

RELVAR ELLIPTA

fluticasone furoate/vilanterol



Τα προϊόντα δεν απεικονίζονται σε πραγματικό μέγεθος.



Τοπικός Αντιπρόσωπος
Menarini Hellas A.E.
Πάτμου 16-18, 151 23 Μαρούσι
Τ: 210 8316111, F.: 210 8317343
www.menarini.gr



Τα εμπορικά σήματα ανήκουν ή
έχουν παραχωρηθεί στον Όμιλο
Εταιρειών GSK.
© 2024 Όμιλος εταιρειών GSK ή
δικαιοπάροχος του Ομίλου GSK.

Λ. Τ: RELVAR Ellipta INH.PD.DOS (92+22)mcg/DOSE BTx1 36,11 €

Λ. Τ: RELVAR Ellipta INH.PD.DOS (184+22)mcg/DOSE BTx1 39,15 €.

Το προϊόν χορηγείται με ιατρική συνταγή.

% επιχορήγησης από τους οργανισμούς κοινωνικών ασφαλίσεων: 75%.

Τα ανωτέρω ισχύουν κατά την ημερομηνία σύνταξης του υλικού.

Για πλήρεις συνταγογραφικές πληροφορίες και
πληροφορίες σχετικά με την ασφάλεια και την
ανεκτικότητα, συμβουλευτείτε την Περίληψη
Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, κατόπιν
αιτήματος από την εταιρεία ή σκανάρετε στο
QR code.



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

**ΕΤΗΣΙΕΣ ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ
ΠΕΡΙΟΔΙΚΟΥ
"THE HJM - ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ -
HELLENIC JOURNAL
OF MEDICINE "**



**ΟΙ ΕΤΗΣΙΕΣ ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ ΤΟΥ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟΥ "HJM -
ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ - HELLENIC JOURNAL
OF MEDICINE" ΓΙΑ 4 ΤΕΥΧΗ ΤΟ ΕΤΟΣ, ΕΙΝΑΙ ΓΙΑ ΙΑΤΡΟΥΣ
40 ΕΥΡΩ ΚΑΙ ΓΙΑ ΙΔΡΥΜΑΤΑ - ΕΤΑΙΡΙΕΣ 150 ΕΥΡΩ.**

**ΠΕΡΙΣΣΟΤΕΡΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΜΠΟΡΕΙΤΕ ΝΑ ΛΑΒΕΤΕ ΤΗΛΕΦΩΝΙΚΩΣ
ΣΤΟΥΣ ΑΡΙΘΜΟΥΣ ΤΗΛΕΦΩΝΩΝ: 210 8980461 - 697 2090020
ΕΙΤΕ ΜΕΣΩ**

e m a i l : m e d i c i n e @ v e g a c o m . g r



BILAZ[®]

bilastine



Κάθε δισκίο Bilaz[®] 20mg περιέχει 20 mg bilastine.¹
Κάθε διασπειρόμενο στο στόμα δισκίο Bilaz[®] 10mg περιέχει 10 mg bilastine.²
Κάθε 4ml πόσιμου διαλύματος Bilaz[®] περιέχουν 10mg bilastine.³

Πριν τη συνταγογράφηση απευθυνθείτε στις Περιλήψεις Χαρακτηριστικών των Προϊόντων σκανάροντας το κάτωθι QR code ή κατόπιν αιτήματος στον κάτοχο άδειας κυκλοφορίας.

Βιβλιογραφία: 1. SmPC Bilaz 20 mg δισκία, 2. SmPC Bilaz 10 mg δισκία διασπειρόμενα στο στόμα, 3. SmPC Bilaz 2,5 mg/ml πόσιμο διάλυμα

- Bilaz 20 mg δισκία: Λ.Τ.: 6,42€
- Bilaz 10 mg δισκία διασπειρόμενα στο στόμα: Λ.Τ. (BTx10 tabs): 3,57€, Λ.Τ. (BTx20 tabs): 6,11€
- Bilaz 2,5 mg/ml πόσιμο διάλυμα: Λ.Τ.: 7,71€

Το Bilaz[®] 20 mg καλύπτεται από τα ασφαλιστικά ταμεία. Χορηγείται με ιατρική συνταγή. Τα ανωτέρω ισχύουν κατά την ημερομηνία σύνταξης του υλικού.



Menarini Hellas

Menarini Hellas A.E. - Πάτμου 16-18, 151 23 Μαρούσι, Τ.:210 8316111-13, F.:210 8317343, info@menarini.gr

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και
Αναφέρετε
ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για
ΟΛΑ τα φάρμακα
Συμπληρώνοντας την «**ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ**»

GR-BIL-6-01-2024

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ EDITORIAL BOARD

Αλφαβητικώς / Alphabetically



Αλεξανδρίδης Θεόδωρος

Καθηγητής Παθολογίας - Ενδοκρινολογίας Ιατρικής Σχολής
Πανεπιστημίου Πατρών, Πάτρα

Γαρούφαλλος Αλέξανδρος - Αναστάσιος

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Κρήτης,
Ηράκλειο Κρήτης

Γώγος Χαράλαμπος

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Πατρών,
Πάτρα

Δημόπουλος Μελέτιος - Αθανάσιος

Καθηγητής Θεραπευτικής Ιατρικής Σχολής Εθνικού και
Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής
Πανεπιστημίου Αθηνών, Πρύτανης Εθνικού και Καποδιστριακού
Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα

Ζεμπεκάκης Παντελής

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Αριστοτελείου Πανεπιστημίου
Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

Ηλιοδρομίτης Ευστάθιος

Καθηγητής Παθολογίας Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου
Αθηνών, Αθήνα

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

Μαλτέζος Ευστράτιος

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Δημοκρετίου Πανεπιστημίου
Θράκης, Αλεξανδρούπολη

Mantzoros Christos

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

Μηλιώνης Χαράλαμπος

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων,
Ιωάννινα

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.

Μπούμπας Δημήτριος

Καθηγητής Παθολογίας, Ρευματολογίας, Ανοσολογίας Ιατρικής Σχολής
Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Πρόεδρος
ΚΕ.Σ.Υ. Κεντρικού Συμβουλίου Υγείας, Αθήνα .

Μπούρα Παναγιώτα

Καθηγήτρια Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Αριστοτελείου
Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

Ντουράκης Π. Σπυρίδων

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού
Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα

Παπάζογλου Δημήτριος

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Δημοκρετίου Πανεπιστημίου
Θράκης, Αλεξανδρούπολη

Παπάνας Νικόλαος

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Δημοκρετίου Πανεπιστημίου
Θράκης, Αλεξανδρούπολη

Παπανδρέου Χρήστος

Καθηγητής Παθολογίας - Ογκολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας, Λάρισα

Spyridopoulos Ioakim

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

Συρίγος Ν. Κωνσταντίνος

Καθηγητής Παθολογίας - Ογκολογίας Ιατρικής Σχολής Εθνικού και
Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα

Tsakiris A. Dimitrios

Professor of Medicine, MD, Diagnostic Hematology University
Hospital Basel, Switzerland

Τσάπας Απόστολος

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Αριστοτελείου Πανεπιστημίου
Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

Χατζητόλιος Απόστολος

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Αριστοτελείου Πανεπιστημίου
Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

thehjm

HELLENIC JOURNAL
OF MEDICINE

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ
ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ

πέρα από το χαρτί

- Έγκυρη ενημέρωση και διαδικτυακά
- Νέες κυκλοφορίες φαρμακευτικών σκευασμάτων
- Ανακοινώσεις - Επικαιρότητα από το χώρο του φαρμάκου
- Γράψτε μας στα email :
medicine@vegacom.gr, hjm@vegacom.gr
Ανεπιθύμητες Ενέργειες
Φαρμακευτικών Σκευασμάτων
- Έγκυρη ενημέρωση για τον χώρο της Υγείας και του Φαρμάκου

Γράψτε μας τη γνώμη σας

thehjm

Hellenic Journal
of Medicine

Ελληνική Ιατρική
Επιθεώρηση

Τριμηνιαίο Ιατρικό Περιοδικό

Αναγνωρισμένο από το Υπουργείο Υγείας και το ΚΕ.Σ.Υ - Κεντρικό Συμβούλιο Υγείας,
Αριθμός Πρωτοκόλλου ΔΥ2α / Γ.Π. 36548, Φύλλο Εφημερίδας Κυβερνήσεως - Φ.Ε.Κ. 546: 07/05/2003
Τροποποίηση της Α3α / 10651 / 05-11-1991

Ιδρυτής - Ιδιοκτήτης - Εκδότης - Διευθυντής: Δημήτριος Ι. Γκρίλλας

Τηλ.: 210 8980461, 697 2090020

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

email: medicine@vegacom.gr, [email:hjm@vegacom.gr](mailto:hjm@vegacom.gr)

Εκδίδεται από την Εταιρία:

“VEGA E.C.M. Εκδοτική, Διαφημιστική, Εκθεσιακή, Μονοπρόσωπη Ε.Π.Ε.”

Ιδρυτής - Ιδιοκτήτης - Πρόεδρος Δ.Σ.: Δημήτριος Ι. Γκρίλλας

Διεύθυνση Συντάξεως Ύλης :

Συντακτική Επιτροπή Πανεπιστημιακών Καθηγητών Ιατρικών Σχολών.

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

Founder - Owner - Publisher - Director: Dimitrios I. Gkrillas

Founder - Owner - Chairman & CEO at “VEGA E.C.M. LTD”

Editorial Directors : Editorial Board of University Medical Schools Professors .

www.vegacom.gr - email: chairman@vegacom.gr

45 - 47, Ioustinianou Str. 166 74, Glyfada, Aixon, Hellas.

Tel.: + 30 210 8980461, 697 2090020

ΣΥΝΤΑΞΗ ΎΛΗΣ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟΥ THE HJM

Υπεύθυνη Επικοινωνίας Περιοδικού Ανθή Παναγιώτη Αδαμοπούλου (Αθήνα) email: adamopoulou@vegacom.gr,

Τηλ.: 210 8980461

Εκτύπωση-Βιβλιοδεσία Pressious Αρβανιτίδης ΑΒΕΕ

Τιμή Τεύχους 1 λεπτό € - 1Eurocent **ΕΤΗΣΙΕΣ ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ: Ιατροί 40€, Φοιτητές Ιατρικής 30€, Ιδρύματα - Εταιρείες 150€, Συνδρομές εξωτερικού 150€**

Παλαιότερα τεύχη τού περιοδικού “H J M” καθώς και δημοσιευμένα Γραπτά Συμπόσια Ιατρικής μπορείτε να δείτε στην ιστοσελίδα της εταιρίας “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.

©2023 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.



**Εκδοτική - Διαφημιστική Εταιρία
Χορηγίες - Ανεύρεση Χορηγών
Getting Sponsors and Sponsorship
Sponsorship Research
1 Resource in Finding a Sponsor**



**FOR
30 YEARS HE
IS ALWAYS
THE LEADER**

**Δημήτριος Ι. Γκρίλλας Mr Dimitrios I. Gkrillas
Ιδρυτής - Πρόεδρος Δ.Σ. Founder - Chairman**



Γλυφάδα - Χαλάνδρι. Τηλ.: 210 8980461
Έδρα Εταιρίας: Ιουστινιανού 45 - 47, Γλυφάδα, Αιξωνή, 166 74
www.vegacom.gr, email: info@vegacom.gr

Follow Us In Social Networks     

<p>τ.140 ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ-ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ 2023</p>	161 – 163	Δυο περιστατικά διαχωριστικών ανευρυσμάτων θωρακικής Αορτής Ραφαήλ Γιαννάς	<p>CONTENTS</p>
	164 – 170	Hypovitaminosis D in the Greek Elderly Population Doesn't Concern Only Patients with Hip Fracture Ioannis Papaioannou	
	171 – 187	Diet & Nutrition: Toxicological and pharmacokinetic properties of sucralose-6-acetate and its parent sucralose: in vitro screening assays (Part B) Susan S. Schiffman	
	188	Ανεπιθύμητες Ενέργειες Φαρμακευτικών Σκευασμάτων & Εμβολίων - Κίτρινη Κάρτα Ε.Ο.Φ. - Φαρμακοεπαγρύπνηση	
	189 – 190	Νεκρολογία: Καθηγητής Βασίλειος Γολεμάτης - Ειρήνη Σαρόγλου Τσάκου	
	195 – 196	Ανασκόπηση Διεθνούς Ιατρικού Τύπου	
	198 – 199	Προσεχή Συνέδρια	
	<p>ν.140 OCTOBER-DECEMBER 2023</p>	161 – 163	
164 – 170	Hypovitaminosis D in the Greek Elderly Population Doesn't Concern Only Patients with Hip Fracture Ioannis Papaioannou		
171 – 187	Diet & Nutrition: Toxicological and pharmacokinetic properties of sucralose-6-acetate and its parent sucralose: in vitro screening assays (Part A) Susan S. Schiffman		
188	Adverse Reactions To Drugs And Vaccines Pharmacovigilance - Drug Safety		
189 – 190	Obituaries: Professor Vasileios Golematis, Dr. Irene Saroglou - Tsakos		
195 – 196	International Medicine Review		
198 – 199	Upcoming Conferences		

ΑΡΘΡΑ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ

Two Cases of Dissection of Thoracic Aorta Aneurysms

Styliana Alexandrou¹, Rafail Giannas¹, Christos Mihopoulos², Spartakos Iordanidis¹, Sotiroula Adamidou¹, Eleni Doumou¹, Evgenia Skafida¹, Ioannis Hatzigeorgiou¹, Dora Bliona³, Ioannis Voultsos³, Vasileios Hatzigeorgiou⁴

- ¹ Internal Medicine Department, Syros General Hospital
- ² Surgical Department, Syros General Hospital
- ³ Radiology Department, Syros General Hospital
- ⁴ Cardiology Department, Syros General Hospital



Rafail Giannas

Υπεύθυνος αλληλογραφίας

Rafail Giannas

Tel: +30 2281360664

email: rafaildoct@yahoo.gr

ABSTRACT

The dissection and rupture of a thoracic aorta aneurysm is a very serious and urgent medical condition. It is a rare clinical entity. The mortality is very high. In this work we report the cases of a 44 years-old male and a 72 years-old female who were admitted to our hospital due to acute thoracic pain and were diagnosed with dissection of a previously unknown thoracic aorta aneurysm.

Key words: aneurysm, dissection, thoracic aorta.

Δυο περιστατικά διαχωριστικών ανευρυσμάτων θωρακικής Αορτής

Στυλιάνα Αλεξάνδρου¹, Ραφαήλ Γιαννάς¹, Χρήστος Μιχόπουλος², Σπάρτακος Ιορδανίδης¹, Σωτηρούλα Αδαμίδου¹, Ελένη Ντούμου¹, Ευγενία Σκαφίδα¹, Ιωάννης Χατζηγεωργίου¹, Δώρα Μπλιώνα³, Ιωάννης Βούλτσος³, Βασίλειος Χατζηγεωργίου⁴

- ¹ Τμήμα Παθολογίας, Γενικό Νοσοκομείο Σύρου
- ² Τμήμα Χειρουργικής, Γενικό Νοσοκομείο Σύρου
- ³ Τμήμα Ακτινολογίας, Γενικό Νοσοκομείο Σύρου
- ⁴ Τμήμα Καρδιολογίας, Γενικό Νοσοκομείο Σύρου

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ρήξη διαχωριστικού θωρακικού ανευρύσματος αορτής είναι μία πολύ σοβαρή και επείγουσα ιατρική κατάσταση, με θνησιμότητα πολύ υψηλή. Είναι μια σπάνια κλινική κατάσταση. Σε αυτή την εργασία παρουσιάζουμε τις περιπτώσεις ενός άνδρα 44 ετών και μίας γυναίκας 72 ετών που προσήλθαν στο νοσοκομείο μας λόγω οξέος θωρακικού άλγους, με τελική διάγνωση διαχωριστικού ανευρύσματος θωρακικής αορτής η ύπαρξη του οποίου δεν ήταν γνωστή προηγουμένως.

Λέξεις κλειδιά: ανεύρυσμα, διαχωριστικό, θωρακική αορτή.

Introduction

Thoracic aorta aneurysms when a dissection and rupture occur, have a very high mortality rate, over 90%. If the rupture occurs into the pericardial sac this may result to cardiac tamponade, and death. A thoracic aneurysm will develop, and may eventually rupture, due to a weakness of the aorta wall. This may be caused by atherosclerosis, familial degenerative processes such as Marfan syndrome^[1], autoimmune diseases and conditions that can cause chronic inflammation of the wall of the aorta resulting eventually to a rupture, such as syphilis^[2]. They are rare, authors report an incidence of thoracic aorta aneurysms of 5,3 cases per 100,000 individuals per year, and a prevalence of 0,16%. The incidence of ruptured aneurysms is reported as 1,6 cases per 100,000 individuals per year^[3]. In this work we present two cases of dissection of aorta aneurysms that we diagnosed in our hospital.

Case reports

A 44-years-old male patient was admitted to the emergency room of our hospital after reportedly losing conscience, while riding a motorcycle, due to acute thoracic pain. From his medical history nothing of note was reported, He was not on any medical regiment. Upon presentation at the ER the patient was pale and sweaty. Vital signs were arterial pressure 135/84 mmHg, pulse 63 bpm, oxygen saturation 100% on ambient air, non-febrile. System examination did not reveal any neurological deficits, the patient was alert and tetracinetetic. An ultrasound examination of the heart was performed, which indicated an aneurysm of the thoracic aorta, width about 6 cm, with the possibility of a dissection. Due to this finding a thorax computer tomograph scan with the administration of intravenous contrasting medium was performed. This revealed a flap of the aortic inner sheath commencing from the root and extending to the aortic arch (figure 1). Hence the diagnosis of a dissection of a thoracic aneurysm of the aorta of type A was set. The patient was subsequently transferred to the cardiothoracic clinic of a Tertiary General hospital for further treatment.

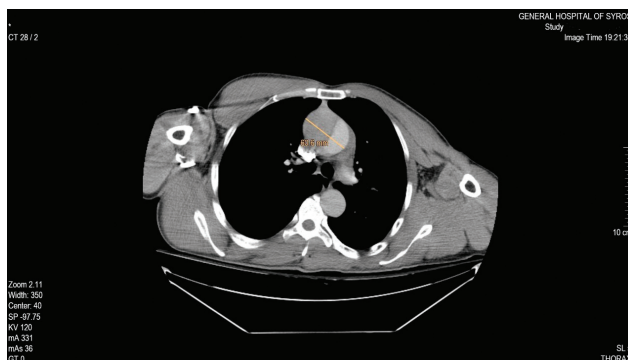


Figure 1

The second case was a 72-years-old female patient who was admitted to the emergency room of our hospital due to reported acute thoracic pain with retrosternal reflection, with concurrent numbness of left extremities. At the ER the patient was sweaty, non-febrile, with vital signs arterial pressure 127/73 mmHg, pulse 56 bpm, oxygen saturation 98% on ambient air. From the neurologic examination a neurological deficit of the left upper and lower limbs was noted. The patient was alert. She was not on any permanent medical regiment. A thorax computer tomography scan with the administration of iv contrasting medium revealed a flap from the level of the ascending aorta (diameter of ascending aorta=60 mm) and extending to the level of the diaphragm (figure two), setting the diagnosis of a dissection of an aneurysm of the aorta. The patient, likewise, was transferred to a tertiary General hospital.

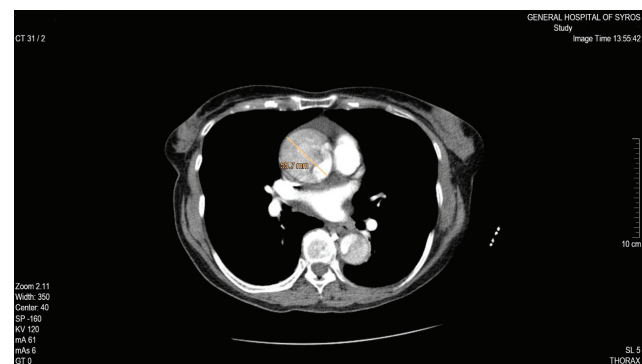


Figure 2

Discussion

Thoracic aorta aneurysms (TAA) are defined as the pathological increase of the diameter of the aortic artery by at least 50%. The underlying cause for this condition is the weakness of the aortic wall^[4]. According to the Stanford system they are defined as Type A when the dissection involves any part of the aorta proximal to the left subclavian artery, and Type B when the dissection arises distal to the left subclavian origin^[5]. According to the De-Bakey system they are classified as Type I when the dissection involves ascending and descending aorta, Type II when the dissection involves the ascending aorta only, and Type III when the dissection involves the descending aorta only, and commences after the origin of the left subclavian artery^[6]. Below the ligamentum arteriosum, the main risk factor for the development of an aneurysm is atherosclerosis. Above the ligament there is a host of risk factors that may lead to the development of an aortic aneurysm by degenerative processes by varying mechanisms. These include Marfan syndrome, Loeys-Deitz syndrome, Turner's syndrome, and Ehlers-Danlos syndrome, where the cause lies in the presence of a mutated collagen that plays a role in the formation of the blood vessel wall^[1,2]. In Marfan syndrome for

example, the degeneration of the elastic fiber of the aortic wall occurs due to the formation of a mutant form of fibrillin, which is unable to bind calcium. This results in the build-up of an arterial wall that is less distensible, and therefore more prone to rupture. Apart from familial syndromes other conditions and diseases that lead to the formation of thoracic aorta aneurysms include syphilis, arteritis Takayasu, giant cell arteritis, Behcet disease, systemic Lupus Erythematosus, ankylosing spondylitis, sarcoidosis, rheumatoid arthritis, and more rarely, left-sided valvular endocarditis or a bicuspid aortic valve^[2]. Some medications have also been reported to have as a side effect the creation of an aortic aneurysm, such as ciprofloxacin^[7]. Quinolones promote the activity of metalloproteinases^[8]. Metalloproteinases are known to induce excessive tissue damage, thus degrading collagen and other components of the extracellular matrix of the aorta wall^[4,9].

Conclusion

We have presented two cases of dissection of previously undiagnosed thoracic aorta aneurysms. These cases illustrate a clinical condition that is life-threatening, and requires urgent medical intervention, often by surgery. The clinical doctor should be alert for the prompt diagnosis of a dissection of an aorta thoracic aneurysm.

Bibliography

1. Westaby S. Aortic dissection in Marfan syndrome. *Ann Thorac Surg* 1999; 67:1861-63.
2. Coady MA, Rizzo JA, Goldstein LJ, Elefterides JA. Natural history, pathogenesis and etiology of thoracic aortic aneurysms and dissections. *Cardiol Clin* 1999; 17:615.
3. Melo RG, Duarte GS, Lopes A, et al. Incidence and prevalence of thoracic aortic aneurysms: A systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2022; 34:1-16.
4. Goldfinger JZ, Halperin JL, Marin ML, et al. Thoracic aortic aneurysm and dissection. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 1725-39.
5. Daily P, Trueblood H, Stinson E, Wuerflein K, Shumway N. Management of acute aortic dissection. *Ann Thorac Surg* 1970; 10: 237-47.
6. De Bakey M, Henly W, Cooley D, et al. Surgical management of dissection aneurysms of the aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1965; 49:130-49.
7. Pasternak B, Inghammar M, Svanstrom H. Fluoroquinolone use and risk of aortic aneurysm and dissection: nationwide cohort study. *BMJ* 2018; 360: k678.
8. Tsai WC, Hsu CC, Chen CP, et al. Ciprofloxacin up-regulates tendon cells to express matrix metalloproteinase-2 with degradation of type I collagen. *J Orthop Res* 2011; 29: 67-73.
9. Serra R, Grande R, Montemurro R, et al. The role of matrix metalloproteinases and neutrophil gelatinase-associated lipocalin in central and peripheral arterial aneurysm. *Surgery* 2015; 157: 155.

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Hypovitaminosis D in the Greek Elderly Population Doesn't Concern Only Patients with Hip Fracture

Ioannis Papaioannou¹, Georgia Pantazidou², Ifigeneia Kostoglou-Athanasίου³, and Panagiotis Korovessis¹

¹ Orthopedics and Traumatology, General Hospital of Patras "Agios Andreas", Patras, GRC

² Otolaryngology-Head and Neck Surgery, General Hospital of Patras "Agios Andreas", Patras, GRC

³ Endocrinology, Diabetes and Metabolism, General Hospital "Asklepieio Voulas", Athens, GRC

Corresponding author:

Ioannis Papaioannou

Email: moc.liamg@4891enap.nhoj

ABSTRACT

Introduction: Vitamin D (VD) deficiency seems to be an underestimated public health issue, especially in countries with a significant duration of sunlight throughout the year, as in this sunny Mediterranean region where this cross-sectional observational study was held. This study was conducted to assess the hypothesis that a higher prevalence of hypovitaminosis D exists in the elderly population with a hip fracture as compared with patients with knee/hip osteoarthritis or lumbar spondylosis in a south-western Mediterranean region.

Methods: This study included 61 consecutive patients with a mean age of 83 years who sustained a hip fracture (Group A). Sixty patients, with an average age of 73 years, who suffered from degenerative hip/knee osteoarthritis or lumbar spondylosis were subsequently selected as the control group (Group B). Parathyroid hormone (PTH) and 25-hydroxy VD blood levels were measured.

Results: Ninety-six point seven percent (96.7%; 59/61) of the individuals with hip fracture and 81.7% (49/60) in the controls were found with abnormal VD values (<30 ng/ml). The comparison of vitamin D values between the total samples of group A and B revealed a statistically significant difference (unpaired t-test, $p < 0.0001$) while both male ($p = 0.0049$) and female ($p < 0.0001$) individuals in group A also showed statistically significant lower VD levels than their counterparts did. In addition, increased levels of parathormone were observed in women of group A ($p = 0.0016$) and, therefore, for group A in the total sample ($p = 0.0004$) while no statistical significance was observed in males ($p = 0.7712$). Age was found to be an independent risk factor for VD deficiency in both groups (Group A $p = 0.04$, Group B $p = 0.043$). It is noteworthy that only four patients from group B (6, 67%) and none from group A had undergone blood tests for VD and PTH evaluation before hospital admission.

Conclusions: The results confirmed the initial hypothesis of the study. Although VD hypovitaminosis concerns the majority of elderly living in this south-western Mediterranean region, the authors suggest VD and PTH measurements regardless of annual insolation, to identify and counsel the elderly with an increased risk of hip fracture and to avoid perioperative complications in patients who undergo elective orthopedic surgeries.

Key words: elderly, hip fracture, osteoarthritis, complications, sunshine, vitamin d

Introduction

In the elderly, osteoporosis is an important public health issue, as it is directly related to fragility fractures^[1] and associated complications. Hip fracture (peritrochanteric, femoral neck fracture) is a major consequence of senile osteoporosis, which may lead to significant morbidity and mortality and, simultaneously, to a dramatic increase in health and social costs^[2].

Vitamin D (VD) deficiency seems to be an underestimated cause of osteoporosis^[3], especially in countries with a significant duration of sunlight throughout the year, as in this Mediterranean country where this study was held. However, chronic low calcium deficiency due to low VD level uptake causes the accumulation of non-calcified osteoid tissue in long bones and the spine, making these particular bones fragile^[4]. In addition, VD deficiency is considered an additional risk factor for falls while adequate calcium and vitamin D uptake seems to reduce significantly the risk of new falls^[5] and, consequently, new hip fractures.

It is considered that VD deficiency causes sarcopenia, or muscle weakness, while it contributes to an increased risk for falls^[6]. Although there is no commonly accepted definition of VD deficiency, its range varies between 10 and 30 ng/ml. According to Holick's criteria^[7], the lowermost limits for different VD values are: <10 ng/ml (severe deficiency), <20 ng/ml (deficiency), 21-29 ng/ml (inadequacy), and > 30 ng/ml for vitamin D (adequacy). Based on Holick's criteria^[7], most studies recommend 30 ng/mL as the lower limit of normal and desirable levels of 25-hydroxyvitamin VD.

The prevalence of 25-hydroxy VD inadequacy appears to be higher in patients with hip fractures^[8] while severe VD deficiency seems to be associated with osteoporotic hip fractures of comparable severity^[9]. One of the goals of this study was to identify the characteristics of each gender to distinguish the elderly with an increased risk for hip fracture. Thus, elderly individuals, with increased risk for hip fracture, could be targeted for having all the appropriate interventions for fracture prevention such as correction of VD deficiency, bone density assessment (DEXA), falls prevention counseling, medication review, vision and hearing evaluation, walking disorders correction, home environment modification, as well as encouragement for daily mild exercise.

On the other hand, while the joint (knee, hip) arthroplasties frequency rises, recent literature highlights that preoperative VD deficiency is associated with higher postoperative complication rates^[10]. Furthermore, osteoporosis and osteoarthritis commonly coexist in the elderly^[11] while VD deficiency contributes also to bone fragility. Secondary hyperparathyroidism has been suggested as the main mechanism due to VD deficiency and, consequently, this condition contributes to the pathogenesis of secondary osteoporosis. However, bone density, VD, and

parathyroid hormone levels are rarely measured before elective surgeries (hip, knee replacement), so several disastrous complications can arise^[12].

This prospective study was conducted to assess the hypothesis that a higher prevalence of hypovitaminosis D exists in the elderly population with a hip fracture as compared with patients with knee/hip osteoarthritis or lumbar spondylosis in a south-western Mediterranean region.

Materials and methods

Patients ≥ 65 years with a hip fracture or musculoskeletal degenerative disease (knee/hip arthritis or lumbar spondylosis) admitted to the orthopedic department of "Agios Andreas" General Hospital of Patras, Greece from January 2018 to January 2019, were screened on the basis of the age, disease, and exclusion criteria to be enrolled in the study. Patients with a history of major trauma (e.g. traffic accident, fall from height), vitamin D supplementation, body mass index ≥ 28 , residents of geriatric institutions, and medical history of chronic conditions affecting bone mineral density (e.g. corticosteroid uptake, Paget disease) were excluded. Furthermore, patients with increased PTH and impaired calcium levels were excluded from the study and referred to the endocrinology department for further investigation.

As the control group, consecutive elderly patients aged ≥ 65 years with knee/hip osteoarthritis or lumbar spondylosis were selected to match in age to the patients with hip fractures.

One-hundred twenty-one patients fulfilled the participation eligibility criteria. The group with the hip fracture consisted of 61 patients (Group A) while in the group with the degenerative disease 60 patients were inserted (Group B).

Ethical approval was obtained from the ethics committee of the "Agios Andreas" General Hospital of Patras and informed written consent was obtained from all the participants. Subjects could withdraw from the study at any time, either based on their personal decision or at the discretion of the researcher.

The total serum concentration of 25-hydroxy VD (25OH Vit D) and parathyroid hormone (PTH) were measured by automated enzymatic immunoassay. Serum VD levels were classified as follows: severe deficiency (<10 ng/mL), mild vitamin D deficiency (<20 ng/mL), vitamin D inadequacy (from 20 to 29 ng/mL), and normal vitamin D levels (adequacy > 30 ng/mL) according to Holick's classification. A PTH level of 65 pg/ml or more was considered as the threshold above which the values were indicative of hyperparathyroidism, which in combination with low VD levels and normal calcium values was considered secondary.

Statistical analysis was performed using the SPSS statistical package, version 20.00 (IBM Corp, Armonk, NY). P-value <0.05 was set as the level of statistically significant difference. Results were expressed as mean values and standard deviations in

parametric variables or as a percentage in non-parametric variables. The differences between different parametric variables assessed using the unpaired t-test. The chi-square test was used for non-parametric variable comparisons. Different parametric variables were compared with Pearson's equation while nonparametric and parametric variables were compared with Spearman's equation.

Results

In group A, we included 51 women and 10 men; 44 patients suffered from peritrochanteric fractures and 17 from femoral neck fractures (Table1).

Table 1

Hip fracture type in group A sorted by gender.

Hip fracture type	Male		Female		p-value
	Peritrochanteric fracture	Femoral neck fracture	Peritrochanteric fracture	Femoral neck fracture	
	9	1	35	16	0.091

Hip fracture type in group A sorted by gender.

Group B was composed of 60 patients: 38 women and 22 men, who suffered either from knee osteoarthritis (Knee OA): 25 patients; or hip osteoarthritis (Hip OA): 22 patients; and 13 with degenerative spinal lumbar stenosis (DSLS). The correlation between gender and the type of degenerative disease revealed no statistical significance (chi-squared test, p=0.42) (Table2).

Table 2

Type of degenerative disease in group B sorted by gender

OA, osteoarthritis; DSLS, degenerative spinal lumbar stenosis

Degenerative disease	Male			Female			p-value
	Knee OA	Hip OA	DSLS	Knee OA	Hip OA	DSLS	
	8	8	6	17	14	7	0.412

Type of degenerative disease in group B sorted by gender

Sixty-nine percent (69%) of the female patients in group A had a peritrochanteric fracture and 31% a femoral neck fracture. The vast majority of men in group A (90%) suffered from a peritrochanteric fracture and only 10% from a femoral neck fracture (Table (Table1).1). No statistically significant differences were found between gender and type of fracture in group A (chi-squared test, p=0.091) (Table (Table11).

The average age was 83 (range 65-93 years) in group A patients and 73 (range 65-87) years in group B. No statistically significant difference was found in the age of patients of the two groups (unpaired t-test, p= 0.429). No statistical significance was found either comparing the age of male subjects of two groups (p=0.607) or the females (p=0.304) (Table (Table33).

Table 3

Presentation of patient's age sorted by gender and group

Group A, patients with hip fracture; Group B, patients with musculoskeletal degenerative disease (knee/hip arthritis or lumbar spondylosis)

Age	Male			Female			Total Sample		
	Group A	Group B	p-value	Group A	Group B	p-value	Group A	Group B	p-value
	80.60±7.64	73.59±7.53	0.607	83.94±6.31	72.63±6.15	0.304	83.39±6.59	72.98±6.65	0.429

Presentation of patient's age sorted by gender and group

Vitamin D and PTH levels are summarized and sorted by gender and group. The comparison of vitamin D values between the total sample of group A and B revealed a statistically significant difference (unpaired t-test, p<0.0001), while both male (unpaired t-test, p=0.0049) and female (unpaired t-test, p<0.0001) individuals in group A also showed statistically significant lower VD levels than their counterparts. In addition, increased levels of parathormone were observed in women of group A (unpaired t-test, p=0.0016) and therefore for group A in the total sample (unpaired t-test, p=0.0004) while no statistical significance was observed in males (unpaired t-test, p=0.7712; Table 4).

Table 4

Cumulative presentation of vitamin D and PTH levels sorted by gender and group

Vit-D, vitamin d; PTH, parathyroid hormone; Group A, patients with hip fracture; Group B, patients with musculoskeletal degenerative disease (knee/hip arthritis or lumbar spondylosis)

Vit-D (ng/ml)	Male			Female		
	Group A	Group B	p-value	Group A	Group B	p-value
	10.39±8.39	22.51±11.23	0.0049	8.75±7.56	18.68±9.15	<0.0001
PTH (pg/ml)	36.13±11.19	34.48±16.03	0.7712	79.37±82.52	34.93±17.75	0.0016

Vit-D (ng/ml)	Total		
	Group A	Group B	p-value
	9.02±7.65	20.08±10.04	<0.0001
PTH (pg/ml)	72.28±77.16	34.77±17.00	0.0004

Cumulative presentation of vitamin D and PTH levels sorted by gender and group

In order to highlight the incidence of VD deficiency in both groups, we present the categorization of both groups to the particular status of VD, according to the Holick classification, sorted by numbered cases and as percentages. Sixty-nine percent (69%) of group A patients had a severe vitamin D deficiency (1-10 ng/ml), whereas vitamin D efficiency (>30 ng/ml) was found only in 18.3% of group B patients (Table 5).

Table 5

Cumulative presentation of vitamin D status sorted by group

Status Vit-D, status of vitamin D; Group A, patients with hip fracture; Group B, patients with musculoskeletal degenerative disease (knee/ hip arthritis or lumbar spondylosis)

Status of Vit-D	Group A		Group B		Total	
	Cases(N)	(%)	Cases	%	Cases	%
Severe deficiency (1-10 ng/ml)	42	68.9	11	18.3	53	43.8
Deficiency (10-20 ng/ml)	13	21.3	23	38.3	36	29.7
Inadequacy (20-30 ng/ml)	4	6.6	15	24.6	19	15.8
Adequacy (>30 ng/ml)	2	3.3	11	18.3	13	10.7
	61	100	60	100	121	100

Cumulative presentation of vitamin D status sorted by group
Finally, age was found to be the only independent risk factor for VD deficiency in both patient groups. In group A, age was correlated with VD levels (Pearson $r=0.260$, $p=0.043$) and in group B (Pearson $r=0.364$, $p=0.04$).

It is noteworthy that only four patients (6.67%) from group B and none from group A underwent blood tests for vitamin D and parathyroid hormone evaluation before hospital admission.

Discussion

The literature concerning the hypovitaminosis D (<25 ng/ml) varies a lot. Thus, vitamin D deficiency was found in 65% of patients with a hip fracture in Russia, 67% in Italy, 57.5% in Egypt, 76.7 in Singapore, and 90% in Japan [13]. Surprising, our results are even worse than those previously reported in other countries since VD deficiency with the definition of 25 ng/ml was present in 95.1% of those aged > 65 years with a hip fracture and in 63.3% of the elderly population with degenerative disease. According to Holick's definition, 96.7% of hip fracture patients had low vitamin D levels (<30 ng/ml) while the prevalence of hypovitaminosis D among the elderly with degenerative diseases was 81.7%. An increased incidence of hip fractures in the female population was also found in this

study (85%), and it was also observed in other western countries [14].

Our study confirms our hypothesis that elderly patients with hip fractures (Group A) are associated more frequently with vitamin D deficiency in comparison with elderly people with osteoarthritis ($p<0.0001$). It should be taken into consideration that the average age of Group A is about 10 years more, and there are 13 more women in this group. However, the unexpected result derived from our study was the high incidence of hypovitaminosis D among the elderly without a hip fracture in a sunny Mediterranean European country. Sunlight is the best way of VD synthesis. When VD is produced in the skin, 100% of it is potentially bound to the VD binding protein (VDR) while when vitamin D3 is ingested from the diet or supplements, approximately only 60% of the vitamin D3 is bound to VDR. Aging, skin pigmentation, obesity, and increased sun protection are aggravating factors for adequate sunlight vitamin D production and should be recognized. Moreover, the prevalence of vitamin D deficiency in patients with osteoarthritis or spondylosis in our study was similar or higher than the reported values of studies carried out in northern European countries such as Finland, Germany, and the UK [15], where annual insolation is significantly lower. However, in these countries, the consumption of VD-enriched foods is widespread.

Furthermore, a literature review revealed interesting data from a study of northern Greece, in which authors found out 96.9% of the deficiency or insufficiency of serum levels of 25-hydroxyvitamin D in patients with knee or hip osteoarthritis [16]. In daily clinical practice, VD, PTH, and bone density are very rarely evaluated in patients with hip or knee osteoarthritis and lumbar degenerative spinal stenosis scheduled for surgical intervention. Surgeons who perform the above-mentioned surgical interventions declare that reduced bone density and affected local bone quality will influence their choice of implant selection both for arthroplasties as well as spinal fusion, as recorded in recent studies [12,17].

In addition, there is evidence that preoperative vitamin D deficiency is associated with higher postoperative complication rates in patients who undergo knee arthroplasty [10] because VD has various effects and does not affect only the bone density. Indeed, thousands of cellular and animal studies indicate that VD signaling has a profound effect on most physiologic processes, including cancer prevention, improved cardiovascular function, diabetes prevention, prevention of obesity, improved muscle function, enhanced barrier function of the skin, hair follicle cycling, and prevention of immune-related diseases [18].

VD deficiency is also associated with poor postoperative functional outcomes both in patients who undergo total hip [19] and knee [11] arthroplasty. Elderly patients over 65 years, who un-

dergo total hip and knee arthroplasty, as well as spine fusion, are very likely to have low levels of VD, which can cause secondary hyperparathyroidism. Parathyroid hormone-induced osteoclastogenesis induces enzymatic degradation of bone matrix and induces the secretion of hydrochloric acid, calcium, and phosphorus. The consequences of the above processes are poor bone mineralization, reduced bone density, osteoporosis, reduced bone strength, and increased potential for fragility fractures [20]. This condition, accompanied with type 1 and type 2 osteoporosis, results in significant bone mass loss. Low bone density is known to affect the primary stability of orthopedic implants [21] and very often leads to complications such as loosening [11], periprosthetic fractures, and additional postoperative complications [10]. Unfortunately, this issue has not received appropriate attention from physicians, and only 4% of patients undergoing these procedures perform bone density measurement preoperatively [12] while a much smaller proportion undergoing the laboratory testing of VD and parathyroid hormone. Surgeons who perform joint arthroplasties or lumbar fusions should be aware of the high prevalence of VD deficiency in patients with degenerative disease. The role of vitamin D supplementation in the treatment or prevention of OA remains uncertain. A systematic review of randomized controlled trials (RCTs) concludes that evidence from RCTs is insufficient to support the use of VD supplementation for patients with knee osteoarthritis [22]. More research is needed to reconcile these conflicting findings, although the literature clearly supports preoperative vitamin D supplementation in cases of insufficiency, to minimize complications [23].

As seen in the results presented above, women were found to have lower levels of VD in both groups of patients, indicating an increased incidence of hypovitaminosis D in the female sex. Many studies have confirmed this fact [24], as women have a gradual decline in postmenopausal VD levels and aging intensifies the hypovitaminosis. A large study with a 90,000-women sample revealed an increased incidence of hypovitaminosis D and increased risk for hip fracture [25]. For these reasons, it is recommended to evaluate VD both in menopausal and older women. Despite the increased incidence of hypovitaminosis D in women, men with a hip fracture showed a remarkable, statistically significant deficiency of vitamin D levels in the present study in comparison with their counterparts with osteoarthritis. The clinical application of this result that is drawn is that older men who have low vitamin D levels are at increased risk of hip fracture. This finding has also been formulated in another large study, which included 1,608 elderly men and concluded that men who had low levels of vitamin D also had an increased risk of proximal femoral fracture [26] while another study revealed that elderly men with VD deficiency present increased possibilities for hip fracture and bone mineral density reduction [27].

The parathyroid hormone plays a key role in calcium metabolism in the body, as it stimulates bone resorption, increases serum calcium and phosphorus levels, and promotes the synthesis of 1,25 (OH) 2D3. The main regulator for PTH secretion is the receptor sensitive to changes in calcium concentration (CaSR = Calcium Sensitive Receptor). Thus, CaSR activation by calcium inhibits PTH synthesis rapidly. Parathyroid glands also express high levels of VD receptors (VDR), which are activated by the binding of 1,25 (OH) 2D3 and reduce the synthesis of PTH. In contrast, VD deficiency stimulates the synthesis of PTH [28].

In the present study, we found a statistical significance in the parathormone levels among elderly women with hip fractures (group A) and therefore for group A in the total sample while no statistical significance was observed in males. The clinical application of this result that is drawn is that older women who have both low vitamin D levels and increased levels of parathormone are at a greater risk of hip fracture.

It is worth noting that age was found to be the only independent risk factor for VD deficiency in both groups of elderly patients. These findings are in line with the current literature, as a recent study of 125 patients supports that age is an independent risk factor for hypovitaminosis D in older patients [29]. Based on the literature and our study, there is evidence that as elderly people get older, VD deficiency increases. However, inadequate VD levels are a common condition among the elderly irrespective of their age and, therefore, all seniors should be investigated for possible VD deficiency and treated appropriately. In recent studies, the correlation between VD deficiency and age was significant only in patients over 70 years of age [13] while other studies found a significant association between bone loss and low 25 (OH) D levels in subjects over the age of 75 years old [30].

A limitation of this study is the relatively small number of patients and thus moderate power to detect significant effects. Although, to our knowledge, there is no study in the literature to compare VD levels among the elderly with a hip fracture and knee/hip osteoarthritis or lumbar spondylosis. Furthermore, the search of the literature didn't reveal any result concerning VD levels among the elderly with a hip fracture in sunny Greece. Another possible limitation of our study is the unequal distribution of men and women in both groups while there is no complete correlation of the mean age of the subjects between the two groups; however, the comparison of patient's age between the two groups wasn't found to be statistically significant. Furthermore, unfortunately at our center, we cannot measure the bone mineral density of our patients using the dual-energy photon absorption method, as we don't have the necessary equipment. This parameter would significantly help us correlate vitamin D levels with bone density levels, confirming the cases of affected bone mass. More and larger studies from sunshine regions and

Mediterranean countries are definitively required for further evaluation of this increasing public health issue.

Conclusions

Our study confirmed that elderly patients with hip fractures in Greece have less vitamin D adequacy and increased parathormone levels in comparison with elderly people with osteoarthritis. However, the elderly with osteoarthritis have significantly reduced levels of vitamin D. Recent studies correlate hypovitaminosis D with an increased risk of adverse complications in patients undergoing arthroplasties. This finding, accompanied by hypovitaminosis D-induced osteoporosis, should alert surgeons performing such interventions. Moreover, the study demonstrated that age constitutes an independent aggravating factor for hypovitaminosis D among the elderly either with a hip fracture or osteoarthritis, and this finding should be taken also under consideration by physicians. As VD hypovitaminosis concerns the majority of elderly living in this south-western Mediterranean region, the authors suggest VD and PTH measurements, regardless of annual insolation, to identify and counsel the elderly with an increased risk of hip fracture and to avoid perioperative complications in patients who undergo elective orthopedic surgeries.

Notes

The content published in Cureus is the result of clinical experience and/or research by independent individuals or organizations. Cureus is not responsible for the scientific accuracy or reliability of data or conclusions published herein. All content published within Cureus is intended only for educational, research and reference purposes. Additionally, articles published within Cureus should not be deemed a suitable substitute for the advice of a qualified health care professional. Do not disregard or avoid professional medical advice due to content published within Cureus.

The authors have declared that no competing interests exist.

Human Ethics

Consent was obtained by all participants in this study. Ethics committee of the "Agios Andreas" General Hospital of Patras issued approval 185/6-11-2018

Animal Ethics

Animal subjects: All authors have confirmed that this study did not involve animal subjects or tissue.

Article information

Cureus. 2020 Aug; 12(8): e9657.

Published online 2020 Aug 11. doi: 10.7759/cureus.9657

PMCID: PMC7482982

PMID: 32923255

Received 2020 Jul 20; Accepted 2020 Aug 10.

Copyright © 2020, Papaioannou et al.

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Articles from Cureus are provided here courtesy of Cureus Inc.

References

1. Epidemiology of fragility fractures. Friedman SM, Mendelson DA. *Clin Geriatr Med*. 2014;30:175–181. [PubMed] [Google Scholar]
2. Epidemiology and social costs of hip fracture. Veronese N, Maggi S. *Injury*. 2018;49:1458–1460. [PubMed] [Google Scholar]
3. Vitamin D: the "sunshine" vitamin. Nair R, Maseeh A. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3356951/> *J Pharmacol Pharmacother*. 2012;3:118–126. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
4. Calcium and vitamin D nutrition and bone disease of the elderly. Gennari C. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11683549>. *Public Health Nutr*. 2001;4:547–559. [PubMed] [Google Scholar]
5. The effect of vitamin D on falls and fractures. Ringe JD. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22536766/> *Scand J Clin Lab Invest Suppl*. 2012;243:73–78. [PubMed] [Google Scholar]
6. Effect of vitamin D on falls. A meta-analysis. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, Staehelin HB, Bazemore MG, Zee RY, Wong JB. *JAMA*. 2004;291:1999–2006. [PubMed] [Google Scholar]
7. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. Holick MF. *Ann Epidemiol*. 2009;19:73–78. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
8. Prevalence of vitamin D inadequacy in Belfast following fragility fracture. Beringer T, Heyburn G, Finch M, McNally C, McQuilken M, Duncan M, Dixon T. *Curr Med Res Opin*. 2006;22:101–105. [PubMed] [Google Scholar]
9. Hypovitaminosis D as a risk factor of hip fracture severity. Larrosa M, Gomez A, Casado E, et al. *Osteoporos Int*. 2012;23:607–614. [PubMed] [Google Scholar]
10. Preoperative vitamin D deficiency is associated with higher postoperative complication rates in total knee arthroplasty. Hegde V, Arshi A, Wang C, et al. *Orthopedics*. 2018;41:489–495. [PubMed] [Google Scholar]

11. Local bone quality affects the outcome of prosthetic total knee arthroplasty. Huang C-C, Jiang C-C, Hsieh C-H, Tsai C-J, Chiang H. *J Orthop Res*. 2016;34:240–248. [PubMed] [Google Scholar]
12. The importance of bone mineral density in hip arthroplasty: results of a survey asking orthopaedic surgeons about their opinions and attitudes concerning osteoporosis and hip arthroplasty. Maier GS, Kolbow K, Lazovic D, Maus U. *Adv Orthop*. 2016;2016:8079354. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
13. Hypovitaminosis D among patients admitted with hip fracture to a level-1 trauma center in the sunny Upper Egypt. Farouk O, Mahran DG, Said HG, et al. *Geriatr Orthop Surg Rehabil*. 2016;7:148–152. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
14. Vitamin D deficiency in homebound elderly persons. Gloth FM, Gundberg CM, Hollis BW, Haddad JG, Tobin JD. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7474272>. *JAMA*. 1995;274:1683–1686. [PubMed] [Google Scholar]
15. High prevalence of vitamin D deficiency in elderly patients with advanced osteoarthritis scheduled for total knee replacement associated with poorer preoperative functional state. Jansen JA, Haddad FS. *Ann R Coll Surg Engl*. 2013;95:569–572. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
16. Vitamin D status in patients with knee or hip osteoarthritis in a Mediterranean country. Goula T, Kouskoukis A, Drosos G, et al. *J Orthop Traumatol*. 2015;16:35–39. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
17. Surgeon management of osteoporosis in instrumented spine surgery: AOSpine Latin America Survey. Pantoja S, Molina M. *Glob Spine J*. 2019;9:169–172. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
18. Extraskelatal actions of vitamin D. Bikle DD. *Ann N Y Acad Sci*. 2016;1376:29–52. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
19. Vitamin D deficiency in patients with osteoarthritis undergoing total hip replacement. A cause for concern? Nawabi DH, Chin KF, Keen RW, Haddad FS. *J Bone Joint Surg Br*. 2010;92:496–499. [PubMed] [Google Scholar]
20. Vitamin D deficiency and aging: implications for general health and osteoporosis. Eriksen EF, Glerup H. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12014847>. *Biogerontology*. 2002;3:73–77. [PubMed] [Google Scholar]
21. Low BMD affects initial stability and delays stem osseointegration in cementless total hip arthroplasty in women. A 2-year RSA study of 39 patients. Aro HT, Alm JJ, Moritz N, Mäkinen TJ, Lankinen P. *Acta Orthop*. 2012;83:107–114. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
22. Vitamin D supplementation for the management of knee osteoarthritis: a systematic review of randomized controlled trials. Hussain S, Singh A, Akhtar M, Najmi AK. *Rheumatol Int*. 2017;37:1489–1498. [PubMed] [Google Scholar]
23. Vitamin D status and surgical outcomes: a systematic review. Iglar PJ, Hogan KJ. *Patient Saf Surg*. 2015;9:14. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
24. Vitamin D and its relation to bone mineral density in postmenopause women. Labronici PJ, Blunck SS, Lana FR, Esteves B, Sergio Franco J, Fukuyama JM, Pires RE. *Rev Bras Ortop (English Ed)* 2013;48:228–235. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
25. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and risk for hip fractures. Cauley JA, Lacroix AZ, Wu L, et al. *Ann Intern Med*. 2008;149:242–250. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
26. Serum 25-hydroxyvitamin D and the risk of hip and nonspine fractures in older men. Cauley JA, Parimi N, Ensrud KE, et al. *J Bone Miner Res*. 2010;25:545–553. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
27. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and fracture risk in a community-based cohort of elderly men in Sweden. Melhus H, Snellman G, Gedeberg R, et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:2637–2645. [PubMed] [Google Scholar]
28. Roles of calcium-sensing receptor and vitamin d receptor in the pathophysiology of secondary hyperparathyroidism. McCann LM, Beto J. *J Ren Nutr*. 2010;20:141–150. [PubMed] [Google Scholar]
29. Vitamin D deficiency in elderly: risk factors and drugs impact on vitamin D status. Kweder H, Eidi H. *Avicenna J Med*. 2018;8:139–146. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
30. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and rate of hip bone loss in older men. Ensrud KE, Taylor BC, Paudel ML, et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:2773–2780. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

Diet & Nutrition

Toxicological and pharmacokinetic properties of sucralose-6-acetate and its parent sucralose: in vitro screening assays (Part B)

Susan S. Schiffman^a, Elizabeth H. Scholl^b, Terrence S. Furey^c, and H. Troy Nagle^{a,d}

^a Joint Department of Biomedical Engineering, University of North Carolina/North Carolina State University, Raleigh, NC, USA;

^b Sciome LLC, Durham, NC, USA;

^c Departments of Genetics and Biology, University of North Carolina, Chapel Hill, NC, USA;

^d Department of Electrical and Computer Engineering, North Carolina State University, Raleigh, NC, USA

Correspondence to:

Susan S. Schiffman

ssschiiff@ncsu.edu

**Joint Department of Biomedical Engineering,
University of North Carolina/North Carolina State
University, Raleigh, NC, USA**

SUMMARY

The purpose of this study was to determine the toxicological and pharmacokinetic properties of sucralose-6-acetate, a structural analog of the artificial sweetener sucralose. Sucralose-6-acetate is an intermediate and impurity in the manufacture of sucralose, and recent commercial sucralose samples were found to contain up to 0.67% sucralose-6-acetate. Studies in a rodent model found that sucralose-6-acetate is also present in fecal samples with levels up to 10% relative to sucralose which suggest that sucralose is also acetylated in the intestines. A MultiFlow® assay, a high-throughput genotoxicity screening tool, and a micronucleus (MN) test that detects cytogenetic damage both indicated that sucralose-6-acetate is genotoxic. The mechanism of action was classified as clastogenic (produces DNA strand breaks) using the MultiFlow® assay. The amount of sucralose-6-acetate in a single daily sucralose-sweetened drink might far exceed the threshold of toxicological concern for genotoxicity (TTCgenotox) of 0.15 µg/person/day. The RepliGut® System was employed to expose human intestinal epithelium to sucralose-6-acetate and sucralose, and an RNA-seq analysis was performed to determine gene expression induced by these exposures. Sucralose-6-acetate significantly increased the expression of genes associated with inflammation, oxidative stress, and cancer with greatest expression for the metallothionein 1 G gene (MT1G). Measurements of transepithelial electrical resistance (TEER) and permeability in human transverse colon epithelium indicated that sucralose-6-acetate and sucralose both impaired intestinal barrier integrity. Sucralose-6-acetate also inhibited two members of the cytochrome P450 family (CYP1A2 and CYP2C19). Overall, the toxicological and pharmacokinetic findings for sucralose-6-acetate raise significant health concerns regarding the safety and regulatory status of sucralose itself.

Keywords: Sucralose; sucralose-6-acetate; genotoxicity; gene expression; intestinal barrier

Experiment 8: Inhibition of cytochrome P450 (CYP450) xenobiotic detoxification enzymes in human liver microsomes

Sucralose-6-acetate was found to be an inhibitor of CYP1A2 and CYP2C19 in human liver microsomes while no significant inhibition was detected for CYP2C9, CYP2D6, or CYP3A4/5. No marked inhibitory effect on any CYP450 enzymes was noted for sucralose. The inhibition study was initially performed in duplicate for both sucralose-6-acetate and sucralose and repeated in duplicate 8 months later for sucralose-6-acetate to confirm

the results. The mean IC₅₀ (μM) values for the initial and replication investigations for sucralose-6-acetate are given in Tables 13 and 14. In the initial study, the mean IC₅₀ values for CYP1A2 and CYP2C19 were 42.9 μM and 89.3 μM. In the repetition study, the mean IC₅₀ values for CYP1A2 and CYP2C19 were 65.1 μM and 46.3 μM. Figures 6a and 6b report the patterns of response of CYP1A2 and CYP2C19 from sucralose-6-acetate that were used to determine IC₅₀ (μM). Table 15 indicates that no marked CYP inhibition occurred for sucralose.

Table 12. T_{1/2} (min), intrinsic clearance (CL_{int}), hepatic clearance (CL_{hep}), and extraction ratios determined in microsome stability assays with NADPH (BioDuro-Sundia 2021b).

Species	Compound	T _{1/2} (min)	In vitro CL _{int} (μl/min/mg protein)	CL _{hep} (ml/min/kg)	Extraction Ratio
Human	Sucralose-6-Acetate	36.6	37.9	14.1	0.68
	Sucralose	>186.4	<7.4	<6.1	
Monkey	Sucralose-6-Acetate	6.2	224.2	38.1	0.87
	Sucralose	>186.4	<7.4	<8.2	
Dog	Sucralose-6-Acetate	36.3	38.2	19.8	0.64
	Sucralose	>186.4	<7.4	<8.0	
Rat	Sucralose-6-Acetate	108.9	12.7	16.2	0.29
	Sucralose	>186.4	<7.4	<10.8	
Mouse	Sucralose-6-Acetate	32.0	43.3	58.9	0.65
	Sucralose	>186.4	<7.4	<22.1	

Table 13. CYP450 inhibition initial study: IC₅₀ (μM) for sucralose-6-acetate (BioDuro-Sundia 2021a).

Compound	Mean IC ₅₀ (μM)				
	1A2	2C9	2C19	2D6	3A4/5
Sucralose-6-acetate	42.9	>100	89.3	>100	>100
Positive Control	0.111	0.450	4.41	0.0586	0.0235

Table 14. CYP450 inhibition replication study: IC₅₀ (μM) for sucralose-6-acetate (BioDuro-Sundia 2022).

Compound	Mean IC ₅₀ (μM)				
	1A2	2C9	2C19	2D6	3A4/5
Sucralose-6-acetate	65.1	>100	46.3	>100	>100
Positive Control	0.130	0.380	9.27	0.0522	0.0134

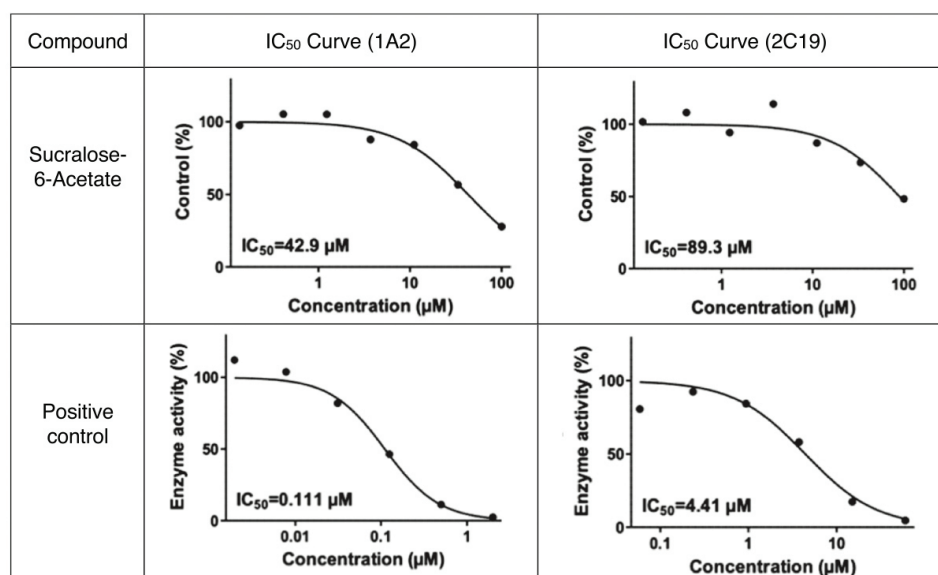


Figure 6(a). CYP450 inhibition – initial study: IC₅₀ (μM) curves for sucralose-6-acetate for CYP1A2 and CYP2C19. Results from BioDuro-Sundia (2021a).

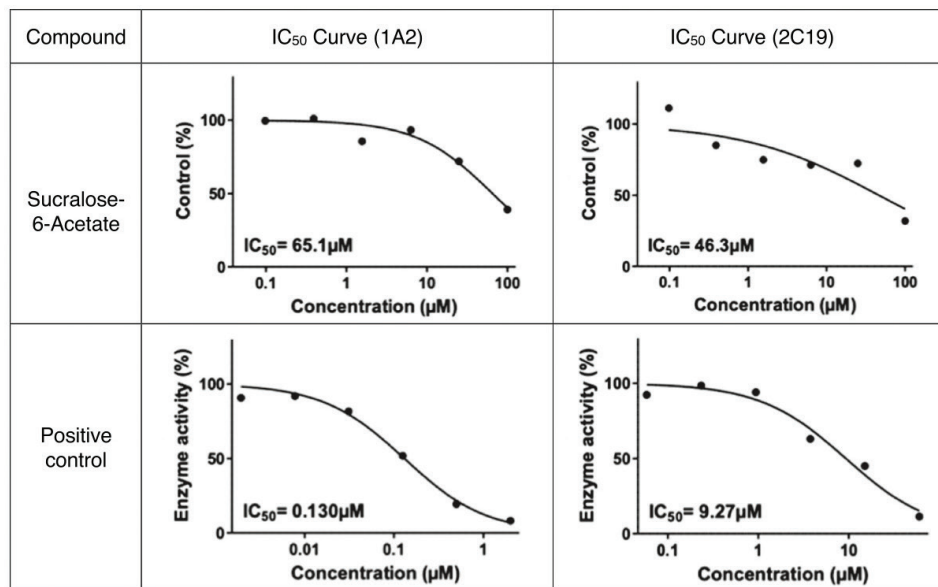


Figure 6(b). CYP450 inhibition – repeated study: IC₅₀ (µM) curves for sucralose-6-acetate for CYP1A2 and CYP2C19. Results from BioDuro-Sundia (2022).

Discussion

The experiments conducted in this study found that sucralose-6-acetate was genotoxic, and the MoA was classified as clastogenic (induced DNA strand breaks). Further, exposure of human intestinal epithelium to sucralose-6-acetate as well as sucralose itself damaged tight junctions and impaired intestinal barrier function at mM concentrations. The transcriptome from human intestinal tissue determined using RNA-seq noted that sucralose-6-acetate significantly increased expression of genes associated with inflammation, oxidative stress, and cancer. Sucralose-6-acetate also inhibited two members of the CYP450 family at low µM concentrations that might potentially interfere with metabolism of endogenous and exogenous chemicals including medications.

Genotoxicity

The sucralose impurity and metabolite, sucralose-6-acetate, was found to be genotoxic in human lymphoblastoid cells in both the MultiFlow® high throughput assay as well as the standard MN test. In the MultiFlow® test, the lowest observed concentration for genotoxicity for sucralose-6-acetate without metabolic activation was 1.607 mM while the lowest observed level for genotoxicity with metabolic activation was 803 µM. The finding that metabolic activation resulted in a lower observed concentration for genotoxicity suggests that sucralose-6-acetate may be converted into additional DNA reactive metabolites. The MoA was concluded to be clastogenic (induction of DNA strand breaks) utilizing the MultiFlow® assay. These observations for sucralose-6-acetate genotoxicity by the Multi-

flow® assay were corroborated by cytogenetic/chromosomal damage in the Mammalian Cell Micronucleus Assay.

The potential adverse health effects attributed to genotoxicity of sucralose-6-acetate have not yet been addressed in archival scientific publications. Further, there has been no apparent systematic post-marketing surveillance of health effects from sucralose exposure by the manufacturer since this sweetener entered the food supply. Table 16 provides three examples of the level of exposure to sucralose-6-acetate that might occur following ingestion of a single beverage sweetened with sucralose. The exposure is based upon the presence of sucralose-6-acetate in current commercial sucralose samples of levels up to 0.67% (Werness 2021).

While some regulatory agencies hold that there is no acceptable level of genotoxic exposure, other institutions evaluated the genotoxic risk associated with potential exposure and MoA. A threshold of toxicological concern for genotoxicity (TTC_{genotox}) of 0.15 µg/person/day (0.0025 µg/kg bw/day for a 60 kg person) was suggested for chemicals at low levels in the diet (European Food Safety Authority EFSA 2016; Gooderham et al. 2020; Kroes et al. 2004; Serafimova, Coja, and Kass 2021). Data in Table 16 indicate that single servings of sucralose-containing drinks may contain levels of sucralose-6-acetate that exceed a TTC_{genotox} of 0.15 µg/person/day by 4 orders of magnitude or more.

The actual exposure to sucralose-6-acetate, however, likely far exceeds levels in Table 16 due to repeated dosing, biotransformation of sucralose to sucralose-6-acetate in the intestine, and potential of bioaccumulation. Repeated daily dosing en-

hances exposure to sucralose-6-acetate because this impurity was reported to persist in the body for at least 11 days after cessation of intake of sucralose (Bornemann et al. 2018). The systemic persistence of sucralose-6-acetate occurred even though this compound was shown in the present study to undergo partial extraction in the liver.

Biotransformation of sucralose to sucralose-6-acetate was demonstrated to occur in the intestinal tract, elevating the % beyond that in commercial sucralose samples by a factor of approximately 20 (Bornemann et al. 2018; Werness 2021). Further, sucralose-6-acetate is more lipophilic than sucralose itself which may favor bioaccumulation through enhanced intestinal absorption and transport across cellular barriers.

Previous questions regarding sucralose genotoxicity were raised but the contribution of sucralose-6-acetate to these effects was not apparently investigated. Early tests of potential sucralose genotoxicity in a mouse MN test and a chromosomal aberration test in cultured human lymphocytes were inconclusive (United States Food and Drug Administration US FDA 1998). Four different comet assays (two in vivo and two in vitro) subsequently found that sucralose-initiated DNA damage in blood cells (Pasqualli et al. 2020), colon cell lines (Van Eyk 2015), gastrointestinal organs (Sasaki et al. 2002), and brain, kidneys, and liver tissues (Raya et al. 2020). The in vitro comet assays employed by Pasqualli et al. (2020) and Van Eyk (2015) detected DNA damage in the μM and mM range respectively. Our current finding of the fact that sucralose-6-acetate is genotoxic may partially explain these prior observations regarding sucralose in comet tests. Dietary exposure to sucralose from the 12th day of fetal life through the lifespan was found to initiate a significant dose-related elevated incidence of malignant tumors and a significant dose-related increased incidence of hematopoietic neoplasias in male mice (Soffritti et al. 2016). The mechanism by which sucralose exposure beginning prenatally produces hematopoietic neoplasias is not known but compounds such as sucralose-6-acetate (with a molecular weight <500 Daltons and lipophilic properties) readily diffuse across lipid membranes of the placenta (Griffiths and Campbell 2015) and mammary tissue in lactating mothers (Sylvetsky et al. 2015) and might bioaccumulate over time.

Recent epidemiological studies found that early onset of colorectal and other cancers of the digestive system are rapidly increasing in many middle- and high-income nations, and this elevated incidence of human cancer was associated with dietary choices and dysbiosis (Ugai et al. 2022). The global rise in colorectal cancers parallels the burden of inflammatory bowel disease (IBD) that is also rising globally (Alatab et al. 2020). Sucralose consumption was noted as a causative factor in IBD as well as a risk factor for colorectal cancer in animal models (Guo

et al. 2021; Li et al. 2020; Rosales-Gómez et al. 2018; Wang et al. 2019) but the potential contribution of sucralose-6-acetate to this finding is not yet known. Questions have been raised in the scientific literature whether sucralose consumption may also contribute to IBD in humans (Qin 2011).

Intestinal barrier function effects

The assessment of transepithelial electrical resistance (TEER) and permeability in human transverse colon epithelium in the current in vitro study found that sucralose-6-acetate and sucralose both disrupt gastrointestinal epithelial tight junctions and mucosal barrier function at mM concentrations in the absence of bacteria. A significant collapse of TEER occurred after a single 24-hr exposure to 40 mM sucralose which is only 6.7-fold greater than the concentration of sucralose currently approved by the European Union (2004) for use in a single syrup-type food supplement at 2400 mg/kg (6 mM). Integrity of the intestinal epithelial barrier is dependent upon tight junctions, the specialized complexes which connect adjacent cells and provide a physical and functional barrier that limits or regulates passive diffusion of ions, solutes, macromolecules, and cells from the lumen through the paracellular space. Sucralose-6-acetate and sucralose reduced the transepithelial resistance and enabled ions and macromolecules to pass from the apical (luminal) to the basolateral side of intestinal epithelium through the paracellular pathways. Enhanced intestinal permeability (leaky gut) that enables passage of microorganisms and metabolites into the body plays a major role in IBD (Lee 2015; Welcker et al. 2004), chronic liver disease (Mohandas and Vairappan 2017), as well as pathogenesis of colorectal cancer (Sánchez-Alcoholado et al. 2020). Further, elevated intestinal permeability in conjunction with repeated ingestion and retention of colonic contents over days may increase intraluminal concentration, absorption, and systemic exposure to sucralose and sucralose-6-acetate resulting long-term in bioaccumulation and toxicity.

Previous studies showed that factors, in addition to the direct interaction of sucralose and sucralose-6-acetate with tight junctions, also play a role in disruption of the intestinal barrier from exposure to sucralose (Schiffman and Rother 2013). These factors include dysbiosis of microbial gut flora as well as inflammation associated with oxidative stress and elevated presence of proinflammatory cytokines. Abou-Donia et al. (2008) first reported that strain-specific decrements in commensal anaerobic bacteria were associated with histopathological changes in the colon including lymphocytic infiltrates into the epithelium, epithelial scarring, atrophy/disorganization/architectural disruption, inflammation of glands, submucosal (and/or lamina propria) lymphoid aggregates, lymphoid follicles, mild depletion of goblet cells, and loss of superficial mucin. These

effects occurred after 90 days of consumption of sucralose by rats at levels approved by regulatory agencies. Subsequent studies also demonstrated alterations in gut bacteria from sucralose exposure (Bian et al. 2017; Méndez-García et al. 2022; Suez et al. 2014, 2022; Zhang et al. 2022). These investigations do not support the historical claim in the Food Additive Petition for regulatory approval by the US FDA that “sucralose does not inhibit either aerobic or anaerobic microorganisms” (United States Food and Drug Administration US FDA 2021). Maternal ingestion of sucralose in mice during pregnancy also impacted their progeny’s microbiome (Dai et al. 2020, 2021; Olivier-Van Stichelen, Rother, and Hanover 2019). Gut microbes and their metabolites were shown to modulate the expression of tight junction proteins in both in vivo and in vitro models (Anderson et al. 2010; Bansal et al. 2010; Ewaschuk et al. 2008; Ukena et al. 2007).

Inflammation is also associated with dysbiosis along with disruption of gut barrier integrity (Al Bander et al. 2020), and numerous studies reported that inflammatory biomarkers are induced by sucralose ingestion (Bian et al. 2017; Farid et al. 2020; Li et al. 2020; Rosales-Gómez et al. 2018; Shil and Chichger 2021). Intestinal inflammation might also induce genotoxicity in extraintestinal tissues (Westbrook et al. 2011).

Another conclusion that may be drawn from the current study of human transverse colon in the absence of bacteria is that bioconversion of sucralose to sucralose-6-acetate observed by Bornemann et al. (2018) was mediated by bacteria and not host metabolism. Chromatographic analysis of the apical and basal supernatants illustrated no apparent conversion of sucralose to sucralose-6-acetate in the RepliGut® System (OpAns 2021). Thus, enrichment of the sucralose-6-acetate to sucralose ratio in fecal samples reported by Bornemann et al. (2018) most likely results from bacterial metabolism rather than metabolism by acetyl coenzyme A (acetyl CoA) in host intestinal epithelium. Acetylation of sucralose in the gut may serve as a detoxification mechanism for bacteria (Koppel, Rekdal, and Balskus 2018) because it facilitates excretion of sucralose from microbial cells by diminishing its polarity. Sucralose-6-acetate may also contribute to the blunted growth of anaerobic bacteria in the gut that was reported after ingestion of sucralose by Abou-Donia et al. (2008). Acetylation of pharmaceutical compounds such as 5-aminosalicylate drugs previously were found to inhibit growth of anaerobes (Delomenie et al. 2001).

Gene expression

The RNA-seq and gene expression analysis in the current study indicates that sucralose-6-acetate upregulated expression of genes in transverse colon that are associated with biological responses to harmful chemicals and conditions. The metal-

lothionein 1 G (MT1G) displayed the largest change in expression in sucralose-6-acetate with a 253.82-fold rise relative to untreated control. Metallothionein (MT) genes encode proteins that are biomarkers of inflammation, oxidative stress, and cancer as well as cellular toxicity from insecticides, herbicides, metals, and other xenobiotic compounds (Bauman et al. 1991; Dai et al. 2021; Migliaccio et al. 2020; Ostrakhovitch et al. 2006; Rodrigo et al. 2020; Ruttkay-Nedecky et al. 2013; Si and Lang 2018; Tong et al. 2020). MT1G upregulation accelerates the G1/S transition in the growth phase of acute promyelocytic leukemia cells (Hirako and Takahashi 2021). Enhanced expression of MTs was also reported in IBD (Brüwer et al. 2001; Dooley et al. 2004). As noted previously, hematopoietic neoplasias (Soffritti et al. 2016) and IBD (Li et al. 2016; 2020; Wang et al. 2019; Guo et al. 2021; Rodriguez-Palacios et al. 2018) occur in sucralose-fed rodent models. However, the potential contribution of sucralose-6-acetate to the genesis of hematopoietic neoplasias or IBD has not apparently been investigated.

Three additional genes, SHMT2, ATF3 and carbohydrate sulfotransferase 3 (CHST3), were also markedly expressed by sucralose-6-acetate with 81.23, 54.49, and 9.26-fold elevation relative to untreated control. SHMT2 encodes a key mitochondrial enzyme, serine hydroxymethyltransferase-2, that catalyzes the reaction of serine to glycine that is found in high concentrations in intestinal epithelial cells. SHMT2 initiates lymphoma development through epigenetic tumor suppressor silencing (Parsa et al. 2020), drives the progression of colorectal cancer (Cui et al. 2022; Liu et al. 2021), potentiates the aggressive process of oral squamous cell carcinoma (Zheng et al. 2022) and promotes tumorigenesis in rhabdomyosarcoma (Nguyen et al. 2021). ATF3 encodes a member of the mammalian activation transcription factor/cAMP responsive element-binding (CREB) protein family of transcription factors. ATF3 is a marker of oxidative stress (Ketola et al. 2012) and plays a role in modulation of metabolism, immunity, and oncogenesis (Yin et al. 2008; Ku and Cheng 2020). The carbohydrate sulfotransferase 3 (CHST3) gene encodes an enzyme (chondroitin 6-O-sulfotransferase 1 or C6ST-1) that plays a role in the formation of chondroitin 6-sulfate (MedlinePlus 2023). Chondroitin 6-sulfate is involved in development and maintenance of the skeleton as well as naive T lymphocytes (Uchimura et al. 2002). Chondroitin 6-sulfate expression is upregulated in human glioma cells, and this upregulation is correlated with glioma malignancy (Pan et al. 2020).

Other genes for which expression was greater for sucralose-6-acetate than control were also implicated in cancer in some tissues. Minichromosome maintenance complex component 2 (MCM2) is a prognostic marker of poor prognosis in squamous cell/adenosquamous carcinoma and adenocarci-

noma of the gallbladder (Liu et al. 2016) and hepatocellular carcinoma (Tang et al. 2022). Elevated expression of zinc finger and SCAN domain containing 10 (ZSCAN10) in glioma tissues was associated with poor prognosis in glioma (Jiang et al., 2019). EWS RNA Binding Protein 1 (EWSR1) is a prognostic marker of unfavorable outcomes liver cancer (Jiang et al. 2021). Tumor necrosis factor superfamily member 14 (TNFSF14) is upregulated and a prognostic marker of poor outcome in renal cell cancer (Xu et al. 2020) and SET nuclear proto-oncogene is an unfavorable prognostic marker in liver cancer (Van Nguyen et al. 2021). Elongator acetyltransferase complex subunit 5 (ELP5) plays a role in tumorigenicity of melanoma cells (Close et al. 2012).

Only two genes were differentially expressed between sucralose and control samples. COX10 displayed higher numerical expression in the sucralose incubation as compared to control. The COX10 gene encodes a component of the mitochondrial electron transport chain and is required for natural killer (NK) cell expansion (Mah-Som et al. 2021). FAM166A which plays a role in spermatogenesis (The Human Protein Atlas, 2023) exhibited a higher numerical expression in control than sucralose. This finding of lower expression of FAM166A in the sucralose exposure relative to control did not occur with sucralose-6-acetate such that the reduction in expression of this spermatogenesis-associated gene appears to be initiated by sucralose itself. The effects of diminished expression of the spermatogenesis gene FAM166A by sucralose are not known. A historical 28-day gavage study on the glycolytic activity of sucralose in the rat spermatozoa showed no marked effect (Kille et al. 2000b). However, the 28-day test period may be insufficient to assess the entire duration of spermatogenesis in rats which is 52 days (Clouthier et al. 1996). A four-week feeding study found that a commercial artificial sweetener containing sucralose as well as acesulfame-K altered spermatogenesis in mice (Al-Qudsi and Al-Dossary, 2020).

Human feeding studies of the influence of sucralose on spermatogenesis were not undertaken but exposure to organochlorine compounds is associated with altered semen quality, DNA fragmentation, and chromosome aneuploidy in human males (Giulioni et al. 2022).

Within the current study, results of the sucralose vs sucralose-6-acetate comparison of gene expression are consistent with the sucralose-6-acetate vs control comparison that indicate sucralose-6-acetate impaired normal cellular functioning. The expression of genes for essential and fundamental cellular functions were lower in sucralose-6-acetate relative to sucralose. The Farnesyl-diphosphate farnesyltransferase (FDFT1) gene that encodes the first specific enzyme in cholesterol biosynthesis was markedly expressed by sucralose relative to su-

cralose-6-acetate with a fold change of 30.93. Cholesterol is not only essential for stability of cell membranes but also for tight junction formation (Shigetomi et al. 2023). Taken together data obtained from the sucralose vs sucralose-6-acetate comparison along with increased expression of MT1G, SHMT2, ATF3, and CHST3 in the sucralose-6-acetate vs control comparison indicated that exposure of human intestinal epithelium to sucralose-6-acetate disrupts essential cellular processes.

Previous studies reported changes in gene expression related to inflammation after exposure to sucralose. Increased gene expression of hepatic inflammatory markers (MMP-2 and iNOS) was detected in sucralose-treated mice (Bian et al. 2017) although it is not known if this was due to direct stimulation of liver cells by sucralose or sucralose-6-acetate, or to functional/metabolic alterations subsequent to sucralose exposure. Sucralose also enhanced adipogenesis and antioxidant gene expression in an in vitro study of human adipose tissue (Kundu et al. 2020). The upregulation of the antioxidant gene GPX3 was interpreted as a compensatory response to elevated intracellular accumulation of reactive oxygen species (ROS). Another in vitro investigation in adipose tissue found that sucralose upregulated PPAR γ , a suppressor of NF- κ B-mediated pro-inflammatory responses (Azad et al. 2020). Consumption of diet soda sweetened with sucralose as well as acesulfame-K (another artificial sweetener) altered inflammatory transcriptome pathways including NF- κ B signaling in subcutaneous adipose tissue (Sylvetsky et al. 2020).

Pharmacokinetics

The study of the half-life ($T_{1/2}$) in liver microsomes indicates that sucralose-6-acetate is extracted to a certain extent by the liver with a greater effect in humans than rats, but absorption and metabolism of sucralose-6-acetate have not yet been fully characterized. The extraction does not appear to involve Phase 1 metabolism in human liver microsomes since it is independent of NADPH. Although the extraction rate is higher for sucralose-6-acetate than for sucralose, sucralose-6-acetate was detected in urine for 5 days longer than sucralose after discontinuation of sucralose intake. This might be attributed to greater lipophilicity and hence elevated bioaccumulation potential of sucralose-6-acetate.

The investigation of xenobiotic detoxification enzymes in human liver microsomes noted that sucralose-6-acetate is an inhibitor of two members of the cytochrome P450 (CYP450) family (CYP1A2 and CYP2C19). Inhibition of these enzymes may potentially affect bioavailability of drugs and levels of endogenous substrates. No significant inhibitory effect on CYP450 enzymes was found for sucralose. Inhibition of CYP1A2 and CYP2C19 might reduce metabolism of endogenous and exog-

enous chemicals and precipitate potentially adverse metabolic effects.

CYP1A2 metabolizes many endogenous compounds such as retinols, melatonin, steroids (including estradiol), estrogens, uroporphyrinogen and arachidonic acids. Inhibition of CYP1A2 may potentially increase estradiol levels, and there is an association between estradiol and breast cancer (Cummings et al. 2002; DrugBank 2022; PubChem 2022). Inhibition of CYP1A2 may also elevate plasma levels of caffeine (a substrate of CYP1A2), potentially exacerbating anxiety, sleep problems, and even high blood pressure.

Inhibition of CYP1A2 by sucralose-6-acetate may also potentially increase plasma concentrations of pharmaceuticals that are CYP1A2 substrates. Representative CYP1A2 substrates (along with their biological functions/indications) include alosetron (irritable bowel syndrome), axitinib (renal cell carcinoma), caffeine (CNS stimulant), clozapine (antipsychotic), flutamide (prostate cancer), frovatriptan (migraine), melatonin (sleep-wake cycle), mexiletine (heart arrhythmias), mirtazapine (antidepressant), olanzapine (antipsychotic), rasagiline (Parkinson's disease), tacrine (Alzheimer's disease), theophylline (bronchodilator), tizanidine (muscle relaxer), and triamterene (diuretic). Inhibition of CYP2C19 by sucralose-6-acetate might potentially elevate plasma concentrations of CYP2C19 substrates. Representative CYP2C19 substrates that are known to be significantly affected by CYP2C19 inhibitors (along with their biological functions/indications) include abrocitinib (atopic dermatitis), cannabidiol (seizures), carisoprodol (muscle relaxant), cilostazol (claudication), citalopram (antidepressant), clobazam (sedative), clopidogrel (blood thinner), diazepam (anxiety), esomeprazole (gastroesophageal reflux), methadone (narcotic addiction), omeprazole (gastroesophageal reflux), phenytoin (seizures), and tofacitinib (rheumatoid arthritis) (DrugBank 2022; PubChem 2022).

The inhibition of CYP1A2 and CYP2C19 by sucralose-6-acetate reported here was observed *in vitro* in human liver microsomes in the absence of bacteria. However, additional pharmacokinetic effects, including inhibition or induction, attributed to sucralose-6-acetate may occur *in vivo* because intestinal flora and inflammation are well-known to alter the expression and activity of CYP450 metabolizing enzymes as well as transporters (Claus et al. 2011; Kuno et al. 2016; Toda et al. 2009; Selwyn et al. 2016; Togao et al. 2020; Collins and Patterson 2020; Hu et al. 2021; Lenoir et al. 2021). Further, oxidative stress was noted to induce cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) (Nagai et al. 2004; Strolin-Benedetti et al. 1999) as well as the transporter P-glycoprotein/P-gp (Abu-Qare, Elmasry, and Abou-Donia 2003; Callaghan et al. 2008; Feng et al. 2019; Shchulkin et al. 2021), and induction of both CYP3A4 and P-gp were reported *in vivo* after 12 weeks

of sucralose ingestion (Abou-Donia et al. 2008).

Conclusions

The 8 projects performed in this study add to the large and growing scientific literature that report adverse biological impacts attributed to exposure to sucralose. In the current investigation sucralose-6-acetate, a sucralose impurity and metabolite, was found to be genotoxic with a clastogenic MoA associated with induction of breaks in DNA. Exposure of intestinal epithelium *in vitro* to mM concentrations of both sucralose-6-acetate and sucralose in the absence of intestinal bacteria impaired the integrity of intestinal barrier function. Sucralose-6-acetate induced expression of genes in intestinal epithelium associated with inflammation, oxidative stress, and cancer including MT1G and SHMT2. Sucralose-6-acetate also blocked two members of the cytochrome P450 family (CYP1A2 and CYP2C19) that metabolize both endogenous and xenobiotic compounds that might consequently lead to adverse toxicological exposures. These findings raise health and safety concerns regarding the continued presence of sucralose in the food supply and indicate that a regulatory status review needs to be undertaken.

Disclosure statement

No potential conflict of interest was reported by the authors.

Funding

This work was supported by the Engineering Foundation at North Carolina State University.

Data availability statement

Data that support the findings of this study are available from the corresponding author, SSS, upon reasonable request.

References

1. Abou-Donia, M. B., E. M. El-Masry, A. A. Abdel-Rahman, R. E. McLendon, and S. S. Schiffman. 2008. Splenda alters gut microflora and increases intestinal P-glycoprotein and cytochrome P-450 in male rats. *J. Toxicol. Environ. Health Part A* 71 (21):1415–29. doi:10.1080/15287390802328630.
2. Abu-Qare, A., E. Elmasry, and M. Abou-Donia. 2003. A role for P-glycoprotein in environmental toxicology. *J. Toxicol. Environ. Health Part B* 6 (3):279–88. doi:10.1080/10937400306466.
3. Aclairo. 2019. Leadscope® analysis of sucralose-6-acetate and sucralose. Vienna, VA, USA: Aclairo® pharmaceutical development group.
4. Agresti, A. 2002. *Categorical Data Analysis*. 2nd ed. Hoboken, NJ, US: John Wiley & Sons, Inc. <https://onlinelibrary>.

- wiley.com/doi/book/10.1002/0471249688?utm_sq=gxwftwi3be .
5. Alatab, S., S. G. Sepanlou, K. Ikuta, H. Vahedi, C. Bisignano, S. Safiri, A. Sadeghi, M. R. Nixon, A. Abdoli, H. Abolhassani, et al. 2020. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990–2017: A systematic analysis for the global burden of disease study 2017. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 5 (1):17–30. doi:10.1016/S2468-1253(19)30333-4.
 6. Al Bander, Z., M. D. Nitert, A. Mousa, and N. Naderpoor. 2020. The gut microbiota and inflammation: An overview. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 17 (20):7618. doi:10.3390/ijerph17207618.
 7. Allbritton, N., Y. Wang, C. Sims, S. Magness, and S. Bultman. 2021. Methods to generate gastrointestinal epithelial tissue constructs. United States Patent US 11,193,110 B2, issued December 7, 2021. <https://patentimages.storage.googleapis.com/69/fc/f6/07af3119a3ed6b/US11193110.pdf>
 8. Al-Qudsi, F., and A. Al-Dosssary. 2020. Commercial artificial sweeteners affect spermatogenesis in mice. *Int. J. Life Sci. Pharma Res.* 10:L6–15. doi:10.22376/ijpbs/lpr.2020.10.4. L6-15.
 9. Altis Biosystems. 2020. Investigation of the effects of sucralose and sucralose-6-acetate on human colonic epithelial monolayers. Study director Bailey Zwarycz PhD. Altis Biosystems, 6 Davis Drive, Durham, NC 27709, USA.
 10. Altis Biosystems. 2021. Further investigating the effects of sucralose and sucralose-6-acetate on human colonic epithelial monolayers. Study director Bailey Zwarycz, PhD. Altis Biosystems, 6 Davis Drive, Durham, NC 27709, USA.
 11. Anderson, R. C., A. L. Cookson, W. C. McNabb, Z. Park, M. J. McCann, W. J. Kelly, and N. C. Roy. 2010. *Lactobacillus plantarum* MB452 enhances the function of the intestinal barrier by increasing the expression levels of genes involved in tight junction formation. *BMC Microbiol.* 10:316. doi:10.1186/1471-2180-10-316.
 12. Armitage, P. 1955. Tests for linear trends in proportions and frequencies. *Biometrics* 11 (3):375–86. doi:10.2307/3001775.
 13. Ashburner, M., C. A. Ball, J. A. Blake, D. Botstein, H. Butler, J. M. Cherry, A. P. Davis, K. Dolinski, S. S. Dwight, J. T. Eppig, et al. 2000. Gene ontology: Tool for the unification of biology. *Nat. Genetics* 25 (1):25–29. doi:10.1038/75556.
 14. Azad, M. B., A. Archibald, M. M. Tomczyk, A. Head, K. G. Cheung, R. J. de Souza, A. B. Becker, P. J. Mandhane, S. E. Turvey, T. J. Moraes, et al. 2020. Nonnutritive sweetener consumption during pregnancy, adiposity, and adipocyte differentiation in offspring: Evidence from humans, mice, and cells. *Int. J. Obes.* 44 (10):2137–48. doi:10.1038/s41366-020-0575-x.
 15. Babraham Bioinformatics. 2019. Trim galore Version 0.6.1. https://www.bioinformatics.babraham.ac.uk/projects/trim_galore/.
 16. Baird, I. M., N. W. Shephard, R. J. Merritt, and G. Hildick-Smith. 2000. Repeated dose study of sucralose tolerance in human subjects. *Food Chem. Toxicol.* 38:S123–29. doi:10.1016/s0278-6915(00)00035-1.
 17. Bansal, T., R. C. Alaniz, T. K. Wood, and A. Jayaraman. 2010. The bacterial signal indole increases epithelial-cell tight-junction resistance and attenuates indicators of inflammation. *Proc. National Acad. Sci. USA* 107 (1):228–33. doi:10.1073/pnas.0906112107.
 18. Bauman, J. W., J. Liu, Y. P. Liu, and C. D. Klaassen. 1991. Increase in metallothionein produced by chemicals that induce oxidative stress. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 110 (2):347–54. doi:10.1016/S0041-008X(05)80017-1.
 19. Bernacki, D. T., S. M. Bryce, J. C. Bemis, D. Kirkland, and S. D. Dertinger. 2016. γ H2AX and p53 responses in TK6 cells discriminate promutagens and nongenotoxicants in the presence of rat liver S9. *Environ. Mol. Mutagen.* 57 (7):546–58. doi:10.1002/em.22028.
 20. Bian, X., L. Chi, B. Gao, P. Tu, H. Ru, and K. Lu. 2017. Gut microbiome response to sucralose and its potential role in inducing liver inflammation in mice. *Front. Physiol.* 8:487. doi:10.3389/fphys.2017.00487.
 21. BioDuro-Sundia. 2021a. CYP inhibition determination, Trial 1. Shanghai, China: Study director: Jaing Pu.
 22. BioDuro-Sundia. 2021b. Microsomal stability assay of sucralose-6-acetate and sucralose. Shanghai, China: BioDuro-Sundia. Study director: Jaing Pu. <https://bio-duro-sundia.com/adme-microsomal-stability-assay/>.
 23. BioDuro-Sundia. 2022. CYP inhibition determination, Trial 2, repetition of sucralose-6-acetate. Shanghai, China: Study director: Jaing Pu.
 24. BioReliance. 2020a. CAN MultiFLOW High-throughput 96-well assay using human TK6 cells to screen for Clastogens, Aneugens: Sucralose-6-Acetate. Study AG05LV.365.BTL. Study director: Shambhu Roy, PhD, DABT, ERT, 9630 Medical Center Drive, Rockville, MD.
 25. BioReliance. 2020b. In Vitro Mammalian Cell Micronucleus Screening Assay in TK6 Cells. 2 Arm Treatment (Treatments of 4 hours +S9 and 27 hours -S9). Study

- AG05LV.3661CH.BTL. Study directors: Pavan Gollapudi, PhD and Shambhu Roy, PhD, Rockville, MD.
26. BioReliance. 2020c. Bacterial Reverse Mutation Assay: Sucralose and Sucralose-6-acetate. Study AG05LV.501028.BTL. Study director: Shannon Bruce, MFS, 9630 Medical Center Drive, Rockville, MD.
 27. BioReliance. 2021. CAN MultiFLOW High-throughput 96-well assay using human TK6 cells to screen for Clastogens, Aneugens: Sucralose. Study, AG05LV.365. BTL. Study director: Pavan Gollapudi, PhD, 9630 Medical Center Drive, Rockville, MD.
 28. Bornemann, V., S. C. Werness, L. Buslinger, and S. S. Schiffman. 2018. Intestinal metabolism and bioaccumulation of sucralose in adipose tissue in the rat. *J. Toxicol. Environ. Health Part A* 81 (18):913–23. doi:10.1080/15287394.2018.1502560.
 29. Brüwer, M., K. W. Schmid, K. A. Metz, C. F. Krieglstein, N. Senninger, and G. Schürmann. 2001. Increased expression of metallothionein in inflammatory bowel disease. *Inflamm. Res.* 50 (6):289–93. doi:10.1007/PL00000246.
 30. Bryce, S. M., J. C. Bemis, J. A. Mereness, R. A. Spellman, J. Moss, D. Dickinson, M. J. Schuler, and S. D. Dertinger. 2014. Interpreting in vitro micronucleus positive results: Simple biomarker matrix discriminates clastogens, aneugens, and misleading positive agents. *Environ. Mol. Mutagen.* 55 (7):542–55. doi:10.1002/em.21868.
 31. Bryce, S. M., D. T. Bernacki, J. C. Bemis, and S. D. Dertinger. 2016. Genotoxic mode of action predictions from a multiplexed flow cytometric assay and a machine learning approach. *Environ. Mol. Mutagen.* 57 (3):171–89. doi:10.1002/em.21996.
 32. Bryce, S. M., D. T. Bernacki, J. C. Bemis, R. A. Spellman, M. E. Engel, M. Schuler, E. Lorge, P. T. Heikkinen, U. Hemmann, V. Thybaud, et al. 2017. Interlaboratory evaluation of a multiplexed high information content in vitro genotoxicity assay. *Environ. Mol. Mutagen.* 58 (3):146–61. doi:10.1002/em.22083.
 33. Bryce, S. M., D. T. Bernacki, S. L. Smith-Roe, K. L. Witt, J. C. Bemis, and S. D. Dertinger. 2018. Investigating the generalizability of the MultiFlow® DNA damage assay and several companion machine learning models with a set of 103 diverse test chemicals. *Toxicol. Sci.* 162 (1):146–66. doi:10.1093/toxsci/kfx235.
 34. Callaghan, R., E. Crowley, I. D. Potter, S. Kerr, and I. D. Kerr. 2008. P-glycoprotein: So many ways to turn it on. *J. Clin. Pharmacol.* 48 (3):365–78. doi:10.1177/0091270007311568.
 35. Canada Gazette. 1991. Food and drug regulations, amendment [Sucralose] (SOR/91-527). *Canada Gazette II* 125 (20):3125–30.
 36. Catani, S. J., J. E. Wiley, N. M. Vernon, C. M. Merkel, and E. Micinski. 2006. Process for improving sucralose purity and yield. United States Patent 6,998,480 B2, February 14, 2006. <https://patentimages.storage.googleapis.com/52/51/f8/fa99e898ec5443/US6998480.pdf>.
 37. Chen, S., Y. Zhou, Y. Chen, and J. Gu. 2018. Fastp: An ultra-fast all-in-one FASTQ preprocessor. *Bioinformatics* 34 (17):i884–90. doi:10.1093/bioinformatics/bty560.
 38. Claus, S. P., S. L. Ellero, B. Berger, L. Krause, A. Bruttin, J. Molina, A. Paris, E. J. Want, I. de Waziers, O. Cloarec, et al. 2011. Colonization-induced host-gut microbial metabolic interaction. *mBio* 2 (2):10.1128/mBio.00271-10. e00271-10.
 39. Close, P., M. Gillard, A. Ladang, Z. Jiang, J. Papuga, N. Hawkes, L. Nguyen, J. -P. Chapelle, F. Bouillenne, J. Svejstrup, et al. 2012. DERP6 (ELP5) and C3ORF75 (ELP6) regulate tumorigenicity and migration of melanoma cells as subunits of Elongator. *J. Biol. Chem.* 287 (39):32535–45. doi:10.1074/jbc.m112.402727.
 40. Clouthier, D. E., M. R. Avarbock, S. D. Maika, R. E. Hammer, and R. L. Brinster. 1996. Rat spermatogenesis in mouse testis. *Nature* 381 (6581):418–21. doi:10.1038/381418a0.
 41. Cochran, W. G. 1954. Some methods for strengthening the common χ^2 tests. *Biometrics* 10 (4):417–51. doi:10.2307/3001616.
 42. Collins, S. L., and A. D. Patterson. 2020. The gut microbiome: An orchestrator of xenobiotic metabolism. *Acta Pharm. Sin. B* 10 (1):19–32. doi:10.1016/j.apsb.2019.12.001.
 43. CTFile Formats. 2005. <https://web.archive.org/web/20070630061308/http://www.mdl.com/downloads/public/ctfile/ctfile.pdf>.
 44. Cui, X., Y. Cui, T. Du, X. Jiang, C. Song, S. Zhang, C. Ma, Y. Liu, Q. Ni, Y. Gao, et al. 2022. SHMT2 drives the progression of colorectal cancer by regulating UHRF1 expression. *Can. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2022:3758697. doi:10.1155/2022/3758697.
 45. Cummings, S. R., T. Duong, E. Kenyon, J. A. Cauley, M. Whitehead, and K. A. Krueger. 2002. Serum estradiol level and risk of breast cancer during treatment with raloxifene. *J. Am. Med. Assoc.* 287 (2):216–20. doi:10.1001/jama.287.2.216.
 46. Cyprotex. 2022. Microsomal stability assay of sucralose-6-acetate and sucralose with and without NADPH. Cyprotex, 313 Pleasant St., Watertown, MA

- 02472, USA.
47. Dai, X., Z. Guo, D. Chen, L. Li, X. Song, T. Liu, G. Jin, Y. Li, Y. Liu, A. Ajiguli, et al. 2020. Maternal sucralose intake alters gut microbiota of offspring and exacerbates hepatic steatosis in adulthood. *Gut Microbes*. 11 (4):1043–63. doi:10.1080/19490976.2020.1738187.
 48. Dai, X., C. Wang, Z. Guo, Y. Li, T. Liu, G. Jin, S. Wang, B. Wang, K. Jiang, and H. Cao. 2021. Maternal sucralose exposure induces Paneth cell defects and exacerbates gut dysbiosis of progeny mice. *Food Funct*. 12 (24):12634–46. doi:10.1039/d1fo02921e.
 49. Dai, H., L. Wang, L. Li, Z. Huang, and L. Ye. 2021. Metallothionein 1: A new spotlight on inflammatory diseases. *Front. Immunol*. 12:739918. doi:10.3389/fimmu.2021.739918.
 50. Dalenberg, J. R., B. P. Patel, R. Denis, M. G. Veldhuizen, Y. Nakamura, P. C. Vinke, S. Luquet, and D. M. Small. 2020. Short-term consumption of sucralose with, but not without, carbohydrate impairs neural and metabolic sensitivity to sugar in humans. *Cell Metab*. 31 (3):493–502. doi:10.1016/j.cmet.2020.01.014.
 51. Davies, B., and T. Morris. 1993. Physiological parameters in laboratory animals and humans. *Pharm. Res*. 10 (7):1093–95. doi:10.1023/a:1018943613122.
 52. Dearfield, K. L., B. B. Gollapudi, J. C. Bemis, R. D. Benz, G. R. Douglas, R. K. Elespuru, G. E. Johnson, D. J. Kirkland, M. J. LeBaron, A. P. Li, et al. 2017. Next generation testing strategy for assessment of genomic damage: A conceptual framework and considerations. *Environ. Mol. Mutagen*. 58 (5):264–83. doi:10.1002/em.22045.
 53. Delomenie, C., S. Fouix, S. Longuemaux, N. Brahimi, C. Bizet, B. Picard, E. Denamur, and J.-M. Dupret. 2001. Identification and functional characterization of arylamine N-acetyltransferases in eubacteria: Evidence for highly selective acetylation of 5-aminosalicylic acid. *J. Bacteriol*. 183 (11):3417–27. doi:10.1128/JB.183.11.3417-3427.2001.
 54. De Oliveira, D. N., M. de Menezes, and R. R. Catharino. 2015. Thermal degradation of sucralose: A combination of analytical methods to determine stability and chlorinated byproducts. *Sci. Rep*. 5 (1):9598. doi:10.1038/srep09598.
 55. Dooley, T. P., E. V. Curto, S. P. Reddy, R. L. Davis, G. W. Lambert, T. W. Wilborn, and C. O. Elson. 2004. Regulation of gene expression in inflammatory bowel disease and correlation with IBD drugs: Screening by DNA microarrays. *Inflamm. Bowel Dis*. 10 (1):1–14. doi:10.1097/00054725-200401000-00001.
 56. DrugBank. 2022. <https://go.drugbank.com>
 57. DuBois, G. E., D. E. Walters, S. S. Schiffman, Z. S. Warwick, B. J. Booth, S. D. Pecore, K. Gibes, B. T. Carr, and L. M. Brands. 1991. Concentration-response relationships of sweeteners: A systematic study. In *Sweeteners. Discovery, Molecular Design, and Chemoreception*. ACS Symposium Series 450, ed. D. E. Walters, F. T. Orthoefer, and G. E. DuBois, pp. 261–76. Washington, D.C: American Chemical Society.
 58. Dull, B. J., K. Salata, and P. Goldman. 1987. Role of the intestinal flora in the acetylation of sulfasalazine metabolites. *Biochem. Pharmacol*. 36 (21):3772–74. doi:10.1016/0006-2952(87)90034-7.
 59. Eisenreich, A., R. Gürtler, and B. Schäfer. 2020. Heating of food containing sucralose might result in the generation of potentially toxic chlorinated compounds. *Food Chem*. 321:126700. doi:10.1016/j.foodchem.2020.126700.
 60. Elbrecht, D. H., C. J. Long, and J. J. Hickman. 2016. Transepithelial/Endothelial Electrical Resistance (TEER) theory and applications for microfluidic body-on-a-chip devices. *J. Rare Dis. Res. Treat*. 1 (3):46–52. doi:10.29245/2572-9411/2016/3.1026.
 61. European Food Safety Authority (EFSA). 2016. Review of the threshold of Toxicological Concern (TTC) approach and development of new TTC decision tree. *EFSA Supporting Publ*. 13 (3):1–50. doi:10.2903/sp.efsa.2016.EN-1006.
 62. European Union (EU). 2004. Directive 2003/115/EC of the European Parliament and of the Council of 22 December 2003 amending Directive 94/35/EC on sweeteners for use in foodstuffs. *Off. J. Eur. Union* 47 (L24):65–71. <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:024:0065:0071:EN:PDF>.
 63. Ewaschuk, J. B., H. Diaz, L. Meddings, B. Diederichs, A. Dmytrash, J. Backer, M. Looijer-van Langen, and K. L. Madsen. 2008. Secreted bioactive factors from *Bifidobacterium infantis* enhance epithelial cell barrier function. *Am. J. Physiol-Gastr. L*. 295 (5):G1025–34. doi:10.1152/ajpgi.90227.2008.
 64. Farid, A., M. Hesham, M. El-Dewak, and A. Amin. 2020. The hidden hazardous effects of stevia and sucralose consumption in male and female albino mice in comparison to sucrose. *Saudi Pharm. J*. 28 (10):1290–300. doi:10.1016/j.jsps.2020.08.019.
 65. Feng, Q., W. Yang, Z. Gao, X. Ruan, and Y. Zhang. 2019. Up-regulation of P-gp via NF- κ B activation confers protection against oxidative damage in the retinal pigment epithelium cells. *Exp. Eye Res*. 181:367–73. doi:10.1016/j.exer.2018.11.024.

66. Fisher, R. A. 1954. *Statistical methods for research workers*. Edinburg: Oliver and Boyd. ISBN 0-05-002170-2.
67. Frazee, A. C., G. Perteu, A. E. Jaffe, B. Langmead, S. L. Salzberg, and J. T. Leek. 2015. Ballgown bridges the gap between transcriptome assembly and expression analysis. *Nat. Biotechnol.* 33 (3):243–46. doi:10.1038/nbt.3172.
68. GeneCards. 2023. <https://www.genecards.org/>
69. The Gene Ontology Consortium. 2019. The gene ontology resource: 20 years and still GOing strong. *Nucleic Acids Res.* 47 (D1):D330–38. doi:10.1093/nar/gky1055. 335 336 S. S. SCHIFFMAN ET AL.
70. Giulioni, C., V. Maurizi, D. Castellani, S. Scarcella, E. Skrami, G. Balercia, and A. B. Galosi. 2022. The environmental and occupational influence of pesticides on male fertility: A systematic review of human studies. *Andrology* 10 (7):1250–71. doi:10.1111/andr.13228.
71. Goldsmith, L. A. 2000. Acute and subchronic toxicity of sucralose. *Food Chem. Toxicol.* 38:S53–69. doi:10.1016/s0278-6915(00)00028-4.
72. Gooderham, N. J., S. M. Cohen, G. Eisenbrand, S. Fukushima, F. P. Guengerich, S. S. Hecht, I. M. C. M. Rietjens, T. J. Rosol, M. Bastaki, M. J. Linman, et al. 2020. The safety evaluation of food flavoring substances: The role of genotoxicity studies. *Crit. Rev. Toxicol.* 50 (1):1–27. doi:10.1080/10408444.2020.1712589.
73. Grice, H. C., and L. A. Goldsmith. 2000. Sucralose—an overview of the toxicity data. *Food Chem. Toxicol.* 38:S1–6. doi:10.1016/s0278-6915(00)00023-5.
74. Griffiths, S. K., and J. P. Campbell. 2015. Placental structure, function and drug transfer. *Continuing Edu. Anaesth. Crit. Care Pain* 15 (2):84–89. doi:10.1093/bja-ceaccp/mku013.
75. Guo, M., X. Liu, Y. Tan, F. Kang, X. Zhu, X. Fan, C. Wang, R. Wang, Y. Liu, X. Qin, et al. 2021. Sucralose enhances the susceptibility to dextran sulfate sodium (DSS) induced colitis in mice with changes in gut microbiota. *Food Funct.* 12 (19):9380–90. doi:10.1039/d1fo01351c.
76. Hao, X. 2011. Process for the preparation of sucralose. United States Patent US7,932,380 B2. Apr. 26, 2011. <https://patentimages.storage.googleapis.com/7c/7e/01/cafc2dd77e7bbf/US7932380.pdf>.
77. Hevener, K. E. 2018. Computational toxicology methods in chemical library design and high-throughput screening hit validation. *Meth. Mol. Biol.* 1800:275–85. doi:10.1007/978-1-4939-7899-1_13.
78. Hirako, N., and S. Takahashi. 2021. Upregulation of metallothionein-1G accelerates G1/S transition in the growth phase of acute promyelocytic leukemia NB4 cells. *Ann. Clin. Lab. Sci.* 51:38–43. PMID:33653779.
79. Hough, L., and S. P. Phadnis. 1976. Enhancement in the sweetness of sucrose. *Nature* 263 (5580):800. doi:10.1038/263800a0.
80. Houston, J. B. 1994. Utility of in vitro drug metabolism data in predicting in vivo metabolic clearance. *Biochem. Pharmacol.* 47 (9):1469–79. doi:10.1016/0006-2952(94)90520-7.
81. Hu, N., X. Liu, Q. Mu, M. Yu, H. Wang, Y. Jiang, R. Chen, and L. Wang. 2021. The gut microbiota contributes to the modulation of intestinal CYP3A1 and P-gp in streptozotocin-induced type 1 diabetic rats. *Eur. J. Pharm. Sci.* 162:105833. doi:10.1016/j.ejps.2021.105833.
82. The Human Protein Atlas. 2023. <https://www.proteinatlas.org/>.
83. Hung, P.-H., M. Savidge, M. De, J. Kang, S. M. Healy, and L. G. Valerio Jr. 2020. In vitro and in silico genetic toxicity screening of flavor compounds and other ingredients in tobacco products with emphasis on ENDS. *J. Appl. Toxicol.* 40 (11):1566–87. doi:10.1002/jat.4020.
84. Japanese Ministry of Health and Welfare (JMHW). 1999. Approval of new high-intensity Sweetener: Sucralose: Revision of the enforcement regulations under the food sanitation law and of the standards and specifications for food and food additives, etc.(published in Official Gazette, No. 2678, July 30, 1999). Japanese Ministry of Health and Welfare (JMHW), Ministry of Health and Welfare Ordinance No.75 (Ministerial Ordinance to Revise Part of the Enforcement regulations under the Food Sanitation Law) and Ministry of Health and Welfare Announcement No. 167.
85. Jiang, Y., H. Huang, X. Zhu, M. Wu, M. Ye, B. Xiao, C. Yu, H. Fang, F. Liu, and S. Lv. 2019. ZSCAN10 promotes cell proliferation, upregulates OCT4 expression, and activates Wnt/ β -catenin signaling in glioma. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 12 (3):700–10.
86. Jiang, W., T. Wu, X. Shi, and J. Xu. 2021. Overexpression of EWSR1 (Ewing sarcoma breakpoint region 1/EWS RNA binding protein 1) predicts poor survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Bioengineered* 12 (1):7941–49. doi:10.1080/21655979.2021.1982844.
87. John, B. A., S. G. Wood, and D. R. Hawkins. 2000a. The pharmacokinetics and metabolism of sucralose in the mouse. *Food Chem. Toxicol.* 38:S107–10. doi:10.1016/s0278-6915(00)00032-6.
88. John, B. A., S. G. Wood, and D. R. Hawkins. 2000b. The pharmacokinetics and metabolism of sucralose in the

- rab-bit. *Food Chem. Toxicol.* 38:S111–13. doi:10.1016/s0278-6915(00)00033-8.
89. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). 1991. Trichlorogalactosucrose, in: Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants. 37th JECFA Report, June 5–14, 1990, World Health Organization (WHO), Geneva, Switzerland, WHO Food Additives Series, No. 28, pp. 219–28. <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v28je14.htm>.
 90. Ketola, K., M. Hilvo, T. Hyötyläinen, A. Vuoristo, A. -L. Ruskeepää, M. Orešič, O. Kallioniemi, and K. Iljin. 2012. Salinomycin inhibits prostate cancer growth and migration via induction of oxidative stress. *Br. J. Cancer* 106 (1):99–106. doi:10.1038/bjc.2011.530.
 91. Kille, J. W., W. C. Ford, P. McAnulty, J. M. Tesh, F. W. Ross, and C. R. Willoughby. 2000b. Sucralose: Lack of effects on sperm glycolysis and reproduction in the rat. *Food Chem. Toxicol.* 38:S19–29. doi:10.1016/s0278-6915(00)00025-9.
 92. Kille, J. W., J. M. Tesh, P. A. McAnulty, F. W. Ross, C. R. Willoughby, G. P. Bailey, O. K. Wilby, and S. A. Tesh. 2000a. Sucralose: Assessment of teratogenic potential in the rat and the rabbit. *Food Chem. Toxicol.* 38:S43–52. doi:10.1016/s0278-6915(00)00027-2.
 93. Kim, D., B. Langmead, and S. L. Salzberg. 2015. HISAT: A fast spliced aligner with low memory requirements. *Nat. Methods* 12 (4):357–60. doi:10.1038/nmeth.3317.
 94. Kim, D., J. M. Paggi, C. Park, C. Bennett, and S. L. Salzberg. 2019. Graph-based genome alignment and genotyping with HISAT2 and HISAT-genotype. *Nat. Biotechnol.* 37 (8):907–15. doi:10.1038/s41587-019-0201-4.
 95. Koppel, N., V. M. Rekdal, and E. P. Balskus. 2018. Chemical transformation of xenobiotics by the human gut microbiota. *Science* 356 (6344):eaag2770. doi:10.1126/science.aag2770.
 96. Kreuch, D., D. J. Keating, T. Wu, M. Horowitz, C. K. Rayner, and R. L. Young. 2018. Gut mechanisms linking intestinal sweet sensing to glycemic control. *Front. Endocrinol.* 9:741. doi:10.3389/fendo.2018.00741.
 97. Kroes, R., A. G. Renwick, M. Cheeseman, J. Kleiner, I. Mangelsdorf, A. Piersma, B. Schilter, J. Schlatter, F. van Schothorst, J. G. Vos, et al. 2004. Structure-based thresholds of toxicological concern (TTC): Guidance for application to substances present at low levels in the diet. *Food Chem. Toxicol.* 42 (1):65–83. doi:10.1016/j.fct.2003.08.006.
 98. Ku, H. -C., and C. -F. Cheng. 2020. Master regulator activating transcription factor 3 (ATF3) in metabolic homeostasis and cancer. *Front. Endocrinol.* 11:556. doi:10.3389/fendo.2020.00556.
 99. Kundu, N., C. C. Domingues, J. Patel, M. Aljishi, N. Ahmadi, M. Fakhri, A. C. Sylvetsky, and S. Sen. 2020. Sucralose promotes accumulation of reactive oxygen species (ROS) and adipogenesis in mesenchymal stromal cells. *Stem Cell Res. Therapy* 11 (1):1–7. doi:10.1186/s13287-020-01753-0.
 100. Kuno, T., M. Hirayama-Kurogi, S. Ito, and S. Ohtsuki. 2016. Effect of intestinal flora on protein expression of drug-metabolizing enzymes and transporters in the liver and kidney of germ-free and antibiotics-treated mice. *Mol. Pharm.* 13 (8):2691–701. doi:10.1021/acs.molpharmaceut.6b00259.
 101. Labare, M. P., and M. Alexander. 1994. Microbial cometabolism of sucralose, a chlorinated disaccharide, in environmental samples. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 42 (1):173–78. doi:10.1007/bf00170242.
 102. Leadscope®. 2019. www.leadscope.com
 103. Lee, S. H. 2015. Intestinal permeability regulation by tight junction: Implication on inflammatory bowel diseases. *Intestinal Res.* 13 (1):11. doi:10.5217/ir.2015.13.1.11.
 104. Lenoir, C., V. Rollason, J. A. Desmeules, and C. F. Samer. 2021. Influence of inflammation on cytochromes P450 activity in adults: A systematic review of the literature. *Front. Pharmacol.* 12:733935. doi:10.3389/fphar.2021.733935.
 105. Lertrit, A., S. Srimachai, S. Saetung, S. Chanprasertyotin, L. -O. Chailurkit, C. Areevut, P. Katekao, B. Ongphiphadhanakul, and C. Sriphrapradang. 2018. Effects of sucralose on insulin and glucagon-like peptide-1 secretion in healthy subjects: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrition* 55-56:125–30. doi:https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.04.001.
 106. Li, H., B. Handsaker, A. Wysoker, T. Fennell, J. Ruan, N. Homer, G. Marth, G. Abecasis, and R. Durbin. 2009. The sequence alignment/map format and SAMtools. *Bioinformatics* 25 (16):2078–79. doi:10.1093/bioinformatics/btp352.
 107. Li, X., Y. Liu, Y. Wang, X. Li, X. Liu, M. Guo, Y. Tan, X. Qin, X. Wang, and M. Jiang. 2020. Sucralose promotes colitis-associated colorectal cancer risk in a murine model along with changes in microbiota. *Front. Oncol.* 10:710. doi:10.3389/fonc.2020.00710.
 108. Liu, C. -W., L. Chi, P. Tu, J. Xue, H. Ru, and K. Lu. 2019. Quantitative proteomics reveals systematic dysregulations of liver protein metabolism in sucralose-treated mice. *J. Proteomics* 196:1–10. doi:10.1016/j.jprot.2019.01.011.

109. Liu, C., L. Wang, X. Liu, Y. Tan, L. Tao, Y. Xiao, P. Deng, H. Wang, Q. Deng, Y. Lin, et al. 2021. Cytoplasmic SHMT2 drives the progression and metastasis of colorectal cancer by inhibiting β -catenin degradation. *Theranostics* 11 (6):2966–86. doi:10.7150/thno.48699.
110. Liu, Z., Z. Yang, S. Jiang, Q. Zou, Y. Yuan, J. Li, D. Li, L. Liang, M. Chen, and S. Chen. 2016. MCM2 and TIP30 are prognostic markers in squamous cell/adenosquamous carcinoma and adenocarcinoma of the gallbladder. *Mol. Med. Rep.* 14 (5):4581–92. doi:10.3892/mmr.2016.5851.
111. Li, R., J. Zheng, M. Jiang, Y. Liu, X. Qin, and X. Wang. 2016. Increased digestive proteases and decreased β -glucuronidase in feces of rats treated with sucralose and saccharin—Another critical evidence that these dietary chemicals may be important causative factors for inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 22 (8):E29–30. doi:10.1097/mib.0000000000000859.
112. Mah-Som, A. Y., M. P. Keppel, J. M. Tobin, A. Kolichski, N. Saucier, V. Sexl, A. R. French, J. A. Wagner, T. A. Fehniger, and M. A. Cooper. 2021. Reliance on Cox10 and oxidative metabolism for antigen-specific NK cell expansion. *Cell Rep.* 35 (9):109209. doi:10.1016/j.celrep.2021.109209.
113. Margolskee, R. F., J. Dyer, Z. Kokrashvili, K. S. H. Salmon, E. Ilegems, K. Daly, E. L. Mailliet, Y. Ninomiya, B. Mosinger, and S. P. Shirazi-Beechey. 2007. T1R3 and gustducin in gut sense sugars to regulate expression of Na⁺-glucose cotransporter 1. *Proc. National Acad. Sci. USA* 104 (38):15075–80. doi:10.1073/pnas.0706678104.
114. Marioni, J. C., C. E. Mason, S. M. Mane, M. Stephens, and Y. Gilad. 2008. RNA-seq: An assessment of technical reproducibility and comparison with gene expression arrays. *Genome Res.* 18 (9):1509–17. doi:10.1101/gr.079558.108.
115. Martin, M. 2011. Cutadapt removes adapter sequences from high-throughput sequencing reads. *EMB Net J.* 17 (1):10–12. doi:10.14806/ej.17.1.200.
116. MedlinePlus. 2023. CHST3 gene. <https://medlineplus.gov/genetics/gene/chst3/#:~:text=The%20CHST3%20gene%20provides%20instructions,and%20maintenance%20of%20the%20skeleton>
117. Méndez-García, L. A., N. Bueno-Hernández, M. A. Cid-Soto, K. L. De León, V. M. Mendoza-Martínez, A. J. Espinosa-Flores, M. Carrero-Aguirre, M. Esquivel-Velázquez, M. León-Hernández, R. Viurcos-Sanabria, et al. 2022. Ten-week sucralose consumption induces gut dysbiosis and altered glucose and insulin levels in healthy young adults. *Microorganisms* 10 (2):434. doi:10.3390/microorganisms10020434.
118. Migliaccio, V., L. Lionetti, R. Putti, and R. Scudiero. 2020. Exposure to dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE) and metallothionein levels in rats fed with normocaloric or 337 338 S. S. SCHIFFMAN ET AL. high-fat diet: A review. *Int. J. Mol. Sci.* 21 (5):1903. doi:10.3390/ijms21051903.
119. Mohandas, S., and B. Vairappan. 2017. Role of pregnane X-receptor in regulating bacterial translocation in chronic liver diseases. *World J. Hepatol.* 9 (32):1210. doi:10.4254/wjh.v9.i32.1210.
120. Mufti, K. S., and R. A. Khan. 1983. Process for the preparation of 4,1',6'-trichloro-4,1',6'-trideoxygalactosucrose (TGS). United States Patent 4,380,476, Apr. 19, 1983. <https://patentimages.storage.googleapis.com/65/97/df/34eeba00c9c026/US4380476.pdf>
121. Nagai, F., E. Kato, and H. -O. Tamura. 2004. Oxidative stress induces GSTP1 and CYP3A4 expression in the human erythroleukemia cell line, K562. *Biol. Pharm. Bull.* 27 (4):492–95. doi:10.1248/bpb.27.492.
122. Nguyen, T. H., P. L. Vemu, G. E. Hoy, S. Boudjadi, B. Chatterjee, J. F. Shern, J. Khan, W. Sun, and F. G. Barr. 2021. Serine hydroxymethyltransferase 2 expression promotes tumorigenesis in rhabdomyosarcoma with 12q13-q14 amplification. *J. Clin. Invest.* 131 (15):e138022. doi:10.1172/JCI138022.
123. Obach, R. S., R. L. Walsky, K. Venkatakrisnan, E. A. Gaman, J. B. Houston, and L. M. Tremaine. 2006. The utility of in vitro cytochrome P450 inhibition data in the prediction of drug-drug interactions. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 316 (1):336–48. doi:10.1124/jpet.105.093229.
124. Olivier-Van Stichelen, S., K. I. Rother, and J. A. Hanover. 2019. Maternal exposure to non-nutritive sweeteners impacts progeny's metabolism and microbiome. *Front. Microbiol.* 10:1360. doi:10.3389/fmicb.2019.01360.
125. OpAns. 2021. HPLC-MS/MS quantification of sucralose and sucralose-6-acetate from transwell apical and basal reservoir supernatants as well as samples of sucralose from Sigma-Aldrich, Study directors Jose Mendoza PhD and Tony Leesnitzer. OpAns, LLC. 4134 S. Alston Ave., Durham, NC 27713, USA.
126. Organization of Economic Cooperation and Development (OECD). 2016. Test No. 487: In Vitro Mammalian cell micronucleus test, OECD guideline for the testing of chemicals, Section 4. Paris: OECD Publishing. doi:10.1787/9789264264861-en.
127. Organization of Economic Cooperation and Development (OECD). 2020. Test No. 471: Bacterial

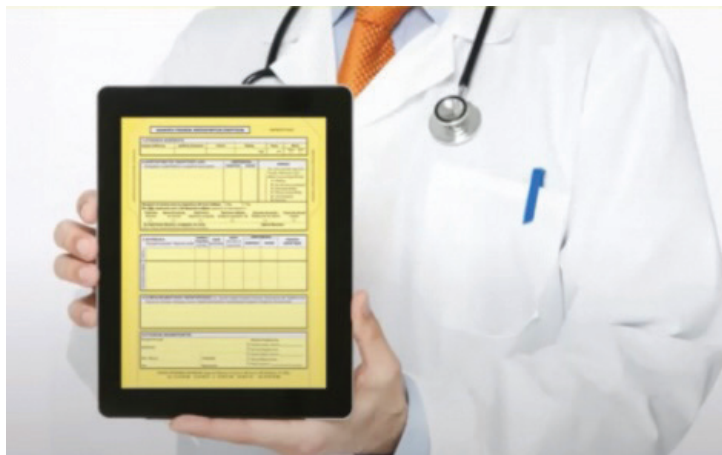
- reverse mutation test. OECD guideline for the testing of chemicals, Section 4. Paris: OECD Publishing. doi:10.1787/9789264071247-en.
128. Ostrakhovitch, E. A., P.-E. Olsson, S. Jiang, and M. G. Cherian. 2006. Interaction of metallothionein with tumor suppressor p53 protein. *FEBS Lett.* 580 (5):1235–38. doi:10.1016/j.febslet.2006.01.036.
129. Pałkowska-Goździk, E., A. Bigos, and D. Rosołowska-Huszcz. 2018. Type of sweet flavour carrier affects thyroid axis activity in male rats. *Eur. J. Nutr.* 57 (2):773–82. doi: <https://doi.org/10.1007/s00394-016-1367-x>.
130. Pan, H., W. Xue, W. Zhao, and M. Schachner. 2020. Expression and function of chondroitin 4-sulfate and chondroitin 6-sulfate in human glioma. *The FASEB J.* 34 (2):2853–68. doi:10.1096/fj.201901621RRR.
131. Parsa, S., A. Ortega-Molina, H.-Y. Ying, M. Jiang, M. Teater, J. Wang, C. Zhao, E. Reznik, J. P. Pasion, D. Kuo, et al. 2020. The serine hydroxymethyltransferase-2 (SHMT2) initiates lymphoma development through epigenetic tumor suppressor silencing. *Nat. Cancer* 1 (6):653–64. doi:10.1038/s43018-020-0080-0.
132. Pasqualli, T., P. E. E. Chaves, L. da Veiga Pereira, É. Adílio Serpa, L. F. S. de Oliveira, and M. M. Machado. 2020. Sucralose causes non-selective CD4 and CD8 lymphotoxicity via probable regulation of the MAPK8/APTX/EID1 genes: An in vitro/in silico study. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 47:1751–57. doi:10.1111/1440-1681.13362.
133. Pepino, M. Y., C. D. Tiemann, B. W. Patterson, B. M. Wice, and S. Klein. 2013. Sucralose affects glycemic and hormonal responses to an oral glucose load. *Diabetes Care* 36 (9):2530–35. doi:<https://doi.org/10.2337/dc12-2221>.
134. Perteau, M., D. Kim, G. M. Perteau, J. T. Leek, and S. L. Salzberg. 2016. Transcript-level expression analysis of RNA-seq experiments with HISAT, StringTie and Ballgown. *Nat. Protoc.* 11 (9):1650–67. doi:10.1038/nprot.2016.095.
135. Perteau, M., G. M. Perteau, C. M. Antonescu, T.-C. Chang, J. T. Mendell, and S. L. Salzberg. 2015. StringTie enables improved reconstruction of a transcriptome from RNA-seq reads. *Nat. Biotechnol.* 33 (3):290–95. doi:10.1038/nbt.3122.
136. PubChem. 2022. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>
137. Qin, X. 2011. What caused the recent worldwide increase of inflammatory bowel disease: Should sucralose be added as a suspect? *Inflamm. Bowel Dis.* 17 (10):E139. doi:10.1002/ibd.21823.
138. 21823.
139. Qu, Y., R. Li, M. Jiang, and X. Wang. 2017. Sucralose increases antimicrobial resistance and stimulates recovery of *Escherichia coli* mutants. *Curr. Microbiol.* 74 (7):885–88. doi:10.1007/s00284-017-1255-5.
140. Rahn, A., and V. A. Yaylayan. 2010. Thermal degradation of sucralose and its potential in generating chloropropanols in the presence of glycerol. *Food Chem.* 118 (1):56–61. doi:10.1016/j.foodchem.2009.04.133.
141. Raudvere, U. L., I. Kolberg, T. Kuzmin, P. Arak, H. P. Adler, J. Vilo, and J. Vilo. 2019. G: Profiler: A web server for functional enrichment analysis and conversions of gene lists. *Nucleic Acids Res.* 47 (W1):W191–98. <https://biit.cs.ut.ee/gprofiler/gost>.
142. Raya, S. A., A. M. Aboul-Enein, M. M. El-Nikeety, R. S. Mohamed, and W. M. Abdelwahid. 2020. In vivo comet assay of food additives' combinations and their effects on biochemical parameters in albino rats. *Biointerface Res. Appl. Chem.* 11 (2):9170–83. doi:10.33263/brac112.91709183.
143. Roberts, A., A. G. Renwick, J. Sims, and D. J. Snodin. 2000. Sucralose metabolism and pharmacokinetics in man. *Food Chem. Toxicol.* 38:S31–41. doi:10.1016/S0278-6915(00)00026-0.
144. Rodrigo, M. A. M., A. M. J. Jimenez, Y. Haddad, K. Bodoor, P. Adam, S. Krizkova, Z. Heger, and V. Adam. 2020. Metallothionein isoforms as double agents—their roles in carcinogenesis, cancer progression and chemoresistance. *Drug Resist. Update.* 52:100691. doi:10.1016/j.drug.2020.100691.
145. Rodriguez-Palacios, A., A. Harding, P. Menghini, C. Himmelman, M. Retuerto, K. P. Nickerson, M. Lam, C. M. Croniger, M. H. McLean, S. K. Durum, et al. 2018. The artificial sweetener Splenda promotes gut proteobacteria, dysbiosis, and myeloperoxidase reactivity in Crohn's disease-like ileitis. *Inflamm. Bowel Dis.* 24 (5):1005–20. doi:10.1093/ibd/izy060.
146. Romo-Romo, A., C. A. Aguilar-Salinas, G. X. Brito-Córdova, R. A. Gómez-Díaz, and P. Almeda-Valdes. 2018. Sucralose decreases insulin sensitivity in healthy subjects: A randomized controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 108 (3):485–91. doi:<https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy152>.
147. Rosales-Gómez, C. A., B. E. Martínez-Carrillo, A. A. Reséndiz-Albor, N. Ramírez-Durán, R. Valdés-Ramos, T. Mondragón-Velásquez, and J. A. Escoto-Herrera. 2018. Chronic consumption of sweeteners and its effect on glycaemia, cytokines, hormones, and lymphocytes of

- GALT in CD1 mice. *Biomed. Res. Int.* 2018:1345282. doi:10.1155/2018/1345282.
148. Ruttkey-Nedecky, B., L. Nejdil, J. Gumulec, O. Zitka, M. Masarik, T. Eckschlager, M. Stiborova, V. Adam, and R. Kizek. 2013. The role of metallothionein in oxidative stress. *Int. J. Mol. Sci.* 14 (3):6044–66. doi:10.3390/ijms14036044.
149. Sánchez-Alcoholado, L., R. Ordóñez, A. Otero, I. Plaza-Andrade, A. Laborda-Illanes, J. A. Medina, B. Ramos-Molina, J. Gómez-Millán, and M. I. Queipo-Ortuño. 2020. Gut microbiota-mediated inflammation and gut permeability in patients with obesity and colorectal cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 21 (18):6782. doi:10.3390/ijms21186782.
150. Sasaki, Y. F., S. Kawaguchi, A. Kamaya, M. Ohshita, K. Kabasawa, K. Iwama, K. Taniguchi, and S. Tsuda. 2002. The comet assay with 8 mouse organs: Results with 39 currently used food additives. *Mutat. Res. Genet. Toxicol. Environ. Mutagen.* 519 (1–2):103–19. doi:10.1016/s1383-5718(02)00128-6.
151. Schiffman, S. S., and K. I. Rother. 2013. Sucralose, a synthetic organochlorine sweetener: Overview of biological issues. *J. Toxicol. Environ. Health.* 16 (7):399–451. doi:10.1080/10937404.2013.842523.
152. Schiffman, S. S., E. A. Sattely-Miller, and I. E. Bishay. 2008. Sensory properties of neotame: Comparison with other sweeteners. *Sweetness and Sweeteners: Biology, Chemistry and Psychophysics.* ACS Symposium Series 979, ed. D. K. Weerasinghe, and G. E. DuBois, pp. 511–29. New York, NY: Oxford University Press.
153. Schwartz, J. L., R. Jordan, H. H. Evans, M. Lenarczyk, and H. L. Liber. 2004. Baseline levels of chromosome instability in the human lymphoblastoid cell TK6. *Mutagenesis* 19 (6):477–82. doi:10.1093/mutage/geh060.
154. Scientific Committee on Food (SCF). 2000. Opinion of the scientific committee on food on sucralose (Adopted by the SCF on 7 September 2000). European Commission Health & Consumer Protection Directorate-General Directorate C – Scientific Opinions C3 – Management of scientific committees II; scientific co-operation and networks. Scientific
155. Committee on Food [SCF/CS/ADDS/EDUL/190 Final 12/9/2000]. https://ec.europa.eu/food/system/files/2020-12/sci-com_scf_out68_en.pdf
156. Selwyn, F. P., S. L. Cheng, C. D. Klaassen, and J. Y. Cui. 2016. Regulation of hepatic drug-metabolizing enzymes in germ-free mice by conventionalization and probiotics. *Drug Metab. Dispos.* 44 (2):262–74. doi:10.1124/dmd.115.067504.
157. Serafimova, R., T. Coja, and G. E. Kass. 2021. Application of the threshold of toxicological concern (TTC) in food safety: Challenges and opportunities. *Front. Toxicol.* 3:655951. doi:10.3389/ftox.2021.655951.
158. Shchulkin, A. V., Y. V. Abalenikhina, P. D. Erokhina, I. V. Chernykh, and E. N. Yakusheva. 2021. The role of P-glycoprotein in decreasing cell membranes permeability during oxidative stress. *Biochem.* 86 (2):197–206. doi:10.1134/S0006297921020085.
159. Shigetomi, K., Y. Ono, K. Matsuzawa, and J. Ikenouchi. 2023. Cholesterol-rich domain formation mediated by ZO proteins is essential for tight junction formation. *Proc. National Acad. Sci. USA* 120 (8):e2217561120. doi:10.1073/pnas.2217561120.
160. Shil, A., and H. Chichger. 2021. Artificial sweeteners negatively regulate pathogenic characteristics of two model gut bacteria, *E. coli* and *E. faecalis*. *Int. J. Mol. Sci.* 22 (10):5228. doi:10.3390/ijms22105228.
161. Shil, A., O. Olusanya, Z. Ghufloor, B. Forson, J. Marks, and H. Chichger. 2020. Artificial sweeteners disrupt tight junctions and barrier function in the intestinal epithelium through activation of the sweet taste receptor, T1R3. *Nutrients* 12 (6):1862. doi:10.3390/nu12061862.
162. Si, M., and J. Lang. 2018. The roles of metallothioneins in carcinogenesis. *J. Hematol. Oncol.* 11 (1):107. doi:10.1186/s13045-018-0645-x.
163. Sims, J., A. Roberts, J. W. Daniel, and A. G. Renwick. 2000. The metabolic fate of sucralose in rats. *Food Chem. Toxicol.* 38:S115–21. doi:10.1016/S0278-6915(00)00034-X.
164. Soffritti, M., M. Padovani, E. Tibaldi, L. Falcioni, F. Manservigi, M. Lauriola, L. Bua, M. Manservigi, and F. Belpoggi. 2016. Sucralose administered in feed, beginning prenatally through lifespan, induces hematopoietic neoplasias in male Swiss mice. *Int. J. Occup. Environ. Health* 22 (1):7–17. doi:10.1080/10773525.2015.1106075.
165. Srinivasan, B., A. R. Kolli, M. B. Esch, H. E. Abaci, M. L. Shuler, and J. J. Hickman. 2015. TEER measurement techniques for in vitro barrier model systems. *J. Lab. Autom.* 20 (2):107–26. doi:10.1177/2211068214561025.
166. Strolin-Benedetti, M., G. Brogin, M. Bani, F. Oesch, and J. G. Hengstler. 1999. Association of cytochrome P450 induction with oxidative stress in vivo as evidenced by 3-hydroxylation of salicylate. *Xenobiotica* 29 (11):1171–80. doi:10.1080/004982599238038.
167. Suez, J., Y. Cohen, R. Valdés-Mas, U. Mor, M. Dori-Bachash, S. Federici, N. Zmora, A. Leshem, M. Heinemann, R. Linevsky, et al. 2022. Personalized microbiome-driv-

- en effects of non-nutritive sweeteners on human glucose tolerance. *Cell* 185 (18):1–22. doi:10.1016/j.cell.2022.07.016. 339 340 S. S. SCHIFFMAN ET AL.
168. Suez, J., T. Korem, D. Zeevi, G. Zilberman-Schapira, C. A. Thaiss, O. Maza, D. Israeli, N. Zmora, S. Gilad, A. Weinberger, et al. 2014. Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. *Nature* 514 (7521):181–86. doi:10.1038/nature13793.
169. Sun, J., L. Chen, B. Lou, Y. Bai, X. Yu, M. Zhao, and Z. Wang. 2017. Acetylation and deacetylation for sucralose preparation by a newly isolated *Bacillus amyloliquefaciens* WZS01. *J. Biosci. Bioeng.* 123 (5):576–80. doi:10.1016/j.jbiosc.2016.12.013.
170. Sun, E. W., D. De Fontgalland, P. Rabbitt, P. Hollington, L. Sposato, S. L. Due, D. A. Wattchow, C. K. Rayner, A. M. Deane, R. L. Young, et al. 2017. Mechanisms controlling glucose-induced GLP-1 secretion in human small intestine. *Diabetes* 66 (8):2144–49. doi:10.2337/db17-0058.
171. Sylvetsky, A. C., A. L. Gardner, V. Bauman, J. E. Blau, H. M. Garraffo, P. J. Walter, and K. I. Rother. 2015. Non-nutritive sweeteners in breast milk. *J. Toxicol. Environ. Health Part A* 78 (16):1029–32. doi:10.1080/15287394.2015.1053646.
172. Sylvetsky, A. C., S. Sen, P. Merkel, F. Dore, D. B. Stern, C. J. Henry, H. Cai, P. J. Walter, K. A. Crandall, K. I. Rother, et al. 2020. Consumption of diet soda sweetened with sucralose and acesulfame-potassium alters inflammatory transcriptome pathways in females with overweight and obesity. *Mol. Nutr. Food Res.* 64 (11):1901166. doi:10.1002/mnfr.201901166.
173. Tang, Z., Y. Yang, W. Chen, E. Li, and T. Liang. 2022. Demethylation at enhancer upregulates MCM2 and NUP37 expression predicting poor survival in hepatocellular carcinoma patients. *J. Transl. Med.* 20 (1):49. doi:10.1186/s12967-022-03249-2.
174. Toda, T., N. Saito, N. Ikarashi, K. Ito, M. Yamamoto, A. Ishige, K. Watanabe, and K. Sugiyama. 2009. Intestinal flora induces the expression of CYP3a in the mouse liver. *Xenobiotica* 39 (4):323–34. doi:10.1080/00498250802651984.
175. Togao, M., K. Kawakami, J. Otsuka, G. Wagai, Y. Ohtakada, and S. Kado. 2020. Effects of gut microbiota on in vivo metabolism and tissue accumulation of cytochrome P450 3A metabolized drug: Midazolam. *Biopharm. Drug Dispos.* 41 (7):275–82. doi:10.1002/bdd.2244.
176. Tong, Z. -B., J. Braisted, P. -H. Chu, and D. Gerhold. 2020. The MT1G gene in LUHMES neurons is a sensitive bio- marker of neurotoxicity. *Neurotox. Res.* 38 (4):967–78. doi:10.1007/s12640-020-00272-3.
177. Uchimura, K., K. Kadomatsu, H. Nishimura, H. Muramatsu, E. Nakamura, N. Kurosawa, O. Habuchi, F. M. El-Fasakhany, Y. Yoshikai, and T. Muramatsu. 2002. Functional analysis of the chondroitin 6-sulfotransferase gene in relation to lymphocyte subpopulations, brain development, and oversulfated chondroitin sulfates. *J. Biol. Chem.* 277 (2):1443–50. doi:10.1074/jbc.M104719200.
178. Ugai, T., N. Sasamoto, H. -Y. Lee, M. Ando, M. Song, R. M. Tamimi, I. Kawachi, P. T. Campbell, E. L. Giovannucci, E. Weiderpass, et al. 2022. Is early-onset cancer an emerging global epidemic? Current evidence and future implications. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 19 (10):656–73. doi:10.1038/s41571-022-00672-8.
179. Uhlén, M., L. Fagerberg, B. M. Hallström, C. Lindskog, P. Oksvold, A. Mardinoglu, Å. Sivertsson, C. Kampf, E. Sjödtedt, A. Asplund, et al. 2015. Tissue-based map of the human proteome. *Science* 347 (6220):1260419. doi:10.1126/science.1260419.
180. Ukena, S. N., A. Singh, U. Dringenberg, R. Engelhardt, U. Seidler, W. Hansen, A. D. Bruder, G. Franzke, A. Rogler, S. Suerbaum, et al. 2007. Probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 inhibits leaky gut by enhancing mucosal integrity. *PLoS One* 2 (12):e1308. doi:10.1371/journal.pone.0001308.
181. United States Food and Drug Administration (US FDA). 1998. Food additives permitted for direct addition to food for human consumption; sucralose. 21CFR Part 172 [Docket No. 87F-0086]. *Fed. Regist.* 63 (64):16417–33. <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-1998-04-03/pdf/98-8750.pdf>.
182. United States Food and Drug Administration (US FDA). 1999. Food additives permitted for direct addition to food for human consumption: Sucralose [21CFR Part 172; Docket No. 99F-0001]. *Fed. Regist.* 64 (155):43908–09. <https://www.govinfo.gov/content/pkg/FR-1999-08-12/pdf/99-20888.pdf>
183. United States Food and Drug Administration (US FDA). 2018. M7(R1) assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/m7r1-assessment-and-control-dna-reactive-mutagenic-impurities-pharmaceuticals-limit-potential>
184. United States Food and Drug Administration (US FDA). 2020. In Vitro Drug Interaction Studies –Cytochrome P450 Enzyme- and Transporter Mediated

- Drug Interactions. Guidance for Industry. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). <https://www.fda.gov/media/134582/download>
185. United States Food and Drug Administration (US FDA). 2021. Data accessed from the sucralose food additive petition (FAP) filed by McNeil Specialty Products Co. Exhibit E: Safety, Page 002211. Obtained from the US FDA Office of Food Additive Safety on February 8, 2021.
186. Utami, R. A., A. Hakiki, S. Asyarie, and D. S. Retnoningrum. 2018. Gliadin peptide facilitates FITC dextran transport across the non-everted gut sac of rat small intestine. *Sci. Pharm.* 86 (2):13. doi:10.3390/scipharm86020013.
187. Van Eyk, A. D. 2015. The effect of five artificial sweeteners on Caco-2, HT-29 and HEK-293 cells. *Drug. Chem. Toxicol.* 38 (3):318–27. doi:10.3109/01480545.2014.966381.
188. Van Nguyen, G., M. C. Tran, L. Van Nguyen, H. T. Quynh, and M. N. Nguyen. 2021. Up-regulation of SET nuclear proto-oncogene is associated with early recurrence and poorer prognosis of hepatocellular carcinoma. *VNUHCM J. Health Sci.* 2:110–21.
189. Wang, Z., M. Gerstein, and M. Snyder. 2009. RNA-Seq: A revolutionary tool for transcriptomics. *Nat. Rev. Genet.* 10 (1):57–63. doi:10.1038/nrg2484.
190. Wang, X., J. Guo, Y. Liu, H. Yu, and X. Qin. 2019. Sucralose increased susceptibility to colitis in rats. *Inflamm. Bowel Dis.* 25(2):e3–4. doi:10.1093/ibd/izy196.
191. Wang, F., H. He, X. Yang, Y. Yu, and Z. Fan. 2011. Method of sucralose synthesis yield. United States Patent US 7,884,203 B2. Feb. 8, 2011. <https://patentimages.storage.googleapis.com/6e/f0/41/27b2650c7022ac/US7884203.pdf>
192. Welcker, K., A. Martin, P. Kolle, M. Siebeck, and M. Gross. 2004. Increased intestinal permeability in patients with inflammatory bowel disease. *Eur. J. Med. Res.* 9 (10):456–60.
193. Werness, S. 2021. Chemical analysis of 18 food-grade commercial samples of sucralose extracted with ethyl acetate to determine the presence of impurities including sucralose-6-acetate. Report to Department of Biomedical Engineering at North Carolina State University. Study director: Stephen Werness, Director of Mass Spectrometry Laboratory, Avazyme, Inc., 2202 Ellis Rd #A, Durham, NC 27703.
194. Werness, S., and S. S. Schiffman. 2020. Comparison of chromatographic results from sucralose-6-acetate (synthesized by Jiangyin PharmaAdvance, Inc., P. R. China) with chromatographic and mass spectrometry data from Bornemann et al. 2018.
195. Westbrook, A. M., B. Wei, J. Braun, and R. H. Schiestl. 2011. Intestinal inflammation induces genotoxicity to extraintestinal tissues and cell types in mice. *Int. J. Cancer* 129 (8):1815–25. doi:10.1002/ijc.26146.
196. Wingender, E. 2008. The TRANSFAC project as an example of framework technology that supports the analysis of genomic regulation. *Brief. Bioinformatics* 9 (4):326–32. doi:10.1093/bib/bbn016.
197. Wood, S. G., B. A. John, and D. R. Hawkins. 2000. The pharmacokinetics and metabolism of sucralose in the dog. *Food Chem. Toxicol.* 38:S99–106. doi:10.1016/s0278-6915(00)00031-4.
198. Xu, F., Y. Guan, P. Zhang, L. Xue, X. Yang, K. Gao, and T. Chong. 2020. The impact of TNFSF14 on prognosis and immune microenvironment in clear cell renal cell carcinoma. *Genes Genomics* 42 (9):1055–66. doi:10.1007/s13258-020-00974-0.
199. Yin, X., J. W. Dewille, and T. Hai. 2008. A potential dichotomous role of ATF3, an adaptive-response gene, in cancer development. *Oncogene* 27 (15):2118–27. doi:10.1038/sj.onc.1210861.
200. Young, R. L., N. J. Isaacs, G. Schober, T. Wu, N. Cvijanovic, N. Pezos, M. Bound, D. J. Keating, C. K. Rayner, and M. Horowitz. 2017. Impact of artificial sweeteners on glycaemic control in healthy humans (193). *OP 33 Gastro-entero-pancreatic interactions. Diabetologia* 60 (Suppl 1):S91. doi:10.1007/s00125-017-4350-z.
201. Zhang, H., Y. Che, B. Xuan, X. Wu, and H. Li. 2022. Serine hydroxymethyltransferase 2 (SHMT2) potentiates the aggressive process of oral squamous cell carcinoma by binding to interleukin enhancer-binding factor 2 (ILF2). *Bioengineered* 13 (4):8785–97. doi:10.1080/21655979.2022.2051886.
202. Zheng, Z., Y. Xiao, L. Ma, W. Lyu, H. Peng, X. Wang, Y. Ren, and J. Li. 2022. Low dose of sucralose alter gut microbiome in mice. *Front. Nutr.* 9:848392. doi:10.3389/fnut.2022.848392.

Ανεπιθύμητες Ενέργειες Φαρμακευτικών Σκευασμάτων & Εμβολίων - Κίτρινη Κάρτα Ε.Ο.Φ. - Φαρμακοεπαγρύπνηση



Ανάκληση LONARID - N TAB (400+50+10) MG/ TAB Boehringer Ingelheim

Ο Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων (Ε.Ο.Φ.) ανακοίνωσε την ανάκληση παρτίδας αναλγητικού σκευάσματος, κατόπιν ενημέρωσης εκ μέρους της φαρμακευτικής εταιρίας Boehringer Ingelheim Ελλάς, για πιθανότητα ύπαρξης συσκευασιών κυψέλης (blisters) που δεν εμπεριείχαν τυπωμένες τις αντίστοιχες σημάνσεις .

Ειδικότερα, σύμφωνα με το έγγραφο του Ε.Ο.Φ. πρόκειται για το φαρμακευτικό σκεύασμα LONARID - N TAB (400+50+10) MG/TAB .

Η παρτίδα που ανακαλείται έχει τον κωδικό αριθμό F27279 και το συγκεκριμένο σκεύασμα έχει ημερομηνία λήξεως την 31η Αυγούστου 2028 .

Σύμφωνα με το έγγραφο του Ε.Ο.Φ. αποφασίστηκε η ανάκληση της παραπάνω παρτίδας του φαρμακευτικού σκευάσματος LONARID-N TAB (400+50+10) MG/TAB κατόπιν ενημέρωσης από τη φαρμακευτική εταιρία Boehringer Ingelheim Ελλάς, για πιθανότητα ύπαρξης συσκευασιών κυψέλης (blisters) που δεν εμπεριείχαν τυπωμένες τις αντίστοιχες σημάνσεις .

Η εν λόγω απόφαση εκδόθηκε προληπτικά στο πλαίσιο προάσπισης της δημόσιας υγείας με σκοπό την ενίσχυση της εθελοντικής ανάκλησης του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας BOEHRINGER INGELHEIM ΕΛΛΑΣ Μ.Α.Ε.

Η φαρμακευτική εταιρία BOEHRINGER INGELHEIM ΕΛΛΑΣ Μ.Α.Ε. ως κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας, οφείλει να επικοινωνήσει άμεσα με τους αποδέκτες της συγκεκριμένης παρτίδας και να τις αποσύρει από την αγορά μέσα σε εύλογο χρονικό διάστημα . Τα σχετικά παραστατικά τηρούνται για διάστημα τουλάχιστον πέντε (5) ετών και τίθενται υπόψη του Ε.Ο.Φ., εφόσον ζητηθούν, και πιο συγκεκριμένα

του τμήματος Ελέγχου Παραγωγής και Κυκλοφορίας Προϊόντων του Οργανισμού .

Ανάκληση παρτίδας φαρμακευτικού σκευάσματος BREVIBLOC 10MG/ML (Διάλυμα για έγχυση) BAXTER HELLAS ΕΠΕ

Την ανάκληση της παρτίδας 23E11A2 του φαρμακευτικού σκευάσματος BREVIBLOC 10MG/ML (Διάλυμα για έγχυση) λόγω διαρροών που εντοπίστηκαν κατά τη διάρκεια εσωτερικής επανεξέτασης . Η απόφαση εκδόθηκε με σκοπό να ενισχύσει την εθελοντική ανάκληση της κατασκευάστριας εταιρείας Baxter Hellas Ε.Π.Ε. η οποία είναι κάτοχος άδειας κυκλοφορίας του προϊόντος στην Ελλάδα και οφείλει να επικοινωνήσει άμεσα με τους πελάτες της, προκειμένου να το αποσύρουν από την αγορά .

Προληπτική Ανάκληση φαρμακευτικού σκευάσματος DORMIXAL INJ.SOL 15MG/3ML AMP DEMO ABEE

Την προληπτική ανάκληση των παρτίδων 2103188 & 2109199 του φαρμακευτικού σκευάσματος DORMIXAL INJ. SOL 15MG/3ML AMP, έως ότου ολοκληρωθεί ο εργαστηριακός έλεγχος από τον Ε.Ο.Φ. και η διερεύνηση από το εργαστήριο παραγωγής . Η απόφαση εκδόθηκε προληπτικά στο πλαίσιο προάσπισης της δημόσιας υγείας με σκοπό να ενισχύσει την εθελοντική ανάκληση της εταιρείας DEMO ABEE, κατόπιν αναφορών για ανεπιθύμητες ενέργειες σε σχέση με τις συγκεκριμένες παρτίδες . Η εταιρία DEMO ABEE οφείλει να επικοινωνήσει άμεσα με τους αποδέκτες του σκευάσματος και να το αποσύρει από την αγορά σε εύλογο χρονικό διάστημα .

Νεκρολογία

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ ΓΟΛΕΜΑΤΗΣ

26/07/2023



Ο Βασίλειος Γολεμάτης γεννήθηκε το 1929 στα Λεύκτρα Θηβών. Μετά την ολοκλήρωση των εγκύκλιων σπουδών στην γενέτειρά του, εισήχθη στην Ιατρική Σχολή Αθηνών και αποφοίτησε το 1955. Ειδικεύτηκε στην Χειρουργική στο «Αρεταίειο» Νοσοκομείο. Την περίοδο 1960-1961 μετεκπαιδεύτηκε στην Χειρουργική του πεπτικού συστήματος στην Αγγλία. Επιστρέφοντας στην Ελλάδα εκλέχθηκε Υφηγητής Χειρουργικής και μετέπειτα έκτακτος Καθηγητής στην Α' Χειρουργική Κλινική του «Λαϊκού» Νοσοκομείου. Το 1981 εκλέχθηκε τακτικός Καθηγητής και Διευθυντής της Α' Προπαιδευτικής Χειρουργικής Κλινικής στο Ιπποκράτειο Νοσοκομείο και σφράγισε με το έργο του την ιστορία της Κλινικής, καθώς υπήρξε μέντορας και δάσκαλος τόσο για τα μέλη ΔΕΠ που στελεχώνουν έως σήμερα την Κλινική, αλλά και για μεγάλο αριθμό ιατρών. Διετέλεσε, μεταξύ άλλων, Πρόεδρος Εφορείας Αρεταίειου Νοσοκομείου (1984-1986), Πρόεδρος του Διοικητικού Συμβουλίου του Νοσοκομείου «Άγιος Σάββας» (1986-1988), Πρόεδρος της Ελληνικής Εταιρείας ενδοσκοπικής χειρουργικής και άλλων επεμβατικών τεχνικών (1992-1995), Πρόεδρος του Διοικητικού Συμβουλίου του Νοσοκομείου «Ανδρέας Συγγρός» (1994-2000), Πρόεδρος του Κεντρικού Συμβουλίου Υγείας (ΚΕΣΥ) (1994-2000), Πρόεδρος του Ωνάσειου Καρδιοχειρουργικού Κέντρου (2002-2004) και Πρόεδρος αυτοτελούς επιτροπής ελέγχου προστασίας των δικαιωμάτων των ασθενών του Υπουργείου Υγείας και Πρόνοιας (2003-2004). Εισηγάγε το θεσμό ανταλλαγής φοιτητών και νέων ιατρών με ιατρικές σχολές των ΗΠΑ και του Ηνωμένου Βασιλείου, μεγάλη πρωτοπορία για την εποχή.

Διετέλεσε κριτής επιστημονικών εργασιών έγκριτων περιοδικών όπως το British Journal of Surgery και Hellenic Journal of Medicine - Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση / the hjm (Μέλος της Συντακτικής Επιτροπής του περιοδικού the hjm - Hellenic Journal of Medicine - Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση έως το 2014, Συντονιστής Γραπτού Συμποσίου Χειρουργικής με γενικό τίτλο : ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΚΟΙΛΙΑΣ, δημοσιευμένο στην Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση the hjm), και επισκέπτης Καθηγητής σε φημισμένες Ιατρικές Σχολές των ΗΠΑ. Εξελέγη τιμητικό μέλος της Αμερικανικής Χειρουργικής Εταιρείας αποτελώντας τον πρώτο Έλληνα που λαμβάνει αυτή την διάκριση. Υπήρξε Επίτιμο μέλος της Ένωσης Χειρουργών Αγγλίας και Ιρλανδίας, της Αμερικανικής Χειρουργικής Εταιρείας και Επισκέπτης Καθηγητής στο Πανεπιστήμιο Southern University του Λος Άντζελες. Τιμήθηκε από την Ακαδημία Αθηνών με το αργυρό μετάλλιο, ενώ το Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης του απένευσε τον τίτλο του Επίτιμου Διδάκτορα.

Ο Βασίλειος Γολεμάτης διακρίθηκε για το ήθος του, την ακεραιότητα του χαρακτήρα του, το ερευνητικό, διοικητικό και διδακτικό του έργο καθώς και τη σημαντική συνεισφορά του ως λαμπρός δάσκαλος στην εκπαίδευση φοιτητών και στην καθοδήγηση νέων ιατρών.

ΕΙΡΗΝΗ ΣΑΡΟΓΛΟΥ ΤΣΑΚΟΥ

05/07/2023



Γεννήθηκε στον Πειραιά και προερχόταν από στρατιωτική οικογένεια. Μετά την αποφοίτησή της από το Γυμνάσιο του Πειραιά, εισήλθε αριστούχος στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Αθηνών. Έλαβε την ειδικότητα της Παθολογίας αρχικά και στη συνέχεια έλαβε την ειδικότητα της Καρδιολογίας. Παντρεμένη με τον καπτ. Π.Ν. Τσάκο, ευτύχησε να σταθεί δίπλα του, να συμπαρασταθεί και να συμβάλει στην ανάπτυξη του Ομίλου Τσάκου και στη δημιουργία μιας υποδειγματικής οικογένειας.

Η ιατρός Ειρήνη Σαρόγλου-Τσάκου, αποτέλεσε παράδειγμα ανθρώπου προσηλωμένου στην Ιατρική Επιστήμη. Ακολούθησε την επαγγελματική της πορεία μακριά από τη δημοσιότητα δημιουργώντας την προσωπική της ιστορία στα επιστημονικά δρώμενα.

Ως πρωτοπόρος της Ναυτικής Ιατρικής, επιδόθηκε με πάθος στη συγγραφή βιβλίων ιατρικού περιεχομένου, στρέφοντας την προσοχή της στη φροντίδα των ανθρώπων της ναυτιλίας, σε στεριά και θάλασσα και των οικογενειών τους. Αναμφίβολα η μεγαλύτερη συμβολή της είναι η επί δεκαετίες ανιδιοτελής προσφορά της στον Έλληνα ναυτικό.

Ήδη, από το 1990, με πρωτοβουλία της, όλα τα πλοία αλλά και τα γραφεία του Ομίλου έχουν εφοδιαστεί με απινιδωτές, ενώ στα κεντρικά γραφεία του Ομίλου Τσάκου, διατηρούσε πλήρες ιατρείο παρέχοντας συμβουλές και δωρεάν ιατρική βοήθεια στα στελέχη του Ομίλου Τσάκου, στους ναυτικούς και στις οικογένειες τους. Ταυτόχρονα διοργανώσε σειρά Ιατρικών και επιστημονικών σεμιναρίων με διακεκριμένους ομιλητές, που απευθύνονταν όχι μόνο στους υπαλλήλους των Εταιρειών του Ομίλου Τσάκου αλλά και στο ευρύ κοινό.

Με την ευγενική φροντίδα της φιλοτεχνήθηκε και το άγαλμα της "Καρδαμυλίτισσας", που κοσμεί τον ναυτόπο των Καρδαμύλων της Χίου, καλωσορίζοντας τους ναυτικούς, σε ένδειξη σεβασμού, και οφειλόμενου φόρου τιμής προς όλες τις μητέρες, συζύγους, αδελφές και γυναίκες των ναυτικών.

Πολύ γρήγορα έστρεψε την προσοχή της και στη στήριξη πολιτισμικών δράσεων, προωθώντας το έργο του Ιδρύματος "Μαρία Τσάκος" και συνέγραψε την "Τετραλογία του Αιγαίου", αφιερωμένη στην κοιτίδα των ναυτικών παραδόσεων.

Συνίδρυσε με τον συζυγό της Καπτ. Παναγιώτη Τσάκο και τον γιο της Νικόλαο Τσάκο το "Κοινωφελές Ίδρυμα Μαρία Τσάκος - Διεθνές Κέντρο Ναυτικής Έρευνας και Παράδοσης" στην Χίο και έθεσε υπό την φροντίδα της το "Σπίτι της Μαρίας" στα Καρδάμυλα της Χίου, που φιλοξενεί μαθητές Γυμνασίου και Λυκείου απ' όλη την Ελλάδα προσφέροντας απρόσμενη δυνατότητα μόρφωσης και εξέλιξης.

Για τη συνολική επιστημονική της προσφορά και το συγγραφικό της έργο, της απονεμήθηκε ειδική εύφημος μνεία από την Ακαδημία Αθηνών. Για τη συγγραφική και κοινωνική της προσφορά της έχει απονεμηθεί επίσης ο τίτλος της επιτίμου διδάκτορος του τμήματος Ναυτιλιακών Σπουδών της Σχολής Ναυτιλίας και Βιομηχανίας του Πανεπιστημίου Πειραιά.

thehjm Οδηγίες προς Συγγραφείς



Πεδίο εφαρμογής και κάλυψης του περιοδικού the hjm

Η "ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ - the hjm" είναι αναγνωρισμένο επιστημονικό Ιατρικό Περιοδικό, από το Κεντρικό Συμβούλιο Υγείας - ΚΕ.Σ.Υ και το Υπουργείο Υγείας, Φ.Ε.Κ. 546 : 07-05-2003, ως περιοδικό Πανελλήνιας Κυκλοφορίας και Αναγνώρισης και στοχεύει στη δημοσίευση Γραπτών Συμποσίων Ιατρικής και άρθρων υψηλής ποιότητας, συντονισμένα από Καθηγητές Πανεπιστημίων Ιατρικών Σχολών. 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 αποτελεσματικότητά τους στην Ιατρική Επιστήμη.

Διαδικασία αξιολόγησης άρθρων

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

Γλώσσες

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

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

Οδηγίες συγγραφής/Τύποι άρθρων

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

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

"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 Σύntαξη.

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

Μορφοποίηση άρθρων

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

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

Κείμενο

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

Ενδιαφέρουσες Περιπτώσεις

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

Ευχαριστίες

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

Οι αναφορές θα πρέπει να διαμορφωθούν αριθμητικά, από την πρώτη φορά που εμφανίζονται στο κείμενο, για παράδειγμα 1. Αναφορές (δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 30 για πρωτότυπο άρθρο, δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 10 για τις Ενδιαφέρουσες Περιπτώσεις και τα γράμματα) Οι αναφορές πρέπει να έχουν διπλό διάστημα με αριθμητική ακολουθία, ξεκινώντας σε μια νέα σελίδα μετά το τέλος του κειμένου. Η αρίθμηση των αναφορών θα πρέπει να αντικατοπτρίζει τη σειρά με την οποία αναφέρονται στο κείμενο. Όλοι οι συγγραφείς θα πρέπει να εμφανίζονται στις αναφορές. Οι πίνακες θα πρέπει να είναι ένα σε κάθε σελίδα και αριθμημένος. Οι εικόνες επίσης θα πρέπει να είναι αριθμημένες με καλή ευκρίνεια ώστε να γίνονται κατανοητές από τους αναγνώστες και να υποστηρίζονται από βιβλιογραφία που παρέχεται εντός του κειμένου. Συντομογραφία ή οποιαδήποτε αναφορά που χρήζει επεξήγησης εντός κάθε εικόνας θα πρέπει να αναγράφεται στην σχετική λεζάντα ανά εικόνα.

Η "ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ - ΗJM" 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.

thehjm Instructions for authors



Scope and Coverage of the Journal

The "Hellenic Journal of Medicine the hjm" is an Official Certified Leading Panhellenic Medical Journal and aims to publish high - quality Written Symposiums of Medicine, and medical articles, on all aspects of Medical Science. 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 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"

Ανασκόπηση Διεθνούς Ιατρικού Τύπου International Medicine Review



Hellenic Journal of Medicine
2023: 140: 196–197

F.D.A.: Requires Stronger Warning About Risk of Neuropsychiatric Events Associated with Asthma and Allergy Medication Singulair and Generic Montelukast. SINGULAIR montelukast sodium.

F.D.A.. Φάρμακο Άσθματος, Αλλεργιών, Αλλεργικής Ρινίτιδας. Montelukast sodium. Singulair, μπορεί να προκαλέσει διαταραχές, επιθετικότητα, ταραχή, αυτοκτονικές τάσεις, λοιμώξεις ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, διαρροϊκές κενώσεις, εμφάνιση συνδρόμου Churg -Strauss, εμφάνιση ψυχιατρικών συμπτωμάτων, τάσεις αυτοκτονίας. Παρενέργειες Φαρμάκου στα παιδιά, τα οποία αντιμετωπίζουν τους μεγαλύτερους κινδύνους από τη χορήγηση του φαρμάκου .

Στις αρχές του 2020,. Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων F.D.A., απάντησε σε δεκαετίες κλιμακούμενων ανησυχιών σχετικά με ένα συνήθως συνταγογραφούμενο φάρμακο για το άσθμα και τις αλλεργίες, αλλεργική ρινίτιδα, χρησιμοποιώντας ένα από τα πιο ισχυρά εργαλεία του. μια αυστηρή προειδοποίηση στην ετικέτα του φαρμάκου SINGULAIR. ότι θα μπορούσε να προκαλέσει επιθετικότητα, ταραχή, αυτοκτονικές σκέψεις, ψυχιατρικά συμπτώματα. . ετικέτα του φαρμάκου SINGULAIR,. οποία απευθυνόταν κυρίως σε ιατρούς, υποτίθεται ότι σήμανε προειδοποίηση για το 25χρονο φάρμακο, Singulair, γνωστό και με το γενικό του όνομα, montelukast sodium . Αλλά μετά βίας άλλαξε τη χρήση. Το φαρμακευτικό σκεύασμα SINGULAIR, εξακολουθούσε να συνταγογραφείται σε 12 εκατομμύρια ανθρώπους στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής, το 2022. Τα παιδιά αντιμετωπίζουν τους μεγαλύτερους κινδύνους από τη χορήγηση του φαρμακευτικού σκευάσματος SINGULAIR, από τις παρενέργειες του. Συχνότερες ανεπιθύμητες παρενέργειες του φαρμάκου SINGULAIR αναφέρονται, λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, εμφάνιση πυρετού, εξανθημάτων, ναυτίες και έμετοι καθώς επίσης και διαρροϊκές κενώσεις, αυξημένες τιμές ηπατικών ενζύμων, εμφάνιση ψυχιατρικών συμπτωμάτων, όπως κατάθλιψη, τάση αυτοκτονίας ,εμφάνιση αλλεργικής κοκκιωματώδους αγγειίτιδας. σύνδρομο Churg-Strauss, φλεγμονή στα μικρά και μεσαίου μεγέθους αιμοφόρα αγγεία, αλλεργίες αναπνευστικού, νευροψυχιατρικά συμπτώματα, νυχτερινών εφιαλτών, αυτοκτονικού ιδεασμού .

Μεταξύ των συχνότερων ανεπιθύμητων παρενεργειών του SINGULAIR montelukast sodium, είναι. κατάθλιψη σε πρώτη συχνότητα στους ενήλικες, ενώ στα παιδιά πρώτη παρενέργεια του φαρμάκου ήταν. ανάπτυξη επιθετικότητας, νυχτερινών εφιαλτών, αυτοκτονικού ιδεασμού. Σε ασθενείς. παρουσία των συμπτωμάτων του συνδρόμου Churg-Strauss, ελαχιστοποιήθηκε μόλις διέκοψαν τη πρόσληψη του σκευάσματος SINGULAIR montelukast sodium.

Daily Oral GLP-1 Receptor Agonist Orforglipron for Adults with Obesity

(Χρηματοδοτήθηκε από την Eli Lilly, αριθμός GZGI ClinicalTrials.gov, NCT05051579)

Sean Wharton, M.D.

September 7, 2023

N Engl. Med 2023; 389:877-888

DOI: 10.1056/NEJMoa2302392

Η παχυσαρκία είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για πολλές κύριες αιτίες ασθενειών και θανάτου παγκοσμίως. Απαιτούνται δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του μη πεπτιδικού αγωνιστή του υποδοχέα πεπτιδίου-1 (GLP-1) που μοιάζει με γλυκαγόνο, ορφοργλιπρόνης ως από του στόματος θεραπεία μία φορά την ημέρα για μείωση βάρους σε ενήλικες με παχυσαρκία.

ΜΕΘΟΔΟΙ

Σε αυτή τη, φάσης 2, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή μελέτη, στρατολογήθηκαν ενήλικες με παχυσαρκία. υπέρβαροι συν τουλάχιστον μία συνυπάρχουσα πάθηση που σχετίζεται με το βάρος και χωρίς διαβήτη. Οι συμμετέχοντες χωρίστηκαν τυχαία να λάβουν ορφοργλιπρόνη σε μία από τις τέσσερις δόσεις (12, 24, 36, 45 mg) εικονικό φάρμακο μία φορά την ημέρα για 36 εβδομάδες. ποσοστιαία μεταβολή από την αρχική τιμή στο σωματικό βάρος αξιολογήθηκε την εβδομάδα 26 (πρωτεύον τελικό σημείο) και την εβδομάδα 36 (δευτερεύον τελικό σημείο).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Συνολικά 272 συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε τυχαιοποίηση. Στην αρχή, το μέσο σωματικό βάρος ήταν 108,7 κιλά και μέσος δείκτης μάζας σώματος (το βάρος σε κιλά διαιρούμενο με το τετράγωνο του ύψους σε μέτρα) ήταν 37,9. Την εβδομάδα 26, μέση αλλαγή από την αρχική τιμή στο σωματικό βάρος κυμαινόταν από -8,6% έως -12,6% στις κοόρτες δόσης ορφοργλιπρόνης και ήταν -2,0% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Την εβδομάδα 36, μέση αλλαγή κυμαινόταν από -9,4% έως -14,7% με την ορφοργλιπρόνη και ήταν -2,3% με το εικονικό φάρμακο. Μια μείωση βάρους τουλάχιστον 10% την εβδομάδα 36 σημειώθηκε στο 46 έως 75% των συμμετεχόντων που έλαβαν ορφοργλιπρόνη, σε σύγκριση με το 9% που έλαβαν εικονικό φάρμακο. χρήση της ορφοργλιπρόνης οδήγησε σε βελτίωση σε όλα τα προκαθορισμένα μέτρα που σχετίζονται με το βάρος. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με την ορφοργλιπρόνη ήταν γαστρεντερικά συμπτώματα, τα οποία ήταν ήπια έως μέτρια, εμφανίστηκαν κυρίως κατά τη διάρκεια της κλιμάκωσης της δόσης και οδήγησαν σε διακοπή της ορφοργλιπρόνης σε 10 έως 17% των συμμετεχόντων σε όλες τις κοόρτες δόσεων. Το προφίλ ασφάλειας της ορφοργλιπρόνης ήταν σύμφωνο με αυτό της κατηγορίας αγωνιστών του υποδοχέα GLP-1.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η καθημερινή από του στόματος ορφοργλιπρόνη, ένας μη πεπτιδικός αγωνιστής του υποδοχέα GLP-1, συσχετίστηκε με μείωση βάρους. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με την ορφοργλιπρόνη ήταν παρόμοιες με εκείνες με άλλους ενέσιμους αγωνιστές υποδοχέα GLP-1.

ΣΥΝΤΟΜΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ INCRUSE ELLIPTA

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον ταχύ προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφαλείας. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας να παρακολουθούν προσεκτικά τον ασθενή και να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενο ανεπιθύμητο ενέργεια. Βλέπε παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: Incruse Ellipta 55 μικρογραμμάρια, κόκκινη για εισπνοή σε δόσεις.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ: Η παρεχόμενη δόση κάθε εφάπαξ εισπνοής (ή δόση που εξέρχεται από το επιστόμιο της συσκευής εισπνοών) είναι 55 μικρογραμμάρια ουμεκλινιδίου (που ισοδυναμούν με 65 μικρογραμμάρια βρωμιούχου ουμεκλινιδίου). Αυτό αντιστοιχεί σε προκαθορισμένη δόση 62,5 μικρογραμμάρια ουμεκλινιδίου που ισοδυναμούν με 74,2 μικρογραμμάρια βρωμιούχου ουμεκλινιδίου. Εκδόχο με γνωστές δράσεις: Κάθε παρεχόμενη δόση περιέχει περίπου 12,5 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική). Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ: Κόνις για εισπνοή, σε δόσεις (κόνις για εισπνοή). Λευκή κόνις σε συσκευη εισπνοών χρώματος γκρι (Ellipta), με κάλυμμα επιστομίου χρώματος ανοιχτού πράσινου και δοσομετρητή.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ: 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις: Το Incruse Ellipta ενδείκνυται ως βρογχοδιασταλτική θεραπεία συντήρησης για την ανακούφιση των συμπτωμάτων σε ενήλικες ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ). **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης Δοσολογία Ενήλικες:** Η συνιστώμενη δόση είναι μία εισπνοή βρωμιούχου ουμεκλινιδίου άπαξ ημερησίως. Το Incruse Ellipta πρέπει να χορηγείται την ίδια ώρα της ημέρας κάθε ημέρα προκειμένου να διατηρηθεί η βρογχοδιασταλτική. Η μέγιστη δόση είναι μία εισπνοή βρωμιούχου ουμεκλινιδίου άπαξ ημερησίως. **Ειδικό πληθυσμό:** Ηλικιωμένοι ασθενείς. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών (βλέπε παράγραφο 5.2). Νεφρική δυσλειτουργία: Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 5.2). Ηπατική δυσλειτουργία: Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Το Incruse Ellipta δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία και θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή (βλέπε παράγραφο 5.2). **Παιδιατρικός πληθυσμός:** Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Incruse Ellipta στον παιδιατρικό πληθυσμό (ηλικίας κάτω των 18 ετών) για την ένδειξη της ΧΑΠ. **Τρόπος χορήγησης:** Το Incruse Ellipta είναι αποκλειστικά για εισπνεόμενη χορήγηση. Οι παρακάτω οδηγίες για την συσκευή εισπνοών 30 δόσεων (επαρκεί για 30 ημέρες) ισχύουν επίσης και για την συσκευή εισπνοών 7 δόσεων (επαρκεί για 7 ημέρες). Η συσκευή εισπνοών Ellipta περιέχει προκαθορισμένες δόσεις και είναι έτοιμη προς χρήση. Η συσκευή εισπνοών συσκευάζεται σε ένα δίσκο που περιέχει ένα φακελάκι με αφυγραντικό για τη μείωση της υγρασίας. Ο φακελάκιος με το αφυγραντικό πρέπει να απορρίπτεται και να ανοίγεται, να καταναλώνεται ή να εισπνέεται. Ο ασθενής πρέπει να συμβουλευτεί να μην ανοίξει το δίσκο μέχρι να είναι έτοιμος να εισπνέσει τη δόση. Η συσκευή εισπνοών θα βρίσκεται στην «κλειστή» θέση όταν τη βγάλετε για πρώτη φορά από το σφραγισμένο δίσκο. Η ημερομηνία «Απορρίψτε μετά από» πρέπει να είναι γραμμένη στην ετικέτα της συσκευής εισπνοών στο χώρο που παρατάται. Η ημερομηνία «Απορρίψτε μετά από» είναι 6 εβδομάδες από την ημερομηνία ανοιγμάτων του δίσκου. Μετά την ημερομηνία αυτή η συσκευή εισπνοών δεν θα πρέπει πλέον να χρησιμοποιείται. Ο δίσκος μπορεί να απορριφθεί μετά το πρώτο άνοιγμα. Εάν το κάλυμμα της συσκευής εισπνοών ανοιχτεί και κλειστεί χωρίς να εισπνέσετε το φαρμακευτικό προϊόν, η δόση θα χαθεί. Η χαμένη δόση θα παραμείνει με ασφάλεια στο εσωτερικό της συσκευής εισπνοών, αλλά δεν θα είναι πλέον διαθέσιμη για εισπνοή. Δεν είναι δυνατή η τυχαία λήψη επιπλέον ποσότητας φαρμάκου ή διπλής δόσης με μία εισπνοή.

Οδηγίες χρήσης: α) Προετοιμασία για δόση: Ανοίξτε το κάλυμμα όταν είστε έτοιμοι να πάρετε τη δόση. Η συσκευή εισπνοών δεν πρέπει να ανακινείται. Σύρτε το κάλυμμα προς τα κάτω μέχρι να ακουστεί ένα «κλικ». Το φάρμακο είναι πλέον έτοιμο για εισπνοή. Ο δοσομετρητής μετρά αντίστροφα προς τα κάτω κατά 1 για επιβεβαίωση. Αν ο δοσομετρητής δεν μετρήσει αντίστροφα καθώς ακουστεί το «κλικ», το φάρμακο δεν θα χορηγηθεί από τη συσκευή εισπνοών και πρέπει να επιστραφεί σε ένα φαρμακείο για να σας συμβουλευτεί. **β) Πώς να εισπνέσετε το φάρμακο:** Η συσκευή εισπνοών πρέπει να κρατείται μακριά από το στόμα καθώς εκπνέετε στο βαθμό που αισθάνεστε άνετα. Αλλά μην εκπνέετε μέσα στη συσκευή. Το επιστόμιο πρέπει να τοποθετηθεί ανάμεσα στα χείλη και τα χείλη πρέπει να κλείσουν σφιχτά γύρω από αυτό. Οι αεραγωγοί δεν πρέπει να φράζονται με τα δάχτυλά κατά τη διάρκεια της χρήσης. • Πάρτε μια μακρά, σταθερή, βαθιά εισπνοή. Αυτή η αναπνοή πρέπει να κρατηθεί όσο το δυνατόν περισσότερο (τουλάχιστον 3-4 δευτερόλεπτα). • Απομακρύνετε τη συσκευή εισπνοών από το στόμα. • Εκπνέστε αργά και απαλά. Είναι πιθανό να μην μπορείτε να γευτείτε ή να αισθανθείτε το φάρμακο, ακόμη και όταν χρησιμοποιείτε σωστά τη συσκευή εισπνοών. Το επιστόμιο της συσκευής εισπνοών μπορεί να καθαριστεί χρησιμοποιώντας ένα στεγνό χαρτομάντιλο πριν το κλείσιμο του καλύμματος.

γ) Κλείστε τη συσκευή εισπνοών: Σύρτε το κάλυμμα προς τα επάνω όσο περισσότερο γίνεται για να καλύψετε το επιστόμιο. **4.3 Αντενδείξεις:** Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα εκδόχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση: Άσθμα:** Το βρωμιούχο ουμεκλινιδίου δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με άσθμα καθώς δεν έχει μελετηθεί σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών. Παρόμοιος βρογχοσπασμός. Η χορήγηση του βρωμιούχου ουμεκλινιδίου μπορεί να οδηγήσει σε παράδοξο βρογχοσπασμό που ενδέχεται να είναι απειλητικός για τη ζωή. Η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί άμεσα εάν παρουσιαστεί παράδοξος βρογχοσπασμός και αν κριθεί απαραίτητο, θα πρέπει να ξεκινήσει ενδοφλέβια θεραπεία. **Επιδείνωση νόσου:** Το βρωμιούχο ουμεκλινιδίου προορίζεται για θεραπεία συντήρησης της ΧΑΠ. Δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται για την ανακούφιση από οξεία συμπτώματα, δηλαδή, ως θεραπεία ανακούφισης για την αντιμετώπιση οξείων επεισοδίων βρογχοσπασμού. Τα οξεία συμπτώματα θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με εισπνεόμενα βρογχοδιασταλτικά βραχείας δράσης. Η αύξηση της χρήσης βρογχοδιασταλτικών βραχείας δράσης για την ανακούφιση από τα συμπτώματα υποδηλώνει επιδείνωση του ελέγχου. Σε περίπτωση επιδείνωσης της ΧΑΠ κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το βρωμιούχο ουμεκλινιδίου, θα πρέπει να πραγματοποιηθεί εκ νέου αξιολόγηση του ασθενούς και του θεραπευτικού σχήματος για τη ΧΑΠ. **Επιδόραση στο καρδιο-αγγειακό:** Επιδόραση στο καρδιαγγειακό σύστημα, όπως καρδιακές αρρυθμίες, π.χ., κοιλική μαρμαρυγή και ταχυκαρδία, μπορεί να παρατηρηθούν μετά τη χορήγηση ανταγωνιστών των μωσακαρινικών υποδοχών, συμπεριλαμβανομένου του βρωμιούχου ουμεκλινιδίου. Επιπλέον, οι ασθενείς με κλινικά σημαντική μη ελεγχόμενη καρδιαγγειακή νόσο αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες. Ως εκ τούτου, το βρωμιούχο ουμεκλινιδίου θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρές καρδιαγγειακές διαταραχές, ιδιαίτερα καρδιακή αρρυθμία. **Αντιμωσακαρινική δράση:** Ως συνέπεια της αντιμωσακαρινικής του δράσης, το βρωμιούχο ουμεκλινιδίου θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με κατακράτηση ούρων ή με γλαύκωμα κλειστής γωνίας. **Εκδόχα:** Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολική έλλειψη λακτάσης ή κακής απορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να χρησιμοποιήσουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν. **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης:** Κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις με βρωμιούχο ουμεκλινιδίου σε κλινικές δόσεις θεωρούνται απίθανες λόγω των χαμηλών συγκεντρώσεων στο πλάσμα που επιτυγχάνονται μετά από εισπνεόμενες δόσεις. **Άλλα αντιμωσακαρινικά:** Η συγχρήγηση του βρωμιούχου ουμεκλινιδίου με άλλους μακράς δράσης μωσακαρινικούς ανταγωνιστές ή φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν την εν λόγω δραστική ουσία δεν έχει μελετηθεί και δεν συνιστάται διότι μπορεί να ενισχυθεί γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες των εισπνεόμενων μωσακαρινικών ανταγωνιστών. **Αλληλεπιδράσεις που βασίζονται στα μεταβολικά και σε μεταφορές:** Το βρωμιούχο ουμεκλινιδίου αποτελεί υπόστρωμα του κυτοχρώματος P450 2D6 (CYP2D6). Η φαρμακοκινητική του βρωμιούχου ουμεκλινιδίου σε σταθερή κατάσταση αξιολογήθηκε σε υγιείς εθελοντές με έλλειψη CYP2D6 (ασθενείς με πτωχό μεταβολισμό). Δεν παρατηρήθηκε επίδραση στην AUC ή τη C_{max} του upelidinium σε δόση 4 φορές υψηλότερη από τη θεραπευτική. Αύξηση περίπου κατά 1,3 φορές της AUC του βρωμιούχου ουμεκλινιδίου παρατηρήθηκε σε δόση υψηλότερη κατά 8 φορές χωρίς καμία επίδραση στη C_{max} του βρωμιούχου ουμεκλινιδίου. Με βάση το εύρος αυτών των μεταβολών, δεν αναμένεται καμία κλινικά σημαντική φαρμακευτική αλληλεπίδραση όταν το ουμεκλινιδίου συγχρησιμοποιείται με αναστολείς του CYP2D6 ή όταν χορηγείται σε άτομα με γενετική ανεπάρκεια όσον αφορά τη δράση του CYP2D6 (άτομα με πτωχό μεταβολισμό). Το βρωμιούχο ουμεκλινιδίου είναι υπόστρωμα του μεταφορέα της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp). Αξιολογήθηκε η επίδραση του μέτριο αναστολέα της P-gp, βεραπαμίλη (240 mg άπαξ ημερησίως) στη φαρμακοκινητική του βρωμιούχου ουμεκλινιδίου σε σταθερή κατάσταση, σε υγιείς εθελοντές. Δεν παρατηρήθηκε επίδραση της βεραπαμίλης στη C_{max} του βρωμιούχου ουμεκλινιδίου. Παρατηρήθηκε αύξηση της AUC του βρωμιούχου ουμεκλινιδίου κατά 1,4 φορές περίπου. Με βάση το εύρος αυτών των μεταβολών, δεν αναμένεται καμία σχετιζόμενη κλινικά αλληλεπίδραση κατά τη συγχρήγηση του βρωμιούχου ουμεκλινιδίου με αναστολείς της P-gp. **Άλλα φαρμακευτικά προϊόντα για την αντιμετώπιση της ΧΑΠ:** Παρόλο που δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες *in vivo* μελέτες αλληλεπίδρασης, το εισπνεόμενο βρωμιούχο ουμεκλινιδίου έχει χρησιμοποιηθεί ταυτόχρονα με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα για την αντιμετώπιση της ΧΑΠ συμπεριλαμβανομένων βραχείας και μακράς δράσης συμπαθομητικών βρογχοδιασταλτικών και εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών χωρίς κλινική ένδειξη αλληλεπίδρασης. **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία: Κύηση:** Δεν υπάρχουν δεδομένα από τη χρήση του βρωμιούχου ουμεκλινιδίου στις έγκυες γυναίκες. Οι μελέτες σε ζώα δεν έδειξαν άμεσες ή έμμεσες βλαβερές επιδράσεις ως προς την αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Το βρωμιούχο ουμεκλινιδίου πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εάν το αναμενόμενο όφελος για τη μητέρα υπερτερεί του δυνητικού κινδύνου για το έμβρυο. Θηλασμός: Δεν είναι γνωστό εάν το βρωμιούχο ουμεκλινιδίου αποβάλλεται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στα θηλάζοντα νεογνά/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί η θεραπεία με Incruse Ellipta λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος

της θεραπείας για τη γυναίκα. **Γονιμότητα:** Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις του βρωμιούχου ουμεκλινιδίου στην ανθρώπινη γονιμότητα. Μελέτες σε ζώα δεν υποδεικνύουν επίδραση του βρωμιούχου ουμεκλινιδίου στη γονιμότητα. **4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων:** Το βρωμιούχο ουμεκλινιδίου δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες: Περίληψη του προφίλ ασφαλείας:** Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες με το Incruse Ellipta ήταν ρινοφαρυγγίτιδα και η λοιμώξη του ανώτερου αναπνευστικού. **Περίληψη πίνακα ανεπιθύμητων ενεργειών:** Το προφίλ ασφαλείας του βρωμιούχου ουμεκλινιδίου αξιολογήθηκε από 1.663 ασθενείς με ΧΑΠ οι οποίοι έλαβαν δόσεις 55 μικρογραμμάρια ή μεγαλύτερες για μέχρι ένα έτος. Αυτό περιλάμβανε 576 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν τη συνιστώμενη δόση των 55 μικρογραμμάρια άπαξ ημερησίως. Οι συχνότητες που παρουσιάζονται για τις ανεπιθύμητες ενέργειες στον πίνακα που παρατίθεται παρακάτω περιλαμβάνουν μη επεξεργασμένα ποσοστά επίπτωσης που παρατηρήθηκαν σε τέσσερις μελέτες αποτελεσματικότητας και την μακροχρόνια μελέτη ασφαλείας (η οποία περιλάμβανε 1.412 ασθενείς που έλαβαν βρωμιούχο ουμεκλινιδίου). Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών ορίζεται με τη χρήση της εξής σύμβασης: πολύ συχνές (≥ 1/10), συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10), όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100), σπάνιες (≥ 1/10.000 έως < 1/1.000), πολύ σπάνιες (< 1/10.000) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνότητα
Λοιμώξεις και παρασυστάσεις	Ρινοφαρυγγίτιδα Λοιμώξη του ανώτερου αναπνευστικού Ουρολοίμωξη Παραρρινοκολπίτιδα Φαρυγγίτιδα	Συχνή Συχνή Συχνή Συχνές Όχι συχνή
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αντιδράσεις υπερευαίσθησίας που συμπεριλαμβάνουν: Εξάνθημα, κνίδωση και κνησμό Αναφυλαξία	Όχι συχνές Σπάνιες
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία Δυσγευσία Ζάλη	Συχνές Όχι συχνές Μη γνωστές
Οφθαλμικές διαταραχές	Πόνος του οφθαλμού Γλαύκωμα Όραση θαμπή Αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση	Σπάνιες Μη γνωστές Μη γνωστές Μη γνωστές
Καρδιακές διαταραχές	Ταχυκαρδία Κολπική μαρμαρυγή Ιδιοκοιλιακός ρυθμός Υπερκοιλιακή ταχυκαρδία Υπερκοιλιακές έκτακτες συστολές	Συχνές Όχι συχνές Όχι συχνές Όχι συχνές Όχι συχνές
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Βήχας	Συχνές
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Δυσκοιλιότητα Ήρροστομία	Συχνές Όχι συχνές
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Κατακράτηση ούρων, Δυσουρία	Μη γνωστές

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών: Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενο ανεπιθύμητο ενέργεια μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία: Η υπερδοσολογία με το βρωμιούχο ουμεκλινιδίου μπορεί να προκαλέσει ημικμία και συμπτώματα, σύμφωνα με τις γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες των εισπνεόμενων μωσακαρινικών ανταγωνιστών (π.χ., ζήροστομία, διαταραχές της οπτικής προσαρμογής και ταχυκαρδία). Αν συμβεί υπερδοσολογία, ο ασθενής θα πρέπει να αντιμετωπιστεί υποστηρικτικά με την κατάλληλη παρακολούθηση κατά περίπτωση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ: 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες: Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα για αποφρακτικές παθήσεις των αεραγωγών, αντιχολινηργικά, Κωδικός ATC: R03B07

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ: 6.1 Κατάλογος εκδόχων: Μονοϋδρική λακτόζη, Μαννιθόλη στεατικό. **6.2 Ασυμβατότητες:** Δεν εφαρμόζεται. **6.3 Διάρκεια ζωής:** 2 χρόνια. Διάρκεια ζωής κατά τη χρήση μετά το άνοιγμα του δίσκου: 6 εβδομάδες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος: Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C. Αν φυλάσσεται στο ψυγείο, αφήστε τη συσκευή εισπνοών τουλάχιστον μία ώρα ώστε να επανέλθει σε θερμοκρασία δωματίου πριν από τη χρήση. Φυλάσσετε τη συσκευή εισπνοών μέσα στο σφραγισμένο δίσκο για να προστατευτεί από την υγρασία και αφαιρέστε μόνο αμέσως πριν από την πρώτη χρήση. Γράψτε την ημερομηνία που πρέπει να απορριφθεί η συσκευή εισπνοών, στο χώρο που παρέχεται στην ετικέτα. Η ημερομηνία πρέπει να προστεθεί μόλις η συσκευή εισπνοών αφαιρεθεί από το δίσκο. **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη:** Η συσκευή εισπνοών Ellipta αποτελείται από ένα σώμα χρώματος γκρι, ένα κάλυμμα επιστομίου χρώματος ανοικτού πράσινου και ένα δοσομετρητή, συσκευασμένα σε δίσκο από φύλλο αλουμινίου που περιέχει ένα φακελάκι με αφυγραντικό silica gel. Ο δίσκος είναι σφραγισμένος με αφαιρούμενο κάλυμμα από φύλλο αλουμινίου. Η συσκευή εισπνοών Ellipta είναι μία συσκευή που αποτελείται από πολλά εξαρτήματα και είναι κατασκευασμένη από πολυπροπυλένιο, πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας, πολυεθυλενίου, τερεφθαλικό πολυβουτυλενίου, ακρυλονιτρικό βουταδιενικό στύρενιο, πολυανθρακικό και ανοξείδιο χάλυβα. Η συσκευή εισπνοών περιέχει μία κυψέλη από φύλλο αλουμινίου των 7 ή των 30 δόσεων. Συσκευές εισπνοών των 7 και 30 δόσεων. Πολυουρεθάνια των 3 συσκευών εισπνοών x 30 δόσεις. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες. **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης:** Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ: GlaxoSmithKline (Ireland) Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Ιρλανδία.

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:

EU/1/14/922/001, EU/1/14/922/002, EU/1/14/922/003.

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ: Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 28 Απριλίου 2014.

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 11 Ιανουαρίου 2019.

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΦΥΚΙΜΕΝΟΥ: 09/11/2022

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

GR-INC-3-01-2023

Τοπικός Αντιπρόσωπος

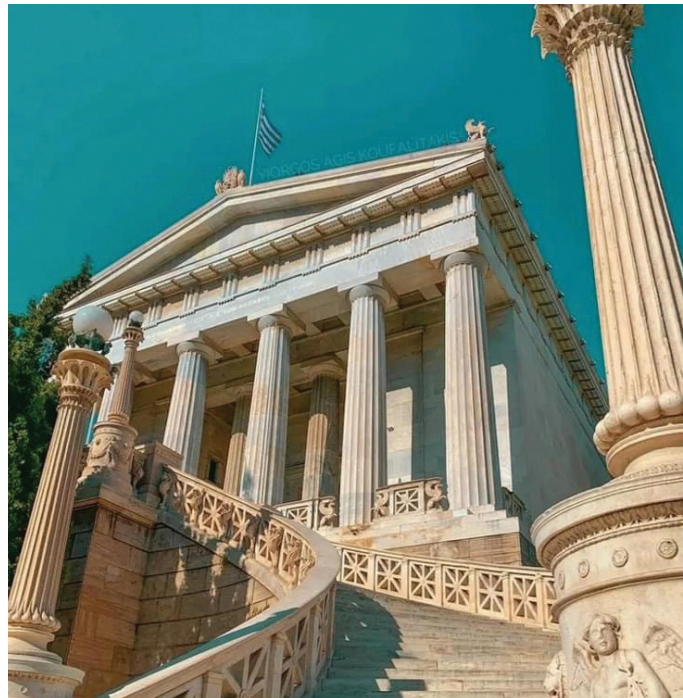
GlaxoSmithKline

Τα εμπορικά σήματα ανήκουν ή έχουν παραχωρηθεί στον Όμιλο Εταιρειών GSK.
© 2023 Όμιλος εταιρειών GSK ή δικαιούχος του Ομίλου GSK.

Menarini Hellas A.E.

Πάτμου 16-18, 151 23 Μαρούσι, Αττική
Τ: 210 8316111, F: 210 8317343
www.menarini.gr

Προσεχή Ιατρικά Συνέδρια, Επιστημονικές Ιατρικές Εκδηλώσεις στην Ελλάδα και το Εξωτερικό. Ανακοινώσεις Ιατρικών Εταιρειών

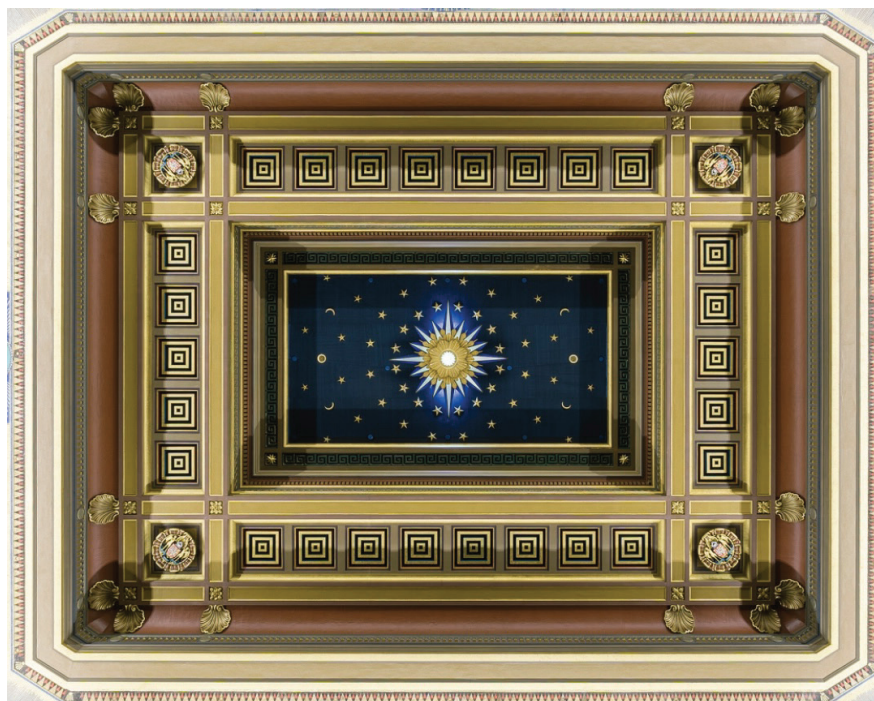


22ο Πανελλήνιο Διαβητολογικό Συνέδριο 27-30 Μαρτίου 2024

Divani Caravel, Αθήνα, Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία

- **Περιεχειρητική Φροντίδα στη Μαιευτική και Γυναικολογία, 16-17 Φεβρουαρίου 2024**, Crowne Plaza Hotel , Αθήνα, Ελληνική Εταιρεία Περιγεννητικής Ιατρικής & Α΄ Μαιευτική & Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών
- **Καρκίνος & Τρίτη Ηλικία Σύγχρονες πρακτικές & καινοτομίες, 17 Φεβρουαρίου 2024**, Royal Olympic, Αθήνα, Ελληνική Εταιρεία Γηριατρικής Ογκολογίας .
- **Πανελλήνιο Συνέδριο Σύγχρονα Θέματα Ογκολογίας, 7-9 Μαρτίου 2024**, Makedonia Palace , Θεσσαλονίκη, Εταιρεία Ιατροβιολογικής Έρευνας του Καρκίνου ,Τμήμα Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας Γ.Ν.Α. ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ , Ογκολογική Κλινική Π.Γ.Ν. Αλεξανδρουπόλεως
- **Αιχμές στη Παθολογία, 29-30 Μαρτίου 2024**, Crowne Plaza , Αθήνα, Ελληνική Εταιρεία Δεικτών Καρκίνου & Στοχευμένης Θεραπείας, Β΄ Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική και Ομώνυμο Εργαστήριο Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α. Γ.Ν.Α. Ιπποκράτειο
- **Θεραπείες από το μέλλον στην Αιματολογία του σήμερα, 12-13 Απριλίου 2024**, Crowne Plaza , Αθήνα, Ελληνική Εταιρεία Μοριακής Έρευνας Καρκίνου, Αιματολογική Κλινική και Μ.Μ.Μ.Ο.Γ.Ν.Α. Αθηνών Λαϊκό
- **22ο Πανελλήνιο Ηπατολογικό Συνεδριο, 24-27 Απριλίου 2024**, Αίθουσα Θεάτρου Ακτή Ενώσεως, Χανιά, Εταιρεία Μελέτης Ήπατος

- **Σακχαρώδης Διαβήτης: Από τη θεωρητική γνώση στη κλινική εφαρμογή των σύγχρονων Κατευθυντήριων Οδηγιών, 26-27 Απριλίου 2024**, Ramada Plaza , Αλεξανδρούπολη, Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία
- **Πανελλήνιο Συνέδριο Τα Νέα Φάρμακα στην Ογκολογία. Από την έρευνα στη πράξη, 16-18 Μαΐου 2024**, Elite Hotel , Καλαμάτα, Εταιρεία Μελέτης Νέων Φαρμάκων στην Ογκολογία Β΄ Παθολογική Ογκολογική Κλινική Γ.Α.Ο.Ν.Α. Ο Άγιος Σάββας
- **27ο Πανελλήνιο Συνέδριο Λιπιδιολογίας Αθηροσκλήρωσης & Αγγειακής Νόσου, 13-16 Ιουνίου 2024**, Filoxeneia Hotel , Καλαμάτα, Ελληνική Εταιρεία Λιπιδιολογίας Αθηροσκλήρωσης και Αγγειακής Νόσου
- **16ο Πανελλήνιο Συνέδριο Μαιευτικής & Γυναικολογίας, 13-16 Ιουνίου 2024**, Hotel Du Lac Ιωάννινα , Ελληνική Μαιευτική & Γυναικολογική Εταιρεία
- **29ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ρευματολογίας, 5-8 Δεκεμβρίου 2024**, Grand Hyatt Athens , Αθήνα
- Ελληνική Ρευματολογική Εταιρεία



Ανακοίνωση

Για τη προβολή του Επιστημονικού τους έργου και την ενημέρωση των Συναδέλφων Ιατρών, όσοι επιθυμούν μπορούν να αποστέλλουν προς δημοσίευση στο Περιοδικό "HJM - Hellenic Journal of Medicine - Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση", δημοσιεύσεις και ανακοινώσεις (Abstracts) οι οποίες έχουν ανακοινωθεί ή έχουν γίνει αποδεκτές σε Ελληνικά ή Διεθνή Ιατρικά Συνέδρια.

e-mail υποβολής: medicine@vegacom.gr

Τηλέφωνα επικοινωνίας: 210 8980461 - 697 2090020