκεια θεραπείας με φυσιοειδών οξέων. **Παιδιατρικές πληροφορίες:** Δεν έχει τεκμηριωθεί η ασφάλεια σε επίπεδο ανάπτυξης στην παιδιατρική πληθυσμιακή ομάδα. **Διάθεση πνευμονοπάθειας:** Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις διάμεσης πνευμονοπάθειας με μερικές στατίνες, ιδιαίτερα με μακροχρόνια θεραπεία. Χαρακτηριστικά συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν δύσπνοια, μη-παραγωγικά βήχα και επίδειξη της γενικής κατάστασης της υγείας (κατάσταση, απώλεια βάρους και πυρετός). Εάν υπάρχει ύπνοια ότι ασθενής έχει αναπτύξει διάμεση πνευμονοπάθεια, η θεραπεία με στατίνες θα πρέπει να διακοπεί. **Σακχαρώδης διαβήτης:** Ορισμένα στοιχεία υποδεικνύουν ότι οι στατίνες, ως κατηγορία φαρμάκων, αυξάνουν τη γλυκόζη του αίματος και σε ορισμένους ασθενείς υψηλό κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη στο μέλλον, που μπορεί να προκαλέσει υπερ-

γλυκαιμία τέτοιου βαθμού όπου η τυπική διαβητική αγωγή είναι κατάλληλη. Η μείωση του αγγειακού κινδύνου με στατίνες, αστόσο, υπερβαίνει τον παραπάνω κίνδυνο και ως εκ τούτου ο κίνδυνος εμφάνισης υπεργλυκαιμίας δεν θα πρέπει να αποτελεί αιτία διακοπής της θεραπείας με στατίνες. **Αδένωμα:** Η διακοπή των φαρμακευτικών προϊόντων που μειώνουν τα επίπεδα των λιπιδίων στο αίμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης θα πρέπει να έχει μικρό επίπλοστο στον μικροεμβryo κίνδυνο που σχετίζεται με την πρωταρχική υπερχοληστερολαιμία. Για αυτούς τους λόγους, οι ασθενείς με απάνω κληρονομικά προβλήματα διαυρασίας είναι γαλακτώδη, ελλειμική λακτώση Lapp ή διαυρατοποίηση γλυκόζη-γαλακτώδη, δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο. **ΤΟΜΟΜΟΤΗΤΑ, ΚΥΗΣΗ ΚΑΙ ΓΑΛΑΧΥΧΙΑ:** Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία: Οι γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν επαρκή μέτρα αντισύλληξης κατά τη διάρκεια της θεραπείας. **Εγκυμοσύνη:** Το Lipitor αντενδείκνυται στην κύηση και το θηλασμό. Η ασφάλεια στις έγκυες γυναίκες δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν έχουν διεξαχθεί ελεγχόμενες κλινικές μελέτες σε έγκυες γυναίκες. Έχουν υπάρξει σπάνιες αναφορές για συγγενείς ανωμαλίες κατά την ενδομήτρια έκθεση σε αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει τοξικότητα κατά την αναπαραγωγή, θεραπεία της μητέρας με atorvastatina μπορεί να μειώσει τα επίπεδα του μεμβρανοκού οξέος το οποίο είναι πρόδρομος της βιουθενθικής της χοληστερόλης. Η αθροιστική έκθεση είναι μακροχρόνια διαδικασία, και συνήθως, η διακοπή των φαρμακευτικών προϊόντων που μειώνουν τα επίπεδα των λιπιδίων στο αίμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης θα πρέπει να έχει μικρό επίπλοστο στον μικροεμβryo κίνδυνο που σχετίζεται με την πρωταρχική υπερχοληστερολαιμία. Για αυτούς τους λόγους, το Lipitor δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται από γυναίκες που είναι έγκυες, προσπαθούν να μείνουν έγκυες ή γίνονται ύπνοια πως είναι έγκυες. Η θεραπεία με το Lipitor να διακοπεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή μέχρι να εξαρθείθεί ότι η γυναίκα δεν είναι έγκυος, θηλασμός: Δεν είναι γνωστό εάν η atorvastatina ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα. Στους αρουραίους, οι συγκεντρώσεις της atorvastatinaς και των δραστικών μεταβολιτών της στο πλάσμα είναι ίδιες με αυτές στο γάλα. Λόγα της πιθανότητας σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών, οι γυναίκες που λαμβάνουν Lipitor δεν θα πρέπει να θηλάζουν τα βρέφη τους. Η atorvastatina αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του θηλασμού. **Γονιότητα:** Σε κλινικές μελέτες που διεξήχθησαν σε ζώα, η atorvastatina δεν είχε επίδραση στην γονιμότητα των αρρένων ή των θηλέων. **ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ:** Από τη βάση δεδομένων κλινικής μελέτης atorvastatinaς ελεγχόμενης με εικόνα φάρμακο, 16.066 ασθενείς (8755 Lipitor έναντι 7311 εικόνα φάρμακο), οι οποίοι βρίσκονταν υπό αγωγή κατά μέσο όρο για 53 εβδομάδες, το 5,2% των ασθενών που βρίσκονταν υπό θεραπεία με atorvastatina έδειξαν τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών, συγκριτικά με το 4,0% των ασθενών που βρίσκονταν υπό θεραπεία με εικόνα φάρμακο. Με βάση δεδομένα από κλινικές μελέτες και τη σημαντική εμπειρία που αποκτήθηκε μετά την κυκλοφορία του φάρμακου στην αγορά, ο πίνακας που ακολουθεί παρουσιάζει τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις που εμφανίστηκαν με το Lipitor. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις κατατάσσονται ανάλογα με τη συχνότητα εμφάνισής τους σε: συχνές (≥1/100, <1/10), όχι συχνές (≥1/1.000, <1/100), σπάνιες (≥1/10.000, <1/1.000), πολύ σπάνιες (<1/10.000), μη γνωστή συχνότητα (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). **Λοιμώξεις και παρασιτώσεις:** Συχνές: ανοσορρογυντία. **Διαταραχές του ανοσοποιητικού και του λευκικού συστήματος:** Σπάνιες: θρομβοκυτοπενία. **Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:** Συχνές: αλλεργικές αντιδράσεις. Πολύ σπάνιες: αναφυλακτικές αντιδράσεις. **Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης:** Συχνές: υπεργλυκαιμία. Όχι συχνές: υπογλυκαιμία, αύξηση του οσπαικού του βάρους, ανορεξία. **Ψυχιατρικές διαταραχές:** Όχι συχνές: εφλάτεια, αίσθημα. **Διαταραχές του νευρικού συστήματος:** Συχνές: κεφαλαλγία. Όχι συχνές: ζάλη, παραίσθησια, υπαισθησία, δυσανεξία, άπνοια, Σπάνιες: περιφερική νευροπάθεια. **Ορθολογικές διαταραχές:** Όχι συχνές: όραση θάμνη, Σπάνιες: σπτική διαταραχή. **Διαταραχές του αίματος και του λευκώματος:** Όχι συχνές: εμβάση, Πολύ σπάνιες: απώλεια ακοής. **Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος:** του βάρους και του μεμβρανοκού: Συχνές: φρονογούργαγγικό άλγος, επίσπληση. **Διαταραχές του γαστροεντερικού:** Συχνές: δυσκοιλιότητα, μετεωρισμός, δυσπεψία, ναυτία, διάρροια. Όχι συχνές: έμετος, άλγος άνω και κάτω κοιλιακής χώρας, ερμύς, παγκρεατίτιδα. **Διαταραχές του ήπατος και του χοληφόρου:** Όχι συχνές: ηπατίτιδα, Σπάνιες: χολόσταση, Πολύ σπάνιες: ηπατική ανεπάρκεια. **Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:** Όχι συχνές: κνίδωση, δερματικό εξάνθημα, κνησμός, αλωπεκία, Σπάνιες: αγγειοοίδημα, δερματίτιδα πορφυροειδούς συμπεριλαμβανομένου του πολυμορφου ερυθρήματος, του συνδρόμου Stevens-Johnson και της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης. **Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού:** Συχνές: μυαλγία, αρθραλγία, άλγος στο άκρο, άσπιασμο, διάχυτη αρθροπάθεια, οσφυαλγία. Όχι συχνές: αυχενόαλγία, μίμη κάτοψη, Σπάνιες: μυοπάθεια, μυοσίτιδα, ραβδomyόλυση, τετανισπαθεια, μερικές φορές επιπλοκωμένη με ρήξη τένοντα. **Μη γνωστή συχνότητα:** Ανοσογενώς διαμεσολαβούμενη νεφρική μυοπάθεια. **Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού:** Πολύ σπάνιες: γυναικομαμία. **Εργικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:** Όχι συχνές: αίσθημα κακουχίας, εξοθέωση, βαρκακό άλγος, αφιερικό σίσημα, κόπωση, πυρετός. **Παράκλινικές εξετάσεις:** Συχνές: δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογικές, κινάση της κρεατινίνης αυξημένη, κινάση της κρεατινίνης μειωμένη, ούρα φυσιολογικά. Σε ασθενείς που έπαιρναν Lipitor παρατηρήθηκε αύξηση των επιπέδων των τρανσαμινασών, γεγονός που συμβαίνει με με άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης. Η αύξηση αυτή ήταν συνήθως μικρή, παροδική και δεν χρειαζόταν διακοπή της θεραπείας. Σε ασθενείς που έπαιρναν Lipitor, κλινικά σημαντική αύξηση των τρανσαμινασών του ορού (τρεις φορές πάνω από τα ανώτατα φυσιολογικά όρια) παρατηρήθηκε σε ποσοστό 0,8%. Η αύξηση αυτή, ήταν οξυοεταρτωμένη, σε όλους δε τους ασθενείς ήταν αναστρέψιμη. Επίπεδα κινάσης της κρεατινίνης (CK) μεγαλύτερα του 3πλάσιου των ανώτατων φυσιολογικών ορίων παρατηρήθηκαν σε ποσοστό 2,5% των ασθενών που έλαβαν Lipitor, ποσοστό που είναι παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε σε κλινικές μελέτες με άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης. Επίπεδα 10 φορές πάνω από τα ανώτατα φυσιολογικά όρια παρατηρήθηκαν σε ποσοστό 0,4% των ασθενών υπό θεραπεία με Lipitor. **Παιδιατρικές πληροφορίες:** Η κλινική βάση δεδομένων ασφαλείας περιέχει δεδομένα ασφαλείας για 249 παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν atorvastatina, μεταξύ των οποίων 7 ασθενείς ηλικίας < 6 ετών, 14 ασθενείς ηλικίας 6 έως 9 ετών και 228 ασθενείς ήταν ηλικίας 10 έως 17 ετών. **Διαταραχές του νευρικού συστήματος:** Συχνές: κεφαλαλγία. **Διαταραχές του γαστροεντερικού:** Συχνές: κοιλιακό άλγος. **Παράκλινικές εξετάσεις:** Συχνές: Αμνοιορροραση της ολικής αυξημένης, κρεατινοφωσφορικού αιματος αυξημένη. Βάσει των διαθέσιμων δεδομένων, η συχνότητα, το είδος και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στην παιδια, αναμένεται να είναι ίδια με αυτή των ενήλικων. Επί του παρόντος, η εμπειρία είναι περιορισμένη, όσο αφορά τη μακροχρόνια ασφαλεία στην παιδιατρική πληθυσμιακή ομάδα. Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί με μερικές στατίνες: - Σερυαλική δυστολιαιμία, - Κατάθληση, - Σπάνιες περιπτώσεις διάμεσης πνευμονοπάθειας, ιδιαίτερα με μακροχρόνια θεραπεία, - Συγκολλητική διαβήτης. Η συχνότητα θα ελαττωθεί από την παρουσία ή απουσία παραγόντων κινδύνου (γλυκόζη ημετέρας αίματος ≥ 5,6 mmol/L ή 100 mg/dl, BMI ≥ 30 kg/m², αυξημένα τριγλυκερίδια, ιστορικό υπέρτασης). **Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών:** Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπεται η άμεση παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας περιλάμβανοντας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενο ανεπιθύμητο ενέργειες μέσω: **ΕΛΛΑΔΟΣ:** Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστοτόπιος: <http://www.eof.gr>. **ΚΥΠΡΟΣ:** Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Φαξ: + 357 22608649, Ιστοτόπιος: <http://www.moh.gov.cy/phs>. **ΚΑΤΩΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** PRIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε., Λ. ΜΕΣΟΓΕΙΩΝ 243, 154 51, Ν. ΨΥΧΙΚΟ, ΤΗΛ. 210 6785800. **ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** Δισκία 10 mg: 34556/19-04-2016, Δισκία 20 mg: 34557/19-04-2016, Δισκία 40 mg: 34558/19-04-2016. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:** 04/2016. **ΑΙΜΑΝΚΕΣ ΤΙΜΕΣ:** Lipitor f.c. tab 14 x 10 mg, AT: 7,98 - Lipitor f.c. tab 14 x 20 mg, AT: 9,90 - Lipitor f.c. tab 14 x 20 mg, AT: 10,82. **Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή. ΓΙΑ ΠΛΗΡΕΣ ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΠΑΡΑΚΑΛΕΙΣΤΕ ΝΑ ΑΠΕΥΘΥΝΘΕΤΕ ΣΤΗΝ ΕΤΑΙΡΕΙΑ.**

1. Διαθέσιμο σε 137 χώρες σε όλο τον κόσμο. **Βιβλιογραφίες:** Data on file, Pfizer Inc.



ESSENTIAL HEALTH

Λεωφ Μεσογείων Ν Ψυχικό Τηλ

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

HJM Οδηγίες προς Συγγραφείς



Πεδίο εφαρμογής και κάλυψης του περιοδικού HJM

Η "ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ - HJM" είναι το επίσημο περιοδικό της Εταιρείας Παθολογίας 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 πειραματόζων. 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 αναπαράχθούν 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.

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 συνημμογραφίες 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. Συνημμογραφία 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 ΕΠΕ 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 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.

Tables Tables 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 accept 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 Ε.Π.Ε. IMSG in EFIM

Η Εταιρεία Παθολογίας Ελλάδος - Ε.Π.Ε. ισότιμο Μέλος
της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Παθολογίας - E.F.I.M.

The Internal Medicine Society of Greece - IMSG was accepted unanimously
as an official member of the European Federation
of Internal Medicine - EFIM



Ο Πρόεδρος της European Federation of Internal Medicine (E.F.I.M.), Prof. Frank Bosch απονέμει το Πιστοποιητικό ένταξης της Εταιρείας Παθολογίας Ελλάδος (Ε.Π.Ε.) ως ισότιμο μέλος στην EFIM στους εκπροσώπους της Εταιρείας, κ.κ. Απόστολο Ι. Χατζητόλιο, Καθηγητή Παθολογίας ΑΠΘ, Α' Αντιπρόεδρο ΕΠΕ, Διευθυντή της Α' Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής ΑΠΘ, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ Θεσσαλονίκης, Γεώργιο Νταλέκο, Β' Αντιπρόεδρο ΕΠΕ, Καθηγητή Παθολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Διευθυντή Πανεπιστημιακής Κλινικής Λάρισας, ΠΓΝ Θεσσαλίας και Χρήστο Σαββόπουλο, Ταμία ΕΠΕ, Αναπληρωτή Καθηγητή Παθολογίας ΑΠΘ.

HJM

Hellenic Journal of Medicine

Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση

Τριμηνιαίο Περιοδικό της Εταιρείας Παθολογίας Ελλάδος

Ιδιοκτήτης-Εκδότης: Δημήτριος Ι. Γκρίλλας

Τηλ.: 210 8980461, Facsimile: 210 8986265

url: [http:// www.vegacom.gr](http://www.vegacom.gr)

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

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

Πρόεδρος Δ.Σ.: Δημήτριος Ι. Γκρίλλας

Έδρα Εταιρείας: 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

Περικλής Παναγόπουλος
Επ.Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής
Δημοκριτείου Πανεπιστημίου Θράκης, Π.Γ.Νοσοκομείο Αλεξανδρουπόλεως, Συντονι-
στές Ομάδας Εργασίας Ε.Π.Ε., για το περιοδικό "Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση".

Editor In Chief

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

Managing Editor

Pericles Panagopoulos MD.
Assistant Professor in Internal Medicine, Medical School Democritus University of
Thrace, University General Hospital of Alexandroupolis.

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 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 εταιρείας "VEGA E.C.M. Ε.Π.Ε.": 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, without prior written permission from the publisher. Hellenic J Med®Registered in the GR Patent and Trademark Office.



Ανακοίνωση

ΜΕΤΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΕΠΒΕ ΣΕ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ ΕΛΛΑΔΟΣ (Ε.Π.Ε.)

Αγαπητές και Αγαπητοί συνάδελφοι,

Με τη συμπλήρωση εννέα (9) ετών λειτουργίας από την ίδρυσή της, η **Εταιρεία Παθολογίας Βορείου Ελλάδος (Ε.Π.Β.Ε.)** βρίσκεται σε ένα νέο καθοριστικό σταθμό, καθώς με πρόσφατη απόφαση του Πρωτοδικείου Θεσσαλονίκης μετατρέπεται σε επιστημονικό σωματείο Πανελληνίας εμβέλειας με τίτλο **Εταιρεία Παθολογίας Ελλάδος (Ε.Π.Ε.)**. Η Εταιρεία έγινε επίσης δεκτή ως μέλος της European Federation of Internal Medicine (E.F.I.M.) και εκπροσωπεί τους Έλληνες Παθολόγους στην Ευρώπη, ενώ συνεργάζεται στενά με την Επαγγελματική Ένωση Παθολόγων Ελλάδος με στόχο την προώθηση των επαγγελματικών δικαιωμάτων των Παθολόγων.

Η Εταιρεία μας διοργανώνει πλέον ως Εταιρεία Παθολογίας Ελλάδος (Ε.Π.Ε.) και μέλος της E.F.I.M το **3ο Πανελλήνιο Συνέδριο Συνεχιζόμενης Εκπαίδευσης στην Εσωτερική Παθολογία με διεθνή συμμετοχή** που θα γίνει από 22-26 Φεβρουαρίου 2017 στη Θεσσαλονίκη (ξενοδοχείο Grand Palace).

Εκφράζοντας ακόμη μία φορά τις ευχαριστίες του Διοικητικού Συμβουλίου για τη θερμή ανταπόκριση και ουσιαστική συμμετοχή σας, η οποία καθιέρωσε το Συνέδριο στην Ιατρική Επιστημονική Κοινότητα, σας περιμένουμε τον ερχόμενο Φεβρουάριο στη Θεσσαλονίκη για ένα ακόμα πιο αναβαθμισμένο και μεγαλύτερο Συνέδριο, αντίστοιχο της σημασίας και του εύρους της Ειδικότητας της Παθολογίας.

Με συναδελφικούς χαιρετισμούς,

Για το Δ.Σ. της Ε.Π.Ε.

Ο Πρόεδρος

Ευστράτιος Σ. Μαλτέζος

Καθηγητής Παθολογίας Δ.Π.Θ.

Ο Α΄ Αντιπρόεδρος

Απόστολος Ι. Χατζητόλιος

Καθηγητής Παθολογίας Α.Π.Θ.

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 Δημοκriteίου Πανεπιστημίου Θράκης, Αλεξανδρούπολη

Τσατσούλης Α. Αγαθοκλής

Καθηγητής Παθολογίας - Ενδοκρινολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Ιωάννινα

Χίτογλου - Μακέδου Αρετή

Καθηγήτρια Βιοπαθολογίας Ιατρικής Σχολής Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

HJM



EST. 1996

Εκδοτική - Διαφημιστική - Ανεύρεση Χορηγών
Getting Sponsors - Sponsorship Research #1 Resource
in Finding a Sponsor

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



Πρόεδρος και Διευθύνων Σύμβουλος
Δημήτριος Ι. Γκρίλλας



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



Εταιρεία Παθολογίας
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 Greece

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ
ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ ΕΛΛΑΔΟΣ

Πρόεδρος	Ευστράτιος Μαλτέζος (Πανεπιστημιακός, Αλεξανδρούπολη)
Α' Αντιπρόεδρος	Απόστολος Χατζητόλιος (Πανεπιστημιακός, Θεσσαλονίκη)
Β' Αντιπρόεδρος	Γεώργιος Νταλέκος (Πανεπιστημιακός, Λάρισα)
Γενικός Γραμματέας Ταμίας	Δημήτριος Παπάζογλου (Πανεπιστημιακός, Αλεξανδρούπολη) 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)

ΟΜΑΔΕΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ Ε.Π.Ε.

Αγγειακών Εγκεφαλικών Επεισοδίων & Θρομβοεμβολικών
Νόσων: Μπλιώνης Χαράλαμπος, Ντάις 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, Μακαρίτσας
Κωνσταντίνος
Γηριατρικής: Κούρτογλου Γεώργιος, Τρακατέλλη Χριστίνα
Επαγγελματικών Θεμάτων & Δεοντολογίας: Κωτούλας Σόλων,
Τούλης Ευάγγελος
Δυσλιπιδαιμιών: Ελισάφ Μωυσής, Άθυρος Βασίλειος
Λοιμώξεων: Κούτρας Χρήστος, Μεταλλίδης Συμεών
Νοσημάτων Ήπατος: Σινάκος Εμμανουήλ, Χολόγκιτας Ευάγγελος
Παχυσαρκίας - Καπνίσματος - Διαταραχών Ύπνου:
Αποστολοπούλου Μάρθα, Δημητρούλα Χαρίκλεια
Περιοδικού: Κώτσος Βασίλειος
Προπτυχιακής, Μεταπτυχιακής, Δια Βίου Εκπαίδευσης & Θεμάτων
Ειδικευομένων: Τσάπας Απόστολος
Σακχαρώδη Διαβήτη: Ηλιάδης Φώτιος



Επαγγελματική Ένωση 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

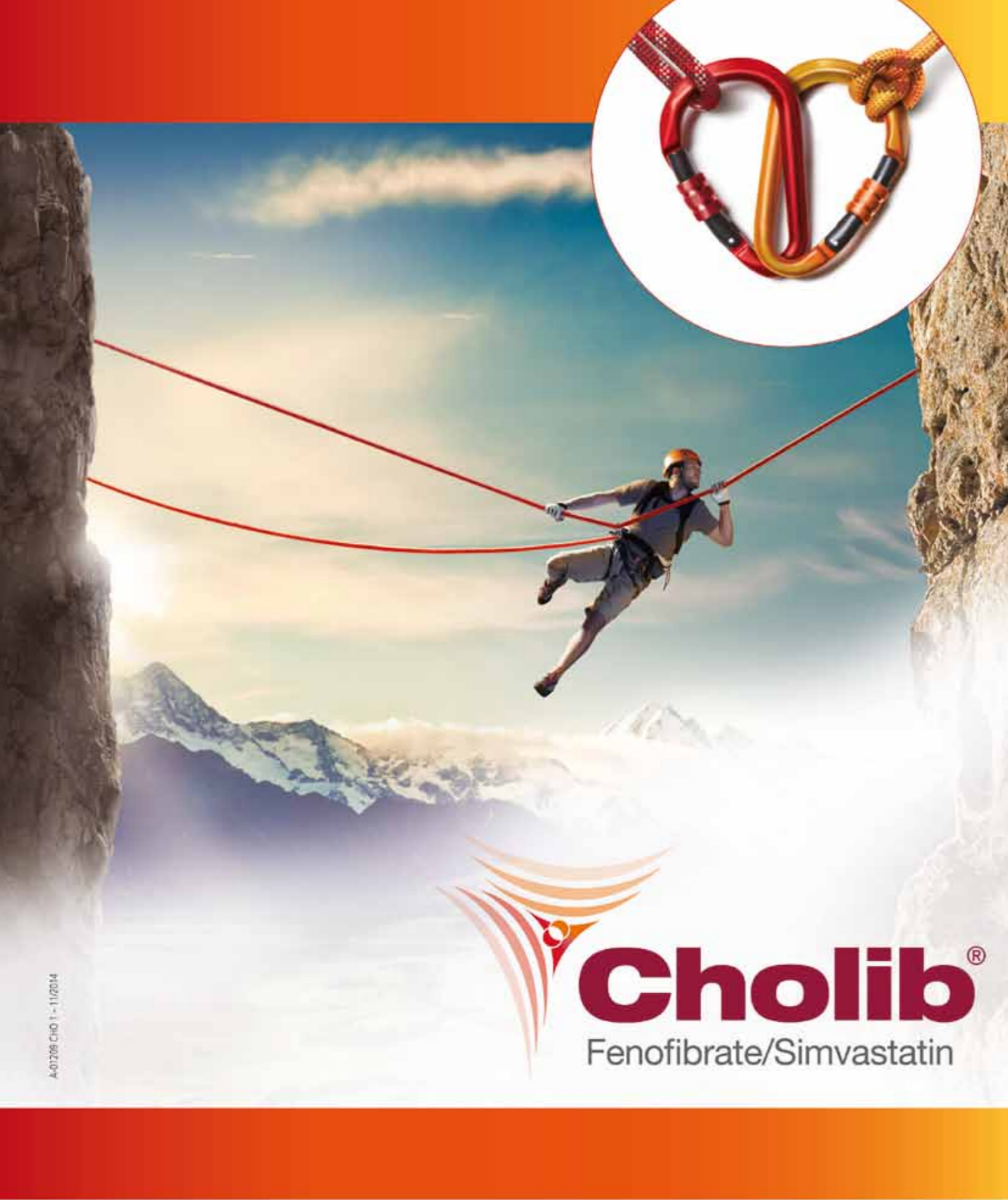
Hellenic Professional Union
of Internists (H.P.U.I.)

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)

ΒΟΗΘΟΙ ΣΥΝΤΑΞΕΩΣ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟΥ ΗJM

Επιμέλεια Σελίδας Συνεδρίων:
Αποστολοπούλου Μάρθα (Ιατρός ΕΣΥ,Θεσσαλονίκη)
Επιμέλεια Θεμάτων ειδικότητας:
Κουλαρά Παυλίνα (Ειδικευόμενη Παθολογίας, Θεσσαλονίκη)
Επιμέλεια Ειδήσεων από το Διαδίκτυο:
Κακαλέτσος 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)



HJM

Hellenic
Journal
of Medicine

Περιεχόμενα

Τεύχος 112
Οκτώβριος-
Δεκέμβριος
2016

- Σελ. 158-162 **Άρθρα Ανασκόπησης**
Η επίδραση της θεραπείας με αναστολείς DPP-4 στον δείκτη όγκου του αριστερού κόλπου σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2
 Αθανασία Κ. Παπαζαφειροπούλου
- Σελ. 163-172 **Η ανίχνευση της μονοκλωνικής Β λεμφοκυττάρωσης σε Ελληνικό πληθυσμό**
 Ζωή Σαούλη
- Σελ. 173-179 **Παράγοντες που επιδρούν στη μορφολογία των σκελετικών μυϊκών ινών σε υγιείς ενήλικες**
 Ιωάννης - Αλέξανδρος Τζάνος
- Σελ. 180-189 **Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας: Η επαγγελία της αδύνατης μεταρρύθμισης στην Ελλάδα**
 Παναγιώτης Χριστοδούλου
- Σελ. 190-191 **Ανασκόπηση Διεθνούς Ιατρικού Τύπου**
- Σελ. 192 **Προσεχή Συνέδρια, Επιστημονικές Εκδηλώσεις στην Ελλάδα και το Εξωτερικό, στην Παθολογία και τις συναφείς Ειδικότητες**

Contents

Number 112
October-
December
2016

- Pg. 158-162 **Review Articles**
Effect of DPP-4 inhibitors therapy on left atrial volume index in patients with type 2 diabetes
 Athanasia K. Papazafiroπούλου
- Pg. 163-172 **The detection of B Monoclonal Lymphocytosis in Greek population**
 Z. Saouli
- Pg. 173-179 **Factors affecting morphology of skeletal muscle fibers in healthy adults**
 Tzanos Ioannis
- Pg. 180-189 **Primary Health Care: The promise of an impossible reform in Greece**
 Christodoulou Panagiotis
- Pg. 190-191 **International Medicine Review**
- Pg. 192 **Coming National or International Congress and Meetings in Internal Medicine or Subspecialties**

A-01208 CHO 1 - 11/2014

Cholib®
Fenofibrate/Simvastatin

Η διαφήμιση είναι σύμφωνη με την ισχύουσα νομοθεσία - Υπουργική Απόφαση ΔΥΓ3(α)/32221(ΦΕΚ 10498/29-04-2013) και τον κώδικα δεοντολογίας του ΣΦΕΕ. Πριν τη συνταγογράφηση συμβουλευθείτε την πλήρη Περιλήψη 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

Η επίδραση της θεραπείας με αναστολείς DPP-4 στον δείκτη όγκου του αριστερού κόλπου σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2



Αθανασία Κ.
Παπαζαφειροπούλου

Αθανασία Κ. Παπαζαφειροπούλου¹, Αικατερίνη Τρικκαλινού¹, Ελένη Καραμπουσλή¹, Ασημίνα Γανωτοπούλου¹, Χρήστος Ιωαννίδης², Χρήστος Τούντας², Στέφανος Φούσσας², Ανδρέας Μελιδώνης¹

1. Α΄ Παθολογική Κλινική και Διαβητολογικό Κέντρο, Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά «Τζάνειο»
2. Καρδιολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά «Τζάνειο»

Υπεύθυνη επικοινωνίας

Α. Παπαζαφειροπούλου, MD MSc PhD
Ζαννή & Αφεντούλη 1
TK 185 36, Πειραιάς
Τηλ: +30 697 9969483
E-mail: pathan@ath.forthnet.gr

ομάδων της μελέτης (ομάδα Α: 25.1 ± 6.0 έναντι της ομάδας Β: 25.9 ± 7.1 ml/m², P = 0,58). Η πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε ότι ο LAVI σχετιζόταν θετικά μόνο με την αρτηριακή υπέρταση (beta = 0,39, P = 0,008), τον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων (beta = 0,262, P = 0,09) και το επίπεδο των τριγλυκεριδίων (beta = 0,42, P = 0,07). Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του LAVI και της θεραπείας με αναστολείς DPP-4.

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης έδειξαν ότι η θεραπεία με αναστολείς DPP-4 έχει ουδέτερη επίδραση στον LAVI. Αντίθετα η παρουσία αρτηριακής υπέρτασης, ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων και τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων πλάσματος ήταν οι μόνοι υπό εξέταση παράγοντες που σχετιζόνταν θετικά με τον LAVI.

Effect of DPP-4 inhibitors therapy on left atrial volume index in patients with type 2 diabetes

Athanasia K. Papazafiroπούλου¹, Aikaterini Trikkaliniou¹, Eleni Karampousli¹, Asimina Ganotopoulou¹, Christos Ioannidis², Christos Tountas², Stefanos Foussas², Andreas Melidonis¹

1. 1st Department of Internal Medicine and Diabetes Center, Tzaneio General Hospital of Piraeus, Greece.
2. Cardiology Department, Tzaneio General Hospital of Piraeus, Greece.

Summary

Left atrial volume index (LAVI) is part of cardiac remodelling in a variety of cardiovascular diseases and a strong predictor of cardiovascular morbidity and mortality. Therefore, the aim of the present study was to estimate the effect of DPP-4 inhibitors treatment to LAVI in patients with type 2 diabetes (T2D).

95 patients (55 males) with T2D, mean age (\pm SD) 65.1 ± 9.1 years, HbA1c $6.4 \pm 0.8\%$, body-mass index (BMI) 29.21 ± 5.4 Kg/m², duration of diabetes 8.1 ± 4.9 years receiving antidiabetic treatment with metformin (40 patients, group A) or metformin plus DPP-4 inhibitors (55 patients, group B) for at least 6 months without known cardiovascular disease were enrolled into the study.

LAVI ≥ 32 ml/m² was found in 14 patients (17.3%). LAVI did not differ between the two study groups (group A: 25.1 ± 6.0 vs. group B: 25.9 ± 7.1 ml/m², P=0.58). Multivariate regression analysis (backward) showed that LAVI was positive related only with arterial hypertension (beta=0.39, p=0.008), white blood cells count (beta=0.262, p=0.09), and triglycerides level (beta=0.42, p=0.07). No significant association between LAVI and DPP-4 inhibitors therapy was found.

The results of the present study showed that treatment with DPP-4 inhibitors has a neutral effect on LAVI. On the contrary, presence of hypertension, white blood cells count and a triglycerides level were the only determinants of LAVI.

Περίληψη

Ο δείκτης όγκου του αριστερού κόλπου (Left atrial volume index, LAVI) αποτελεί μέρος της καρδιακής αναδιαμόρφωσης σε μια ποικιλία καρδιαγγειακών παθήσεων και ισχυρό προγνωστικό παράγοντα καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να εκτιμηθεί η επίδραση της θεραπείας με αναστολείς DPP-4 στον LAVI σε ασθενείς με ΣΔ2.

Στη μελέτη εντάχθηκαν συνολικά 95 ασθενείς (55 άνδρες) με ΣΔ2, μέση ηλικία (\pm τυπική απόκλιση) $65,1 \pm 9,1$ έτη, HbA1c $6,4 \pm 0,8\%$, δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) $29,21 \pm 5,4$ Kg/m², διάρκεια ΣΔ2 $8,1 \pm 4,9$ έτη που ελάμβαναν μετφορμίνη σε μονοθεραπεία (40 ασθενείς, ομάδα Α) ή μετφορμίνη μαζί με αναστολέα DPP-4 (55 ασθενείς, ομάδα Β) για τουλάχιστον 6 μήνες, χωρίς γνωστή καρδιαγγειακή νόσο.

Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες με βάση την τιμή του LAVI ≥ 32 ml/m². Τιμή LAVI ≥ 32 ml/m² βρέθηκε σε 14 ασθενείς (17,3%). Η μέση τιμή του LAVI δεν διέφερε μεταξύ των δύο

Εισαγωγή

Η καρδιαγγειακή νόσου (KAN) αποτελεί μία από τις συχνότερες επιπλοκές και την κυριότερη αιτία πρόωρου θανάτου σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2) [1]. Η ευνοϊκή επίδραση του καλού γλυκαιμικού ελέγχου στη μείωση της συχνότητας εμφάνισης της ΚΑΝ έχει τεκμηριωθεί μέσα από μεγάλες κλινικές μελέτες και μετα-αναλύσεις [2,3].

Πρόσφατες κλινικές δοκιμές μεγάλης κλίμακας έχουν δείξει ότι η θεραπεία με αναστολείς της διπεπτιδυλοπεπτιδάσης-4 (dipeptidyl-peptidase-4, DPP-4) έχει ουδέτερη επίδραση στις μείζονες καρδιαγγειακές εκβάσεις όπως είναι το έμφραγμα του μυοκαρδίου, το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και ο θάνατος από καρδιαγγειακά αίτια [4-6]. Συγκεκριμένα, στη μελέτη Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus-Thrombolysis in Myocardial Infarction (SAVOR-TIMI 53) στην οποία συμμετείχαν 16.492 ασθενείς με ΣΔ2 και ιστορικό ΚΑΝ ή με παράγοντες κινδύνου για ΚΑΝ, φάνηκε ότι τόσο τα πρωτεύοντα όσο και τα δευτερεύοντα τελικά σημεία δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στη συχνότητα εμφάνισης τους ανάμεσα στην ομάδα που έλαβε σαξαγλιπτίνη και στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου [4]. Η μελέτη EXAMINE συμπεριέλαβε 5.380 ασθενείς με ΣΔ2 που είχαν υποστεί πρόσφατο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (τις τελευταίες 90 ημέρες). Στη μελέτη EXAMINE τόσο τα πρωτεύοντα όσο και τα δευτερεύοντα τελικά σημεία (θάνατος εκ του καρδιαγγειακού, μη θανατηφόρο έμφραγμα μυοκαρδίου, μη θανατηφόρο ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, ασταθής στηθάγχη) δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στην ομάδα της αλογλιπτίνης και αυτή του εικονικού φαρμάκου [5]. Στη μελέτη Trial Evaluating Cardiovascular Outcome with Sitagliptin (TECOS), σε 14.671 ασθενείς με ΣΔ2 και εγκατεστημένη ΚΑΝ, μετά από διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 3 ετών, η επίπτωση του πρωτεύοντος τελικού σημείου (θάνατος από καρδιαγγειακά αίτια, μη θανατηφόρο έμφραγμα μυοκαρδίου, μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, νοσηλεία για ασταθή στηθάγχη) ήταν παρόμοια στις δύο ομάδες (11,4 και 11,6% αντίστοιχα) [6].

Ο δείκτης όγκου του αριστερού κόλπου (Left atrial volume index, LAVI) είναι ένας δείκτης που

αντανακλά την επιβάρυνση του αριστερού κόλπου στα πλαίσια διαταραχών της διαστολικής λειτουργίας. Αποτελεί μέρος της καρδιακής αναδιαμόρφωσης σε μια ποικιλία καρδιαγγειακών παθήσεων και ισχυρό προγνωστικό παράγοντα καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας [7,8].

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να εκτιμηθεί η επίδραση της θεραπείας με αναστολείς DPP-4 στον LAVI σε ασθενείς με ΣΔ2.

Μέθοδος

Στη μελέτη συμμετείχαν συνολικά 95 ασθενείς (55 άνδρες) με ΣΔ2 που προσήλθαν στο Διαβητολογικό Κέντρο της Α' Παθολογικής Κλινικής του Γ.Ν.Π. «Τζάνειο» το χρονικό διάστημα Ιούλιος 2014 - Μάιος 2016 και ελάμβαναν μετφορμίνη σε μονοθεραπεία (40 ασθενείς, ομάδα Α) ή μετφορμίνη συν αναστολέα DPP-4 (55 ασθενείς, ομάδα Β) για τουλάχιστον 6 μήνες χωρίς γνωστή καρδιαγγειακή νόσο. Σε όλα τα άτομα της μελέτης έγινε καταγραφή των ανθρωπομετρικών και κλινικοεργαστηριακών παραμέτρων (γλυκαιμικός έλεγχος, λιπιδαιμικό προφίλ) και ελήφθη δείγμα αίματος σε κατάσταση νηστείας. Επιπλέον όλα τα άτομα της μελέτης υποβλήθηκαν σε πλήρη συμβατική ηχοκαρδιογραφική μελέτη συμπεριλαμβανομένης της καταγραφής με το παλμικό Doppler τόσο της διαμυτροειδικής όσο και της διατριγωνικής ροής, καθώς και σε εφαρμογή TDI δεικτών από την κορυφαία προβολή 4 κοιλοτήτων τόσο στο επίπεδο του μιτροειδικού δακτυλίου στο πλάγιο τοίχωμα όσο και στο επίπεδο του τριγωνικού δακτυλίου. Μετρήθηκε η προσθιοπίσθια και εγκάρσια διάμετρος και υπολογίστηκε ο LAVI.

Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση έγινε με τη χρήση του στατιστικού προγράμματος SPSS statistical package (SPSS, Chicago, IL, ΗΠΑ). Όλες οι μεταβλητές εξετάστηκαν για την κανονική κατανομή των τιμών με τη χρήση της δοκιμασίας Kolmogorov-Smirnov. Για τη σύγκριση των διαφορών των ποσοτικών παραμέτρων μεταξύ των ομάδων της μελέτης χρησιμοποιήθηκε το student t-test, ενώ των ποιοτικών χαρακτηριστικών η δοκιμασία χ^2 . Ο συντελεστής συσχέτισης (Pearson's correlation coefficient, r) χρησιμοποιήθηκε για τον έλεγχο των συσχετίσεων μεταξύ των μελετηθεισών ποσοτικών παραμέτρων.

Επίσης, έγινε πολυπαραγοντική ανάλυση με τη χρήση της πολλαπλής γραμμικής εξάρτησης, για την αναζήτηση ανεξάρτητων συσχετίσεων μεταξύ των τιμών του LAVI και των υπό εξέταση μεταβλητών. Όλες οι ανεξάρτητες μεταβλητές στο μοντέλο πολυπαραγοντικής ανάλυσης ελέγχθηκαν για συγγραμμικότητα. Τιμές $P < 0,05$ θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές.

Αποτελέσματα

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών ήταν τα εξής: μέση ηλικία (\pm τυπική απόκλιση) $65,1 \pm 9,1$ έτη, HbA1c $6,4 \pm 0,8\%$, δείκτη μάζας σώματος ($\Delta M \Sigma$) $29,21 \pm 5,4$ Kg/m², διάρκεια ΣΔ2 $8,1 \pm 4,9$ έτη που ελάμβαναν μετφορμίνη σε μονοθεραπεία (40 ασθενείς, ομάδα Α) ή μετφορμίνη μαζί με αναστολέα DPP-4 (55 ασθενείς, ομάδα Β) για τουλάχιστον 6 μήνες, χωρίς γνωστή καρδιαγγειακή νόσο, εντάχθηκαν στη μελέτη.

Από τους συμμετέχοντες στη μελέτη ποσοστό της τάξης του 63,8% είχε αρτηριακή υπέρταση, 78,9% δυσλιπιδαιμία, 10,6% αμφιβληστροειδοπάθεια, 17,0% νευροπάθεια, ενώ το 13,7% ήταν καπνιστές.

Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες με βάση την τιμή του LAVI ≥ 32 ml/m².

Τιμή LAVI ≥ 32 ml/m² βρέθηκε σε 14 ασθενείς (17,3%). Η μέση τιμή του LAVI δεν διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων της μελέτης (ομάδα Α: $25,1 \pm 6,0$ έναντι της ομάδας Β: $25,9 \pm 7,1$ ml/m², $P = 0,58$).

Η πολυπαραγοντική ανάλυση, μετά από προσαρμογή για την ηλικία, το φύλο, το $\Delta M \Sigma$, τη διάρκεια του ΣΔ2, την HbA1c, την παρουσία δυσλιπιδαιμίας, νευροπάθειας, αμφιβληστροειδοπάθειας, τη θεραπεία με αναστολείς DPP-4 και μετφορμίνη, το κάπνισμα, την C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, την κάθαρση κρεατινίνης, τα επίπεδα του ουρικού οξέος, τις λιπιδαιμικές παραμέτρους, έδειξε ότι ο LAVI σχετιζόταν θετικά μόνο με την αρτηριακή υπέρταση ($\beta = 0,39$, $P = 0,008$), τον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων ($\beta = 0,262$, $P = 0,09$) και το επίπεδο των τριγλυκεριδίων ($\beta = 0,42$, $P = 0,07$). Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του LAVI και της θεραπείας με αναστολείς DPP-4.

Συζήτηση

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης έδειξαν ότι η θεραπεία με αναστολείς DPP-4 έχει ου-

δέτερη επίδραση στον LAVI. Παρά το αυξανόμενο όγκο των ευρημάτων των μελετών, παραμένει ακόμα άγνωστο αν οι αναστολείς DPP-4 βελτιώνουν τη διαστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας σε ασθενείς με ΣΔ2, και, πιο συγκεκριμένα εάν ισχύει το τελευταίο, αν το αποτέλεσμα τους οφείλεται στην ευνοϊκή επίδραση που έχουν στα επίπεδα της μεταγευματικής γλυκαιμίας ή σε άμεση επίδραση στην καρδιακή λειτουργία. Οι dos Santos et al., χρησιμοποιώντας αρουραίους στους οποίους είχε προκληθεί πειραματικά καρδιακή ανεπάρκεια, [9] ανέφεραν ότι η χορήγηση σιταγλιπτίνης (40 mg/kg) για 6 εβδομάδες οδήγησε σε σημαντική βελτίωση της καρδιακής συστολής και μείωση της τελοδιαστολικής πίεσης καθώς και της ακαμψίας των τοιχωμάτων της αριστερής κοιλίας.

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης έδειξαν ότι η παρουσία αρτηριακής υπέρτασης, ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων και τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων πλάσματος ήταν οι μόνοι υπό εξέταση παράγοντες που σχετιζόνταν θετικά με τον LAVI. Τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με τους παράγοντες που επηρεάζουν τις τιμές του LAVI στους ασθενείς με ΣΔ2 είναι περιορισμένα. Σε μια πρόσφατη μελέτη σε ασθενείς με ΣΔ2 και καλό γλυκαιμικό έλεγχο οι οποίοι είχαν ελεύθερο ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου και καλή συστολική λειτουργία, βρέθηκε ότι οι μικροαγγειακές διαβητικές επιπλοκές συνδέονται με αυξημένο LAVI, ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου [10]. Επιπλέον, σε μία άλλη μελέτη βρέθηκε ότι η υπερβολική συσσώρευση σπλαχνικού λίπους συνοδεύεται από δυσλειτουργία των λιποκυττάρων η οποία ενδέχεται να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο από ότι ο γλυκαιμικός έλεγχος στην ανάπτυξη διαστολικής δυσλειτουργίας της αριστεράς κοιλίας σε ασθενείς με ΣΔ2 δίνοντας μία πιθανή εξήγηση της συσχέτισης του LAVI με τα λιπίδια του πλάσματος [11].

Η συσχέτιση του LAVI με τη διάρκεια του διαβήτη και τις διαβητικές επιπλοκές έχει ελεγχθεί και σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 (ΣΔ1). Συγκεκριμένα σε μια μελέτη, σε ασθενείς με ΣΔ1, το χαμηλό κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας και η μεγαλύτερη διάρκεια διαβήτη βρέθηκαν να συσχετίζονται άμεσα με υψηλές τιμές του LAVI [12]. Τέλος, τα αποτελέσματα της μελέτης Hoorn έδειξαν ότι το επίπεδο της γλυκαιμικής ρύθμισης

και η αρτηριακή διατασιμότητα συσχετίζονται ανεξάρτητα με τη διαστολική δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας καθώς και με την επιδείνωση της [13].

Συμπερασματικά, τα αποτελέσματα της παρού-

σας μελέτης έδειξαν ότι η θεραπεία με αναστολείς DDP-4 έχει ουδέτερη επίδραση στον LAVI. Ωστόσο, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες προκειμένου να προσδιορισθεί ο ρόλος των αναστολέων DPP-4 στην καρδιακή αναδιαμόρφωση και λειτουργία.

Βιβλιογραφία

- Rosenstock J, Marx N, Kahn SE, Zinman B, Kastelein JJ, Lachin JM, et al. Cardiovascular outcome trials in type 2 diabetes and the sulphonylurea controversy: rationale for the active-comparator CAROLINA trial. *Diab Vasc Dis Res* 2013; 10: 289-301.
- Gerstein HC, Miller ME, Ismail-Beigi F, Largay J, McDonald C, Lochnan HA, et al. Effects of intensive glycaemic control on ischaemic heart disease: analysis of data from the randomized, controlled ACCORD trial. *Lancet* 2014; 384: 1936-1941.
- Control Group, Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52: 2288-2298.
- Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369: 1317-26.
- White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369: 1327-35.
- Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 232-42.
- Abhayaratna WP, Seward JB, Appleton CP, Douglas PS, Oh JK, Tajik AJ et al. Left atrial size: physiologic determinants and clinical applications. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2357-63.
- Gerdts E, Wachtell K, Omvik P, Otterstad JE, Oikarinen L, Boman K et al. Left atrial size and risk of major cardiovascular events during antihypertensive treatment: losartan intervention for endpoint reduction in hypertension trial. *Hypertension* 2007; 49: 311-6.
- Dos Santos L, Salles TA, Arruda-Junior DF, Campos LC, Pereira AC, Barreto AL, et al. Circulating dipeptidyl peptidase IV activity correlates with cardiac dysfunction in human and experimental heart failure. *Circ Heart Fail* 2013; 6: 1029-38.
- Bonapace S, Rossi A, Lipari P, Bertolini L, Zenari L, Lanzoni L, Canali G, Molon G, Mantovani A, Zoppini G, Bonora E, Barbieri E, Targher G. Relationship between increased left atrial volume and microvascular complications in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2015; 29: 822-8.
- Ichikawa R, Daimon M, Miyazaki T, Kawata T, Miyazaki S, Maruyama M, Chiang SJ, Suzuki H, Ito C, Sato F, Watada H, Daida H. Influencing factors on cardiac structure and function beyond glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol* 2013; 12: 38.
- Chillo P, Rieck AE, Lwakatare J, Lutale J, Gerdts E. Left atrial volume index as a marker of left ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic Tanzanian diabetic patients. *Blood Press* 2013; 22: 86-93.
- Van den Hurk K, Alsema M, Kamp O, Henry RM, Stehouwer CD, Smulders YM, Nijpels G, Paulus WJ, Dekker JM. Independent associations of glucose status and arterial stiffness with left ventricular diastolic dysfunction: an 8-year follow-up of the Hoorn Study. *Diabetes Care* 2012; 35: 1258-64.

Η ανίχνευση της μονοκλωνικής Β λεμφοκυττάρωσης σε Ελληνικό πληθυσμό



Ζωή Σαούλη

Ζ. Σαούλη¹, Γ. Καϊάφα¹, Χ. Σαββόπουλος¹, Ζ. Κοντονίνας¹, Φ. Κυριακίδης¹, Σ. Βακαλοπούλου², Β. Γαρυπίδου², Α. Παπαδόπουλος¹, Α.Ι. Χατζητόλιος¹

1. Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ., Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

2. Β΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ., Νοσοκομείο Ιπποκράτειο, Θεσσαλονίκη

Υπεύθυνος επικοινωνίας:

Γεωργία Καϊάφα

Επίκουρη Καθηγήτρια Αιματολογίας Α.Π.Θ

Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ

Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

Τηλ. 2310-994779

e-mail: gдкаiafa@yahoo.gr

Περίληψη

Υπάρχουν ελάχιστα δεδομένα στη διεθνή βιβλιογραφία, αναφορικά με την έκφραση των μοριακών δεικτών, που αφορούν τα χρόνια λεμφοεπιδεστικά νοσήματα σε φυσιολογικό πληθυσμό. Σκοπός της μελέτης είναι η ανίχνευση της σύγχρονης έκφρασης των αντιγόνων CD5 και CD19 σε φυσιολογικά άτομα. Εξετάστηκαν 815 υγιείς ενήλικες, ηλικίας 30 – 70 ετών και 27 πάσχοντες από Χρόνια Λεμφογενή Λευχαιμία (ΧΛΛ). Στους έχοντες συνέκφραση CD5 / CD19, (2,5%) με τη μέθοδο της κυτταρομετρίας ροής, έγινε μελέτη του ανοσοφαινότυπου της Β-ΧΛΛ και προσδιορισμός της μονοκλωνικότητας κ και λ των κυττάρων αυτών των ασθενών. Κατεδείχθη ότι ένα ποσοστό 1,6 % του υγιούς πληθυσμού στην Ελλάδα φέρει κύτταρα με ανοσοφαινότυπο ΧΛΛ, δηλαδή μονοκλωνικής Β λεμφοκυττάρωσης (ΜΒΛ), η οποία δυνητικά μπορεί να εξελιχθεί σε Β-ΧΛΛ με την πάροδο του χρόνου

Λέξεις κλειδιά: Συνέκφραση CD5 /CD19, Χρόνια Λεμφογενής Λευχαιμία (ΧΛΛ), κυτταρομετρία ροής, μονοκλωνική Β λεμφοκυττάρωση

The detection of B Monoclonal Lymphocytosis in Greek population

Z. Saouli¹, G. Kaiafa¹, C. Savopoulos¹, Z. Kontoninas¹, F. Kyriakidis¹, S. Vakalopoulou², V. Garypidou², A. Papadopoulos¹, A.I. Hatzitolios¹

1 First Medical Propedeutic Dept of Internal Medicine, Aristotle University of Thessaloniki, AHEPA University Hospital, Thessaloniki

2 Second Medical Propedeutic Dept of Internal Medicine, Aristotle University of Thessaloniki, Ippokratio Hospital, Thessaloniki

Summary

There is little data in international literature with regard to the expression of molecular markers related to chronic lymphoproliferative disorders in a healthy population. For this reason, we examined 815 healthy adults, aged 30-70 years and 27 patients with B-CLL. To those with coexpression of CD5 /CD19 (2.5%), by flow cytometry, studies of immunophenotyping B-chronic lymphocytic leukemia (CLL) and determination of kappa and lambda clonality cells, were carried out. Our study shows that a percentage of the healthy population in Greece, equal to 1.6%, is bearing cells with CLL immunophenotype. This monoclonal B lymphocytosis (MBL) may potentially evolve into B-CLL over time and what is of great importance is the monitoring of these patients over time.

Key words: coexpression CD5 /CD19, Chronic Lymphocytic Leukaemia (CLL), flow cytometry, monoclonal B lymphocytosis (MBL).

Εισαγωγή

Τα χρόνια Β Λεμφοϋπερπλαστικά Νοσήματα (B-ΛΥΝ) αποτελούν μια ετερογενή ομάδα νεοπλασματικών νοσημάτων, με κοινό χαρακτηριστικό την προέλευση τους από προγονικά κύτταρα της λεμφικής σειράς σε διάφορα στάδια διαφοροποίησης, από τα αρχέγονα Β κύτταρα έως τα ώριμα κύτταρα που υπέστησαν σωματική μετάλλαξη και έχουν φαινότυπο Β-λεμφοκυττάρων. Αποτελούν το 4,4% του συνόλου των κακοθειών, το 4,8 % όλων των θανάτων από καρκίνο και η επίπτωσή τους έχει αυξηθεί κατά 150 % τα τελευταία χρόνια¹.

Η Β Χρόνια Λεμφογενής Λευχαιμία (B-ΧΛΛ) που ανήκει στα Β-ΛΥΝ, αποτελεί μια μονοκλωνική δια-

ταραχή που χαρακτηρίζεται από προοδευτική συσώρευση λειτουργικά ανίκανων λεμφοκυττάρων στον οργανισμό². Περισσότερες από 17.000 νέες περιπτώσεις ΧΛΛ καταγράφονται κάθε χρόνο στις ΗΠΑ, η πραγματική της επίπτωση όμως παραμένει άγνωστη και είναι πιθανώς υψηλότερη, καθώς πολλές περιπτώσεις δεν αναφέρονται. Είναι η πλέον κοινή μορφή λευχαιμίας στους ενήλικες των δυτικών χωρών και προσβάλλει κυρίως ηλικιωμένους (διάμεση ηλικία κατά την διάγνωση τα 60 έτη), κατά προτίμηση άνδρες (αναλογία ανδρών – γυναικών 1,7 – 2 : 1). Αποτελεί το 30 % των Β-ΛΥΝ και το 11 % όλων των αιματολογικών κακοθειών παγκοσμίως³.

Η αιτιολογία της ΧΛΛ είναι άγνωστη. Η παθογένεια οφείλεται σε γενετικές διαταραχές τόσο της κυτταρικής όσο και της χυμικής ανοσίας, μπορεί όμως να προκύψει de novo ή μετά από επίδραση περιβαλλοντικών παραγόντων, όπως η ακτινοβολία⁴. Στα διαγνωστικά κριτήρια της ΧΛΛ, όπως θεσπίστηκαν το 1996 και 1998 από το National Cancer Institute-sponsored Working Group (NCI – WG) και τη μετέπειτα αναθεώρηση το 2008⁵, περιλαμβάνονται τα ακόλουθα:

α) Λεμφοκυττάρωση

- Ο απόλυτος αριθμός των Β λεμφοκυττάρων πρέπει να είναι > 5.000 /μl στο περιφερικό αίμα
- Λεμφοκυττάρωση που εμμένει άνω των τριών μηνών
- Κλωνικότητα του πληθυσμού των λεμφοκυττάρων, με κλωνικό αριθμό να ανέρχεται τουλάχιστον στο 55 % του αριθμού των λεμφοκυττάρων και κλωνικότητα διαπιστωμένη ανοσοφαινοτυπικά με τη μέθοδο της κυτταρομετρίας ροής (ΚΡ).

Ο ανοσοφαινότυπος των κυττάρων της ΧΛΛ περιλαμβάνει την συνύπαρξη των CD5 και CD19 αντιγόνων των Β λεμφοκυττάρων, την ισχυρή έκφραση των CD23, CD20, καθώς και την ασθενή έκφραση των CD79b, FMC7 αλλά και της επιφανειακής ανοσοσφαιρίνης SmIg⁶.

β) Οστεομελική βιοψία, με διήθηση του μυελού των οστών από λεμφοκύτταρα, σε ποσοστό τουλάχιστον 30 – 40 %.

Οι ασθενείς με ΧΛΛ εμφανίζουν ένα ευρύ φάσμα συμπτωμάτων και σημείων. Η έναρξη μπορεί να είναι ύπουλη, αλλά συνήθως η ΧΛΛ διαγιγνώσκεται τυχαία μετά από μία εξέταση αίματος που γίνεται για άλλο λόγο. 25 – 50 % των ασθενών είναι ασυμπτωματικοί κατά τη διάγνωση, ενώ στους συμπτωματικούς τα πιο συνήθη συμπτώματα και σημεία είναι:⁷

- Διόγκωση λεμφαδένων, σπληνός και ήπατος
- Επαναλαμβανόμενες λοιμώξεις
- Απώλεια της όρεξης
- Αδυναμία και καταβολή δυνάμεων
- Νυχτερινές εφιδρώσεις
- Εκχυμώσεις

Μεγάλος αριθμός μελετών^{8,9} κατέδειξε μια σειρά από υψηλού κινδύνου γενετικά χαρακτηριστικά και δείκτες, συμπεριλαμβανομένων των κατωτέρω:

- Ανοσοσφαιρίνη με μεταβλητή αλυσίδα (IgVH) IgVHV3– 21

- Αυξημένη έκφραση CD38
- Αυξημένη έκφραση Zap70
- Αυξημένα επίπεδα B₂ – μικροσφαιρίνης ορού
- Αυξημένη δραστηριότητα της θυμιδινικής κινάσης του ορού
- Σύντομος χρόνος διπλασιασμού των λεμφοκυττάρων (< 6 μήνες)
- Αυξημένα επίπεδα του CD23 στον ορό

Η σταδιοποίηση της ΧΛΛ γίνεται σύμφωνα με τα συστήματα Rai και Binet. Το σύστημα σταδιοποίησης Rai – Sawitsky κατηγοριοποιεί τους ασθενείς σε ομάδες χαμηλού, ενδιάμεσου και υψηλού κινδύνου, ως εξής⁷:

- Χαμηλού κινδύνου: Λεμφοκυττάρωση αποκλειστικά στο αίμα και στον μυελό (25 % των ασθενών)
- Ενδιάμεσου κινδύνου: Λεμφοκυττάρωση με σπληνομεγαλία ή ηπατομεγαλία (50 % των ασθενών)
- Υψηλού κινδύνου: Λεμφοκυττάρωση με αναιμία, που σχετίζεται με τη νόσο (Hb < 11 g/dL) ή θρομβοπενία (αιμοπετάλια < 100 X10⁹ / L) (25 % των ασθενών)

Ακολουθώντας το σύστημα Binet κατηγοριοποιεί τους ασθενείς με ΧΛΛ ανάλογα με τον αριθμό των εμπλεκόμενων ομάδων του λεμφικού ιστού, ως εξής¹⁰:

- Στάδιο A: Hb > 10g/dL, αιμοπετάλια > 100 X 10⁹ /L ή/και λιγότερες από 3 εμπλεκόμενες λεμφαδενικές περιοχές
- Στάδιο B: όμοιες τιμές Hb και αιμοπεταλίων, αλλά περισσότερες λεμφαδενικές περιοχές
- Στάδιο C: Hb < 10g/dL ή αριθμός αιμοπεταλίων < 100 X 10⁹ / L ή συνδυασμός αυτών.

Ο πιο σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη της ΧΛΛ είναι ένα οικογενειακό ιστορικό για τη νόσο. Μεταξύ των ασθενών με νεοδιαγνωσμένη ΧΛΛ, το 8 – 10 % έχει οικογενειακό ιστορικό ΧΛΛ. Γενεαλογική ανάλυση με τη χρησιμοποίηση δεδομένων από ιατρικά αρχεία της Σουηδίας για τον καρκίνο, έδειξε τον σχετικό κίνδυνο της ΧΛΛ στους πρώτου βαθμού συγγενείς των ατόμων με τη νόσο να κυμαίνεται μεταξύ 7 – 8,5 %¹¹. Με τη μέθοδο της κυτταρομετρίας ροής αναγνωρίζονται ασθενείς που πάσχουν από ΧΛΛ, ακόμη και αν το ποσοστό των συνολικών Β λεμφοκυττάρων είναι χαμηλότερο από 0,5 %.

Επιπρόσθετα η μέθοδος αυτή είναι κατάλλη-

λη για την ανίχνευση κυττάρων με φαινότυπο ΧΛΛ ακόμη και σε φυσιολογικά άτομα (μονοκλωνικότητα αυτών των κυττάρων θα καταδειχθεί με την εύρεση κ ή λ ελαφρών αλυσίδων)¹².

Η παρουσία στον υγιή πληθυσμό Β κυττάρων με φαινότυπο πανομοιότυπο, με της ΧΛΛ, που κατά τα άλλα δεν πληρούν τα διαγνωστικά κριτήρια για την κακοήθεια Β κυττάρων ονομάζεται μονοκλωνική Β λεμφοκυττάρωση (MBL) και ανιχνεύεται στο 3 – 5 % του πληθυσμού¹³. Τα διαγνωστικά κριτήρια της MBL, που τέθηκαν από τους Marti και συν το 2005¹⁴, έχουν σκοπό να εντοπίσουν άτομα με μη φυσιολογικό πληθυσμό Β - κυττάρων, που δεν πληρούν τα κριτήρια για συγκεκριμένη Β – λεμφοϋπερπλαστική διαταραχή και περιλαμβάνουν τα ακόλουθα:

α) Ανίχνευση μονοκλωνικού Β κυτταρικού πληθυσμού στο περιφερικό αίμα με

1) λόγο κ : λ > 3 : 1

2) Β λεμφοκύτταρα > 25%, που να μην εκφράζουν καθόλου ή να εκφράζουν μικρό ποσοστό επιφανειακής ανοσοσφαιρίνης ή

3) ανοσοφαινότυπος ειδικός για κάποια από τα Β-ΛΥΝ

β) Η MBL πρέπει να ανευρίσκεται σταθερά για διάστημα άνω των τριών μηνών τουλάχιστον και

γ) κριτήρια αποκλεισμού της MBL, όπως οργανομεγαλία και λεμφαδενοπάθεια, ταυτόχρονη παρουσία λοίμωξης ή αυτοάνοσου νοσήματος, καθώς και η ύπαρξη λεμφοκυττάρων > 5.000 / μL

Η σχέση ανάμεσα στην ηλικία και την MBL δεν έχει τεκμηριωθεί απόλυτα. Από τις μελέτες διαφαίνεται πως το ποσοστό ανεύρεσης της MBL αυξάνει με την πρόοδο της ηλικίας, αφού ανευρίσκεται υψηλότερο στην ομάδα των ασθενών άνω των 75 ετών και με σαφή υπεροχή του άρρενος φύλου¹⁵. Στην εμφάνιση του μονοκλωνικού πληθυσμού συμβάλλει ο χρόνιος αντιγονικός ερεθισμός και η ανοσιακή γήρανση μπορεί να σχετίζεται τόσο με χρόνιες ιογενείς λοιμώξεις, όπως ηπατίτιδα C, όσο και με δημιουργία αυτοαντισωμάτων, όπως ο ρευματοειδής παράγοντας¹⁶.

Η MBL έχει άμεση σχέση με την ΧΛΛ, όπως η μονοκλωνική γαμμαπάθεια ακαθόριστης σημασίας (MGUS) με το πολλαπλούν μύελωμα¹⁷. Υπάρχουν πολύ περιορισμένες πληροφορίες σχετικά με την έκβαση των ατόμων με MBL από γενικές μελέτες του πληθυσμού, επειδή πηκτικά και υλικοτεχνικά δε-

δομένα περιορίζουν τη δυνατότητα για follow-up.

Σύμφωνα με τους Landgren και συν, σχεδόν σε όλες τις περιπτώσεις ΧΛΛ έχει προηγηθεί MBL του τύπου της ΧΛΛ αρκετά χρόνια πριν από τη διάγνωση¹⁸. Ωστόσο ο κίνδυνος ένα άτομο με MBL να αναπτύξει ΧΛΛ πιθανόν είναι μικρός και το πλέον σημαντικό είναι ο τρόπος διαχείρισης των ατόμων, που βρέθηκε να έχουν έναν μη φυσιολογικό πληθυσμό Β-κυττάρων, μετά από διερεύνηση για λεμφοκυττάρωση. Πέντε ερευνητικές ομάδες έχουν μελετήσει το θέμα αυτό. Σύμφωνα με τους Fung και συν, μελετήθηκαν ασθενείς με MBL του τύπου της ΧΛΛ (n=54) σε σύγκριση με ΧΛΛ ασθενείς χαμηλού κινδύνου κατά Rai (n=112). Οι ασθενείς με MBL είχαν μικρή πιθανότητα πρόωρης εξέλιξης, χωρίς όμως να χρειάζονται θεραπεία μετά από διάμεση παρακολούθηση 2,5 χρόνων. Υπήρχε μια τάση προς βελτίωση της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου, σε σύγκριση με ΧΛΛ χαμηλού κινδύνου κατά Rai, αλλά η συνολική επιβίωση ήταν παρόμοια και στις δύο περιπτώσεις¹⁹.

Η ομάδα του Πανεπιστημίου του Leeds ανέφερε μια σειρά από 185 περιπτώσεις ΧΛΛ με διάμεση παρακολούθηση 6,7 χρόνια. Ο αυξημένος αριθμός λεμφοκυττάρων, σε περισσότερες από δύο μετρήσεις κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης, παρέμεινε στο ίδιο επίπεδο ή αυξήθηκε στις επόμενες αξιολογήσεις σε 51 περιπτώσεις (28 %), με τον αριθμό των λεμφοκυττάρων άνω των 30.000 /μL να εμφανίζεται σε 31 περιπτώσεις (17 %). Προοδευτική ΧΛΛ που χαρακτηρίζεται από λεμφαδενοπάθεια, σπληνομεγαλία, αναιμία, θρομβοπενία, χρόνο διπλασιασμού λεμφοκυττάρων < 6 μήνες, επίμονη λοίμωξη ή νυχτερινές εφιδρώσεις αναπτύχθηκε σε 15 % (28 στα 185 άτομα) και χημειοθεραπεία απαιτήθηκε σε 13 ασθενείς²⁰.

Οι Mulligan και συν αναφέρθηκαν σε μια σειρά από 220 MBL του τύπου της ΧΛΛ, με μέση διάρκεια 4,1 έτη παρακολούθησης, εκ των οποίων 76 περιπτώσεις (35 %) παρουσίασαν αύξηση των λεμφοκυττάρων και 18 περιπτώσεις (8 %) παρουσίασαν σε μια μέτρηση άνω των 30.000/μL λεμφοκύτταρα²¹.

Οι Shanafelt και συν, ανέφεραν τα δεδομένα της Mayo Clinic, όπου στις 459 περιπτώσεις που θεωρήθηκαν ως Rai χαμηλού κινδύνου, μεταξύ Ιανουαρίου 2000 και Δεκεμβρίου 2007, οι 190 (41 %) θα πρέπει να ορισθούν εκ νέου ως MBL του τύπου

της ΧΛΛ, σύμφωνα με τα διαγνωστικά κριτήρια του 2009²². Τα αποτελέσματα για τα άτομα με MBL ήταν παρόμοια με την ομάδα του Leeds.

Πιο πρόσφατα οι Rossi και συν μελέτησαν 123 περιπτώσεις MBL, όπου φάνηκε μία καλύτερη κλινική πορεία και χαμηλότερος κίνδυνος μετατροπής σε ΧΛΛ, σε σύγκριση με 154 περιπτώσεις ΧΛΛ, χαμηλού κινδύνου κατά Rai. Οι συγγραφείς χρησιμοποίησαν επιπλέον δείκτες, όπως οι IGHV μεταλλάξεις και η έκφραση CD38 και ZAP-70. Ο κίνδυνος των ατόμων με MBL, που απαιτούν θεραπεία φαίνεται να είναι μεγαλύτερος σε αυτήν τη μελέτη συγκριτικά με άλλες και ανέρχεται σε 4 % ετησίως κατά τα πρώτα 7 χρόνια²³.

Σύμφωνα λοιπόν με τις ανωτέρω μελέτες, η πλειονότητα των ατόμων με MBL δεν θα αναπτύξει ασθένεια σε μια περίοδο 5 ετών. Περίπου το 75 % θα διατηρήσει σταθερό αριθμό λεμφοκυττάρων και το 1 – 4 % ετησίως θα αναπτύξει προοδευτική νόσο, που απαιτεί θεραπεία, δηλαδή ο ρυθμός εξέλιξης είναι παρόμοιος με εκείνον του MGUS προς πολλαπλούν μύελωμα¹⁷.

Η μελέτη μας, η οποία είναι η πρώτη και προς το παρόν μοναδική στον Ελληνικό χώρο, αφορά την ανεύρεση του ποσοστού της MBL στον φυσιολογικό πληθυσμό και επικεντρώθηκε στην μελέτη του ανοσοφαινότυπου της Β-ΧΛΛ σε υγιείς Θεσσαλονικείς αιμοδότες .

Υλικό και μέθοδοι

Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν αιμοδότες από το Γενικό Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ της Θεσσαλονίκης, κατά το διάστημα 2006 – 2009, οι οποίοι ήσαν ηλικίας 20 – 60 ετών, χωρίς συνοδά νοσήματα.

Επίσης μελετήθηκαν και ασθενείς με ΧΛΛ της Α΄ Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής του ΑΠΘ, του Νοσοκομείου ΑΧΕΠΑ, οι οποίοι υπεβλήθησαν σε όλες τις απαραίτητες εξετάσεις για τη διάγνωση και σταδιοποίηση της νόσου, που αφορούσαν παλαιότερους και νεότερους προγνωστικούς παράγοντες. Τέλος συμπεριλήφθηκαν και συγγενείς των ανωτέρω ασθενών, οι οποίοι ενσωματώθηκαν στην ομάδα των υγιών εθελοντών αιμοδοτών, με σκοπό την πληρέστερη στελέχωση της μελέτης.

Οι εθελοντές αιμοδότες είχαν φυσιολογικό αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων, αιμοπεταλίων και Ηb,

δεν έπασχαν από χρόνια αιματολογικό νόσημα ή νεοπλασία και δεν είχαν επισκεφτεί στο παρελθόν αιματολόγο ή ογκολόγο. Εντός 24 ωρών από τη λήψη των δειγμάτων περιφερικού αίματος προσδιορίζονταν αρχικά ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων, της Ηb και των αιμοπεταλίων και στη συνέχεια η έκφραση των επιφανειακών αντιγόνων CD5 και CD19 στα λεμφοκύτταρα, καθώς και η σύγχρονη έκφρασή τους. Σε περίπτωση που το ποσοστό της συνέκφρασης υπερέβαινε το 2,5 % του συνόλου των λεμφοκυττάρων και το οποίο χαρακτηριζόταν ως παθολογική έκφρασή τους, ετίθετο η υποψία μονοκλωνικής λεμφοκυττάρωσης και ακολουθούσε περαιτέρω έλεγχος. Ο έλεγχος αυτός περιελάμβανε τη χρήση των υπόλοιπων επιφανειακών αντιγόνων CD23, CD38, CD20 και CD79b αλλά και των κ και λ ελαφρών αλυσέων για την πιστοποίηση της μονοκλωνικής λεμφοκυττάρωσης. Τέλος προσδιορίζονταν και οι λοιπές παράμετροι, όπως η LDH, CRP, ΤΚΕ καθώς και η Β2-μικροσφαιρίνη. Για τη σύγκριση των μέσων τιμών των αποτελεσμάτων της μελέτης χρησιμοποιήθηκε η στατιστική δοκιμασία Student's test, ενώ για τον έλεγχο της ύπαρξης συσχετίσεων μεταξύ των μεταβλητών που μελετήθηκαν, χρησιμοποιήθηκαν οι συντελεστές συσχέτισης Pearson (r) και Spearman(rs), αφού πρώτα έγινε έλεγχος κανονικότητας των δεδομένων. Για την ποσοτικοποίηση των συσχετίσεων χρησιμοποιήθηκε το μοντέλο απλής γραμμικής παλινδρόμησης και πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης.

Αποτελέσματα

Στην ομάδα Α συμμετείχαν 27 ασθενείς (14 γυναίκες και 13 άνδρες), εκ των οποίων όλοι (100%) παρουσίαζαν ενεργή νόσο ΧΛΛ και λεμφοκυττάρωση. Η συνέκφραση των CD5/CD19 στους ασθενείς αυτούς υπολογίσθηκε στο 52,5% των λεμφοκυττάρων και το ποσοστό αυτό αποδεικνύει ουσιαστικά την παθολογική έκφραση των δεικτών επιφανείας σε ασθενείς με ΧΛΛ. Η μονοκλωνικότητα απεδείχθη από τον λόγο των αλυσίδων κ/λ.

Στην ομάδα Β συμμετείχαν 780 υγιείς αιμοδότες, 350 άνδρες (44,8%) και 430 γυναίκες (55,2%). Σε αντίθεση με την ομάδα Α, δεν παρατηρήθηκε συνέκφραση των παραγόντων CD5/CD19 (<2,5% επί των λεμφοκυττάρων). Η έκφραση του δείκτη CD5 παρουσίασε ελαφρά θετική συσχέτιση με τον γυ-

ναϊκίο πληθυσμό (0,093) και ισχυρή συσχέτιση με τον δείκτη CD19 (0,495). Συνολικά δεν παρατηρήθηκαν ανωμαλίες στην ομάδα αυτή των φυσιολογικών αιμοδοτών ως προς τον φαινότυπο της ΧΛΛ.

Στην ομάδα Γ συμμετείχαν υγιείς αιμοδότες με υψηλή συνέκφραση των CD5/CD19 (ως υψηλή συνέκφραση των CD5/CD19 ορίστηκε η τιμή >2.5% επί του συνόλου των λεμφοκυττάρων κάθε ατόμου).

Οι συμμετέχοντες ήταν στο σύνολο 13, εκ των οποίων οι 7 άνδρες (53,8%) και οι 6 γυναίκες (46,2%). Επί συνόλου λοιπόν 815 ατόμων, χωρίς ΧΛΛ, που συμμετείχαν στη μελέτη, 13 εξ αυτών (1,6%) εμφάνισαν υψηλό ποσοστό συνέκφρασης CD₅/CD₁₉, δηλαδή ποσοστό >2,5% και η μέση ηλικία ήταν τα 49,31 έτη. Στις Εικόνες 1 και 2 απεικονίζεται ποσοτικά η έκφραση των δεικτών CD5/CD19 στην ομάδα Γ και στην Εικόνα 3 η συνέκφραση των δεικτών αυτών σύμφωνα με την ηλικία.

Στην ομάδα Δ συμμετείχαν 22 άτομα, εκ των οποίων οι 15 άνδρες (68,1%) και οι 7 γυναίκες (31,8%), οι οποίοι παρουσίασαν χαμηλή έκφραση των δεικτών CD5/CD19.

Στο σύνολο της μελέτης ο δείκτης CD5 συσχετίστηκε θετικά με την LDH (0,313, p<0,01), την β2-μικροσφαιρίνη (0,321, p<0,01), τα λευκά αιμοσφαίρια (0,143, p<0,01) και τα λεμφοκύτταρα (0,286, p<0,01). Ο δείκτης CD19 συσχετίστηκε θετικά με την LDH (0,333, p<0,01), την ΤΚΕ (0,507, p<0,01) και την CRP (0,325, p<0,01) και αρνητικά ως προς το άρρεν φύλο (-0,392, p<0,01).

Συζήτηση

Η MBL αποτελεί μία νέα διαγνωστική κατηγορία, η οποία ουσιαστικά αντανάκλα την ικανότητα της υψηλής ευαισθησίας της μεθόδου της KP να ανιχνεύει κύτταρα με φαινότυπο ΧΛΛ σε πάρα πολύ χαμηλά επίπεδα, ακόμη και σε άτομα κατά τη διάρκεια εξετάσεων ρουτίνας. Απαιτεί την παρουσία Β κυττάρων με ύπαρξη παθολογικού ανοσοφαινότυπου, κ ή λ μονοκλωνικότητας για τουλάχιστον 3 μήνες και χωρίς ταυτόχρονα να υπάρχει λεμφαδενοπάθεια, οργανομεγαλία, άλλο αυτοάνοσο νόσημα ή οι λοιπές προϋποθέσεις που ορίζουν τα λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα¹⁴.

Σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία²⁴⁻³⁰, η MBL ανευρίσκεται σε ποσοστό 0,5-12% του γενικού πληθυσμού. Η ανίχνευση κυττάρων με ανοσοφαι-

νότυπο παρόμοιο των κυττάρων της ΧΛΛ σε φυσιολογικό πληθυσμό, δείχνει ότι τα κύτταρα με φαινότυπο ΧΛΛ αντιπροσωπεύουν έναν ανώμαλο μονοκλωνικό πληθυσμό, παρά μια αντιδραστική απάντηση και είναι πιθανό να πρόκειται για μια «αδρανή φάση» της ΧΛΛ. Η ταυτοποίηση των κυττάρων με φαινότυπο ΧΛΛ στον φυσιολογικό πληθυσμό θα βοηθήσει στην κατανόηση της ανάπτυξης της νεοπλασματικής φύσης της νόσου και των γενετικών μηχανισμών, που είναι υπεύθυνοι για την εξέλιξη της.

Στην μελέτη μας καταμετρήθηκε η σύγχρονη έκφραση των αντιγόνων CD5 και CD19 σε άτομα με φυσιολογικές αιματολογικές παραμέτρους και ακολούθως προσδιορίστηκαν στους θετικούς λεμφοκυτταρικούς πληθυσμούς, που ανευρέθησαν και οι δείκτες CD20, CD23 και CD38, που ως γνωστόν εκφράζονται στα κύτταρα της ΧΛΛ, καθώς και οι βιοχημικοί δείκτες LDH και β2-μικροσφαιρίνη. Φάνηκε λοιπόν πως ένα ποσοστό 1,6% υγιών ατόμων εμφανίζουν υψηλή συνέκφραση των CD5/CD19, ενώ η αναλογία ανδρών προς γυναίκες είναι 1,2:2. Επίσης σημαντική υπήρξε η συσχέτιση του αριθμού λευκών αιμοσφαιρίων με τους δείκτες CD5 και CD19 (0,182 και 0,288 αντίστοιχα), που επιβεβαιώνει ότι όσο μεγαλύτερος ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων (και όχι μόνο των λεμφοκυττάρων), τόσο μεγαλύτερη η πιθανότητα ανεύρεσης μονοκλωνικών λεμφοκυττάρων.

Ανατρέχοντας στη διεθνή βιβλιογραφία, η πρώτη και κυριότερη δημοσιευμένη μελέτη των Rawstrom και συν, το 2002²⁴, κατέδειξε ποσοστό 35% των υγιών ατόμων με μονοκλωνικά λεμφοκύτταρα σε σύνολο 910 ατόμων. Η αναλογία ανδρών / γυναικών ήταν 1:2 και η εμφάνιση της μονοκλωνικότητας αυξανόταν με την πρόοδο της ηλικίας.

Στην μελέτη αυτή θεωρήθηκε ότι η συσχέτιση της MBL με τη ΧΛΛ είναι παρόμοια με τη συσχέτιση του MGUS, το οποίο στην 10ετία σε ποσοστό 25% εξελίσσεται σε πολλαπλούν μύελωμα.

Δεύτερη μελέτη δημοσιευμένη από τους Chia και συν το 2004²⁵, εξέτασε 500 υγιή άτομα από τα εξωτερικά ιατρεία του Τορίνο στην Ιταλία, με μέσο όρο ηλικίας τα 73,3 έτη, σε διάστημα άνω των 20 μηνών και διαπίστωσε ότι ποσοστό 3,8% παρουσιάζει μονοκλωνικό πληθυσμό παρόμοιο της ΧΛΛ, ποσοστό το οποίο αυξάνει με την ηλικία, ιδιαίτερα άνω των 75 ετών και κυρίως στους άνδρες.

Επίσης στην Ιταλία, η τριετής μελέτη των Daglis και συν το 2009²⁶, περιέλαβε 1725 υγιείς, με μέση ηλικία 55,2 έτη, στους οποίους κατόπιν ανοσοφαινοτυπικής μελέτης διεπιστώθη ποσοστό μονοκλωνικότητας 7,2% (μεγαλύτερο των προηγούμενων μελετών).

Τέταρτη μελέτη η Ισπανική, το 2009, των Nieto και συν²⁷, σε 608 υγιή άτομα, ηλικίας 40 έως 80 ετών, από τα εξωτερικά ιατρεία του Νοσοκομείου της Salamanca, κατέδειξε ποσοστό 12% MBL, χρησιμοποιώντας KP 8 χρωμάτων (και όχι 2 όπως στη δική μας μελέτη).

Επιβεβαίωση του ποσοστού αυτού έγινε με την ανεύρεση κ και λ μονοκλωνικότητας και με την αναδιάταξη των ανοσοφαιρινών των βαρέων αλύσεων, γεγονός το οποίο δείχνει την αυξημένη ευαισθησία του κυτταρομετρική ροής πολλών χρωμάτων για την ανίχνευση MBL.

Πέμπτη η μελέτη σε επτά διαφορετικές περιοχές των ΗΠΑ, η πρώτη στην Αμερική, διάρκειας 3 ετών, από το 2007, των Shim και συν²⁸, στην οποία εξετάστηκαν 1926 άτομα, ηλικίας > 40 ετών, στους οποίους ανευρέθη ποσοστό MBL 0,57% (11 ασθενείς - πολύ μικρότερο από τις άλλες μελέτες).

Στην πορεία του χρόνου από τους 11 ασθενείς, οι 2 ανέπτυξαν κακοήγη νεοπλασία των Β-κυττάρων, 1 ανέπτυξε ΧΛΛ και 1 μακροσφαιριναιμία Waldenstrom, ενώ οι υπόλοιποι 9 στη διάρκεια της ζωής παρέμειναν σταθεροί.

Έκτη μελέτη, η δεύτερη στην Αμερική, των Rachel και συν²⁹ το 2007, σε 5.141 υγιείς αιμοδότες, με ηλικίες από 18-79 ετών, κατέδειξε ποσοστό MBL 0,9% με KP 2 χρωμάτων.

Έβδομη μελέτη, η τρίτη στην Αμερική, των Shim και συν³⁰, δημοσιευμένη το 2014, σε 2098 υγιείς αιμοδότες, ηλικίας > 40 ετών, σε διάστημα 2 ετών, διεπίστωσε ποσοστό MBL 7,1%, με KP 6 χρωμάτων. Αυτή είναι η δεύτερη μεγάλη μελέτη, που αναφέρει υψηλό ποσοστό MBL χρησιμοποιώντας τεχνική KP περισσότερων χρωμάτων, το οποίο ίσως εξηγεί το μικρότερο ποσοστό MBL της δικής μας μελέτης (με 2 χρώματα). Επίσης στη μελέτη αυτή η επικράτηση του άρρενος φύλου ήταν παρόμοια με το ποσοστό της δικής μας μελέτης, 1,3:1 για άνδρες προς γυναίκες αντίστοιχα.

Η νέα παράμετρος, που έθεσε η μελέτη αυτή, ήταν η «μεταφορά» της MBL από τον υγιή δότη στον δέκτη του αίματος. Μέχρι σήμερα τέτοιου εί-

δους «μεταφορά» έχει αναφερθεί μόνο σε επίπεδο αλλογενούς μεταμόσχευσης για τη ΧΛΛ.

Όσον αφορά την οικογενή ΧΛΛ και την επίπτωση της MBL στους συγγενείς α' βαθμού αυτών των οικογενειών, δημοσιεύθηκαν 3 μελέτες³¹⁻³³. Μία μελέτη από το Sao Paolo της Βραζιλίας των Matos και συν το 2009³¹, περιελάμβανε 167 συγγενείς α' βαθμού με ΧΛΛ και απέδωσε ποσοστό 4,1% MBL στον πληθυσμό αυτό, χρησιμοποιώντας KP 4 χρωμάτων. Η συχνότητα της MBL αναλογικά με την ηλικία ήταν 0 σε άτομα κάτω των 40 ετών, όπως και στη δική μας μελέτη, 2,5% σε άτομα μεταξύ 40 και 60 ετών και 15,6% σε ηλικίες άνω των 60 ετών.

Η μελέτη αυτή, όπως και η δική μας, καταδεικνύουν την παράμετρο της ηλικίας στην εμφάνιση MBL στους συγγενείς ασθενών με ΧΛΛ.

Η δεύτερη μελέτη των Swanepoel και Houlston, το 2009³², από το Ηνωμένο Βασίλειο, εξέτασε 59 υγιείς συγγενείς α' βαθμού 21 οικογενειών, στις οποίες υπήρχε ασθενής πάσχων από Β-ΧΛΛ. Βρέθηκε ποσοστό 13,5% να φέρει ανοσοφαινότυπο Β-ΧΛΛ, ποσοστό που υποδηλώνει 7 φορές περίπου μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης ΧΛΛ σε σχέση με τον υπόλοιπο φυσιολογικό πληθυσμό.

Επίσης το ποσοστό MBL φάνηκε να αυξάνει με την πρόοδο της ηλικίας και εμφανίζεται αναλογικά μεγαλύτερο σε συγγενείς άνω των 50 ετών.

Η τρίτη μελέτη στην Αμερική από τους Goldin και συν το 2010³³, περιέλαβε 33 α' βαθμού συγγενείς 19 ασθενών με Β-ΧΛΛ, στους οποίους MBL φάνηκε σε ποσοστό 18% σε ηλικίες άνω των 50 ετών.

Όλες οι προαναφερθείσες μελέτες για την MBL σε υγιή άτομα και σε συγγενείς α' βαθμού ασθενών με ΧΛΛ καταγράφονται στους πίνακες 1 και 2 αντίστοιχα.

Εν κατακλείδι, τόσο η δική μας μελέτη, η οποία αποτελεί την πρώτη και μοναδική μελέτη μέχρι σήμερα στον Ελλαδικό χώρο, που εξετάζει το ποσοστό της MBL στον υγιή πληθυσμό, όσο και οι υπόλοιπες, λίγες ωστόσο μελέτες στη διεθνή βιβλιογραφία, καταδεικνύουν ότι η χρήση σύγχρονων μεθόδων, όπως η κυτταρομετρία ροής πολλών χρωμάτων, ο έλεγχος της μονοκλωνικότητας των κ και λ αλύσεων, αλλά και της αναδιάταξης της ανοσοσφαιρίνης των βαρέων αλύσεων σε υγιή άτομα και σε συγγενείς α' βαθμού ασθενών με ΧΛΛ, θα διαφωτίσουν την αξία της πρώιμης διάγνωσης της MBL και την πιθανή πορεία της MBL προς ΧΛΛ.

Βιβλιογραφία

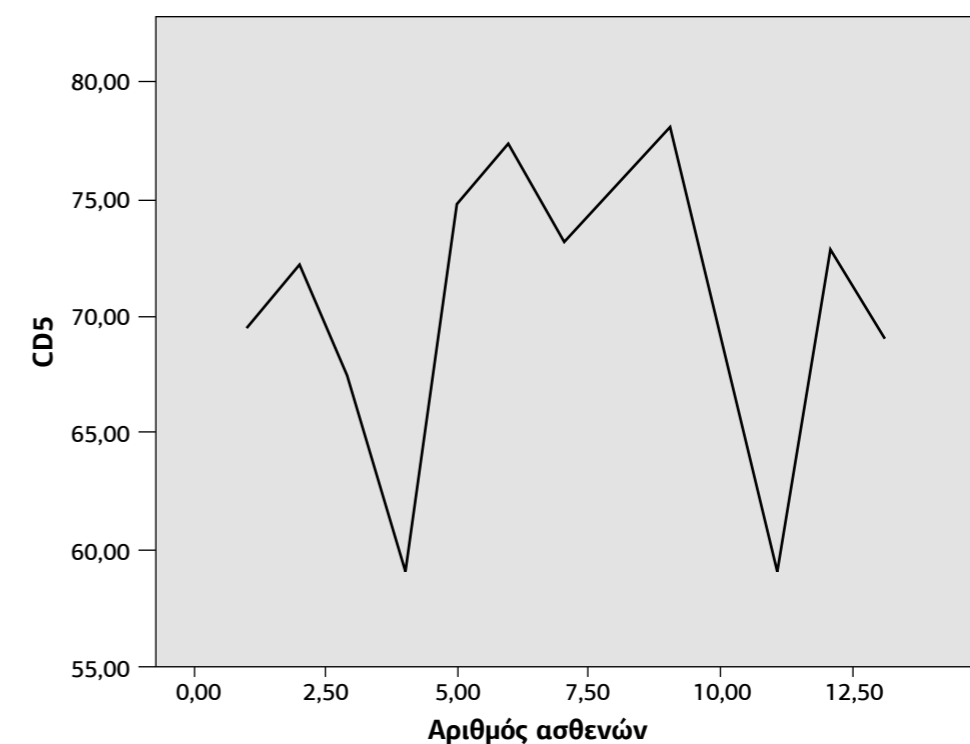
- Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer Statistics 2011. *CA Cancer J Clin* 2011; 61:212-36;26
- Swerdlow S.H, Campo E, Harris N.L, Jaffe E.S, Haurie N.L, Vardiman J.W. WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. IARC. Press Lyon, 2008
- Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, Mariotto A, Miller BA, Feuer EJ, et al. SEER Cancer Statistics REVIEW 1975-2004. 2007
- Masonobu T. Leukaemia in Nagasaki atomic bomb survivors from 1945 through 1959. *Bull World Health Organ*. 1962 ; 26: 619-631
- Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris Cappio FG, Dohner H, Hillmen P, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia : a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL) *Blood* 2008; 111; (12) 5446-56
- Stamatopoulos K, Belessi C, Hadzidimitriou A, Smilevska T, Kalagiakou E, Hatzi K, et al. Immunoglobulin light chain repertoire in CLL. *Blood* 2005; 106 :3575-3583
- Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical staging of Chronic Lymphocytic Leukemia, 1975 *Blood* ; 46 :219-234
- Hamblin TJ, Orchard JA, Ibbotson RE, Davis Z, Thomas PW, Stevenson FK, et al. CD 38 expression and IgVH mutations are independent prognostic variables in CLL but CD38 may vary during the course of the disease. *Blood* 2002 ; 99 :1023-29
- Richardson SJ, Matthews C, Catherwood MA, Alexander HD, Carey BS, Farrugia J, et al. ZAP-70 expression is associated with enhanced ability to respond to migratory and survival signals in B-cell chronic lymphocytic Leukemia (B-CLL) *Blood* 2006 ; 107 :3584-3592
- Binet JL, Catovsky D, Chandra P : CLL – Prognosis for a revised prognostic staging system. *Br. J Haematol* , 1981; 48: 365-367
- Goldin LR, Pfeiffer RM, Li X, Hemminki K. Familial risk of lymphoproliferative tumors in families of patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2004 ; 104 :1850-1854
- Matutes E, Owusu-Ankomah K, Morilla R, Marco JG, Houlihan A, Que TH, et al. The immunological profile of B-cell disorders and proposal of scoring system for the diagnosis of CLL . *Leukemia* 1994 ; 8 :1640-1645
- Shanafelt T, Hanson CA. Monoclonal B- cell lymphocytosis. Definitions and natural history. *Leuk Lymphoma* 2009; 50 :493-497
- Marti GE, Rawstron C, Ghia P, Houlston RS, Kay N, Schleinitz TA and Capolaso N. Diagnostic criteria for monoclonal B- cell lymphocytosis. *Br J Haematol* 2005; 130 :325-332
- Rawstron AC. Monoclonal B-cell lymphocytosis. *ASH Education Book* 2009 (1); 430-439
- Caporaso N, Goldin L, Plass C, Calin G, Marti G, Bauer S, et al. Chronic lymphocytic leukaemia genetics overview. *Br J Haematol*. 2007 Dec;139(5):630-4.
- Kyle RA and Rajkumar SV. Monoclonal gammopathies of undetermined significance. *Blood Rev* 1994;8:135-141
- Landgren O, Albitar M, Ma W, Abbasi F, Hayes RB, Ghia P, et al. B- cell clones as early markers for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2009 ; 360 :659-667
- Fung SS, Hillier KL, Leger CS, Sandhu I, Vickars LM, Galbraith PF, et al. Clinical progression and outcome of patients with monoclonal B-cell lymphocytosis. *Leuk Lymphoma* 2007; 48 : 1087-1091
- Rawstron AC, Bennett FL, O'Connor SJ, Kwok M, Fenton JA, Plummer M, et al. Monoclonal B-cell lymphocytosis and chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2008; 359 : 575-583
- Mulligan CS, Thomas MF, Mulligan SP. Monoclonal B-cell lymphocytosis and chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2008; 359 : 2065-2066
- Shanafelt TD, Witzig TE, Fink SR, Jenkins RB, Paternoster SF, Smoley SA, et al. Prospective evaluation of clonal evolution during long term follow up of patients with untreated early stage CLL. *J Clin Oncol* 2006; 24 : 4634-4641
- Rossi D, Sozzi E, Puma A, De Paoli L, Rasi S, Spina Vet al. The prognosis of clinical monoclonal B cell lymphocytosis differs from prognosis of Rai 0 chronic lymphocytic leukaemia and is recapitulated by biological risk factors. *Br J Haematol* 2009 ; 146 :64-75
- Rawstron AC, Green MJ, Kuzmicki A, Kennedy B, Fenton JA, Evans PA, et al. Monoclonal B lymphocytes with the characteristics of 'indolent' chronic lymphocytic leukemia are present in 3,5% of adults with normal blood count . *Blood* 2002 ; 100 :2 :635-639
- Ghia P, Pirato G, Scielzo C, Stella S, Geuna M, Guida G, et al. Monoclonal CD5+ and CD5- lymphocyte expansions are frequent in the peripheral blood of the elderly. *Blood* 2014; 103 :6 :2337-2342
- Dagklis A, Fazi C, Sala C, Cantarelli V, Scielzo C, Massacane R, et al. The immunoglobulin gene repertoire of low-count chronic lymphocytic leukemia (CLL) – like monoclonal B-cell lymphocytosis is different from CLL : diagnostic implications for clinical monitoring. *Blood* 2009 ; 114 : 1 :26-32
- Nieto W.G, Almeida J, Romero A, Teodosio C, Lopez A, Henriques A, Sanchez M, et al and the Primary Health Group of Salamanca for the study of MBL. Increased frequency (12%) of circulating chronic lymphocytic leukemia- like B-cell clones in healthy subjects using a highly sensitive multicolor flow cytometry approach. *Blood* 2009 ; 114 :1: 554-559
- Shim Y.K, Yoyt R.F, Middleton D, Abbasi F, Slade B, Lee K.Y, et al. Prevalence and natural history of monoclonal and polyclonal B-cell lymphocytosis in a residential population. *Cytometry B : Clinical Cytometry* 2007;72b; 5: 344-353
- Rachel JM, Zucker ML, Fox CM, Plapp FV, Menitove JE, Abbasi F, et al. Monoclonal B-cell lymphocytosis in blood donors. *Br J Haematol*. 2007 ; 139 :832-836
- Shim Y.K, Rachel J.M, Ghia P, Boren J, Abbasi F, Dagklis , et al. Monoclonal B-cell lymphocytosis in healthy blood donors an unexpectedly common finding. *Blood* 2014; 123 :9 :1319-1326
- Matos D.M, Ismael S.J, Scrideli C.A, Oliveira F.M, Rego E.M, and Falcao R. Monoclonal B-cell lymphocytosis in first degree relatives of patients with sporadic (non familial) chronic lymphocytic leukemia. *Br J Haematol* 2009; 147 :3: 339-346
- Swanepoel D.C and Houlston R.S. The molecular basis of familial CLL. *Haematologica* 2009; 94 :606-609
- Goldin LR, Slager S.L, Caporano N.E. Familial CLL. *Curr Opin Hematol* 2010 ; 174 :350-355

α/α	Συγγραφείς	Χώρα	Έτος	Αριθμός ατόμων	Διάμεση ηλικία	Ποσοστό MBL	Κυτταρομετρία ροής (αριθμός χρωμάτων)
1	Rawstron και συν	Ην. Βασίλειο	2002	910	57	3,5%	4
2	Ghia και συν	Ιταλία	2004	500	74	3,8%	4
3	Daglis και συν	Ιταλία	2009	1725	55	7%	5
4	Nieto και συν	Ισπανία	2009	608	62	12%	8
5	Rachel και συν	ΗΠΑ	2007	5141	45	0,9	2
6	Shim και συν	ΗΠΑ	2007	1926	53	0,57%	2
7	Shim και συν	ΗΠΑ	2014	2098	> 40	7,10%	6
8	Σαούλη και συν	Ελλάδα	2014	815	49,31	1,60%	2

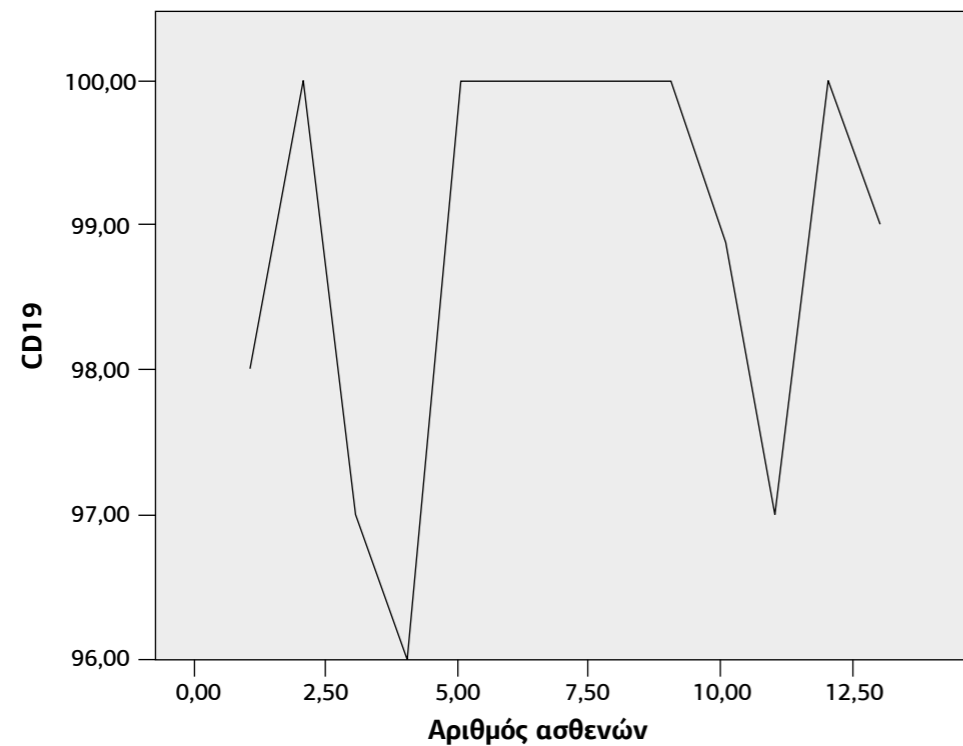
Πίνακας 1: Μελέτες για την MBL σε υγιή πληθυσμό

α/α	Συγγραφείς	Χώρα	Έτος	Αριθμός συγγενών	Ηλικία	Ποσοστό MBL
1	Matos και συν	Βραζιλία	2009	167	< 40 40 - 60 > 60	0 % 2,5 % 15,6 %
2	Swanepoel και συν	Ηνωμένο Βασίλειο	2009	59	Δεν αναφέρεται	13,5%
3	Goldin και συν	Αμερική	2010	33	> 50 έτη	18%
4	Σαούλη και συν	Ελλάδα	2014	12	< 40 έτη	0%

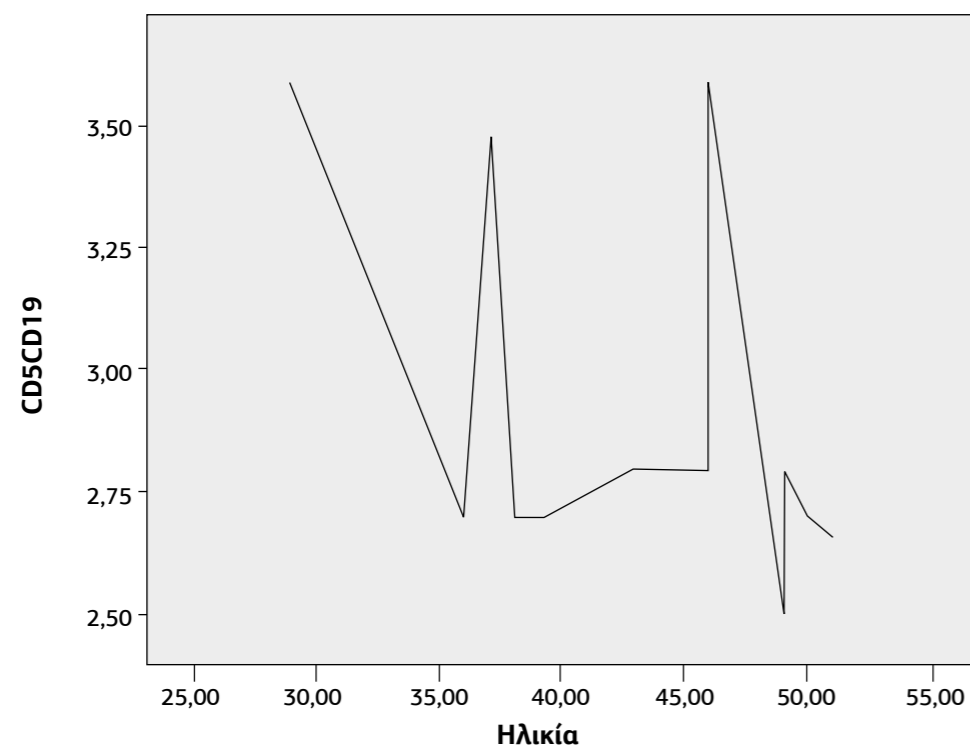
Πίνακας 2: Μελέτες για την MBL σε συγγενείς α΄ βαθμού ασθενών με ΧΛΛ



Εικόνα 1. Τιμές του δείκτη CD5 στην ομάδα Γ

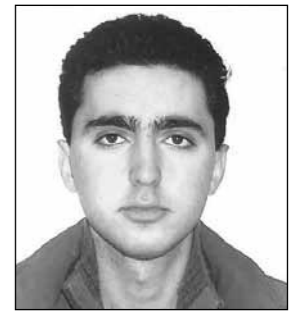


Εικόνα 2. Τιμές του δείκτη CD19 στην ομάδα Γ



Εικόνα 3. Συνέκφραση των δεικτών CD5/CD19, σύμφωνα με την ηλικία στην ομάδα Γ

Παράγοντες που επιδρούν στη μορφολογία των σκελετικών μυϊκών ινών σε υγιείς ενήλικες



Ιωάννης - Αλέξανδρος Τζάνος

Τζάνος Ιωάννης - Αλέξανδρος¹, Γιώτη Κωνσταντίνα²
 1. Φυσίατρος, Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών
 2. Ειδικευόμενη Φυσίατρος, Εθνικό Κέντρο Αποκατάστασης

Υπεύθυνος επικοινωνίας:

Ιωάννης - Αλέξανδρος Τζάνος,
 Ευρυάλης 16 Κηφισιά,
 Κιν.: 6943 455271,
 e-mail: tzanosalexandros@yahoo.gr

Περίληψη

Οι σκελετικές μυϊκές ίνες διακρίνονται τόσο για την πολυπλοκότητά τους όσο και για την ικανότητά τους να μεταβάλουν τη μορφολογία τους προσαρμοζόμενες σε ενδογενείς και εξωγενείς καταστάσεις. Οι διάφοροι τύποι των μυϊκών ινών όπως καθορίζονται από τις ισομορφές του μορίου της μυοσίνης ανευρίσκονται σε διαφορετικές αναλογίες κάτω από την επίδραση μηχανισμών και παραγόντων που συχνά συνυπάρχουν. Το παρόν πόνημα επιχειρεί να συνοψίσει τα πρόσφατα ευρήματα της βιβλιογραφίας επικεντρώνοντας στους παράγοντες της γήρανσης, της άσκησης, του φύλου, των ορμονών, της διατροφής, της φυλής και άλλων. Τα συμπεράσματα δύναται να είναι χρήσιμα για κάθε ιατρό στην προσπάθεια κλινικής εκτίμησης και ερμηνείας της φυσικής κατάστασης των ασθενών του.

Factors affecting morphology of skeletal muscle fibers in healthy adults

Tzanos Ioannis - Alexandros¹, Gioti Konstantina²
 1. Physiatrist, PhD
 2. Resident in Physical and Rehabilitation Medicine, National Rehabilitation Center

Summary

Skeletal muscle fibers are known for both their complexity and their ability to change their morphology adapting to endogenous and exogenous situations. The different types of muscle

fibers as defined by the isoforms of the myosin molecule are present in different ratios under the influence of mechanisms and factors that often coexist. This essay attempts to summarize recent findings of the literature focusing on the factors of aging, exercise, sex, hormones, diet, race and other. The findings may be useful for any physician during clinical evaluation and interpretation of the physical condition of the patient.

Εισαγωγή

Ο σκελετικός μυς είναι ένας πολύπλοκος πολυκύτταρος ιστός που αποτελείται από διάφορους τύπους μυϊκών ινών που έχουν σαφώς διαφορετικά λειτουργικά και μεταβολικά προφίλ.^{1,2} Η σύνθεση των τύπων των μυϊκών ινών επηρεάζει βαθύτατα την επίδοση των μυών, η οποία έχει συνέπειες στην ανθρώπινη κίνηση, την αθλητική απόδοση και σε κλινικές καταστάσεις, όπως η σαρκopenία, η απώλεια μυϊκής μάζας και σχετιζόμενες με τους μυς μεταβολικές διαταραχές. Οι τύποι των ανθρώπινων μυϊκών ινών μπορούν να οριστούν με διάφορους τρόπους με τη συστατική βαριά αλυσίδα μυοσίνης (MHC) ως κοινό χαρακτηριστικό. Η MHC βρίσκεται στις μορφές των τύπων I, IIa, και IIx, και οι μυϊκές ίνες μπορεί να περιέχουν μόνο μία (δηλαδή μία καθαρή ίνα) ή ένα συνδυασμό (δηλαδή ένα υβρίδιο ίνας) από αυτές τις isoμορφές, η οποία οδηγεί στους πέντε πιο διαδεδομένους τύπους των μυϊκών ινών στους ανθρώπους (I, I / IIa, IIa, IIa / IIx, IIx).^{3,4} Ενώ παλαιότερα πιστευόταν ότι είναι ως επί το πλείστον στατικό σε ενήλικες ανθρώπους,^{5,6} το προφίλ του τύπου της ίνας του ανθρώπινου σκελετικού μυός έχει πλέον αποδειχθεί ότι έχει υψηλό βαθμό πλαστικότητας, με τη φυσική δραστηριότητα να είναι ένας πρωτεύων ρυθμιστής μεταβολών του τύπου της ίνας.^{7,8} Παρακάτω παρουσιάζονται οι σημαντικότεροι παράγοντες που επιδρούν στη μορφολογία των σκελετικών μυϊκών ινών σε υγιείς ενήλικες.

Ηλικία – Γήρανση

Με την αύξηση της ηλικίας οι άνθρωποι σκελετικοί μύες μειώνονται σταδιακά σε όγκο, κυρίως λόγω του μειωμένου αριθμού κινητικών μονάδων και μυϊκών ινών και το μειωμένο μέγεθος ινών τύ-

που II.⁹ Η μειωμένη μυϊκή μάζα που επέρχεται με τη γήρανση οφείλεται κυρίως στο μικρότερο μέγεθος των τύπου II μυϊκών ινών και, ως εκ τούτου, είναι απίθανο να συνοδεύεται από σημαντική απώλεια μυϊκών ινών.¹⁰ Η σχετιζόμενη με την ηλικία απώλεια μυϊκής μάζας οφείλεται εν μέρει στις διαρθρωτικές αλλαγές που συμβαίνουν στο σκελετικό μυ.¹¹⁻¹⁵ Ατροφία της μυϊκής μάζας έως 50% και υψηλότερη έχει παρατηρηθεί σε γηρασμένο μυϊκό ιστό.¹⁶⁻²¹ Ένας παράγοντας που συμβάλλει σε αυτό το εύρημα είναι μία μείωση του μεγέθους των μυϊκών ινών και του αριθμού τους. Αυτό έχει αποδειχθεί ότι είναι δυσανάλογο μεταξύ των κυριότερων τύπων μυϊκών ινών: τύπος I και II.¹⁸⁻²¹ Οι ίνες τύπου II, οι οποίες είναι υψηλά αναερόβιες, τείνουν να έχουν μία αξιοσημείωτη μείωση στο μέγεθος κατά τη διάρκεια της γήρανσης. Σε αντίθεση, οι ίνες τύπου I, οι οποίες είναι υψηλά αερόβιες, διατηρούν το μέγεθος τους. Η ομαδοποίηση των ινών είναι επίσης μία ανωμαλία που σχετίζεται με την ηλικία.¹⁸ Γενικώς, οι ίνες των διαφόρων τύπων έχουν μία εμφάνιση «μωσαϊκού» σε νεαρό μυϊκό ιστό. Στους μυς των ηλικιωμένων, οι ίνες του ίδιου τύπου τείνουν να ομαδοποιούνται με αποτέλεσμα μία "αποσπασματική" εμφάνιση. Αυτό το εύρημα έχει αποδοθεί σε ατελή ενεργοποίηση του μυϊκού ιστού, ως αποτέλεσμα της ακατάλληλης νεύρωσης.^{22,23} Μία άλλη κοινή δομική μεταβολή είναι η παραμόρφωση στο επίπεδο της ίνας.¹⁸ Οι παρακείμενες ίνες σε μυς υγιών νέων έχουν παρόμοιες γεωμετρικές διατομής. Ως αποτέλεσμα της γήρανσης, οι μυϊκές ίνες αρχίζουν να παραμορφώνονται, μερικές εμφανίζονται στρογγυλές και άλλες πιο επιμήκεις. Αυτές οι διαρθρωτικές αλλαγές εκτείνονται πέρα από τη διατομή μίας ίνας και περιλαμβάνουν την αρχιτεκτονική των ινών.

Οι Morse και συν²⁴ παρατήρησαν ότι η γωνία

πρόσφυσης του υποκνημιδίου σε ενήλικες μεγαλύτερης ηλικίας ήταν 18% μικρότερη από ότι στους νεαρούς ενήλικες. Στην έσω μοίρα του γαστροκνήμιου μυ, το μήκος της ίνας ήταν 15% μικρότερο. Οι Lexell και συν²⁵ καταλήγουν ότι η ηλικία δεν επηρεάζει τη σύνθεση των τύπων των μυϊκών ινών. Η γεωμετρία και οι δομές των ινών παραμένουν άθικτες. Οι ίνες σε ηλικιωμένα άτομα είναι απλώς μικρότερες, το οποίο μπορεί να οφείλεται σε μία πιο καθιστική ζωή.²⁶ Οι περισσότεροι ερευνητές που έχουν ερευνήσει τη σαρκopenία έχουν χρησιμοποιήσει είτε τεχνικές απεικόνισης είτε βιοψίες μυών που έχουν εκτελεστεί με έναν τρόπο εγκάρσιας διατομής.²⁷⁻³¹ Οι Frontera και συν³² ωστόσο, δεν παρατήρησαν αλλαγές στο μέγεθος των ινών του έξω πλατύ μηριαίου μυός σε άνδρες με καθιστική ζωή, χωρίς προβλήματα υγείας, ηλικίας 60 έως 70 ετών κατά την έναρξη της μελέτης, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε βιοψίες μυών το 1985-1986 και μετά πάλι 12 χρόνια αργότερα.

Οι μύες των ηλικιωμένων (65-83 ετών) περιέχουν λιγότερο συστατικό ιστό και περισσότερο μη συστατικό ιστό σε σύγκριση με το σκελετικό μυ των νεότερων ατόμων (26-44 ετών).³³ Σε πρόσφατες αξιολογήσεις της γήρανσης του πληθυσμού και της μορφολογίας των μυών, μερικοί συγγραφείς^{9,34} έχουν καταλήξει στο συμπέρασμα ότι το μέγεθος των τύπου I (βραδείες) ινών δεν αλλάζει σημαντικά με την ηλικία, αλλά ότι οι τύπου II (ταχείες) ίνες υποβάλλονται σε εκλεκτική ατροφία. Αν και η γενική αντίληψη είναι ότι μόνο οι ίνες τύπου II μειώνονται σημαντικά σε μέγεθος με τη γήρανση (σε άτομα χωρίς αναπηρίες), ο αριθμός των τύπου I και II ινών φαίνεται να μειώνεται με παρόμοιο τρόπο με την ηλικία.³⁴ Σε αντίθεση με τη γενική πεποίθηση ότι το ποσοστό των ινών τύπου I παραμένει αμετάβλητο με τη γήρανση^{25,34} μία ερευνητική ομάδα προτείνει ότι μειώνεται. Ωστόσο, οι συγγραφείς προειδοποιούν ότι, λόγω των μεθοδολογικών αμφιβολιών, τα αποτελέσματά τους θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή μέχρι να υπάρξουν επιπλέον αποδείξεις.³²

Φυσική δραστηριότητα

Η αύξηση της μυϊκής μάζας μετά από παρατεταμένη προπόνηση τύπου αντίστασης μπορεί να αποδοθεί αποκλειστικά στην υπερτροφία των τύπου II μυϊκών ινών.¹⁰ Όταν υγιείς μύες είναι αχρη-

σιμοποιήτοι, οι μυϊκές ίνες συρρικνώνονται σε μέγεθος, αλλά μπορούν να διατηρήσουν το είδος των ινών τους.³⁵ Οι Coggan και συν³⁶ ανέφεραν ότι, μετά από 10 μήνες άσκησης αντοχής που αποτελούνταν από περπάτημα ή τρέξιμο για 45 λεπτά την ημέρα, 3 φορές την εβδομάδα, η επιφάνεια διατομής των τύπου I (βραδείες) ινών της έξω μοίρας του γαστροκνήμιου των 60- έως 70-χρονων συμμετεχόντων αυξήθηκε κατά 12% σε άνδρες και γυναίκες συμμετέχοντες, στις τύπου IIa ίνες (ταχείες, ανθεκτικές στην κόπωση) αυξήθηκε κατά 6% στους άνδρες και κατά 18% στις γυναίκες συμμετέχοντες και στις ίνες τύπου IIβ (ταχείες, ευαίσθητες στην κόπωση) αυξήθηκε κατά 12% στους άνδρες και κατά 9% στις γυναίκες συμμετέχοντες. Αυτοί οι ερευνητές ανέφεραν επίσης ότι, παρόλο που το ποσοστό των ινών τύπου I παρέμεινε αμετάβλητο μετά την προπόνηση αντοχής, υπήρξε μία μείωση στο ποσοστό του τύπου IIβ ινών και αύξηση 8% στο ποσοστό του τύπου IIa ινών (γεγονός που συνεπάγεται τη μετατροπή των ινών τύπου IIβ σε τύπου IIa με την άσκηση).

Οι Hakkinen και συν³⁷ μελέτησαν την παραγωγή δύναμης στον τετρακέφαλο μηριαίο μυ και τα χαρακτηριστικά των μυϊκών ινών ατόμων μεγαλύτερης ηλικίας (μέση ηλικία 72 ± 3 χρόνια και 67 ± 3 έτη για τους άνδρες και τις γυναίκες, αντίστοιχα) που πραγματοποίησαν ένα προπονητικό πρόγραμμα 6 μηνών που αποτελείτο από προοδευτικά μεγάλη αντίσταση και άσκηση "εκρηκτικής" δύναμης. Δοκιμές που διεξήχθησαν στο τέλος του εξαμηνιαίου προγράμματος έδειξαν ότι η παραγωγή δύναμης του τετρακέφαλου μηριαίου μυός σε αυτούς τους συμμετέχοντες αυξήθηκε κατά 30% έως 60%, αν και η επιφάνεια διατομής τους αυξήθηκε σε μικρότερο βαθμό.

Η μιτοχονδριακή πυκνότητα και λειτουργία είναι αυξημένες τόσο σε ζώα όσο και σε ανθρώπους που υποβάλλονται σε άσκηση αντοχής³⁸⁻⁴⁰ Ο μιτοχονδριακός όγκος των σκελετικών μυών μειώθηκε με τη χρόνια άσκηση αντιστάσεων.⁴¹ Δώδεκα εβδομάδες άσκησης με αντιστάσεις οδήγησε σε ποιοτικές και ποσοτικές αλλαγές στα μιτοχόνδρια του σκελετικού μυ. Η προσαρμογή αυτή συνοδεύτηκε από αλλαγές στις μιτοχονδριακές πρωτεΐνες.⁴²

Οι Murach και συν⁴³ μελέτησαν την αρχιτεκτονική της έξω μοίρας του γαστροκνήμιου σε 16 δρομείς πριν και μετά από 12 εβδομάδες προπόνη-

σης μαραθωνίου. Το μήκος της δεσμίδας στο γαστροκνήμιο μειώθηκε κατά 10%, ενώ η γωνία πρόσφυσης αυξήθηκε κατά 17% ($p < 0,05$). Οι Baroni και συν⁴⁴ απέδειξαν ότι η αύξηση του πάχους των μυών λόγω έκκεντρης άσκησης σχετίζεται με αυξημένο μήκος δεματίων και όχι με αλλαγές της γωνίας πρόσφυσης. Αν και μελετήθηκαν μύες με διαφορετική γεωμετρία δεσμίδων, είχαν παρόμοιες μορφολογικές προσαρμογές στην έκκεντρη άσκηση.

Οι Ema και συν⁴⁵ μελέτησαν 7 άνδρες με μέσο όρο ηλικίας 27 που ολοκλήρωσαν ένα τριμηνιαίο πρόγραμμα άσκησης αντιστάσεων των εκτεινόντων του γόνατος. Κατέληξαν ότι η υπερτροφία του τετρακεφάλου συνδέεται με μία ανάλογη αύξηση της γωνίας πρόσφυσης, αλλά όχι απαραίτητα του μήκους του δεματίου και ότι οι αλλαγές που προκαλούνται από την άσκηση στο μέγεθος του μυ και τη λοξότητα δε συμβαίνουν ομοιόμορφα εντός του τετρακεφάλου.

Φύλο - Ορμόνες

Οι διαφορές ανάμεσα στα δύο φύλα στη σύνθεση των σκελετικών μυϊκών ινών και τη λειτουργία τους είναι εμφανείς σε πολυάριθμα είδη και υπάρχουν σε συγκεκριμένες ανατομικές θέσεις. Υπάρχουν τέσσερις κύριες ισομορφές βαρειών αλύσων μυοσίνης (MyHC) παρόντες σε μυς ενήλικων θηλαστικών (MyHC-I, -IIa, -IIx, και -IIb), με αυξανόμενη ταχύτητα συστολής κατά τη σειρά που αναφέρονται. Υπάρχει μία επικράτηση των πιο αργών ινών τύπου I και -IIa στις γυναίκες σε σύγκριση με τους άνδρες που είναι παράλληλη με τις χαμηλότερες ταχύτητες συστολής στις γυναίκες σε σύγκριση με τους άνδρες. Η επικράτηση των ινών βραδείας συστολής είναι επίσης ένα πλεονέκτημα για τις γυναίκες επιδόσεις δεδομένου ότι οι πιο αργές οξειδωτικές ίνες και η υψηλότερη οξειδωτική ικανότητα επιτρέπουν την αυξημένη αντοχή και αποκατάσταση, αντανακλώντας τις διαφορές με βάση το φύλο ως απάντηση στην κόπωση ή το μυϊκό τέτανο. Αν και οι θυρεοειδικές ορμόνες προκαλούν μία μετατροπή των ινών από αργές σε γρήγορες και αυξάνουν την ταχύτητα συστολής, τα οιστρογόνα και η τεστοστερόνη εμπλέκονται στην αύξηση των σκελετικών μυών, το μέγεθος των ινών και ελάχιστα στη συσταλτική λειτουργία. Μερικές έρευνες υπογραμμίζουν την ενισχυμένη συσταλτική λει-

τουργία και την αυξημένη έκφραση β-οξειδωτικών γονιδίων στους άνδρες που λαμβάνουν οιστρογόνα και την ενίσχυση της ανάπτυξης των μυών στις γυναίκες που έλαβαν θεραπεία με τεστοστερόνη.⁴⁶

Το οιστρογόνο έχει δείξει ότι επηρεάζουν το μέγεθος των μυϊκών ινών, το συνολικό βάρος των μυών, τη μυϊκή αναγέννηση και συσταλτικότητα και ότι επάγουν ελάχιστες αλλαγές στην κατανομή του τύπου των ινών. Η ωθηκετομή οδηγεί σε αύξηση του συνολικού σωματικού βάρους και του βάρους των μυών⁴⁷ και σε μία αύξηση κατά 70% στο ERα mRNA χωρίς καμία αλλαγή στο ERβ mRNA⁴⁸

Το βάρος του υποκνημίδιου μύος αυξάνεται μετά από ωθηκετομή σε θηλυκούς αρουραίους.⁴⁹ Η συμπλήρωση με οιστρογόνα μετά την ωθηκετομή οδηγεί σε μείωση του σωματικού βάρους⁵⁰ και συρρικνώνει την αύξηση του ERα mRNA.⁴⁸ Σε υποκνημίδιους και μακρούς εκτεινόντες των δακτύλων αρουραίου, η ωθηκετομή οδηγεί σε ελαφρά αύξηση της μέσης διαμέτρου ινών του τύπου I, -IIa, και -IIb. Η συμπλήρωση με οιστρογόνα μειώνει σημαντικά τη διάμετρο της ίνας σε όλους τους τύπους ινών στον υποκνημίδιο και το μακρό εκτεινόντα τους δακτύλους από τα επίπεδα κατά την ωθηκετομή ως κάτω από τα επίπεδα βάσης.⁵¹ Δεν υπάρχει καμία διαφορά στον τύπο μυϊκών ινών του υποκνημίδιου που συντίθενται μετά από ωθηκετομή στα ποντίκια.⁴⁷

Ωστόσο, στον πελματιαίο μυ του ποντικίου, η ωθηκετομή οδηγεί σε μείωση της σχετικής ποσότητας των ινών τύπου IIx από 38% σε 33%.⁵² Η συμπλήρωση με οιστρογόνα αυξάνει την ποσοστιαία σύνθεση ινών τύπου IIx στον πελματιαίο μυ στο 42%.⁵²

Οι μελέτες σε βιοψίες του έξω πλατύ μύος δείχνουν πως η επιφάνεια διατόμης των ινών είναι μεγαλύτερη στους άνδρες παρά στις γυναίκες. Συγκεκριμένα, οι ίνες τύπου I είναι 19% μεγαλύτερες, οι τύπου IIa ίνες είναι 59% μεγαλύτερες και οι τύπου IIx ίνες είναι 66% μεγαλύτερες στους άνδρες παρά στις γυναίκες.⁵³ Σε ενήλικο ινδικό χοιρίδιο, ο ευνουχισμός προκαλεί ατροφία πολλών μυών, συμπεριλαμβανομένου του πλατύ ραχιαίου και του στερνοκλειδομαστοειδή μύος.⁵⁴ Σε ποντίκια ο ευνουχισμός προκαλεί μία μείωση στο σωματικό βάρος, η οποία περιορίζεται με χορήγηση τεστοστερόνης και παρόλο που το συνολικό βάρος των μυών αυξάνει, η επιφάνεια διατομής της ίνας

του υποκνημίδιου και του πρόσθιου κνημιαίου δεν αλλάζει σημαντικά.⁵⁵ Ωστόσο, υπάρχει ένας συσχετισμός μεταξύ αυξήσεων στην επιφάνεια διατομής και τη συνολική μυϊκή μάζα. Ο ρόλος της τεστοστερόνης στην κατανομή του τύπου των μυϊκών ινών έχει, εν μέρει, προσδιοριστεί μέσω της ανάλυσης των υπογοναδικών αρσενικών και θηλυκών μοντέλων ποντικών. Η ανάλυση της κατανομής του τύπου των ινών σε υπογοναδικά αρσενικά σε σχέση με θηλυκά δεν αποκαλύπτει σημαντικές αλλαγές στις τύπου I, IIa, IIx, ή IIb ίνες στο γαστροκνήμιο μυ ή σε τύπου I ή IIa ίνες στον υποκνημίδιο.⁵⁶ Επιπλέον η κατανομή του τύπου των ινών του γαστροκνημίου είναι σχετικά αμετάβλητη σε σχέση με τα ποντίκια άγριου τύπου, ενώ το I <IIx <IIa <IIb είναι η σχετική συνεισφορά του κάθε τύπου ίνας σε αρσενικά και θηλυκά.⁵⁶ Ωστόσο, σε άλλες περιπτώσεις, η διάμετρος της ίνας τύπου IIb σε αρσενικούς υπογοναδικούς ποντικούς μειώνεται σημαντικά σε σύγκριση με τα αρσενικά άγριου τύπου. Παραδόξως, στα θηλυκά, ο υπογοναδικός φαινότυπος οδηγεί σε αύξηση της διαμέτρου των ινών IIb.⁵⁶

Εγκυμοσύνη

Η εγκυμοσύνη προάγει αλλαγές στον τύπο των μυϊκών ινών από μία οξειδωτική σε μία γλυκολυτική ισομορφή στους σκελετικούς μυς. Το φαινόμενο αυτό ρυθμίζεται μέσω μίας αλληλεπίδρασης μεταξύ της πρωτεΐνης SMTNL1 και του υποδοχέα της προγεστερόνης, η οποία μεταβάλλει την έκφραση των συσταλτικών και μεταβολικών πρωτεϊνών.⁵⁷

Φυλή

Σε έρευνα βρέθηκε πως οι γυναίκες της καυκάσιας φυλής έχουν λιγότερες τύπου I και περισσότερες τύπου IIb μυϊκές ίνες από τις αφροαμερικανές γυναίκες αντίστοιχων σωματομετρικών χαρακτηριστικών.⁵⁸ Τα μη-ισπανόφωνα άτομα της μαύρης φυλής φαίνεται να έχουν μικρότερη μέγιστη αερόβια ικανότητα και ένα μεγαλύτερο ποσοστό σκελετικών μυϊκών ινών τύπου II.⁵⁹

Διατροφή – Παχυσαρκία

Έρευνα έδειξε ότι οι παχύσαρκες γυναίκες είχαν λιγότερες τύπου I και περισσότερες τύπου IIb μυϊκές ίνες από τις γυναίκες φυσιολογικού βάρους.⁵⁸ Σε παχύσαρκα άτομα, το μέγεθος των μυϊκών ινών αυξάνεται, κυρίως λόγω του έκτοπου λι-

πώδους ιστού εντός του σκελετικού μύος.⁶⁰ Άλλοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι η απώλεια βάρους δεν προκαλεί καμία μεταβολή στον τύπο της μυϊκής ίνας ή την επιφάνεια διατομής, αλλά προκαλεί αύξηση της αναλογίας τριχοειδών/ινών και της τριχοειδικής πυκνότητας.⁶¹ Σε μία έρευνα σε αρσενικούς ποντικούς, η δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά συσχετίστηκε με σημαντικά χαμηλότερο ποσοστό των ινών τύπου I στον υποκνημίδιο ($p < 0,0165$). Επιπλέον, το ποσοστό των ινών τύπου I στον υποκνημίδιο αρσενικών ποντικών ήταν αντιστρόφως ανάλογο με το σχετικό πάχος των αρσενικών ποντικών ($p < 0,003$), αλλά καμία συσχέτιση δεν παρατηρήθηκε στα θηλυκά ποντίκια. Σε αρσενικούς ποντικούς, η μείωση στις ίνες τύπου I συσχετίστηκε με αύξηση των τύπου I / IIa υβριδικών ινών, γεγονός που υποδηλώνει ότι οι τύπου I ίνες μετασχηματίστηκαν κυρίως σε αυτά τα υβρίδια. Τα παραπάνω συνηγορούν ότι οι ίνες τύπου I είναι πιο ευαίσθητες στις επιδράσεις της παχυσαρκίας και ότι αυτές οι αλλαγές του τύπου των ινών μπορεί να είναι φυλοεξαρτώμενες.⁶²

Βιταμίνες

Άλλοι ερευνητές μελέτησαν αν η πρόσληψη 5% (w/w) πολυφαινόλης μήλου (APP) στη δίαιτα για 8 εβδομάδες βελτιώνει την αντοχή των μυών των νεαρών ενήλικων αρουραίων και βρήκαν ότι ακόμη και η χαμηλή πρόσληψη APP μπορεί να αυξήσει τα ποσοστά των ανθεκτικών στην κόπωση μυϊκών ινών.⁶³ Άλλη πειραματική μελέτη σε χοίρους ανέδειξε ότι η χορήγηση βιταμίνης B3

επάγει τη μετατροπή των μυϊκών ινών από τύπου II σε τύπου I.⁶⁴ Ωστόσο αντίστοιχη έρευνα σε αρουραίους δεν εντοπίζει ανάλογη επίδραση.⁶⁵

Τα συμπληρώματα καρνιτίνης σε παχύσαρκους αρουραίους φαίνεται να εξουδετερώνουν την επίδραση της παχυσαρκίας στη μετατροπή των μυϊκών ινών από τύπου II σε τύπου I.⁶⁶

Συμπεράσματα

Αναντίρρητα ο σκελετικός μυς παρουσιάζει υψηλό βαθμό προσαρμοστικότητας σε εξωτερικά ερεθίσματα ακόμη και κατά την ενήλικη ζωή. Τα δομικά χαρακτηριστικά της μυϊκής ίνας επηρεάζουν τη λειτουργικότητα του ατόμου και αποτελούν προγνωστικό δείκτη της σαρκωπενίας και της ευπάθειας. Η γνώση των διαφορών ανάμεσα στους τύ-

πους των μυϊκών ινών επιτρέπει στον κλινικό ιατρό να αντιληφθεί πιο ολοκληρωμένα τη μορφολογική και φυσιολογική βάση της αποτελεσματικότητας παρεμβάσεων όπως η άσκηση αντοχής και η άσκηση με αντιστάσεις. Επιπλέον εξηγεί τις αλλα-

γές στη φυσική κατάσταση που επισυμβαίνουν με την αύξηση της ηλικίας, την καθιστική ζωή και τις αλλαγές διατροφικών συνθηκών.

Τέλος ερμηνεύει την επίδραση του φύλου και της φυλής στη μυϊκή απόδοση.

Βιβλιογραφία

- Saltin B, Gollnick P. Handbook of Physiology. Skeletal Muscle. Am. Physiol. Soc.; Bethesda, MD: 1983. Skeletal muscle adaptability: significance for metabolism and performance.
- Bottinelli R, Pellegrino MA, Canepari M, Rossi R, Reggiani C. Specific contributions of various muscle fibre types to human muscle performance: an in vitro study. *J Electromyogr Kinesiol.* 1999;9:87-95.
- Smerdu V, Karsch-Mizrachi I, Campione M, Leinwand L, Schiaffino S. Type IIx myosin heavy chain transcripts are expressed in type IIb fibers of human skeletal muscle. *Am J Physiol.* 1994;267:C1723-8
- Billeter R, Heizmann CW, Howald H, Jenny E. Analysis of myosin light and heavy chain types in single human skeletal muscle fibers. *Eur J Biochem.* 1981;116:389-95
- Gollnick PD, Armstrong RB, Saltin B, Saubert C.Wt., Sembrowich WL, Shepherd RE. Effect of training on enzyme activity and fiber composition of human skeletal muscle. *J Appl Physiol.* 1973;34:107-11.
- Frontera WR, Meredith CN, O'Reilly KP, Knuttgen HG, Evans WJ. Strength conditioning in older men: skeletal muscle hypertrophy and improved function. *J Appl Physiol.* 1988;64:1038-44.
- Trappe S, Harber M, Creer A, Gallagher P, Slivka D, Minchev K, Whitsett D. Single muscle fiber adaptations with marathon training. *J Appl Physiol.* 2006;101:721-7.
- Williamson DL, Gallagher PM, Carroll CC, Raue U, Trappe SW. Reduction in hybrid single muscle fiber proportions with resistance training in humans. *J Appl Physiol.* 2001;91:1955-61
- Porter MM, Vandervoort AA, Lexell J. Aging of human muscle: structure, function and adaptability. *Scand J Med Sci Sports.* 1995 Jun;5(3):129-42.
- Nilwik R, Snijders T, Leenders M, Groen BB, van Kranenburg J, Verdijk LB, van Loon LJ. The decline in skeletal muscle mass with aging is mainly attributed to a reduction in type II muscle fiber size. *Exp Gerontol.* 2013 May;48(5):492-8.
- Goldspink G. Age-related muscle loss and progressive dysfunction in mechanosensitive growth factor signaling. *Ann N Y Acad Sci.*2004;1019:294-298.
- Janssen I, Heymsfield SB, Wang ZM, Ross R. Skeletal muscle mass and distribution in 468 men and women aged 18-88 yr. *J Appl Physiol.*2000;89:81-88.
- Larsson L, Yu F, Hook P, Ramamurthy B, Marx JO, Pircher P. Effects of aging on regulation of muscle contraction at the motor unit, muscle cell, and molecular levels. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.*2001;11:Suppl: S28-S43.
- Owino V, Yang SY, Goldspink G. Age-related loss of skeletal muscle function and the inability to express the autocrine form of insulin-like growth factor-1 (IGF) in response to mechanical overload. *FEBS Lett.*2001;505:259-263.
- Pahor M, Kritchevsky S. Research hypotheses on muscle wasting, aging, loss of function and disability. *J Nutr Health Aging.*1998;2:97-100.
- Basu R, Basu A, Nair KS. Muscle changes in aging. *J Nutr Health Aging.*2002;6:336-341.
- Doherty TJ. Aging and sarcopenia. *J Appl Physiol.*2003;95:1717-1727.
- Andersen JL. Muscle fibre type adaptation in the elderly human muscle. *Scand J Med Sci Sports.*2003;13:40-47.
- Chan KM, Doherty TJ, Brown WF. Contractile properties of human motor units in health, aging, and disease. *Muscle Nerve.*2001;24:1113-1135.
- Frontera WR, Hughes VA, Krivickas LS, Roubenoff R. Contractile properties of aging skeletal muscle. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.*2001;11:Suppl: S16-S20.
- Lexell J. Human aging, muscle mass, and fiber type composition. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.*1995;50:Spec No: 11-16.
- Larsson L. Motor units: remodeling in aged animals. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.*1995;50:Spec No: 91-95.
- Luff AR. Age-associated changes in the innervation of muscle fibers and changes in the mechanical properties of motor units. *Ann N Y Acad Sci.*1998;854:92-101.
- Morse CI, Thom JM, Birch KM, Narici MV. Changes in triceps surae muscle architecture with sarcopenia. *Acta Physiol Scand.*2005;183:291-298
- Lexell J, Taylor CC, Sjostrom M. What is the cause of the ageing atrophy? Total number, size and proportion of different fiber types studied in whole vastus lateralis muscle from 15- to 83-year-old men. *J Neurol Sci.*1988;84:275-294.
- Galbán CJ, Maderwald S, Stock F, Ladd ME. Age-related changes in skeletal muscle as detected by diffusion tensor magnetic resonance imaging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2007 Apr;62(4):453-8.
- Vandervoort AA, McComas AJ. Contractile changes in opposing muscles of the human ankle joint with aging. *J Appl Physiol.*1986 ;61:361-367.
- Young A, Stokes M, Crowe M. Size and strength of the quadriceps muscles of old and young women. *Eur J Clin Invest.*1984 ;14:282-287.
- Young A, Stokes M, Crowe M. The size and strength of the quadriceps muscles of old and young men. *Clin Physiol.*1985 ;5:145-154.
- Coggan AR, Spina RJ, King DS, et al. Histochemical and enzymatic comparison of the gastrocnemius muscle of young and elderly men and women. *J Gerontol.*1992 ;47:B71-B76.
- Hakkinen K, Kraemer WJ, Kallinen M, et al. Bilateral and unilateral neuromuscular function and muscle cross-sectional area in middle-aged and elderly men and women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.*1996;51:B21-B29.
- Frontera WR, Hughes VA, Fielding RA, et al. Aging of skeletal muscle: a 12-yr longitudinal study. *J Appl Physiol.*2000 ;88:1321-1326.
- Kent-Braun JA, Ng AV, Young K. Skeletal muscle contractile and noncontractile components in young and older women and men. *J Appl Physiol.*2000 ;88:662-668.
- Rogers MA, Evans WJ. Changes in skeletal muscle with aging: effects of exercise training. *Exerc Sport Sci Rev.*1993 ;21:65-102
- Berg HE, Larsson L, Tesch PA. Lower limb skeletal muscle function after 6 wk of bed rest. *J Appl Physiol.*1997;82:182-188.
- Coggan AR, Spina RJ, King DS, et al. Skeletal muscle adaptations to endurance training in 60- to 70-yr-old men and women. *J Appl Physiol.*1992 ;72:1780-1786
- Hakkinen K, Kallinen M, Izquierdo M, et al. Changes in agonist-antagonist EMG, muscle CSA, and force during strength training in middle-aged and older people. *J Appl Physiol.*1998 ;84:1341-1349.
- Holloszy J, Oscai L, Don I, Molé P. Mitochondrial citric acid cycle and related enzymes: adaptive response to exercise. *Biochem Biophys Res Commun.* 1970;40:1368-73
- Jacobs R, Lundby C. Mitochondria express enhanced quality as well as quantity in association with aerobic fitness across recreationally active individuals up to elite athletes. *J Appl Physiol.* 2013;26:5192-200
- Pesta D, Hoppel F, Macek C, et al. Similar qualitative and quantitative changes of mitochondrial respiration following strength and endurance training in normoxia and hypoxia in sedentary humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2011;301:1078-87
- MacDougall J, Sale D, Moroz J, Elder G, Sutton J, Howald H. Mitochondrial volume density in human skeletal muscle following heavy resistance training. *Med Sci Sports Exerc.* 1979;11:164-6
- Porter C, Reidy PT, Bhattarai N, Sidossis LS, Rasmussen BB. Resistance Exercise Training Alters Mitochondrial Function in Human Skeletal Muscle. *Med Sci Sports Exerc.* 2015 Sep;47(9):1922-31.
- Murach K, Greever C, Luden ND. Skeletal muscle architectural adaptations to marathon run training. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2015 Jan;40(1):99-102.
- Baroni BM, Geremia JM, Rodrigues R, De Azevedo Franke R, Karamanidis K, Vaz MA. Muscle architecture adaptations to knee extensor eccentric training: rectus femoris vs. vastus lateralis. *Muscle Nerve.* 2013 Oct;48(4):498-506.
- Ema R, Wakahara T, Miyamoto N, Kanehisa H, Kawakami Y. Inhomogeneous architectural changes of the quadriceps femoris induced by resistance training. *Eur J Appl Physiol.* 2013 Nov;113(11):2691-703.
- Maher AC, Akhtar M, Tarnopolsky MA. Men supplemented with 17beta-estradiol have increased beta-oxidation capacity in skeletal muscle. *Physiol Genom.* 42: 342-347, 2010
- Moran AL, Warren GL, Lowe DA. Removal of ovarian hormones from mature mice detrimentally affects muscle contractile function and myosin structural distribution. *J Appl Physiol* 100: 548-559, 2006.
- Baltgalvis KA, Greising SM, Warren GL, Lowe DA. Estrogen regulates estrogen receptors and antioxidant gene expression in mouse skeletal muscle. *PLoS One* 5: e10164, 2010.
- Wattanapernpool J, Reiser PJ. Differential effects of ovariectomy on calcium activation of cardiac and soleus myofilaments. *Am J Physiol.* 1999 Aug;277(2 Pt 2):H467-73.
- McCormick KM, Burns KL, Piccone CM, Gosselin LE, Brazeau GA. Effects of ovariectomy and estrogen on skeletal muscle function in growing rats. *J Muscle Res Cell Motil.* 2004;25(1):21-7.
- Suzuki S, Yamamuro T. Long-term effects of estrogen on rat skeletal muscle. *Exp Neurol* 87: 291-299, 1985
- Piccone CM, Brazeau GA, McCormick KM. Effect of oestrogen on myofibre size and myosin expression in growing rats. *Exp Physiol* 90: 87-93, 2005.
- Staron RS, Hagerman FC, Hikida RS, Murray TF, Hostler DP, Crill MT, Ragg KE, Toma K. Fiber type composition of the vastus lateralis muscle of young men and women. *J Histochem Cytochem* 48: 623-629, 2000.
- Kochakian CD, Tillotson C. Influence of several C19 steroids on the growth of individual muscles of the guinea pig. *Endocrinology* 60: 607-618, 1957.
- Axell AM, MacLean HE, Plant DR, Harcourt LJ, Davis JA, Jimenez M, Handelsman DJ, Lynch GS, Zajac JD. Continuous testosterone administration prevents skeletal muscle atrophy and enhances resistance to fatigue in orchidectomized male mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 291: E506-E516, 2006.
- Sciote JJ, Horton MJ, Zyman Y, Pascoe G. Differential effects of diminished oestrogen and androgen levels on development of skeletal muscle fibres in hypogonadal mice. *Acta Physiol Scand* 172: 179-187, 2001.
- Lontay B, Bodoor K, Sipos A, Weitzel DH, Loiselle D, Safi R, Zheng D, Devente J, Hickner RC, McDonnell DP, Ribar T, Haystead TA. Pregnancy and Smoothelin-like Protein 1 (SMTNL1) Deletion Promote the Switching of Skeletal Muscle to a Glycolytic Phenotype in Human and Mice. *J Biol Chem.* 2015 Jul 17;290(29):17985-98.
- Tanner CJ, Barakat HA, Dohm GL, Pories WJ, MacDonald KG, Cunningham PR, Swanson MS, Houmard JA. Muscle fiber type is associated with obesity and weight loss. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2002 Jun;282(6):E1191-6.
- Ceaser T, Hunter G. Black and White race differences in aerobic capacity, muscle fiber type, and their influence on metabolic processes. *Sports Med.* 2015 May;45(5):615-23.
- Pisto P, Santaniemi M, Turpeinen JP, Ukkola O, Kesäniemi YA. Adiponectin concentration in plasma is associated with muscle fiber size in healthy middle-aged men. *Scand J Clin Lab Invest.* 2012 Sep;72(5):395-402.
- Kern PA, Simsolo RB, Fournier M. Effect of weight loss on muscle fiber type, fiber size, capillarity, and succinate dehydrogenase activity in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Nov;84(11):4185-90.
- Denies MS, Johnson J, Maliphol AB, Bruno M, Kim A, Rizvi A, Rustici K, Medler S. Diet-induced obesity alters skeletal muscle fiber types of male but not female mice. *Physiol Rep.* 2014 Jan 28;2(1):e00204.
- Mizunoya W, Okamoto S, Miyahara H, Akahoshi M, Suzuki T, Do MQ, Ohtsubo H, Komiya Y, Qahar M, Waga T, Nakazato K, Ikeuchi Y, Anderson JE, Tatsumi R. Fast-to-slow shift of muscle fiber-type composition by dietary apple polyphenols in rats: Impact of the low-dose supplementation. *Anim Sci J.* 2016 Jul 15.
- Khan M, Couturier A, Kubens JF, Most E, Mooren FC, Krüger K, Ringseis R, Eder K. Niacin supplementation induces type II to type I muscle fiber transition in skeletal muscle of sheep. *Acta Vet Scand.* 2013 Nov 22;55:85.
- Scholz K, Kynast AM, Couturier A, Mooren FC, Krüger K, Most E, Eder K, Ringseis R. Supplementing healthy rats with a high-niacin dose has no effect on muscle fiber distribution and muscle metabolic phenotype. *Eur J Nutr.* 2014 Aug;53(5):1229-36.
- Couturier A, Ringseis R, Mooren FC, Krüger K, Most E, Eder K. Carnitine supplementation to obese Zucker rats prevents obesity-induced type II to type I muscle fiber transition and favors an oxidative phenotype of skeletal muscle. *Nutr Metab (Lond)* 2013 Jul 10;10:48.

Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας: Η επαγγελία της αδύνατης μεταρρύθμισης στην Ελλάδα

Επιβλέπουσα καθηγήτρια: Τσιρώνη Μαρία



Παναγιώτης Χριστοδούλου

Υπεύθυνος επικοινωνίας:

Χριστοδούλου Παναγιώτης

Παπαφλέσσα 48 Πάτρα

Τηλ. 2610 340156, 6976434152

e-mail: christodp17@gmail.com

Primary Health Care: The promise of an impossible reform in Greece

Christodoulou Panagiotis

Paper Supervisor: Tsironi Maria

Summary

The case of primary health care (PHC) in Greece is an adventure without ending. From the foundation of the National Health Care System (1983), reforms are being made in legislation but not in real life. The majority of EU Countries (like Netherlands, Germany, Sweden and United Kingdom) have stable PHC systems based on the family doctor in small health care units in order to reduce the income of patients in hospitals while covering a larger amount of the population. The period of economical crisis in Greece led to further decline for PHC, due to the fact that citizens are unable to access the private sector, which was the basic pillar of PHC, while the reforms made, failed to reduce the cost or enlarge the coverage level. The last proposal of the ministry of Health for the "neighborhood doctor" covers the matter inadequately, leaving the urban first care units with no stable factionality. The paper will present a PHC system based on urban first care units, where the family doctor will work by taking advantage of electronic database, to ensure the quality and the equality of the services.

Περίληψη

Η υπόθεση της Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας (ΠΦΥ) στην Ελλάδα αποτελεί μια διαρκής περιπέτεια. Από την ίδρυση του Εθνικού Συστήματος Υγείας το 1983, θεσμοθετούνται συνεχώς τα κέντρα υγείας αστικού τύπου, ο οικογενειακός γιατρός, η πολιτική πρόληψης και προσφάτως η ηλεκτρονική βάση δεδομένων, χωρίς όμως να εφαρμόζονται. Στην πλειοψηφία των Ευρωπαϊκών χωρών, με πρότυπα την Ολλανδία, τη Γερμανία, τη Σουηδία και τη Μεγάλη Βρετανία, έχουν αναπτυχθεί μοντέλα πρωτοβάθμιας κάλυψης τα οποία βασίζονται στην ύπαρξη οικογενειακού γιατρού, ενταγμένου σε μικρές μονάδες, ώστε να μειώνεται η εισροή στα νοσοκομεία, να καλύπτεται μεγαλύτερο κομμάτι του πληθυσμού και να αναπτύσσεται πολιτική πρόληψης. Η περίοδος της οικονομικής κρίσης στην Ελλάδα οδήγησε σε περεταίρω πτώση του επιπέδου της πρωτοβάθμιας κάλυψης, καθώς οι πολίτες αδυνατούν πλέον να καλυφθούν στον ιδιωτικό τομέα, ο οποίος αποτελούσε έναν από τους βασικούς παρόχους, ενώ οι μεταρρυθμίσεις που πραγματοποιήθηκαν δεν κατάφεραν να περιορίσουν το κόστος ούτε να διευρύνουν το πεδίο κάλυψης και πρόσβασης. Η τελευταία πρόταση του υπουργείου για το θεσμό του ιατρού γειτονιάς, αν και κινείται σε μια σωστή κατεύθυνση, αντιμετωπίζει αποσπασματικά το ζήτημα της ΠΦΥ, χωρίς να ρυθμίζει την λειτουργία των κέντρων υγείας σε αστικές περιοχές ενώ ταυτόχρονα αφήνει κενά στον τρόπο λειτουργίας τους. Την ίδια στιγμή ο αποσπασματικός χαρακτήρας της εφαρμογής του είναι πιο πιθανό να εντείνει τη σύγχυση και τις ανισότητες. Προτείνεται ένα σύστημα ΠΦΥ το οποίο θα έχει ως πυρήνα τα κέντρα υγείας αστικού τύπου, στα οποία θα λειτουργούν οικογενειακοί γιατροί, με βάση ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων, ώστε να καλύπτεται τόσο η συνέχεια της αντιμετώπισης, όσο και η οικοδόμηση της πρόληψης.

Λέξεις Κλειδιά: Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας, οικογενειακός γιατρός, κέντρα υγείας, μεταρρύθμιση ΠΦΥ, Ξανθός Ανδρέας, ΠΦΥ στις βόρειες ευρωπαϊκές χώρες, πρόληψη

Εισαγωγή

Η Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας αφορά την αντιμετώπιση τριών ειδών περιστατικών: Τη διάγνωση-θεραπεία αρρώστων, την αντιμετώπιση επειγόντων περιστατικών και την άσκηση προληπτικής ιατρικής (Σιγάλας, 1999). Ουσιαστικά δηλαδή αφορά την άσκηση ιατρικής πράξης όχι μόνο πριν ο ασθενής οδηγηθεί στην εισαγωγή σε νοσοκομειακή μονάδα, αλλά και για να μην χρειαστεί να νοσηλευτεί. Η ΠΦΥ στην Ελλάδα παρέχεται από τα Κέντρα Υγείας, τα Περιφερειακά Ιατρεία, τα πολυιατρεία του ΠΕΔΥ, τα ιδιωτικά διαγνωστικά κέντρα και τους ιδιώτες γιατρούς. Στην ΠΦΥ υγείας συγκαταλέγονται η πρωτοβάθμια ψυχιατρική περίθαλψη και η οδοντιατρική κάλυψη. Στην Ελλάδα διαχρονικά η ΠΦΥ μεταρρυθμίζεται με νομοσχέδια χωρίς όμως να προκύπτουν υλικά, πέρα από νομοθετικά, αποτελέσματα. Όπως θα αναφερθεί και στη συνέχεια της εργασίας, έχουν νομοθετηθεί αρκετές φορές τα κέ-

ντρα υγείας αστικού τύπου, η κάρτα υγείας και ο οικογενειακός γιατρός, χωρίς ποτέ να εμφανίζονται στην καθημερινή ζωή. Αντίθετα το ρόλο του παρόχου ΠΦΥ αναλάμβαναν κυρίως ιδιωτικά διαγνωστικά κέντρα και οι ιδιώτες γιατροί, με υψηλό κόστος για τα συμβεβλημένα ταμεία και αμφίβολα αποτελέσματα (Υφαντόπουλος, 2005). Το κόστος της έλλειψης σοβαρών και συντονισμένων δομών ΠΦΥ είναι μεγαλύτερο από τη δημιουργία τους. Αφενός γιατί απουσιάζει ο έλεγχος της ροής εξετάσεων και φαρμακευτικής κάλυψης μέσω του ιδιωτικού συστήματος και αφετέρου γιατί η έλλειψη προληπτικής ιατρικής και οικογενειακού προγραμματισμού επιβαρύνει τη λειτουργία των νοσηλευτικών ιδρυμάτων (Fortney et al, 2005), πολλαπλασιάζοντας ουσιαστικά το κόστος (Godager et al, 2012). Σε αντίθεση με την ελληνική πραγματικότητα, η πλειοψηφία των Ευρωπαϊκών χωρών, κυρίως του Βορρά, έχουν ένα ολοκληρωμένο σύστημα το οποίο αποδί-

δει στους πολίτες τους, όπως παρατηρείται στο διαγράμματα 1 και 2. Όπως είναι φυσικό βέβαια υπάρχει ετερογένεια στην Ευρώπη σχετικά με την ΠΦΥ: στις περισσότερες περιπτώσεις, στον πυρήνα βρίσκεται ο οικογενειακός γιατρός, θεσμός που παρουσιάστηκε στην Αγγλία πριν 30 χρόνια περίπου και λειτουργεί με διάφορες παραλλαγές σε πολλές χώρες (Σωτηριάδου et al, 2011). Ο οικογενειακός γιατρός ως το πρώτο σημείο αναφοράς του ασθενούς

Χώρα	πρώτο σημείο επαφής	συνεργασία με νοσηλευτή	φάρμακο υπαρκτών δεδομένων ασθενών	ιατρικός εξοπλισμός	οικον. προγραμματισμός	ψυχολογικά, κοινωνικά πρόβλημα
Αυστρία	2	3	2	2	2	2
Βέλγιο	2	4	2	2	1	1
Γερμανία	3	2	1	1	2	2
Δανία	1	4	1	1	1	1
Ελβετία	2	2	1	1	1	2
Ελλάδα	3	4	4	3	3	3
Ιρλανδία	1	3	1	2	1	1
Ισλανδία	2	1	1	1	1	2
Ισπανία	1	4	3	3	3	2
Ιταλία	2	4	3	4	3	2
Λουξ/ργο	3	3	1	2	2	3
Μεγάλη Βρετανία	1	1	1	2	1	1
Νορβηγία	1	3	1	1	1	2
Ολλανδία	1	3	1	1	1	1
Ουγγαρία	3	1	2	4	4	3
Πολωνία	3	1	2	4	4	3
Πορτογαλία	1	1	1	3	1	1
Σλοβακία	4	3	1	3	4	3
Σουηδία	3	1	2	1	3	2
Τουρκία	4	4	3	3	3	4
Τσεχία	3	3	1	4	4	3
Φιλανδία	2	1	1	1	2	3

Δ.1: (Boerma and Dubois, 2006)

με το υγειονομικό σύστημα, διαδραματίζει το ρόλο του «τροχονόμου» του συστήματος υγείας, καθώς είναι αυτός που κατευθύνει τον ασθενή σε περαιτέρω ενέργειες αν απαιτείται (Λιαρόπουλος, 2007). Προσφέρει τις υπηρεσίες του σε συνεχή βάση, σε όλες τις ώρες, ακόμα και στο σπίτι του ασθενούς οπότεν χρειάζεται και σε ένα συνολικό πλαίσιο που περιλαμβάνει περίθαλψη, αποκατάσταση και υποστήριξη (Boerma, 2006). Είναι σαφές λοιπόν ότι, παρά τις διαφορές στη μέθοδο χρηματοδότησης της ασφάλειας υγείας και των παρόχων, και της μονάδας όπου δραστηριοποιούνται οι οικογενειακοί γιατροί, υπάρχει τεχνογνωσία για την ανάπτυξη ΠΦΥ στην Ελλάδα. Στη συνέχεια της εργα-

σίας θα παρατεθούν συγκεκριμένες προτάσεις που έχουν γίνει και θα αναλυθούν οι τελευταίες πρωτοβουλίες που έχουν παρθεί, με σκοπό να δοθεί μια κατεύθυνση για τη δημιουργία ενός βιώσιμου συστήματος ΠΦΥ, βασισμένο στα ελληνικά δεδομένα, το οποίο θα προσπαθεί να καλύψει τους στόχους της ΠΦΥ: πρώτη επαφή, συνεχιζόμενη φροντίδα, συντονισμένη φροντίδα, ολοκληρωμένη φροντίδα (Johns Hopkins School of Public Health, 2012).

Χώρα	1996	2006	Διαφορά
Αυστρία	1,3	1,5	0,2
Βέλγιο	2	2,1	0,1
Γαλλία	1,6	1,7	0,1
Γερμανία	1,1	1	-0,1
Δανία	0,7	-	-
Ελβετία	0,4	0,5	0,1
Ελλάδα	-	-	-
ΗΠΑ	0,9	1	0,1
Ιαπωνία	-	-	-
Ιρλανδία	0,5	0,5	0
Ισλανδία	0,6	0,7	1
Ισπανία	-	0,9	-
Ιταλία	1	-	-
Καναδάς	1	1	0
Λουξ/ργο	0,8	0,8	0
Μ.Βρετανία	0,6	0,7	1
Ν. Ζηλανδία	0,8	0,8	0
Νορβηγία	0,8	0,8	0
Ολλανδία	0,4	0,4	0,1
Ουγγαρία	0,6	0,7	0,1
Πολωνία	-	0,1	-
Πορτογαλία	1,5	-	-
Σουηδία	0,5	-	-
Τουρκία	0,6	0,8	0,2
Τσεχία	-	0,7	-
Φιλανδία	0,7	0,7	0

Δ.2 : οικογενειακοί γιατροί ανά κάτοικο (OECD,2008)

2. Η ιστορία της ΠΦΥ στην Ελλάδα

Η ΠΦΥ στην Ελλάδα θεσμοθετήθηκε με αποσπασματικά νομοθετήματα έως το 1983, κυρίως με τα νομοσχέδια 2592/53 και 3487/55 αφήνοντας ως παρακαταθήκη την ύπαρξη των κέντρων υγείας σε αγροτικές περιοχές και την ύπαρξη του αγροτικού γιατρού, εφόσον οι υπόλοιπες νομοθετικές πρωτοβουλίες αφορούσαν την προσαρμογή σε συστήματα υγείας, προσαρμοσμένα σε άλλες περιόδους. Εξαίρεση η πρόταση του υπουργού υγείας Πάτρα για το θεσμό του οικογενειακού γιατρού (Πάτρας, 1969) και το προσχέδιο νόμου Δοξιάδη το 1980 (Δοξιάδης, 1981). Η πρώτη προσπάθεια για την εναρμόνιση με τα σύγχρονα δεδομένα έγινε με το

νόμο 1397/1983, παρόλο που αναφέρεται στην πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας και όχι στην ευρύτερη έννοια της πρωτοβάθμιας περίθαλψης, αφήνοντάς τη συνειδητά και συμβιβαστικά έξω από την περιοχή ευθύνης του, υπέρ των παρόχων του ιδιωτικού τομέα (Ελληνας, 2005). Υιοθετείται ως επίκεντρο το νοσοκομείο και υποβαθμίζεται ο ρόλος των κέντρων υγείας ως εξαρτημένες από το νοσοκομείο μονάδες με αποτέλεσμα το επίπεδο ικανοποίησης του ασθενούς να ναι από τα χαμηλότερα στην Ευρώπη (Abel-Smith et al., 1994). Ο τύπος οργάνωσης έκρινε ότι η πρόληψη επιτυγχάνεται καλύτερα μέσω του φορέα στον οποίο ανήκουν τα κέντρα υγείας και επιτελείται καλύτερα από υπηρεσίες που βρίσκονται στο μεταίχμιο του συγκεντρωτικού συστήματος (Τάχος, 1993). Στον ίδιο νόμο εισάγεται ο θεσμός του οικογενειακού/γενικού γιατρού ως το βασικό προσωπικό για τη στελέχωση των κέντρων υγείας χωρίς όμως να ιδρύεται νέα ειδικότητα με βάση τα διεθνή δεδομένα. Ο νόμος 1579/1985 λειτουργώντας συμπληρωματικά προς τον προηγούμενο, ίδρυσε την ειδικότητα της Γενικής Ιατρικής και απαγόρευσε την χρήση της επωνυμίας «Κέντρο Υγείας-Ιατρικό κέντρο» από ιδιώτες. Ο ίδιος νόμος ιδρύει το Εθνικό Κέντρο Άμεσης Βοήθειας (EKAB) με αρμοδιότητες την παροχή άμεσης φροντίδας σε έκτακτες περιπτώσεις, την επείγουσα ιατρική αρωγή και τη διακομιδή και μεταφορά των επειγόντων περιστατικών στις μονάδες υγείας.

Ο νόμος 2701/1992 δίνει τη δυνατότητα σε ιδιωτικούς φορείς να συνάπτουν ειδικές συμβάσεις με τους ασφαλιστικούς οργανισμούς για την κάλυψη πρωτοβάθμιας περίθαλψης. Διεύρυνε επίσης την έννοια της πρωτοβάθμιας υγείας ώστε να περιλαμβάνει ενέργειες πρόληψης και περίθαλψης και εισάγεται ο θεσμός της κατ' οίκον νοσηλείας. Το νόμο αυτό ουσιαστικά ακύρωσε ο νόμος 2194/94. Με βάση το νόμο 2519/1997 θεσμοθετούνται πάλι τα κέντρα υγείας αστικού τύπου υπό τη μορφή των Δικτύων Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας και επανεισάγεται ο θεσμός του οικογενειακού γιατρού. Ο νόμος 3235/2004 επανεισάγει τον οικογενειακό γιατρό, εισάγει την ηλεκτρονική κάρτα υγείας ενώ πλέον οι μονάδες ΠΦΥ υπάγονται στις υγειονομικές περιφέρειες. Με το νόμο 3370/2005 ιδρύεται το Κέντρο Ελέγχου Πρόληψης Νοσημάτων.

Με βάση τα παραπάνω γίνεται σαφές ότι ουσιαστικά κατατίθενται νομοσχέδια τα οποία απλά

μεταρρυθμίζουν τις ονομασίες των ήδη υπαρκτών δομών, είτε εμφανίζουν ρυθμίσεις οι οποίες ποτέ δεν εφαρμόζονται. Ενώ έχουν θεσμοθετηθεί επανειλημμένα ο οικογενειακός γιατρός, τα κέντρα υγείας αστικού τύπου, η πολιτική πρόληψης και η ηλεκτρονική κάρτα/φάκελος ασθενή το μόνο τελικά που διαχρονικά υπάρχει είναι τα κέντρα υγείας εκτός αστικού ιστού, με την κάλυψη του θεσμού του αγροτικού γιατρού. Η καινοτομία της ελληνικής πραγματικότητας είναι η στελέχωση της πρωτοβάθμιας περίθαλψης με γιατρούς που μόλις έχουν αποφοιτήσει, σε αντίθεση με τις ευρωπαϊκές χώρες στις οποίες υπάρχει η πρόνοια για στελέχωση της πρωτοβάθμιας υγείας με ειδικούς γιατρούς σε ένα οργανωμένο σύστημα περίθαλψης.

3. Το μοντέλο ΠΦΥ στις Βόρειες Ευρωπαϊκές Χώρες

Την ώρα που στην Ελλάδα κυριαρχούσαν αυταρχικά καθεστώτα και το πολίτευμα βρισκόταν συνεχώς σε αλλαγές και αστάθεια, εμφανίζεται η νομοθετική άνθηση του κοινωνικού κράτους στην Ευρώπη. Τα συστήματα στα οποία θα γίνει αναφορά είναι της Μεγάλης Βρετανίας, της Ολλανδίας, της Γερμανίας και της Σουηδίας. Η πτώση των οικονομικών στη Σουηδία στις αρχές της δεκαετίας του 90, οδήγησε σε μεταρρύθμιση στο σύστημα υγείας: οι μονάδες εντατικής θεραπείας συγκεντρώθηκαν σε μεγάλα νοσοκομειακά συγκροτήματα, ενώ τα μικρότερα νοσοκομεία μετατράπηκαν σε κοινοτικές μονάδες πρωτοβάθμιας περίθαλψης, με δυνατότητα βραχείας νοσηλείας και μερικών χειρουργείων και δυναμικό τεσσάρων γενικών γιατρών (Harrison and Calltorp, 2000). Η κατανομή των πόρων βασίστηκε σε κοινοτικά συμβούλια, μέσω της φορολογίας και ορισμένων ενισχύσεων, από τον κρατικό προϋπολογισμό. Στις αρχές της δεκαετίας του 2000 δόθηκαν κονδύλια από την εθνική κυβέρνηση, για την ανάπτυξη της ΠΦΥ, με βάρος στην προληπτική ιατρική και την γηριατρική (National Board of Health and Welfare, 2003a). Το 1994 ορισμένα κοινοτικά συμβούλια θεσμοθέτησαν την ύπαρξη οικογενειακού γιατρού, το δικαίωμα επιλογής από τον πολίτη και την δυνατότητα πρόσβασης στον ιδιωτικό τομέα. Παρόλαυτα η άτακτη και περιορισμένη δομή της ΠΦΥ οδήγησε σε διεύρυνση των ανισοτήτων μεταξύ του πληθυσμού (WHO,2010).

Η εθνική νομοθεσία της Μεγάλης Βρετανίας με

το διάταγμα του 1946/1948 καθιερώνει ένα εθνικό σύστημα υγείας, οι υπηρεσίες του οποίου εθνικοποιήθηκαν και η χρηματοδότηση τους ανατέθηκε στο δημόσιο τομέα. Το σύστημα ΠΦΥ βασίζεται στη φιλοσοφία της προληπτικής ιατρικής με στόχο την αποτροπή κατάληξης των περιστατικών στα νοσοκομεία. Στο ίδιο πνεύμα κινείται ο θεσμός του οικογενειακού γιατρού, ο οποίος παρέχει συμβουλές και αντιμετωπίζει απλά περιστατικά και τραυματισμούς, έχοντας το ρόλο της κατανομής των ασθενών για νοσηλεία αν κρίνει ότι απαιτείται (Boyle, 2011). Ανάλογο σύστημα ΠΦΥ έχει η Ολλανδία με το δικαίωμα του πολίτη να επιλέγει τον οικογενειακό γιατρό ο οποίος είναι προσβάσιμος εντός 15 λεπτών κατά μέσο όρο. Τη διάρκεια των νυκτών και των σαββατοκύριακων υπάρχει πρόβλεψη για κάλυψη από κέντρα οικογενειακών γιατρών. Από το 2000 μεταβιβάστηκαν αρμοδιότητες των οικογενειακών γιατρών σε μια σειρά άλλων κλάδων, προς άμεση πρόσβαση από τον πολίτη, όπως οι φυσιοθεραπευτές και οι νοσηλεύτριες, οι οποίες πλέον καλύπτουν κομμάτι της πρωτοβάθμιας πρόληψης και συνταγογράφησης (Schäffer et al, 2010). Η χρηματοδότηση προέρχεται από τρεις πυλώνες, με βασικό τον κρατικό προϋπολογισμό για τη βασική υγειονομική κάλυψη και από κει και πέρα ανάλογα με τις ατομικές ανάγκες, οι οποίες δεν καλύπτονται από τη βασική υγειονομική κάλυψη) υπάρχει αναλογική συμμετοχή ιδιωτών και ιδιωτικών ασφαλιστικών (Van de Ven and Schut, 2007). Ακολουθώντας στη Γερμανία η τακτική παρακολούθηση παρέχεται από οικογενειακούς γιατρούς της επιλογής του κάθε πολίτη, με βάση τις ασφαλιστικές εισφορές, ενώ τα επείγοντα περιστατικά καλύπτονται από γενικούς γιατρούς σε δομές υγείας, οι οποίοι λειτουργούν μέσω των τηλεφωνικών κέντρων και των ασθενοφόρων, στα οποία είναι χρεωμένοι (Busse and Blumel, 2014).

Το κύριο κοινό χαρακτηριστικό είναι η ύπαρξη και στα τέσσερα του θεσμού του οικογενειακού για-

τρού. Οι διαφορές παρουσιάζονται στο που ασκεί τα καθήκοντά του ο οικογενειακός γιατρός: στη Σουηδία σε κοινοτικές μονάδες, στη Μεγάλη Βρετανία απευθείας σε άμεση επαφή με τον ασθενή, στην Ολλανδία και τη Γερμανία σε άμεση επαφή για την τακτική παρακολούθηση και σε μικρές μονάδες υγείας για τα επείγοντα περιστατικά. Επίσης στη Μεγάλη Βρετανία είναι πιο εμφαντικός ο ρόλος του οικογενειακού γιατρού ως ρυθμιστή (gatekeeper) για την πρόσβαση στις νοσοκομειακές μονάδες.

Και στις 4 χώρες εφαρμόζεται το δημόσιο μοντέλο με συμβάσεις: η χρηματοδότηση προέρχεται από τα ασφαλιστικά ταμεία (Γερμανία και Ολλανδία) ή τον κρατικό προϋπολογισμό (Μεγάλη Βρετανία και Σουηδία), οι συμβάσεις γίνονται μέσω της κεντρικής ή τοπικής κυβέρνησης από τη μία και των προμηθευτών από την άλλη. Να σημειωθεί ότι και στις τέσσερις χώρες οι πάροχοι υγείας δεν αποζημιώνονται απευθείας από τον ασθενή κατά την είσοδο στο σύστημα. Πιο αναλυτικά η λειτουργία της αποζημίωσης παρουσιάζεται στα ακόλουθα διαγράμματα:

4. Οι μεταρρυθμίσεις την εποχή της οικονομικής κρίσης

Η οικονομική κρίση και οι εφαρμοζόμενες μνημονιακές πολιτικές στον ελληνικό κοινωνικό σχηματισμό είχαν απολήξεις στο χώρο της υγείας:

- Η ενοποίηση των πολυιατρείων του ΙΚΑ και των υπόλοιπων ασφαλιστικών φορέων υπό τον φορέα του ΕΟΠΥΥ, μετέπειτα ΠΕΔΥ, με το προσωπικό να βρίσκεται σε καθεστώς μόνιμης απασχόλησης.

- Η θεσμοθέτηση της ηλεκτρονικής συνταγογράφησης με βάση τη δραστική ουσία (και όχι την εμπορική ονομασία), την υποχρεωτική αναγραφή ασθενειών με βάση το σύστημα ICD-10

- Τη δυνατότητα χρήσης γενόσημων φαρμακευτικών σκευασμάτων με ταυτόχρονη αύξηση της συμμετοχής του ασφαλισμένου επί της αγοράς του σκευάσματος σε περίπτωση επιλογής του πρωτότυπου.

Γερμανία	Αυστηροί διαπραγματευθέντες προϋπολογισμοί για την εξωνοσοκομειακή και την οδοντιατρική περίθαλψη σε περιφερειακό επίπεδο. Προϋπολογισμοί στόχων για τα νοσοκομεία και διαπραγματευθέντα όρια στις φαρμακευτικές δαπάνες σε περιφερειακό επίπεδο
Μ. Βρετανία	Οι νοσοκομειακές και οι κοινοτικές υπηρεσίες προϋπολογίζονται σε εθνικό επίπεδο. Οι δαπάνες για οικογενειακές υπηρεσίες και φαρμακευτική περίθαλψη ρυθμίζονται έμμεσα.
Ολλανδία	Δαπάνες στόχοι για την εξωνοσοκομειακή, νοσοκομειακή και ψυχιατρική περίθαλψη.

Σουηδία	Σε πολλά περιφερειακά συμβούλια υπάρχουν αυστηροί προϋπολογισμοί σε περιφερειακό επίπεδο, για τα κέντρα ΠΦΥ και κάθε νοσοκομείο. Δεν υπάρχουν αυστηροί προϋπολογισμοί στα περιφερειακά συμβούλια με διαχωρισμό αγοραστών και προμηθευτών. Οι φαρμακευτικές δαπάνες ελέγχονται έμμεσα από τα περιφερειακά συμβούλια
----------------	--

Διάγραμμα 3: Προϋπολογισμοί ΠΦΥ 1997, πηγή Mossialos and Le Grande 1999

Γερμανία	Αμοιβή κατά πράξη
Σουηδία	Μισθός, αμοιβή κατά πράξη κατόπιν ρύθμισης για τους ιδιώτες γιατρούς. Μικτό σύστημα για τους οικογενειακούς γιατρούς σε κάποιες περιφέρειες. Το σύστημα παραπομπής δεν είναι υποχρεωτικό. Υπάρχει απευθείας πρόσβαση στους ειδικούς σε πολλές περιφέρειες με προσυζητημένη αμοιβή.
Μ. Βρετανία	Αμοιβή κατά κεφαλή, μερικά έξοδα αποζημιώνονται απευθείας. Οι γενικοί γιατροί λαμβάνουν επιπλέον αμοιβή για την κάλυψη του παιδικού εμβολιασμού και την εξέταση του τραχήλου της μήτρας. Σύστημα παραπομπής.
Ολλανδία	Αμοιβή κατά κεφαλή για τις ασθενείς οικονομικά ομάδες και αμοιβή κατά πράξη για τις εύπορες. Σύστημα παραπομπής.

Διάγραμμα 4: Τρόπος αποζημίωσης παρόχων ΠΦΥ 1997, πηγή Mossialos and Le Grande 1999

- Η θεσμοθέτηση του clawback (επιστροφή) και του rebate (έκπτωση), δηλαδή η, με αναδρομική ισχύ από το 1991, επιστροφή δαπανών που υπερβαίνα ένα όριο με ταυτόχρονη οριζόντια περικοπή επί της αμοιβής των δαπανών.

Το σύνολο των παραπάνω μεταρρυθμίσεων επιχειρούν να απαντήσουν μόνο με οικονομικά κριτήρια και όχι με λειτουργικά, δηλαδή όχι με μια ολοκληρωμένη πρόταση για τη λειτουργία της πρωτοβάθμιας περίθαλψης. Η εφαρμογή των μέτρων clawback/rebate έγινε με αναδρομική ισχύ και χωρίς να υπολογιστούν οι ιδιαιτερότητες γεωγραφικών χώρων και ειδικοτήτων που αναγκαζόταν λόγω έλλειψης προσωπικού να υπερβούν τα όρια (Χιόνη, 2013). Η χρήση γενόσημων πραγματοποιήθηκε χωρίς την συντεταγμένη ενημέρωση του γενικού πληθυσμού και κυρίως χωρίς την ύπαρξη αξιόπιστων κριτηρίων πιστοποίησης των σκευασμάτων (Καθημερινή, 2015). Η μορφή και η λειτουργία της ηλεκτρονικής συνταγογράφησης δε διευκόλυνε ουσιαστικά τον πολίτη αφού δεν είχε, λόγω των παραπάνω, ουσιαστικό δικαίωμα επιλογής και μάλιστα επιβαρυνόταν για αυτό. Η δυνατότητα επιπλέον του γιατρού να αναφέρει προαιρετικά την εμπορική ονομασία, μάλλον δε βοήθησε να περιοριστεί ο ρόλος των φαρμακευτικών εταιριών.

Όσον αφορά την περίπτωση ΕΟΠΥΥ/ΠΕΔΥ ακολουθεί τη λογική της μετονομασίας άνευ ουσίας

των προηγούμενων αλλαγών, χωρίς την ύπαρξη οικογενειακού γιατρού ή πολιτικής πρόληψης. Την ίδια στιγμή δεν προέκυψε εξορθολογισμός των οικονομικών καθώς η σχέση που αναπτύχθηκε στην πληρωμή και αποπληρωμή των δαπανών από τους χρήστες, τους συμβεβλημένους και τους ασφαλιστικούς οργανισμούς δημιούργησε σύγχυση και επιπλέον επιβαρύνσεις (Κυριόπουλος Γ., Μπεαζόγλου Τ., 2001). Το κομβικό στοιχείο είναι η επιβάρυνση με τον ένα ή άλλο τρόπο, είτε των επαγγελματιών υγείας (ΙΣΑ, 2014) είτε των πολιτών, με την ταυτόχρονη έλλειψη δημόσιων υποδομών, γεγονός που εξηγεί την εμφάνιση δομών αλληλεγγύης σε όλη τη χώρα: η μείωση των πόρων στην περίοδο μετά το 2010 έχει εντείνει την ανισορροπία μεταξύ προσφοράς/ ζήτησης υπηρεσιών υγείας, η οποία επιτείνεται και εξαιτίας της μείωσης της ιδιωτικής δαπάνης. Είναι αξιοσημείωτο ότι η ιδιωτική δαπάνη υγείας ιστορικά και παραδοσιακά συνιστά το «εισιτήριο» ευχερούς πρόσβασης στις υπηρεσίες υγείας με μικρό κόστος χρόνου. Η αποσύνθεση του μηχανισμού αυτού οδήγησε κυρίως τα ευπαθή τμήματα του πληθυσμού να αδυνατούν να έχουν πρόσβαση στην ΠΦΥ (Κυριόπουλος, 2013).

Μετά την αναφορά σε όλες τις περιόδους λειτουργίας της ΠΦΥ, τόσο εντός όσο και εκτός οικονομικής κρίσης, παρατηρούμε ότι τα προβλήματα όχι μόνο παραμένουν αλλά διευρύνονται: η ανισό-

ττα στη γεωγραφική κατανομή των δομών, η δυσχέρεια πρόσβασης στους οικονομικά ασθενέστερους, η έλλειψη οργανωμένης βάσης δεδομένων και πολιτικής πρόληψης χαρακτηρίζουν το ΕΣΥ έως σήμερα.

5. Η πρόσφατη πρόταση για τη μεταρρύθμιση της ΠΦΥ

Ο παρών Υπουργός Υγείας εξήγγειλε τη θεσμοθέτηση των ιατρικών γειτονιάς. Συνοπτικά το πρόγραμμα εξαγγελιών περιλαμβάνει την δημιουργία Δικτύου Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας μέσω μονάδων αποτελούμενων από οικογενειακούς γιατρούς, νοσηλευτές και άλλους επαγγελματίες υγείας, με αναφορά σε συγκεκριμένο τμήμα πληθυσμού σε 50 δήμους όπου θα λειτουργήσει πιλοτικά (Ξανθός, 2015). Στόχος είναι η αναβάθμιση της ΠΦΥ, με τον οικογενειακό γιατρό να μη λειτουργεί ως απλός «τροχονόμος» αλλά να συμμετέχει σε προγράμματα πρόληψης. Τα ιατρεία γειτονιάς θα συνεργάζονται με τα κέντρα υγείας αστικού τύπου χωρίς να έχει ανακοινωθεί η σχέση εργασίας των γιατρών και τυχών συμβάσεις με ιδιώτες φορείς για εργαστηριακές εξετάσεις (iatronet, 2015).

Στην προηγούμενη ενότητα, η εκτεταμένη αναφορά στη Σουηδία δεν ήταν τυχαία, καθώς η παραπάνω εξαγγελία προσεγγίζει αρκετά τη μεταρρυθμιστική αλλαγή στη Σουηδία σε μερικά σημεία. Η αποσπασματική και σε πιλοτικό επίπεδο εφαρμογή των μεταρρυθμίσεων στη Σουηδία οδήγησε τελικά σε όξυνση και όχι άμβλυνση των ανισοτήτων. Το ίδιο επιχειρείται στην Ελλάδα με περισσότερες προβληματικές και ερωτήματα. Στις εξαγγελίες αναφέρεται ο στόχος για τη δημιουργία ιατρικών γειτονιάς σε σύνδεση με τα κέντρα υγείας αστικού τύπου, χωρίς όμως να υπάρχουν τα δεύτερα, γεγονός που οδηγεί σε μια αντίστροφη λογική μεταρρύθμισης. Στη Σουηδία πρώτα έγινε η συγχώνευση νοσοκομειακών μονάδων και η μετατροπή άλλων σε κοινοτικές και μετά ακολούθησαν οι υπόλοιπες μεταρρυθμίσεις στα επόμενα επίπεδα και παρόλαυτα δεν υπήρξαν θετικά αποτελέσματα. Επίσης δε διευκρινίζεται τι ακριβώς θα είναι ο οικογενειακός γιατρός, τι αρμοδιότητες θα έχει και ποια θα είναι η μορφή (και επομένως ο χώρος εργασίας του). Το ίδιο ασαφές είναι και η σχέση με εξωτερικούς συμβεβλημένους φορείς στο κομμάτι των εργασιακών εξετάσεων, όπου παρατηρούνται και οι μεγαλύτερες δαπάνες.

Βασικό στοιχείο μιας πρότασης θα πρέπει να είναι η εξασφάλιση στους πολίτες μιας επαρκούς και ισότιμης πρόσβασης, με μηδενικές τιμές κατά τη στιγμή της παροχής (Λιονής, 2002). Σε μια τέτοια πρόταση ο ρόλος του προσωπικού γιατρού θα έχει σημασία η σύνδεση των καθηκόντων και των αρμοδιοτήτων του με βάση την εκπαίδευση του: κατά προτίμηση ο προσωπικός γιατρός είναι ειδικευμένος στη Γενική Ιατρική με βραχεία εκπαίδευση στη χρήση κλινικών πρωτοκόλλων και απόκτηση των απαραίτητων δεξιοτήτων τόσο πριν όσο και κατά τη διάρκεια της εργασίας του (on the job training), διαδικασία που υπολογίζεται στον ένα μήνα (Σουλιώτης Κ., Λιονής Χ. 2003). Επιπλέον απαιτείται η δημιουργία πλαισίου για το νοσηλευτή ΠΦΥ με συγκεκριμένα καθήκοντα: κατ'οίκον νοσηλεία, προαγωγή υγείας σε σχολεία, εκπαίδευση ασθενών στην αυτοφροντίδα, συνταγογράφηση αναλώσιμου υλικού. Ανάλογη μέριμνα πρέπει να υπάρχει για τους κοινωνικούς λειτουργούς και τη διασύνδεση με τις ειδικότητες για τη διαχείριση χρόνιων νοσημάτων μέσω των νοσοκομειακών μονάδων.

Οι εξαγγελίες βρίσκονται εντός μιας λογικής κατεύθυνσης, έχουν όμως αποσπασματικό χαρακτήρα και δεν εντάσσονται στο πλαίσιο μιας συνολικής πολιτικής για την πρωτοβάθμια περίθαλψη.

Το γεγονός αυτό δυσχεραίνει η απόφαση για αποσπασματική εφαρμογή τους. Η δυνατότητα επιλογής του οικογενειακού γιατρού από τον πολίτη, αν και σε πρώτο βαθμό φαίνεται να ευνοεί την ελευθερία επιλογής με στόχο την ποιότητα, ενδέχεται να καλλιεργήσει ένα είδος αθέμιτου ανταγωνισμού πάνω σε στρεβλά κριτήρια (όπως η συνταγογράφηση των «επιθυμούμενων» φαρμάκων, η εμπλοκή των φαρμακευτικών εταιριών, η πολιτική δημόσιων σχέσεων) καθώς η ελληνική κοινωνία έχει γαλουχηθεί σε ένα προβληματικό τρόπο κάλυψης της ΠΦΥ. Επιπρόσθετα η ύπαρξη και λειτουργία του ιδιωτικού τομέα στην Ελλάδα δεν είναι προσαρμοσμένη στην ολοήμερη λειτουργία, γεγονός που αποτελεί πρόβλημα ακόμα και για χώρες στις οποίες εφαρμόζεται χρόνια ο θεσμός. Φυσικά όπως αναφέρθηκε η λέξη οικογενειακός γιατρός δεν αποτελεί πανάκεια για τη δόμηση μιας ολιστικής ΠΦΥ. Χρειάζεται ένας συνολικός σχεδιασμός για την ορθή κατανομή των κέντρων υγείας αστικού και αγροτικού, με την απαραίτητη ομάδα εργασίας και τη δημιουργία ενός συστήματος πρόληψης με πυλώνες την γενι-

κή ιατρική, την παιδιατρική, τη γυναικολογία και την ψυχιατρική.

Μεγάλη συμβολή σε αυτό θα είχε η ανάπτυξη της ηλεκτρονικής κάρτας και της ηλεκτρονικής βάσης δεδομένων η οποία δίνει νέες δυνατότητες: αναβάθμιση και ασφαλή πιστοποίηση της υπάρχουσας ηλεκτρονικής συνταγογράφησης σε άυλη μορφή, μείωση της γραφειοκρατία, αύξηση της διαφάνεια, φορητότητα των ιατρικών αρχείων, διασφάλιση δημόσιας υγείας με βάση πληροφορίες (ομάδα αίματος, αλλεργίες σε σκευάσματα) και δυνατότητα συνέχειας της θεραπείας από διαφορετικούς γιατρούς χωρίς την ανάγκη επανάληψης εξετάσεων (Σουλιώτης και συν., 2013). Τέλος στις εξαγγελίες δεν υπάρχει αναφορά στο πλέγμα πρόληψης νοσημάτων με βάση πρωτόκολλα εξετάσεων. Ένα παράδειγμα μιας αντίστοιχης λειτουργίας παρουσιάζεται στο ακόλουθο διάγραμμα:

6. Συμπεράσματα

Η ΠΦΥ στην Ελλάδα συγκροτήθηκε χωρίς την ύπαρξη κεντρικού σχεδιασμού, με μια μεγάλη ποικιλία υπηρεσιών υγείας και κάλυψης των δαπανών. Η επερχόμενη πρόταση του Υπουργείου Υγείας δεν καλύπτει αυτό το κενό. Έρχεται επί της ουσίας να νομοθετήσει την ύπαρξη του οικογενειακού για-

τρού, μια επαναλαμβανόμενη εμμονή του δημόσιου συστήματος υγείας στην Ελλάδα χωρίς να φέρει ένα συνολικότερο πλαίσιο για τη λειτουργία ενός βιώσιμου συστήματος πρωτοβάθμιας περίθαλψης. Συνολικά στην Ελλάδα η συζήτηση περί εθνικοποίησης και ιδιωτικοποίησης λαμβάνει λάθος διαστάσεις εφόσον η εθνικοποίηση ταυτίζεται με τον κρατισμό, την περίπτωση όπου το κράτος γίνεται ο ιδιοκτήτης και διαχειριστής των δημόσιων υπηρεσιών ενώ αγνοείται η κοινωνικοποίηση όπου οι πολίτες ασκούν εξουσία μέσω των κοινωνικών φορέων.

Η εθνικοποίηση στον τομέα της υγείας με το ισχύον Σύνταγμα θα μπορούσε να πάρει αυτά τα χαρακτηριστικά στο βαθμό που η υπηρεσίες υγείας έχουν κύριο σκοπό την παροχή υπηρεσιών προς το κοινωνικό σύνολο (άρθρο 106, παρ.3) και να συνυπάρχουν με την ατομική ιδιοκτησία (Νικολακόπουλου-Στεφάνου, 1990). Εξάλλου το εθνικό σύστημα της Βρετανίας και της Σουηδίας δεν καταργεί την ιδιωτική ιατρική, απλώς η τελευταία υποχωρεί μπροστά στην ευρεία και ποιοτική ανάπτυξη του δημόσιου τομέα (Beresniak and Duru, 1997). Στην υπόθεση της Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας η βέλτιστη λύση θα ήταν ο συνδυασμός του Σουηδικού και του Ολλανδικού μοντέλου.

Βέβαια η υπάρχουσα τεχνογνωσία πρέπει να

Δοκιμασία	Περιεχόμενο	Χρόνος εφαρμογής	Κόστος/σχόλια
Εκτίμηση του 10ετούς κινδύνου για θανατηφόρο επεισόδιο από στεφανιαία νόσο	Εκτίμηση της πιθανότητας με βάση την τιμή της χοληστερόλης, της συστολικής αρτηριακής πίεσης του καπνίσματος και της ηλικίας	Εφόσον είναι καταχωρημένες οι μεταβλητές που χρειάζεται η μέτρηση, περίπου 5 λεπτά μαζί με βασικές οδηγίες	Εφ' όσον έχει εκτιμηθεί η τιμή της χοληστερόλης δεν υπάρχει κόστος
Εκτίμηση του βαθμού της παχυσαρκίας και της πιθανότητας για ανάπτυξη σακχαρώδη διαβήτη	Μέτρηση περιφέρειας της κοιλίας (δοκιμασία της «μεζούρας») και μεταγευματικής τιμής σακχάρου σε άτομα με υψηλό κίνδυνο	Λιγότερο από 5 λεπτά	Το κόστος μιας εξέτασης σακχάρου στο τριχοειδικό αίμα
Δοκιμασία κατά Παπανικολάου σε όλες τις γυναίκες πάνω από τα 20 έτη	Για την έγκαιρη διάγνωση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας	Εξειδικευμένη εξέταση από 5-10 λεπτά	Παρέχεται δωρεάν από την κοινωνική ασφάλιση
Επιλεγμένοι εμβολιασμοί σε ενήλικες	Κάποια εμβόλια σε επιλεγμένες μονάδες (αυξημένου κινδύνου)	5 λεπτά ο κάθε εμβολιασμός	Τα εμβόλια συνταγογραφούνται
Ελέγχος δερμοαντίδρασης Mantoux	Επιλεγμένες ομάδες πληθυσμού	5 λεπτά	Δεν έχει κόστος

Μαστογραφία σε γυναίκες με υψηλό κίνδυνο	Εκτίμηση του κινδύνου πάνω σε προτυπωμένο φύλο (κληρονομικό ιστορικό, βιολογικοί και κοινωνικοί προσδιοριστές)	Απαιτείται παραπομπή σε εργαστήριο	Πρέπει να εκτιμηθεί το κόστος του επιλεγμένου με βάση το ατομικό screening ως κόστος αναμονής και κόστος εξετάσεων
Ελεγχος της κατάθλιψης	Ατομο σε υψηλό κίνδυνο 2 ερωτήσεις αντίστοιχες με αυτές που προτείνει το NICE σε άτομα υψηλού κινδύνου (ιστορικό κατάθλιψης από χρόνιο νόσημα, άνοια)	1-2 λεπτά	Δεν συνοδεύεται από κόστος
Ελεγχος της γνωστικής κατάστασης	Ατομα πάνω από 65 ετών Με χρήση του MMSE ή βραχείας διάρκειας ερωτηματολόγια	5 λεπτά	Δεν συνοδεύεται από κόστος (Μειονέκτημα υψηλό ποσοστό ομάδων θετικών αποτελεσμάτων)
Εκτίμηση βαθμού κατάχρησης κατανάλωσης οινόπνευματος	Χρήση 2 ερωτηματολογίων (CAGE και AUDIT)		Εκτίμηση βαθμού εξάρτησης και παροχή συμβουλευτικής

Διάγραμμα 5: Παρεμβάσεις πρόληψης με επιλεγμένες δοκιμασίες, πηγή: Κυριόπουλος και συν., 2008)

προσαρμόσει στα ελληνικά δεδομένα: για παράδειγμα το σύστημα της Μεγάλης Βρετανίας δε θα μπορούσε να εφαρμοστεί στην Ελλάδα στο επίπεδο της πρόσβασης των επειγόντων περιστατικών. Η συγχώνευση νοσοκομειακών μονάδων και η μετατροπή μικρότερων σε κέντρα υγείας αστικού τύπου θα ήταν χρήσιμη στην Ελλάδα, όπου υπάρχουν γενικά νοσοκομεία σε απόσταση λίγων χιλιομέτρων για την εξυπηρέτηση πελατειακών σχέσεων. Το ίδιο χρήσιμη θα ήταν η δημιουργία ενός δικτύου κέντρων υγείας αστικού τύπου όπου οι κοινοτικές μονάδες θα λειτουργούσαν όπως τα περιφερειακά ιατρεία: θα κάλυπταν τα επείγοντα περιστατικά και την προληπτική ιατρική τις τακτικές ώρες λειτουργίας (πρώτη επαφή), και τα κέντρα υγείας θα κάλυπταν τα επείγοντα τις υπόλοιπες (ολοκληρωμένη λειτουργία).

Σε αυτό το πλαίσιο θα είχε νόημα η ύπαρξη οικογενειακών γιατρών σε συνεργασία με μια αντίστοιχη ομάδα, αποτελούμενη από νοσηλεύτες ΠΦΥ και κοινωνικούς λειτουργούς (συντονισμένη λειτουργία) και τη δυνατότητα διασύνδεσης με νοσοκομειακές μονάδες ή ιδιώτες βάση της ηλεκτρονικής βάσης δεδομένων (συνεχιζόμενη και συντονισμένη λειτουργία), με την κατανομή να γίνεται ανάλογα με τις ανάγκες του εκάστοτε τοπικού πληθυσμού.

Για να πραγματοποιηθεί αυτό χρειάζεται η αυτόνομη λειτουργία και διοίκηση των κέντρων υγείας

με τη δυνατότητα βραχείας νοσηλείας και εργαστηριακού ελέγχου, με αναφορά στο Υπουργείο Υγείας και τους κοινωνικούς/τοπικούς φορείς, ώστε να διαρρηχθεί το νοσοκομειακοκεντρικό μοντέλο και να περιοριστεί το κόστος των εξωτερικών εξετάσεων.

Εν κατακλείδι η ύπαρξη από μόνη της του οικογενειακού γιατρού δεν συνιστά πανάκεια όπως αποδεικνύουν και τα στατιστικά των εισαγωγικών διαγραμμάτων.

Υπάρχει ανάγκη για μια αναθεώρηση των αναγκών της πρωτοβάθμιας περίθαλψης και πρόληψης με αντίστοιχες τομές στον τρόπο άσκησης τους, ώστε να ναι προσβάσιμα και αποτελεσματικά για το σύνολο του πληθυσμού.

Το δημόσιο μοντέλο με συμβάσεις κρίνεται το πλέον κατάλληλο, με ενισχυμένο το ρόλο της κοινότητας, με συμβάσεις κυρίως ανάμεσα στην κυβέρνηση και τις περιφέρειες, με τους επαγγελματίες υγείας να εντάσσονται σε αυτό με σχέσεις αποκλειστικής απασχόλησης ώστε να επιτευχθεί ένας δημόσιος προγραμματισμός τόσο της περίθαλψης, όσο και της πρόληψης με μόνιμα χαρακτηριστικά και συνέχεια ώστε η πρόσβαση του πολίτη να γίνεται χωρίς αντίτιμο κατά τη στιγμή της εισόδου.

Η καταπολέμηση της γραφειοκρατίας και της έλλειψης οργάνωσης/συνέχειας βασίζεται στην ψηφιακή καταγραφή των δεδομένων με στόχο ένα αποτελεσματικό δημόσιο και προσιτό σύστημα ΠΦΥ.

Βιβλιογραφία

1. Σιγάλας Ι., Οργανισμοί και υπηρεσίες Υγείας, εκδ. ΕΑΠ, Πάτρα 1999
2. Υφαντόπουλος, Γ. (2005), Τα Οικονομικά της Υγείας – Θεωρία και Πολιτική, Εκδόσεις τυπωθήτω, Αθήνα 2005
3. Fortney, J.C., Steck, D.E., Burgess Jr, J.F., Maciejewski, M.L., Petersen, L. A. Are Primary Care Services a Substitute or Complement for Specialty and Inpatient Services. Health Services Research 40, 2005
4. Godager G, Iversen T, Albert M., Competition, Gatekeeping, and Health Care Access, Working paper, HERO On line Working Paper Series 2012
5. Boerma, W.G.W. and C.A. Dubois, Mapping primary care across Europe, Open University Press, UK 2006
6. OECD, OECD Health Data 2008, Paris 2008
7. Σωτηριάδου Κ., Μαλλιάρου Μ., Σαράφης Π., Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας στην Ελλάδα – κατάσταση και προοπτικές, Διεπιστημονική Φροντίδα Υγείας 2011
8. Λιαρόπουλος, Λ., Οργάνωση Υπηρεσιών και Συστημάτων Υγείας, εκδόσεις ΒΗΤΑ, Αθήνα 2007
9. Primary Care: Report on the Johns Hopkins Primary Care Assessment Tool, December 2012
10. Johns Hopkins School of Public Health, Measurement of Primary Care: Report on the Johns Hopkins Primary Care Assessment Tool, December 2012.
11. Boerma, W.G.W., Coordination and integration in European primary care, εκδ. Open University Press, UK 2006
12. Πάτρας Λ., Σχεδιασμός κοινωνικής πολιτικής, εκδ. Ελληνικός Εκδοτικός Οργανισμός, Αθήνα 1969
13. Δοξιάδης Σ., Μέτρα προστασίας για την υγεία, Υπουργείο Κοινωνικών Υπηρεσιών, Αθήνα 1981
14. Έλληνας Α., Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας: το κλειδί για να μετατραπεί το ΕΣΥ από σύστημα ασθένειας σε σύστημα υγείας, Ι.Θ. τεύχος 48, Αθήνα 2002
15. Abel-Smith, B., J. Calltorp, M. Dixon, A. Dunning, R. Evans, W. Holland, B. Jarman and E. Mossialos, Report on the Greek Health Services, εκδ. Pharmetrica S.A., Athens 1994
16. Τάχος Α., Ελληνικό διοικητικό δίκαιο, εκδ. Σάκκουλα, Θεσσαλονίκη 1993
17. Harrison MI, Calltorp J., The reorientation of market-oriented reforms in Swedish health care, Health Policy 2000
18. National Board of Health and Welfare, Kartläggning av närsjukvård [Survey of community care initiatives], εκδ. Socialstyrelsen, Stockholm 2003a
19. WHO, The world health report 2000. Health systems: improving performance, Geneva 2000
20. Boyle S., United Kingdom Health System Review, European Observatory on Health Systems and policies, 2011
21. Schäffer W., Kroneman M., Boerma W., Westert G., Ginneken W., Netherlands Health Report, European Observatory on health systems and policies 2010
22. Van de Ven WPMM, Schut FT., Risk equalization in an individual health insurance market: the only escape from the trade-off between affordability, efficiency and selection, εκδ. Erasmus University Rotterdam, Rotterdam 2007
23. Busse R., Blumel M., Germany Health Report, European Observatory on health systems and policies, 2014
24. Mossialos E., Le Grand J., Cost Containment in the EU: an overview, in: Mossialos E., and Le Grand J. (eds.), Health Care and Cost Containment in the European Union. Aldershot, Ashgate Publishing Ltd, 1999
25. Χιόνη Μ., Τι άραγε σημαίνουν οι ιατρικοί όροι clawback και rebate, που χρησιμοποιεί τελευταία ο ΕΟΠΥΥ; Τι είναι πιο σωστό rebate ή deduction;, <http://medlabgr.blogspot.com/2013/11/ti-clawback-rebate-rebate-deduction.html#ixzz3yu4mhN1K>, Φεβρουάριος 2013/ ανακτήθηκε 01/02/16
26. Καθημερινή, <http://www.kathimerini.gr/835965/article/epikairothta/ellada/agnooyn-oi-ellhnes-tagenoshma>, Νοέμβριος 2015/Ανακτήθηκε 01/02/16
27. Κυριόπουλος Γ., Μπεαζόγλου Τ., Η επίδραση του ασφαλιστικού μονοπωλίου στην αφορά υπηρεσιών υγείας, Εκδόσεις Θεμέλιο, Αθήνα 2000
28. ΙΣΑ, <http://www.aftodioikisi.gr/ergasiaka-ypallilwn-ota/isa-katoteroston-peristaseon-o-eopii-zita-tinparaitisi-kontou>, Ιούνιος 2014/Ανακτήθηκε 01/02/16
29. Κυριόπουλος Γ., Η πρωτοβάθμια φροντίδα ως πύλη εισόδου των διαρθρωτικών αλλαγών στην υγεία, εκδ. ΕΣΔΥ, Αθήνα 2013
30. Ξανθός Α., <http://m.iatronet.gr/article.aspx?id=33991>, Δεκέμβριος 2015/ανακτήθηκε 01/02/16
31. Iatronet, Το σχέδιο για την πρωτοβάθμια: Πολυιατρεία, ιατρεία γειτονιάς, οικογενειακός γιατρός, <http://m.iatronet.gr/article.aspx?id=30460>, Μάρτιος 2015/ ανακτήθηκε 01/02/16
32. Λιονής Χ., Το σχέδιο νόμου στην πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας, Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας 2002
33. Σουλιώτης Κ., Λιονής Χ., Λειτουργική ανασυγκρότηση της ΠΦΥ, Αρχαία Ελληνική Ιατρική 2003
34. Σουλιώτης Κ., Θηραίος Ε., Καϊτελίδου Δ., Παπαδακάκη Μ., Τσαντίλας Π., Τσιρώνη Μ., Ψαλτοπούλου Θ., Βασικά σημεία πρότασης για τη μεταρρύθμιση της Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας, Επιστημονική Επιτροπή για την υποστήριξη της μεταρρύθμισης της Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας, Αθήνα 2013
35. Κυριόπουλος Γ., Λιονής Χ., Θηραίος Ε., Προάγοντας την υγεία και προλαμβάνοντας τη νόσο στους δημοσίους υπαλλήλους, Πανεπιστήμιο Κρήτης 2008
36. Νικολακοπούλου-Στεφάνου Η., Κράτος πρόνοιας και ιδιωτικές υπηρεσίες υγείας, εκδ. The european institute of social security, Αθήνα 1990
37. Beresniak A., Duru G., Economie de la santé, εκδ. Masson, Paris 1997

Ανασκόπηση Διεθνούς Ιατρικού Τύπου International Medicine Review



Hellenic Journal of Medicine
2016 : 112 : 190-191

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

JAMA 2016 Nov 15

Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, et al. Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial.

Η χορήγηση του evolocumab προκαλεί υποστρόφη της αθηρωματικής πλάκας

Η χορήγηση μονοκλωνικών αντισωμάτων έναντι της πρωτεΐνης PCSK9, η οποία έχει ως φυσιολογική λειτουργία την απομάκρυνση του υποδοχέα της LDL χοληστερόλης από την επιφάνεια των ηπατοκυττάρων, ελαττώνει σημαντικά τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης (κατά 60-70%). Ωστόσο, δεν είναι γνωστή η επίδρασή των φαρμάκων αυτών στα καρδιαγγειακά συμβλήματα.

Σύνοψη μελέτης

Στην παρούσα μελέτη (μελέτη GLAGOV), 968 ασθενείς με στεφανιαία νόσο υπό αγωγή με στατίνη και με μέση τιμή LDL χοληστερόλης 92 mg/dl, τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν το μονοκλωνικό αντίσωμα evolocumab (μια υποδόρια ένεση των 420 mg μια φορά τον μήνα) ή εικονικό φάρμακο. Μετά από 78 εβδομάδες, η μέση LDL χοληστερόλη στους ασθενείς που έλαβαν evolocumab ήταν 37 mg/dl (ελάττωση κατά 60%, $p < 0,001$). Υποστρόφη της αθηρωματικής πλάκας σε ενδοστεφανιαίο υπερηχογράφημα διαπιστώθηκε στο 64% των ασθενών που έλαβαν evolocumab και στο 47% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο ($p < 0,001$).

Σχόλιο

Η παρούσα μελέτη δείχνει για πρώτη φορά ότι η ελάττωση της LDL χοληστερόλης με τους αναστολείς της PCSK9 μεταφράζεται σε υποστρόφη της αθηρωματικής πλάκας. Μεγάλες μελέτες που είναι σε εξέλιξη θα δείξουν σύντομα αν οι αναστολείς της PCSK9 ελαττώνουν και τα καρδιαγγειακά συμβλήματα.

N Engl J Med 2016 online first Nov 13, 2016.

Khera AV, Emdin CA, Drake I, et al. Genetic Risk, Adherence to a Healthy Lifestyle, and Coronary Disease. Ο υγιεινός τρόπος ζωής ελαττώνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο ακόμη και σε ασθενείς με αυξημένο γενετικό κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο

Δεν είναι σαφές αν η επίδραση της κληρονομικότητας ή του τρόπου ζωής είναι σημαντικότερη όσον αφορά τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου. Δεν είναι επίσης σαφές αν η αλλαγή του τρόπου ζωής είναι εξίσου ωφέλιμη σε ασθενείς με γενετικά αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο.

Σύνοψη μελέτης

Στην παρούσα μελέτη στο γενικό πληθυσμό ($n = 55.685$), τα άτομα με τον μεγαλύτερο γενετικό κίνδυνο (όπως καθορίστηκε με βάση την παρουσία πολλαπλών επιβαρυντικών γονιδίων) είχαν 91% υψηλότερο κίνδυνο να εμφανίσουν ένα στεφανιαίο σύμβαμα σε σύγκριση με τα άτομα με το μικρότερο γενετικό κίνδυνο. Τα άτομα που ακολουθούσαν υγιεινό τρόπο ζωής (δηλ. τουλάχιστον 3 από τα παρακάτω: μη καπνιστές, φυσιολογικό σωματικό βάρος, τακτική άσκηση και υγιεινή διατροφή) είχαν 46% μικρότερο κίνδυνο να εμφανίσουν στεφανιαίο σύμβαμα σε σύγκριση με τα άτομα που εμφάνιζαν μόνο ένα από τα ανωτέρω. Η ελάττωση του κινδύνου εμφάνισης στεφανιαίου συμβάματος από τον υγιεινό τρόπο ζωής ήταν παρόμοια σε όλες τις κατηγορίες γενετικού κινδύνου.

Σχόλιο

Η εφαρμογή ενός υγιεινού τρόπου ζωής ελαττώνει σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου και μάλιστα ανεξάρτητα από το γενετικό κίνδυνο. Το όφελος αυτό θα είναι ακόμα μεγαλύτερο σε άτομα μεγάλου γενετικού κινδύνου, καθώς τα άτομα αυτά κινδυνεύουν περισσότερο να υποστούν ένα στεφανιαίο σύμβαμα.

N Engl J Med 2016 online first Nov 13, 2016

Hiatt WR, Fowkes FG, Heizer G, et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Symptomatic Peripheral Artery Disease.

Η τικαγκρελόρη και η κλοπιδογρέλη είναι εξίσου αποτελεσματικές σε ασθενείς με περιφερική αρτηριακή νόσο

Οι ασθενείς με περιφερική αρτηριακή νόσο έχουν παρόμοιο κίνδυνο για εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων με τους ασθενείς με στεφανιαία νόσο. Στην μελέτη CAPRIE, η κλοπιδογρέλη φάνηκε να είναι πιο αποτελεσματική και πιο ασφαλής από την ασπιρίνη στην υποομάδα των ασθενών με περιφερική αρτηριακή νόσο. Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της τικαγκρελόρης στους ασθενείς αυτούς δεν είναι γνωστή.

Σύνοψη μελέτης

Στην παρούσα μελέτη (μελέτη EUCLID), 13.885 ασθενείς με συμπτωματική περιφερική αρτηριακή νόσο τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν κλοπιδογρέλη 75 mg ημερησίως ή τικαγκρελόρη 90 mg δις ημερησίως. Μετά από διάμεσο διάστημα παρακολούθησης 30 μηνών, η συχνότητα εμφάνισης του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου (μη θανατηφόρο έμφραγμα μυοκαρδίου, μη θανατηφόρο ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, θάνατος από καρδιαγγειακή νόσο) δεν διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων (10,6 και 10,8% αντίστοιχα). Η συχνότητα εμφάνισης μειζόνων αιμορραγιών ήταν επίσης όμοια στις δύο ομάδες (1,6%), αλλά η συχνότητα διακοπής της αγωγής ήταν υψηλότερη στους ασθενείς που έλαβαν τικαγκρελόρη (30,1 έναντι 25,9% στους ασθενείς που έλαβαν κλοπιδογρέλη), κυρίως λόγω εμφάνισης δύσπνοιας και αιμορραγιών.

Σχόλιο

Η τικαγκρελόρη είναι εξίσου αποτελεσματική και ασφαλής με την κλοπιδογρέλη σε ασθενείς με περιφερική αρτηριακή νόσο. Δεδομένου του υψηλότερου κόστους της, η τικαγκρελόρη φαίνεται να έχει περιορισμένο ρόλο στην αντιμετώπιση της περιφερικής αρτηριακής νόσου.

Προσεχή Συνέδρια, Επιστημονικές Εκδηλώσεις στην Ελλάδα και το Εξωτερικό, στην Παθολογία και τις συναφείς Ειδικότητες μέχρι τον Φεβρουάριο 2017



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

• **3ο Πανελλήνιο Συνέδριο Συνεχιζόμενης Εκπαίδευσης στην Εσωτερική Παθολογία με Διεθνή Συμμετοχή, 22-26/2/2017**, Ξενοδοχείο Grand Palace, Θεσσαλονίκη, Εταιρεία Παθολογίας Βορείου Ελλάδος –Επαγγελματική Ένωση Παθολόγων Ελλάδος

• **DOS 2017 - Diabetes & Obesity Summit 2017, 12–13/01/2017**, Hyatt Regency Waikiki Beach Honolulu, Hawaii, USA, Cleveland Clinic Digestive Disease and Surgery Institute

• **ECCO 2017 - The European Cancer Congress, 27–30/01/2017**, RAI Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands, European Cancer Organisation

• **24η Διεθνής Διημερίδα Ιογενών Ηπατίτιδων Β & C "Στ. Χατζηγιάννης", 28- 29/01/2017**, Ξενοδοχείο Royal Olympic, Αθήνα, Ελληνική Εταιρεία Μελέτης Ήπατος

• **4ο Συμπόσιο για τις Παθήσεις του Διαβητικού Ποδιού, 2–5/02/2017**, Ξενοδοχείο THE MET, Θεσσαλονίκη, Εταιρεία Μελέτης Παθήσεων Διαβητικού Ποδιού

• **10ο Πανελλήνιο Διεπιστημονικό Συνέδριο Νόσου Alzheimer και Συγγενών Διαταραχών (PICAD) και 2ο Μεσογειακό Συνέδριο Νευροεκφυλιστικών Νοσημάτων (MeCON), 2-5/02/2017**, Grand Hotel Palace, Θεσσαλονίκη, Ελληνική Εταιρεία Νόσου Alzheimer και Συγγενών Διαταραχών και Πανελλήνιο Ινστιτούτο Νευροεκφυλιστικών Νοσημάτων

• **8ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Ήπατος Παγκρέατος Χοληφόρων, 03 - 05/03/2017**, Ξενοδοχείο Crowne Plaza, Αθήνα, Ελληνική Εταιρεία Ήπατος Παγκρέατος Χοληφόρων-Α' Χειρουργική Κλινική Ε.Κ.Π.Α. Γ.Ν. Αθηνών "Λαϊκό"

• **13ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αθηροσκλήρωσης, 9-11/03/2017**, Ξενοδοχείο THE MET, Θεσσαλονίκη, Εταιρεία Αθηροσκλήρωσης Βορείου Ελλάδος

• **Royal College of Physicians Annual Conference 2017 (RCP 2017), 16-17/03/ 2017**, Manchester Central Convention Complex, Manchester, UK, Royal College of Physicians