

ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ-ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΣ 2011 ΤΟΜΟΣ 99 ΤΕΥΧΟΣ 1-2

ιατρική

ΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ



Β-Αναστολείς και στυτική δυσλειτουργία
Προβιοτικά
Εμβολιασμοί ενηλίκων
Παράγοντες κινδύνου ΣΔ2
Αξιολόγηση παιδιών με ορθοπρωκτικές ανωμαλίες
Το θεραπευτικό ηλεκτρικό ψάρι των αρχαίων
Ψυχιατρικό νοσοκομείο Θεσσαλονίκης

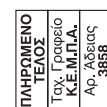
β-Blockers and erectile dysfunction
Probiotics
Adult immunization schedule
Risk factors of type 2 diabetes
Evaluation of children with anorectal anomalies
Therapeutic electrical fish
Thessaloniki's psychiatric hospital



iatriki

PUBLISHED MONTHLY BY THE SOCIETY FOR MEDICAL STUDIES

JANUARY-FEBRUARY 2011 VOLUME 99 No 1-2



ΕΝΤΥΠΟ ΚΛΕΙΣΤΟ ΑΡ. ΑΔΕΙΑΣ 1816 ΚΕΜΠΑ
 Κωδικός 4142

ΒΗΤΑ ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΕΚΔΟΣΕΙΣ

Κατεχάκη & Αδριαναίου 3 - 115 25 ΑΘΗΝΑ

ΙΑΤΡΙΚΗ

ΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ
ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ



iatriki

PUBLISHED MONTHLY BY THE
SOCIETY FOR MEDICAL STUDIES

ΙΔΙΟΚΤΗΣΙΑ, ΣΥΝΤΑΞΗ

ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

Σεβαστουπόλεως 76, 115 26 Αθήνα

Τηλ. (210) 69 82 950 – 69 94 258

FAX: (210) 69 94 258

e-mail: eis-iatriki@otenet.gr

www.etaireia-iatrikon-spoudon.org.gr

ΕΚΔΟΤΗΣ-ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ

Ιωάννης Καραϊτιανός

ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ ΕΚΔΟΣΗΣ

Διαφημίσεις

Εγγραφές συνδρομητών-Επταγές:

BETA Ιατρικές Εκδόσεις
ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ ΕΠΕ

ΑΔΡΙΑΝΕΙΟΥ 3 & ΚΑΤΕΧΑΚΗ
115 25 ΑΘΗΝΑ (Ν. ΨΥΧΙΚΟ)

☎ 210-67 14 371 – 67 14 340

FAX: 210-67 15 015

E-mail: BetaMedArts@hol.gr

E-shop: www.betamedarts.gr

EN ISO 9001:2000

Υπεύθυνος τυπογραφείου

Α. Βασιλάκου

Αδριανείου 3 – 115 25 Αθήνα

Τηλ. (210) 67 14 340

Εργασίες

Επιστημονική αλληλογραφία

Συνδρομές μελών

ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

Συνδρομή μελών 60 €

ΕΤΗΣΙΕΣ ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ 2010

(περιλαμβανομένου Φ.Π.Α. 5,5%)

Γιατροί 60 €

Φοιτητές 40 €

Εταιρείες-Οργανισμοί-Βιβλιοθήκες 130 €

Ευρωπαϊκή Ένωση 90 €

Λοιπές Χώρες 120 €

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ

Πρόεδρος

Ι. Καραϊτιανός

Αντιπρόεδρος

Κ. Τσαμακίδης

Γενικός Γραμματέας

Δ. Δημητρουλόπουλος

Αν. Γενικός Γραμματέας

Κ. Μαυραντώνης

Ταμίας

Ι. Κώστογλου-Αθανασίου

Μέλη

Χρ. Καλαντζής

Π. Κληριδής

Ε. Μαραγκουδάκης

Χ. Πανόπουλος

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Διευθύντρια Σύνταξης

Α. Πεφάνης

Αν. Διευθύντρια Σύνταξης

Ντ. Τηνιακού

Μέλη

Α. Αδαμόπουλος

Π. Αθανασίου

Α. Αλεξπούλου

Γ. Ανδρούτσος

Π. Καλοχαϊρέτης

Α. Καραϊτιανού-Βελονάκη

Ι. Καραϊτιανός

Α. Καραφουλίδου

Α. Κυρούδη-Βούλγαρη

Χ. Κώσταλος

Η. Μυγδάλης

Ν. Παπαντωνίου

Θ. Πέππας

Λ. Ραλλιδής

Γ. Σακοράφας

Κ. Συρίγος

Π. Τζαρδής

EDITED BY THE

SOCIETY FOR MEDICAL STUDIES

76, Sevastoupoleos str,

GR-115 26 Athens, Greece

Tel. +30210-69 82 950 – 69 94 258

FAX: +30210-69 94 258

e-mail: eis-iatriki@otenet.gr

PUBLISHER-DIRECTOR

Ι. Καραϊτιανός

EDITING

Subscription and
Advertising Enquiries:

BETA Medical Publishers Ltd

3, ADRIANIΟΥ STR.

GR-115 25 ATHENS - GREECE

☎ +30210-67 14 371 – 67 14 340

FAX: +30210-67 15 015

E-mail: BetaMedArts@hol.gr

E-shop: www.betamedarts.gr

EN ISO 9001:2000

Printing supervision

A. Vassilakou

3, Adrianiou str. – GR-115 25 Athens

Tel. +30210-67 14 340

Papers' submission

Scientific correspondence

Fees payment

SOCIETY FOR MEDICAL STUDIES

Members' subscription 60 €

2010 ANNUAL SUBSCRIPTION

(VAT 5,5% included)

Greece

Personal edition 60 €

Student edition 40 €

Library edition 130 €

European Union 90 €

Other Countries 120 €

ADVISORY BOARD

President

Ι. Karaitianos

Vice President

Κ. Tsamakidis

Secretary General

Δ. Dimitropoulos

Dep. Secretary General

Κ. Mavrandonis

Treasurer

Ι. Kostoglou-Athanassiou

Members

Chr. Kalantzis

P. Kliridis

E. Maragoudakis

Ch. Panopoulos

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief

Α. Pefanis

Dep. Editor in Chief

Δ. Tiniakos

Members

Α. Adamopoulos

Α. Alexopoulou

Γ. Androutsos

Π. Athanassiou

Π. Kaloheretis

Α. Karaitianou-Velonaki

Ι. Karaitianos

Α. Karafoulidou

Α. Kiroudi-Voulgari

Ch. Kostalos

Η. Migdalis

Ν. Papantoniou

Th. Peppas

Λ. Rallidis

Γ. Sakorafas

Κ. Syrigos

Π. Tzardis

Περιοχόμενα

Ανασκοπήσεις

- β-Αναστολείς και στυτική δυσλειτουργία: Αλήθεια ή προκατάληψη;** *Μιχαηλίδη Μ, Κληρίδης Π, Νικολαΐδης Κ* 15
- Τα προβιοτικά στην κλινική πράξη.** *Κοτζάμπασση Κ, Καζαμιάς Π* 21
- Εμβολιασμοί ενηλίκων.** *Πεφάνης Α* 42
- Παράγοντας κινδύνου του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Τι νεότερο;** *Ματτέ Μ, Βελονάκης ΕΓ* 49

Ερευνητική εργασία

- Αξιολόγηση παιδιών με ορθοπρωκτικές ανωμαλίες 10 χρόνια μετά τη χειρουργική αποκατάσταση με οπίσθια οβελιαία ορθοπρωκτοπλαστική (PSARP), σύμφωνα με την κατηγοριοποίηση κατά Kricenbeck.** *Σκόνδρας Ι, Πουπάλου Α, Αχιλλέως Ο, Ζέρβα Ο, Βαρδουλάκη Ε, Πασσαλίδης Α* 60

Ιστορία της Ιατρικής

- Η «Νάρκη»: Το θεραπευτικό ηλεκτρικό ψάρι των αρχαίων ιατρών.** *Τσουκαλάς Γρ, Τσουκαλάς Ι* 65

Γενικό θέμα

- Ψυχιατρικό νοσοκομείο Θεσσαλονίκης. Από το χθες στο σήμερα.** *Δημητριάδης Π, Δημητριάδου Α, Τσουκαλάς Γρ, Ψυλλάκη Χ* 69
- Ευχαριστίες προς τους κριτές 73
- Τα μέλη της Εταιρείας Ιατρικών Σπουδών 74
- Οδηγίες για τους συγγραφείς 79

Contents

Reviews

- b-Blockers and erectile dysfunction: Truth or prejudice?** *Michaelides M, Kliridis P, Nikolaidis K* 15
- Probiotics in clinical practice.** *Kotzampassi K, Kazamias P* 21
- Adult immunization schedule.** *Pefanis A* 42
- Risk factors of type 2 diabetes mellitus. What's new?** *Matte M, Velonakis EG* 49

Original paper

- Evaluation of children with anorectal anomalies, 10 years after surgical reconstruction by posterior sagittal anorectoplasty (PSARP), assessed according to Kricenbeck's classification.** *Skondras I, Poupalou A, Achilleos O, Zerva O, Vardoulaki E, Passalidis A* 60

History of Medicine

- Torpedo fish: The ancient medicinal electrical device.** *Tsoucalas Gr, Tsoucalas I* 65

General article

- Thessaloniki's Psychiatric hospital. From past to present.** *Dimitriadis P, Dimitriadou A, Tsoucalas Gr, Psilaki Ch* 69
- Acknowledgements to the referees 73
- Members of the Society for Medical Studies 74
- Instructions to authors 79

Ιατρική 2011, 99(1-2):15-20

β-Αναστολείς και στυτική δυσλειτουργία Αλήθεια ή προκατάληψη;

M. Μιχαηλίδη, Π. Κληρίδης, Κ. Νικολαΐδης

Καρδιολογικό Τμήμα, ΑΟΝΑ «Ο Άγιος Σάββας»,
Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Ένα από τα ιατρικά προβλήματα που σχετίζονται με τη θεραπεία των καρδιαγγειακών νοσημάτων είναι η στυτική δυσλειτουργία. Πέρα από την άμεση σύνδεσή του με εκλυτικά παθογενή και ψυχογενή αίτια, ο ρόλος των β-αναστολέων είχε κριθεί στη συνείδηση ασθενών και θεραπόντων ως καθοριστικός για την πρόκληση του προβλήματος. Το παρόν άρθρο φιλοδοξεί, βάσει της τελευταίας βιβλιογραφίας, να τροποποιήσει τη θέση αυτή, και να αποδείξει ότι η στυτική δυσλειτουργία δεν δημιουργείται από τη χρήση του φαρμάκου αλλά ουσιαστικά από τη φύση και πιο συγκεκριμένα από το ενδοθηλιακό υπόστρωμα των πολυπαραγοντικών καρδιαγγειακών νοσημάτων.

Λέξεις ευρετηρίου Στυτική δυσλειτουργία, β-αναστολείς, καρδιαγγειακή νόσος, δυσλειτουργικό ενδοθήλιο.

1. Εισαγωγή

Η στυτική δυσλειτουργία, τα τελευταία 20 έτη, αποτελεί ένα από τα προβλήματα που έχει να αντιμετωπίσει γενικά ο κλινικός ιατρός και ειδικότερα ο καρδιολόγος. Το θέμα φαίνεται να αποκτά μεγαλύτερες ακόμα διαστάσεις, αν σε αυτό προσθέσουμε τους ασθενείς που, σε άγνωστο ακόμα ποσοστό, δεν καταθέτουν το πρόβλημά τους και αυτούς που προάγγελος της καρδιαγγειακής νόσου είναι ενδεχόμενα αυτή καθαυτή η στυτική δυσλειτουργία. Υπάρχουν τρία κομβικά σημεία: καρδιαγγειακό νόσημα, β-αναστολέας, στυτική

Αλληλογραφία: M. Μιχαηλίδη, Αχαΐας 4, 115 23 Αμπελόκηποι, Αθήνα
e-mail: mamihail@yahoo.gr

Iatriki 2011, 99(1-2):15-20

b-Blockers and erectile dysfunction Truth or prejudice?

M. Michaelides, P. Kliridis, K. Nikolaides

Department of Cardiology, AONA "Agios Savvas",
General Hospital of Athens, Athens, Greece

ABSTRACT Erectile dysfunction represents one of the medical problems in the treatment of cardiovascular diseases. Apart from the direct connection with eliciting pathogenic and psychogenic causes, the role of b-blockers was considered in the eyes of patients and medical consultants as crucial to the generation of the erectile dysfunction. This article is based on the latest scientific literature, and aims to modify this position, and to demonstrate that the erectile dysfunction is not created by this specific group of medicines, but essentially from the nature of the underlying disease, and more specifically, from the disorders of the endothelium, as common elements of most of the cardiovascular diseases.

Key words Erectile dysfunction, b-blockers, cardiovascular disease, dysfunctional endothelium.

δυσλειτουργία. Η σύνδεση ανάμεσά τους βάσει όλων των τελευταίων μελετών αποενοχοποιεί τους β-αναστολείς και μετατοπίζει το πρόβλημα στις δύο νόσους και στη μεταξύ τους αλληλοεξάρτηση.

2. Ορισμός της στυτικής δυσλειτουργίας

Στυτική δυσλειτουργία ορίζεται η ανικανότητα επίτευξης και διατήρησης της στύσης, με στόχο την ικανοποιητική σεξουαλική δραστηριότητα, απουσία δυσλειτουργίας εκσπερμάτωσης. Ό όρος στυτική δυσλειτουργία είναι προτιμότερος

Corresponding author: M. Michaelides, Achaïas 4 street, GR-115 23 Ampelokipi, Athens, Greece
e-mail: mamihail@yahoo.gr

αντί του συνηθέστερα χρησιμοποιούμενου ανικανότητα. Δεν έχουν ακόμα οριοθετηθεί στον προαναφερθέντα ορισμό από τις Εταιρείες Ουρολογίας τα κριτήρια διάρκειας, ωστόσο φαίνεται ότι περίοδος 3 μηνών είναι το ελάχιστο χρονικό διάστημα, πέρα από το οποίο ο ασθενής και ο θεράπων πρέπει να ενασχοληθούν με το πρόβλημα.⁷⁻²

3. Φυσιοπαθολογία της στυτικής λειτουργίας

Η συσχέτιση των αιτιών του προβλήματος με τη νόσο μπορεί να γίνει κατανοητή εάν αρχικά προσεγγίσουμε στενά τη φυσιοπαθολογία της νόσου. Η στυτική λειτουργία είναι ένα σύνθετο φαινόμενο στο οποίο υπεισέρχονται ψυχογενείς, ορμονικοί, αγγειακοί και τοπικοί ανατομικοί παράγοντες. Η σπινθηρογραφική μελέτη με εκπομπή ποζιτρονίων (PET)³ αναδεικνύει ότι η σεξουαλική εκκίνηση της στύσης γεννάται σε υψηλά φλοιώδη κέντρα, τα οποία ενεργοποιούν τους διάμεσους προοπτικούς και παρακοιλιακούς πυρήνες του υποθαλάμου. Η ενεργοποίηση αυτή κατέρχεται μέσω ενός σύνθετου συμπλέγματος νευρώνων, εμπλέκει το παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα και ενεργοποιεί τα παρασυμπαθητικά γάγγλια της ιερολαγονίου χώρας (S2-S4). Από τα μέχρι τώρα δεδομένα οι βασικοί μηχανισμοί είναι δύο: Ο πρώτος είναι ο αντανακλαστικός μηχανισμός διά απτικής επαφής που δεν εμπλέκει ανώτερα κέντρα. Ο δεύτερος, αντίθετα, είναι ψυχογενής μηχανισμός που χρησιμοποιεί περιφερικά κέντρα και τα κατώτερα σημεία του νωτιαίου μυελού και καταλήγει στο μεταιχμιακό σύστημα του εγκεφάλου. Και στις δύο περιπτώσεις, ακέραιο σύστημα νευρώνων είναι απαραίτητη προϋπόθεση για μια επιτυχή και διαρκή στύση. Η διέγερση του νευρικού συστήματος καθορίζει την απελευθέρωση του NO (μονοξειδίου του αζώτου), το οποίο προκαλεί τη χάλαση των λείων μυών των σφραγγιδών σωμάτων του πέους με επακόλουθη στύση. Επιπλέον, υψηλά επίπεδα τεστοστερόνης και η ακέραιη υποφυσιακή λειτουργία συνεπικουρούν σε μια φυσιολογική στυτική λειτουργία. Εύκολα, με βάση τα παραπάνω, μπορεί να γίνει κατανοητό ότι οποιοδήποτε κώλυμα σε αυτή την αλυσίδα μπορεί να προκαλέσει δυσλειτουργία. Νοσήματα (αγγειακής αιτιολογίας, σκλήρυνση κατά πλάκας,

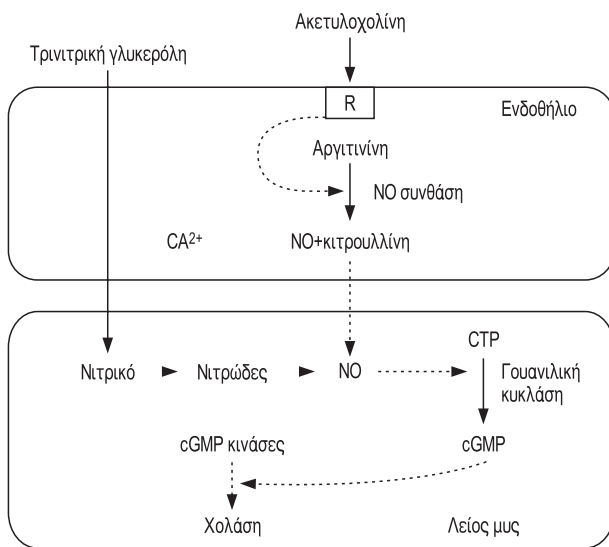
νόσος του Parkinson, τραυματισμοί του νωτιαίου μυελού) του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ), μπορεί να καταλήξουν σε νευρογενή δυσλειτουργία. Νοσήματα όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η περιφερική αγγειοπάθεια και τα κακοήγη νεοπλασμάτα (προστάτη, ουροδόχου κύστεως, παχέος εντέρου) οδηγούν σε στυτική δυσλειτουργία λόγω νευροαγγειακών διαταραχών, ενώ οι τραυματισμοί του περινέου καθώς και η νόσος του Peyronie εμπλέκουν μεταξύ τους ανατομικά, νευρογενή και αγγειακά στοιχεία. Τέλος ορμονικές διαταραχές, όπως ο πρωτοπαθής και ο δευτεροπαθής υποαλδοστερονισμός καθώς και φάρμακα, με μηχανισμούς που δεν έχουν πλήρως αποσαφηνιστεί, συνεπικουρούν στην εμφάνιση στυτικών προβλημάτων.

Κοινός αποδέκτης όλων των προαναφερθέντων νοσημάτων φαίνεται να είναι το ενδοθήλιο, το οποίο προκύπτει δυσλειτουργικό. Αρκεί να αναλογιστεί κανείς ότι το μονοξειδίο του αζώτου (NO), το οποίο απελευθερώνεται από τη δράση της ακετυλοχολίνης, διεγείρει το ένζυμο γουανιλική κυκλάση προς σχηματισμό, στο επίπεδο των λείων μυϊκών κυττάρων, της κυκλικής διφωσφορικής γουανοσίνης. Το ένζυμο αυτό, με ενεργοποίηση κινασών, προκαλεί τη χάλαση των λείων μυϊκών κυττάρων και καθορίζει την τοπική αρτηριοδιαστολή και την ταυτόχρονη φλεβοσύσπαση, δίνοντας έτσι το εναρκτήριο λάκτισμα της στύσης⁴⁻⁷ (εικ. 1).

4. Οι β-αναστολείς

Κοινό χαρακτηριστικό αυτών των φαρμάκων είναι ο αποκλεισμός των β-αδρενεργικών υποδοχέων στην καρδιά, τα περιφερικά αγγεία, τους βρόγχους, το πάγκρεας και το ήπαρ. Πολλά από τα φάρμακα αυτής της κατηγορίας είναι μικτοί, τόσο β1 (κυρίως εντοπισμένοι στον καρδιακό ιστό) όσο β2 (βρογχοί) αναστολείς.

Ο β1 αποκλεισμός προκαλεί αρνητική χρονότροπη (βραδυκαρδία), δρομότροπη (κολποκοιλιακό αποκλεισμό), ινότροπη και βαθμότροπη (αναστολή έκτοπων ρυθμών) δράση, ενώ ο β2 αποκλεισμός προκαλεί βρογχόσπασμο. Σχεδόν αμιγείς β1-αναστολείς, (καρδιοεκλεκτικοί) είναι κυρίως η ατενολόλη, η μπισοπρολόλη, η μετο-



Εικόνα 1. Παθοφυσιολογία της στύσης σε ενδοθηλιακό επίπεδο. Από: Παρανυχιάκη Γ, Μπουρδούμη Α. Φυσιολογία της στύσης, στοιχεία φυσιολογικής στυτικής λειτουργίας, ανάλυση νεότερων δεδομένων. *Inf Urol* 2005, 40:33–38 (Βασισμένο σε άρθρο του Burnett A. Nitric Oxide Regulation of Penile Erection: Biology and Therapeutic Implications. *J Androl* 2002, 23:20–24)

προλόλη και η βηταξολόλη, αν και σε μεγάλες δόσεις προκαλούν και β2 αποκλεισμό. Ορισμένοι αναστολείς έχουν συγχρόνως ενδογενή συμπαθομιμητική δράση, που σημαίνει ότι έχουν την ικανότητα να διεγείρουν καθώς και να αποκλείουν τους αδρενεργικούς υποδοχείς. Αντιπρόσωποι αυτής της ομάδας είναι η οξπρενολόλη, η πινδοδόλη και η βοπινδοδόλη. Η σελιπροδόλη είναι εκλεκτικός β1-αναστολέας με ενδογενή συμπαθομιμητική δράση. Αυτή η κατηγορία αναστολέων ενδείκνυται κυρίως για τη θεραπευτική αγωγή της υπέρτασης και γενικώς όπου χρειάζονται β-αναστολείς, μπορεί όμως να εμφανίσουν ανεπιθύμητες ενέργειες όπως παροξυσμό ασθματικής βρογχίτιδας σε ασθενείς με προδιάθεση σε αυτή, ή έντονη βραδυκαρδία.

Ένα άλλο κριτήριο διαχωρισμού των β-αναστολέων είναι η υδρόφιλη ή λιπόφιλη φύση τους. Η ατενολόλη, η ναδοδόλη και η σοταλόλη είναι οι πλέον υδατοδιαλυτοί. Αυτοί οι β-αναστολείς δε διέρχονται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, έτσι προκαλούν λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες στο ΚΝΣ, όπως διαταραχές ύπνου και εφιάλτες. Επίσης απεκκρίνονται από τους νεφρούς και, κα-

τά συνέπεια, η δόση τους πρέπει να ελαττώνεται στη νεφρική ανεπάρκεια.⁸

Γενικώς οι β-αναστολείς γίνονται καλά ανεκτοί, μπορούν όμως να επιτείνουν σε επικίνδυνο βαθμό την οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, τον κολποκοιλιακό αποκλεισμό και το βρογχικό άσθμα. Σε χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια αντίθετα, με ενδεικτική την καρβεδιλόλη, μπορούν να δοκιμαστούν οι έχοντες ενδογενή συμπαθητικομιμητική δράση.^{9–13} Οι ίδιοι, καθώς και η ομάδα των καρδιοεκλεκτικών β-αναστολέων, μπορούν να δοκιμασθούν με προσοχή σε βρογχικό άσθμα (αν είναι απολύτως απαραίτητοι) με αποφυγή τους στα περιστατικά ασθματικής βρογχίτιδας. Έχει επίσης παρατηρηθεί ότι η απότομη διακοπή τους σε στεφανιαία νόσο ενδέχεται να προκαλέσει επιδείνωση των συμπτωμάτων.¹⁴ Η χορήγηση β-αναστολέων σε φαιοχρωμοκύτωμα χωρίς τη σύγχρονη χορήγηση ενός α-αναστολέα, μπορεί να προκαλέσει επικίνδυνες υπερτασικές κρίσεις. Αξίζει επίσης να επισημάνουμε ότι η χορήγηση β-αναστολέων χωρίς αγγειοδιασταλτική ιδιότητα, ή ενδογενή συμπαθητικομιμητική δράση, μπορεί να συνοδεύονται από αίσθημα κόπωσης, ψυχρότητα στα άκρα. Επομένως, πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε άτομα με συμπτώματα συμβατά με περιφερική αγγειοπάθεια.

5. Συσχέτιση β-αναστολέων και στυτικής δυσλειτουργίας

Υπήρχε η ευρέως διαδεδομένη αντίληψη, τόσο μεταξύ των ασθενών όσο και μεταξύ των ιατρών, ότι η στυτική δυσλειτουργία είναι συχνό αρνητικό επακόλουθο της χρήσης των β-αναστολέων. Στην πραγματικότητα, όμως, μετά από ένα οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, η σεξουαλική δραστηριότητα μειώνεται κατά 22–75% λόγω συνδυασμού φυσιολογικών και ψυχολογικών παραγόντων.¹⁵

Οι παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο (ηλικία, αρτηριακή υπέρταση, υπερχοληστερολαιμία, κάπνισμα και διαβήτης) είναι κοινοί με εκείνους της στυτικής δυσλειτουργίας. Αυτό από μόνο του φαίνεται να αποκτά ιδιαίτερη σημασία, εάν σκεφτούμε τι είναι εκείνο που συνδέει τους παραπάνω παράγοντες κινδύνου με τη στυτική δυσλειτουργία.¹⁶

Φαίνεται ότι το κακώς λειτουργόν ενδοθήλιο μπορεί τελικά να είναι το αίτιο αλλά και το αιτιότο όλων των ως άνω νοσηροτήτων (εικ. 2). Θα μπορούσε η αντιμετώπιση των παραγόντων που καταλήγουν σε ένα δυσλειτουργικό ενδοθήλιο, όπως η διακοπή του καπνίσματος, η διόρθωση της αρτηριακής υπέρτασης και του γλυκαιμικού προφίλ, με άλλα λόγια η αντιμετώπιση της αθηρωμάτωσης, να βελτιώσει και τη σεξουαλική δραστηριότητα;

Από τις τελευταίες μελέτες, οι β-αναστολείς δε φαίνεται να συσχετίζονται περισσότερο, συγκριτικά με οποιαδήποτε τάξη αντιυπερτασικών, με την εκδήλωση προβλημάτων στύσης. Σε μια μελέτη υπερτασικών ασθενών η επίπτωση αναφερόμενης σεξουαλικής δυσλειτουργίας σε ασθενείς που ελάμβαναν ακετοβουλόλη, αμλοδιπίνη και εναλαπρίλη, ήταν παρόμοια με αυτή στην ομάδα placebo.¹⁷ Σε μία νεότερη μελέτη η οποία περιέλαβε 2337 άνδρες, οι οποίοι χωρίστηκαν σε υποομάδες και για περίοδο 5 ετών έλαβαν αγωγή με αντιυπερτασικά, όπως εκλεκτικούς και μη εκλεκτικούς β-αναστολείς, αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου και του υποδοχέα του μετατρεπτικού ενζύμου, διουρητικά, νιτρώδη, ανταγωνιστές ασβεστίου καθώς και με στατίνες. Συσχέτιση με στυτική λειτουργία δεν παρατηρήθηκε στις υποομάδες που ελάμβαναν εκλεκτικούς β-αναστολείς, αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου, νιτρώδη και στατίνες. Οι υπόλοιπες υποομάδες εμφάνισαν φαινόμενα του είδους με περισσότερη επιβάρυνση στην υποομάδα των μη εκλεκτικών β-αναστολέων και των διουρητικών



Εικόνα 2. Κοινói παθοφυσιολογικοί παράγοντες αθηρωμάτωσης και στυτικής δυσλειτουργίας καταλήγουν σε δυσλειτουργικό ενδοθήλιο¹⁵

χωρίς όμως να παρατηρηθούν στατιστικά σημαντικές διαφορές.¹⁸

Οι περισσότερες πολυκεντρικές μελέτες, εδώ και έτη, φαίνεται να απαλλάσσουν ακόμα περισσότερο τους β-αναστολείς από την υπαιτιότητα της στυτικής δυσλειτουργίας. Σε μία ανάλυση έξι διπλών τυφλών προοπτικών μελετών (n=1251) με έκθεση σε ποικίλη αντιυπερτασική αγωγή, διάρκειας 6–14 εβδομάδων, ο επιπολασμός της νόσου ήταν 2,1% στους ασθενείς υπό placebo, 3% στους ασθενείς υπό βισοπρολόλη/υδροχλωροθειαζείδη, 1,8% υπό βισοπρολόλη, 2,9% υπό εναλαπρίλη, 3,9% υπό αμλοδιπίνη και 1,5% υπό υδροχλωροθειαζίδη.¹⁹

Οι ασθενείς μπορεί να ενοχοποιούν την αγωγή επηρεασμένοι από το φαινόμενο placebo και την αγχώδη συνδρομή. Σύμφωνα με μία μελέτη, σε σύνολο 96 ανδρών υπό ατενολόλη, στυτική δυσλειτουργία παρατηρήθηκε κυρίως στην ομάδα που γνώριζε το φάρμακο και μια τέτοια πιθανή ανεπιθύμητη ενέργειά του.²⁰

Οι παραπάνω μελέτες φαίνεται ότι απενοχοποιούν αρκετά τους β-αναστολείς από την πρόκληση του προβλήματος. Ενδεικτικό είναι ότι τα τελευταία έτη το σύνολο των βιβλιογραφικών αναφορών ενισχύει την αντίθετη άποψη. Οι Brixius et al²¹ απέδειξαν ότι η δυσλειτουργία της στύσης στην ομάδα των υπερτασικών ασθενών, εμφάνισε σαφή βελτίωση με την ταυτόχρονη βελτίωση και της αρτηριακής υπέρτασης, όταν τους χορηγήθηκε νεμπιβολόλη έναντι ενός λιγότερο εκλεκτικού β-αναστολέα, όπως η μετοπρολόλη. Η παραπάνω παρατήρηση ενισχύεται και από τη σαφώς βελτιωμένη λειτουργία των σηραγγωδών σωμάτων σε πειραματόζωα (επίμυες), όταν στην τροφή τους προστέθηκε νεμπιβολόλη αντί μετοπρολόλη. Στην πρώτη κατηγορία παρατηρήθηκε με εργαστηριακές παραμέτρους, χαρακτηριστική μείωση του ποσοστού των ελευθέρων ριζών στο αθηρωματικό ενδοθήλιο.²²

Το θέμα μάλιστα αντιμετωπίστηκε και από την αντίθετη σκοπιά, όταν η μελέτη EPIFARM έδειξε ότι οι ασθενείς που έλαβαν αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης για τη στυτική δυσλειτουργία, είχαν προδιαθεσικούς παράγοντες αθηρωμάτωσης που δεν γνώριζαν ή δεν αντιμετώπιζαν επιτυχώς.²³

Οι Βλαχόπουλος και συν,²⁴ αφού συσχέτισαν καρδιαγγειακό νόσημα, ενδοθηλιακή και στυτική δυσλειτουργία, αναζήτησαν πιθανά οφέλη από τη χορήγηση των αναστολέων της φωσφοδιεστεράσης σε μη ουρολογικούς ασθενείς και τα συμπεράσματα ήταν ενθαρρυντικά και προς την κατεύθυνση αυτή. Τέλος, ως πιο ενδεικτικό όλων είναι ότι 7 μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες κατόπιν μετα-ανάλυσης αναδεικνύουν τη στυτική δυσλειτουργία ως πρώιμη ένδειξη καρδιαγγειακών νοσημάτων και πρόδρομο συστηματικής αθηρωματικής νόσου.²⁵

Σε αυτό ακριβώς το σημείο η όλη θεώρηση φαίνεται ότι απενοχοποιεί τους β-αναστολείς και συγκεκριμένα τη νεότερη κατηγορία αυτών με αγγειοδιασταλτική δράση. Ενισχύει και μια άλλη άποψη, ότι η αντιμετώπιση των δύο νοσολογικών οντοτήτων, αθηρωμάτωσης και στυτικής δυσλειτουργίας, καταλήγει σε κοινές θεραπευτικές οδούς. Γνωρίζουμε επίσημα ότι η χρήση των αναστολέων της 5 φωσφοδιεστεράσης (κιτρική σιλденаφιλη, ταλδαναφιλη και άλλα σκευάσματα της ίδιας κατηγορίας) βελτιώνει αισθητά όχι μόνο το ενδοθήλιο κατά τη σύσση αλλά και αποτελεί σημαντικό τρόπο αντιμετώπισης πολλών περιπτώσεων πνευμονικής υπέρτασης.²⁶ Ενδεικτικά,

υπάρχουν μελέτες^{27,28} οι οποίες αποδίδουν στην πλειοτροπική δράση των αναστολέων της φωσφοδιεστεράσης την πιθανή ιδιότητα να επιδρούν θεραπευτικά και στην καρδιακή ανεπάρκεια, στην ιδιοπαθή υπέρταση και στα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια.

6. Συμπεράσματα

Η στυτική δυσλειτουργία και η γενικευμένη αθηρωμάτωση έχουν ως κοινό παρανομαστή ένα άκρως φλεγμονώδες ενδοθήλιο. Το κοινό αυτό στοιχείο όχι μόνο απομακρύνει τους β-αναστολείς από τον ένοχο ρόλο της πρόκλησης στυτικής δυσλειτουργίας αλλά αντίθετα, χάρη στην πλειοτροπική δράση των φαρμάκων αυτών, μπορεί να υπάρξουν οφέλη σε αυτή την κατηγορία ασθενών, με βελτίωση αρχικά της αθηρωματικής νόσου και κατ' επέκταση της στυτικής δυσλειτουργίας. Με την ίδια λογική φαίνεται ότι στο μέλλον οι αναστολείς της 5-φωσφοδιεστεράσης μπορεί να παίξουν ευεργετικό ρόλο στους καρδιαγγειακούς ασθενείς ως προς το βασικό αγγειακό τους νόσημα. Αναμένεται με ενδιαφέρον, λοιπόν, η συνέχιση της έρευνας και προς αυτή την κατεύθυνση με νεότερες μελέτες.

Βιβλιογραφία

1. Lakin M. The evaluation and non surgical management of impotence. *Semin Nephrol* 1994, 14:544–550
2. Goldstein I. Male sexual circuitry. Working Group for the Study of Central Mechanisms in Erectile Dysfunction. *Sci Am* 2000, 283:70–75
3. Rosen RC, Cappelleri JC, Smith MD. Development and evaluation of an abridged 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF 5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 1999, 11:319–326
4. Hatzimouratidis K, Amar E, Eardley I et al. Guidelines on male sexual dysfunction: erectile dysfunction and premature ejaculation. *Eur Urol* 2010, 57:804–814
5. Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H. Oral sildenafil and the treatment of erectile dysfunction. *N Engl J Med* 1998, 338:1397–1404
6. Langtry HD, Markham A. Sildenafil: A review of its use in erectile dysfunction. *Drugs* 1999, 57:967–989
7. Gratzke C, Angulo J, Chitaley K et al. Anatomy, physiology, and pathophysiology of erectile dysfunction. *J Sex Med* 2010, 7:1316
8. Bakris G, Hart P, Ritz E. Beta blockers in the management of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2006, 70:1905–1913
9. Packer M, Coats AJ, Fowler MB et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001, 344:1651–1658
10. Remme WJ, McMurray JJ, Hobbs FD et al. Awareness and perception of heart failure among European cardiologists, internists, geriatricians, and primary care physicians. *Eur Heart J* 2008, 29:1739–1752
11. Ghali JK. Beta-blockers in selected heart failure populations. *Curr Heart Fail Rep* 2005, 2:100–110
12. Dickstein K, Vardas P, Auricchio A et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2010: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2010, 29:2388–2442
13. Fruhwald F, Sharpe C, Abraham G et al. Tolerability of beta-blockers in elderly patients with chronic heart failure: the COLA II study. *Eur J Heart Fail* 2006, 8:302–307

14. Simpson E, Beck C, Richard H et al. Drug prescriptions after acute myocardial infarction: dosage, compliance, and persistence. *Am Heart J* 2003, 145:438–444
15. Erdmann E. Safety and tolerability of beta-blockers: prejudices and reality. *Eur Heart J* 2009, 11:A21–A25
16. Jackson G, Boon N, Eardley I et al. Erectile dysfunction and coronary artery disease prediction: evidence-based guidance and consensus. *Int J Clin Pract* 2010, 64:848–857
17. Grimm RH Jr, Grandits GA, Prineas RJ et al. Long-term effects on sexual function of five antihypertensive drugs and nutritional hygienic treatment in hypertensive men and women. Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). *Hypertension* 1997, 29:8–14
18. Shiri R, Koskimaki J, Hakkinen A et al. Cardiovascular drug use and the incidence of erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2007, 19:208–212
19. Prisant LM, Weir MR, Frishman WH et al. Self reported sexual dysfunction in men and women treated with bisoprolol, hydrochlorothiazide, enalapril, amlodipine, placebo, or bisoprolol/hydrochlorothiazide. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 1999, 1:22–26
20. Silvestri A, Galetta P, Cerquetani E et al. Report of erectile dysfunction after therapy with beta-blockers is related to patient knowledge of side effects and is reversed by placebo. *Eur Heart J* 2003, 24:1928–1932
21. Brixius K, Middeke M, Lichenthal A. Nitric oxide, erectile dysfunction and beta-blocker treatment: Benefit of nebivolol versus metoprolol in hypertensive men. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007, 34:327–331
22. Wolf SC, Sauter G, Preyer M et al. Influence of nebivolol and metoprolol on inflammatory mediators in human coronary endothelial or smooth muscle cells. Effects on neo-intima formation after balloon denudation in carotid arteries of rats treated with nebivolol. *Cell Physiol Biochem* 2007, 19:129–136
23. Morales M, Ibáñez J, Machuca M et al. The EPiFARM study: an observational study in 574 community pharmacies in Spain characterizing patient profiles of men asking for erectile dysfunction medication. *J Sex Med* 2010, 7:3153–3160
24. Vlachopoulos C, Ioakeimidis N, Terentes-Printzios D et al. The triad: erectile dysfunction-endothelial dysfunction-cardiovascular disease. *Curr Pharm Des* 2008, 14:3700
25. DeBusk RF, Pepine CJ, Glasser DB. Efficacy and safety of sildenafil citrate in men with erectile dysfunction and stable coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2004, 93:147–153
26. Guo W, Liao C, Zou Y et al. Cardiovascular effects of phosphodiesterase type 5 inhibitors. *J Sex Med* 2009, 6:658–674
27. Vlachopoulos C, Terentes-Printzios D et al. PDE5 inhibitors in non-urolological conditions. *Curr Pharm Des* 2009, 15:3521–3539
28. Vlachopoulos C, Ioakeimidis N, Rokkas K et al. Cardiovascular effects of phosphodiesterase type 5 inhibitors. *J Sex Med* 2009, 6:658–674

Υποβλήθηκε 18.11.2010

Εγκρίθηκε 28.12.2010

Ιατρική 2011, 99(1-2):21-41

Iatriki 2011, 99(1-2):21-41

Τα προβιοτικά στην κλινική πράξη

Κ. Κοτζάμπαση,¹ Π. Καζαμίας

¹Α' Προπαιδευτική Χειρουργική Κλινική, ΑΠΘ, Νοσοκομείο «ΑΧΕΠΑ», Θεσσαλονίκη, ²Αναισθησιολογικό Τμήμα & ΜΕΘ, 424 Γενικό Στρατιωτικό Νοσοκομείο Εκπαίδευσης, Θεσσαλονίκη

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Υπάρχουν σήμερα ισχυρές ενδείξεις ότι τα προβιοτικά, όπως και τα πρεβιοτικά και ο συνδυασμός τους, τα συμβιοτικά, προκαλούν ευεργετικές μεταβολές στην εντερική χλωρίδα του ανθρώπου. Η γνώση αυτή πηγάζει από έναν τεράστιο αριθμό πειραματικών εργασιών που τεκμηριώνουν τα οφέλη τους, αλλά και από ένα όχι ευκαταφρόνητο αριθμό κλινικών μελετών που καταδεικνύουν τον θεραπευτικό και/ή τον προφυλακτικό ρόλο κάποιων στελεχών σε πολλές χρόνιες και οξείες καταστάσεις, όπως οι ιογενείς διάρροιες, η διάρροια από αντιβιοτικά, η διάρροια ταξιδιωτών και αυτή από *Clostridium difficile*, η γαστρίτιδα από *Helicobacter pylori*, οι φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου, το σύνδρομο του ευερέθιστου εντέρου, η κίρρωση του ήπατος και η πρόληψη του καρκίνου του παχέος εντέρου. Ακόμη, υπάρχουν αρκετές κλινικές μελέτες σε χειρουργικούς ασθενείς με διάφορες παθήσεις, όπως και σε πολυτραυματίες για την πρόληψη των λοιμώξεων και της σήψης. Αυτή η ανάλυση έχει σκοπό να αναδείξει τις πλέον σημαντικές κλινικές μελέτες με σκοπό να γίνει σαφής η μέχρι σήμερα γνώση για τη χρήση και τα οφέλη των προβιοτικών στην καθ' ημέρα κλινική πράξη. Αν και τα προβιοτικά προωθούνται ποικιλοτρόπως από τους ειδικούς στη διατροφή, χρειάζονται ακόμη και άλλες καλά σχεδιασμένες προοπτικές μελέτες με μεγάλους αριθμούς ασθενών, ώστε να καταδειχθεί επιστημονικά και να εδραιωθεί οριστικά ο προληπτικός και θεραπευτικός τους ρόλος σε κάθε νόσο ξεχωριστά.

Λέξεις ευρετηρίου Προβιοτικά, πρεβιοτικά, συμβιοτικά, πρόληψη, θεραπεία.

Αλληλογραφία: Κ. Κοτζάμπαση, Α' Προπαιδευτική Χειρουργική Κλινική, ΑΠΘ, Νοσοκομείο «ΑΧΕΠΑ», Θεσσαλονίκη, Στ. Κυριακίδη 1, 546 36 Θεσσαλονίκη
e-mail: kakothe@yahoo.com

Probiotics in clinical practice

K. Kotzampassi,¹ P. Kazamias

¹1st Department of Surgery, Faculty of Medicine, University of Thessaloniki, "AHEPA" Hospital, Thessaloniki, ²Department of Anaesthesiology & ICU, 424 Military Hospital, Thessaloniki, Greece

ABSTRACT Nowadays, there is strong evidence that probiotics, prebiotics and synbiotics are all capable of eliciting changes in the gut microbiota composition and thus positively affecting the host. Besides the huge number of experimental work documented their benefits, several clinical studies have also demonstrated the therapeutic and/or prophylactic efficacy of specific strains against numerous chronic or acute diseases: viral diarrhoea, antibiotics-associated diarrhoea, traveler's diarrhoea and that of *Clostridium difficile*. *Helicobacter*-associated gastritis, inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome, liver cirrhosis and colon cancer prevention; additionally, in many surgical conditions treated by operation as well as for the prevention of infections and sepsis in the critically ill polytrauma patients. This review, analyzing the most significant clinical trials, aims to demonstrate the up to date knowledge of the use of these formulations in daily medical practice. Although probiotics and synbiotics have emerged as a new strategy for nutritionists and other health professionals, further future clinical trials, involving large numbers of patients, will be mandatory to achieve scientific verification and definite evidence of their preventive and curative role in each one disease would applied.

Key words Probiotics, prebiotics, synbiotics, prevention, treatment.

Corresponding author: K. Kotzampassi, 1st Department of Surgery, Faculty of Medicine, University of Thessaloniki, "AHEPA" Hospital, 1 St. Kiriakidi street, GR-546 36 Thessaloniki, Greece
e-mail: kakothe@yahoo.com

1. Εισαγωγή

Τα τελευταία 20 χρόνια ένα μεγάλο τμήμα του ερευνητικού ενδιαφέροντος της παγκόσμιας ιατρικής κοινότητας έχει στραφεί στη σπουδαιότητα της ενδογενούς εντερικής χλωρίδας, στην κλινική σημασία των διαταραχών της και στην προσπάθεια τροποποίησης-αποκατάστασής της προς όφελος του ασθενούς. Η αλληλοεπίδραση των βακτηρίων του εντέρου με τον ξενιστή οργανισμό είναι μια σχέση συμβίωσης με κατ' αρχήν οφέλη και για τα δύο μέρη. Κάθε όμως διαταραχή της ισορροπίας αυτής που θεωρητικά μπορεί να απορρέει από νόσο ή θεραπεία για νόσο οδηγεί τελικά σε «νόσο», όπως συμβαίνει μετά από ακτινοβολήση της πυέλου, πολυήμερη χορήγηση αντιμικροβιακής αγωγής, μείωση της αμυντικής ικανότητας του οργανισμού μετά από εγχειρητικό στρες ή εισβολή εξωγενών παθογόνων στελεχών. Η Ιπποκρατική σκέψη ότι «η τροφή μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως φάρμακο και το φάρμακο να είναι και η τροφή» φαίνεται ότι στις μέρες μας επανέρχεται. Η προσπάθεια τροποποίησης της βακτηριακής εντερικής χλωρίδας με χορήγηση ενδογενών ευεργετικών βακτηρίων και φυτικών ινών με στόχο την αποκατάσταση της ομοιόστασης του οργανισμού επεκτείνεται ταχύτατα όχι μόνο σε επίπεδο έρευνας, αλλά και στην καθ' ημέρα κλινική πράξη. Καθημερινά εμφανίζονται νέες μελέτες, ο αριθμός των οποίων αυξάνει εκθετικά στο διαδίκτυο με καλά αποτελέσματα σε ποικίλες νόσους. Οι τυχαίοποιημένες, διπλές τυφλές μελέτες βέβαια δεν είναι πολλές αριθμητικά σε όλες τις παθολογικές καταστάσεις, ούτε πάντοτε περιλαμβάνουν μεγάλο αριθμό ασθενών. Εκφράζουν όμως αυξητική τάση χρόνο με το χρόνο, όπως το επιβεβαιώνουν και οι αριθμοί των δημοσιεύσεων στις Τράπεζες Δεδομένων, ότι δηλαδή τα προβιοτικά, με ή χωρίς τα άπεπτα φυτικά στοιχεία των τροφών μπορούν να τροποποιήσουν την εντερική χλωρίδα προς όφελος του ξενιστή οργανισμού. Το παρόν άρθρο είναι μια προσπάθεια ενδεικτικής καταγραφής τους χωρίς συστηματική ανάλυσή τους, με σκοπό απλά να διαμορφώσει ο αναγνώστης μια ιδέα για τα πεδία των εφαρμογών τους και τα τεκμηριωμένα οφέλη τους.

2. Προβιοτικά, πρεβιοτικά, συμβιοτικά

2.1. Προβιοτικά

Κατά τον κλασικό ορισμό του Fuller ως προβιοτικά θεωρούνται τα διαιτητικά συμπληρώματα που αποτελούνται από ζώντα μη παθογόνα βακτήρια, τα οποία ασκούν ευεργετική επίδραση στον ξενιστή οργανισμό βελτιώνοντας την ενδογενή βακτηριακή ισορροπία της εντερικής του χλωρίδας.¹ Δρουν ως πρώτη γραμμή άμυνας ενάντια στη διείσδυση των δυνητικά παθογόνων βακτηρίων, άμεσα αποτρέποντας την προσκόλλησή τους στον εντερικό βλεννογόνο και έμμεσα ενεργοποιώντας τους ενδογενείς μηχανισμούς άμυνας του ξενιστή. Ένα βακτηριακό στέλεχος για να θεωρηθεί ως προβιοτικό πρέπει να πληροί τα ακόλουθα κριτήρια: να είναι ενδογενές στέλεχος της ανθρώπινης εντερικής χλωρίδας, να είναι σταθερό στην επίδραση της χολής, των γαστρικών υγρών και των λοιπών πεπτικών ενζύμων καθώς και στο οξύγονο, να έχει τη δυνατότητα προσκόλλησης στον εντερικό βλεννογόνο, να μπορεί να αποικίσει το πεπτικό σύστημα του ανθρώπου, να παράγει αντιμικροβιακές ουσίες και να μπορεί να είναι ασφαλές και αποτελεσματικό. Τα βακτήρια που θεωρούνται ότι έχουν αυτά τα χαρακτηριστικά είναι τα οξυγαλακτικά βακτήρια (τα γένη *Lactobacillus* και *Bifidobacterium*), το μη παθογόνο *E. coli* Nissle 1917, ο *Streptococcus salivarius ssp thermophilus*, το *Clostridium butyricum* και ο μύκητας *Saccharomyces boulardii*.²⁻⁵

Κάποια ειδικά στελέχη προβιοτικών έχουν καταδείξει ενδιαφέρουσα δράση στην πρόληψη της βακτηριακής μετακίνησης και των λοιμώξεων που προέρχονται από υπερανάπτυξη της παθολογικής εντερικής χλωρίδας δρώντας προς τρεις κατευθύνσεις: αντίσταση στον αποικισμό του εντέρου από τα παθογόνα, ανοσοτροποποίηση και συμβολή στη θρέψη. Οι λειτουργικές αυτές δράσεις τους φαίνεται –μέσα από την πλούσια τρέχουσα βιβλιογραφία– ότι είναι εξαιρετικά και λεπτομερειακά μελετημένες. Έτσι σήμερα γνωρίζουμε ότι η αντίσταση στον «αποικισμό» αναστέλλει την εγκατάσταση εξωγενών βακτηρίων αλλά και τον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό των ενδογενών βακτηρίων. Αυτό

επιτυγχάνεται με πολλούς τρόπους μεταξύ των οποίων αναφέρονται: η ανταγωνιστική κατάληψη θέσεων στον εντερικό βλεννογόνο, η ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης για την έκκριση βλεννιτών και η έκκριση αντιβακτηριακών πεπτιδίων, όπως η β-defensin 2. Με την ανοσοτροποποίηση διατηρείται το ανοσιακό σύστημα σε μια κατάσταση διαρκούς εγρήγορης, η οποία επιτρέπει μια γρήγορη αλλά επαρκή απόκριση στην περίπτωση φλεγμονώδους αντίδρασης. Έχει δείχθει ότι κάποια στελέχη μπορούν να διεγείρουν τη φυσική και την επίκτητη ανοσιακή άμυνα τροποποιώντας τον φαινότυπο και τη λειτουργία των δενδριτικών κυττάρων, ώστε να μειωθούν οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες και να προαχθεί η έκκριση των αντιφλεγμονωδών, όπως η IL-10, να διεγερθεί η μη ειδική αντίδραση στα παθογόνα με δραστηριοποίηση των μακροφάγων και να αυξηθεί η συστηματική και η βλεννογονική έκκριση IgA. Τέλος, η συμβολή των προβιοτικών στη θρέψη συνίσταται στην παραγωγή και παροχή συμπληρωματικών πηγών βιταμινών, ενζύμων και ενεργειακού υποστρώματος με τη μορφή πτητικών λιπαρών οξέων.⁶⁻¹⁵

2.2. Πρεβιοτικά

Ο όρος πρεβιοτικά εισήχθη από τους Gibson & Roberfroid το 1995,¹⁶ οι οποίοι αντικατέστησαν το πρόθεμα «προ-» της λέξης προβιοτικά με το ελληνικό «πρε-», που σημαίνει πριν, για να περιγράψουν τα μη πεπτόμενα στοιχεία τροφών, τα οποία επηρεάζουν θετικά τον ξενιστή οργανισμό μέσω της επιλεκτικής διέγερσης της ανάπτυξης και της δραστηριότητας ενός ή περιορισμένου αριθμού βακτηρίων του παχέος εντέρου. Στην πράξη ο όρος αφορά σε μια μεγάλη κατηγορία φυτικών ινών, οι οποίες ουσιαστικά είναι οι υδατάνθρακες του κυτταρικού τοιχώματος των φυτών (πηκτίνη, ινουλίνη, φρουκτο-ολιγο-σακχαρίτες κ.λπ.). Σύμφωνα με τον πρόσφατο ορισμό τους στην 6η Συνάντηση της Διεθνούς Επιστημονικής Ένωσης για τα Προβιοτικά και Πρεβιοτικά (ISAPP), αυτά είναι «επιλεκτικά ζυμώσιμα συστατικά, τα οποία οδηγούν σε εξειδικευμένες μεταβολές της σύστασης και/ή της δραστηριότητας της εντερικής χλωρίδας προς όφελος του ξενιστή».¹⁷

Κύριο χαρακτηριστικό των πρεβιοτικών είναι η ανθεκτικότητα τους στην υδρόλυση από τα ένζυμα του πεπτικού σωλήνα του ανθρώπου, γεγονός που τα καθιστά άριστο υπόστρωμα για τη βακτηριακή ζύμωση στο έντερο και την παραγωγή βιταμινών, αντιοξειδωτικών καθώς και αυξητικών και θρεπτικών παραγόντων, όπως τα λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου, οι αμίνες, οι πολυαμίνες και τα διάφορα βιοδραστικά αμινοξέα. Επίσης προάγουν τον πολλαπλασιασμό των επιθηλιακών κυττάρων του βλεννογόνου του τυφλού, μειώνουν σημαντικά το pH του παχέος εντέρου, κατακρημνίζουν τα χολικά άλατα και μεταβάλλουν την απορρόφηση των λιπών.¹⁸⁻²¹

2.3. Συμβιοτικά

Ο όρος συμβιοτικά υποδηλώνει το μίγμα προβιοτικών και πρεβιοτικών που χορηγούνται ταυτόχρονα και δρουν συνεργικά, ευεργετικά για τον ξενιστή, προάγοντας την εγκατάσταση και διευκολύνοντας την επιβίωση των ζώντων βακτηριακών διαιτητικών συμπληρωμάτων κατά τη διέλευσή τους από τον πεπτικό σωλήνα.²²⁻²⁵

3. Κλινικές εφαρμογές

3.1. Παθολογικά νοσήματα

3.1.1. Οξεία διάρροια

Η αποτελεσματικότητα των προβιοτικών στον έλεγχο της οξείας διάρροιας μπορεί να αναφερθεί επιγραμματικά με τα αποτελέσματα μιας μετα-ανάλυσης 34 μελετών που δημοσιεύθηκε το 2006.²⁶ Σύμφωνα με αυτήν, τα προβιοτικά μειώνουν τη διάρροια από αντιβιοτικά κατά 52%, (35-65%), τη διάρροια των ταξιδιωτών κατά 8% (6-21%) και την οξεία διάρροια ποικίλης αιτιολογίας κατά 34% (8-53%). Στα παιδιά μειώνουν την εμφάνιση διάρροιας σε ποσοστό 57% (35-71%), και στους ενήλικες 26% (7-49%). Τα καλά αποτελέσματα δε διαφέρουν σημαντικά σε σχέση με το προβιοτικό βακτήριο που χρησιμοποιήθηκε: *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus bulgaricus* ή συνδυασμός περισσότερων του ενός.

3.1.1.1. Διάρροια από ροταϊούς. Τα προβιοτικά παίζουν σημαντικό ρόλο στη θεραπεία των λοι-

μώξεων του πεπτικού, με καλύτερα τεκμηριωμένη τη δράση τους στην οξεία διάρροια από ροταϊούς, συχνή κυρίως σε βρέφη ηλικίας 6 μηνών ως 2 ετών. Από 20ετίας και πλέον είναι γνωστό ότι ο *L. rhammosus* GG χορηγούμενος σε προϊόντα ζύμωσης γάλακτος μειώνει τη διάρκεια της οξείας διάρροιας από ρετροϊούς, σε σύγκριση με τη χορήγηση παστεριωμένου γιαουρτιού στην ομάδα ελέγχου.²⁷⁻²⁹

Παρόμοια αποτελέσματα αναφέρονται και με άλλα βακτηριακά στελέχη. Σαράντα νήπια 6-36 μηνών, το 75% των οποίων είχε διάρροια από ροταϊό έλαβαν τυχαιοποιημένα *L. reuteri* SD 2222 (10^{10} - 10^{11} CFU) ή placebo για 5 μέρες. Η μέση διάρκεια της διάρροιας μειώθηκε σε 1,7 μέρες έναντι 2,9, ενώ τη δεύτερη μέρα νοσηλείας μόνο το 26% των ασθενών έναντι 81% ($P=0,0005$) είχαν ακόμη διαρροϊκές κενώσεις.³⁰ Αντίθετα, 229 βρέφη μέχρι 36 μηνών που νοσηλεύθηκαν σε επαρχία της Νότιας Ινδίας για οξεία διάρροια έλαβαν τυχαιοποιημένα επί 10 ημέρες είτε *L. rhammosus* GG είτε μόνο διάλυμα ενυδάτωσης. Δεν παρατηρήθηκε καμιά διαφορά μεταξύ των ομάδων ούτε ως προς τον αριθμό των κενώσεων ούτε ως προς τη διάρκεια της νόσου, όμως μόνον το 25,7% αφορούσε σε διάρροια από ρετροϊούς.³¹ Σε μια άλλη μεγάλη Ινδική μελέτη με 559 περιστατικά η χορήγηση του *L. rhammosus* GG σε δόση είτε 1010 CFU είτε 1012 CFU είχε εξίσου καλά αποτελέσματα έναντι του placebo,³² όπως και σε 224 νήπια με οξεία διάρροια από ροταϊό που έλαβαν τον συνδυασμό VSL#3 (*L. acidophilus*, *L. paracasei*, *L. bulgaricus*, *L. plantarum*, *B. breve*, *B. infantis*, *B. longum* και *Streptococcus thermophilus*).³³

Σε μια μεγάλη πολυκεντρική Ευρωπαϊκή μελέτη, 291 νήπια 1 μηνός ως 3 ετών με οξεία διάρροια που τυχαιοποιήθηκαν σε διάλυμα ενυδάτωσης με *L. rhammosus* GG (ATC 53103) ή placebo,³⁴ η χορήγηση του *L. rhammosus* GG μείωσε σημαντικά ($P=0,03$) τη διάρκεια της διάρροιας, και η διαφορά αυτή ήταν ακόμη περισσότερο σημαντική ($P<0,008$) στις περιπτώσεις που οφείλονταν σε ροταϊό. Οι διαρροϊκές κενώσεις κράτησαν περισσότερο από 7 μέρες στο 2,7% έναντι του 10,7% των ασθενών ($P<0,01$), ενώ μειώθη-

κε σημαντικά και η συνολική διάρκεια νοσηλείας μεταξύ των ομάδων. Επομένως, μπορεί να θεωρηθεί ότι τα προβιοτικά δρουν στοχευμένα προκαλώντας σταθεροποίηση της ενδογενούς χλωρίδας, μείωση της εντερικής διαπερατότητας που προκαλείται από τον ιό και μείωση της διάρκειας της τοξικότητάς του.³⁵⁻³⁷

Μια πρόσφατη μελέτη από τη Βολιβία έδειξε επίσης ότι τα προβιοτικά μειώνουν τη διάρκεια της διάρροιας ($P=0,04$) και τα συνοδά συμπτώματα. Εξήντα τέσσερα βρέφη 1-23 μηνών που εισήχθησαν για οξεία διάρροια από ροταϊό έλαβαν τυχαιοποιημένα διάλυμα ενυδάτωσης χωρίς προβιοτικό, ή με *S. boulardii* ή με συνδυασμό προβιοτικών (*L. acidophilus*, *L. rhammosus*, *B. longum* και *S. boulardii*). Ο *S. boulardii* φάνηκε επίσης ευεργετικότερος στη μείωση του πυρετού έναντι του placebo ($P=0,0042$), ενώ ο συνδυασμός βελτίωσε τον έμετο ($P=0,041$), καμιά ομάδα όμως δεν είχε στατιστικά σημαντικά μικρότερη διάρκεια νοσηλείας.³⁸

Επίσης τα προβιοτικά φαίνεται να έχουν καλά αποτελέσματα χορηγούμενα προληπτικά για την οξεία διάρροια των βρεφών και νηπίων: σε μια τυχαιοποιημένη, τυφλή έναντι placebo μελέτη, 175 παιδιά 6-36 μηνών σε έναν παιδικό σταθμό στην Ταϊλάνδη χωρίστηκαν σε 3 ομάδες: λήψη μόνον της βρεφικής τροφής, λήψη αυτής με συμπλήρωμα *B. infantis* Bb12 και λήψη τροφής με συμπλήρωμα *B. infantis* Bb12 και *S. thermophilus*. Κατά τη διάρκεια της 8μηνιας παρακολούθησής τους παρουσίασε διάρροια το 31% έναντι μόνον 7% αυτών που ελάμβαναν το προβιοτικό συμπλήρωμα. Στα ίδια άτομα εκτιμήθηκε και ο τίτλος των IgA αντισωμάτων στο σίελο, ως δείκτης λοίμωξης από τον ιό. Το αντίσωμα αυξήθηκε 4 φορές ή και περισσότερο στο 30% των παιδιών που λάμβαναν γάλα χωρίς προβιοτικά, ενώ δεν αυξήθηκε καθόλου στις άλλες δύο ομάδες.³⁹ Ομοίως, σε ένα νοσοκομείο χρονίων παθήσεων βρέφη 5-24 μηνών τυχαιοποιήθηκαν να λαμβάνουν βρεφική τροφή με ή χωρίς προβιοτικά βακτήρια (*B. bifidum* και *S. thermophilus*) και αξιολογούνταν καθημερινά για την ανάπτυξη διάρροιας, ενώ δείγμα κοπράνων λαμβάνονταν ανά εβδομάδα. Τα 55 παιδιά ελέγχθηκαν συνολικά

επί 4447 ημέρες κατά τη διάρκεια 17 μηνών: 8 (31%) από τα 26 της ομάδας ελέγχου και 2 (7%) από τα 29 που λάμβαναν προβιοτικό ανέπτυξαν διάρροια ($P=0,035$).⁴⁰ Το ίδιο παρατηρήθηκε και με την προληπτική χορήγηση *L. rhamnosus* GG σε 204 παιδιά από το Περού που βρίσκονταν σε υποθρεψία και τα οποία παρακολούθηθηκαν επί 15 μήνες.⁴¹ Σε μια πλέον πρόσφατη μελέτη, η χορήγηση *L. rhamnosus* GG ή placebo κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους σε 81 παιδιά 1 ως 3 ετών που νοσηλεύονταν για άλλους λόγους πλην της διάρροιας, μείωσε την εμφάνιση της νοσοκομειακής διάρροιας στο 6,7% έναντι 33,3%, αν και η προοπτική για να αναπτύξουν διάρροια ήταν ίδια και στις δύο ομάδες.⁴²

Τα ευνοϊκά αποτελέσματα του *L. rhamnosus* GG στην οξεία ιογενή διάρροια δεν μπορούν να γενικευθούν σε όλα τα είδη των προβιοτικών, ούτε και σε όλες τις αιτίες διάρροιας. Έτσι, η χρήση *L. rhamnosus*, *L. delbrueckii* και *S. thermophilus* δε φάνηκε να έχει σημαντικό ευεργετικό αποτέλεσμα⁴³ σε αντίθεση με τον *S. boulardii*, που αποδείχθηκε ευεργετικός τόσο σε παιδιά όσο και σε ενήλικες^{44,45} και το *Enterococcus SF68* που έχει αντικρουόμενα αποτελέσματα σε ενήλικες.⁴⁶⁻⁴⁸ Γενικά, όμως, τα αποτελέσματα της χρήσης τους στην οξεία διάρροια από ροταϊούς δείχνουν ότι μειώνεται η διάρκειά της κατά 1 ως και 2 ημέρες. Και αυτό μεν μπορεί να μη φαίνεται καταρχήν εξαιρετικά σημαντικό, τελικά όμως είναι ιδιαίτερος ωφέλιμο σε παιδιά με υποθρεψία, όπως στις αναπτυσσόμενες χώρες του τρίτου κόσμου ή γενικά σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για την εκδήλωση υποτροπών από την κύρια νόσο.

3.1.1.2. Διάρροια από αντιβιοτικά. Η εμφάνιση διάρροιας ως επιπλοκή στη θεραπεία με αντιβιοτικά παρατηρείται σε ένα ποσοστό ως και 39% σε νοσηλεύόμενους ασθενείς και κυρίως όταν γίνεται χρήση αντιβιοτικών ευρέος φάσματος τα οποία προκαλούν και τη μεγαλύτερη διαταραχή της ενδογενούς βακτηριακής χλωρίδας.⁴⁹ Η συγχορήγηση προβιοτικών με το αντιβιοτικό (*Lactobacillus spp*, *Enterococcus* και *S. boulardii*) έχει φανεί σε αρκετές ελεγχόμενες έναντι placebo μελέτες ότι μειώνει τη συχνότητα της διάρροιας.⁵⁰⁻⁵³ Υπάρχουν όμως και μελέτες στις οποί-

ες δεν καταδείχθηκε καμιά διαφορά. Η χρήση *L. rhamnosus* GG απέτυχε να επιφέρει μείωση της συχνότητας της διάρροιας σε 267 ασθενείς,⁵⁴ όπως και σε δύο ακόμη μικρότερες μελέτες.^{55,56} Οι διαφορές αυτές βέβαια οφείλονται εν μέρει και στον αριθμό των περιστατικών ανά μελέτη, όπως και στην κατηγορία των αντιβιοτικών που χρησιμοποιήθηκαν.

Μια μετα-ανάλυση σε 9 τυχαίοποιημένες διπλές τυφλές έναντι placebo μελέτες, όπου χρησιμοποιήθηκε *S. boulardii* στις 4, *Lactobacilli* σε 4 και *Enterococcus* που παράγει γαλακτικό οξύ σε μία, σε ασθενείς που ελάμβαναν αντιβιοτικά, έδειξε ένα σημαντικό ($P<0,001$) όφελος στην ομάδα των προβιοτικών και μάλιστα κυρίως του *S. boulardii*.⁵⁷ Μια δεύτερη μετα-ανάλυση⁵⁸ σε 22 τυχαίοποιημένες διπλές τυφλές έναντι placebo μελέτες, όπου χρησιμοποιήθηκαν *Lactobacilli* και *S. boulardii* απέδειξε ακόμη πιο σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων, επομένως το συνολικό αποτέλεσμα είναι υπέρ της συγχορήγησης προβιοτικών μαζί με την αντιμικροβιακή θεραπεία. Η πιο πρόσφατη μετα-ανάλυση 25 τυχαίοποιημένων μελετών επίσης υποστηρίζει ότι τα προβιοτικά *S. boulardii* και *L. rhamnosus* GG, όπως και οι διάφοροι συνδυασμοί προβιοτικών, μειώνουν σημαντικά ($P<0,001$) τον κίνδυνο εκδήλωσης διάρροιας,⁵⁹ ενώ μια άλλη που αναλύει 10 μελέτες (1864 ασθενείς) συμφωνεί ότι αυτό ισχύει για τους γαλακτοβακίλλους, αλλά μόνον για τους ενήλικες και όχι για τα παιδιά.⁶⁰ Τέλος, σε 2 μετα-αναλύσεις που χρησιμοποιήθηκαν αποκλειστικά μελέτες, κατά τις οποίες χορηγήθηκε ο *S. boulardii*, έδειξαν ότι η χορήγηση του προβιοτικού αυτού μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο ανάπτυξης διάρροιας από αντιβιοτικά.^{61,62}

3.1.1.3. Διάρροια από *Clostridium difficile*. Το *C. difficile* είναι ένα Gram θετικό βακτήριο το οποίο προκαλεί ψευδομεμβρανώδη κολίτιδα λόγω των ισχυρών ενδοτοξινών που εκκρίνει. Κυριαρχεί κυρίως σε ασθενείς υπό μακρόχρονη χρήση αντιβιοτικών, σε ηλικιωμένους, νεφροπαθείς και κυρίως γυναίκες.^{63,64} Στην περίπτωση αυτή έχει δοκιμασθεί κατ' εξοχήν ο *S. boulardii*, αλλά οι μελέτες είναι γενικώς μικρές σε αριθμό και συχνά χωρίς ομάδα μαρτύρων.⁶⁵ Σε μια σχετικά

μεγάλη μελέτη σε 124 ασθενείς εκ των οποίων οι 60 είχαν ένα προηγούμενο ιστορικό διάρροιας και οι 64 ένα αρχικό επεισόδιο, χορηγήθηκε *S. boulardii* (1 g ημερησίως για 4 εβδομάδες) και παρακολούθηθηκαν για ακόμη 4 εβδομάδες. Η πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε σημαντικά μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης διάρροιας σε αυτούς που έλαβαν το *S. boulardii*.⁶⁶ Σε μια επόμενη μελέτη⁶⁷ χορηγήθηκε επίσης ο *S. boulardii* (1 g ημερησίως για 4 εβδομάδες) ή placebo σε ασθενείς που ελάμβαναν ήδη vancomycin 2 g από 10ημέρου. Παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της υποτροπής της διάρροιας: 16,7% στους ασθενείς που λάμβαναν vancomycin σε συνδυασμό με το προβιοτικό έναντι 50% ($P < 0,05$) σε αυτούς που ελάμβαναν αντιμικροβιακά και placebo. Θεωρείται ότι ο μηχανισμός πρόληψης λειτουργεί διά της καταστροφής των τοξινών του *C. difficile* και της κατάληψης των θέσεων υποδοχέων των τοξινών στο εντερικό επιθήλιο από τα πρωτεολυτικά ένζυμα του *S. boulardii*.

Ωστόσο, μια σχετικά πρόσφατη συστηματική ανάλυση⁶⁸ 4 μελετών που αξιολόγησαν την προληπτική (1 μελέτη) ή θεραπευτική (3 μελέτες) χορήγηση προβιοτικού για τη διάρροια από *C. difficile*, δεν μπόρεσε να δώσει ισχυρές ενδείξεις για την ευρεία χρήση τους στη νόσο, γιατί μόνον οι δύο μελέτες είχαν ως πρωταρχικό στόχο τη μείωση της διάρροιας από *C. difficile*, ενώ οι άλλες δύο δεν είχαν σαφή αποτελέσματα. Τέλος, έχουν περιγραφεί και περιπτώσεις μυκηταιμίας από *S. boulardii* σε ανασοκατεσταλμένους ασθενείς που ελάμβαναν προβιοτικά, κυρίως *S. boulardii*. Σε 57 τέτοιες περιπτώσεις μυκηταιμίας στη διεθνή βιβλιογραφία, το 60% νοσηλεύονταν σε ΜΕΘ ενώ οι 26 μόνον ελάμβαναν προβιοτικά. Σημειώθηκαν 17 θάνατοι.⁶⁹

3.1.1.4. Διάρροια των ταξιδιωτών. Ορίζεται ως η εμφάνιση περισσότερων των 3 διαρροϊκών κενώσεων σε κατοίκους ανεπτυγμένων χωρών που ταξιδεύουν σε υποτροπικές ή τροπικές περιοχές και συμβαίνει στο 20% έως 50% των ταξιδιωτών.⁷⁰ Σε μια παλιά σχετικά μελέτη ερευνήθηκε η πιθανή ευεργετική δράση του *L. rhamnosus* GG έναντι εικονικού σκευάσματος σε 820 ταξιδιώτες που πήγαν σε δύο περιοχές της νότιας Τουρκίας.

Παρατηρήθηκε ότι διάρροια παρουσίασε το 41% των τουριστών που έλαβε *Lactobacillus* έναντι του 46,5% των μαρτύρων, υπήρξε δηλαδή μια συνολική προστασία της τάξεως του 11,8%.⁷¹ Όμοια, Βρεττανοί στρατιώτες που πήγαν για αποστολή στο Belize έλαβαν τυχαίοποιημένα *L. fermentum* KLD, *L. acidophilus*, ή placebo καθημερινά για 3 εβδομάδες ή μέχρι να αναπτύξουν διάρροια και παρακολούθηθηκαν μέχρι 4 εβδομάδες από την επιστροφή τους. Η μελέτη δεν μπόρεσε να καταδείξει στατιστικά σημαντική υπεροχή κάποιας θεραπείας έναντι του placebo, είναι όμως χαρακτηριστικό ότι υπήρξε σημαντική διαφορά στα ποσοστά ανάπτυξης διάρροιας μεταξύ αυτών που είχαν πλήρη συμμόρφωση στη χορηγούμενη αγωγή (15,4%) έναντι των μη συμμορφωθέντων (52,9%, $P < 0,001$).⁷²

Οι Kollaritsch et al⁷³ μελέτησαν 3000 Αυστριακούς που ταξίδεψαν στην Αφρική και Ασία. Αυτοί τυχαίοποιήθηκαν σε 250 mg/ημέρα (5×10^9 CFU) *S. boulardii*, 1000 mg/ημέρα (2×10^{10} CFU) *S. boulardii* ή placebo, που χορηγήθηκε 5 μέρες πριν την έναρξη του ταξιδιού και για όλη τη διάρκεια του (κατά μέσο όρο 3 εβδομάδες). Ο *S. boulardii* φάνηκε ότι μείωσε σημαντικά την εμφάνιση διάρροιας αναλογικά με τη δόση: Στην ομάδα ελέγχου παρουσιάστηκε διάρροια στο 39%, σε αυτούς με τη μικρή δόση στο 34% και σε αυτούς με την υψηλή δόση στο 29% ($P < 0,05$).

Σε μια μετα-ανάλυση⁷⁴ που περιλαμβάνει 5 μελέτες (3326 ασθενείς) δεν μπόρεσε να αποδειχθεί σημαντική διαφορά από τη χρήση των προβιοτικών στην πρόληψη της διάρροιας, ωστόσο ο Guslandi⁷⁵ θεωρεί ότι το αποτέλεσμα αυτό είναι απόρροια κακής στατιστικής αξιολόγησης και παραπέμπει στα θετικά αποτελέσματα μιας άλλης μετα-ανάλυσης 12 τυχαίοποιημένων μελετών. Σε αυτήν χρησιμοποιήθηκαν διάφορα προβιοτικά ή συνδυασμοί προβιοτικών για την πρόληψη της διάρροιας και παρατηρήθηκε μια σημαντική διαφορά ($P < 0,001$) στην ομάδα που έλαβε προβιοτικά και κυρίως τη ζύμη *S. boulardii* ή το συνδυασμό *L. acidophilus* και *B. bifidum*.⁷⁶

3.1.2. Φλεγμονώδεις εντεροπάθειες

Η αιτιολογία των φλεγμονωδών νόσων του εντέρου (ΙΦΝΕ) –ελκώδης κολίτις, νόσος Crohn

και λυκηθίτιδα– δεν είναι σαφώς γνωστή, αφού εμπλέκονται ανοσιακοί παράγοντες, γενετικές παράμετροι και η ενδογενής εντερική χλωρίδα. Η πειραματική εφαρμογή των προβιοτικών σε καλλιέργειες επιθηλιακών κυττάρων και σε γονιδιακά τροποποιημένα πειραματόζωα έχει γενικώς δείξει ενθαρρυντικά αποτελέσματα.⁷

3.1.2.1. *Ελκώδης κολίτις*. Πολυάριθμες κλινικές μελέτες έχουν δείξει αισιόδοξα αποτελέσματα για την αντιμετώπιση της ελκώδους κολίτιδας με προβιοτικά. Σε μια αρχική μελέτη φάνηκε ότι το *E. coli* Nissle 1917 ήταν ίσης αποτελεσματικότητας με την κλασική θεραπεία με μεσαλαζίνη, αφού κατά τη διάρκεια 12μηνια παρακολούθησης οι δύο ομάδες είχαν παρόμοια διάρκεια ύφεσης της νόσου και παρόμοια συχνότητα υποτροπής,⁷⁷ ενώ καλύτερα αποτελέσματα παρατηρήθηκαν με τον συνδυασμό προβιοτικών VSL#3,⁷⁸ όπως και με τη διά του ορθού χορήγηση του συμβιοτικού Synbiotic 2000 (*Pediococcus pentosaceus*, *Leuconostoc mesenteroides*, *L. paracasei* ssp. *paracasei* και *L. plantarum* με 4 πρεβιοτικά), ο αριθμός όμως των περιστατικών είναι μικρός για να εξαχθούν αξιόπιστα στατιστικά αποτελέσματα.^{79,80} Η ομάδα του Kruis et al⁸¹ παρουσίασε τη μεγαλύτερη μελέτη σε 327 ασθενείς που έλαβαν *E. coli* Nissle 1917 ή μεσαλαζίνη και διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά στη συχνότητα υποτροπής υπέρ του προβιοτικού, όπως το ίδιο παρατηρήθηκε και με τον *L. rhamnosus* GG ως προς το ελεύθερο νόσου διάστημα.⁸²

Παρόμοια ενθαρρυντικά αποτελέσματα αναφέρονται με τον *L. casei* DG,⁸³ τον ζυμομύκητα *S. boulardii*,⁸⁴ τα *Bifidobacteria*^{85,86} όπως και τους συνδυασμούς VSL#3⁸⁷ και BIO-THREE.⁸⁸ Γενικά, όμως, οι μελέτες είναι με μικρό σχετικά αριθμό ασθενών, οι οποίοι βρίσκονταν σε διαφορετική φάση και βαρύτητα της νόσου, τα προβιοτικά που χρησιμοποιήθηκαν ήταν ποικίλα και πολλές φορές δεν ήταν τα πιο «ικανά» στελέχη, αλλά τα πιο εύκολα εμπορικά διαθέσιμα. Φαίνεται όμως ότι το *E. coli* Nissle 1917 και ο συνδυασμός VSL#3 είναι τα πλέον κατάλληλα για την αντιμετώπιση της ελκώδους κολίτιδας.

3.1.2.2. *Νόσος Crohn*. Η χρησιμοποίηση των προβιοτικών για τη θεραπεία της νόσου Crohn

ή για την πρόληψη της υποτροπής της αφορά σε μικρές μόνον μελέτες, συνήθως όχι διπλές τυφλές έναντι placebo, και έτσι δεν μπορούν να εξαχθούν σαφή αποτελέσματα. Η μόνη μελέτη με το *E. coli* Nissle 1917 (ορότυπος 06:K5:H1) έναντι placebo που έχει ενθαρρυντικά αποτελέσματα στη διατήρηση της ύφεσης της νόσου αφορά σε 16 και 12 ασθενείς που παρακολούθηθηκαν επί ένα έτος και υποτροπίασαν σε ποσοστό 33,3% έναντι 63,6%, αντίστοιχα.⁸⁹ Αντίθετα, ο *Lactobacillus rhamnosus* στέλεχος GG παρουσίασε ποικίλα –αρνητικά αλλά και θετικά– αποτελέσματα, πάντοτε όμως σε πολύ μικρό αριθμό ασθενών, ενηλίκων⁹⁰⁻⁹² αλλά και παιδιών,^{93,94} όπως και ο *Lactobacillus johnsonii*, LA1.^{95,96}

Ο *S. boulardii* έδειξε ενθαρρυντικά αποτελέσματα ως προς τη βελτίωση των διαρροϊκών κενώσεων,⁹⁷ όπως και για την πρόληψη της υποτροπής της νόσου,^{98,99} αν και τα αποτελέσματα δεν ήταν στατιστικώς σημαντικά λόγω πάλι του μικρού αριθμού των περιστατικών ανά βραχίονα της μελέτης. Ο συνδυασμός VSL#3 (*L. plantarum*, *L. casei*, *L. acidophilus*, *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus*, *B. infantis*, *B. longum*, *B. breve* και *S. salivarius* ssp. *thermophilus*) στην πρόληψη της υποτροπής της νόσου φάνηκε ότι είχε καλά αποτελέσματα έναντι της μεσαλαζίνης, αλλά η μελέτη αυτή ποτέ μέχρι σήμερα δε δημοσιεύθηκε σε πλήρες κείμενο.¹⁰⁰

Πολύ λίγα δεδομένα υπάρχουν και για το συνδυασμό προ- και πρεβιοτικών Synbiotic 2000 (*L. raffinolactis*, *L. paracasei* susp *paracasei* 19, *L. plantarum* 2362 και *Pediococcus pentosaceus*, με 4 πρεβιοτικά). Δύο μελέτες με μικρό αριθμό ασθενών καταλήγουν ότι η δράση τους είναι παρόμοια με το εικονικό φάρμακο όσον αφορά στον χρόνο υποτροπής της νόσου,^{101,102} ενώ ενθαρρυντικά αποτελέσματα έχει μια μικρή μελέτη με το Synbiotic 2000 Forte (*Pediococcus pentosaceus* 5-33:3, *Leuconostoc mesenteroides* 32έ77:1, *L. paracasei* ssp. *paracasei* 19 και *L. plantarum* 2,362 και 4 πρεβιοτικές ίνες) ως εναλλακτική θεραπεία σε ανεπίπλεκτη νόσο Crohn,¹⁰³ αλλά χρειάζονται διπλές τυφλές μελέτες για να τεκμηριωθούν τα αποτελέσματα.

3.1.2.3. *Λυκηθίτιδα*. Η πρώτη μελέτη που φάνηκε να υπόσχεται καλά αποτελέσματα ήταν αυτή των Gionchetti et al.¹⁰⁴ Σαράντα ασθενείς με χρόνια λυκηθίτιδα σε κλινική και ενδοσκοπική ύφεση τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε VSL#3, 6 g/ημέρα, ή placebo για 9 μήνες. Υποτροπίασαν 3 και 20, αντίστοιχα ($P < 0,001$), ενώ αυξήθηκε σημαντικά η συγκέντρωση των lactobacilli, bifidobacteria και *S. thermophilus* στα κόπρανα των ασθενών που λάμβαναν τα προβιοτικά. Παρόμοια αποτελέσματα σημειώθηκαν και σε άλλες μελέτες^{105,106} με το ίδιο σκεύασμα για την πρόληψη της εισβολής της νόσου (10% με το VSL#3 έναντι 40%, $P < 0,05$). Επιπλέον μετρήθηκε και η επίδραση των ευεργετικών αποτελεσμάτων στη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών.¹⁰⁷ Αντίθετα, ο *L. rhamnosus* GG, όπως και στην περίπτωση της ελκώδους κολίτιδας, δε φάνηκε να έχει ενθαρρυντικά αποτελέσματα, αν και μεταβάλλει θετικά την εντερική χλωρίδα.¹⁰⁸

Συνολικά εκτιμώντας τη δράση των προβιοτικών στη λυκηθίτιδα, φαίνεται ότι τα προβιοτικά και ιδιαίτερος το VSL#3 έχουν θετικά αποτελέσματα και γι' αυτό η Βρετανική Γαστρεντερολογική Εταιρεία προτείνει στις οδηγίες της με έμφαση (recommendation grade A) το VSL#3 για την αντιμετώπιση της νόσου.¹⁰⁹

3.1.3. Σύνδρομο δυσαπορρόφησης

Υπάρχουν κάποιες σποραδικές, αλλά ενδιαφέρουσες μελέτες, όπου φαίνεται ότι η χορήγηση γιαουρτιού και άλλων ομοίων προϊόντων γαλακτικής ζύμωσης συντελούν στην καλύτερη απορρόφηση της λακτόζης σε ασθενείς που έχουν ανεπάρκεια λακτάσης. Το εύρημα αυτό είναι λογικό συνεπακόλουθο της αύξησης του πληθυσμού και της βακτηριακής δραστηριότητας των Lactobacilli και *B. bifidum* που αποικίζονται στο κόλον.¹¹⁰⁻¹¹²

3.1.4. Σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου (ΣΕΕ)

Το ΣΕΕ εκδηλώνεται κλινικά με λειτουργικά συμπτώματα από το πεπτικό, όπως κοιλιακά άλγη, μετεωρισμό και συχνές κενώσεις ή δυσκοιλιότητα. Μια τέτοια κλινική οντότητα από την οποία νοσεί το 3-25% του πληθυσμού λογικό

είναι να έχει ποικίλες «θεραπείες» και, αφού τα προβιοτικά γενικώς θεωρούνται αποτελεσματικά, έχουν γίνει πολλές κλινικές μελέτες για την εφαρμογή τους και στο σύνδρομο αυτό. Όμως, αρκετές από αυτές είναι σε μικρό αριθμό περιστατικών, δεν είναι διπλές τυφλές, τυχαιοποιημένες έναντι εικονικού φαρμάκου, έχουν διαφορετικούς τελικούς κλινικούς στόχους και χρησιμοποιούν διαφορετικά βακτηριακά στελέχη σε διαφορετικές δόσεις με ποικίλους χρόνους χορήγησης και πορακολούθησης.¹¹³

Από την ανάλυση των πλέον πρόσφατων μελετών προκύπτει ότι κάποια βακτηριακά στελέχη έχουν ευεργετικά αποτελέσματα μόνον ως προς τη βελτίωση του μετεωρισμού ή του πόνου, όπως το *L. acidophilus*, άλλα, όπως το *B. animalis* στη δυσκοιλιότητα και ένα στέλεχος, το *B. infantis* 35624, σε όλα τα συμπτώματα του συνδρόμου.¹¹⁴ Αυτό αποδείχθηκε σε μια πρώτη μελέτη σε 77 ασθενείς που έλαβαν είτε το *B. infantis* 35624 είτε *Lactobacillus salivarius* UCC4331 είτε placebo για 8 εβδομάδες και εκτιμήθηκε η βελτίωσή τους ανά εβδομάδα για καθένα από τα κύρια συμπτώματα του συνδρόμου (πόνος, μετεωρισμός, δυσκοιλιότητα). Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν το *B. infantis* 35624 είχαν τη μεγαλύτερη μείωση σε όλες τις παραμέτρους της μελέτης, ενώ εργαστηριακά διαπιστώθηκε και ομαλοποίηση του λόγου των ιντερλευκινών IL10/IL12, ένδειξη ότι τα προβιοτικά βελτιώνουν τη φλεγμονώδη αντίδραση που σχετίζεται με το ΣΕΕ.¹¹⁵ Στη συνέχεια οι ίδιοι ερευνητές¹¹⁶ πραγματοποίησαν μια πολυκεντρική μελέτη μεγάλης κλίμακας σε 362 γυναίκες με σκοπό να επιβεβαιωθεί η δράση του βακτηρίου έναντι εικονικού φαρμάκου και να καθορισθεί η καταλληλότερη δόση του. Μετά 4 εβδομάδες παρακολούθησης φάνηκε ότι η ομάδα που ελάμβανε το *B. infantis* είχε συνολικά μεγαλύτερη βελτίωση κατά 20% ($P < 0,02$) έναντι του placebo και μάλιστα όταν η δοσολογία ήταν 1×10^8 cfu/ημέρα.

Επίσης, σε 50 ασθενείς με ΣΕΕ σύμφωνα με τα κριτήρια της Ρώμης II, χορηγήθηκε *L. plantarum* LPO1 και *B. breve* ή placebo για 4 εβδομάδες. Η ομάδα των προβιοτικών έδειξε σημαντική ύφε-

ση του πόνου και της βαρύτητας του συνδρόμου μετά 14 ημέρες θεραπείας.¹¹⁷ Παρομοίως, η χορήγηση του *B. lactis* DN-173-010 σε 34 ασθενείς για 4 εβδομάδες είχε ως αποτέλεσμα σημαντικές μεταβολές στη διάταση του εντέρου και στον χρόνο κένωσής του, και γενικά σημαντική βελτίωση όλων των συμπτωμάτων τους ($P=0,032$).¹¹⁸

Σε μια μετα-ανάλυση που συγκέντρωσε όλες τις μελέτες από το 1966 ως το 2007 και περιέλαβε 8 τυχαιοποιημένες, διπλές τυφλές μελέτες με 1011 ασθενείς, ελέγχθηκε η αποτελεσματικότητα των προβιοτικών στην αντιμετώπιση του συνδρόμου και διαπιστώθηκε σημαντική βελτίωση της κλινικής εικόνας ($P=0,0042$) έναντι του εικονικού φαρμάκου.¹¹⁹ Σε μια δεύτερη μετα-ανάλυση που περιέλαβε 14 τυχαιοποιημένες, διπλές τυφλές μελέτες, διαπιστώθηκε επίσης γενικώς σημαντική βελτίωση των συμπτωμάτων, με επιμέρους διαφορές που οφείλονταν στην ποικιλία των σκευασμάτων που χρησιμοποιήθηκαν, στη δόση και στη διάρκεια της θεραπείας.¹²⁰ Τέλος, μια ακόμη μετα-ανάλυση 20 τυχαιοποιημένων, διπλών τυφλών μελετών, στην οποία χρησιμοποιήθηκαν 23 προβιοτικά ή και συνδυασμοί τους, και περιλαμβάνει 1404 ασθενείς, έδειξε επίσης σημαντική βελτίωση των συμπτωμάτων του συνδρόμου, ως σύνολο. Η ανάλυση των επιμέρους συμπτωμάτων όμως δεν μπορεί να δείξει σημαντικότητα λόγω των ποικίλων βακτηριακών στελεχών και δόσεων καθώς και της διαφορετικής διάρκειας θεραπείας.¹²¹ Τα ίδια συμπεράσματα εξάγονται και από την τελευταία χρονικά μετα-ανάλυση που περιλαμβάνει 19 μελέτες σε 1650 ασθενείς.¹²² Με το δεδομένο ότι το σύνδρομο του ευερέθιστου εντέρου είναι μια χρόνια και υποτροπιάζουσα κατάσταση, είναι απαραίτητο να σχεδιασθούν πλέον μακροχρόνιες και επιμέρους θεραπείες, ώστε να αποδειχθεί χωρίς επιφυλάξεις η ωφέλιμη δράση των προβιοτικών στη νόσο.

3.1.5. Γαστρίτιδα από ελικοβακτηρίδιο

Πειραματικές και κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι τα προϊόντα που εκκρίνουν ο *L. acidophilus* *in vitro* και οι *L. johnsonii* & *L. rhamnosus* GG 21 είναι αποτελεσματικά στην αναστολή της ανά-

πτυξης του ελικοβακτηριδίου και τη μείωση της φλεγμονής του γαστρικού βλεννογόνου.^{123,124} Επίσης, διπλές τυφλές μελέτες έχουν καταδείξει τη μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών από την κλασική τριπλή αγωγή εκρίζωσης αν χορηγηθούν συγχρόνως και προβιοτικά.^{125,126} Η καθημερινή λήψη *L. acidophilus* επίσης φάνηκε να βελτιώνει την αποτελεσματικότητα της εκρίζωσης,¹²⁷ όπως και η λήψη *L. casei* DN-114001 σε προϊόν γάλακτος από παιδιά με γαστρίτιδα υπό τριπλή αγωγή εκρίζωσης.¹²⁸ Ο *S. boulardii* φάνηκε ότι προκαλεί μορφολογικές αλλαγές στο ελικοβακτηρίδιο, συμβατές με κυτταρική καταστροφή,¹²⁹ όμως γενικά δεν παρουσίασε σαφή πλεονεκτήματα έναντι του εικονικού φαρμάκου.¹³⁰

Μια σχετικά πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση 14 μελετών αναφερομένων στον ρόλο των προβιοτικών στην εκρίζωση του *H. pylori* σε 1671 ασθενείς, έδειξε ότι η χορήγηση προβιοτικού βελτίωσε τα ποσοστά εκρίζωσης του *H. pylori* (83,6% έναντι 74,8%), η διαφορά όμως αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική.¹³¹ Γενικά, όμως, δεν υπάρχουν μελέτες που να τεκμηριώνουν σημαντική ευεργετική δράση των προβιοτικών στην εκρίζωσή του, ωστόσο δείχνουν τάσεις καλύτερης δράσης, όπως και σημαντική μείωση των επιπλοκών που παρατηρούνται από την κλασική τριπλή αγωγή εκρίζωσης με αντιβιοτικά και PPI's.¹³²

3.1.6. Κίρρωση ήπατος

Τα προβιοτικά/συμβιοτικά έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικά στη θεραπεία ασθενών με ηπατική εγκεφαλοπάθεια λόγω κίρρωσης και έχουν το πλεονέκτημα ότι μπορούν να χρησιμοποιηθούν επί μακρόν χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες, ως εναλλακτική θεραπεία αντί της λακτουλόζης.¹³³⁻¹³⁷ Οι Bajaj et al¹³³ σε μια μικρή μελέτη 25 ατόμων διεπίστωσαν ότι η ηπατική εγκεφαλοπάθεια μπορεί να αναστραφεί στο 71% των ασθενών με κίρρωση μη αλκοολικής αιτιολογίας με την καθημερινή λήψη γιαουρτιού με προβιοτικά για 60 ημέρες. Οι Liu et al¹³⁵ έδειξαν ότι η τροποποίηση της εντερικής χλωρίδας κίρρωτικών αυξάνει την περιεκτικότητα των κοπρά-

νων σε γαλακτοβακίλλους και μειώνει τα εντεροπαθογόνα *E. coli* και *Staphylococcus ssp.*, ενώ εργαστηριακά μειώνει τα επίπεδα αμμωνίας και ενδοτοξίνης στο αίμα στο 50% των ασθενών. Το αποτέλεσμα αυτό διαρκεί για 14 ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Τα προβιοτικά φαίνεται ότι είναι ωφέλιμα γιατί μειώνουν τη δραστηριότητα της βακτηριακής ουρεάσης, το pH του εντερικού αυλού και τα επίπεδα της αμμωνίας στο αίμα της πυλαίας μέσω της μείωσης της φλεγμονώδους αντίδρασης των ηπατοκυττάρων, ενώ βελτιώνουν την κατάσταση θρέψης του ασθενούς και έτσι έμμεσα μειώνουν την εντερική διαπερατότητα.¹³⁸ Τα ίδια καλά αποτελέσματα αναφέρονται και σε 125 κίρρωτικούς που έλαβαν *Bifidobacterium* και φρουκτο-ολιγοσακχαρίτες έναντι λακτουλόζης.¹³⁹

Για όλα αυτά τα πλεονεκτήματα τα προβιοτικά αναφέρονται στις πρόσφατες οδηγίες της Ινδικής Εταιρείας Μελέτης του Ήπατος ως καταξιωμένη και ενδεικνυόμενη μέθοδος αντιμετώπισης της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας από κίρρωση ήπατος, και μάλιστα με σύσταση 1β.¹⁴⁰

Όσον αφορά στην κίρρωση καθαυτή, υπάρχουν μικρές μελέτες με ενθαρρυντικά αποτελέσματα, αλλά όχι διπλές τυφλές τυχαιοποιημένες έναντι placebo.¹⁴¹⁻¹⁴⁵

4. Χειρουργικά νοσήματα

4.1. Καρκίνος παχέος εντέρου

Οι μηχανισμοί μέσω των οποίων τα προβιοτικά μπορούν να αναστείλουν την ανάπτυξη του ορθοκολικού καρκίνου είναι πολλοί, αλλά δεν είναι ακόμη σαφώς διευκρινισμένοι. Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι: μειώνουν τη φλεγμονώδη αντίδραση που μπορεί να προκαλέσει η ενδογενής χλωρίδα του ξενιστή οργανισμού, τροποποιούν τη μεταβολική δραστηριότητα των βακτηρίων του εντέρου, μειώνουν τον αριθμό των βακτηρίων που εμπλέκονται σε μεταλλάξεις και προκαρκινικές μεταβολές, και μειώνουν το pH του εντέρου και τα ελεύθερα λιπαρά οξέα.¹⁴⁶⁻¹⁴⁹ Ιδιαίτερα, η χρήση φυτικών ινών σε συνδυασμό με τη λήψη προβιοτικών παρέχει ισχυρές ενδείξεις ότι προλαμβάνει τον καρκίνο του παχέ-

ος εντέρου μέσω του μηχανισμού παραγωγής λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου, τα οποία μειώνουν σημαντικά τα επίπεδα των ενζύμων που αποδεδειγμένα ενέχονται ως επιβαρυντικοί παράγοντες στην καρκινογένεση, όπως της β-γλυκουρονυδάσης, της νιτρορεντουκτάσης και της αζορεντουκτάσης.^{11,150-152} Από τις κλινικές μελέτες αξίζει να σημειωθεί η SYNCAN, η οποία αναφέρεται στη χρήση δύο προβιοτικών σε συνδυασμό με ολιγοφρουκτόζη σε ασθενείς με πολύποδες παχέος εντέρου και υψηλό κίνδυνο εξαλλαγής, καθώς και σε χειρουργημένους για καρκίνο παχέος εντέρου. Παρατηρήθηκε ότι η χρήση του συμβιοτικού μειώνει σημαντικά την έκφραση των βιολογικών δεικτών του ορθοκολικού καρκίνου.¹⁵³

4.2. Χειρουργικές επεμβάσεις

Η πρώτη αναφορά χρήσεως –το 2002– των προβιοτικών σε χειρουργημένους ασθενείς περιλαμβάνει 90 άτομα που υποβλήθηκαν σε μείζονα ενδοκοιλιακή επέμβαση και τυχαιοποιήθηκαν σε 3 ομάδες: (α) εντερική σίτιση χωρίς φυτικές ίνες από την 4η μετεγχειρητική μέρα, (β) εντερική σίτιση με φυτικές ίνες από την 1η μετεγχειρητική μέρα και ζώντα συμβιοτικά (*L. plantarum* 299n και βρώμη) ή (γ) συμβιοτικά με νεκρά βακτήρια κατόπιν θέρμανσης. Βακτηριακή λοίμωξη ανέπτυξε το 30% έναντι 10% ($P=0,001$), της ομάδας του συμβιοτικού (ζώντος ή νεκρού) και η μέση διάρκεια θεραπείας με αντιβιοτικά ήταν σημαντικά μικρότερη στην ομάδα του συμβιοτικού.¹⁵⁴ Σε μια υποομάδα ασθενών της μελέτης αυτής ($N=26$) που υποβλήθηκαν σε παγκρεατεκτομή, φάνηκε ότι αυτοί είχαν ποσοστό λοιμώξεων 50%, προφανώς επειδή ήταν υπό παρεντερική σίτιση έναντι των ασθενών που έλαβαν το συμβιοτικό, το οποίο μείωσε τη συχνότητα λοίμωξης στο 14%.¹⁵⁵

Ενενήντα-πέντε ασθενείς με ηπατική μεταμόσχευση τυχαιοποιήθηκαν σε: κλασική εντερική διατροφή και επιλεκτική αποστείρωση του εντέρου για 6 εβδομάδες ή εντερική διατροφή με φυτικές ίνες και συμβιοτικά (*L. plantarum* 299n και βρώμη) για 12 ημέρες. Η συχνότητα βακτηριακής λοίμωξης ήταν 13% στην ομάδα που έλα-

βε συμβιωτικά σε σύγκριση με 48%, στην ομάδα ελέγχου ($P=0,017$) και οι περισσότερες λοιμώξεις οφείλονταν σε εντερόκοκκους και κατά δεύτερο λόγο σε σταφυλόκοκκο και *E. coli*.¹⁵⁶ Στη δεύτερη μελέτη της ίδιας ομάδας¹⁵⁷ χρησιμοποιήθηκε το συμβιωτικό Synbiotic 2000 (Medipharm, Kegerod, Sweden), το οποίο αποτελείται από ένα μείγμα 4 προβιοτικών (*L. plantarum* 2362, *L. paracasei* ssp *paracasei* F19, *Leuconostoc mesenteroides* 77:1 και *Pediococcus pentosaceus* 5-33:5 όλα σε συγκέντρωση 1010 cfu/g) μαζί με 4 πρεβιοτικά (β-γλυκάνη, ανθεκτικά στην υδρόλυση άμυλα, ινουλίνη και πηκτίνη) σε 66 μεταμοσχευθέντες οι οποίοι έλαβαν είτε συμβιωτικά είτε μόνο τα πρεβιοτικά (ομάδα ελέγχου) για 14 ημέρες. Στην πρώτη ομάδα μόνον ένας ασθενής (3%) ανέπτυξε βακτηριακή λοίμωξη έναντι 48% στην ομάδα ελέγχου, ενώ μειώθηκε σημαντικά (0,1 έναντι 3,8 ημέρες) ($0,1 \pm 0,1$ έναντι $3,8 \pm 0,9$ ημέρες) η διάρκεια ανάγκης χορήγησης αντιμικροβιακών, χωρίς να παρουσιασθεί καμιά επιπλοκή.

Πλέον πρόσφατα η ίδια ομάδα¹⁵⁸ παρουσίασε τα ευεργετικά αποτελέσματα της δράσης του ίδιου σκεύασματος Synbiotic 2000 σε 80 ασθενείς με παγκρεατο-δωδεκαδακτυλεκτομή, οι οποίοι ελάμβαναν άμεσα μετεγχειρητικά εντερική διατροφή χαμηλού φυτικού υπολείμματος μέσω ρινονησιδικού καθετήρα. Η θεραπεία άρχιζε μια μέρα προεγχειρητικά και διαρκούσε 8 ημέρες. Στους ασθενείς αυτούς, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε ομάδα που έλαβε το Synbiotic 2000 ή σε ομάδα με μόνον πρεβιοτικά, παρατηρήθηκε ότι η συχνότητα των μετεγχειρητικών λοιμώξεων ήταν στατιστικά σημαντικά μειωμένη στην ομάδα του συμβιωτικού, 12,5% έναντι 40% και αφορούσαν κυρίως σε λοιμώξεις τραυμάτων και ουρολοιμώξεις. Στατιστικά σημαντικά μειωμένα (2 ± 5 έναντι 10 ± 14 ημέρες, $P=0,015$) ήταν και η διάρκεια χορήγησης αντιμικροβιακών. Ίδια ευρήματα αναφέρονται και σε άλλους 64 ασθενείς που επρόκειτο να υποβληθούν σε παγκρεατεκτομή: Οι 30 έλαβαν ένα συνδυασμό προβιοτικών βακτηρίων: *Enterococcus faecalis* T-110, *Clostridium butyricum* T0-A και *Bacillus mesentericus* T0-A (BIO-THREE, Toa Pharmaceutical, Tokyo, Japan) και οι υπόλοιποι 34 καμιά αγωγή. Στην ομάδα των προβιοτικών παρατηρήθηκε σημαντική μείωση

($P=0,02$) των σηπτικών επιπλοκών (23% έναντι 53%), των ημερών νοσηλείας (διάμεση τιμή 19 έναντι 24 ημέρες) και του ποσοστού του ασθενών με καθυστέρηση στη γαστρική κένωση (10% έναντι 20%).¹⁵⁹

Σε 45 ασθενείς με οξεία παγκρεατίτιδα, οι Olah et al¹⁶⁰ χορήγησαν εντερική διατροφή με φυτικές ίνες και βρώμη ως πρεβιοτικό και μετά τυχαιοποιημένα *L. plantarum* 299n ή το ίδιο βακτήριο νεκρό. Ένας στους 22 ασθενείς της πρώτης ομάδας και 7 στους 23 της άλλης ($P=0,023$) ανέπτυξαν νεκρωτική φλεγμονή. Σε 62 ασθενείς με βαριά οξεία παγκρεατίτιδα χρησιμοποιήθηκε το σκεύασμα Synbiotic 2000 έναντι μόνον πρεβιοτικού και διαπιστώθηκε ότι η συχνότητα ανάπτυξης SIRS ήταν σημαντικά μικρότερη (8 έναντι 14 ασθενείς, $P<0,05$) στην ομάδα των συμβιωτικών.¹⁶¹

Σε 44 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε εκτεταμένη ηπατεκτομή για καρκίνωμα χοληφόρων χορηγήθηκε είτε μείγμα συμβιοτικών που περιείχε 10^8 CFU *B. breve* Yakult και *L. casei* Shirota (Yakult BL Seichoyaku, Japan) σε συνδυασμό με γαλακτο-ολιγοσακχαρίτες ως πρεβιοτικό, είτε μόνον εντερική διατροφή ως placebo για 14 ημέρες μετεγχειρητικά. Στην ομάδα των συμβιοτικών παρατηρήθηκαν πολύ λιγότερες βακτηριακές λοιμώξεις (19% έναντι 52%, $P<0,05$), ο αριθμός των εντεροπαθογόνων στο έντερο βρέθηκε σημαντικά μειωμένος καθώς και αυξημένο το ποσοστό των οργανικών οξέων στα κόπρανα.¹⁶² Μετά τα ενθαρρυντικά αυτά αποτελέσματα η μελέτη συνεχίστηκε σε 101 ασθενείς στους οποίους φάνηκε ότι ο συνδυασμός προ- και μετεγχειρητικής θεραπείας με το προαναφερθέν συμβιωτικό οδήγησε σε στατιστικά σημαντικά μικρότερη συχνότητα βακτηριακής λοίμωξης σε σύγκριση με τη μετεγχειρητική θεραπεία (12,1% έναντι 30%, $P<0,05$). Επιπλέον, παρατηρήθηκε ότι η ίδια ομάδα είχε αυξημένη δραστηριότητα των κυττάρων φυσικών φονέων και μικρότερη συγκέντρωση IL-6 στο αίμα ως έκφραση της διέγερσης της ανοσιακής απόκρισης, όπως και της CRP ως μέτρο της συστηματικής φλεγμονώδους απόκρισης.¹⁶³ Τέλος, σε 120 ασθενείς με κίρρωση ήπατος από ηπατίτιδα C, που επρόκειτο να

υποβληθούν σε ηπατεκτομή, χορηγήθηκαν τυχαιοποιημένα προβιοτικά ή placebo και φάνηκε ότι η ομάδα των προβιοτικών είχε καλύτερη μετεγχειρητική ηπατική λειτουργία, λιγότερες επιπλοκές και μικρότερη θνητότητα.¹⁶⁴

Σε 65 πολυτραυματίες με βαριές κακώσεις τουλάχιστον δύο συστημάτων (APACHE II score 19,36, Glasgow Coma score 7,7) και οι οποίοι παρέμειναν σε τεχνητό αερισμό για τουλάχιστον 15 ημέρες, χορηγήθηκε τυχαιοποιημένα είτε το Synbiotic 2000 Forte (*L. plantarum* 2362, *L. paracasei ssp paracasei* F19, *Leuconostoc mesenteroides* 77:1 και *Pediococcus pentosaceus* 5-33:5 όλα σε συγκέντρωση 10^{11} CFU/g) μαζί με 4 πρεβιοτικά (β-γλυκάνη, ανθεκτικά στην υδρόλυση άμυλα, ινουλίνη και πηκτίνη) ή μαλτοδεξτρίνη (ομάδα ελέγχου). Πρέπει να σημειωθεί ότι οι ασθενείς εισήλθαν στη ΜΕΘ αμέσως μετά τον τραυματισμό τους και η έναρξη της χορήγησης των συμβιοτικών ήταν άμεση και για 14 ημέρες. Η λήψη συμβιοτικών οδήγησε σε στατιστικά σημαντικά μικρότερη συχνότητα λοιμώξεων (63% έναντι 90%, $P=0,01$), σηπτικών επιπλοκών (49% έναντι 77%, $P=0,02$) και σοβαρής σήψης (17% έναντι 40%, $P=0,04$), σε μείωση των ημερών νοσηλείας στη ΜΕΘ (28 έναντι 41, $P=0,01$) και των ημερών ανάγκης για μηχανικό αερισμό (17 έναντι 30, $P=0,001$). Η θνητότητα ήταν επίσης μικρότερη (14,3% έναντι 30%), αλλά όχι στατιστικά σημαντική. Αντίστοιχα, οι παράμετροι που εκφράζουν τη συστηματική φλεγμονώδη απόκριση (IL-6, TNF- α , MDA, CRP, PCT) βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά μειωμένες σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.¹⁶⁵ Η περαιτέρω ανάλυση στο ίδιο υλικό ασθενών με σκοπό να μελετηθεί ο μηχανισμός δράσης των συμβιοτικών σε πλέον συγκεκριμένες αιτίες νοσοκομειακών λοιμώξεων, όπως οι βακτηριαμίες, και η σχετιζόμενη με τον αναπνευστήρα πνευμονία, έδειξε ότι πρωτοπαθή βακτηριαμία εμφάνισε το 5,6% των ασθενών που έλαβαν το Synbiotic 2000 FORTE έναντι του 25% της ομάδος ελέγχου ($P=0,038$), ενώ σήψη σε έδαφος βακτηριαμίας αναπτύχθηκε σε ποσοστό μόλις 13,9% έναντι 36,1% αντίστοιχα ($P=0,028$). Αναλογικά όμοια (33,3% έναντι 13,9%, αντίστοιχα, $P=0,047$) ήταν και τα ποσοστά της πνευμονίας από τον αναπνευστήρα

με αίτιο το *Acinetobacter baumannii*. Επιπλέον, η ομάδα που έλαβε θεραπεία με συμβιοτικά είχε σημαντικά μειωμένο αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων, όπως και των επιπέδων του LPS και της CRP, τόσο στους ασθενείς που ανέπτυξαν όσο και σε αυτούς που δεν ανέπτυξαν σηπτική κατάσταση. Φαίνεται λοιπόν ότι τα συμβιοτικά μειώνουν την πιθανότητα εκδήλωσης σήψης τόσο από αιματογενείς λοιμώξεις όσο και από λοίμωξη σχετιζόμενη με τον αναπνευστήρα, κυρίως από *Acinetobacter baumannii*, δρώντας και άμεσα ανοσοτροποποιητικά όσο και προλαμβάνοντας τη βακτηριακή μετάθεση.¹⁶⁶

Ο μηχανισμός αυτός διερευνήθηκε περαιτέρω με τη μελέτη της ενδογενούς εντερικής μικροβιακής χλωρίδας. Σε 75 πολυτραυματίες με κακώσεις τουλάχιστον δύο οργάνων-συστημάτων, οι οποίοι παρέμειναν υπό τεχνητό αερισμό για τουλάχιστον 15 ημέρες και οι οποίοι εισήχθησαν στη ΜΕΘ αμέσως μετά τον τραυματισμό τους χωρίς να νοσηλευθούν προηγουμένως σε άλλο τμήμα, συλλέχθηκαν κόπρανα και μελετήθηκε με καλλιέργειες η εντερική χλωρίδα κατά τις ημέρες 0, 4, 7 και 15 από τον τραυματισμό. Παράλληλα καταγράφηκαν οι λοιμώξεις, οι σηπτικές επιπλοκές και η θνητότητα που παρατηρήθηκαν στις 30 ημέρες, οι ημέρες παραμονής στη ΜΕΘ και οι ημέρες στον αναπνευστήρα. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν Synbiotic 2000 Forte ή πρεβιοτικά για 15 ημέρες. Η δεύτερη ομάδα έδειξε βαθμιαία καταστροφή της εντερικής χλωρίδας. Το *E. coli* εξαφανίσθηκε, ενώ τα μείζονα παθογόνα, όπως *Klebsiella sp*, *C. difficile*, *S. aureus*, *Proteus sp*, *Salmonella sp*, *Serratia sp*. υπεραναπτύχθηκαν, ενώ αντίθετα, η πρώτη ομάδα βαθμιαία ανέπτυξε ισορροπημένη χλωρίδα: από την ημέρα 7 αυξήθηκαν τα *Lactobacillus spp*, *Enterococcus spp*, *Bacteroides spp* και *Clostridium lec* (-) και την ημέρα 15 τα *E. coli*, *Lactobacillus spp*, *Lactococcus spp*, *Pediococcus spp*, *Enterococcus spp*, *Bacteroides spp*, *Clostridium lec* (-) και *C. perfringens veg*. Σε κλινικό επίπεδο, οι ασθενείς της ομάδας των συμβιοτικών έδειξαν στατιστικά σημαντικά μειωμένη συχνότητα λοιμώξεων, SIRS, και βαριάς σήψης, αυξημένο αριθμό ημερών νοσηλείας στη ΜΕΘ, όπως και ημερών με μηχανική υποστήριξη

της αναπνοής σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Η θνητότητα ήταν 14,3% έναντι 30%, αντίστοιχα.^{167,168}

Σε μια άλλη τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη, οι Spindler-Vesel et al¹⁶⁹ χρησιμοποίησαν το ίδιο συμβιοτικό σε 113 πολυτραυματίες ασθενείς με βαριές κακώσεις πολλών συστημάτων. Όλοι ελάμβαναν εντερική διατροφή εμπλουτισμένη με γλουταμίνη ή φυτικές ίνες ή πεπτιδία ή συμβιοτικά. Η θνητότητα ήταν πολύ χαμηλή και συγκρίσιμη και στις 4 ομάδες, όμως σημαντικά λιγότεροι από την ομάδα των συμβιοτικών ανέπτυξαν λοίμωξη σε σύγκριση με τις άλλες ομάδες (5 έναντι 16, 17 και 13 ασθενείς, αντίστοιχα). Η διαφορά αυτή συνολικά ήταν της τάξεως του $P=0,021$, όταν όμως συγκρίθηκε η ομάδα που έλαβε το συμβιοτικό με το σύνολο των λοιμώξεων που παρατηρήθηκαν στις τρεις άλλες ομάδες, το P βρέθηκε 0,003. Η θετική αυτή δράση επιβεβαιώθηκε και με την εργαστηριακή απόδειξη –με τον δείκτη λακτουλόζης/μαννιτόλης– της μείωσης της εντερικής διαπερατότητας, στην ίδια ομάδα.

Μια παλαιότερη, τυχαίοποιημένη μελέτη, αλλά μόνον με προβιοτικά, σε ασθενείς υψηλής μεταβολικής καταπόνησης εξαιτίας εγκεφαλικού τραύματος, έδειξε ότι αυτοί που έλαβαν εντερική διατροφή με γλουταμίνη και προβιοτικά μέσα σε 48 ώρες από τον τραυματισμό και για τουλάχιστον 5 ημέρες, είχαν στατιστικά σημαντικά μειωμένη συχνότητα λοιμώξεων (5 ασθενείς έναντι 10, $P=0,03$) και μειωμένο αριθμό λοιμώξεων ανά ασθενή σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (1 λοίμωξη/ασθενή έναντι 3, $P<0,01$), μείωση του χρόνου νοσηλείας στη ΜΕΘ (22 έναντι 10 ημερών, $P<0,01$), όπως και μειωμένη ανάγκη για μηχανικό αερισμό (14 έναντι 7 ημερών, $P<0,05$).¹⁷⁰

Μια «παράδοση» μελέτη δημοσιεύθηκε πρόσφατα: σε 68 ασθενείς χορηγήθηκαν τυχαίοποιημένα το συμβιοτικό (Synbiotic 2000Forte) ή το ίδιο σκεύασμα με απενεργοποιημένους με θερμότητα τους γαλακτοβακίλλους ή έγινε προετοιμασία του παχέος εντέρου με σέννα (X-Prep) σε μια προσπάθεια ελέγχου της αποτελεσματικότητας των προβιοτικών στην αντικατάσταση

του μηχανικού καθαρισμού του εντέρου πριν από προγραμματισμένη εγχείρηση για νεόπλασμα παχέος εντέρου. Οι συγγραφείς υποστηρίζουν ότι τα πρεβιοτικά μπορούν να αντικαταστήσουν τον μηχανικό καθαρισμό του εντέρου, αλλά στην ομάδα που έλαβε το συμβιοτικό χωρίς να έχει υποστεί μηχανικό καθαρισμό σημειώθηκε μεγαλύτερη φλεγμονώδης αντίδραση.¹⁷¹ Οι ίδιες προσπάθειες είχαν γίνει και πριν από μια 10ετία τουλάχιστον με σκοπό τα προβιοτικά να αντικαταστήσουν την «αποστείρωση» του εντέρου σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς.¹⁷²

Σε μια διπλή τυφλή τυχαίοποιημένη έναντι placebo μελέτη σε 100 ασθενείς με καρκίνο παχέος εντέρου δοκιμάστηκε η δράση των προβιοτικών *L. plantarum* (CGMCC No. 1258, 10^{11} CFU/g), *L. acidophilus* (LA-11, 7×10^{11} CFU/g) και *B. longum* (BL-88, 5×10^{10} CFU/g) για 6 ημέρες προεγχειρητικά και για 10 μετεγχειρητικά. Παρατηρήθηκε σημαντική ισχυροποίηση του βλεννογόνιου εντερικού φραγμού, μείωση των εντεροπαθογόνων βακτηρίων, αύξηση των ευεργετικών βακτηρίων, συντομότερη κινητοποίηση του εντέρου μετεγχειρητικά και μικρότερη νοσηρότητα.¹⁷³

Άλλες 5 τυχαίοποιημένες μελέτες έγιναν υπό την επίβλεψη της Combined Gastroenterology Research Unit, στο Scarborough General Hospital στην Αγγλία. Σε αυτές περιελήφθησαν ασθενείς που υποβλήθηκαν σε βαριές κοιλιακές επεμβάσεις ή βρίσκονταν σε μονάδες εντατικής παρακολούθησης, η χορήγηση όμως των συμβιοτικών δεν μπόρεσε να καταδείξει υπεροχή όσον αφορά στη μείωση των επιπλοκών λοίμωξης. Μια πιθανή ερμηνεία θα μπορούσε να είναι το ότι η ερευνητική αυτή ομάδα χρησιμοποίησε διαφορετικά στελέχη προβιοτικών σε σύγκριση με τις άλλες μελέτες και η χορήγησή τους έγινε κυρίως από του στόματος και όχι μέσω ρινοεντερικού σωλήνα ή γαστροστομίας. Πρέπει να σημειωθεί επιπλέον ότι αυτές ήταν μεν πολύ καλά σχεδιασμένες μελέτες, είχαν όμως ως σκοπό την κατάδειξη διαφοράς με κριτήρια τη βακτηριακή μετακίνηση ή το γαστρικό αποικισμό και όχι τα κλινικά σημεία έκβασης, όπως όλες οι προηγούμενες μελέτες.^{174–178}

Η πρώτη και μοναδική μέχρι σήμερα μελέτη σε χειρουργικούς ασθενείς που αναφέρει σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες έχει πρόσφατα δημοσιευθεί από μια Ολλανδική ερευνητική ομάδα.¹⁷⁹ Σ' αυτή την πολυκεντρική διπλή τυφλή μελέτη έναντι placebo, 296 ασθενείς με παγκρεατίτιδα η οποία προβλέπονταν να εξελιχθεί σε βαριάς μορφής (APACHE II score ≥ 8 , Imrie score ≥ 3), έλαβαν για 28 ημέρες είτε το συμβιοτικό Ecologic 641 (Winclove Bio Industries, Netherlands, 10^{10} CFU *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. salivarius*, *Lactococcus lactis*, *B. bifidum*, και *B. lactis* και ως πρεβιοτικά καλαμποκάλευρο και μαλτοδεξτρίνη) είτε placebo. Συγχρόνως, και οι δύο έλαβαν εντερική διατροφή με φυτικές ίνες. Η συχνότητα των σηπτικών επιπλοκών ήταν συγκρίσιμη στις δύο ομάδες (30% έναντι 28%) και η θνητότητα ακόμη υψηλότερη στην ομάδα των συμβιοτικών (16% έναντι 6%). Η κύρια αιτία θανάτου ήταν η εντερική ισχαιμία, σε 8 ασθενείς έναντι 0 στην ομάδα ελέγχου ($P=0,004$). Μια πιθανή ερμηνεία του φαινομένου θα μπορούσε να είναι το ότι οι περισσότεροι ασθενείς της ομάδας των συμβιοτικών είχαν οργανική ανεπάρκεια πριν ή κατά την ημέρα της πρώτης χορήγησης θεραπείας σε σύγκριση με την ομάδα placebo (13,2% έναντι 4,9%), έτσι οι δύο ομάδες είχαν εξαρχής βασικές διαφορές. Επιπλέον, τα ποσοστά θανάτων ήταν γενικά υψηλά και στις δύο ομάδες σε σύγκριση με άλλες μελέτες. Ασφαλώς δεν μπορεί να υπάρξει σαφής ερμηνεία με τα δεδομένα αυτά, αλλά θα μπορούσε να υποθεθεί ότι η χορήγηση εντερικής διατροφής με υψηλό ποσοστό φυτικών ινών σε συνδυασμό με τη χορήγηση πρεβιοτικών οδήγησε σε κατανάλωση του οξυγόνου του εντέρου και εντερική ισχαιμία στους ήδη επιβαρυσμένους ασθενείς με οργανική ανεπάρκεια, με αποτέλεσμα πτώση της αρτηριακής πίεσης και σπλαγχνική υποάρδευση. Τέτοια επιπλοκή δεν έχει αναφερθεί ποτέ άλλοτε στο παρελθόν, παράλα αυτά, ο συνδυασμός αυτού του συμβιοτικού με επιπρόσθετες φυτικές ίνες θα ήταν προτιμότερο να αποφευχθεί στο μέλλον.

Η ομάδα αυτή δημοσίευσε πάλι, πολύ πρόσφατα, μια μικρή μελέτη σε 30 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε παγκρεατοδωδεκαδακτυλική εκτομή με διατήρηση του πυλωρού για καρκί-

νο παγκρέατος, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν: το συμβιοτικό Ecologic 641, επιλεκτική «αποστείρωση» του εντέρου ή placebo για 7 ημέρες προ- και 7 ημέρες μετεγχειρητικά. Σκοπός της μελέτης ήταν να ελέγξει την πιθανή αποτρεπτική δράση των προβιοτικών και της επιλεκτικής «αποστείρωσης» του εντέρου στη βακτηριακή μετακίνηση και τη λειτουργία του βλεννογόνιου εντερικού φραγμού, τα αποτελέσματα όμως και πάλι δεν ήταν ενθαρρυντικά, προφανώς λόγω του πολύ μικρού αριθμού των περιστατικών ανά ομάδα.¹⁸⁰

5. Αντί επιλόγου

Παρά την ευρεία διείσδυση των προβιοτικών και τα αποδεδειγμένα οφέλη τους, υπάρχει πάντοτε μια αμφιβολία –ιδίως για τους βαρέως πάσχοντες ασθενείς– σχετικά με την ασφάλειά τους: μήπως μπορεί να συμβεί βακτηριακή μετακίνηση διαμέσου ενός βλεννογόνιου εντερικού φραγμού με διαταραγμένη ακεραιότητα ή μήπως μπορούν να οδηγήσουν άλλα βακτήρια να αναπτύξουν αντίσταση στα αντιβιοτικά; Τα δύο κύρια επιχειρήματα υπέρ της ασφάλειάς τους είναι η μακρόχρονη χωρίς ιδιαίτερα προβλήματα χρήση τους και το ότι σχεδόν όλα είναι βακτήρια του πεπτικού σωλήνα του ανθρώπου. Πολύ πρόσφατα είδε το φως της δημοσιότητας μια συστηματική ανάλυση¹⁸¹ όλων των 1966 μελετών (τυχαιοποιημένων, μη τυχαιοποιημένων και ανάλυση περιστατικών) που αφορούν σε χρήση προβιοτικών σε ασθενείς που βρίσκονται υπό εντερική ή παρεντερική σίτιση. Από αυτά μόνον τα 72 αναφέρονται στην ασφάλεια ή μη των προβιοτικών: υπήρξαν 20 “case reports” που αναφέρονται σε 32 ασθενείς που μολύνθηκαν από *Lactobacillus rhamnosus* GG (5 περιπτώσεις) ή *Saccharomyces boulardii* (27 περιπτώσεις) με πιθανολογούμενη είσοδο του λοιμογόνου παράγοντα από τον κεντρικό φλεβικό καθετήρα ή έξοδο από το έντερο (αυξημένη βακτηριακή μετακίνηση) και ανάπτυξη βακτηριαιμίας ή μυκηταιμίας, αντίστοιχα. Δύο από αυτούς ανέπτυξαν ενδοκαρδίτιδα και 8 συνολικά είχαν τελικά κακή έκβαση. Υπάρχουν όμως και δύο περιστατικά μυκηταιμίας από τον *S. boulardii*

σε ασθενείς που νοσηλεύονταν δίπλα σε ασθενή που του χορηγείτο, χωρίς να το λαμβάνει και ο ίδιος. Στα υπόλοιπα 52 άρθρα (4131 ασθενείς έλαβαν προβιοτικό και 3643 placebo) φαίνεται ότι τα προβιοτικά σκευάσματα δεν είχαν κανένα αρνητικό αποτέλεσμα ή είχαν ευεργετική δράση σε σχέση με την ανάπτυξη λοιμώξεων και νοσηρότητας, εκτός από 3 μελέτες που έδειξαν αυξημένες επιπλοκές, αλλά μάλλον άσχετες από τον λοιμογόνο παράγοντα, σε μεταμοσχευμένους ασθενείς (στένωση χοληφόρων, συρίγγια) ή σε ασθενείς με βαριά παγκρεατίτιδα.

Πέρα όμως από την ασφάλεια, υπάρχουν δύο ακόμη θέματα που πρέπει να θιγούν. Το ένα είναι η σωστή ενημέρωση των ατόμων σχετικά

με τη δράση των προβιοτικών, γιατί συνήθως θεωρούνται κάτι ανάμεσα σε συμπληρωματική ή εναλλακτική θεραπεία, φαρμακευτική αγωγή και τεχνολογία μεταφοράς γονιδίων.¹⁸² Το δεύτερο και κυριότερο που αναδείχθηκε από μια μελέτη μεταξύ ασθενών με φλεγμονώδη εντεροπάθεια,¹⁸³ είναι ότι οι ασθενείς που αποφασίζουν μόνοι τους τη λήψη προβιοτικών ως εναλλακτική ή συμπληρωματική θεραπεία ή/και πρόληψη πρέπει να καθοδηγηθούν σωστά, ώστε να χρησιμοποιούν τα κατάλληλα βακτηριακά στελέχη και σε επαρκή δοσολογία και όχι να εμπιστεύονται την εμπορική διαφήμιση. Στο σημείο αυτό έχουν ιδιαίτερη υποχρέωση και ευθύνη οι ιατροί, οι οποίοι και οφείλουν να παρέχουν τεκμηριωμένη γνώση στον ασθενή τους.

Βιβλιογραφία

- Fuller R. Probiotics in man and animals. *J Appl Bacteriol* 1989, 66:365–378
- Schrezenmeir J, de Vrese M. Probiotics, prebiotics, and synbiotics—approaching a definition. *Am J Clin Nutr* 2001, 73(Suppl 2):361–364
- Κοτζάμπαση Κ. Πρεβιοτικά και Συμβιοτικά. Στο: Εντατική Θεραπεία-Λοιμώξεις. Τόμος II. Εκδόσεις Πασχαλίδης ΠΧ, (ISBN 960-399-305-0), Αθήνα 2004:1721–1730
- Bengmark S. Bioecologic control of the gastrointestinal tract: the role of flora and supplemented probiotics and synbiotics. *Gastroenterol Clin North Am* 2005, 34:413–436
- de Vrese M, Schrezenmeir J. Probiotics, prebiotics, and synbiotics. *Adv Biochem Eng Biotechnol* 2008, 111:1–66
- Bodera P, Chcialowski A. Immunomodulatory effect of probiotic bacteria. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov* 2009, 3:58–64
- Κοτζάμπαση Κ. Τα προβιοτικά στη θεραπεία των ιδιοπαθών φλεγμονωδών νόσων του εντέρου. Στο: Τριανταφυλλίδης ΙΚ (Συντ.) *Ιδιοπαθής Φλεγμονώδης Εντερική Νόσος*. Έκδοση της Ελληνικής Ομάδος Μελέτης των ΙΦΕΝ (ISBN 960–6656-03-9), Αθήνα 2006:266–279
- Collado MC, Isolauri E, Salminen S et al. The impact of probiotic on gut health. *Curr Drug Metab* 2009, 10:68–78
- Pai R, Kang G. Microbes in the gut: a digestible account of host-symbiont interactions. *Indian J Med Res* 2008, 128:587–594
- Macpherson AJ, Harris NL. Interactions between commensal intestinal bacteria and the immune system. *Nat Rev Immunol* 2004, 4:478–485
- Mountzouris KC, Kotzampassi K, Tsiros P et al. Effects of *Lactobacillus acidophilus* on gut microflora metabolic biomarkers in fed and fasted rats. *Clin Nutr* 2009, 28:318–324
- Μεταξάς Γ, Κοτζάμπαση Κ, Παραμυθιώτης Δ και συν. Η δράση των προβιοτικών στο βλενογόνο εντερικό φραγμό. *Arch Hel Med* 2002, 19:652–659
- He F, Ouwehan AC, Hashimoto H et al. Adhesion of *Bifidobacterium spp.* to human intestinal mucus. *Microbiol Immunol* 2001, 45:259–262
- Schlee M, Harder J, Köten B et al. Probiotic lactobacilli and VSL#3 induce enterocyte beta-defensin 2. *Clin Exp Immunol* 2008, 151:528–535
- Hooper LV, Gordon JL. Commensal host-bacterial relationships in the gut. *Science* 2001, 292:1115–1118
- Gibson GR, Beatty ER, Wang X et al. Selective stimulation of bifidobacteria in the human colon by oligofructose and inulin. *Gastroenterology* 1995, 108:975–982
- Roberfroid M, Gibson GR, Hoyles L et al. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *Br J Nutr* 2010, 104(Suppl 2):1–63
- Kotzampassi K. Dietary fibres and prebiotics: of proven benefit or a new fad. *Ann Gastr* 2006, 19:225–227
- Finney M, Smullen J, Foster HA et al. Effects of low doses of lactitol on faecal microflora, pH, short chain fatty acids and gastrointestinal symptomology. *Eur J Nutr* 2007, 46:307–314
- Wong JM, de Souza R, Kendall CW et al. Colonic health: fermentation and short chain fatty acids. *J Clin Gastroenterol* 2006, 40:235–243
- Robertfroid M. Prebiotics: the concept revisited. *J Nutr* 2007, 137:830S–837S

22. Ouwehand AC, Tiihonen K, Saarinen M et al. Influence of a combination of *Lactobacillus acidophilus* NCFM and lactitol on healthy elderly: intestinal and immune parameters. *Br J Nutr* 2009, 101:367–375
23. Bengmark S. Synbiotics and the mucosal barrier in critically ill patients. *Curr Opin Gastroenterol* 2005, 21:712–716
24. Topping DL, Fukushima M, Bird AR. Resistant starch as a prebiotic and synbiotic: state of the art. *Proc Nutr Soc* 2003, 62:171–176
25. Uchida K, Takahashi T, Inoue M et al. Immunonutritional effects during synbiotics therapy in pediatric patients with short bowel syndrome. *Pediatr Surg Int* 2007, 23:243–248
26. Sazawal S, Hiremath G, Dhingra U et al. Efficacy of probiotics in prevention of acute diarrhoea: a meta-analysis of masked, randomised, placebo-controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2006, 6:374–382
27. Isolauri E, Juntunen M, Rautanen T et al. A human *Lactobacillus* strain (*Lactobacillus casei* sp strain GG) promotes recovery from acute diarrhea in children. *Pediatrics* 1991, 88:90–97
28. Majamaa H, Isolauri E, Saxelin M et al. Lactic acid bacteria in the treatment of acute rotavirus gastroenteritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995, 20:333–338
29. Pant AR, Graham SM, Allen SJ et al. *Lactobacillus GG* and acute diarrhoea in young children in the tropics. *J Trop Pediatr* 1996, 42:162–165
30. Shornikova AV, Casas IA, Isolauri E et al. *Lactobacillus reuteri* as a therapeutic agent in acute diarrhea in young children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997, 24:399–404
31. Misra S, Sabui TK, Pal NK. A randomized controlled trial to evaluate the efficacy of *Lactobacillus GG* in infantile diarrhea. *J Pediatr* 2009, 155:129–132
32. Basu S, Paul DK, Ganguly S et al. Efficacy of high-dose *Lactobacillus rhamnosus GG* in controlling acute watery diarrhea in Indian children: a randomized controlled trial. *J Clin Gastroenterol* 2009, 43:208–213
33. Dubey AP, Rajeshwari K, Chakravarty A et al. Use of VSL#3 in the treatment of rotavirus diarrhea in children: preliminary results. *J Clin Gastroenterol* 2008, 42(Suppl 3):126–129
34. Guandalini S, Pensabene L, Zikri MA et al. *Lactobacillus GG* administered in oral rehydration solution to children with acute diarrhea: a multicenter European trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000, 30:54–60
35. Isolauri E, Kaila M, Mykkanen H et al. Oral bacteriotherapy for viral gastroenteritis. *Dig Dis Sci* 1994, 39:2595–2600
36. Isolauri E, Kaila M, Arvola T et al. Diet during rotavirus enteritis affects jejunal permeability to macromolecules in suckling rats. *Pediatr Res* 1993, 33:548–553
37. Guarino A, Canani RB, Spagnuolo MI et al. Oral bacterial therapy reduces the duration of symptoms and of viral excretion in children with mild diarrhea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997, 25:516–519
38. Grandy G, Medina M, Soria R et al. Probiotics in the treatment of acute rotavirus diarrhoea. A randomized, double-blind, controlled trial using two different probiotic preparations in Bolivian children. *BMC Infect Dis* 2010, 10:253
39. Phuapradit P, Varavithya W, Vathanophas K et al. Reduction of rotavirus infection in children receiving bifidobacteria-supplemented formula. *J Med Assoc Thai*. 1999, 82(Suppl 1):43–48
40. Saavedra JM, Bauman NA, Oung I et al. Feeding of *Bifidobacterium bifidum* and *Streptococcus thermophilus* to infants in hospital for prevention of diarrhoea and shedding of rotavirus. *Lancet* 1994, 344:1046–1049
41. Oberhelman RA, Gilman RH, Sheen P et al. A placebo-controlled trial of *Lactobacillus GG* to prevent diarrhea in undernourished Peruvian children. *J Pediatr* 1999, 134:15–20
42. Szajewska H, Kotowska M, Mrukowicz JZ et al. Efficacy of *Lactobacillus GG* in prevention of nosocomial diarrhea in infants. *J Pediatr* 2001, 138:361–365
43. Majamaa H, Isolauri E, Saxelin M et al. Lactic acid bacteria in the treatment of acute rotavirus gastroenteritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995, 20:333–338
44. Chapoy P. Treatment of acute infantile diarrhea: controlled trial of *Saccharomyces boulardii*. *Ann Pediatr (Paris)* 1985, 32:561–563
45. Hochter W, Chase D, Hagenhoff G. *Saccharomyces boulardii* bei acuter Erwachsenen diarrhoea Wirksamkeit and Vertraglichkeit der Behandlung. *Munchen Medizinische Wochenschr* 1990, 188–192
46. Buydens P, Debeuckelaere S. Efficacy of SF 68 in the treatment of acute diarrhea. A placebo-controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 1996, 31:887–891
47. Mitra AK, Rabbani GH. A double-blind, controlled trial of bioflorin (*Streptococcus faecium* SF68) in adults with acute diarrhea due to *Vibrio cholerae* and enterotoxigenic *Escherichia coli*. *Gastroenterology* 1990, 99:1149–1152
48. Wunderlich PF, Braun L, Fumagalli I et al. Double-blind report on the efficacy of lactic acid-producing *Enterococcus SF68* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and in the treatment of acute diarrhoea. *J Int Med Res* 1989, 17:333–338
49. McFarland LV. Epidemiology, risk factors and treatments for antibiotic-associated diarrhea. *Dig Dis* 1998, 16:292–307
50. Arvola T, Laiho K, Torkkeli S et al. Prophylactic *Lactobacillus GG* reduces antibiotic-associated diarrhea in children with respiratory infections: a randomized study. *Pediatrics* 1999, 104:64
51. Siitonen S, Vapaatalo H, Salminen S et al. Effect of *Lactobacillus GG* yoghurt in prevention of antibiotic associated diarrhoea. *Ann Med* 1990, 22:57–59
52. McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN et al. Prevention of beta-lactam-associated diarrhea by *Saccharomyces boulardii* compared with placebo. *Am J Gastroenterol* 1995, 90:439–448
53. Vanderhoof JA, Whitney DB, Antonson DL et al. *Lactobacillus GG* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children. *J Pediatr* 1999, 135:564–568
54. Thomas MR, Litin SC, Osmon DR et al. Lack of effect of *Lactobacillus GG* on antibiotic-associated diarrhoea: a

- randomized, placebo-controlled trial. *Mayo Clin Proc* 2001, 76:883–889
55. Lewis SJ, Potts LF, Barry RE. The lack of therapeutic effect of *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-related diarrhoea in elderly patients. *J Infect* 1998, 36:171–174
 56. Tankanow RM, Ross MB, Ertel IJ et al. A double-blind, placebo-controlled study of the efficacy of Lactinex in the prophylaxis of amoxicillin-induced diarrhea. *DICP* 1990, 24:382–384
 57. D'Souza AL, Rajkumar C, Cooke J et al. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis. *BMJ* 2002, 324:1361–1364
 58. Cremonini F, Di Caro S, Nista EC et al. Meta-analysis: the effect of probiotic administration on antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2002, 16:1461–1467
 59. McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol* 2006, 101: 812–822
 60. Kale-Pradhan PB, Jassal HK, Wilhelm SM. Role of *Lactobacillus* in the prevention of antibiotic-associated diarrhea: a meta-analysis. *Pharmacotherapy* 2010, 30:119–126
 61. Szajewska H, Mrukowicz J. Meta-analysis: non-pathogenic yeast *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2005, 22:365–372
 62. McFarland LV. Systematic review and meta-analysis of *Saccharomyces boulardii* in adult patients. *World J Gastroenterol* 2010, 16:2202–2222
 63. Fekety R, McFarland LV, Surawicz CM et al. Recurrent *Clostridium difficile* diarrhea: characteristics of and risk factors for patients enrolled in a prospective, randomized, double-blinded trial. *Clin Infect Dis* 1997, 24:324–333
 64. Aronsson B, Barany P, Nord CE et al. *Clostridium difficile*-associated diarrhoea in uremic patients. *Eur J Clin Microbiol* 1987, 6:352–356
 65. Surawicz CM, McFarland LV, Elmer G et al. Treatment of recurrent *Clostridium difficile* colitis with vancomycin and *Saccharomyces boulardii*. *Am J Gastroenterol* 1989, 84:1285–1287
 66. McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN et al. A randomized placebo-controlled trial of *Saccharomyces boulardii* in combination with standard antibiotics for *Clostridium difficile* disease. *JAMA* 1994, 271:1913–1918
 67. Surawicz CM, McFarland LV, Greenberg RN et al. The search for a better treatment for recurrent *Clostridium difficile* disease: use of high-dose vancomycin combined with *Saccharomyces boulardii*. *Clin Infect Dis* 2000, 31:1012–1017
 68. Dendukuri N, Costa V, McGregor M et al. Probiotic therapy for the prevention and treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: a systematic review. *CMAJ* 2005, 173:167–170
 69. Munoz P, Bouza E, Cuenca-Estrella M et al. *Saccharomyces cerevisiae* fungemia: an emerging infectious disease. *Clin Infect Dis* 2005, 40:1625–1634
 70. DuPont HL, Ericsson CD. Prevention and treatment of traveler's diarrhea. *N Engl J Med* 1993, 328:1821–1827
 71. Oksanen PJ, Salminen S, Saxelin M et al. Prevention of travellers' diarrhoea by *Lactobacillus GG*. *Ann Med* 1990, 22:53–56
 72. Katelaris PH, Salam I, Farthing MJ. Lactobacilli to Prevent Traveler's Diarrhea? *N Engl J Med* 1995, 333:1360–1361
 73. Kollaritsch H, Holst H, Grobara P et al. Prevention of traveler's diarrhea with *Saccharomyces boulardii*. Results of a placebo controlled double-blind study. *Fortschr Med* 1993, 111:152–156
 74. Takahashi O, Noguchi Y, Omata F et al. Probiotics in the prevention of traveler's diarrhoea: meta-analysis. *J Clin Gastroenterol* 2007, 41:336–337
 75. Guslandi M. Prevention of traveler's diarrhea with probiotics. *J Clin Gastroenterol* 2008, 42:1066
 76. McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of traveler's diarrhea. *Travel Med Infect Dis* 2007, 5:97–105
 77. Rembacken BJ, Snelling AM, Hawkey PM et al. Non-pathogenic *Escherichia coli* versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomised trial. *Lancet* 1999, 354:635–639
 78. Venturi A, Gionchetti P, Rizzello F et al. Impact on the composition of the faecal flora by a new probiotic preparation: preliminary data on maintenance treatment of patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1999, 13:1103–1108
 79. Pathmakanthan S, Walsh M, Bengmark S et al. Efficacy and tolerability treating acute distal ulcerative colitis with synbiotic enemas: a pilot trial. *Gut* 2002, 51(Suppl 3):307 (Presented in the 10th UEGW, Geneva 2002)
 80. Borody TJ, Warren EF, Leis S et al. Treatment of ulcerative colitis using fecal bacteriotherapy. *J Clin Gastroenterol* 2003, 37:42–47
 81. Kruis W, Fric P, Pokrotnieks J et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut* 2004, 53:1617–1623
 82. Zocco MA, dal Verme LZ, Cremonini F et al. Efficacy of *Lactobacillus GG* in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006, 23:1567–1574
 83. D'Inca R, Barollo M, Scarpa M et al. Rectal Administration of *Lactobacillus casei* DG modifies flora composition and Toll-Like Receptor expression in colonic mucosa of patients with mild ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2010 (In press) DOI:10.1007/s10620-010-1384-10
 84. Guslandi M, Giollo P, Testoni PA. A pilot trial of *Saccharomyces boulardii* in ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003, 15:697–698
 85. Kato K, Mizuno S, Umesaki Y et al. Randomized placebo-controlled trial assessing the effect of bifidobacteria-

- fermented milk on active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004, 20:1133–1141
86. Furrie E, Macfarlane S, Kennedy A et al. Synbiotic therapy (*Bifidobacterium longum*/Synergy 1) initiates resolution of inflammation in patients with active ulcerative colitis: A randomised controlled pilot trial. *Gut* 2005, 54:242–249
 87. Bibiloni R, Fedorak RN, Tannock GW et al. VSL#3 probiotic-mixture induces remission in patients with active ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2005, 100:1539–1546
 88. Tsuda Y, Yoshimatsu Y, Aoki H et al. Clinical effectiveness of probiotics therapy (BIO-THREE) in patients with ulcerative colitis refractory to conventional therapy. *Scand J Gastroenterol* 2007, 42:1306–1311
 89. Malchow HA. Crohn's disease and *Escherichia coli*. A new approach in therapy to maintain remission of colonic Crohn's disease? *J Clin Gastroenterol* 1997, 25:653–658
 90. Malin M, Suomalainen H, Saxelin M et al. Promotion of IgA immune response in patients with Crohn's disease by oral bacteriotherapy with *Lactobacillus GG*. *Ann Nutr Metab* 1996, 40:137–145
 91. Prantera C, Scribano ML, Falasco G et al. Ineffectiveness of probiotics in preventing recurrence after curative resection for Crohn's disease: a randomised controlled trial with *Lactobacillus GG*. *Gut* 2002, 51:405–409
 92. Schultz M, Timmer A, Herfarth HH et al. *Lactobacillus GG* in inducing and maintaining remission of Crohn's disease. *BMC Gastroenterol* 2004, 4:5
 93. Gupta P, Andrew H, Kirschner BS et al. Is *lactobacillus GG* helpful in children with Crohn's disease? Results of a preliminary, open-label study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000, 31:453–457
 94. Bousvaros A, Guandalini S, Baldassano RN et al. A randomized, double-blind trial of *Lactobacillus GG* versus placebo in addition to standard maintenance therapy for children with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005, 11:833–839
 95. VanGossum A, Dewit O, Louis E et al. Multicenter randomized-controlled clinical trial of probiotics (*Lactobacillus johnsonii*, LA1) on early endoscopic recurrence of Crohn's disease after ileo-caecal resection. *Inflamm Bowel Dis* 2007, 13:135–142
 96. Marteau P, Limann M, Seksik P et al. Ineffectiveness of *Lactobacillus johnsonii* LA1 for prophylaxis of postoperative recurrence in Crohn's disease: a randomised, double blind, placebo controlled GETAID trial. *Gut* 2006, 55:842–847
 97. Plein K, Hotz J. Therapeutic effects of *Saccharomyces boulardii* on mild residual symptoms in a stable phase of Crohn's disease with special respect to chronic diarrhea—a pilot study. *Z Gastroenterol* 1993, 31:129–134
 98. Guslandi M, Mezzi G, Sorgi M et al. *Saccharomyces boulardii* in maintenance treatment in Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2000, 45:1462–1464
 99. Rolfe VE, Fortun PJ, Hawkey CJ et al. *Probiotics for maintenance of remission in Crohn's disease*. Cochrane Database Syst Rev 2006, 4:CD004826
 100. Campieri M, Rizzello F, Venturi A et al. Combination of antibiotic and probiotic treatment is efficacious in prophylaxis of post-operative recurrence of Crohn's disease: a randomized controlled study versus mezalamine. *Gastroenterology* 2000, 118:A781
 101. Rutgeerts P, D'Haens GR, Baert F et al. Randomized placebo controlled trial of pro- and prebiotics (synbiotics cocktail) for maintenance of infliximab induced remission of luminal Crohn's disease (CD). *Gastroenterology*, 2004, 126(Suppl 2):A461 (abstr. T1310)
 102. Chermesh I, Tamir A, Reshef R et al. Failure of Synbiotic 2000 to prevent postoperative recurrence of Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2007, 52:385–389
 103. Kotzampassi K. Early beneficial results of a synbiotic formula (Synbiotic 2000Forte) in Crohn's disease patients. In: Achievements in Research and Clinical Practice. Falk Symposium 159 IBD 2007, p. 75 (http://www.dralfalkpharma.de/uploads/tx_tocfpshoperw/FS159_Abstractband_Internet_07.pdf)
 104. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A et al. Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: A double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000, 119:305–309
 105. Gionchetti P, Rizzello F, Helwig U et al. Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2003, 124:1202–1209
 106. Lammers KM, Vergopoulos A, Babel N et al. Probiotic therapy in the prevention of pouchitis onset: decreased interleukin-1beta, interleukin-8, and interferon gamma gene expression. *Inflamm Bowel Dis* 2005, 11:447–454
 107. Mimura T, Rizzello F, Helwig U et al. Once daily high dose probiotic therapy (VSL#3) for maintaining remission in recurrent or refractory pouchitis. *Gut* 2004, 53:108–114
 108. Kuisma J, Mentula S, Jarvinen H et al. Effect of *Lactobacillus rhamnosus GG* on ileal pouch inflammation and microbial flora. *Aliment Pharmacol Ther* 2003, 17:509–515
 109. Carter MJ, Lobo AJ, Travis SPL on behalf of the IBD section of the British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2004, 53(Suppl 5):1–16
 110. de Vrese M, Stegelmann A, Richter B et al. Probiotics--compensation for lactase insufficiency. *Am J Clin Nutr* 2001, 73:421S–429S
 111. Gaudichon C, Mahe S, Roos N et al. Exogenous and endogenous nitrogen flow rates and level of protein hydrolysis in the human jejunum after (15N)milk and (15N)yoghurt ingestion. *Br J Nutr* 1995, 74:251–260
 112. Marteau P, Pochart P, Flourie B et al. Effect of chronic ingestion of a fermented dairy product containing *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium bifidum* on metabolic activities of the colonic flora in humans. *Am J Clin Nutr* 1990, 52:685–688
 113. Quigley EM. Probiotics in functional gastrointestinal disorders: what are the facts? *Curr Opin Pharmacol* 2008, 8:704–708

114. Whorwell PJ. Do Probiotics Improve Symptoms in Patients with Irritable Bowel Syndrome? *Therap Adv Gastroenterol* 2009, 2:37–44
115. O'Mahony L, McCarthy J, Kelly P et al. *Lactobacillus* and *bifidobacterium* in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology* 2005, 128:541–551
116. Whorwell PJ, Altringer L, Morel J et al. Efficacy of an encapsulated probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 in women with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2006, 101:1581–1590
117. Saggiaro A. Probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2004, 38:S104–S106
118. Agrawal A, Houghton LA, Morris J et al. Clinical trial: the effects of a fermented milk product containing *Bifidobacterium lactis* DN-173 010 on abdominal distension and gastrointestinal transit in irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2009, 29:104–114
119. Nikfar S, Rahimi R, Rahimi F et al. Efficacy of probiotics in irritable bowel syndrome: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Dis Colon Rectum* 2008, 51:1775–1780
120. Hoveyda N, Heneghan C, Mahtani KR et al. A systematic review and meta-analysis: probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol* 2009, 9:15
121. McFarland LV, Dublin S. Meta-analysis of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2008, 14:2650–2661
122. Moayyedi P, Ford AC, Talley NJ et al. The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Gut* 2010, 59:325–332
123. Felley CP, Corthesy-Theulaz I, Rivero JL et al. Favourable effect of an acidified milk (LC-1) on *Helicobacter pylori* gastritis in man. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001, 13:25–29
124. Sakamoto I, Igarashi M, Kimura K et al. Suppressive effect of *Lactobacillus gasseri* OLL 2716 (LG21) on *Helicobacter pylori* infection in humans. *J Antimicrob Chemother* 2001, 47:709–710
125. Cremonini F, Di Caro S, Covino M et al. Effect of different probiotic preparations on anti-*Helicobacter pylori* therapy-related side effects: a parallel group, triple blind, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2002, 97:2744–2749
126. Armuzzi A, Cremonini F, Bartolozzi F et al. The effect of oral administration of *Lactobacillus GG* on antibiotic-associated gastrointestinal side-effects during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2001, 15:163–169
127. Sykora J, Valeckova K, Amlerova J et al. Effects of a specially designed fermented milk product containing probiotic *Lactobacillus casei* DN-114 001 and the eradication of *H. pylori* in children: a prospective randomized double-blind study. *J Clin Gastroenterol* 2005, 39:692–698
128. Canducci F, Armuzzi A, Cremonini F et al. A lyophilized and inactivated culture of *Lactobacillus acidophilus* increases *Helicobacter pylori* eradication rates. *Aliment Pharmacol Ther* 2000, 14:1625–1629
129. Vandenplas Y, Brunser O, Szajewska H. *Saccharomyces boulardii* in childhood. *Eur J Pediatr* 2009, 168:253–265
130. Cindoruk M, Erkan G, Karakan T et al. Efficacy and safety of *Saccharomyces boulardii* in the 14-day triple anti-*Helicobacter pylori* therapy: a prospective randomized placebo-controlled double-blind study. *Helicobacter* 2007, 12:309–316
131. Tong JL, Ran ZH, Shen J et al. Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and side effects during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007, 25:155–168
132. Wolvers D, Antoine JM, Myllyluoma E et al. Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: prevention and management of infections by probiotics. *J Nutr* 2010, 140:698S–712S
133. Bajaj JS, Saeian K, Christensen KM et al. Probiotic yogurt for the treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2008, 103:1707–1715
134. Sharma P, Sharma BC, Puri V et al. An open-label randomized controlled trial of lactulose and probiotics in the treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008, 20:506–511
135. Liu Q, Duon ZP, Ha DK et al. Synbiotic modulation of gut flora: effect on minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2004, 39:1441–1449
136. Malaguarnera M, Greco F, Barone G et al. *Bifidobacterium longum* with fructo-oligosaccharide (FOS) treatment in minimal hepatic encephalopathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Dig Dis Sci* 2007, 52:3259–3265
137. Mittal VV, Sharma P, Sharma BC et al. Treatment of minimal hepatic encephalopathy: A randomised controlled trial comparing lactulose, probiotics and l-ornithine l-aspartate with placebo. *Hepatology* 2009, 50(Suppl):471A
138. Solga SF. Probiotics can treat hepatic encephalopathy. *Medical Hypotheses* 2003, 61:307–313
139. Malaguarnera M, Gargante MP, Malaguarnera G et al. *Bifidobacterium* combined with fructo-oligosaccharide versus lactulose in the treatment of patients with hepatic encephalopathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010, 22:199–206
140. Dhiman RK, Saraswat VA, Sharma BK et al. Minimal hepatic encephalopathy: consensus statement of a working party of the Indian National Association for Study of the Liver. *J Gastroenterol Hepatol* 2010, 25:1029–1041
141. Stadlbauer V, Mookerjee RP, Hodges S et al. Effect of probiotic treatment on deranged neutrophil function and cytokine responses in patients with compensated alcoholic cirrhosis. *J Hepatol* 2008, 48:945–951
142. Loguercio C, Federico A, Tuccillo C et al. Beneficial effects of a probiotic VSL#3 on parameters of liver dysfunction in chronic liver diseases. *J Clin Gastroenterol* 2005, 39:540–543
143. Lata J, Novotný I, Příbramská V et al. The effect of probiotics on gut flora, level of endotoxin and child-pugh score in

- cirrhotic patients: results of a double-blind randomized study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007, 19:1111–1113
144. Sheth AA, Garcia-Tsao G. Probiotics and liver disease. *J Clin Gastroenterol* 2008, 42(Suppl 2):80–84
 145. Lirussi F, Mastropasqua E, Orando S et al. Probiotics for non-alcoholic fatty liver disease and/or steatohepatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, CD005165
 146. O'Mahony L, Feeney M, O'Halloran S et al. Probiotic impact on microbial flora, inflammation and tumor development in IL-10 knockout mice. *Aliment Pharmacol Ther* 2001, 15:1219–1225
 147. de Moreno de LeBlanc A, Perdigon G. Reduction of beta-glucuronidase and nitroreductase activity by yoghurt in a murine colon cancer model. *Biocell* 2005, 29:15–24
 148. Lee JW, Shin JG, Kim EH et al. Immunomodulatory and antitumor effects *in vivo* by the cytoplasmic fraction of *Lactobacillus casei* and *Bifidobacterium longum*. *J Vet Sci* 2004, 5:41–48
 149. Geier MS, Butler RN, Howarth GS. Probiotics, prebiotics and synbiotics: a role in chemoprevention for colorectal cancer? *Cancer Biol Ther* 2006, 5:1265–1269
 150. Divisi D, Di Tommaso S, Salvemini S et al. Diet and cancer. *Acta Biomed* 2006, 77:118–123
 151. Fotiadis CI, Stoidis CN, Spyropoulos BG et al. Role of probiotics, prebiotics and synbiotics in chemoprevention for colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2008, 14:6453–6457
 152. Davis CD, Milner JA. Gastrointestinal microflora, food components and colon cancer prevention. *J Nutr Biochem* 2009, 20:743–752
 153. Van Loo J, Clune Y, Bennett M et al. The SYNCAN project: goals, set-up, first results and settings of the human intervention study. *Br J Nutr* 2005, 93(Suppl 1):91–98
 154. Rayes N, Hansen S, Seehofer D et al. Early enteral supply of fiber and Lactobacilli versus conventional nutrition: a controlled trial in patients with major abdominal surgery. *Nutrition* 2002, 18:609–615
 155. Rayes N, Hansen S, Seehofer D et al. Prebiotics, probiotics, synbiotics in surgery – are they only trendy, truly effective or even dangerous. *Langenbecks Arch Surg* 2009, 394:547–555
 156. Rayes N, Seehofer D, Hansen S et al. Early enteral supply of *Lactobacillus* and fiber versus selective bowel decontamination: a controlled trial in liver transplant recipients. *Transplantation* 2002, 74:123–127
 157. Rayes N, Seehofer D, Theruvath T et al. Supply of pre- and probiotics reduces bacterial infection rates after liver transplantation – a randomized, double-blind trial. *Am J Transplant* 2005, 5:125–130
 158. Rayes N, Seehofer D, Theruvath T et al. Effect of enteral nutrition and synbiotics on bacterial infection rates after pylorus-preserving pancreatoduodenectomy: a randomized, double blind trial. *Ann Surg* 2007, 246:36–41
 159. Nomura T, Tsuchiya Y, Nashimoto A et al. Probiotics reduce infectious complications after pancreaticoduodenectomy. *Hepato-Gastroenterology* 2007, 54:661–663
 160. Olah A, Belagyi T, Issekutz A et al. Randomized clinical trial of specific *Lactobacillus* and fibre supplement to early enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. *Br J Surg* 2002, 89:1103–1107
 161. Olah A, Belagyi T, Poto L et al. Synbiotic control of inflammation and infection in severe acute pancreatitis: a prospective, randomized, double blind study. *Hepatogastroenterology* 2007, 54:590–594
 162. Kanazawa H, Nagino M, Kamiya S et al. Synbiotics reduce postoperative infectious complications: a randomized controlled trial in biliary cancer patients undergoing hepatectomy. *Langenbecks Arch Surg* 2005, 390:104–113
 163. Sugawara G, Nagino M, Nishio H et al. Perioperative synbiotic treatment to prevent postoperative infectious complications in biliary cancer surgery: a randomized controlled trial. *Ann Surg* 2006, 244:706–714
 164. Rifatbegovic Z, Mesic D, Ljuca F et al. Effect of probiotics on liver function after surgery resection for malignancy in the liver cirrhotic. *Med Arh* 2010, 64:208–211
 165. Kotzampassi K, Giamarellos-Bourboulis EJ, Voudouris A et al. Benefits of a synbiotic formula (Synbiotic 2000Forte) in critically ill trauma patients: early results of a randomized controlled trial. *World J Surg* 2006, 30:1848–1855
 166. Giamarellos-Bourboulis EJ, Bengmark S, Kanellakopoulou K et al. Pro- and synbiotics to control inflammation and infection in multi-trauma patients. *J Trauma* 2009, 67:815–821
 167. Κοτζάμπαση Κ, Μπεζιρτζόγλου Ε, Βοϊδάρου Χ και συν. Ευεργετική τροποποίηση της εντερικής χλωρίδας βαρέως πασχόντων χειρουργικών ασθενών με συμβιοτικά. Στο: <http://www.surgical-infections.gr/conf.php> 2007, 163
 168. Koutelidakis IM, Bezirtzoglou E, Giamarellos-Bourboulis EJ et al. Impact of synbiotics on the intestinal flora of critically ill patients with multiple injuries. *Int J Antimicrob Agents* 2010, 36:90–91
 169. Spindler-Vesel A, Bengmark S, Vovk I et al. Synbiotics, prebiotics, glutamine, or peptide in early enteral nutrition: a randomized study in trauma patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2007, 31:119–126
 170. Falcão de Arruda IS, de Aguilar-Nascimento JE. Benefits of early enteral nutrition with glutamine and probiotics in brain injury patients. *Clin Sci (Lond)* 2004, 106:287–292
 171. Horvat M, Krebs B, Potrc S et al. Preoperative synbiotic bowel conditioning for elective colorectal surgery. *Wien Klin Wochenschr* 2010, 122(Suppl 2):26–30
 172. Kotzampassi K, Eleftheriadis E. Selective gut decontamination or probiotics in critically ill patients. *Surg Chron* 2006, 11:185–194
 173. Liu Z, Qin H, Yang Z et al. Randomised clinical trial: the effects of perioperative probiotic treatment on barrier function and post-operative infectious complications in colorectal cancer surgery – a double-blind study. *Aliment Pharmacol Ther* 2011, 33:50–63
 174. McNaught CE, Woodcock NP, MacFie J et al. A prospective randomised study of the probiotic *Lactobacillus plantarum*

- 299V on indices of gut barrier function in elective surgical patients. *Gut* 2002, 51:827–831
175. Anderson AD, McNaught CE, Jain PK et al. Randomised clinical trial of synbiotic therapy in elective surgical patients. *Gut* 2004, 53:241–245
176. Jain PK, McNaught CE, Anderson ADG et al. Influence of synbiotic containing *Lactobacillus acidophilus* La5, *Bifidobacterium lactis* Bb 12, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus bulgaricus*-and oligofructose on gut barrier function and sepsis in critically ill patients: A randomised controlled trial. *Clin Nutr* 2004, 23:467–475
177. McNaught CE, Woodcock NP, Anderson ADG et al. A prospective randomised trial of probiotics in critically ill patients. *Clin Nutr* 2005, 24:211–219
178. Reddy BS, Macfie J, Gatt M et al. Randomised clinical trial of effect of synbiotics, neomycin and mechanical bowel preparation on intestinal barrier function in patients undergoing colectomy. *Br J Surg* 2007, 94:546–554
179. Besselink MG, van Santvoort HC, Buskens E et al. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008, 371:651–659
180. Diepenhorst GM, van Ruler O, Besselink MG et al. Influence of prophylactic probiotics and selective decontamination on bacterial translocation in patients undergoing pancreatic surgery: a randomized controlled trial. *Shock* 2011, 35:9–16
181. Whelan K, Myers CE. Safety of probiotics in patients receiving nutritional support: a systematic review of case reports, randomized controlled trials, and nonrandomized trials. *Am J Clin Nutr* 2010, 91:687–703
182. Sharp RR, Achkar JP, Brinich MA et al. Helping patients make informed choices about probiotics: a need for research. *Am J Gastroenterol* 2009, 104:809–813
183. Hedin CR, Mullard M, Sharratt E et al. Probiotic and prebiotic use in patients with inflammatory bowel disease: a case-control study. *Inflamm Bowel Dis* 2010, 16:2099–2108

Ιατρική 2011, 99(1-2):42-48

Iatriki 2011, 99(1-2):42-48

Εμβολιασμοί ενηλίκων

Α. Πεφάνης

Παθολογική Κλινική, ΓΝΝΘΑ «Η Σωτηρία», Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Σκοπός της παρούσας βραχείας αναφοράς είναι η παρουσίαση του σχήματος εμβολιασμού των ενηλίκων, ανά εμβόλιο και ηλικιακή ομάδα. Προς τούτο, παρουσιάζονται οι πρόσφατες (2010) οδηγίες της Αμερικανικής Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) και της Ελληνικής Εθνικής Επιτροπής Εμβολιασμών, καθώς και μερικά νεότερα δεδομένα για τη χρήση των εμβολίων στους ενήλικες. Τα δεδομένα αφορούν στους εμβολιασμούς έναντι του τετάνου, της διφθερίτιδας, του κοκκύτη, του ανθρωπίνου ιού των θηλωμάτων (HPV), της ανεμευλογιάς, της ιλαράς, της παρωτίτιδας, της ερυθράς, της γρίπης, του πνευμονιοκόκκου, του μηνιγγιτιδοκόκκου, της ηπατίτιδας Α και της ηπατίτιδας Β.

Λέξεις ευρετηρίου Ενήλικες, εμβολιασμός.

1. Εισαγωγή

Παραδοσιακά, οι εμβολιασμοί ήταν κατά κύριο λόγο αντικείμενο των Παιδιάτρων και λιγότερο των Παθολόγων και των Γενικών Ιατρών. Τα τελευταία όμως χρόνια τα δεδομένα έχουν αλλάξει και ένας σημαντικός αριθμός εμβολιασμών ενδείκνυται πλέον και για τους ενήλικες, ανοσοκατεσταλμένους ή μη. Επιπροσθέτως, και ιατροί άλλων ειδικοτήτων, όπως οι Γυναικολόγοι και οι Δερματολόγοι, άρχισαν να εμπλέκονται στον εμ-

Αλληλογραφία: Α. Πεφάνης, Λεωφ. Μεσογείων 152, 115 27 Αθήνα
e-mail: pefan1@otenet.gr

Adult immunization schedule

A. Pefanis

Department of Medicine, "Sotiria" General and Chest Diseases Hospital of Athens, Athens, Greece

ABSTRACT The aim of the present short communication is to present the recommended adult immunization schedule, by vaccine and age group. The recently (2010) published recommendations of the American Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and of the Greek National Committee on Immunization, are presented. Recent data on the use of vaccines in adults are presented, also. The main immunization schedules presented are those against tetanus, diphtheria, pertussis, human papilloma viruses, varicella, mumps, measles, rubella, influenza, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, hepatitis A and hepatitis B.

Key words Adults, immunization.

βολιασμό έναντι του ανθρωπίνου ιού των θηλωμάτων (HPV). Σκοπός της παρούσας βραχείας ανασκόπησης δεν είναι η αναλυτική παρουσίαση των εγκεκριμένων εμβολίων άλλα οι ενδείξεις εμβολιασμού στους ενήλικες. Προς τούτο, παρουσιάζονται οι πρόσφατες (2010) οδηγίες της Αμερικανικής Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)¹ καθώς και μερικά νεότερα δεδομένα για τη χρήση των εμβολίων στους ενήλικες. Εμβόλια που δεν κυκλοφορούν στη Ελλάδα δεν παρουσιάζονται στη βραχεία αυτή αναφορά.

Corresponding author: A. Pefanis, 152 Mesogeion Ave., GR-115 27 Athens, Greece
e-mail: pefan1@otenet.gr

Συνοπτικά, οι συστάσεις εμβολιασμού για τα ανοσοεπαρκή άτομα παρουσιάζονται στον πίνακα 1 και αυτές που αφορούν σε εγκύους και ενήλικες με ανοσοκαταστολή ή με υποκείμενα νοσήματα, καθώς και επαγγελματίες υγείας, παρουσιάζονται στον πίνακα 2.

2. Εμβολιασμός έναντι του τετάνου και της διφθερίτιδας (Td)

Ενήλικες, συμπεριλαμβανομένων των εγκύων, με αβέβαιο ιστορικό πλήρους αρχικής ανοσοποίησης, πρέπει να λάβουν τη πλήρη σειρά εμβολιασμού, ήτοι 3 δόσεις (0, 1, 6–12 μήνες). Εάν έχει χορηγηθεί πλήρης σειρά εμβολιασμού και ο τελευταίος εμβολιασμός έχει γίνει >10 έτη πριν, πρέπει να χορηγηθεί μία αναμνηστική δόση εμβολίου Tdap (βλέπε κατωτέρω).

3. Εμβολιασμός έναντι του τετάνου, της διφθερίτιδας και του κοκκύτη με ακυτταρικό εμβόλιο (Tdap)

Τα αποτελέσματα δύο προσφάτων μελετών άλλαξαν τα δεδομένα σχετικά με την ανάγκη εμβολιασμού των ενηλίκων έναντι του κοκκύτη. Στη πρώτη μελέτη από τη Γερμανία διαπιστώθηκε ότι, ενώ το 1995 μόνο το 20% των περιστατικών κοκκύτη αφορούσαν ενήλικες >20 ετών, το 2007 το ποσοστό των ενηλίκων ανήλθε στο 68%.² Στην δεύτερη

μελέτη διαπιστώθηκε ότι τα μέλη του οικογενειακού περιβάλλοντος είναι υπεύθυνα για τη μετάδοση του κοκκύτη, στο 80% των περιστατικών βρεφικού κοκκύτη.³ Ως εκ τούτου, στους ενήλικες που έχουν ολοκληρώσει το βασικό εμβολιασμό, μία δόση του εμβολίου Td ενηλίκων, στο προβλεπόμενο χρονοδιάγραμμα (>10 χρόνια μετά την τελευταία δόση Td ενηλίκων), πρέπει να αντικατασταθεί με το εμβόλιο Tdap. Σε ειδικές ομάδες (λεχωίδες, στενό περιβάλλον βρεφών, επαγγελματίες υγείας που έρχονται σε επαφή με βρέφη) συνιστάται η χορήγηση Tdap σε συντομότερο διάστημα, συγκεκριμένα 2 χρόνια μετά την τελευταία δόση Td ενηλίκων, με την προϋπόθεση ότι έχει ολοκληρωθεί προηγουμένως ο βασικός εμβολιασμός.

4. Εμβολιασμός έναντι του HPV

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι ο δεύτερος (μετά το καρκίνο του μαστού) σε συχνότητα καρκίνος σε γυναίκες ηλικίας <45 ετών στην Ελλάδα. Με τη χρήση υψηλής ευαισθησίας PCR έχει διαπιστωθεί η παρουσία HPV-DNA, υψηλού κινδύνου τύπων του ιού (κυρίως των τύπων 16 και 18), στο 99,7% των περιπτώσεων καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Πέραν του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, ο HPV ευθύνεται και για σημαντικό ποσοστό καρκίνων του πρωκτού (90%), του αιδοίου (40%), του πέους (40%) και του φάρυγγα.⁴ Οι χαμηλού κινδύνου τύποι του

Πίνακας 1. Συνιστώμενο εμβολιαστικό σχήμα για ενήλικες, ανάλογα με το εμβόλιο και την ηλικιακή ομάδα (CDC 2010)¹. Λευκά κελιά: Συνιστώμενοι εμβολιασμοί για όλα τα άτομα της ηλικιακής ομάδας για τα οποία δεν υπάρχουν ενδείξεις ανοσίας (προηγούμενη λοίμωξη ή εμβολιασμός), Γκριζα κελιά: Συνιστώμενοι εμβολιασμοί για ειδικές ομάδες πληθυσμού, Σκούρο γκριζο κελί: μη συνιστώμενος εμβολιασμός γι' αυτή την ηλικιακή ομάδα

Εμβόλιο	19–26 ετών	27–49 ετών	50–59 ετών	60–64 ετών	≥65 ετών
Td/Tdap	Μία αναμνηστική δόση με Tdap, στη συνέχεια Td ανά 10 έτη				Td ανά 10 έτη
HPV	3 δόσεις				
Ανεμευλογιάς	2 δόσεις				
MMR	1 ή 2 δόσεις		1 δόση		
Γρίπης	1 δόση ετησίως		1 δόση ετησίως		
Πνευμονιοκοκκικό (πολυσακχαριδικό)	1 ή 2 δόσεις				1 δόση
Ηπατίτιδας Α	2 δόσεις				
Ηπατίτιδας Β	3 δόσεις				
Μηνιγγιτιδοκοκκικό	1 ή περισσότερες δόσεις				

Πίνακας 2. Συνιστώμενο εμβολιαστικό σχήμα σε εγκύους και σε ενήλικες με ανοσοκαταστολή ή υποκείμενα νοσήματα, καθώς και σε επαγγελματίες υγείας (CDC 2010)¹. Λευκά κελιά: Συνιστώμενοι εμβολιασμοί για όλα τα άτομα της ομάδας για τα οποία δεν υπάρχουν ενδείξεις ανοσίας (προηγούμενα λοιμώξη ή εμβολιασμός), Γκριζα κελιά: Συνιστώμενοι εμβολιασμοί εάν συνυπάρχουν και άλλοι παράγοντες κινδύνου (επάγγελμα, τρόπος ζωής κ.ά.), Μαύρο κελί: ο εμβολιασμός αντενδείκνυται

Εμβόλιο	Εγκυμοσύνη	Ανοσοκαταστολή (εκτός HIV)	HIV λοίμωξη		Σ. Διαβήτης Καρδιοπάθεια Χρ.πνευμονοπάθεια Χρ. αλκοολισμός	Ασπληγία	Χρόνια Ηπατοπάθεια	ΧΝΑ	Επαγγελματίας υγείας
			<200 CD4+	>200 CD4+					
Td/Tdap	Td		Μία αναμνηστική δόση με Tdap, στη συνέχεια Td ανά 10 έτη						
HPV			Μέχρι την ηλικία των 26 ετών (3 δόσεις, σε γυναίκες)						
Ανεμευλογιάς			2 δόσεις						
MMR			1 ή 2 δόσεις						
Γρίπης			1 δόση ετησίως						
Πνευμονιοκοκκικό (πολυσακχαριδικό)			1 ή 2 δόσεις						
Ηπατίτιδας Α			2 δόσεις						2 δόσεις
Ηπατίτιδας Β			3 δόσεις						
Μηνιγγιτιδοκοκκικό			1 ή περισσότερες δόσεις						

ιού (κυρίως οι τύποι 6 και 11), ευθύνονται για τα κονδυλώματα των γεννητικών οργάνων, για την υποτροπιάζουσα θηλωμάτωση του αναπνευστικού συστήματος και για τις χαμηλού βαθμού αλλοιώσεις στο Pap-test.

Τα εμβόλια κατά του HPV περιέχουν ανασυνδυασμένη πρωτεΐνη L1 που είναι η μείζων πρωτεΐνη του καψιδίου του ιού. Η πρωτεΐνη εκφράζεται σε ένα ετερόλογο σύστημα (όπως μύκητες, κύτταρα θηλαστικών ή εντόμων) και τα μονομερή της ανασυνδυασμένης πρωτεΐνης αυτοαθροίζονται σε ιόμορφα σωματίδια (VLPs). Κυκλοφορούν δύο εμβόλια, ένα δίδυναμο με τους ογκογόνους τύπους του HPV 16 και 18 (Cervarix) και ένα τετραδύναμο με τους τύπους 6, 11, 16 και 18 (Gardasil). Τα χαρακτηριστικά των εμβολίων έναντι του HPV παρουσιάζονται στον πίνακα 3.

Τα εμβόλια είναι ασφαλή και καλά ανεκτά, έχουν υψηλή ανοσογονικότητα και είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικά. Η αναπτυσσόμενη ανοσία φαίνεται ότι είναι μακροχρόνια, όμως, η ακριβής διάρκειά της θα προσδιοριστεί με ακρίβεια από μακροχρόνιες μελέτες και από πληθυσμιακές μελέτες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν ήταν ήπιες τοπικές αντιδράσεις στο σημείο εμβολιασμού (πιο συχνές σε σύγκριση με το εικονικό εμβόλιο). Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στη

συχνότητα των συστηματικών αντιδράσεων στις περισσότερες μελέτες. Πιο κοινές είναι η αρθραλγία, η κόπωση και οι μυαλγίες. Δεν έχει παρατηρηθεί αύξηση της συχνότητας των αυτοάνοσων νοσημάτων, ούτε παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες σε γυναίκες που είχαν προηγουμένως μολυνθεί από τον ιό. Μπορούν να συγχωρηθούν με εμβόλιο κατά της ηπατίτιδας Β και μελετάται η συγχωρήγηση με Tdap. Παρατηρήθηκαν παρόμοια συνολικά ποσοστά, ως προς την έκβαση της κύησης, στην ομάδα των γυναικών που εμβολιάστηκαν και στην ομάδα ελέγχου.

4.1. Συστάσεις για τον εμβολιασμό κατά του HPV

4.1.1. ΗΠΑ. (α) Καθολικός εμβολιασμός των κοριτσιών 11–12 ετών με τρεις δόσεις (στους 0, 2 και 6 μήνες). Ο εμβολιασμός μπορεί να αρχίσει από τα 9 έτη. (β) εμβολιασμός όλων των γυναικών 13 έως 26 ετών που δεν έχουν εμβολιασθεί. (γ) Εμβολιασμός των ανδρών 9–26 ετών (μόνο το τετραδύναμο εμβόλιο).^{5,6}

4.1.2. Ελλάδα. Δίδυναμο και τετραδύναμο εμβόλιο. (α) Καθολικός εμβολιασμός των νέων γυναικών 12–18 ετών και (β) εμβολιασμός των νέων γυναικών 18–26 ετών που δεν έχουν προηγουμένως εμβολιασθεί.

Πίνακας 3. Εμβόλια έναντι του HPV

Εμβόλιο	HPV 16/18	HPV 6/11/16/18
Εταιρεία	GlaxoSmithKline	Sanofi Pasteur MSD
Ογκογόνοι τύποι HPV	16/18	16/18
Χαμηλού κινδύνου τύποι HPV	--	6/11
Ανοσοενισχυτικό	AS04 (Al(OH) ₃ MPL®)	Al(OH) ₃
Στόχος	Ο καρκίνος	Ο καρκίνος και τα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα
Εμβολιασμός	Γυναικών	Γυναικών και ανδρών
Δόσεις (3)	0, 2 και 6 μήνες	0, 2 και 6 μήνες

Σε ανοσοκατεσταλμένες ασθενείς ενδείκνυται ο εμβολιασμός και σε γυναίκες >26 ετών.⁷

5. Εμβολιασμός έναντι της ανεμευλογιάς

Εμβολιασμός για ανεμευλογία συνιστάται για όσους δεν έχουν σαφές ιστορικό ή ορολογική ένδειξη προηγούμενης ανεμευλογιάς ή έρπητα ζωστήρα και οι οποίοι είναι άτομα υψηλού κινδύνου για έκθεση ή μετάδοση. Περιλαμβάνονται επαγγελματίες υγείας και μέλη οικογενειών ανοσοκατεσταλμένων ατόμων, άτομα 11–18 ετών που συγκατοικούν με παιδιά, γυναίκες που μπορεί να μείνουν έγκυοι και μη άνοσοι ταξιδιώτες. Συνιστάται, επίσης, για άτομα που ζουν ή εργάζονται σε περιβάλλον με πιθανότητα μετάδοσης, όπως δάσκαλοι μικρών παιδιών, νηπιαγωγοί, εργαζόμενοι ή τρόφιμοι σε ιδρύματα, εργαζόμενοι ή φοιτητές σε εκπαιδευτικά ιδρύματα και φοιτητικές εστίες, εργαζόμενοι ή έγκλειστοι σε φυλακές και υπηρετούντες σε στρατόπεδα. Απαγορεύεται σε εγκύους και σε όσες γυναίκες προγραμματίζουν να μείνουν έγκυοι τις επόμενες 4 εβδομάδες. Στις επίνουσες εγκύους, ο εμβολιασμός πρέπει να γίνει το συντομότερο δυνατόν μετά τον τοκετό.¹

Στις ΗΠΑ κυκλοφορεί και εμβόλιο κατά του έρπητα ζωστήρα.

6. Εμβολιασμός έναντι της ιλαράς, της παρωτίτιδας και της ερυθράς (MMR)

Όσον αφορά στην ιλαρά, άτομα που γεννήθηκαν πριν το 1957 θεωρούνται άνοσα στην ιλαρά. Άτομα που γεννήθηκαν μετά το 1957

πρέπει να λάβουν τουλάχιστον μία δόση MMR, εκτός αν έχουν ιατρική αντένδειξη, βεβαιωμένη χορήγηση τουλάχιστον μίας δόσης ή άλλη αποδεκτή ένδειξη ανοσίας. Δεύτερη δόση MMR, σε ενήλικες, συνιστάται σε πρόσφατη έκθεση σε ιλαρά ή σε περιόδους επιδημίας, σε φοιτητές, σε εργαζομένους στην υγεία, σε διεθνείς ταξιδιώτες και όταν σε προηγούμενο εμβολιασμό χορηγήθηκε εμβόλιο με νεκρούς ιούς ή ο τύπος του εμβολίου (την περίοδο 1963–1967) είναι άγνωστος.

Όσον αφορά στη παρωτίτιδα, μία δόση MMR θεωρείται επαρκής προφύλαξη.

Όσον αφορά στην ερυθρά, χορηγείται 1 δόση MMR σε γυναίκες με αμφίβολο ιστορικό ιλαράς. Σε αυτή την περίπτωση πρέπει να γίνει σύσταση αποφυγής εγκυμοσύνης για τις επόμενες 4 εβδομάδες. Στις επίνουσες εγκύους, ο εμβολιασμός πρέπει να γίνει το συντομότερο δυνατόν μετά τον τοκετό. Σε κάθε γυναίκα αναπαραγωγικής ηλικίας πρέπει να ελέγχεται η ύπαρξη ανοσίας και να γνωστοποιείται σε αυτή ο κίνδυνος που διατρέχει το έμβρυο για ανάπτυξη συγγενούς συνδρόμου ιλαράς.¹

7. Εμβολιασμός έναντι της γρίπης

Οι ομάδες υψηλού κινδύνου για τις οποίες συστήνεται ο αντιγριπικός εμβολιασμός με το εποχικό εμβόλιο της γρίπης αναφέρονται στον πίνακα 4.⁸ Πρέπει να σημειωθεί ότι στις Αμερικανικές οδηγίες το όριο για τον εμβολιασμό είναι τα 50 έτη, ενώ στις Ελληνικές τα 60 έτη. Σημειώνεται ότι στην πρόσφατη βιβλιογραφία αναφέρεται

Πίνακας 4. Ομάδες υψηλού κινδύνου για τις οποίες συστήνεται ο αντιγριπικός εμβολιασμός με το εποχικό εμβόλιο της γρίπης (ΥΥΚΑ Αρ. Πρωτ. 81357/21-10-2010)⁸

Άτομα ηλικίας 60 ετών και άνω	
Εργαζόμενοι σε χώρους παροχής υπηρεσιών υγείας (ιατρονοσηλευτικό προσωπικό και λοιποί εργαζόμενοι)	
Παιδιά που παίρνουν ασπιρίνη μακροχρόνια (π.χ. νόσος Kawasaki, ρευματοειδής αρθρίτιδα και άλλα) για τον πιθανό κίνδυνο εμφάνισης συνδρόμου Reye μετά από γρίπη	
Άτομα που βρίσκονται σε στενή επαφή με παιδιά <6 μηνών ή φροντίζουν άτομα με υποκείμενο νόσημα, τα οποία διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών από τη γρίπη	
Οι κλειστοί πληθυσμοί (προσωπικό και εσωτερικοί σπουδαστές γυμνασίων, λυκείων, στρατιωτικών και αστυνομικών σχολών, ειδικών σχολείων ή σχολών, τρόφιμοι και προσωπικό ιδρυμάτων κ.ά.)	
Παιδιά και ενήλικες που παρουσιάζουν έναν ή περισσότερους από τους παρακάτω επιβαρυντικούς παράγοντες ή χρόνια νοσήματα:	
Άσθμα ή άλλες χρόνιες πνευμονοπάθειες	Δρεπανοκυτταρική νόσο (και άλλες αιμοσφαιρινοπάθειες)
Καρδιακή νόσο με σοβαρές αιμοδυναμικές διαταραχές	Σακχαρώδη διαβήτη ή άλλο χρόνιο μεταβολικό νόσημα
Ανοσοκαταστολή (κληρονομική ή επίκτητη εξαιτίας νοσήματος ή θεραπειάς)	Χρόνια νεφροπάθεια
Μεταμόσχευση οργάνων	Νευρομυϊκά νοσήματα

επιπλέον η παχυσαρκία, ειδικότερα με BMI >40, ως παράγοντας κινδύνου για σοβαρή νόσο από το στέλεχος A(H₁N₁) 2009.

8. Εμβολιασμός έναντι του πνευμονιοκόκκου

Ενδείκνυται για όλα τα άτομα >65 ετών. Πρέπει όμως να σημειωθεί ότι το όριο ηλικίας ποικίλει από το 50ο έως το 65ο έτος, από χώρα σε χώρα. Σε ενήλικους <65 ετών, ο εμβολιασμός με πολυσακχαριδικό 23δύναμο εμβόλιο συνιστάται σε καπνιστές 19–64 ετών, σε άτομα 19–64 ετών με βρογχικό άσθμα, σε άτομα με κοχλιακά εμφυτεύματα, σε τροφίμους ιδρυμάτων μακράς φροντίδας και σε άτομα 5–64 ετών με καρδιαγγειακή νόσο (εξαιρείται η υπέρταση), αναπνευστική νόσο, σακχαρώδη διαβήτη, αλκοολισμό, κίρρωση, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (ΧΝΑ), ασπληνία, ανοσοκαταστολή, HIV λοίμωξη και διαφυγή ENY. Επανεμβολιασμός συνιστάται άπαξ, 5 χρόνια αργότερα, σε άτομα με ΧΝΑ, νεφρωσικό σύνδρομο, λειτουργική ή ανατομική ασπληνία, ή υποκείμενο ανοσοκατασταλτικό νόσημα. Για άτομα >65 ετών, επανεμβολιασμός συνιστάται άπαξ εάν είχαν εμβολιασθεί >5 χρόνια πριν και ήταν τότε <65 ετών.¹ Όσον αφορά στο 7δύναμο συζευγμένο εμβόλιο, σε Ελληνική μελέτη του 2007 εκτιμάτο

ότι θα κάλυπτε το 71,7% των στελεχών πνευμονιοκόκκου που απομονώθηκαν από παιδιά φορείς του μικροοργανισμού και το 51,3% των στελεχών που απομονώθηκαν από κλινικά δείγματα ενηλίκων.⁹ Το 7δύναμο και το προσφάτως εγκριθέν 13δύναμο συζευγμένο εμβόλιο (Prevenar) έχουν προς το παρόν ένδειξη μόνο για παιδιά, ενώ βρίσκονται σε εξέλιξη μελέτες σε ενήλικους.¹⁰

9. Εμβολιασμός έναντι του μηνιγγιτιδοκόκκου

Η κύρια ιατρική ένδειξη του τετραδύναμου πολυσακχαριδικού εμβολίου έναντι των οροτύπων A, C, Y, και W 135 (Menomune) αφορά σε ενήλικες με ανεπάρκεια συμπληρώματος ή ασπληνία, ανατομική ή λειτουργική. Επίσης ενδείκνυται για ταξιδιώτες σε υπερενδημικές ή ενδημικές περιοχές μηνιγγίτιδας (“meningitis belt” υποσαχάριας Αφρικής, Mecca). Σε άτομα με υψηλό κίνδυνο για μηνιγγιτιδοκοκκική λοίμωξη (κάτοικοι ενδημικών περιοχών) μπορεί να συσταθεί επανεμβολιασμός μετά από 3–5 χρόνια.¹

Από ετών κυκλοφορεί και συζευγμένο εμβόλιο έναντι μόνο του οροτύπου C (Meningitec). Τελευταία κυκλοφορεί και τετραδύναμο συζευγμένο εμβόλιο έναντι των οροτύπων A, C, Y, και W 135 (Menveo). Δυστυχώς δεν κυκλοφορεί εμβό-

λιο έναντι του τύπου B. Σύμφωνα με το CDC τα συζευγμένα εμβόλια συνιστώνται: (α) ως πρώτη δόση στην προεφηβική ηλικία (11 ή 12 ετών) και αναμνηστική δόση στην ηλικία των 16 ετών, (β) σε εφήβους έως και 18 ετών που δεν έχουν εμβολιασθεί και μάλιστα όσο το δυνατόν νωρίτερα, (γ) σε πρωτοετείς φοιτητές που διαμένουν σε φοιτητικές εστίες, (δ) σε νεοσύλλεκτους και ε) σε διαμένοντες ή ταξιδεύοντες σε χώρες όπου η νόσος είναι συχνή. Στην πρόσφατη αναθεώρηση των οδηγιών συνιστάται δεύτερη δόση, 2 μήνες μετά την αρχική, σε άτομα ηλικίας από 2 μηνών έως 54 ετών με εμμένουσα ανεπάρκεια C5–C9, προπερδίνης, παράγοντα H ή παράγοντα D, σε άτομα με λειτουργική ή ανατομική ασπληνία και σε ενήλικες με HIV λοίμωξη.¹⁷

10. Εμβολιασμός έναντι της Ηπατίτιδας A

Οι ενδείξεις εμβολιασμού διακρίνονται σε ιατρικές και σε ενδείξεις λόγω των έξεων ή του τρόπου ζωής του ατόμου. Ιατρικές ενδείξεις είναι η ύπαρξη διαταραχών στους παράγοντες της πήξης και η χρόνια ηπατική νόσος. Στην ομάδα των ατόμων με ενδείξεις λόγω έξεων ή τρόπου ζωής περιλαμβάνονται οι ομοφυλόφιλοι άνδρες και οι χρήστες ουσιών. Το εμβόλιο ενδείκνυται επίσης σε άτομα που ταξιδεύουν ή εργάζονται σε χώρες με μέση ή υψηλή ενδημικότητα της ηπατίτιδας A. Χορηγούνται 2 δόσεις, IM, με μεσοδιάστημα 6 μηνών. Επιτυγχάνεται προστασία για μεγάλο χρονικό διάστημα (20 χρόνια). Η προστασία αρχίζει 14–21 ημέρες από την πρώτη δόση του εμβολίου. Στους ενήλικες η ανοσοποίηση μετά από 1 ή 2 δόσεις είναι επιτυχής στο 95% και 100%, αντιστοίχως. Αντενδείξεις είναι η σοβαρή αλλεργία σε ένα από τα συστατικά του εμβολίου ή αλλεργική αντίδραση μετά από προηγούμενη δόση, το οξύ εμπύρετο νόσημα και η εγκυμοσύνη. Η ανοσοκαταστολή δεν αποτελεί αντένδειξη. Η αρίστη ανοσογονικότητα επιτυγχάνεται όταν ο αριθμός των CD4 υπερβαίνει τα 300 κύτταρα/mm³.

11. Εμβολιασμός έναντι της Ηπατίτιδας B

Χορηγούνται τρεις δόσεις του εμβολίου. Η δεύτερη δόση χορηγείται ένα μήνα μετά τη πρώτη δόση. Η τρίτη δόση πρέπει να χορηγηθεί το νωρίτερο δύο μήνες μετά τη δεύτερη δόση. Έλεγχος αντισωμάτων μετά από τον εμβολιασμό συνιστάται σε ανοσοκατεσταλμένους (ασθενείς μονάδων τεχνητού νεφρού, άτομα με HIV λοίμωξη), σε επαγγελματίες υγείας και σε σεξουαλικούς συντρόφους ατόμων με HBV λοίμωξη. Πρέπει να γίνεται 1–2 μήνες μετά την ολοκλήρωση του εμβολιασμού. Επί μη ανταπόκρισης στον εμβολιασμό πρέπει να χορηγούνται άλλες 3 δόσεις εμβολίου και να ελέγχεται ξανά ο τίτλος αντισωμάτων. Η πιθανότητα απάντησης μετά το δεύτερο εμβολιασμό είναι 30–50%. Δε χρειάζονται επαναληπτικές δόσεις εμβολίου για 20 έτη μετά από επιτυχή εμβολιασμό. Σε άτομα που μετά από εμβολιασμό ανέπτυξαν αρχικά τίτλο αντισωμάτων anti-HBs \geq 10 IU/L, εξασφαλίζεται προστασία έναντι του ιού της ηπατίτιδας B.

12. Εμβολιασμός έναντι του *Haemophilus influenzae type b* (Hib)

Ως πάγια τακτική, το εμβόλιο Hib δε συνιστάται σε άτομα ηλικίας >5 ετών. Επειδή σε διάφορες μελέτες έχει αποδειχθεί η καλή ανοσογονικότητα του εμβολίου σε άτομα με δρεπανοκυτταρική αναιμία, λευχαιμία, HIV λοίμωξη ή σπληνεκτομή, η χορήγηση μίας δόσης, σε μη εμβολιασμένα άτομα υψηλού κινδύνου, δεν αντενδείκνυται.

13. Εμβόλια υπό έρευνα

Τα τελευταία χρόνια έχει αναπτυχθεί μια πλειάδα εμβολίων τα οποία βρίσκονται σε φάση κλινικής έρευνας. Ενδεικτικά αναφέρονται τα εμβόλια έναντι των: ελονοσίας, HIV, *Mycobacterium tuberculosis*, *Staphylococcus aureus*, *Coxiella burnetii*, *Neisseria meningitidis* Group B, HSV2, CMV, εντεροτοξινογόνων στελεχών *Escherichia coli* (ETEC), *Shigella spp*, West Nile Virus κ.ά.

Βιβλιογραφία

1. Advisory Committee on Immunization Practices. Recommended Adult Immunization Schedule: United States, 2010. *Ann Intern Med* 2010, 152:36–39
 2. Hellenbrand W, Beier D, Jensen E et al. The epidemiology of pertussis in Germany: past and present. *BMC Infect Dis* 2009, 9:22
 3. Bonmarin I, Bouraoui L, Guiso N et al. Pertussis: data collection and vaccinal strategy. *Med Mal Infect* 2009, 39:271–277
 4. Centers for Disease Control and Prevention. Quadrivalent human papillomavirus vaccine recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007, 56:1–24
 5. Centers for Disease Control and Prevention. FDA licensure of bivalent human papillomavirus vaccine (HPV2, Cervarix) for use in females and updated HPV vaccination recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010, 59:626–629
 6. Centers for Disease Control and Prevention. FDA licensure of quadrivalent human papillomavirus vaccine (HPV4, Gardasil) for use in males and guidance from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010, 59:630–632
 7. Εθνική Επιτροπή Εμβολιασμών, 2010. Πρακτικά 1ης συνεδρίασης για το 2010 της Εθνικής Επιτροπής Εμβολιασμών. 12/10/2010
 8. http://www.keelpno.gr/images/stories/keelpno/epoxiki_gripi/vaccines_gripi_20110115.pdf
 9. Poulakou G, Katsarolis I, Matthaioyopoulou I et al. Nationwide surveillance of *Streptococcus pneumoniae* in Greece: patterns of resistance and serotype epidemiology. *Int J Antimicrob Agents* 2007, 30:87–92
 10. Musher DM, Sampath R, Rodriguez-Barradas MC. The potential role for protein-conjugate pneumococcal vaccine in adults: what is the supporting evidence? *Clin Infect Dis* 2011, 52:633–640
 11. Centers for Disease Control and Prevention. Updated recommendations for use of meningococcal conjugate vaccines – Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011, 60:72–76
-

Ιατρική 2011, 99(1–2):49–59

Iatriki 2011, 99(1–2):49–59

Παράγοντας κινδύνου του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2

Τι νεότερο;

M. Ματτέ,¹ Ε.Γ. Βελονάκης²

¹Γενικό Νοσοκομείο Αιγίου, Αίγιο ²Τμήμα Νοσηλευτικής, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔ2) είναι μια πολύπλοκη πολυγονιδιακή διαταραχή, όπου ποικίλες γενετικές παραλλαγές απαιτούν την ταυτόχρονη παρουσία περιβαλλοντικών και συμπεριφορικών παραγόντων για την εμφάνιση της νόσου. Η ραγδαία αύξηση του επιπολασμού και της επίπτωσης του ΣΔ2 τα τελευταία χρόνια, δεν μπορεί να δικαιολογηθεί με τη γενετική προδιάθεση, καθώς η συντριπτική πλειοψηφία των νέων περιπτώσεων της νόσου φαίνεται να οφείλεται στις αλλαγές του τρόπου ζωής και του περιβάλλοντος. Ισχυρά αιτιολογικά παράγοντα της νόσου αποτελεί η χρόνια χαμηλού βαθμού φλεγμονώδης διαδικασία που οφείλεται κυρίως σε διατροφικούς παράγοντες, στο υπερβάλλον σωματικό βάρος, την κεντρικού τύπου παχυσαρκία, το κάπνισμα και την έλλειψη φυσικής δραστηριότητας. Τα τελευταία χρόνια η αναγνώριση και κατανόηση επιπρόσθετων παραγόντων κινδύνου εμφάνισης του ΣΔ2, τροποποιήσιμων και μη, όπως είναι η κατάθλιψη, ο υποσιτισμός της μητέρας κατά την εγκυμοσύνη με την επακόλουθη περιορισμένη ενδομήτρια ανάπτυξη και συγκεκριμένα μικροθρεπτικά συστατικά, καθώς και η ταυτοποίηση των υπεύθυνων γονιδίων, αποτελούν σημαντικό εργαλείο στην πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη της νόσου, μέσα από την εφαρμογή αποτελεσματικών και αποδοτικών παρεμβάσεων στον τρόπο ζωής, τόσο σε κλινικό όσο και σε κοινοτικό επίπεδο.

Λέξεις ευρετηρίου Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, παχυσαρκία, φλεγμονώδης διαδικασία, διατροφικοί παράγοντες κινδύνου, διατροφικές παρεμβάσεις.

Αλληλογραφία: Μ. Ματτέ, Τρικόρφου 20, 121 36 Περιστερί Αθήνα
e-mail: mattemargarita@yahoo.gr

Risk factors of type 2 diabetes mellitus What's new?

M. Matte,¹ E.G. Velonakis²

¹General Hospital of Aigio, Aigio, ²Nursing Department, National and Kapodistrian University of Athens, Athens Greece

ABSTRACT Type 2 diabetes is a complex multi-genetic disorder, where additional genetic variants require the simultaneous presence of environmental and behavioral factors for the development of the disease. The increase in prevalence and incidence of type 2 diabetes, which has occurred rapidly in recent years, can not be justified only by the genetic disposition, as the vast majority of new cases appears to be due to changes in lifestyle and environment. A strong pathogenetic factor of the disease appears to be the chronic, low grade inflammatory process, which is mainly due to dietary factors, the excess body weight, the central obesity, smoking and physical inactivity. In recent years, the recognition and understanding of emerging modifiable and non-modifiable risk factors of type 2 diabetes, such as depression, maternal malnutrition during pregnancy with subsequent restricted intrauterine growth, particular micronutrients and the identification of responsible genes, constitute an important tool in primary and secondary prevention of the disease at clinical and community level, through effective and efficient lifestyle interventions.

Key words Type 2 diabetes mellitus, obesity, inflammatory process, dietary risk factors, nutritional interventions.

Corresponding author: M. Matte, 20 Trikorfou street, GR-121 36 Peristeri, Athens, Greece
e-mail: mattemargarita@yahoo.gr

1. Εισαγωγή

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔ2) είναι μια πολύπλοκη πολυγονιδιακή διαταραχή, όπου διάφορες γενετικές παραλλαγές αλληλεπιδρούν με ποικίλους περιβαλλοντικούς παράγοντες για την εμφάνιση της νόσου. Αν και η γενετική προδιάθεση είναι απαραίτητη για την ανάπτυξη του διαβήτη, η δράση των υπεύθυνων γονιδίων απαιτεί την ταυτόχρονη παρουσία περιβαλλοντικών και συμπεριφοριακών παραγόντων που σχετίζονται κυρίως με τον τρόπο ζωής. Δεδομένου ότι η αύξηση του επιπολασμού του ΣΔ2 έχει συντελεστεί με αλματώδεις ρυθμούς τα τελευταία χρόνια και το γενετικό υπόστρωμα του πληθυσμού παραμένει πρακτικά αμετάβλητο, η αύξηση αυτή αποδίδεται κατά κύριο λόγο στις αλλαγές του τρόπου ζωής και του περιβάλλοντος.^{1,2} Οι πιο ισχυροί παράγοντες κινδύνου είναι το αυξημένο σωματικό βάρος, η κεντρικού τύπου παχυσαρκία, το κάπνισμα και η έλλειψη φυσικής δραστηριότητας. Ταυτόχρονα, η ενδομήτρια ζωή αλλά και η πρώιμη παιδική ηλικία διαδραματίζουν έναν επίσης σημαντικό ρόλο στην πιθανότητα μελλοντικής εμφάνισης ΣΔ2. Επιπλέον, ψυχολογικοί παράγοντες, όπως η κατάθλιψη ή η παρουσία καταθλιπτικών συμπτωμάτων, προάγουν την αύξηση του κινδύνου ανάπτυξης του ΣΔ2. Η ραγδαία αύξηση του επιπολασμού του ΣΔ2 τα τελευταία χρόνια αναδεικνύει τη σπουδαιότητα και αναγκαιότητα των μέτρων πρόληψης.³⁻¹¹

Σε πολλές μελέτες υποστηρίζεται η άποψη ότι στην παθογένεση της νόσου σημαντικός αιτιολογικός παράγοντας είναι η χρόνια χαμηλού βαθμού φλεγμονώδης διαδικασία, η οποία πιθανότατα προάγεται από τις αλλαγές του τρόπου ζωής και οδηγεί σε αντίσταση στην ινσουλίνη και προοδευτική απώλεια των β-παγκρεατικών κυττάρων μέσω αποπτωτικών μηχανισμών. Σε πολλές μελέτες αναφέρεται ότι, κατά την προοδευτική μετάβαση από τη φυσιολογική στη διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη, η μάζα των β κυττάρων του παγκρέατος μειώνεται κατά 30-40% μέσα σε 7 χρόνια, ενώ σε ασθενείς που έχουν ήδη εκδηλώσει ΣΔ2 έχει παρατηρηθεί μια μείωση που φτάνει σε πολλές περιπτώσεις και το 60%.^{12,13}

Σκοπός της παρούσας βιβλιογραφικής ανασκόπησης είναι η παρουσίαση των τροποποιήσιμων και μη τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου για την εμφάνιση του ΣΔ2 βάσει των πλέον πρόσφατων βιβλιογραφικών αναφορών. Η αναγνώριση και κατανόηση των τροποποιήσιμων κυρίως παραγόντων κινδύνου αναδεικνύει την αναγκαιότητα εφαρμογής παρεμβάσεων για την αλλαγή του τρόπου ζωής και λήψης μέτρων πρόληψης, με τελικό σκοπό τη μείωση του επιπολασμού της νόσου.

2. Μη τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου

2.1. Ηλικία και φύλο

Ο επιπολασμός του ΣΔ2 αυξάνεται σημαντικά με την ηλικία, ενώ είναι αξιοσημείωτα αυξημένος σε άτομα της ηλικιακής ομάδας 40-59 ετών. Τις τελευταίες δεκαετίες η ηλικία έναρξης της νόσου έχει μεταταθεί σε ακόμα νεότερα άτομα, ακόμη και σε εφήβους. Επιπλέον, διαφορά παρατηρείται και μεταξύ των δυο φύλων, όπου στοιχεία δείχνουν ότι η κεντρικού τύπου παχυσαρκία αποτελεί ισχυρότερο παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση ΣΔ2 στις γυναίκες σε σχέση με τους άντρες. Επιπλέον, οι γυναίκες ασθενείς με ΣΔ2 εμφανίζουν διπλάσια καρδιαγγειακή θνησιμότητα σε σχέση με τους άντρες ασθενείς.^{1,14}

Πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν το ρόλο των ορμονών του φύλου στην ανάπτυξη του ΣΔ2. Καταστάσεις υπερανδρογοναιμίας, όπως είναι το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (Polycystic Ovarian Syndrome, PCOS), συνδέονται ισχυρά με διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη, αντίσταση στην ινσουλίνη και διαταραχές του μεταβολικού συνδρόμου. Τα υψηλά επίπεδα τεστοστερόνης που παρατηρούνται σε γυναίκες με PCOS αυξάνουν τον κίνδυνο παχυσαρκίας και ΣΔ2, μέσω της αύξησης της λιπογένεσης στις αποθήκες του σπλαγχνικού λίπους (κοιλιακό λίπος). Αντίθετα, έχει παρατηρηθεί ότι τα υψηλά επίπεδα τεστοστερόνης στους άντρες κινητοποιούν τη λιπόλυση των σπλαγχνικών λιποκυττάρων, επηρεάζοντας πιθανά τη δραστηριότητα της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης, και παράλληλα αυξάνουν τη μυϊκή μάζα του σώματος, με αποτέλεσμα μειωμένο κίνδυνο για εμφάνιση κεντρικού τύπου παχυσαρκίας και ΣΔ2.¹⁴⁻¹⁷

2.2. Διαβήτης κύησης

Ισχυρό παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση ΣΔ2 στις γυναίκες αποτελεί το ιστορικό διαβήτη κύησης. Οι απόγονοι των μητέρων με διαβήτη κύησης ή με προϋπάρχοντα διαβήτη, έχουν 10πλάσιο κίνδυνο εμφάνισης παχυσαρκίας ή διαταραχής ανοχής στη γλυκόζη πριν την ενηλικίωση, και 4–8 φορές αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση ΣΔ2. Αν και οι γενετικοί παράγοντες είναι σημαντικοί, η ενδομήτρια έκθεση του εμβρύου στην υπεργλυκαιμία φαίνεται ότι έχει μακροπρόθεσμες επιδράσεις στο μεταβολισμό των απογόνων αυτών των μητέρων.^{14,18–20}

2.3. Γενετικοί παράγοντες

Το οικογενειακό ιστορικό ΣΔ2 σε συγγενή 1ου βαθμού αυξάνει κατά 20–40% τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου, υποδηλώνοντας τη σημασία της γενετικής προδιάθεσης αλλά και τον εξίσου σημαντικό ρόλο των περιβαλλοντικών παραγόντων.^{7,21}

Πλήθος επιδημιολογικών δεδομένων δείχνουν αυξημένο επιπολασμό ΣΔ2 σε κάποιες εθνικότητες/φυλές, που όμως διαμορφώνεται τόσο από γενετικούς όσο και από περιβαλλοντικούς παράγοντες. Για παράδειγμα, ο κίνδυνος εμφάνισης ΣΔ2 για τους Ασιάτες Αμερικανούς, και κυρίως για τους Pima Indians, είναι κατά 60% υψηλότερος σε σύγκριση με τους λευκούς μη Ισπανόφωνους.^{22–24}

Οι πρόσφατες εξελίξεις των γονοτυπικών τεχνικών διευκόλυναν τη διεξαγωγή μεγάλου όγκου μελετών σε ασθενείς με ΣΔ2 διαφόρων εθνικότητων, με σκοπό την ταυτοποίηση των κοινών γενετικών παραλλαγών που προδιαθέτουν στη νόσο. Μέχρι σήμερα, έχουν ταυτοποιηθεί πάνω από 12 κοινές γενετικές παραλλαγές, οι οποίες δεν είχαν προηγουμένως συσχετιστεί με το φαινότυπο του ΣΔ2. Ωστόσο, οι μέχρι τώρα ταυτοποιημένες γενετικές παραλλαγές που σχετίζονται με τον ΣΔ2, εξηγούν μόνο ένα μικρό ποσοστό των συνολικών γενετικών παραλλαγών που πιστεύεται ότι είναι παρούσες. Τα υπάρχοντα γενετικά δεδομένα δεν επαρκούν, ώστε να υιοθετηθούν προγράμματα μαζικής γενετικής διαλογής για στοχευμένη εφαρμογή προληπτικών μέτρων αποτροπής ή καθυστέρησης της εμφάνισης της νόσου.^{16,24–29}

3. Τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου

3.1. Παχυσαρκία, Φλεγμονή και Μεταβολικό Σύνδρομο

Η παχυσαρκία είναι ο πιο ισχυρός ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου εμφάνισης του ΣΔ2. Η αύξηση του επιπολασμού της νόσου είναι στενά συνδεδεμένη με την παχυσαρκία. Περίπου το 90% των ατόμων με ΣΔ2 είναι υπέρβαροι ή παχύσαρκοι. Η περίμετρος μέσης, η οποία αντανakλά το σπλαγχνικό λίπος, φαίνεται να αποτελεί καλύτερο δείκτη του κινδύνου εμφάνισης της νόσου σε σχέση με το Δείκτη Μάζας Σώματος (Body Mass Index, BMI). Αν και οι μηχανισμοί της σχέσης αυτής δεν είναι απόλυτα κατανοητοί, διατυπώνεται η υπόθεση ότι η παχυσαρκία σχετίζεται με μια χαμηλού βαθμού φλεγμονώδη διαδικασία στο λιπώδη ιστό.^{8–11,30} Τα λιποκύτταρα έχουν την ικανότητα να συνθέτουν και να εκκρίνουν φλεγμονώδεις παράγοντες που καλούνται κυτταροκίνες, όπως είναι η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων-α (TNF-α), η ιντερλευκίνη 6 (IL-6), η ρεζιστίνη, η λεπτίνη, η αδιπονεκτίνη, το αγγειοτενσινογόνο, ο αναστολέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου 1 (PAI-1) και άλλα. Οι παράγοντες αυτοί εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της αντίστασης στην ινσουλίνη, του ΣΔ2, των καρδιαγγειακών επιπλοκών και του μεταβολικού συνδρόμου.^{13,31,32}

Η IL-6, μια σημαντική προφλεγμονώδης κυτταροκίνη, παράγεται από πολλούς ιστούς, πολλοί από τους οποίους περιέχουν λιπώδη ιστό. Σε απουσία οξείας φλεγμονής, το 15–30% των επιπέδων της προέρχεται από τον λιπώδη ιστό, ενώ ταυτόχρονα η έκκρισή της είναι υψηλότερη στο σπλαγχνικό λίπος. Η IL-6 είναι μια πολυλειτουργική κυτταροκίνη, δρα σε πολλά κύτταρα και ιστούς, και φαίνεται ότι επηρεάζει το μεταβολισμό των λιπιδίων, το σωματικό βάρος, τη γλυκονεογένεση, την επακόλουθη υπεργλυκαιμία και την αντισταθμιστική υπερινσουλιαιμία. Μια από τις κύριες επιδράσεις της είναι η ηπατική παραγωγή της CRP, που θεωρείται σημαντικός φλεγμονώδης δείκτης της οξείας φλεγμονώδους απάντησης και ανεξάρτητος αιτιολογικός παράγοντας της αθηροσκλήρωσης. Στην παχυσαρκία, η παραγωγή της IL-6 από τον λιπώδη ιστό είναι

υψηλότερη, αυξάνοντας και τα επίπεδα της CRP του πλάσματος. Στα παχύσαρκα άτομα με υψηλά επίπεδα CRP, τριπλασιάζεται ο κίνδυνος ανάπτυξης ΣΔ2 μέσα σε 5 χρόνια, αποτελώντας το μοναδικό ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για τη νόσο, μεταξύ των υπολοίπων δεικτών της συστηματικής φλεγμονώδους απάντησης.^{13,31,33}

Άλλοι σημαντικοί παράγοντες που σχετίζονται με την αντίσταση στην ινσουλίνη και προέρχονται από τις λιποαποθήκες είναι η λεπτίνη, ο TNF-α, η ρεζιστίνη και η αδιπονεκτίνη. Αν και η λεπτίνη δρα κυρίως στο κεντρικό νευρικό σύστημα για τη ρύθμιση της πρόσληψης τροφής και της κατανάλωσης ενέργειας, πολλές μελέτες αναφέρουν αυξημένη φλεγμονώδη απάντηση σχετιζόμενη με την παρουσία υπερλεπτιναιμίας, καθώς και το γεγονός ότι η λεπτίνη έχει την ικανότητα να ελέγχει την παραγωγή του TNF-α και τη δράση των μακροφάγων. Σημαντική αντιφλεγμονώδη και αντιαθηρογενετική δράση έχει μια άλλη κυτταροκίνη, η αδιπονεκτίνη, η οποία φαίνεται να έχει αντίθετη δράση από τη λεπτίνη, μειώνοντας την έκκριση του TNF-α από τα μακροφάγα, και επιδρώντας θετικά στην ευαισθησία στην ινσουλίνη. Όμως, σε παχύσαρκα ή/και διαβητικά άτομα και σε άτομα με καρδιαγγειακά νοσήματα, τα επίπεδά της είναι μειωμένα.^{13,31,34}

Άλλη μια κυτταροκίνη είναι η ρεζιστίνη, που ίσως αποτελεί έναν ακόμα συνδετικό κρίκο μεταξύ της παχυσαρκίας και της αντίστασης στην ινσουλίνη. Τα επίπεδά της στο πλάσμα αυξάνονται σε παχύσαρκα και διαβητικά άτομα, ενώ σημαντική πηγή της φαίνεται να είναι τα μακροφάγα. Τέλος, σε πειραματόζωα, η αδρανοποίησή της αύξησε την ινσουλινοευαισθησία και μείωσε τα επίπεδα της γλυκόζης του αίματος, των τριγλυκεριδίων (TG) και των ελευθέρων λιπαρών οξέων.^{31,32}

Η παχυσαρκία, επομένως, μέσω της αυξημένης φλεγμονώδους διαδικασίας, συνδέεται ισχυρά με την αντίσταση στην ινσουλίνη και το μεταβολικό σύνδρομο. Το μεταβολικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από την κεντρικού τύπου παχυσαρκία, την αντίσταση στην ινσουλίνη, τη διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη, την υπερτριγλυκεριδαιμία, τη χαμηλή συγκέντρωση της HDL και την υπέρταση, αποτελεί επίσης σημαντικό παράγοντα κινδύνου για ανάπτυξη ΣΔ2. Ο επιπολασμός του

μεταβολικού συνδρόμου στο γενικό πληθυσμό είναι 17–25% και σε άτομα με ΣΔ2 κυμαίνεται από 59% έως 61%.^{35–37}

3.2. Καθιστική ζωή

Η έλλειψη φυσικής δραστηριότητας αποτελεί σημαντικό παράγοντα της παγκόσμιας αύξησης της παχυσαρκίας και κατ'επέκταση του ΣΔ2. Σε πολλές μελέτες, όμως, η καθιστική ζωή φαίνεται να αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου. Σε παχύσαρκα άτομα, η αύξηση της φυσικής δραστηριότητας φαίνεται να προκαλεί μείωση των συγκεντρώσεων των φλεγμονωδών δεικτών, και κυρίως της CRP, βελτιώνοντας την ινσουλινοευαισθησία και οδηγώντας στη μείωση της επίπτωσης του διαβήτη.^{2,12,29,33,38}

3.3. Κάπνισμα

Ένας μεγάλος αριθμός προοπτικών μελετών έχουν εκτιμήσει τη σχέση μεταξύ καπνίσματος και επίπτωσης διαταραχών του μεταβολισμού της γλυκόζης, υποστηρίζοντας ότι το ενεργητικό κάπνισμα ίσως αποτελεί ισχυρό τροποποιησιμο παράγοντα κινδύνου ανάπτυξης ΣΔ2. Ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος στους βαρείς καπνιστές (≥ 20 τσιγάρων/ημέρα). Μια υπόθεση είναι ότι το κάπνισμα οδηγεί σε αντίσταση στην ινσουλίνη ή διαταραχή της έκκρισής της, μέσω της άμεσης επίδρασης της νικοτίνης και των άλλων συστατικών του τσιγάρου στα β-παγκρεατικά κύτταρα. Επιπλέον, επειδή το κάπνισμα επιδρά στα οιστρογόνα προκαλώντας ορμονική ανισορροπία, ενδεχομένως να οδηγεί στην ανάπτυξη κεντρικού τύπου παχυσαρκίας. Μία άλλη υπόθεση υποστηρίζει ότι η σχέση του καπνίσματος με τη νόσο μπορεί να μην είναι αιτιολογική, γιατί συχνά το κάπνισμα συνδέεται με ανθυγιεινές συμπεριφορές, όπως καθιστική ζωή, μικρή κατανάλωση φρούτων και λαχανικών, υψηλή πρόσληψη αλκοόλ. Για να διαπιστωθεί αν η σχέση αυτή είναι αιτιολογική ή όχι, απαιτείται η διεξαγωγή μελλοντικών ερευνών.^{13,39,40}

3.4. Διατροφικοί παράγοντες

3.4.1. *Μακροθρεπτικά συστατικά.* Η διατροφή «δυτικού τύπου», που χαρακτηρίζεται από υψηλή πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών οξέων και χα-

μηλή πρόσληψη φυτικών ινών, σχετίζεται με παχυσαρκία και αύξηση της αντίστασης στην ινσουλίνη. Φαίνεται ότι η υψηλή πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών οξέων επιδρά στο μεταβολισμό των λιπιδίων, μεταβάλλοντας τη σύνθεση των λιπαρών οξέων στα φωσφολιπίδια των κυτταρικών μεμβρανών, τη σταθερότητα και τη ρευστότητα των μεμβρανών, τη μετάδοση του ινσουλινικού σήματος και τη μεταγραφική δραστηριότητα των προφλεγμονωδών παραγόντων. Λίγες ώρες μετά από ένα πλούσιο σε κορεσμένο λίπος γεύμα, πυροδοτείται μια σημαντική φλεγμονώδης διαδικασία και αυξάνονται τα επίπεδα των παραγόντων οξειδωτικού stress. Η μεταγευματική λιπαιμία, με την επακόλουθη υψηλή συγκέντρωση λιπαρών οξέων στο αίμα, προκαλεί αφενός απόπτωση των β-παγκρεατικών κυττάρων και μειωμένη έκκριση ινσουλίνης, και αφετέρου μειωμένη δράση αυτής στους περιφερικούς ιστούς. Αποτέλεσμα της ινσουλινοαντίστασης είναι η μειωμένη πρόσληψη γλυκόζης από τους μύες, η αύξηση της ενδογενούς παραγωγής γλυκόζης στο ήπαρ και η αύξηση της λιπόλυσης που προκαλεί αύξηση των λιπαρών οξέων στο πλάσμα. Τέλος, αντίθετα με τα κορεσμένα λιπαρά οξέα, τα μονοακόρεστα λιπαρά οξέα, κυρίως το ελαϊκό οξύ, και τα πολυακόρεστα, κυρίως τα ω-3, εμφανίζουν αντιφλεγμονώδη δράση, καθώς φαίνεται ότι μπορούν να αντιστρέψουν την ανασταλτική επίδραση του φλεγμονώδη παράγοντα TNF-α στην παραγωγή της ινσουλίνης και να προλάβουν την επακόλουθη υπεργλυκαιμία.^{12,34,38,41-44}

Η διαιτητική πρόσληψη τροφών υψηλού γλυκαιμικού δείκτη και γλυκαιμικού φορτίου αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου ανάπτυξης της νόσου. Τόσο η ποσότητα όσο και το είδος των υδατανθράκων επηρεάζουν την έκκριση της ινσουλίνης και τη μεταγευματική γλυκαιμία. Τα μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης αίματος είναι υψηλότερα μετά από γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες υψηλού γλυκαιμικού δείκτη, σε σχέση με γεύμα ίσης ποσότητας υδατανθράκων χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη. Οι υψηλές συγκεντρώσεις γλυκόζης στο αίμα επηρεάζουν την έκφραση των γονιδίων που σχετίζονται με τη φλεγμονή, αυξάνοντας την παραγωγή των φλεγμονωδών δεικτών, όπως

της CRP, της IL-6 και του TNF-α, και οδηγώντας στην απόπτωση των β-κυττάρων του παγκρέατος. Αντίθετα, δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη, και τροφές υψηλής περιεκτικότητας σε φυτικές ίνες, όπως δημητριακά ολικής αλέσεως και πυτιρούχα τρόφιμα, όσπρια, φρούτα και λαχανικά, μειώνουν τη μεταγευματική γλυκαιμία και αυξάνουν την ινσουλινοευαισθησία, ενώ έχει φανεί ότι οδηγούν και σε σημαντική μείωση των επιπέδων της CRP.^{13,45-48}

3.4.2. Μικροθρεπτικά συστατικά. Ενώ η ποιότητα και η ποσότητα των μακροθρεπτικών συστατικών, κυρίως των λιπών και των υδατανθράκων, έχει μελετηθεί σε μεγάλο βαθμό, ο ρόλος των μικροθρεπτικών συστατικών δεν έχει πλήρως μελετηθεί. Πολλές είναι οι μελέτες που υποστηρίζουν ένα πιθανό ρόλο μετάλλων και βιταμινών όπως είναι το μαγνήσιο, το χρώμιο, ο χαλκός, ο ψευδάργυρος, το ασβέστιο με τη βιταμίνη D και ο σίδηρος στην αντίσταση στην ινσουλίνη ή το διαβήτη.^{49,50}

Υπάρχουν δεδομένα ότι η μεταβολή της ομοιόστασης του ασβεστίου και της βιταμίνης D παίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη ΣΔ2. Στοιχεία από την National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) έχουν δείξει ότι η έλλειψη βιταμίνης D [25(OH)D <25 ng/mL] συνδέεται με διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη, υπερτριγλυκεριδαιμία, κεντρικού τύπου παχυσαρκία και μεταβολικό σύνδρομο. Σημειώνεται ότι έλλειψη της βιταμίνης D παρατηρείται στο 36-100% σε διάφορους πληθυσμούς όπως είναι οι ηλικιωμένοι, οι νοσηλευόμενοι, αλλά και οι υγιείς ενήλικες του Νοτίου Ημισφαιρίου κατά τη διάρκεια του χειμώνα. Στη μελέτη Health Study, γυναίκες που προσλάμβαναν ασβέστιο ≥ 1200 mg/ημέρα και βιταμίνη D >800 IU/ημέρα είχαν 21% χαμηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔ2 σε σύγκριση με γυναίκες που προσλάμβαναν ≤ 600 mg/ημέρα και <400 IU/ημέρα, αντίστοιχα.^{51,52} Η έλλειψη της βιταμίνης D οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων της παραθορμόνης (PTH), που έχει βρεθεί ότι σχετίζεται με την αντίσταση στην ινσουλίνη, την υπέρταση, την υπεργλυκαιμία, τη χαμηλή HDL-χοληστερόλη και το μεταβολικό σύνδρομο. Οι μηχανισμοί που εξηγούν την ακριβή σχέση της PTH με τον ΣΔ2

δεν είναι ξεκάθαροι. Τέλος, υπάρχουν στοιχεία που αναφέρουν τον θετικό ρόλο της χορήγησης συμπληρώματος βιταμίνης D και ασβεστίου στην πρόληψη του ΣΔ2 σε άτομα υψηλού κινδύνου, όπως σε εκείνα με διαταραχή της καμπύλης γλυκόζης. Απαιτούνται όμως προοπτικές και τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες, τα αποτελέσματα των οποίων θα μπορέσουν να καθορίσουν την αναγκαιότητα της χορήγησής τους σε παρεμβάσεις πρόληψης της νόσου.⁵³⁻⁵⁵

Ο ψευδάργυρος αποτελεί σημαντικό μέταλλο για την ανάπτυξη, τη διαφοροποίηση και την επιβίωση των κυττάρων, και η έλλειψή του εμπλέκεται στην παθογένεια πολλών νοσημάτων, όπως και του ΣΔ2.^{50,56} Η συγκέντρωση των β-παγκρεατικών κυττάρων σε ψευδάργυρο είναι μεγάλη, αποτελώντας σημαντικό παράγοντα για την επιβίωσή τους, καθώς και συμπαράγοντα μεταγραφικών παραγόντων. Επιπλέον, ο ψευδάργυρος ρυθμίζει τη δράση των καναλιών ασβεστίου των β-παγκρεατικών κυττάρων που εμπλέκονται στην έκκριση της ινσουλίνης. Στα παγκρεατικά νησίδια, η έκκριση της ινσουλίνης συνδέεται με έναν μεταφορέα ψευδαργύρου, τον ZnT-8, μια πρωτεΐνη που παίζει σημαντικό ρόλο στην ομοιοστάση του ψευδαργύρου. Η χρόνια φλεγμονή λόγω της παρουσίας των κυτταροκινών και η υποψευδαργυραιμία, μειώνουν την έκφραση του ZnT-8, προκαλώντας μειωμένη ικανότητα αποθήκευσης του ψευδαργύρου στα β-κύτταρα, οξειδωτικό stress και τελικά απόπτωση. Πρόσφατες μελέτες αναφέρουν την υποψευδαργυραιμία ως παράγοντα κινδύνου για ανάπτυξη του ΣΔ2, αλλά μόνο η αυξανόμενη γνώση των μηχανισμών της ομοιοστάσης του ψευδαργύρου μπορεί να προάγει την ανάπτυξη στοχευμένων παρεμβάσεων στην πρόληψη και διαχείριση της νόσου.^{50,56,57}

Το μαγνήσιο είναι σημαντικός συμπαράγοντας πολλών ενζύμων που εμπλέκονται στο μεταβολισμό της γλυκόζης. Πρόσφατες συγχρονικές μελέτες υποστηρίζουν μια στατιστικά σημαντική, αντιστρόφως ανάλογη, σχέση μεταξύ του μαγνησίου και των συγκεντρώσεων της CRP στο πλάσμα, υπογραμμίζοντας ότι η έλλειψή του προκαλεί συστηματική φλεγμονώδη απάντηση και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Έχει δειχθεί ότι η αύξηση της πρόσληψης μαγνησίου κατά 100 mg/dL, οδη-

γεί σε μείωση του κινδύνου ανάπτυξης της νόσου κατά 15%, σε άτομα με έλλειψή του. Η χορήγηση συμπληρώματος μαγνησίου σε επίπεδα πάνω από την ημερήσια συνιστώμενη διαιτητική δόση, φαίνεται να μην προσφέρει περαιτέρω όφελος. Αν και απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση, θεωρείται ότι η αυξημένη κατανάλωση τροφών πλούσιων σε μαγνήσιο, όπως είναι τα ολικής αλέσεως τρόφιμα, τα όσπρια και τα πράσινα φυλλώδη λαχανικά, είναι ευεργετική για την πρόληψη του ΣΔ2.⁵⁸⁻⁶¹

Ο σίδηρος αποτελεί μέταλλο μεταφοράς και καταλύτη σε πολλές κυτταρικές αντιδράσεις για την παραγωγή δραστικών μορίων οξυγόνου. Αυτές οι αντιδράσεις συνδέονται με την ιστική βλάβη και το οξειδωτικό stress. Επιδημιολογικές μελέτες αναφέρουν ότι υψηλές συγκεντρώσεις φερριτίνης, όχι στα επίπεδα που συναντώνται στην αιμοχρωμάτωση, σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου, μεταβολικού συνδρόμου, διαβήτη κύησης και ΣΔ2. Οι πιθανοί μηχανισμοί της επίδρασης του μεταβολισμού του σιδήρου στο διαβήτη πιστεύεται ότι αφορούν αρχικά στην επίδραση της αυξημένης κυκλοφορίας του σιδήρου στη σύνθεση της ινσουλίνης, στην έκκρισή της από το πάγκρεας, στην ικανότητα του ήπατος για την κάθαρσή της και στη μείωση της πρόσληψης γλυκόζης από την εναπόθεση του σιδήρου στους μύες. Φαίνεται ότι η ινσουλίνη και ο σίδηρος δρουν συνεργικά συμβάλλοντας μέσω ενός φαύλου κύκλου στην αντίσταση στην ινσουλίνη. Η σχέση αυτή έχει φανεί να είναι πιο ισχυρή στους άντρες και τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που δεν έχουν κανέναν φυσιολογικό μηχανισμό μείωσης του πλεονάζοντος σιδήρου, καθώς και σε άτομα που καταναλώνουν μεγάλες ποσότητες αλκοόλ. Η υψηλή κατανάλωση αλκοόλ (>10 g/ημέρα) μπορεί να διαταράξει το μεταβολισμό του σιδήρου, επιφέροντας υπερβολική εναπόθεσή του στο ήπαρ. Αλλά και η χορήγηση συμπληρώματος σιδήρου (≥ 30 mg/ημέρα) σχετίζεται θετικά με την επίπτωση του ΣΔ2 σε γυναίκες, και αυτή η συσχέτιση γίνεται ισχυρότερη σε συνδυασμό με την υψηλή κατανάλωση αλκοόλ. Αν και πολλές κλινικές μελέτες δείχνουν ότι η φλεβοκέντηση μειώνει τα επίπεδα σιδήρου με πιθανή βελτίωση της ινσουλινοευαισθησίας σε ανθρώπους,

καμιά μελέτη παρέμβασης ακόμα δεν έχει εκτιμήσει την επίδραση της μείωσης της πρόσληψης σιδήρου ή των επιπέδων του στην πρόληψη του ΣΔ2. Τέλος, δεν είναι ακόμα βέβαιο αν η μέτρηση των συγκεντρώσεων των αποθηκών σιδήρου μπορεί να προβλέψει την εμφάνιση της νόσου σε άτομα υψηλού κινδύνου.⁶²⁻⁶⁷

Το χρώμιο είναι σημαντικό μέταλλο στη ρύθμιση της δράσης της ινσουλίνης και στο μεταβολισμό των λιπών, των υδατανθράκων και των πρωτεϊνών. Έχει αποδειχθεί ότι η έλλειψή του συνδέεται με αντίσταση στην ινσουλίνη, υπεργλυκαιμία, υπερτριγλυκεριδαίμια, μεταβολικό σύνδρομο και ΣΔ2.^{68,69} Η χορήγηση συμπληρώματος χρωμίου σε άτομα υψηλού κινδύνου φαίνεται να αυξάνει την ινσουλινοευαισθησία και να μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης του διαβήτη, αν και ακόμα είναι αμφιλεγόμενο το όφελος στην πρόληψη της νόσου, παρά το γεγονός ότι πολλές μελέτες τόσο σε ζώα όσο και σε ανθρώπους υποστηρίζουν τη χορήγησή του.^{50,68,69}

3.5. Ενδομήτριο περιβάλλον και χαμηλό βάρος γέννησης

Ένας ακόμα ισχυρός παράγοντας κινδύνου για αντίσταση στην ινσουλίνη και ανάπτυξη ΣΔ2 είναι η περιορισμένη ενδομήτρια ανάπτυξη και το επακόλουθο χαμηλό βάρος γέννησης (<2500 g), λόγω έλλειψης θρεπτικών συστατικών που οφείλεται σε ενεργειακό και πρωτεϊνικό υποσιτισμό της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η πτωχή ενδομήτρια διατροφή οδηγεί στον προγραμματισμό οδών και λειτουργιών που προκαλούν μόνιμες αλλαγές του μεταβολισμού της γλυκόζης και της ινσουλίνης του εμβρύου. Αυτές περιλαμβάνουν διαταραχή της παραγωγής, της έκκρισης και της δράσης της ινσουλίνης και αντίσταση στην ινσουλίνη, προδιαθέτοντας σε μεταβολικές, ενδοκρινικές και καρδιαγγειακές διαταραχές στην παιδική και ενήλικη ζωή. Η υποθρεψία του εμβρύου στο ενδομήτριο περιβάλλον μεταβάλλει την ανάπτυξη του λιπώδους ιστού του εμβρύου, μειώνοντας το συνολικό ποσοστό λίπους και αυξάνοντας τον σπλαγχνικό λιπώδη ιστό, υποδηλώνοντας ότι τα βρέφη αυτά είναι προγραμματισμένα να αποθηκεύουν σπλαγχνικό λίπος ήδη από την ενδομήτρια ζωή τους. Το

επακόλουθο χαμηλό βάρος γέννησης λόγω του μειωμένου λιπώδους ιστού αλλά και της απώλειας της μυϊκής μάζας ακολουθείται από μια αντισταθμιστική ταχεία ανάπτυξη κατά τη βρεφική και προσχολική ηλικία, με αυξημένη και κατ'εξοχήν κεντρική κατανομή λιπώδους μάζας και την επακόλουθη αυξημένη παραγωγή και δράση των κυτταροκινών ήδη από την εμβρυϊκή ανάπτυξη, αυξάνοντας τον κίνδυνο ανάπτυξης παχυσαρκίας, μεταβολικού συνδρόμου και ΣΔ2 στην ενήλικη ζωή.⁷⁰⁻⁷²

3.6. Κατάθλιψη

Ψυχοκοινωνικοί παράγοντες, όπως είναι ο περιορισμένος ύπνος, η κατάθλιπτική διάθεση και η κατάθλιψη αποτελούν επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου για αντίσταση στην ινσουλίνη και ΣΔ2, λόγω της συνυπάρχουσας συστηματικής φλεγμονώδους απάντησης που έχει παρατηρηθεί από την αύξηση των συγκεντρώσεων της CRP ή προφλεγμονωδών κυτταροκινών. Ισχυρά στοιχεία δείχνουν μια σημαντική και αμφίδρομη θετική σχέση μεταξύ της κατάθλιψης και του ΣΔ2. Αν και τα άτομα με ΣΔ2 έχουν 15% πιθανότητα να εμφανίσουν κατάθλιψη λόγω του ψυχοκοινωνικού και οικονομικού φορτίου της νόσου και των επιπλοκών της, η κατάθλιψη σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης διαβήτη που φτάνει το 37%, υποδηλώνοντας έναν ακόμα ισχυρό ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου ανάπτυξης της νόσου.^{12,73,74}

3.7. Διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη (Impaired Glucose Tolerance, IGT) και διαταραχή γλυκόζης νηστείας (Impaired Fasting Glucose, IFG)

Η IGT και η IFG αποτελούν μεταβολικά ενδιάμεσα στάδια μεταξύ του φυσιολογικού μεταβολισμού της γλυκόζης και του διαβήτη οποιουδήποτε τύπου, αντιπροσωπεύοντας διαφορετικές διαταραχές, η πρώτη μεταγευματική και η δεύτερη κατά τη νηστεία. Η IGT και η IFG, που αναφέρονται και ως προδιαβήτη, δεν αποτελούν αυτόνομες κλινικές οντότητες αλλά περισσότερο καταστάσεις που μπορούν να προαναγγείλουν την εμφάνιση διαβήτη. Επιπλέον, η IGT συνδέεται με το μεταβολικό σύνδρομο, αποτελώντας το αρ-

χικό στάδιο ανάπτυξης του ΣΔ2. Αποτελέσματα πολλών μελετών πρόληψης της νόσου έχουν δείξει ότι οι αλλαγές του τρόπου ζωής και οι φαρμακευτικές παρεμβάσεις σε άτομα με IGT προλαμβάνουν ή τουλάχιστον καθυστερούν την εμφάνιση του ΣΔ2, συμβάλλοντας σημαντικά στη μείωση της επίπτωσής του.^{1,75,76-78}

Στον πίνακα 1 παρουσιάζονται οι τροποποιήσιμοι και μη τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη ΣΔ2.

4. Συμπεράσματα

Η αναγνώριση και η κατανόηση των ισχυρότερων παραγόντων κινδύνου αποτελούν σημαντικό εργαλείο στην πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη του ΣΔ2, τόσο σε κλινικό όσο και σε κοινοτικό επίπεδο. Διεθνείς οργανισμοί, όπως ο IDF και ο WHO, έχουν δημοσιεύσει ομόφωνες συστάσεις για μέτρα πρόληψης του διαβήτη, και ήδη εφαρμόζεται ένας αριθμός εθνικών και κοινοτικών προγραμμάτων, αρχικά με τον εντοπισμό των ατόμων υψηλού κινδύνου για μελλοντική ανάπτυξη της νόσου με τη χρήση προγνωστικών εργαλείων αξιολόγησης κινδύνου, και στη συνέχεια με την εφαρμογή συγκεκριμένων παρεμβάσεων στον τρόπο ζωής. Τα εργαλεία ταυτοποίησης ατόμων υψηλού κινδύνου για ΣΔ2 βασίζονται τόσο στους κλινικούς παράγοντες κινδύνου για διαβήτη, όπως είναι η ηλικία, το BMI, η περίμετρος μέσης, το οικογενειακό ιστορικό, η αντιυπερτασική και αντικαταθλιπτική αγωγή, και οι διατροφικοί παράγοντες, όσο και στους μεταβολικούς παράγοντες κινδύνου όπως είναι τα επίπεδα των λιπιδίων ή της CRP.^{1,10,11,79,80}

Οι διαπιστώσεις για τον ρόλο της υποθρεψίας κατά την ενδομήτρια ζωή και τη σχέση της κατάθλιψης με τον διαβήτη, ενισχύουν την ανάγκη αντιμετώπισης αυτών των ούτως ή άλλως παθολογικών καταστάσεων. Ωστόσο, οι συστηματικές παρεμβάσεις στο διατροφικό μοντέλο και στην αύξηση της φυσικής δραστηριότητας φαίνεται να αποτελούν το μόνο τεκμηριωμένα αποτελεσματικό μέτρο πρόληψης ή καθυστέρησης της νόσου. Δίαιτα με υψηλή περιεκτικότητα σε φυτικές ίνες (≥ 15 g ανά 1000 kcal), μέτρια περιεκτικότητα σε λίπος ($\leq 35\%$ της συνολικής προσλαμβανόμενης

Πίνακας 1. Τροποποιήσιμοι και μη τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση του ΣΔ2

Τροποποιήσιμοι	Μη τροποποιήσιμοι
Υπερβάλλον σωματικό βάρος BMI* 25-29 kg/m ²	Εθνικότητα/Φυλή Αφρο-Αμερικανοί Μαύροι
Παχυσαρκία-BMI ≥ 30 kg/m ²	Ισπανοαμερικανοί
Κεντρική παχυσαρκία-περίμετρος μέσης** ≥ 102 cm για τους άντρες ≥ 88 cm για τις γυναίκες	Ασιάτες (κυρίως οι Pima Indians) Αμερικανοί-Ινδιάνοι Ιθαγενείς Αμερικανοί Νησιώτες του Ειρηνικού ωκεανού
Καθιστική ζωή	Γενετικές παραλλαγές
Διατροφικοί παράγοντες Μακροθρεπτικά συστατικά Κορεσμένα λιπαρά οξέα και Υδατάνθρακες υψηλού γλυκαιμικού δείκτη	Οικογενειακό ιστορικό συγγενή -1ου βαθμού με ΣΔ2 Ηλικία >40 ετών Φύλο Γυναίκες
Μικροθρεπτικά συστατικά (έλλειψη αυτών) Ασβέστιο και βιταμίνη D, ψευδάργυρος, μαγνήσιο, χαλκός, χρώμιο	Ιστορικό διαβήτη κύησης Απόγονος μητέρας με διαβήτη κύησης ή διαβήτη τύπου 1 Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών
Μεταβολικό σύνδρομο: Υπέρταση $\Sigma\text{P} \geq 130$ mmHg και/ή $\Delta\text{P} = \geq 85$ mg ή ειδική φαρμακευτική αγωγή Χαμηλή HDL*** χοληστερόλη $\leq 1,03$ mmol/L ή ≤ 40 mg/dL για τους άντρες $\leq 1,29$ mmol/L ή ≤ 50 mg/dL για τις γυναίκες ή ειδική φαρμακευτική αγωγή Αυξημένα τριγλυκερίδια $\geq 1,7$ mmol/L ή ≥ 150 mg/dL ή ειδική φαρμακευτική αγωγή	
Κάπνισμα IGT και/ή IFG	
Ενδομήτριο περιβάλλον Φλεγμονή Προϋπάρχουσα καρδιαγγειακή νόσος Προϋπάρχουσα κατάθλιψη	

* BMI Body Mass Index - Δείκτης Μάζας Σώματος ισούται με το Σωματικό Βάρος(kg)/ Ύψος² (m)

** Η περίμετρος μέσης μετράται από το μέσο της απόστασης μεταξύ της τελευταίας πλευράς και της λαγονίου ακρολοφίας

*** HDL High-density lipoprotein - Υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη

ενέργειας) και περιορισμένη περιεκτικότητα σε υδατάνθρακες με υψηλό γλυκαιμικό δείκτη, μπορεί να καλύψει τα απαραίτητα θρεπτικά συστατικά, μειώνοντας τον κίνδυνο διαβήτη και συμβάλλοντας στην αντιμετώπιση της παχυσαρκίας. Η προοδευτική μείωση του σωματικού βάρους

με αρνητικό θερμιδικό ισοζύγιο, σε συνδυασμό με αύξηση της φυσικής δραστηριότητας, είναι θεμελιώδης για την πρόληψη της νόσου. Η χορήγηση διατροφικών συμπληρωμάτων όπως ασβεστίου, βιταμίνης D ή μαγνησίου, παρά τα ευρήματα σχετικών μελετών, δεν μπορεί να συστηθεί προς το παρόν ως μέτρο πρόληψης σε επίπεδο πλη-

θυσμών. Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες αξιολόγησης της σχετικής ωφέλειας των διατροφικών συμπληρωμάτων και εκτίμησης της αναγκαίας δόσης για το προσδοκώμενο όφελος. Η αναγκαία δόση των μικροθρεπτικών συστατικών καλύπτεται σχεδόν πλήρως από το πλουραλιστικό σιτηρέσιο της μεσογειακής μας διατροφής.

Βιβλιογραφία

1. International Diabetes Federation Diabetes Atlas (4 ed) Brussels: International Diabetes Federation 2009
2. Albert MM, Zimmet P, Shw J. International Diabetes Federation: a consensus on Type 2 diabetes prevention. *Diabet Med* 2007, 24:451–463
3. Βελονάκης ΓΕ, Καλαντίδου Α, Καραϊτιανού Α και συν. Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά του σακχαρώδη διαβήτη στην Ελλάδα. *Ιπποκράτης* 1983, 11:257–264
4. Πέτρου Α, Βελονάκης ΓΕ. Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 ως πρόβλημα δημόσιας υγείας: εκτίμηση των πραγματικών του διαστάσεων στην Ελλάδα. *Πρωτοβάθμ Φροντ Υγ* 2005, 17:69–79
5. Melidonis A, Tournis S, Kompoti GM et al. Increased prevalence of diabetes mellitus in a rural Greek population. *Rural Remote Health* 2006, 6:534–541
6. Gikas A, Sotiropoulos A, Panagiotakos D et al. Prevalence and associated risk factors, of self-reported diabetes mellitus in a sample of adult urban population in Greece: MEDICAL Exit Poll Research in Salamis (MEDICAL EXPRESS 2002). *BMC Publ Hlth* 2004, 14:2–10
7. Lyssenko V, Jonsson A, Almgren P et al. Clinical Risk Factors, DNA Variants, and the Development of Type 2 Diabetes. *N Engl J of Med* 2008, 359:2220–2232
8. Bray AG, Jablonski AK, Fujimoto YW et al. Relation of central adiposity and body mass index to the development of diabetes in the Diabetes Prevention Program. *Am J Clin Nutr* 2008, 87:1212–1218
9. The Diabetes Prevention Program Research Group. Relationship of Body Size and Shape to the Development of Diabetes in the Diabetes Prevention Program. *Obesity* 2006, 14:2107–2117
10. World Health Organization. *Global strategy on diet, physical activity and health*. World Health Organization, Geneva, 2003
11. World Health Organization. *Obesity*. World Health Organization, Geneva, 2006
12. Kolb H, Mandrup-Poulsen T. The global diabetes epidemic as a consequence of lifestyle-induced low-grade inflammation. *Diabetologia* 2010, 53:10–20
13. Bastard J, Maachi M, Lagathu et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netwk* 2006, 17:4–12
14. Roglic G. Diabetes in women: The global perspective. *Intl J Gynecol Obstet* 2009, 104(Suppl 1):11–13
15. Ding LE, Song Y, Malik SV et al. Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2006, 295:1288–1299
16. Tan S, Scherag A, Janssen EO et al. Large effects on body mass index and insulin resistance of fat mass and obesity associated gene (FTO) variants in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS). *BMC Med Genet* 2010, 11:12–20
17. Legro SR, Kunselman RA, Dodson CW et al. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, control study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999, 84:166–169
18. Bentley-Lewis R, Levkoff S, Stuabe A et al. Gestational Diabetes Mellitus: postpartum opportunities for the diagnosis and prevention of type 2 diabetes mellitus. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008, 4:552–558
19. Dabelea D, Mayer-Davis E, Lamichhane PA et al. Association of intrauterine exposure of maternal diabetes and obesity with type 2 diabetes in youth. *Diabetes Care* 2008, 31:1422–1426
20. Clausen DT, Mathiesen RE, Hansen T et al. High prevalence of type 2 diabetes and pre-diabetes in adult offspring of women with gestational diabetes mellitus or type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2008, 31:340–346
21. Wolfs MGM, Hofker MH, Wijmenga C et al. Type 2 Diabetes Mellitus: new genetic insight will lead to new therapeutics. *Curr Genom* 2009, 10:110–118
22. Abate N, Chandalia M. Ethnicity, type 2 diabetes & migrant Asian Indians. *Indian J Med Res* 2007, 125:251–258
23. McNeely, Boyko JE. Type 2 Diabetes prevalence in Asian Americans: results of a national health survey. *Diabetes Care* 2004, 27:66–69
24. Sanghera KD, Ortege L, Han S et al. Impact of nine common type 2 diabetes risk polymorphisms in Asian Indian Sikhs: PPAR2 (Pro12Ala), IGF2BP2, TCF7L2 and FTO variants confer a significant risk. *BMC Med Genet* 2008, 9:59–67
25. Florez CJ, Jablonski AK, Kahn ES et al. Type 2 diabetes-Associated missense polymorphism KCNJ11 E23K and ABCC8 A1369S influence progression to diabetes and response to interventions in the diabetes prevention program. *Diabetes* 2007, 56:531–536
26. Tong Y, Lin Y, Zhang Y et al. Association between TCF7L2 gene polymorphisms and susceptibility to Type 2 Diabetes Mellitus: a large Human Genome Epidemiology (HuGe) review and meta-analysis. *BMC Med Genet* 2009, 10:15–39

27. Franks PW, Rolandsson O, Debenham SL et al. Replication of the association between variants in the WFS1 gene and the risk of type 2 diabetes in European population. *Diabetologia* 2008, 51:458–463
28. Weyrich P, Machicao F, Reinhardt J et al. SIRT1 genetic variants associate with the metabolic response of Caucasians to a controlled lifestyle intervention – the TULIP Study. *BMC Med Genet* 2008, 9:100–106
29. Brunner JE, Kivimaki M, Witte DR et al. Inflammation, insulin resistance, and diabetes – mendelian randomization using CRP haplotypes points upstream. *PLoS Med* 2008, 5:1278–1286
30. Hossain P, Kawar B, Nahas M. Obesity and diabetes in the developing world – a growing challenge. *N Engl J Med* 2007, 356:213–215
31. Pradhan DA, Manson EJ, Rifal N et al. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001, 286:327–334
32. Chen HB, Song Y, Ding LE et al. Circulating levels of resistin and risk of type 2 diabetes in men and women: results from two prospective cohorts. *Diabetes Care* 2009, 32:329–334
33. Pradhan DA, Cook N, Buring EJ et al. C-reactive protein is independently associated with fasting insulin in nondiabetic women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003, 23:650–655
34. Mullen LK, Pritchard J, Ritchie I et al. Adiponectin resistance precedes the accumulation of skeletal muscle lipids and insulin resistance in high-fat-fed rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2009, 296:243–251
35. Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A et al. Metabolic syndrome: a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes and inflammation. *Circulation* 2005, 111:1448–1454
36. Ogbera OA. Prevalence and gender distribution of metabolic syndrome. *Diabetol Metab Syndr* 2010, 2:1–20
37. Sowers RJ, Whaley-Connell A, Epstein M. The emerging clinical implications of the role of aldosterone in the metabolic syndrome and resistant hypertension. *Ann Intern Med* 2009, 150:776–783
38. Dyck JD. Adipokines as regulators of muscle metabolism and insulin sensitivity. *Appl Physiol Nutr Metab* 2009, 34:396–402
39. Willi C, Bodenmann P, Ghali AW et al. Active smoking and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007, 298:2654–2664
40. Chiu CJ, Wray AL. Factors predicting glycemic control in middle-aged and older adults with type 2 diabetes. *Prev Chronic Dis* 2010, 7:250–260
41. Cnop M. Fatty acids and glucolipotoxicity in the pathogenesis of Type 2 diabetes. *Biochem Soc Trans* 2008, 36:348–352
42. Winzell SM, Ahren B. The high-fat diet-fed mouse. *Diabetes* 2004, 53(Suppl 3):215–219
43. Vassiliou KE, Gonzales A, Garcia C et al. Oleic acid and peanut oil high in oleic acid reverse the inhibitory effect of insulin production of the inflammatory cytokine TNF- α both *in vitro* and *in vivo* systems. *Lipids Health Dis* 2009, 8:25–34
44. Lee SJ, Pinnamaneni KS, Eo JS et al. Saturated, but not n-6 polyunsaturated, fatty acids induce insulin resistance: role of intramuscular accumulation of lipid metabolites. *J Appl Physiol* 2006, 100:1467–1474
45. McNaughton AS, Mishra DG, Brunner JE. Dietary patterns, insulin resistance, and incidence of type 2 diabetes in the whitehall ii study. *Diabetes Care* 2008, 31:1343–1348
46. Sahyoun RN, Anderson LA, Tylavsky AF et al. Dietary glycemix index and glycemic load and the risk of type 2 diabetes in older adults. *Am J Clin Nutr* 2008, 87:126–131
47. Linstrom J, Peltonen M, Eriksson GJ et al. High-fibre, low-fat diet predicts long-term weight loss and decreased type 2 diabetes risk: the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetologia* 2006, 49:912–920
48. Wannamet SG, Whincup PH, Thomas MC et al. Association between dietary fiber and inflammation, helatic function, and risk of type 2 diabetes in older men: potential mechanisms for benefits of fiber on diabetes risk. *Diabetes Care* 2009, 32:1823–1825
49. Afridi HI, Kazi TG, Kazi N et al. Status of essential trace metals in the biological samples of diabetic mother and their neonates. *Arch Gynecol Obstet* 2009, 280:415–423
50. Kazi TG, Afridi HI, Kazi N et al. Copper, chromium, manganese, iron, nickel and zinc levels in biological samples of diabetes mellitus patients. *Biol Trace Elem Res* 2008, 122:1–18
51. Pittas GA, Dawson-Hughes B, Li T et al. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2006, 29:650–656
52. Zittermann A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *Br J Nutr* 2003, 89:552–572
53. Pittas GA, Lau J, Hu F et al. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, 92:2017–2029
54. Hjelmessaeth J, Hofso D, Aasheim TE et al. Parathyroid hormone, but not vitamin D, is associated with the metabolic syndrome in morbidly obese women and men: a cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol* 2009, 8:7–13
55. Forouhi GN, Luana J, Cooper A et al. Baseline serum 25-hydroxy vitamin D is predictive of future glycemic status and insulin resistance. *Diabetes* 2008, 57:2619–2625
56. Egefjord L, Jensen LJ, Bang-Berthelsen HC et al. Zinc transporter gene expression is regulated by pro-inflammatory cytokines: a potential role for zinc transporter in beta-cell apoptosis? *BMC Endocr Disord* 2009, 9:7–16
57. Chistiakov DA, Voronova NV. Zn(2+)-transporter-8: a dual role in diabetes. *Biofactors* 2009, 35:356–363
58. Chacko AS, Song Y, Nathan L et al. Relations of dietary magnesium intake to biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in an ethnically diverse cohort of postmenopausal women. *Diabetes Care* 2010, 33:304–310
59. Song Y, LiYT, Van Dam MR et al. Magnesium intake and plasma concentrations of markers of systemic inflammation and endothelial dysfunction in women. *Am J Clin Nutr* 2007, 85:1068–1074
60. Larsson SC, Wolk A. Magnesium intake and risk of type 2 diabetes: a meta-analysis. *J Intern Med* 2007, 262:208–214
61. Schulzen BM, Schulz M, Heidemann C et al. Fiber and magnesium intake and incidence of type 2 diabetes: a prospective study and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2007, 167:956–965
62. Raipathak SN, Crandall JP, Wylie-Rosett J et al. The role of iron in type 2 diabetes in humans. *Biochim Biophys Acta* 2009, 1790:671–681
63. Raipathak SN, Wylie-Rosett J, Gunter MJ et al. Biomarkers of body iron stores and risk of developing type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2009, 11:472–479
64. Mascitelli L, Pezzetta F. Reduction of body iron stores and the prevention of type 2 diabetes. *Am J Med* 2007, 120:13

65. Rajpanthak S, Ma J, Manson J et al. Iron Intake and the risk of type 2 Diabetes in Women: a prospective cohort study. *Diabetes Care* 2006, 29:1370–1376
66. Jiang R, Ma J, Ascherio A et al. Dietary iron intake and blood donations in relation to risk of type 2 diabetes in men: a prospective cohort study. *Am J Clin Nutr* 2004, 79:70–75
67. Lee DH, Folsom AR, Jacobs DR. Dietary iron intake and Type 2 diabetes incidence in postmenopausal women: the Iowa Women's Health Study. *Diabetologia* 2004, 47:185–194
68. Hummel M, Standl E, Schnell O. Chromium in metabolic and cardiovascular disease. *Horm Metab Res* 2007, 39:743–451
69. Anderson RA. Chromium in the prevention and control of diabetes. *Diabetes Metab* 2000, 26:22–27
70. Briana DD, Malamitsi-Puchner A. Intrauterine growth restriction and adult disease: the role of adipocytokines. *Eur J Endocrinol* 2009, 160:337–347
71. Stocker JC, Arch SRJ, Cawthorne AM. Fetal origins of insulin resistance and obesity. *Proc Nutr Soc* 2005, 64:143–151
72. Eriksson GJ. Gene polymorphisms, size at birth, and development of hypertension and type 2 diabetes. *J Nutr* 2007, 137:1063–1065
73. Knol JM, Twisk RW, Beekman FTA et al. Depression as a risk factor for the onset of type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis. *Diabetologia* 2006, 49:837–845
74. Mezuk B, Eaton WW, Albrecht S et al. Depression and type 2 diabetes over the lifespan: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2008, 32:2383–2390
75. Unwin N, Shaw J, Zimmet P et al. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention. *Diabet Med* 2002, 19:708–723
76. World Health Organization/International Diabetes Federation. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia. World Health Organization, Geneva 2006
77. Tuomilehto J, Lindstrom J. The major diabetes prevention trials. *Curr Diab Rept* 2003, 3:115–122
78. Colagiuru R, Short R, Buckley A. The status of national diabetes programmes: A global survey of IDF member associations. *Diabetes Res Clin Pract* 2010, 87:137–142
79. World Health Organization. 2008–2013 action plan for the global strategy for the prevention and control of non-communicable disease. Geneva, 2008
80. Paulweber B, Valensi P, Linstrom J et al. A European evidence-based guideline for the prevention of type 2 diabetes. *Horm Metab Res* 2010, 42(Suppl 1):3–36

Υποβλήθηκε 8.11.2010

Εγκρίθηκε 12.12.2010

Αξιολόγηση παιδιών με ορθοπρωκτικές ανωμαλίες 10 χρόνια μετά τη χειρουργική αποκατάσταση με οπίσθια οβελιαία ορθοπρωκτοπλαστική (PSARP), σύμφωνα με την κατηγοριοποίηση κατά Krickenbeck

Ι. Σκόνδρας,¹ Α. Πουπάλου,¹ Ο. Αχιλλέως,² Ο. Ζέρβα,³ Ε. Βαρδουλάκη,⁴ Α. Πασσαλίδης²

¹Α' Παιδοχειρουργικό Τμήμα, ²Β' Παιδοχειρουργικό Τμήμα, ³Τμήμα Κλινικής Διαιτολογίας, Νοσοκομείο Παίδων Αθηνών Π & Α Κυριακού, Αθήνα ⁴Τμήμα Διατροφής και Διαιτολογίας, ΤΕΙ Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

ΣΚΟΠΟΣ Οι ορθοπρωκτικές ανωμαλίες (ΟΑ) αποτελούν μια σπάνια συγγενή διαμαρτία με συχνότητα εμφάνισης 1 στις 4-5000 γεννήσεις. Η οπίσθια οβελιαία ορθοπρωκτοπλαστική (PSARP) αποτελεί την πλέον ενδεδειγμένη χειρουργική αντιμετώπιση ασθενών με ατρησία ορθού. Σκοπός της μελέτης είναι η καταγραφή του λειτουργικού αποτελέσματος τουλάχιστον 10 χρόνια μετά τη χειρουργική αποκατάσταση, σε σχέση με την ταξινόμηση κατά Krickenbeck, όπως και η καταγραφή της ποιότητας ζωής των παιδιών με ΟΑ.

ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ Η λήψη των πληροφοριών από 27 παιδιά, 19 αγόρια και 8 κορίτσια, έγινε έπειτα από την ανάλυση λεπτομερών ερωτηματολογίων που συμπληρώθηκαν από τους ασθενείς είτε τηλεφωνικά είτε κατά την επίσκεψή τους στο νοσοκομείο.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ Ανατομία κατά Krickenbeck: Τρία παιδιά χωρίς συρίγγιο, 9 με περινεϊκό, 10 με ορθοσφρηθρικό, 3 με ορθοπροδρομικό και 2 με ορθοκυστικό συρίγγιο. Όλοι οι ασθενείς αντι-

Evaluation of children with anorectal anomalies, 10 years after surgical reconstruction by posterior sagittal anorectoplasty (PSARP), assessed according to Krickenbeck's classification

I. Skondras,¹ A. Poupalou,¹ O. Achilleos,² O. Zerva,³ E. Vardoulaki,⁴ A. Passalidis²

¹1st Pediatric Surgical Department, ²2nd Pediatric Surgical Department, ³Clinical Dietetics Department, Athens Children Hospital P & A Kyriakou, ⁴Nutrition and Dietetics Department of TEI, Thessaloniki, Thessaloniki, Greece

AIM Anorectal malformations (ARM) affect 1 in 4000 to 5000 births. The posterior sagittal anorectoplasty (PSARP) has become the primary surgical procedure for patients with imperforate anus. The aim of the present study was to evaluate the functional outcome in patients 10 years following surgical treatment of ARM by PSARP, related to the Krickenbeck classification, and assess the quality of life of those children.

MATERIAL-METHODS Data were collected from 27 children (19 male, 8 female) using a functional outcome questionnaire for a minimum of 10 years after surgical reconstruction. Outcome measurements were related to the Krickenbeck's classification.

RESULTS Krickenbeck anatomy: perineal fistula 9, vestibular fistula 3, rectourethral fistula 10, rectovesical fistula 2. All children were treated by PSARP. In children with perineal fistula, continence was achieved in 80%. In children with vestibular fistula, continence was achieved in 66%. Grade 3 constipation was noted

μετωπίστηκαν με PSARP ή limited PSARP. Οχτώ παιδιά (80%) με περινεϊκό συρίγγιο είχαν πλήρη εγκράτεια. Από τα κορίτσια με προδρομικό συρίγγιο εγκράτεια επιτεύχθηκε σε 2 ασθενείς (66%). Τρίτου βαθμού δυσκοιλιότητα παρατηρήθηκε σε 1 περίπτωση. Στην ομάδα ασθενών με ορθοουρηθρικό συρίγγιο, 60% απέκτησαν πλήρη εγκράτεια. Δυσκοιλιότητα τρίτου βαθμού παρατηρήθηκε σε 1 παιδί. Από τους ασθενείς με ορθοκυστικό συρίγγιο κανείς δεν έχει πλήρη εγκράτεια.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ Η πρόγνωση των ασθενών με ΟΑ εξαρτάται άμεσα από τη σοβαρότητα της διαμαρτίας. Η υιοθέτηση της ταξινόμησης επιτρέπει την ομοιόμορφη καταγραφή, εκτίμηση και σύγκριση των λειτουργικών αποτελεσμάτων.

Λέξεις ευρετηρίου Ορθοπρωκτικές ανωμαλίες, εγκράτεια, διαχρονική παρακολούθηση.

Αλληλογραφία: Ι. Σκόνδρας, Ήβης 11, 152 34 Χαλάνδρι, Αθήνα
e-mail: skondras@yahoo.gr

in 1 case. In children with rectourethral fistula, continence was achieved in 60%. Grade 3 constipation was noted in 1 child. In children with rectovesical fistula none achieved to be continent.

CONCLUSIONS The outcome for patients with ARM is related to the severity of the anomaly. The uniform application of the Krickenbeck's classification should allow rational comparison of treatment outcome.

Key words Anorectal malformations, continence, long-term follow-up.

Corresponding author: I. Skondras, 11 Ivis street, GR-152 34 Chalandri, Athens, Greece
e-mail: skondras@yahoo.gr

1. Εισαγωγή

Οι ορθοπρωκτικές ανωμαλίες (ΟΑ) αποτελούν μια σπάνια συγγενή διαμαρτία με συχνότητα εμφάνισης 1 στις 4–5000 γεννήσεις.^{1,2} Συνήθως συνοδεύονται και από άλλες συγγενείς διαμαρτίες, με μεγαλύτερη συχνότητα από το ουρογεννητικό και μυοσκελετικό σύστημα.³

Οι περισσότερες περιπτώσεις διαγιγνώσκονται μετά τη γέννηση καθώς η προγεννητική διάγνωση σπανίως είναι δυνατή.

Από το 1980, η οπίσθια οβελιαία ορθοπρωκτοπλαστική (PSARP), κατά De Vries και Pena, αποτελεί την πλέον ενδεδειγμένη χειρουργική αντιμετώπιση των ΟΑ, ιδιαίτερα των υψηλών ατρησιών, με σκοπό την αποκατάσταση της φυσιολογικής λειτουργίας του εντέρου. Παρά τη συσσωρευμένη όμως εμπειρία και την εξέλιξη των τεχνικών μέσω στη χειρουργική τεχνική, ένα μεγάλο πο-

σοστό των παιδιών παρουσιάζει σοβαρά προβλήματα δυσκοιλιότητας και ακράτειας.

Σκοπός της αναδρομικής αυτής μελέτης είναι η καταγραφή του λειτουργικού αποτελέσματος τουλάχιστον 10 χρόνια μετά τη χειρουργική αποκατάσταση, σε σχέση με την ταξινόμηση κατά Krickenbeck, όπως και η καταγραφή της ποιότητας ζωής των παιδιών με ΟΑ.

2. Υλικό και μέθοδος

Έπειτα από έλεγχο των αρχείων της κλινικής για το χρονικό διάστημα 1991 έως 2000 ανευρέθησαν 35 ασθενείς με ΟΑ. Από αυτούς οι 27 είτε είχαν ικανοποιητική διαχρονική παρακολούθηση είτε επαρκή στοιχεία επικοινωνίας, ώστε να μπορούν να μελετηθούν (19 αγόρια και 8 κορίτσια). Η λήψη των πληροφοριών έγινε έπειτα από την ανάλυση λεπτομερών ερωτηματολογίων που συμπληρώθηκαν από τους ασθενείς είτε τηλεφωνικώς είτε κατά την επίσκεψή τους στο νοσοκομείο (πίν. 1). Όλοι οι ασθενείς αντιμετωπίστηκαν με PSARP ή limited PSARP.

Πίνακας 1. Ερωτηματολόγιο μετεγχειρητικών αποτελεσμάτων

1. Παρουσιάζει το παιδί σας κάτι από τα παρακάτω;	
α. Ακράτεια αερίων	Όχι
β. Λερώνει τα εσώρουχα	Μηνιαία
γ. Ακράτεια υγρών κοπράνων	Εβδομαδιαία
δ. Ακράτεια στερεών κοπράνων	Καθημερινά
2. Πόσο συχνά πηγαίνει στην τουαλέτα;	<1 φορά/εβδομάδα
	1–3 φορές/εβδομάδα
	>3 φορές/εβδομάδα
	>3 φορές/ημέρα
3. Καταλαβαίνει τότε θέλει να πάει τουαλέτα;	Πάντα/σχεδόν πάντα/κάποιες φορές/ ποτέ
4. Μπορεί να κρατηθεί έως ότου είναι βολικό;	Πάντα/σχεδόν πάντα/κάποιες φορές/ ποτέ
5. Αντιμετωπίζει κοινωνικό πρόβλημα;	Όχι/κάποιες φορές/συχνά/συνέχεια
6. Λαμβάνει φαρμακευτική αγωγή από το στόμα;	Όχι/υπακτικά/αντιδιαρροϊκά
7. Λαμβάνει φαρμακευτική αγωγή από το ορθό (υπόθετο, κλύσματα);	Όχι/ μικροκλύσμα-υπόθετο/κλύσμα
8. Έχει υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση για την αντιμετώπιση δυσκοιλιότητας-ακράτειας;	Όχι/ MACE/άλλες

Για το ανατομικό και λειτουργικό αποτέλεσμα χρησιμοποιήθηκε η ταξινόμηση κατά Krickenbeck, αξιολογώντας 3 διαφορετικά στοιχεία: διάγνωση (πίν. 2), χειρουργική μέθοδο (πίν. 3) και κριτήρια λειτουργικού αποτελέσματος (πίν. 4).⁴

3. Αποτελέσματα

Κατά το χρονικό διάστημα 1991–2000 χειρουργήθηκαν 35 παιδιά με ΟΑ. Από αυτά, τα 27 είχαν διαχρονική παρακολούθηση, 19 αγόρια και 8 κο-

Πίνακας 2. Κατηγοριοποίηση ορθοπρωκτικών ανωμαλιών κατά Krickenbeck

Κύριες κλινικές ομάδες	Σπάνιες τοπικές παραλλαγές
Περινεϊκό συρίγγιο	Rouch colon
Ορθοουρηθρικό συρίγγιο	Ατρησία ορθού/στένωση
– Βολβικό	
– Προστατικό	
Ορθοκυστικό συρίγγιο	Ορθοκολπικό συρίγγιο
Προδρομικό συρίγγιο	Ή συρίγγιο
Κλοάκη	Λοιπά
Χωρίς συρίγγιο	
Στένωση πρωκτού	

Πίνακας 3. Κατηγοριοποίηση ορθοπρωκτικών ανωμαλιών κατά Krickenbeck: χειρουργικές μέθοδοι

Περινεϊκή προσπέλαση (Perineal operation)
Πρόσθια οβελιαία προσπέλαση (Anterior sagittal approach)
Ιεροπερινεϊκή προσπέλαση (Sacroperineal approach)
Οπίσθια οβελιαία ορθοπρωκτοπλαστική (Posterior sagittal anorectoplasty)
Κοιλιοϊεροπερινεϊκή προσπέλαση (Abdominosacroperineal pull-through)
Κοιλιοπερινεϊκή προσπέλαση (Abdominoperineal pull-through)
Λαπαροσκοπικά υποβοηθούμενο pull-through (Laparoscopic assisted pull-through)

Πίνακας 4. Κατηγοριοποίηση ορθοπρωκτικών ανωμαλιών κατά Krickenbeck: κριτήρια λειτουργικού αποτελέσματος

1. – Εκούσια κένωση	Ναι/Όχι
– Αίσθηση επιτακτικότητας (feeling of urge)	Ναι/Όχι
– Δυνατότητα εξωτερικής εκμετάλλευσης (capacity to verbalize)	Ναι/Όχι
– Αναβολή κένωσης εντέρου (hold bowel movement)	Ναι/Όχι
2. Εγκόπριση	Ναι/Όχι
α. 1ου βαθμού	Περιστασιακά (1–2/εβδομάδα)
β. 2ου βαθμού	Καθημερινά χωρίς κοινωνικά προβλήματα
γ. 3ου βαθμού	Συνέχεια, κοινωνικό πρόβλημα
3. Δυσκοιλιότητα	Ναι/Όχι
α. 1ου βαθμού	Αντιμετώπιση με διατροφή
β. 2ου βαθμού	Αντιμετώπιση με υπακτικά
γ. 3ου βαθμού	Ανθεκτική σε δίαιτα-υπακτικά

ρίτσια. Τρία (3) ήταν χωρίς συρίγγιο, 9 με περινεϊκό συρίγγιο, 10 με ορθοουρηθρικό, 3 με ορθοπροδρομικό και 2 με ορθοκυστικό συρίγγιο. Όλοι οι ασθενείς αντιμετωπίστηκαν με PSARP ή limited PSARP. Σε 2 περιπτώσεις χρειάστηκε να γίνει και κοιλιακή προσπέλαση.

Οχτώ παιδιά (80%) με περινεϊκό συρίγγιο είχαν πλήρη εγκράτεια, 2 είχαν 1ου βαθμού και ένα 2ου βαθμού δυσκοιλιότητα. Δύο (66%) κορίτσια με προδρομικό συρίγγιο είχαν εγκράτεια. Πρώτου και 3ου βαθμού δυσκοιλιότητα παρατηρήθηκε αντίστοιχα σε 2 περιπτώσεις, ενώ 1 κορίτσι είχε 1ου βαθμού εγκόπριση. Στην ομάδα ασθενών με ορθοουρηθρικό συρίγγιο, 6 (60%) απέκτησαν πλήρη εγκράτεια κατά την προεφηβική και εφηβική ηλικία. Δυσκοιλιότητα τρίτου βαθμού παρατηρήθηκε σε 1 παιδί (10%), 2ου σε 2, ενώ σε άλλα 2 παιδιά παρατηρήθηκε δυσκοιλιότητα 1ου βαθ-

μού. Δευτέρου και 3ου βαθμού εγκόπριση είχαν από 2 παιδιά.

Από τους ασθενείς με ορθοκυστικό συρίγγιο κανείς δεν έχει πλήρη εγκράτεια. Και οι 2 ασθενείς παρουσιάζουν 2ου βαθμού εγκόπριση και δυσκοιλιότητα (πίν. 5).

4. Συζήτηση

Παρά την εξέλιξη στη χειρουργική αντιμετώπιση των ορθοπρωκτικών ανωμαλιών και ειδικότερα με την τεχνική κατά Pena, μεγάλο ποσοστό των ασθενών παρουσιάζουν μακροχρόνια προβλήματα, όπως ακράτεια κοπράνων και δυσκοιλιότητα.

Παρότι η ποιότητα ζωής είναι πολυπαραγοντική (ή πολυδιάστατη), φαίνεται να επηρεάζεται περισσότερο από την ακράτεια, η οποία αποτελεί και το κύριο πρόβλημα σύμφωνα με τους Xuzuo et al, που επιδρά αρνητικά στη μετέπειτα ζωή τους.⁵

Σκοπός της ανάλυσης αυτής ήταν η υιοθέτηση της ταξινόμησης των ανωμαλιών κατά Krickenbeck τόσο για τη διάγνωση όσο και για την αξιολόγηση των μακροχρόνιων χειρουργικών αποτελεσμάτων. Η ταξινόμηση αυτή εξελίχθηκε έπειτα από διεθνή συνάντηση εργασίας το 2005.⁴ Αποτελεί νέα μέθοδο η οποία συμπεριέλαβε στοιχεία από τις προϋπάρχουσες κατατάξεις των Wingspread και Pena, δίνοντας έμφαση στην παρουσία και εντόπιση του συριγγίου. Η συνεισφορά της νέας μεθόδου Krickenbeck ήταν η καθιέρωση

συγκεκριμένων κριτηρίων για την αξιολόγηση του λειτουργικού αποτελέσματος.

Πριν την καθιέρωση της μεθόδου Krickenbeck τα μετεγχειρητικά κριτήρια αξιολόγησης των αποτελεσμάτων των διαφόρων μελετών ήταν διαφορετικά, με αποτέλεσμα τα ποσοστά πλήρους εγκράτειας να διαφέρουν σημαντικά από μελέτη σε μελέτη. Επί παραδείγματι, ο Pena ανακοίνωσε ποσοστά «πλήρους εγκράτειας» 100% σε παιδιά με περινεϊκό συρίγγιο, 60% σε προδρομικό, 34% σε βολβικό και 26% σε περιπτώσεις προστατικού συριγγίου.⁶ Οι Rintale et al ανακοίνωσε ότι το 35% των ασθενών είχαν φυσιολογική λειτουργία, 35% καλή έκβαση, 22% μέτρια, 8% φτωχή.⁷ Οι Langemeijer και Molenaar ανακοίνωσαν ποσοστά πλήρους εγκράτειας μόλις στο 7%.⁸

Η ικανότητα επίτευξης μιας εκούσιας κένωσης προϋποθέτει φυσιολογική, επαρκή νεύρωση, καλή λειτουργία του πυελικού, του ορθού καθώς και του έσω και έξω σφιγκτήρα. Η δυσκοιλιότητα συχνά παρατηρείται ως επιπλοκή της χρόνιας διάτασης του ορθού, προκαλώντας φτωχή περισταλτικότητα με αποτέλεσμα αποτυχία επαρκούς κένωσης. Η εγκόπριση (soiling) παρατηρείται ως συνέπεια της χρόνιας δυσκοιλιότητας ή λόγω ανεπάρκειας του σφιγκτηριακού μηχανισμού.^{6,9}

Στη παρούσα μελέτη, εγκράτεια, δηλαδή η ικανότητα εκούσιας κένωσης χωρίς λέρωμα, παρατηρήθηκε συνολικά στο 66 % των ασθενών. Στα παιδιά με ορθοουρηθρικό συρίγγιο εγκράτεια παρατηρήθηκε στο 60% των περιπτώσεων. Το

Πίνακας 5. Αποτελέσματα

	Περινεϊκό συρίγγιο n=9	Προδρομικό συρίγγιο n=3	Ορθοουρηθρικό συρίγγιο n=10	Ορθοκυστικό συρίγγιο n=2	Χωρίς συρίγγιο n=3
Εγκράτεια*	8	2	6	0	2
Εγκόπριση					
1ου βαθμού	1	1	2		
2ου βαθμού			2	2	
3ου βαθμού					1
Δυσκοιλιότητα					
1ου βαθμού	3		2		
2ου βαθμού	1	1	2	2	1
3ου βαθμού		1	1		

* Εκούσια κένωση χωρίς εγκόπριση

ποσοστό δυσκοιλιότητας στα παιδιά με περινεϊκό και προδρομικό συρίγγιο ήταν 50%, ποσοστό μεγαλύτερο από τη μελέτη των Sinead et al¹⁰ και άλλων^{6-8,11} (πίνακες 6, 7). Πρόβλημα εγκόπρισης παρατηρήθηκε συνολικά στο 34% των ασθενών. Στις 2 περιπτώσεις με ορθοκυστικό συρίγγιο το ποσοστό ανήλθε στο 100%, παρόμοιο ποσοστό με αυτό του Pena όπου από τους 19 ασθενείς κανείς δεν είχε πλήρη εγκράτεια 3 χρόνια μετά τη χειρουργική αποκατάσταση.⁶

Πίνακας 6. Ασθενείς με πλήρη εγκράτεια

Ορθοπρωκτική ανωμαλία	Seattle CHMC ¹¹	Pena study ¹¹	Παρούσα μελέτη
% (αριθμός ασθενών με τη βλάβη/σύνολο)			
<i>Ορθοουρηθρικό συρίγγιο</i>			
Βολβικό	20 (1/5)	34 (16/47)	60 (6/10)
Προστατικό	17 (4/23)	26 (15/57)	
Ορθοκυστικό	0 (0/6)	0 (0/19)	0 (0/2)
Ορθοκολπικό	50 (1/2)	0 (0/4)	66 (2/3)
Κλοάκη	0 (0:1)	32 (12:38)	-
Χωρίς συρίγγιο	25 (2:8)	53 (9:17)	66 (2:3)

Πίνακας 7. Κυριότερο πρόβλημα είναι η δυσκοιλιότητα

Μελέτη	Δυσκοιλιότητα Συνολικό ποσοστό %
Seattle CHMC ¹¹	38
PENA ¹¹	40
Παρούσα μελέτη	52

5. Συμπέρασμα

Η πρόγνωση των ασθενών με ΟΑ εξαρτάται άμεσα από τη σοβαρότητα και τον τύπο της διαμαρτίας. Η προσεκτική διαχείριση των κενώσεων και η στενή διαχρονική παρακολούθηση βοηθούν σημαντικά στη βελτίωση των λειτουργικών αποτελεσμάτων, βοηθώντας συγχρόνως και τις οικογένειες των παιδιών με ΟΑ, οι οποίες φροντίζουν ιδιαίτερα τα παιδιά αυτά, με τα προβλήματα της ακράτειας και δυσκοιλιότητας.

Η υιοθέτηση της ταξινόμησης θα επιτρέψει την ομοιόμορφη καταγραφή, εκτίμηση και ανακοίνωση των λειτουργικών αποτελεσμάτων καθώς και τη σύγκριση μεταξύ διαφορετικών τεχνικών.

Βιβλιογραφία

- Santulli TV. The treatment of imperforate anus and associated fistulas. *Surg Gynecol Obstet* 1952, 95:601–614
- Trusler GA, Wilkinson RH. Imperforate anus: a review of 147 cases. *Can J Surg* 1962, 5:269–277
- Cho S, Moore SP, Fangman T. One hundred three consecutive patients with anorectal malformations and their associated anomalies. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001, 155:587–591
- Holschneider A, Hutson J, Pena A et al. Preliminary report on the International Conference for the Development of Standards for the treatment of anorectal malformations. *J Pediatr Surg* 2005, 40:1521–1526
- Yuzuo Bai, Zhengwei Yuan, Weilin Wang. Quality of life for children with fecal incontinence after surgically corrected anorectal malformation. *J Pediatr Surg* 2000, 35:462–464
- Pena A. Anorectal malformations. *Semin Pediatr Surg* 1995, 4:35–47
- Rintala RJ, Lindahl H. Is normal bowel function possible after repair of intermediate and high anorectal malformations? *J Pediatr Surg* 1995, 30:491–494
- Langemeijer RA, Molenaar JC. Continence after posterior sagittal anorectoplasty. *J Pediatr Surg* 1991, 26:587–590
- Cheu HW, Grosfeld JL. The atonic baggy rectum: a cause of intractable obstipation after imperforate anus repair. *J Pediatr Surg* 1992, 27:1071–1073 [discussion 1073–4]
- Hassett S, Snell S, Hughes-Thomas A et al. 10-Year outcome of children born with anorectal malformation, treated by posterior sagittal anorectoplasty, assessed according to the Krickenbeck classification. *J Pediatr Surg* 2009, 44:399–403
- Bliss D, Tapper D, Anderson M J et al. Does posterior sagittal anorectoplasty in patients with high imperforate anus provide superior fecal continence? *J Pediatr Surg* 1996, 31:26–32

Υποβλήθηκε 10.11.2010
Εγκρίθηκε 14.12.2010

Η «Νάρκη» Το θεραπευτικό ηλεκτρικό ψάρι των αρχαίων ιατρών

Γρ. Τσουκαλάς,¹ Ι. Τσουκαλάς²

¹AONA, «Ο Άγιος Σάββας», Αθήνα, ²Ιδιώτης Ιατρός,
Χανιά, Κρήτη

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Οι αρχαίοι ιατροί εφαρμόζοντας τον ηλεκτρισμό στη Θεραπευτική, χρησιμοποιούσαν μια ζωντανή ηλεκτρική συσκευή, το ψάρι «νάρκη» (torpedo fish, κοινώς μονδιάστρα, μαρμαιρούσα, προκαλεί 100 ηλεκτρικές εκκενώσεις/min). Η νάρκη ανήκει στην οικογένεια Torpedinidae της τάξης Raiiformes που περιλαμβάνει 40 είδη. Με σκοπό την καταγραφή των γνώσεων περί ηλεκτρισμού στην Αρχαία Ελλάδα, έγινε η αποδελτίωση των έργων αρχαίων συγγραφέων. Οι Αριστοτέλης, Θαλής και Θεόφραστος γνώριζαν αρκετά περί μαγνητισμού. Ο Σκριβόνιος Λάργος, αλλά και οι Πλίνιος και Διοσκουρίδης χρησιμοποιούν τη «νάρκη» σε πληθώρα ιατρικών εφαρμογών που περιλαμβάνει τις αρθρίτιδες, τη ρήξη του σπλήνα, τη γέννα και τις κεφαλαλγίες. Ο Γαληνός επιβεβαιώνει την αποτελεσματικότητα της μεθόδου επί των κεφαλαλγιών.

Λέξεις ευρετηρίου Θαλής, αρχαίοι έλληνες, ηλεκτρισμός, «νάρκη», κεφαλαλγία.

1. Εισαγωγή

Τα φαινόμενα του ηλεκτρισμού εμφανίστηκαν στο σύμπαν από τις πρώτες στιγμές της ύπαρξής του. Πριν από τέσσερα δισεκατομμύρια χρόνια στον πλανήτη γη, πριν την εμφάνιση της ζωής

Torpedo fish The ancient medicinal electrical device

Gr. Tsoucalas,¹ I. Tsoucalas²

¹AONA “Agiou Savvas”, Athens, ²Private Physician,
Chania, Crete, Greece

ABSTRACT Doctors in ancient times applied electricity as a therapeutic mean; they used a vibrant electrical device, the fish called Torpedo (the Torpedo Fish, commonly called camp fish, causes 100 electrical shocks/minute). The torpedo fish belongs to the same family as the Torpedinidae as well as the order of Raiiformes which includes 40 species. With the intent to register all knowledge about electricity in Ancient Greece, an indexing of all ancient authors took place. Aristotle, Thales and Theophrastus knew plenty about magnetism. Skivronios Largos, Pliny and in addition Dioscorides used the torpedo fish in a plethora of medical applications including curing arthritis, blown spleen, birth and headaches. Galen verifies the efficiency of the method as a treatment of headaches.

Key words Thales, ancient greeks, electricity, torpedo fish, headaches.

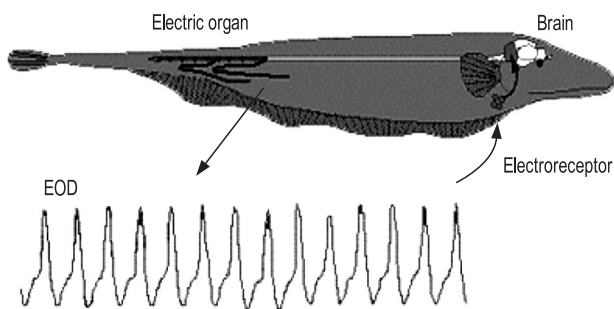
εμφανίστηκαν στον ουρανό οι αστραπές. Σήμερα γνωρίζουμε πως οι οφθαλμοί δέχονται φωτεινές ακτίνες τις οποίες μετατρέπουν σε ηλεκτρικά ρεύματα που μεταδίδονται μέσω των νεύρων στον εγκέφαλο. Η αντίληψη, η σκέψη, η κίνησή μας εξαρτώνται από την αστραπιαία μετάδοση

ηλεκτρικών σημάτων στον ανθρώπινο εγκέφαλο. Η καρδιά κάθε δευτερόλεπτο παράγει ηλεκτρικά σήματα που συντονίζουν τον παλμό της. Το ηλεκτροκαρδιογράφημα, ο αξονικός τομογράφος, ο τεχνητός βηματοδότης, τα νυστέρια με ακτίνες λέιζερ, το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα, είναι μερικές εφαρμογές του ηλεκτρισμού στην ιατρική. Οι αρχαίοι Έλληνες ήταν οι πρώτοι που κατανόησαν το φαινόμενο, αλλά και το εισήγαγαν στην ιατρική. Χρησιμοποίησαν ευρέως το ψάρι «Νάρκη». Η «νάρκη», η μοργωτήρα, είναι ιχθύς σελαχοειδής της οικογενείας των ναρκιδών.^{1,2} Μεταξύ της κεφαλής και των θωρακικών πτερυγίων και από τις δύο πλευρές φέρει ηλεκτρική συσκευή (2.250.000 ηλεκτρικά στοιχεία). Η άνω ραχιαία επιφάνεια της συσκευής φέρει τον θετικό, η δε κάτω η κοιλιακή τον αρνητικό ηλεκτρισμό. Προκαλεί ηλεκτρικές εκκενώσεις, που στον άνθρωπο μπορεί να επιφέρουν τίναγμα και μούδιασμα, ενώ μ' αυτές κατορθώνει να παραλύει και να θανατώνει τη λεία της (εικ. 1).

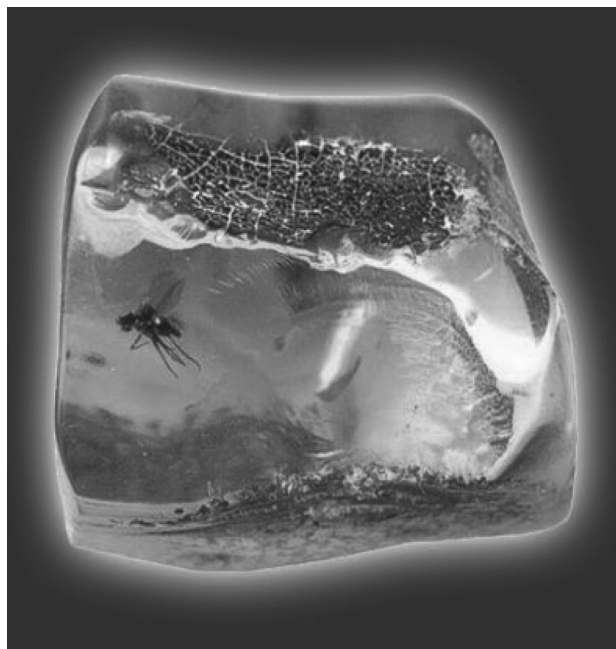
2. Αριστοτέλης, ο Θαλής, ο Θεόφραστος και οι Μαγνήτες.

Ο Αριστοτέλης³ γνώριζε το ήλεκτρο (εικ. 2) (κοινώς κεχριμπάρι) και το θεωρούσε παρόμοιο προς τη σμύρνα (myrrha), το κόμμι (gummi) και το θυμίαμα, ως είδος κάποιας ρητίνης που συμπυκνώθηκε με υψηλή θερμοκρασία και σκλήρυνση, με εξάτμιση της υγρασίας. Παραδεχόταν δε ότι η ελκτική δύναμή του ήταν κατά πολύ ασθενέστερη της ελκτικής δύναμης του μαγνήτη.⁴

Τόσο ο Αριστοτέλης όσο και ο Θαλής ο Μιλήσιος ο οποίος πρώτος εκτέλεσε πειράματα ανάπτυ-



Εικόνα 1. Η «νάρκη», Sidwell School, Washington DC



Εικόνα 2. Το ήλεκτρο

ξης ηλεκτρισμού διά τριβής και περιέγραψε την ιδιότητα αυτή του ηλέκτρο, απέδιδαν την αιτία της ελκτικής δύναμης του ηλέκτρο στο γεγονός ότι αποτελείται από «έμψυχα στοιχεία». Αργότερα όμως αποδόθηκε η αιτία αυτής της δυναμότητας στη θερμότητα που παραγόταν διά της τριβής.

Ο Θεόφραστος ο Ερέσσιος αναφέρει και άλλο σώμα (λυγγούριον),^{4,5} το οποίο προστριβόμενο πάνω σε ύφασμα έλκει ελαφρά σωματίδια, όπως π.χ. τρίχες, πούπουλα, μικρά άχυρα κ.λπ.

3. Το θεραπευτικό ψάρι των αρχαίων ιατρών, η «Νάρκη»

Ο Gassendi το 1658 αναφέρει στο έργο του "Physical Powers", κάτω από το γράμμα «N», το εκπέμπων ηλεκτρική ακτίνα ψάρι, τη νάρκη.⁶ Σε ό,τι αφορά στη χρήση και την εφαρμογή του ηλεκτρισμού στη Θεραπευτική, οι ιατροί της αρχαιότητας δε γνώριζαν άλλη ηλεκτρική συσκευή, παρά μόνο το ψάρι «νάρκη»⁶ (torpedo, κοινώς μούδιαστρα). Είχαν δηλαδή παρατηρήσει ότι το ψάρι αυτό όταν αγγίζεται με το χέρι προκαλεί ηλεκτρικά χτυπήματα και αιμωδία στον άνθρωπο, πράγμα το οποίο αποτελεί, κατά πάσα πι-

θανότητα, την πρώτη παρατήρηση περί των φαινομένων του ζωικού ηλεκτρισμού. Οι Έλληνες και οι Ρωμαίοι ιατροί γνώριζαν από τα αρχαιότερα χρόνια και μελέτησαν τα φαινόμενα του ηλεκτρισμού. Μεταχειρίζονταν τη ζωντανή αυτή ηλεκτρική συσκευή ως αποτελεσματικότερο θεραπευτικό μέσο.⁷

Ο Αριστοτέλης παρατήρησε ότι η νάρκη επιφέρει τη νάρκωση στους «ιχθείς» που χτυπάει και οι οποίοι, έτσι ναρκωμένοι, αποτελούν εύκολη λεία γι' αυτήν.⁸ Την ίδια άποψη είχε εκφράσει και ο Πλάτων⁹ και άλλοι.¹⁰⁻¹³ Παράλληλα, ο Αθήναιος ο Ναυκρατίτης αναφέρει ότι όρος «νάρκη», δηλαδή «μούδιασμα», απαντάται στον Όμηρο.¹⁴

Ο Σκριβώνιος Λάργος^{4,15,16} (Α' αιώνας μ.Χ.) συμβούλευε στις περιπτώσεις αρθρίτιδας να τοποθετούν κάτω από το πόδι του ασθενούς ζωντανή μέλαινα νάρκη, αφήνοντάς την επιτόπου μέχρι να αισθανθεί ο ασθενής αιμωδία σε όλη την κνήμη και μέχρι το γόνατο. Έγραφε σχετικά:

«Διά της μεθόδου ταύτης εξαλείφεται ο πόνος προς το παρόν και θεραπεύεται το κακόν διά το μέλλον».

Με τον τρόπο αυτόν θεραπεύτηκε από αρθρίτιδα κάποιος απελεύθερος του Τιβερίου.

Ο Πλίνιος¹⁷ περιγράφει λεπτομερώς τις ιδιότητες της νάρκης. Όπως και ο Πλούταρχος αναφέρουν πως και από απόσταση ή με άγγιγμα μέσω μπαστουνιού μουδιάζουν και τα πιο δυνατά χέρια. Θεωρεί τη νάρκη αποτριχωτική, αντιαφροδισιακή, ηρεμιστική για τα έντερα, θεραπευτική για τον σπλήνα και τη μήτρα, καθώς και αποτελεσματική για γρήγορη γέννα όταν η σελήνη βρίσκεται στον Ζυγό.¹⁸⁻²⁰

Ο Διοσκουρίδης συνιστά την επιτόπου (in loco) εφαρμογή ζωντανών ναρκών για τη θεραπεία των επίμονων κεφαλαλγιών και, τέλος, συνιστά την ίδια αγωγή στις περιπτώσεις προπτώσεων του απευθυσμένου.^{16,21}

Ο Athenaeus το 200 μ.Χ. με πηγή τον Diphilus Laodicaea και το έργο του "Theriaca of Nicander of Colophon" περιγράφει το πώς η νάρκη μουδιάζει τα χέρια μετά από άγγιγμα. Αναφέρει επίσης πώς ο Clearchus από τον Soli το 250 π.Χ. έγραψε ένα εκτενές κείμενο, το «Περί Νάρκης»^{20,22,23} (εικ. 3).



Εικόνα 3. Απεικόνιση της «νάρκης» σε αρχαίο πήλινο σκεύος, Art Institute, Chicago

Ο ποιητής Claudian περιγράφει τη δράση της νάρκης μέσω δηλητηρίου ή οσμής κάτι που αναφέρει και ο Πλίνιος δίνοντας μία άλλη διάσταση στην ιατρική της δράση, μέσω "pneumata or spiritus".^{24,25}

5. Επιστέγαση από τον Γαληνό

Ο Γαληνός επιβεβαιώνει την αποτελεσματικότητα της μεθόδου επί των κεφαλαλγιών, γράφοντας ότι:

«Προήχθη να θέσει σε επαφή κάποια νάρκη με την κεφαλή ενός ατόμου που πάσχει, επειδή σκέφτηκε ότι το ζώο αυτό θα μπορούσε να έχει πραϋντική ιδιότητα, όπως όλα όσα ναρκώνουν τις αισθήσεις. Πραγματικά, λέγει, η σκέψη του απεδείχθη ορθή».^{4,26}

Επιπλέον ο Γαληνός επιμαρτυρεί ότι ο Ιπποκράτης (εικ. 4) έλεγε πως η «νάρκη» θεραπεύει τις μέτριες εκ των οδυνών.²⁷

Ο Pierre Bellon κάνοντας αναφορές στη γνώση των αρχαίων για το ηλεκτροφόρο ψάρι κατατάσσει τη δράση της νάρκης όχι ως ναρκωτική αλλά ως περισσότερο ψυκτική, καθώς σύμφωνα με τη γνώμη του το άγγιγμα του ψαριού προκαλεί ψύχος στο άκρο και όχι απλό μούδιασμα. Καταγράφει τις απόψεις του Γαληνού και υπο-



Εικόνα 4. Ο Γαληνός συζητά με τον Ιπποκράτη, Ιταλική τοιχογραφία, Anagni Italy Photo: Nina Aldin Thune

στηρίζει πως το ψύχος είναι η αιτία για το μούδιασμα των άκρων, κάτι που προκαλείται ακόμη και μετά από άγγιγμα νεκρής από καιρό νάρκης.²⁸

6. Εν κατακλείδι

Γίνεται αντιληπτό πως οι Έλληνες και οι Ρωμαίοι ιατροί γνώριζαν από τα αρχαιότατα χρόνια και μελέτησαν τα φαινόμενα του ηλεκτρισμού, τον οποίο μεταχειρίζονταν στη θεραπεία διαφόρων νόσων. Αν και οι σύγχρονες χρήσεις του διαφέρουν κατά πολύ, η ηλεκτροθεραπεία υπήρξε για την εποχή εκείνη κάτι πρωτοποριακό, απόφθεγμα ελληνικής σκέψης όπως τόσα άλλα στην ιατρική.

Βιβλιογραφία

1. Wu. Electric Fish. *Nelson's Fishes of the World* 60–61. Nelson JS, 2006:598
2. Νεότερο Εγκυκλοπαιδικό Λεξικό 'Ηλιος. Εκδόσεις 'Ηλιος, 1945
3. Αριστοτέλους: Μετεωρολογικά. Vol. Tertium, Lib. IV, cap. x 10, 17. Εκδ. Didot 1890:623, 624
4. Σαμοθράκη Αχιλ. Θ. Ιατρική κατά τους Λατίνους Ποιητάς, Λουκανός (38–65 π.Χ.). «Ελληνική Ιατρική» 1932, 6:732–734
5. Θεοφίλου Ερεσσίου. Περί Λίθων, Section 28, Line 1–4
6. Dimitris Kaimakis. *Die Kyraniden*. Meisenheim, 1976:73, 257, 277
7. Dujardin-Baumetz. *Dictionnaire de Therapeutique*. Λήμμα Electricite Midicale
8. Αριστοτέλους Περί Ζώων Ιστορία. Bekker, Paris 1968: 620b, Line 19–21
9. Πλάτωνος: *Μένων*, *Stephanus*. Section a,c,d. Paris, 1572:80
10. Σεξ του Εμπειρικού: Πυρρωνείων Υποτυπώσεων. Book 1, Section 93
11. Πλουτάρχου: Ηθικά, Πότερα των Ζώων Φρονιμώτερα τα Χερσαία ή τα Ένυδρα. *Stephanus*. Section B, Paris, 1572:978
12. Αιλιανού Κλαυδίου: *De Natura Animalium*. Book 1, Section 36.
13. Αλεξάνδρου Αφροδισιέως: Προβλήματα. Book 1, Section Pr, Line 56
14. Ομήρου: Ιλιάς, Θ 328, «Νάρκησε δε χειρ επί καρπώ», «και μούδιασε το χέρι του στον αρμό του»
15. Αλεξάνδρου Τραλλειανού: Θεραπευτικά, (Φυλακτικόν ποδάγγρας και αρθρίτιδος), Vol 2, p. 581
16. *Cyranides*: Book 4, Section 44, Περί Νάρκης
17. Πλινίου: Φυσική Ιστορία XXXII, 2.
18. *Plinius Nat*. 32, p. 1–7
19. *Plinius Nat* 9, p. 78, 143, 162, 165
20. *Plutarchus Soll an*. 27
21. Διοσκουρίδου Πεδανίου: Περί Ύλης Ιατρικής, Book 2, Chapter 15, Section 1, & Περί Απλών Φαρμάκων, Book 1, Chapter 216
22. Aristotle HA 505a, 3–4
23. *Athenaeus Soph. Deipn*. 312 a–b
24. *Claud. Carm. Min*. 49
25. *Plinius Nat*. 9 p. 143
26. Γαληνού: Περί της των Απλών Φαρμάκων Κράσεως και Δυνάμεως, Περί Νάρκης, Τόμ. XII, σελ. 365
27. Γαληνού: Περί των Πεπονθότων Τόπων Βιβλίον Α', Τόμ. VIII, σελ. 71, & Περί Συνθέσεως Φαρμάκων των κατά Γένη, Τόμ. XIII, σελ. 865
28. *Petri Bellonii, Genomani de Aquatilibus* p. 90–93, *Apud C. Stephanum*, Paris 1553

Υποβλήθηκε 19.11.2010
Εγκρίθηκε 28.12.2010

Ιατρική 2011, 99(1-2):69-72

Iatriki 2011, 99(1-2):69-72

Ψυχιατρικό νοσοκομείο Θεσσαλονίκης Από το χθες στο σήμερα

Π. Δημητριάδης¹, Α. Δημητριάδου¹,
Γρ. Τσουκαλάς², Χ. Ψυλλάκη³

¹ΠΓΝΘ «ΑΧΕΠΑ», Θεσσαλονίκη, ²ΑΟΝΑ «Ο Άγιος Σάββας», Αθήνα, ³Ψυχιατρικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Περισσότερα από 100 χρόνια πριν λειτουργήσε στην περιοχή Ιπποδρόμιο της Θεσσαλονίκης άσυλο φρενοπαθών. Η πρώτη ημερομηνία ίδρυσης του φρενοκομείου αναφέρεται το 1912, όταν ο τότε νομάρχης Θεσσαλονίκης αποφασίζει την ίδρυση φρενοκομείου, χωρίς όμως η απόφασή του αυτή να έχει συνέχεια. Τελικά, το 1917, ιδρύεται το πρώτο δημόσιο ψυχιατρείο, ως «Άσυλο φρενοβλαβών», στην περιοχή της πλατείας Βαρδαρίου, μία από τις κακόφημες περιοχές της Θεσσαλονίκης. Το 1925, μετά από τις επίπονες ενέργειες μιας Αγγλίδας ονόματι Patisson, θεσπίσθηκε ο πρώτος οργανισμός του νοσοκομείου. Ακολουθεί μία σειρά θέσπισης νέων οργανισμών, η ίδρυση δύο Πανεπιστημιακών κλινικών, η κατασκευή εξωνοσοκομειακών συνεταιριστικών εργασιοθεραπευτικών μονάδων και η ενασχόληση με νέους κλάδους της ιατρικής, όπως η Ψυχογηριατρική. Σήμερα, το Ψυχιατρικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης εκσυγχρονισμένο προσφέρει τις υπηρεσίες του για τη θεραπεία των νοσούντων ψυχών. Τα ψηλά τείχη με περίφραξη, που στο παρελθόν γκετοποίησαν τους πάσχοντες από ψυχική νόσο, δεν υπάρχουν πλέον.

Λέξεις ευρετηρίου: Ψυχιατρείο, Θεσσαλονίκη, Patisson, Κουρέτας, εργασιοθεραπεία.

Αλληλογραφία: Γρ. Τσουκαλάς, Κόνωνος 62-64, 116 33 Παγκράτι Αθήνα
e-mail: gregorytsoucalas@yahoo.gr

Thessaloniki's Psychiatric hospital From past to present

P. Dimitriadis,¹ A. Dimitriadou,¹ Gr. Tsoucalas,²
Ch. Psilaki³

¹“AHEPA”, General Hospital of Thessaloniki, ²AONA “Agios Savvas”, Athens, ³Psychiatric Hospital of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece

ABSTRACT More than 100 years ago in a district called Hippodromio an asylum for the insane operates. The initial founding date of the asylum is mentioned as early as 1912, when the governor of Thessaloniki in office, decides to found a shelter for the insane, without that decision ever being taken into action. Finally, in the year of 1917, the first state “Asylum for the Insane” is established in the state area of Bardaris square, one of the most disreputable notorious regions. With the toilsome activities of an English woman called Patisson we reach the year of 1925 where we have the ordinance of the very first organization of the “Psychiatric Hospital”. A series of new ordinances follow the initial one, as well as the establishment of two university clinics, the making of nonhospital co-operative labor-therapy based units, and off new branches such as the Psychogeriatric still functioning today offering modern services for the healing of the suffering souls. The high fenced walls, which in the past ostracized the sufferers from mental illness, do not exist anymore. Nowadays Thessaloniki's Psychiatric Hospital is an oasis for the deserted souls of mental patients.

Key words: Asylum, Thessaloniki, Patisson, Kouretas, labor-therapy.

Corresponding author: Gr. Tsoucalas, 62-64 Kononos street, GR-116 33 Pagrati, Athens
e-mail: gregorytsoucalas@yahoo.gr

1. Το χρονικό της ίδρυσης

Στις αρχές του 20ού αιώνα λειτουργούσε κοντά στην εκκλησία του Αγίου Αντωνίου, στο Ιπποδρόμιο, άσυλο φρενοπαθών υπό την επίβλεψη της ελληνικής κοινότητας. Το 1908, η Ισραηλιτική κοινότητα της Θεσσαλονίκης λειτουργούσε και αυτή άσυλο φρενοπαθών για 80 περίπου τροφίμους στην οδό Σταύρου Βουτυρά κοντά στην πλατεία Βαρδαρίου.^{1,2} Το Μάιο του 1912, ο τότε νομάρχης Θεσσαλονίκης αποφασίζει την ίδρυση φρενοκομείου χωρίς όμως η απόφασή του αυτή να έχει συνέχεια.⁷ Το 1917, ιδρύεται στην πόλη το «Δημόσιο Ψυχιατρείο» στην περιοχή Βαρδαρίου, κατ' άλλους στην οδό Ειρήνης^{2,5} και κατ' άλλους στην οδό Αφροδίτης,^{1,4} με δύναμη 30 κλινών.²

Το 1919, μετά τη λήξη του Α' Παγκοσμίου πολέμου το «Δημόσιο Ψυχιατρείο» μεταφέρεται και εγκαθίσταται στην περιοχή Λεμπέτ (les bêtes, η Γαλλική λέξη για τα ζώα), στην οδό Λαγκαδά. Η εγκατάσταση έγινε στα κτήρια που χρησιμοποιούσαν οι σύμμαχοι για σταυλισμό των ζώων τους.^{1,2,4} Κατά μία δεύτερη εκδοχή, η ονομασία αποδίδεται στην ύπαρξη στην περιοχή των κτημάτων του πασά Λεμπέτ.³

Κατά τον Βασίλειο Θ. Παρμενίδη, τέως διευθυντή Κλινικής του Ψυχιατρικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης (ΨΝΘ), στις αρχές του περασμένου αιώνα η αστυνομία της πόλης αναγκάστηκε να μαζέψει αρκετά περιθωριακά άτομα και να τα εγκαταστήσει στο κτήριο της οδού Ειρήνης. Την ίδια εποχή, μια Αγγλίδα ονόματι Patisson ευρισκόμενη στη Θεσσαλονίκη, άγνωστο υπό ποιες συνθήκες και ιδιότητα, επισκέφτηκε το κτήριο αυτό. Η συγκίνησή της, ιδίως με την εικόνα που παρουσίαζαν οι ψυχοπαθείς, ήταν τόση που αποφασίζει να τους ξεχωρίσει από τους υπόλοιπους σε άλλο χώρο. Ανακαλύπτει τότε τους εγκαταλελειμμένους στάβλους των συμμάχων στην περιοχή Λεμπέτ και με παρέμβασή της στους τότε αρμόδιους καταφέρνει να τους επιδιορθώσει και διαρρυθμίσει, ώστε να γίνουν κατοικήσιμοι, κατάλληλοι για ανθρώπους (εικ. 1). Ποιοι την υποστήριξαν σ' αυτήν την προσπάθεια δεν το γνωρίζουμε. Τιμής ένεκεν σε μεταγενέστερο χρόνο δόθηκε το όνομά της στο τότε τμήμα των «Ανήσυχων Ανδρών»⁴ (εικ. 2).



Εικόνα 1. Οι πρώτοι τρόφιμοι (γυναικείο τμήμα)



Εικόνα 2. Το τμήμα των «Ανήσυχων Ανδρών»

Ο αρχικός χώρος που παραχωρήθηκε από το ελληνικό δημόσιο ήταν της τάξεως των 250.000 τ.μ., για την ταυτόχρονη ίδρυση «Δημοσίου Ψυχιατρείου» αλλά και «Νοσοκομείου Λοιμωδών Νοσημάτων». Λόγω των καταπατήσεων και της ανέγερσης παράνομων κτηρίων, ο χώρος περιορίστηκε περίπου στο μισό.¹ Το 1925, βάσει του νομοθετικού διατάγματος 203/31.7.1925, θεσπίζεται ο πρώτος οργανισμός που καθορίζει τη λειτουργία του «Δημοσίου Ψυχιατρείου». Αυτός ο οργανισμός προέβλεπε 150 κλίνες ασθενών, 2 θέσεις ιατρών, 5 νοσοκόμων και 10 φυλάκων ασθενών.^{1,2} Οι τότε απόψεις της κοινωνίας επέβαλαν τον εγκλεισμό των ψυχιατρικών ασθενών σε άσυλα μακριά από το κοινωνικό σύνολο. Από το 1919 ως το 1934, τη διοίκηση αποτελούσαν υπάλληλοι που πλαισιώνονταν από επιφανείς κοινωνικούς παράγοντες της πόλης της Θεσσαλονίκης.³ Το 1938 δημοσιεύεται ο δεύτερος οργανισμός, βελ-

τιώνοντας προς το καλύτερο τη λειτουργία του νοσοκομείου.^{1,2}

2. Β΄ παγκόσμιος πόλεμος – Τα δεινά και η αναμόρφωση

Το 1941, κατά τον Β΄ παγκόσμιο πόλεμο επιτάσσεται από τους Γερμανούς το μεγάλο κτήριο και χρησιμοποιείται ως αρχηγείο της περιοχής.^{1,2} Οι άθλιες συνθήκες που επικρατούν λόγω του οικονομικού στραγγαλισμού της χώρας από τις Γερμανικές δυνάμεις κατοχής, οδηγούν στη σημαντική μείωση του αριθμού των οικότροφων λόγω κυρίως της αιτίας.³ Το 1942, ιδρύεται η Ιατρική Σχολή στο Πανεπιστήμιο της Θεσσαλονίκης και ταυτόχρονα η Πανεπιστημιακή, ενοποιημένη τότε, Ψυχιατρική και Νευρολογική κλινική, με πρώτον διευθυντή τον καθηγητή Δημήτριο Κουρέτα.^{4,6} Το νευρολογικό τμήμα στεγάστηκε σ' ένα θάλαμο του τότε «Δημοτικού Νοσοκομείου» (σήμερα Άγιος Δημήτριος), χωρίς την ύπαρξη όμως ψυχιατρικού τμήματος. Κατόπιν ενεργειών του Δημητρίου Κουρέτα στα τέλη του 1946, στους χώρους του «Ψυχιατρικού Νοσοκομείου» στεγάζεται και το πρώτο Πανεπιστημιακό τμήμα της ψυχιατρικής, της τότε ενιαίας ειδικότητας.^{4,7} Το 1948, κατασκευάζεται ιδιαίτερη νέα πτέρυγα για φυματικούς.

3. Ο συνεχής εκσυγχρονισμός μέχρι σήμερα

Το 1956 και το 1974 αντίστοιχα, έχουμε δύο νέες αναμορφώσεις του οργανισμού του νοσοκομείου, οι οποίες προσβλέπουν στην περαιτέρω βελτίωση και εκσυγχρονισμό των υπηρεσιών που παρέχει το νοσοκομείο.¹ Η δύναμη κλινών ανέρχεται πλέον σε 800. Ο νέος οργανισμός αναδιρθρώνει τις υπηρεσίες και θεσπίζει για πρώτη φορά το Επιστημονικό Συμβούλιο του ιδρύματος. Από το 1956, πραγματοποιείται η εισαγωγή της αγροτικής και βιοτεχνικής εργασίας με σκοπό τη «θεραπευτική» απασχόληση. Με τις μεταρρυθμίσεις αυτές, καταλύεται η έννοια του «ασύλου» και επιχειρείται το πρώτο βήμα για την ένταξη των ψυχιατρικά διαταραγμένων ασθενών σε κοινωνικές δραστηριότητες, πράξη σύγχρονη με τα κοινωνικά κινήματα και θεωρίες της Ευρώπης. Το 1960, αυξάνεται η δύναμη των κλινών σε 1000.

Το 1965, αρχίζει η επισκευή των κτηρίων και το «Ψυχιατρικό Νοσοκομείο» καταλαμβάνει πλέον συνολική έκταση 130 στρεμμάτων.³

Το 1984, εγκρίνεται από την ΕΟΚ ο κανονισμός 815/84, που απετέλεσε και τη βάση για να κτιστεί η ψυχιατρική μεταρρύθμιση στην Ελλάδα. Επιπροσθέτως, δίνει τη δυνατότητα χρηματοδότησης μίας σειράς Ευρωπαϊκών προγραμμάτων απαραίτητων για τη ριζική μεταβολή στο τοπίο της ψυχικής υγείας.³ Στις 27/6/1986, η Β΄ Πανεπιστημιακή Κλινική της Ιατρικής Σχολής του Αριστοτέλειου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης (ΑΠΘ) λειτουργεί στο Ψυχιατρικό Νοσοκομείο ως αυτόνομη κλινική με πρώτο διευθυντή τον Αν. καθηγητή Ευάγγελο Δημητρίου.⁷ Την ίδια χρονιά, έχουμε τον τελευταίο οργανισμό του νοσοκομείου, με τον οποίο εισάγονται όλες οι τελευταίες εξελίξεις στην αντιμετώπιση των ψυχικά ασθενών με σκοπό και στόχο την αποασυλοποίησή τους, και την ίδρυση πολλών εξωνοσοκομειακών μονάδων (ξενώνες, οικοτροφεία), τη δημιουργία και τη λειτουργία συνεταιριστικών θεραπευτικών μονάδων (ξυλουργείο, ραφείο, κηροποιείο, αγρόκτημα, κυλικείο κ.ά.), στις οποίες ζουν ανεξάρτητα, εργάζονται και μισθοδοτούνται πολυάριθμοι ασθενείς.⁸ Αρχίζουν να λειτουργούν τόσο στους χώρους του νοσοκομείου όσο και εκτός αυτού νέα τμήματα όπως η Ψυχογηριατρική, συμβουλευτικοί σταθμοί για άτομα με εξάρτηση από το αλκοόλ και τις τοξικές ουσίες (θεραπευτική κοινότητα Κρατερών, μονάδα κ.ά.), πτέρυγα αξιολόγησης, πτέρυγα νοσηλείας ημέρας (25 κλίνες), ακτινολογικό εργαστήριο, εξωτερικά ιατρεία.^{5,8} Στα πλαίσια της ανταπόδοσης προς το γενικότερο κοινωνικό σύνολο, στα τέλη της δεκαετίας του 1980, λειτουργεί Κινητή Μονάδα Υπαίθρου, νέο τηλεφωνικό κέντρο για την εξυπηρέτηση πολιτών αλλά και εξωτερικών ασθενών, πραγματοποιούνται εκπαιδευτικά σεμινάρια για επαγγελματίες υγείας.⁸

Το 2003, έχουμε τη μεταφορά της Α΄ Πανεπιστημιακής Κλινικής του ΑΠΘ από το ΨΝΘ στο νεοϊδρυθέν τότε ΓΝΘ Παπαγεωργίου. Σήμερα, λειτουργούν απογευματινά ιατρεία, ιατροπαιδαγωγικό κέντρο, τμήμα ψυχοθεραπείας και στήριξης της οικογένειας, μονάδα ανακύκλωσης και Πρόγραμμα Χορήγησης Ειδικότητας Νοσηλευτικής

στην Ψυχική Υγεία. Από το 2005 (Ν.3329/05) το ίδρυμα ανήκει στην 3η ΥΠΕ Μακεδονίας.

4. Εν κατακλιείδι

Στη χώρα μας μέχρι και το 1980, οι πάσχοντες από σοβαρή ψυχιατρική νόσο ζουν συνήθως αβοήθητοι στην κοινότητα ή ξεχασμένοι, ιδρυματοποιημένοι σε κάποιο άσυλο. Στην εποχή μας, το εξειδικευμένο προσωπικό του ΨΝΘ παρέχει υψηλού επιπέδου υπηρεσίες με σκοπό «να ξαναδέσει τα νήματα της ζωής των ασθενών». Το μεγαλύτερο ψυχιατρικό ίδρυμα της βορείου Ελλάδος, από την ίδρυσή του έως σήμερα, παίζει πρωτεύοντα ρόλο στην αντιμετώπιση των ψυχικά ασθενών, τόσο της Θεσσαλονίκης όσο και της ευρύτερης περιοχής, πρωτοστατώντας πάντα στις εξελίξεις που σημειώνονται στον χώρο της ψυχικής υγείας. Ψηλοί τοίχοι και συρματοπλέγματα περιέβαλαν το ίδρυμα στο παρελθόν, δίνοντας μία εικόνα φυλακής για τους οικότροφους,

όπως ακριβώς φυλακισμένες ήταν και οι ψυχές των ασθενών. Σήμερα, η εικόνα είναι διαφορετική και ομοιάζει με θεραπευτήριο (εικ. 3). Είναι σίγουρο πως το ΨΝΘ θα συνεχίσει να προσφέρει και να μεταλλάσσεται, ώστε να αποτελεί μία άοση στην ερημιά των ψυχών των πασχόντων από ψυχική νόσο.



Εικόνα 3. Το Ψυχιατρικό νοσοκομείο Θεσσαλονίκης σήμερα

Βιβλιογραφία

1. Πολυζωΐδη ΣΚ. *Νοσηλευτικά Ιδρύματα της Θεσσαλονίκης*. Έκδοση του Ιατρικού Συλλόγου Θεσσαλονίκης, 1998
2. Πολυζωΐδη ΣΚ. *Μισός αιώνας με τον ιατρικό κόσμο της Θεσσαλονίκης*. Έκδοση του Ιατρικού Συλλόγου Θεσσαλονίκης, 1990
3. <http://www.psychothses.gr/history.asp>.
4. Παρμενίδη ΒΘ. *Λίγα για την ιστορία του ψυχιατρικού νοσοκομείου Θεσσαλονίκης*. Ιατρικά Θέματα, τεύχος 54, έκδοση του Ιατρικού Συλλόγου Θεσσαλονίκης, Απρίλιος-Ιούνιος 2009
5. Παπαγεωργίου Β. *Ψυχιατρικό νοσοκομείο Θεσσαλονίκης ιστορική αναδρομή*, www.psychothses.gr
6. Παρτσαφυλλίδη Τ. *Η εξέλιξη της νευρολογίας και της ψυχιατρικής στη Θεσσαλονίκη*. Πρακτικά 1ου επιστημονικού συνεδρίου «Η ιστορία της ιατρικής στην πόλη της Θεσσαλονίκης» 10 και 11 Δεκεμβρίου 2004, έκδοση του Δήμου Θεσσαλονίκης 2006
7. *Ιατρική σχολή 50 χρόνια 1942-1992*. Έκδοση του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, 1992
8. *Ψυχιατρικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης 1982-1988*. Έκδοση του ΨΝΘ

Υποβλήθηκε 22.09.2010
Εγκρίθηκε 28.11.2010

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ ΠΡΟΣ ΤΟΥΣ ΚΡΙΤΕΣ

*Η Σύνταξη του περιοδικού
ευχαριστεί θερμά
τους ακόλουθους ιατρούς,
που βοήθησαν
στις κρίσεις των εργασιών
κατά το έτος 2010*

Αγγελής Π
Αθανασιάδης Π
Αθανασίου Π
Αναγνωστόπουλος Ν
Ανδρούτσος Γ
Βασιλόπουλος Π
Βελονάκης Ε
Γουλιάμος Α
Δημητρουλόπουλος Δ
Θωμάς Δ
Ινιωτάκη Α
Ιωακείμιδης Δ
Καναβάκης Ε
Καραϊτιανός Ι
Καραχάλιος Γ

Κατσιλάμπρος Ν
Κλωνάρης Χ
Κολιάκη Χ
Κολοβού
Κώστογλου-
Αθανασίου Ιφ.
Λουβέρδης Δ
Μακρής Θ
Μαραγκουδάκης Ε
Μαυραντώνης Κ
Μπατιστάτου Α
Μυγδάλης Η
Ντουράκης Σ
Παναγιώτου Θ
Πανόπουλος Χ

Παπαδάκης Γ
Παπαθεοδωρίδης Γ
Πέππας Θ
Πεφάνης Ά
Ραλλίδης Λ
Ρούσσου Π
Σακοράφας Γ
Στεφανίδης Α
Συρίγος Κ
Σφηκάκης Π
Τηνιακού Κ
Τσαμακίδης Κ
Χατζηστάμου Ι

τα μέλη ΤΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ



- ΑΓΑΠΗΤΟΣ Ε: Παθολογοανατόμος, Αν. Καθηγητής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών
- ΑΓΓΕΛΟΠΟΥΛΟΥ Ο: Παθολόγος, Νοσοκομείο «Ιπποκράτειο»
- ΑΔΑΜΟΠΟΥΛΟΣ Α: Παθολόγος-Γαστρεντερολόγος, Επ. Καθηγητής, Γ' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική ΝΝΘΑ «Η Σωτηρία»
- ΑΘΑΝΑΣΙΟΥ Π: Ρευματολόγος, Δρ Πανεπιστημίου Αθηνών, Διευθυντής Ρευματολογικής Κλινικής ΓΝ Θεσσαλονίκης «Άγιος Παύλος»
- ΑΛΕΞΟΠΟΥΛΟΥ Α: Παθολόγος, Δρ Πανεπιστημίου Αθηνών
- ΑΛΙΒΙΖΑΤΟΣ Ι: Ενδοκρινολόγος, Πρόεδρος ΔΣ Πολυκλινικής Αθηνών
- ΑΝΑΓΝΩΣΤΑΚΗΣ Δ: Επ. Καθηγητής Παιδιατρικής Πανεπιστημίου Αθηνών
- ΑΝΑΣΤΑΣΙΑΔΗΣ Φ: Καρδιολόγος, Γενική Κλινική «Ιπποκράτης» Πειραιάς
- ΑΝΔΡΟΥΤΣΟΣ Γ: Ουρολόγος, Καθηγητής Ιστορίας της Ιατρικής ΕΚΠΑ
- ΑΝΤΣΑΚΛΗΣ Α: Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών
- ΑΝΤΩΝΟΠΟΥΛΟΣ Α: Καρδιολόγος, Αν. Διευθυντής, Καρδιολογική Κλινική, 7ο Νοσοκομείο ΙΚΑ
- ΑΠΑΚΗ Κ: Βιβλιοθηκονόμος Νοσοκομείου «Γ. Γεννηματάς»
- ΑΠΟΣΤΟΛΟΠΟΥΛΟΣ Π: Γαστρεντερολόγος, Επιμελητής Β' Γαστρεντερολογικής Κλινικής ΝΙΜΤΣ
- ΑΠΟΣΤΟΛΟΠΟΥΛΟΥ Α: Παθολόγος, Νοσοκομείο «Ιπποκράτειο»
- ΑΡΑΒΑΝΗΣ Χ: Καθηγητής Καρδιολογίας
- ΑΡΓΥΡΙΟΥ Π: Ακτινοδιαγνώστης-Επιμελητής Αξονικού Μαγνήτη, 401 Στρατιωτικού Νοσοκομείου
- ΑΡΧΟΝΤΑΚΗΣ Σ: Κυτταρολόγος, Στρατιωτικός Ιατρός
- ΑΥΓΕΡΙΝΟΣ Ε: Χειρουργός
- ΒΑΪΟΠΟΥΛΟΣ Γ: Καθηγητής Παθολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών, Παθολόγος, Ρευματολόγος
- ΒΑΡΒΑΤΣΟΥΛΗΣ Π: Νευροχειρουργός Νοσοκομείου «Ο Άγιος Σάββας»
- ΒΑΣΙΛΑΚΑΚΗΣ Δ: Παθολόγος-Νεφρολόγος, Δρ Πανεπιστημίου Αθηνών
- ΒΑΣΙΛΟΥΔΗΣ Ι: Νευροχειρουργός Νοσοκομείου «Υγεία»
- ΒΑΤΟΠΟΥΛΟΣ Α: Μικροβιολόγος-Επιδημιολόγος, Καθηγητής Εθνικής Σχολής Δημόσιας Υγείας
- ΒΕΛΟΝΑΚΗ Β: Νοσηλευτική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών
- ΒΕΛΟΝΑΚΗΣ Γ: Ακτινολόγος
- ΒΕΛΟΝΑΚΗΣ Ε: Καθηγητής Ιατρικής της Εργασίας
- ΒΛΑΧΟΓΙΑΝΝΑΚΟΣ Ι: Γαστρεντερολόγος
- ΒΟΛΙΚΑΣ Κ: Παθολόγος-Γηρύατρος, Διευθυντής Β' Παθολογικής Κλινικής, 251 ΓΝ Αεροπορίας
- ΒΟΡΙΔΗΣ Ε: Ομότιμος Καθηγητής Καρδιολογίας, Πανεπιστημίου Αθηνών
- ΒΟΥΓΙΟΥΚΛΗΣ Γ: Βιολόγος/Αναλυτής-Προγραμματιστής
- ΒΟΥΔΟΥΡΗΣ Ο: Χειρουργός
- ΒΟΥΤΣΙΝΑΣ Δ: Δ/ντής Γ' Παθολογικής Κλινικής Νοσοκομείου «Τζάνειο»
- ΒΡΑΧΛΙΩΤΗΣ Θ: Επεμβατικός Ακτινολόγος, Διευθυντής Επεμβατικής Ακτινολογίας, Νοσοκομείο «Ερρίκος Ντυνάν»
- ΒΡΟΤΣΟΣ Ι: Δρ Περιοδοντολογίας, Λέκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών
- ΓΑΖΟΥΛΗ Μ: Βιολόγος
- ΓΑΛΑΝΑΚΗΣ Ν: Επ. Καθηγητής Παθολογίας, Πανεπιστημίου Αθηνών, Διευθυντής Α' Παθολογικής Κλινικής Νοσοκομείου «Άγιος Παντελεήμων»
- ΓΑΛΗΝΑ Ε: Οφθαλμίατρος, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Πάτρας
- ΓΑΛΗΝΑΣ Α: Διευθυντής Νεφρολογικής Κλινικής 401 Στρατιωτικού Νοσοκομείου, ΝΙΜΤΣ
- ΓΕΡΜΕΝΗΣ ΑΕ: Καθηγητής Ανοσολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
- ΓΕΡΟΥΚΑΛΗΣ Δ: Δρ Ψυχίατρος, Πρόεδρος ΔΣΕΙΑΑ
- ΓΕΩΡΓΟΥΛΙΑΣ Β: Καθηγητής Ιατρικού Τμήματος Πανεπιστημίου Κρήτης
- ΓΙΑΜΑΡΕΛΛΟΥ Ε: Καθηγήτρια Παθολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών
- ΓΙΑΝΝΟΠΟΥΛΟΥ Λ: Βιολόγος, Επιστημονικός Συνεργάτης Εργαστηρίου Παθολογικής Ανατομικής Πανεπιστημίου Αθηνών

- ΓΙΑΤΡΑΣ Ι: Νεφρολόγος, Διευθυντής Μονάδας Τεχνητού Νεφρού, Θεραπευτήριο Κυψέλης
- ΓΙΑΤΡΟΜΑΝΩΛΑΚΗ Α: Παθολογοανατόμος, Λέκτωρ Παθολογικής Ανατομικής Δημοκρίτειου Πανεπιστημίου Θράκης
- ΓΙΩΤΗΣ Ξ: Δρ Πανεπιστημίου Αθηνών, τ. Διευθυντής Χειρουργικής Κλινικής, 5ο Θεραπευτήριο ΙΚΑ
- ΓΚΑΛΕΑΣ Θ: Παθολόγος, Διευθυντής Β' Παθολογικής Κλινικής Νοσοκομείου «Τρικάλων»
- ΓΚΑΤΣΗΣ Α: Επιμελητής Καρδιολόγος, Επιμελητής, Νοσοκομείο «Ερρίκος Ντυνάν»
- ΓΚΕΛΗ Μ: Ακτινολόγος, Διευθύντρια Ακτινολογικού Τμήματος, Νοσοκομείο «Ο Άγιος Σάββας»
- ΓΚΙΝΟΣΑΤΗΣ Η: Χειρουργός, Νοσοκομείο Ερυθρός Σταυρός
- ΓΚΙΣΑΚΗΣ Ι: Χειρουργός Οδοντίατρος
- ΓΚΟΥΡΤΣΟΓΙΑΝΝΗΣ Ν: Καθηγητής Ακτινολογίας Πανεπιστημίου Κρήτης
- ΓΟΡΓΟΥΛΗΣ Β: Παθολογοανατόμος, Επ. Καθηγητής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών
- ΓΟΥΛΙΑΜΟΣ Α: Καθηγητής Ακτινολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών
- ΓΟΥΡΓΟΥΛΙΑΝΗΣ Κ: Πνευμονολόγος, Καθηγητής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
- ΔΑΪΚΟΣ Γ: Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών
- ΔΕΛΗΓΙΑΝΝΗΣ Α: Δ/ντής Καρδιολογικής Κλινικής Νοσοκομείου «Αμαλία Φλέμινγκ»
- ΔΗΜΑΚΑΚΟΣ ΕΥ: Παθολόγος-Αγγειολόγος, Νοσοκομείο «Σωτηρία»
- ΔΗΜΗΤΡΟΥΛΟΠΟΥΛΟΣ Δ: Γαστρεντερολόγος, Νοσοκομείο «Ο Άγ. Σάββας»
- ΔΗΜΟΠΟΥΛΟΣ Γ: Επίκουρος Καθηγητής, Πνευμονολόγος, Νοσοκομείο «Αττικόν»
- ΔΗΜΟΠΟΥΛΟΣ Ν: Ορθοπαιδικός χειρουργός, ιατρός Νομαρχιακής Μονάδας Υγείας, ΙΚΑ Πύργου Ηλείας
- ΔΗΜΟΠΟΥΛΟΥ Ε: Παθολόγος, Β' Πανεπιστημιακής Παθολογικής Κλινικής, ΠΓΝΑ «Ιπποκράτειο»
- ΔΗΜΟΥ Β: Γαστρεντερολόγος-ενδοσκόπος, ιατρός Νομαρχιακής Μονάδας Υγείας, ΙΚΑ Πύργου Ηλείας
- ΔΙΑΜΑΝΤΗΣ Α: Κυτταρολόγος, Διευθυντής Κυτταρολογικού Εργαστηρίου & Εργαστηριακού Τομέα Ναυτικού Νοσοκομείου Αθηνών
- ΔΟΣΙΟΣ Θ: Καθηγητής Θωρακοχειρουργικής Πανεπιστημίου Αθηνών
- ΔΟΥΣΗ-ΑΝΑΓΝΩΣΤΟΠΟΥΛΟΥ Υ: Παθολογοανατόμος, Λέκτωρ Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών
- ΕΛΕΥΣΙΝΙΩΤΗΣ Ι: Παθολόγος
- ΕΛΙΣΑΦ Μ: Καθηγητής Παθολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
- ΕΡΩΤΟΚΡΙΤΟΥ Γ: Παθολόγος Διαβητολόγος, Επιμ. Α' Γενικού Νοσοκομείου Νίκαιας
- ΖΗΡΟΓΙΑΝΝΗΣ Π: Νεφρολόγος, Δ/ντής Νεφρολογικής Κλινικής Νοσοκομείου «Γ. Γεννηματάς»
- ΖΗΣΙΜΟΠΟΥΛΟΣ Α: Πυρηνικός Ιατρός, Λέκτωρ Πυρηνικής Ιατρικής ΔΠΘ
- ΖΟΥΓΑΝΕΛΗΣ Β: Καρδιολόγος
- ΖΩΡΑΣ Ο: Καθηγητής Χειρουργικής, Πρόεδρος Ιατρικού Τμήματος Πανεπιστημίου Κρήτης
- ΗΛΙΟΠΟΥΛΟΣ Δ: Λέκτωρ, Χειρουργός Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών
- ΘΕΟΔΟΣΙΟΥ Κ: Ιατρός Εργασίας-Δημόσιας Υγείας
- ΙΑΤΡΟΥ Χ: Νεφρολόγος, Διευθυντής Νεφρολογικής Κλινικής Νοσοκομείου Νίκαιας «Άγιος Παντελεήμων»
- ΙΝΙΩΤΑΚΗ-ΘΕΟΔΩΡΑΚΗ Α: Βιοπαθολόγος, Αν. Διευθύντρια Α' Τμήματος Ανοσολογίας-Ιστοσυμβατότητας Νοσοκομείου «Γ. Γεννηματάς»
- ΙΩΑΝΝΙΔΟΥ Π: Γαστρεντερολόγος, ΚΕΕΛ
- ΚΑΛΑΝΤΖΗΣ Γ: Γενικός Χειρουργός Νοσοκομείο «Ερρίκος Ντυνάν»
- ΚΑΚΛΑΜΑΝΗ Ε: Ομότιμη Καθηγήτρια Πανεπιστημίου Αθηνών
- ΚΑΛΑΝΤΖΗΣ Ν: Επ. Καθηγητής Πανεπιστημίου Αθηνών, Διευθυντής Γαστρεντερολογικής Κλινικής ΝΙΜΤΣ
- ΚΑΛΑΝΤΖΗΣ Χ: Γαστρεντερολόγος
- ΚΑΛΙΑΤΣΟΣ Ι: Καρδιολόγος, 7ο Νοσοκομείο ΙΚΑ Αθηνών
- ΚΑΛΟΧΑΙΡΕΤΗΣ Π: Αν. Δ/ντής Νεφρολογικής Κλινικής Νοσοκομείου Νίκαιας «Άγιος Παντελεήμων»
- ΚΑΜΑΡΑΤΟΣ Α: Παθολόγος, Διευθυντής Κέντρου Υγείας Καρπάθου
- ΚΑΝΑΒΑΚΗ Σ: Βιοπαθολόγος, τ. Διευθύντρια Μικροβιολογικού Εργαστηρίου Νοσοκομείου «Σωτηρία»
- ΚΑΡΑΪΤΙΑΝΟΣ Ι: Επ. Καθηγητής Παν/μίου Αθηνών, Δ/ντής Χειρουργικής Κλινικής Νοσοκομείου «Ο Άγιος Σάββας»
- ΚΑΡΑΪΤΙΑΝΟΥ-ΒΕΛΟΝΑΚΗ Α: Μικροβιολόγος, Αν. Διευθύντρια Νοσοκομείου «Αμαλία Φλέμινγκ»
- ΚΑΡΑΚΙΤΣΟΣ Π: Κυτταρολόγος, Επ. Καθηγητής Πανεπιστημίου Αθηνών
- ΚΑΡΑΜΑΝΗ Μ: Ιατρός, Επιστημονικός Συνεργάτης Εργαστηρίου Ιστορίας της Ιατρικής, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών
- ΚΑΡΑΜΑΝΩΛΗΣ Δ: Δ/ντής Γαστρεντερολογικού Τμήματος ΠΓΝΑ «Ευαγγελισμός»
- ΚΑΡΑΜΠΕΛΑΣ Δ: Γαστρεντερολόγος, Ηπατολόγος
- ΚΑΡΑΤΖΑΣ Ν: Επίκουρος Καθηγητής Καρδιολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών
- ΚΑΡΜΑΝΙΩΛΑΣ Κ: Επιμελητής Α', Α' Παθολογικής Κλινικής ΝΙΜΤΣ
- ΚΑΡΜΠΑΛΙΩΤΗΣ Κ: Επιμελητής, Χειρουργός
- ΚΑΣΚΑΡΑ Α: Παθολόγος, Α' Παθολογικής Κλινικής, Νοσοκομείο ΝΙΜΤΣ
- ΚΑΤΤΑΜΗΣ Χ: Ομότιμος Καθηγητής Παιδιατρικής Πανεπιστημίου Αθηνών
- ΚΕΡΑΜΑΡΗΣ Ν: Χειρουργός
- ΚΕΣΣΕ-ΗΛΙΑ Μ: Δ/ντρια Τμήματος Πυρηνικής Ιατρικής ΠΓΝΑ «Ευαγγελισμός»
- ΚΛΗΡΙΔΗΣ Π: Καρδιολόγος Εντατικής Θεραπείας, Επιμελητής Α' ΕΣΥ Νοσοκομείου «Άγιος Σάββας»
- ΚΛΩΝΑΡΗΣ Χ: Αγγειοχειρουργός, Επίκουρος Καθηγητής

- ΚΟΚΚΑΛΗΣ Γ: Πλαστικός Χειρουργός, Διευθυντής Τμήματος Πλαστικής Χειρουργικής Νοσοκομείου «Άγιος Σάββας»
- ΚΟΜΝΗΝΟΣ Α: Επ. Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών
- ΚΟΡΑΝΤΖΗΣ Α: Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Δρ Πανεπιστημίου Αθηνών
- ΚΟΡΚΟΛΗΣ Δ: Επιμελητής Β' Χειρουργικής Κλινικής Νοσοκομείου «Άγιος Σάββας»
- ΚΟΣΜΟΠΟΥΛΟΥ Ο: Επιμελήτρια Α', Α' Παθολογικής Κλινικής Νοσοκομείου «Άγιος Παντελεήμων»
- ΚΟΥΛΕΝΤΗ Δ: Παθολόγος
- ΚΟΥΝΤΟΥΡΑΣ Δ: Παθολόγος
- ΚΥΡΑΓΙΑΝΝΗΣ Ι: Παθολόγος
- ΚΥΡΙΑΚΙΔΗΣ Μ: Αν. Καθηγητής Καρδιολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών
- ΚΥΡΟΥΔΗ-ΒΟΥΛΓΑΡΗ Α: Αν. Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομικής Πανεπιστημίου Αθηνών
- ΚΩΣΤΑΡΙΔΟΥ Σ: Παιδίατρος-Αιματολόγος, Αν. Διευθύντρια Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Παίδων «Αγ. Σοφία»
- ΚΩΣΤΟΓΛΟΥ-ΑΘΑΝΑΣΙΟΥ Ι: Ενδοκρινολόγος Δρ Πανεπιστημίου Αθηνών, Επιμελήτρια Ενδοκρινολογικού Τμήματος ΓΝ Αθηνών «Κοργιαλένιο-Μπενάκειο» ΕΕΣ
- ΚΩΤΟΥΛΑΣ Ο: Καθηγητής Ανατομίας, Ιστολογίας και Εμβρυολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
- ΛΑΓΚΩΝΑ-ΣΤΑΘΗ Σ: Επ. Καθηγήτρια Παιδιατρικής Πανεπιστημίου Αθηνών
- ΛΑΖΑΡΙΔΟΥ ΝΤ: Γενικός Ιατρός
- ΛΕΚΑΤΣΑΣ Ν: Γενικός Ιατρός
- ΛΕΟΝΤΙΔΟΥ Ε: Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Δρ Πανεπιστημίου Αθηνών
- ΛΙΑΚΟΠΟΥΛΟΥ-ΤΣΙΤΣΙΠΗ Θ: Διευθύντρια Παιδιατρικής Κλινικής Ευρωκλινική
- ΛΙΑΠΑΚΗΣ Ι: Πλαστικός Χειρουργός
- ΛΙΑΣΗΣ Ν: Αγγειολόγος-Ακτινολόγος, Επιστημονικός Διευθυντής Ευρωϊατρικής
- ΛΙΝΟΣ Δ: Επ. Καθηγητής Χειρουργικής Πανεπιστημίου Αθηνών, Διευθυντής Α' Χειρουργικής Κλινικής Νοσοκομείου «Υγεία»
- ΛΙΟΣΗ Π: Διευθύντρια Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας Νοσοκομείου «Άγιος Σάββας»
- ΛΟΥΚΟΠΟΥΛΟΣ Δ: Ομότιμος Καθηγητής Παθολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών
- ΜΑΓΓΑΝΑΣ Δ: Χειρουργός
- ΜΑΓΙΟΠΟΥΛΟΥ-ΣΥΜΒΟΥΛΙΔΟΥ Θ: Επ. Καθηγήτρια Παθολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών
- ΜΑΚΡΥΝΙΩΤΟΥ Ι: Νεφρολόγος Νεφρολογικού Τμήματος ΠΓΝ Νίκαιας
- ΜΑΝΔΑΛΑΚΗ Τ: Αιματολόγος, Επ. Καθηγήτρια Πανεπιστημίου Αθηνών
- ΜΑΝΟΥΣΑΚΗΣ Κ: Γαστρεντερολόγος
- ΜΑΝΩΛΑΚΟΠΟΥΛΟΣ Σ: Γαστρεντερολόγος, Δρ Πανεπιστημίου Αθηνών, Επιμελητής ΕΣΥ
- ΜΑΡΑΓΚΟΥΔΑΚΗΣ Ε: Ακτινοθεραπευτής
- ΜΑΡΓΕΛΛΟΣ Β: Επιμελητής Β' Νεφρολογικού Τμήματος ΠΓΝΑ «Ευαγγελισμός»
- ΜΑΡΚΑΝΤΩΝΗΣ Λ: Επ. Καθηγητής Χειρουργικής Πανεπιστημίου Αθηνών
- ΜΑΡΟΥΔΙΑΣ Ν: Ωτορινολαρυγγολόγος, Δρ Πανεπιστημίου Κρήτης, Δ/ντής ΩΡΛ Τμήματος Νοσοκομείου «Αγ. Όλγα»
- ΜΑΣΤΟΡΑΚΟΣ Γ: Ενδοκρινολόγος, Επ. Καθηγητής Πανεπιστημίου Αθηνών Αρεταίειου Νοσοκομείου
- ΜΑΣΤΡΟΜΗΝΑΣ Μ: Γυναικολόγος-Χειρουργός
- ΜΑΥΡΑΝΤΩΝΗΣ Κ: Χειρουργός, Διευθυντής Χειρουργικής Κλινικής Νοσοκομείο «Ερρίκος Ντυνάν»
- ΜΑΥΡΟΓΙΑΝΝΑΚΗ Α: Επιμελήτρια Α', Β' Παθολογική Κλινική και Διαβητολογικό Κέντρο, ΝΙΜΤΣ
- ΜΙΧΑΗΛΙΔΗ Μ: Καρδιολόγος, Νοσοκομείο «Άγιος Σάββας»
- ΜΟΥΝΤΟΚΑΛΑΚΗΣ Θ: Ομότιμος Καθηγητής Παθολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών
- ΜΟΥΡΓΕΛΑ Σ: Νευροχειρουργός, Επιμελήτρια Β' Νευροχειρουργικό Τμήμα, Νοσοκομείο «Άγιος Σάββας»
- ΜΠΑΡΜΠΑΤΖΑΣ Χ: Αν. Διευθυντής Γαστρεντερολογικού Τμήματος Σισμανόγλειου Νοσοκομείου
- ΜΠΑΤΙΣΤΑΤΟΥ Α: Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομικής, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
- ΜΠΙΛΛΗΣ Α: Νεφρολόγος, Επ. Καθηγητής Πανεπιστημίου Αθηνών
- ΜΠΟΚΗ Κ: Ρευματολόγος, Διευθύντρια Ρευματολογικής Κλινικής «Σισμανόγλειου» Νοσοκομείου
- ΜΠΟΝΑΤΣΟΣ Γ: Καθηγητής Χειρουργικής Πανεπιστημίου Αθηνών
- ΜΠΟΥΖΑΣ Α: Επ. Καθηγητής Οφθαλμολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών
- ΜΠΡΑΜΗΣ Ι: Καθηγητής Χειρουργικής Α' Προπαιδευτική Κλινική ΠΓΝΑ «Ιπποκράτειο»
- ΜΠΡΟΥΧΟΥΤΑΣ Ν: Ουρολόγος
- ΜΥΓΔΑΛΗΣ Η: Παθολόγος, Δ/ντής Παθολογίας Νοσοκομείο ΝΙΜΤΣ
- ΝΑΝΟΥ Γ: Βιοπαθολόγος-Μικροβιολόγος Δημοκριτείου Πανεπιστημίου Θράκης
- ΝΙΚΗΤΙΑΔΗΣ Ε: Παθολόγος Νοσοκομείου Metropolitan Αθηνών
- ΝΙΚΟΛΑΟΥ Ν: Παθολόγος, Επιμελητής Α', Α' Παθολογικής Κλινικής Νοσοκομείου Νίκαιας «Άγιος Παντελεήμων»
- ΝΙΚΟΥ Γ: Αν. Δ/ντής Α' Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών
- ΝΤΑΛΕΚΟΣ Γ: Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Λάρισας, Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
- ΝΤΟΪΤΣ Μ: Παθολόγος Πανεπιστημιακής Παθολογικής Κλινικής «Ιπποκράτειο» Νοσοκομείου Αθηνών
- ΝΤΟΥΡΑΚΗΣ Σ: Αν. Καθηγητής Παθολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών
- ΝΤΟΥΡΑΜΑΝΗ Π: Βιοπαθολόγος Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών
- ΞΥΝΟΠΟΥΛΟΣ Δ: Γαστρεντερολόγος, Διευθυντής Γαστρεντερολογικής Κλινικής Νοσοκομείου «Άγιος Σάββας»

- ΟΡΦΑΝΙΔΟΥ Μ: Βιοπαθολόγος Αριστοτέλειου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης
- ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ Θ: Παθολόγος, Διευθυντής ΕΣΥ Γ' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική ΝΝΘΑ «Η Σωτηρία»
- ΠΑΝΟΠΟΥΛΟΣ Χ: Ογκολόγος, Επιμελητής Α', Νοσοκομείο «Άγιος Σάββας»
- ΠΑΝΤΕΛΙΔΑΚΗ Ε: Παθολόγος-Εντατικολόγος, «Ιπποκράτειου» ΠΓΝΑ
- ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ Ν: Νευροχειρουργός
- ΠΑΠΑΔΑΚΗΣ Γ: Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος «Τζάνειο» Νοσοκομείο Πειραιά
- ΠΑΠΑΔΑΚΗΣ Ι: Διευθυντής, Νεφρολόγος «Ιπποκράτειου» ΠΓΝΑ
- ΠΑΠΑΔΑΣ Θ: Επιμελητής Ωτορινολαρυγγολογικής Κλινικής Πανεπιστημίου Πατρών
- ΠΑΠΑΔΟΓΙΑΝΝΗΣ Δ: Καρδιολόγος, Καθηγητής Πανεπιστημίου Αθηνών
- ΠΑΠΑΘΑΝΑΣΙΟΥ Α: Βιοπαθολόγος, Νοσοκομείο «Αμαλία Φλέμινγκ»
- ΠΑΠΑΘΑΝΑΣΙΟΥ Ζ: Επ. Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας Πανεπιστημίου Θεσ/νίκης
- ΠΑΠΑΘΑΝΑΣΙΟΥ-ΚΛΩΝΤΖΑ Δ: Επ. Καθηγήτρια Παιδιατρικής Πανεπιστημίου Αθηνών
- ΠΑΠΑΘΕΟΔΩΡΙΔΗΣ Γ: Επ. Καθηγητής Παθολογίας-Γαστρεντερολογίας Β' Πανεπιστημιακής Παθολογικής Κλινικής «Ιπποκράτειο» Νοσοκομείο
- ΠΑΠΑΪΩΑΝΝΟΥ Ι: Υπεύθυνος Κέντρου Μελέτης Διαταραχών Ύπνου, Γενική Κλινική Νοσοκομείο «Μητέρα»
- ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΟΠΟΥΛΟΣ Κ: Παθολόγος Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης
- ΠΑΡΔΑΛΟΣ Γ: Επιμελητής Β', Α' Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Θεσ/νίκης
- ΠΑΤΡΙΚΑΡΕΑ Α: Νεφρολόγος, Επιμελήτρια Β' Νοσοκομείου ΝΙΜΤΣ
- ΠΑΥΛΑΤΟΣ Φ: Ομότιμος Καθηγητής Παθολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών
- ΠΕΚΤΑΣΙΔΗΣ Δ: Καθηγητής Ογκολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών
- ΠΕΝΤΕΑ-ΚΑΛΟΒΙΔΟΥΡΗ Σ: Παθολόγος-Διαβητολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ, Γ' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, ΝΝΘΑ «Η Σωτηρία»
- ΠΕΠΠΑΣ Θ: Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος, Διευθυντής ΕΣΥ, Γ' Παθολογική Κλινική Νοσοκομείου Νίκαιας
- ΠΕΤΡΙΔΗΣ Π: Ορθοπαιδικός, Καθηγητής ΤΕΙ Αθηνών
- ΠΕΤΡΙΚΚΟΣ Γ: Καθηγητής Παθολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο «Αττικόν»
- ΠΕΤΡΟΠΟΥΛΟΣ Α: Παιδίατρος, Επιμελητής Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών
- ΠΕΤΡΟΠΟΥΛΟΥ Θ: Παιδίατρος
- ΠΕΤΡΟΧΕΙΛΟΥ-ΠΑΣΧΟΥ Β: Μικροβιολόγος Δ/ντρια Μικροβιολογικού Εργαστηρίου Νοσοκομείου Αλεξάνδρα
- ΠΕΦΑΝΗΣ Α: Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος, Συντ. Διευθυντής, Παθολογικής Κλινικής ΝΝΘΑ «Η Σωτηρία»
- ΠΗΓΗΣ Δ: Ιατρός, Βιολόγος
- ΠΗΡΟΥΝΑΚΗ Μ: Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος, Ιπποκράτειου Νοσοκομείου Αθηνών
- ΠΛΑΪΤΑΚΗΣ Ι: Αναισθησιολόγος, Επιμελητής Β' Νοσοκομείο «Άγιος Σάββας»
- ΠΟΛΥΖΟΣ Α: Αιματολόγος, Καθηγητής Πανεπιστημίου Αθηνών
- ΠΟΝΗΡΑΚΟΣ Β: Αν. Διευθυντής Β' Χειρουργικής Κλινικής Παναρκαδικού Νοσοκομείου Τρίπολης
- ΠΥΛΑΡΙΝΟΣ Ι: Καρδιολόγος, Νοσοκομείο «Άγιος Σάββας»
- ΡΑΛΛΗΣ Ε: Δερματολόγος-Αφροδισιολόγος, Επιμελητής Δερματολογικής Κλινικής, 401 ΓΣΝΑ
- ΡΑΛΛΙΔΗΣ Λ: Καρδιολόγος, Νοσοκομείο «Αττικόν»
- ΡΕΝΙΕΡΗ-ΛΙΒΙΕΡΑΤΟΥ Ν: Επ. Καθηγήτρια, Πανεπιστήμιο Αθηνών
- ΡΙΓΑΝΕΛΗΣ Π: Πλαστικός Χειρουργός, Νοσοκομείο «Άγιος Σάββας»
- ΡΟΔΟΛΑΚΗΣ Α: Μαιευτήρας-Γυναικολόγος
- ΡΩΜΑΝΙΔΗΣ Κ: Επίκουρος Καθηγητής Χειρουργικής, Δ' Χειρουργική Πανεπιστημιακή Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης
- ΣΑΚΕΛΛΑΡΙΔΗ Φ: Βιοπαθολόγος, Γενικό Νοσοκομείο Ρόδου, Αιμοδοσία
- ΣΑΚΕΛΛΑΡΙΟΥ Γ: Χειρουργός, Διευθύντρια Νοσοκομείου Κρατούμενων Κορυδαλλού
- ΣΑΚΕΛΛΑΡΟΠΟΥΛΟΣ Π: Καθηγητής Ψυχιατρικής Πανεπιστημίου Θράκης
- ΣΑΚΟΡΑΦΑΣ Γ: Χειρουργός, Νοσοκομείο «Αττικόν»
- ΣΑΜΙΟΣ Β: Επ. Καθηγητής Παθολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών
- ΣΑΜΩΝΗΣ Γ: Καθηγητής Παθολογίας/Ογκολογίας Ιατρικού Τμήματος Πανεπιστημίου Κρήτης
- ΣΕΒΑΣΤΙΑΝΟΣ Β: Παθολόγος, Επιμελητής Γ' Παθολογικής Κλινικής και Ηπατολογικής Μονάδας, Νοσοκομείο «Ερρίκος Ντυνάν»
- ΣΕΒΑΣΤΟΣ Ν: Παθολόγος
- ΣΙΑΜΟΠΟΥΛΟΣ Κ: Αν. Καθηγητής Παθολογίας-Νεφρολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών
- ΣΚΙΑΔΑ Α: Παθολόγος, Επιστ. Συνεργάτης Ερευνητικού Εργαστηρίου Λοιμώξεων της Α' ΠΠ Πανεπιστημίου Αθηνών
- ΣΚΙΑΘΙΤΟΥ ΑΒ: Παιδίατρος-Νεογνολόγος, Επιμ. Α' Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία»
- ΣΚΟΝΔΡΑΣ Ι: Παιδοχειρουργός, Β' Παιδοχειρουργική Κλινική Νοσοκομείο «Αγλαΐα Κυριακού»
- ΣΚΟΥΛΑΞΕΝΟΥ Α: Επιμελήτρια Β' Παθολογίας Νοσοκομείου «Θριάσειο»
- ΣΟΛΩΜΟΥ Σ: Αν. Διευθυντής, Α' Παθολογικής Κλινικής ΠΓΝ Νίκαιας
- ΣΟΦΟΣ Α: Χειρουργός, Επιμελητής Α' Χειρουργικού Τμήματος Γενικού Νοσοκομείου Καρπενησίου
- ΣΠΑΘΑΡΑΚΗΣ Γ: Γενικό Ιατρός, Γηρύατρος, Διευθυντής Κέντρου Υγείας Ιτέας

- ΣΠΑΡΟΣ Λ: Ομότιμος Καθηγητής Κοινωνικής Ιατρικής Πανεπιστημίου Αθηνών
- ΣΠΗΛΙΩΤΗΣ Ι: Χειρουργός, Διευθυντής Α΄ Χειρουργικού Τμήματος, Νοσοκομείο «Μεταξά»
- ΣΤΑΘΟΠΟΥΛΟΣ Γ: Επ. Καθηγητής Παθολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών
- ΣΤΑΜΟΥ Κ: Χειρουργός, Τμήμα Ενδοσκοπικής Χειρουργικής ΠΓΝΑ «Ιπποκράτειο»
- ΣΤΑΜΟΥΛΗΣ Ν: Παθολόγος, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών
- ΣΤΕΦΑΝΑΔΗΣ Χ: Καθηγητής Καρδιολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών
- ΣΤΕΦΑΝΟΥΔΑΚΗ Α: Αιματολόγος, Διευθύντρια Αιματολογικής Κλινικής «Αγ. Ανάργυροι»
- ΣΥΓΓΕΛΑΚΗΣ Π: Ενδοκρινολόγος
- ΣΥΡΑΝΙΔΗ Κ: Ιατρός
- ΣΥΡΙΓΟΣ Κ: Αν. Καθηγητής Παθολογίας-Ογκολογίας, Γ΄ Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική ΝΝΘΑ «Η Σωτηρία»
- ΤΑΣΟΥΛΗΣ Α: Ιατρός
- ΤΑΣΣΟΠΟΥΛΟΣ Ν: Επ. Καθηγητής Παθολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών
- ΤΖΑΜΟΥΡΑΝΗΣ Ν: Επίτιμος Διευθυντής Εργαστηρίου Παρασιτολογίας Ελληνικού Ινστιτούτου «Παστέρ»
- ΤΖΑΡΔΗΣ Π: Χειρουργός, Επιμελητής Β΄ Νοσοκομείου ΕΕΣ
- ΤΖΟΥΒΑΛΑ Μ: Γαστρεντερολόγος, Επιμελήτρια Α΄ Νοσοκομείο Δυτικής Αττικής «Αγ. Βαρβάρα»
- ΤΗΝΙΑΚΟΥ Κ: Παθολογοανατόμος, Επίκ. Καθηγήτρια Ιστολογίας-Εμβρυολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών
- ΤΟΥΡΣΙΤΖΟΓΛΟΥ Α: Γενικός Ιατρός, Διευθυντής Νοσοκομειακής Ανάπτυξης, Φαρμ. Εταιρεία «Ενόρασις»
- ΤΟΥΣΙΜΗΣ Δ: Χειρουργός, Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών
- ΤΡΙΑΝΤΑΦΥΛΛΙΔΗΣ Ι: Γαστρεντερολόγος, Διευθυντής Γαστρεντερολογικής Κλινικής ΠΓΝ Νίκαιας «Άγιος Παντελεήμων»
- ΤΡΙΚΚΑΣ Γ: Αν. Καθηγητής Ψυχιατρικής Πανεπιστημίου Αθηνών
- ΤΡΟΜΠΟΥΚΗΣ Κ: Ακτινοδιαγνώστης, Δρ Πανεπιστημίου Αθηνών, 401 ΓΣΝΑ
- ΤΡΟΝΤΖΑΣ Π: Ρευματολόγος, Δρ Πανεπιστημίου Αθηνών, Επιμελητής Α΄ Ρευματολογικής Κλινικής, 3ο Νοσοκομείο ΙΚΑ Αθηνών
- ΤΣΑΒΑΡΗΣ Ν: Αν. Καθηγητής Παθολογικής Φυσιολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών
- ΤΣΑΓΚΑΡΑΚΗΣ Ι: Παθολόγος, Διευθυντής ΕΣΥ, Γ΄ Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, ΝΝΘΑ «Η Σωτηρία»
- ΤΣΑΜΑΚΙΔΗΣ Κ: Γαστρεντερολόγος, Διευθυντής Γαστρεντερολογικού Τμήματος Νοσοκομείο «Άγιος Σάββας»
- ΤΣΕΚΕΣ Γ: Παθολόγος
- ΤΣΙΓΚΑΣ Δ: Καρδιολόγος, Δ/ντής Καρδιολογικού Τμήματος Νοσοκομείου Ν. Ιωνίας
- ΤΣΙΓΚΡΗΣ Χ: Αν. Καθηγητής Χειρουργικής «Λαϊκό» ΠΓΝΑ
- ΤΣΙΜΟΓΙΑΝΝΗΣ Ε: Δ/ντής Κρατικού Χειρουργικού Τμήματος Περιφερειακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων «Γ. Χατζηκώστα»
- ΤΣΙΤΟΥΡΗΣ Γ: Καρδιολόγος
- ΤΣΙΩΝΟΥ Χ: Μαιευτήρ-Γυναικολόγος
- ΤΣΟΜΙΔΟΥ Χ: Παθολόγος
- ΤΣΟΥΜΑΚΑΣ Κ: Διευθυντής Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία»
- ΦΙΛΙΠΠΟΥ Κ: Γενικός Ιατρός
- ΦΙΣΤΟΠΟΥΛΟΣ Ι: Χειρουργός Νοσοκομείο Ερυθρός Σταυρός
- ΦΟΥΝΤΑΣ Θ: Παθολόγος, Β΄ Πανεπιστημιακής Παθολογικής Κλινικής, «Ιπποκράτειο» ΠΓΝΑ
- ΦΟΥΣΤΑΝΟΣ Α: Πλαστικός Χειρουργός
- ΧΑΤΖΗΓΙΑΝΝΗΣ Σ: Ομότιμος Καθηγητής Παθολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών
- ΧΑΤΖΗΓΩΓΟΣ Κ: Παθολόγος, Επιμελητής Α΄ ΕΣΥ
- ΧΙΩΤΗΣ Χ: Βιοπαθολόγος, Νοσοκομείο «Αμαλία Φλέμινγκ»
- ΧΟΛΟΓΚΙΤΑΣ Ε: Παθολόγος
- ΧΡΙΣΤΟΔΟΥΛΟΥ Γ: Ομότιμος Καθηγητής Ψυχιατρικής Πανεπιστημίου Αθηνών
- ΧΡΥΣΑΝΘΟΣ Ν: Παθολόγος Β΄ Πανεπιστημιακής Παθολογικής Κλινικής Νοσοκομείου «Ιπποκράτειο»
- ΧΩΡΕΜΗ Ε: Μικροβιολόγος, Διευθύντρια Ανοσολογικού Τμήματος Λαϊκού Νοσοκομείου Αθηνών

Η ΙΑΤΡΙΚΗ, έκδοση της Εταιρείας Ιατρικών Σπουδών, έχει στόχο τη συνεχή επιμόρφωση των γιατρών και επιθυμεί να προβάλλει περισσότερο εργασίες με θέματα που αφορούν στη παθογένεια, στη διάγνωση και στη θεραπεία. Για την πραγμάτωση αυτού του σκοπού δημοσιεύονται στο περιοδικό:

1. Άρθρα Σύνταξης: Σύντομα ανασκοπικά άρθρα σε επίκαιρα ή και αμφιλεγόμενα θέματα, χωρίς περιλήψη (με έως και τρεις λέξεις κλειδιά), τα οποία γράφονται με προτροπή της Συντακτικής Επιτροπής. Όταν εκφράζουν συλλογικά τη Σύνταξη του περιοδικού, είναι ανυπόγραφα.

2. Ανασκοπήσεις: Ολοκληρωμένες αναλύσεις ιατρικών θεμάτων, στις οποίες υπογραμμίζονται οι σύγχρονες απόψεις. Γίνονται δεκτές ανασκοπήσεις μέχρι τριών συγγραφέων.

3. Ερευνητικές εργασίες: Κλινικές δοκιμές, πειραματικές, και επιδημιολογικές μελέτες προοπτικού ή αναδρομικού χαρακτήρα, που πραγματοποιήθηκαν με βάση ερευνητικό πρωτόκολλο, το οποίο να περιγράφεται αναλυτικά στη μεθοδολογία. Περιέχουν πρωτοδημοσιεύσιμα αποτελέσματα (εξαιρούνται τα δημοσιευμένα ως περιλήψεις ανακοινώσεων). Με το δεδομένο ότι η ΙΑΤΡΙΚΗ είναι γενικό ιατρικό περιοδικό, η συντακτική επιτροπή διατηρεί το δικαίωμα να απορρίψει εξαιρετικά εξειδικευμένες μελέτες, κατάλληλες μόνο για ειδικά περιοδικά. Οι κλινικές και οι επιδημιολογικές μελέτες που αφορούν Ελληνικό πληθυσμό και έχουν γενικότερο ενδιαφέρον δημοσιεύονται κατά προτεραιότητα. Κατ' εξαίρεση και μετά από απόφαση της Συντακτικής Επιτροπής δύναται να δημοσιευθούν αυτούσιες ερευνητικές εργασίες Ελλήνων ιατρών που δημοσιεύθηκαν σε έγκριτα περιοδικά του εξωτερικού και που τα αποτελέσματά τους αφορούν άμεσα τον ελληνικό χώρο. Οι ανωτέρω εργασίες μεταφράζονται με τη φροντίδα των συγγραφέων οι οποίοι και μεριμνούν για την εξασφάλιση γραπτής άδειας των εχόντων τα πνευματικά δικαιώματα.

4. Κλινικές απόψεις: Διαγνωστική, θεραπευτική και επιδημιολογική προσέγγιση διαφόρων παθολογικών καταστάσεων, με δεδομένα υπέρ και κατά παρουσίαζόμενα κατά προτίμηση με τη μορφή αλγορίθμου.

5. Κλινικοπαθολογοανατομικές συζητήσεις (ΚΠΑΣ): Δημοσιεύονται κατόπιν προσκλήσεως από τη Συντακτική Επιτροπή προς τους οργανωτές των τακτικών κλινικοπαθολογοανατομικών συζητήσεων που γίνονται στα μεγάλα νοσοκομεία. Η δημοσίευση γίνεται με τη σύμφωνη γνώμη των ιατρών (κλινικών και εργαστηριακών) που παρουσιάζουν το περιστατικό, του συζητητή και των οργανωτών. Το προς δημοσίευση κείμενο δεν πρέπει να αποτελεί απλή απομαγνητοφώνηση της εκδήλωσης. Ειδικά η συζήτηση πρέπει να υποστηρίζεται και από ανάλογη βιβλιογραφία, σύμφωνα με τις οδηγίες που αναφέρονται στην παράγραφο των βιβλιογραφικών παραπομπών. Η Συντακτική Επιτροπή διατηρεί το δικαίωμα της κρίσης του υποβαλλομένου προς δημοσίευση κειμένου. Στο κείμενο πρέπει να αναφέρεται η κλινική ή το νοσοκομείο που οργανώνει την ΚΠΑΣ, η κλινική που παρουσιάζει το περιστατικό, το όνομα του/των ιατρών που παρουσιάζουν το περιστατικό (το ανώτερο μέχρι δύο ονόματα), το όνομα του συζητητή και τα ονόματα των εργαστηριακών και κλινικών ιατρών που συνέβαλαν στη διάγνωση, με τη σειρά παρουσίαισής εκάστου. Η καταχώρηση και η βιβλιογραφική παραπομπή σε ΚΠΑΣ δεν γίνεται με τα ονόματα των συμμετεχόντων σε αυτή, αλλά με τον αριθμό του τεύχους και το έτος δημοσίευσής αυτής. Για την καλύτερη αναζήτηση της ΚΠΑΣ συνηθίζεται η χρησιμοποίηση ενός μικρής έκτασης τίτλου, π.χ. Ηπατοσπληνομεγαλία και πανκυτταροπενία σε ασθενή με πυρετό. Ιατρική 1996, 70:151-156. Το κείμενο μπορεί να περιλαμβάνει και ερωτήσεις του ακροατηρίου.

6. Επίκαιρα θέματα: Σύντομη περιγραφή των τελευταίων απόψεων σε συγκεκριμένο θέμα.

7. Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις: Γίνονται δεκτά άρθρα (μέχρι 6 συγγραφείς), εφόσον αφορούν σε νέα ή πολύ σπάνια νοσήματα, εφαρμόστηκαν νέα διαγνωστικά κριτήρια και έχει ακολουθηθεί νέα θεραπευτική μεθόδευση με ελεγχόμενο το αποτέλεσμα.

8. Γενικά θέματα, τα οποία σχετίζονται με τις επιστήμες υγείας και δεν εμπίπτουν στις άλλες κατηγορίες άρθρων του περιοδικού. Οι συγγραφείς δεν μπορεί να είναι περισσότεροι των δύο.

9. Εικόνες στην κλινική Ιατρική: Δημοσιεύονται 1-2 φωτογραφίες καλής ποιότητας με συνοδό ερμηνευτικό βραχύ κείμενο και σχόλιο (έως 200 λέξεις). Περιπτώσεων με ιδιαίτερα κλινικό (διαγνωστικό ή θεραπευτικό) ενδιαφέρον. Βραχύς τίτλος, μέχρι τρεις λέξεις κλειδιά και έως τρεις συγγραφείς.

10. Σεμινάρια, στρογγυλά τραπέζια.

11. Βιβλιοπαρουσιάσεις: Αναφέρονται ο τίτλος του βιβλίου, οι συγγραφείς, η χρονολογία και ο τόπος έκδοσης, ο εκδοτικός οίκος και η τιμή πώλησης.

12. Γράμματα προς τη Σύνταξη: Περιέχουν κρίσεις για δημοσιευμένα άρθρα, πρόδρομα αποτελέσματα εργασιών, παρατηρήσεις για ανεπιθύμητες ενέργειες, κρίσεις για το περιοδικό κ.λπ. Δημοσιεύονται ενυπόγραφα.

Προηγούμενη ή ταυτόχρονη δημοσίευση: Τα άρθρα, που υποβάλλονται στην ΙΑΤΡΙΚΗ, θα θεωρούνται για δημοσίευση με την προϋπόθεση ότι τα αποτελέσματα ή το ίδιο κείμενο δεν έχουν δημοσιευθεί και δεν έχουν υποβληθεί για δημοσίευση σε άλλο περιοδικό. Δημοσιεύονται, όμως, τελικά αποτελέσματα εργασιών, που δημοσιεύθηκαν ως πρόδρομες ανακοινώσεις. Ο συγγραφέας πρέπει οπωσδήποτε να αναφέρει στη συνοδευτική επιστολή, αν η εργασία έχει υποβληθεί για δημοσίευση σε άλλο περιοδικό ή αν έχει κατά οποιονδήποτε τρόπο δημοσιευθεί εν μέρει ή στο σύνολο. Στην τελευταία περίπτωση, πρέπει να συνυποβάλλονται αντίγραφα των δημοσιεύσεων αυτών, για να εκτιμηθεί ορθότερα το θέμα της διπλής δημοσίευσης.

Υποβολή εργασιών: Γίνονται δεκτές εργασίες μόνο στην ελληνική γλώσσα. Όλα τα χειρόγραφα συνοδεύονται από επιστολή, που υπογράφεται από τον υπεύθυνο για την αλληλογραφία συγγραφέα. Η συνοδευτική επιστολή πρέπει να περιλαμβάνει δήλωση ότι τα χειρόγραφα έχουν εγκριθεί και από όλους τους υπόλοιπους συγγραφείς, οι οποίοι και συνυπογράφουν την επιστολή και ότι τα πνευματικά δικαιώματα μεταβιβάζονται στο περιοδικό. Σε περίπτωση υποβολής ερευνητικής εργασίας δημοσιευμένης σε περιοδικό του εξωτερικού για αναδημοσίευση, θα τονίζεται ρητά ότι οι συγγραφείς έχουν εξασφαλίσει την έγγραφη άδεια των εχόντων τα πνευματικά δικαιώματα, η οποία και θα επισυνάπτεται. Τα προς δημοσίευση άρθρα υποβάλλονται σε τρία αντίγραφα (συμπεριλαμβανομένων και των εικόνων), ένα πλήρες και δύο χωρίς να αναφέρονται τα ονόματα των συγγραφέων και το νοσοκομείο, η κλινική ή το εργαστήριο προέλευσης των. Για την ταχύτερη διεκπεραίωση της κρίσης συνιστάται επιπροσθέτως, η υποβολή του πλήρους άρθρου και σε ηλεκτρονική μορφή. Όταν η εργασία γίνει αποδεκτή, το τελικό διορθωμένο κείμενο υποβάλλεται σε δύο πλήρη αντίγραφα με όλα τα στοιχεία της εργασίας (ονόματα συγγραφέων και προέλευση) καθώς και σε ηλεκτρονική μορφή. Ό,τι δημοσιεύεται στην ΙΑΤΡΙΚΗ δεν επιτρέπεται να αναδημοσιευθεί χωρίς γραπτή έγκριση του Διευθυντή Σύνταξης στη διεύθυνση: ΙΑΤΡΙΚΗ, Διευθυντή Σύνταξης, Σεβαστοπόλεως 76, 115 26 Αθήνα.

Έκταση άρθρων: Τα άρθρα σύνταξης δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 1000 λέξεις. Οι ανασκοπήσεις δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 6000 λέξεις. Η Σύνταξη διατηρεί το δικαίωμα δημοσίευσης ανασκοπήσεων με μεγαλύτερη έκταση. Οι ερευνητικές εργασίες πρέπει να είναι συντομότερες και γενικά να μην υπερβαίνουν τις 3.000 λέξεις. Οι κλινικές απόψεις δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 1.500 λέξεις, τα επίκαιρα θέματα και οι περιγραφές περιπτώσεων ασθενών τις 1.000 λέξεις και τα γράμματα προς τη Σύνταξη τις 400.

Δομή του κειμένου: Η ΙΑΤΡΙΚΗ έχει αποδεχθεί τις Ομοιόμορφες Απαιτήσεις για τα Βιοϊατρικά Περιοδικά (σύστημα Vancouver) και οι οδηγίες της προς τους συγγραφείς είναι σύμφωνες με τις απαιτήσεις αυτές. Τα κείμενα πρέπει να δακτυλογραφούνται σε διπλό διάστημα σε λευκό χαρτί συνθησισμένων διαστάσεων (ISO A4 210x297 mm), με περιθώρια τουλάχιστον 3,5 cm. Πρέπει να χρησιμοποιούνται ξεχωριστές σελίδες για τον τίτλο, την περίληψη και τις λέξεις-κλειδιά, το κυρίως κείμενο, τις ευχαριστίες, τη βιβλιογραφία, τους πίνακες και τους τίτλους των εικόνων.

Σελίδα τίτλου: Περιλαμβάνει (α) τον τίτλο του άρθρου (μέχρι 12 λέξεις), (β) βραχύ τίτλο (όχι μεγαλύτερο των 50 χαρακτήρων), ονόματα συγγραφέων (στην ονομαστική) και τίτλο, (γ) το νοσοκομείο (ή νοσοκομεία), την κλινική (ή κλινικές), το εργαστήριο (ή εργαστήρια) όπου πραγματοποιήθηκε ή εργασία, (δ) πλήρη ταχυδρομική διεύθυνση και αριθμό τηλεφώνου και FAX του υπεύθυνου για επικοινωνία συγγραφέα. Σε περίπτωση αναδημοσίευσης ερευνητικής εργασίας θα αναγράφεται επιπλέον ο πρωτότυπος τίτλος, το περιοδικό στο οποίο δημοσιεύθηκε καθώς και το έτος, ο τόμος και οι σελίδες του περιοδικού.

Περιλήψη και λέξεις ευρητήριο: Οι περιλήψεις των ανασκοπήσεων και των ερευνητικών εργασιών πρέπει να αποτελούνται το πολύ από 200 λέξεις, ενώ αυτές των επίκαιρων θεμάτων και των περιγραφών περιπτώσεων ασθενών, το πολύ από 150 λέξεις.

η
ΙΑΤΡΙΚΗ
στο
Internet

Για τις ανασκοπήσεις πρέπει να εφαρμόζονται οι περιγραφικές περιλήψεις (descriptive), οι οποίες αναφέρουν συνοπτικά όλα τα κεφάλαια που περιέχει το άρθρο και σημαντικά συμπεράσματα. Οι περιλήψεις των ερευνητικών εργασιών πρέπει να χωρίζονται σε τέσσερις παραγράφους, οι οποίες φέρουν κατά σειρά την ακόλουθη επικεφαλίδα: Σκοπός, Υλικό-Μέθοδος, Αποτελέσματα, Συμπεράσματα. Μετά την περιλήψη παρατίθενται 3-10 λέξεις κλειδιά. Οι λέξεις αυτές πρέπει να αντιστοιχούν στους διεθνείς όρους που χρησιμοποιεί το Index Medicus-MESH Ελλάς, Έκδοση ΕΙΣ, ΙΑΤΡΟΤΕΚ.

Κείμενο: Οι ερευνητικές εργασίες αποτελούνται συνήθως από τα κεφάλαια: Εισαγωγή, Υλικό ή ασθενείς και μέθοδος, Αποτελέσματα, Συζήτηση. Η εισαγωγή περιλαμβάνει τις απαραίτητες βιβλιογραφικές παραπομπές και αναφέρει το λόγο για τον οποίο πραγματοποιήθηκε η εργασία.

Στη μεθοδολογία περιγράφεται το πρωτόκολλο, με βάση το οποίο εξελίχθηκε η έρευνα. Αναφέρονται λεπτομερώς ο τρόπος επιλογής ασθενών ή οποιοδήποτε υλικού, καθώς και η μέθοδος η οποία εφαρμόστηκε, ώστε η ίδια έρευνα να μπορεί να αναπαραχθεί από μελλοντικούς ερευνητές. Στην περίπτωση ερευνών που αφορούν σε ανθρώπους, πρέπει να τονίζεται ότι η έρευνα πραγματοποιήθηκε με βάση τη Διακήρυξη του Ελσίνκι (1975). Οι φαρμακευτικές ουσίες που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη πρέπει να αναφέρονται με την κοινόχρηστη ονομασία τους. Περιγράφεται το υλικό που αξιολογήθηκε κατά τη διάρκεια της μελέτης και το κεφάλαιο ολοκληρώνεται με τα στατιστικά κριτήρια που χρησιμοποιήθηκαν.

Στο επόμενο κεφάλαιο παρουσιάζονται τα αποτελέσματα ολοκληρωμένα, αλλά σύντομα. Όσα αναφέρονται σε πίνακες, δεν επαναλαμβάνονται στο κείμενο.

Στη συζήτηση μπορεί να γίνει σύγκριση με τα αποτελέσματα άλλων ομοειδών εργασιών και περιγράφονται οι προοπτικές που διανοίγονται με τα αποτελέσματα της μελέτης, καθώς και τα τελικά συμπεράσματα. Δεν επαναλαμβάνονται όσα έχουν αναφερθεί στα αποτελέσματα, τα οποία πρέπει να συνδέονται με τους στόχους της μελέτης. Πρέπει να αποφεύγονται αυθαίρετα συμπεράσματα, τα οποία δεν τεκμηριώνονται με τα αποτελέσματα της εργασίας.

Στις ενδιαφέρουσες περιπτώσεις ασθενών προηγείται η εισαγωγή και ακολουθούν η περιγραφή της περιπτώσεως και η συζήτηση. Στα υπόλοιπα είδη άρθρων, το κείμενο διαμορφώνεται ανάλογα με τις απαιτήσεις και τους στόχους του συγγραφέα.

Ευχαριστίες: Απευθύνονται μόνο προς τα άτομα, τα οποία έχουν βοηθήσει ουσιαστικά.

Βιβλιογραφικές παραπομπές: Οι βιβλιογραφικές παραπομπές στο κείμενο αριθμούνται με αύξοντα αριθμό, ανάλογα με τη σειρά που εμφανίζονται. Σε περίπτωση αναφοράς σε ονόματα συγγραφέων στο κείμενο, εφόσον είναι ξένοι, μετά το επώνυμο του πρώτου συγγραφέα ακολουθεί η συντομογραφία et al, ενώ στους Έλληνες συγγραφείς «και συν». Εφόσον οι συγγραφείς είναι δύο, μεταξύ των επωνύμων τοποθετείται η λέξη «και».

Όλες οι βιβλιογραφικές παραπομπές του κείμενου –και μόνον αυτές– πρέπει να υπάρχουν στο βιβλιογραφικό κατάλογο.

Ο αριθμός των βιβλιογραφικών παραπομπών πρέπει να περιορίζεται στον τελείως απαραίτητο. Στις ανασκοπήσεις, οι βιβλιογραφικές παραπομπές δεν πρέπει να είναι περισσότερες από 100. Στα άρθρα επικαιρότητας (επίκαιρα θέματα, άρθρα Σύνταξης) πρέπει να αναφέρονται μέχρι 10 άρθρα ή μονογραφίες, για τα οποία ο συγγραφέας πιστεύει ότι είναι απαραίτητα για την ολοκληρωμένη πληροφόρηση του αναγνώστη για το θέμα. Τα γράμματα προς τη Σύνταξη δεν πρέπει να έχουν περισσότερες από 5 βιβλιογραφικές παραπομπές.

Η σύνταξη του βιβλιογραφικού καταλόγου γίνεται αριθμητικά, με βάση τον αύξοντα αριθμό και τη σειρά των βιβλιογραφικών παραπομπών στο κείμενο. Αναφέρονται τα επώνυμα και τα αρχικά των ονομάτων όλων των συγγραφέων μέχρι 3 (όταν είναι περισσότεροι ακολουθεί η ένδειξη et al), ο τίτλος της εργασίας, η συντομογραφία του τίτλου του περιοδικού, το έτος, ο τόμος, η πρώτη και η τελευταία σελίδα της δημοσίευσης: π.χ. You CH, Lee KY, Chey WY et al. *Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea. Gastroenterology* 1980, 79:311-314.

Σε περίπτωση που δεν αναφέρεται όνομα συγγραφέως, σημειώνεται η λέξη Ανώνυμος (για ελληνική δημοσίευση) ή Anonymous. Π.χ. *Anonymous. Coffee drinking and cancer of the pancreas (Editorial). Br Med J* 1981, 283:628

Παραπομπές οι οποίες αναφέρονται σε εργασίες που δημοσιεύονται σε συμπληρώματα (supplements) εκδόσεων, πρέπει να συνοδεύονται με τον αριθμό του συμπληρώματος, που σημειώνεται σε παρένθεση μετά τον τόμο. π.χ. *Blood* 1996, 54(Suppl 1):26. Οι συντμήσεις των τίτλων των περιοδικών πρέπει να γίνονται με βάση το *Index Medicus*. Δεν τοποθετούνται τελείες στα ακρώνυμα των συγγραφέων και στις συντμήσεις των περιοδικών. Για την καταχώρηση συγγραμμάτων ή μονογραφιών στο βιβλιογραφικό κατάλογο, αναφέρονται στη σειρά τα επώνυμα και τα αρχικά των συγγραφέων, ο τίτλος, ο αριθμός έκδοσης, ο εκδότης, η πόλη έκδοσης, το έτος και οι

σελίδες της αναφοράς. Η αναφορά σε κεφάλαιο βιβλίου πρέπει να γίνεται με τον ακόλουθο τρόπο: Παπαβασιλείου ΙΘ. *Πρωτόζωα. Στο: Παθολογία μικήτες και παράσιτα. ΒΗΤΑ, Αθήνα, 1983:67-113.*

Αν η βιβλιογραφική παραπομπή αποτελεί κεφάλαιο συγγραμματος το οποίο έχει γραφεί από άλλο συγγραφέα, η αναφορά γίνεται ως εξής: Weinstein L, Swartz MN. *Pathogenic properties of invading microorganisms. In: (Στο): Sodeman WA (ed) (ή eds ή Συντ.) Pathologic Physiology. Saunders, Philadelphia, 1987:457-472.*

Μη δημοσιευμένες εργασίες καθώς και «προσωπικές επικοινωνίες» δεν χρησιμοποιούνται ως βιβλιογραφικές παραπομπές. Άρθρα, τα οποία έχουν γίνει δεκτά ως δημοσίευση, μπορούν να περιληφθούν στη βιβλιογραφία. Στην τελευταία περίπτωση, μετά τη συντομογραφία του περιοδικού σημειώνεται η ένδειξη «υπό δημοσίευση».

Η αναφορά της ελληνικής βιβλιογραφίας είναι υποχρεωτική και είναι δυνατό να αναζητηθεί από τη Ελληνική Βάση Ιατρικής Βιβλιογραφίας (ΙΑΤΡΟΤΕΚ), www.iatrotek.org

Αγγλική περιλήψη: Περιλαμβάνει τα ονόματα των συγγραφέων και την ιδιότητά τους, τον τίτλο της εργασίας και το ίδρυμα ή το εργαστήριο από το οποίο προέρχεται η εργασία. Η περιλήψη δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 200 λέξεις, ενώ για τα επίκαιρα θέματα και τις περιγραφές περιπτώσεων ασθενών τις 150 λέξεις. Η δομή, η έκταση, το περιεχόμενο και οι λέξεις κλειδιά της Αγγλικής περιλήψης πρέπει να είναι αντίστοιχα αυτών της Ελληνικής περιλήψης. Η ποιότητα των αγγλικών περιλήψεων πρέπει να είναι αρκετά ικανοποιητική, επειδή αποτελεί σημαντικό κριτήριο αποδοχής του περιοδικού στους διεθνείς καταλόγους βιοιατρικών περιοδικών.

Αρίθμηση κεφαλαίων σε ανασκοπήσεις, επίκαιρα θέματα: Όλα τα κεφάλαια αριθμούνται με αραβικούς αριθμούς: 1, 2, 3 κ.λπ. Τα υποκεφάλαια φέρουν τον αριθμό του αρχικού κεφαλαίου, τελεία και ακολουθεί ο αριθμός του υποκεφαλαίου: 1.1., 1.2. ή 1.1.1., 1.2.1. κ.ο.κ.

Πίνακες: Δακτυλογραφούνται με διπλό διάστημα, σε χωριστή σελίδα. Αριθμούνται με τη σειρά που εμφανίζονται στο κείμενο, με αραβικούς αριθμούς. Πρέπει να φέρουν περιεκτική σύντομη επεξήγηση, ώστε για την κατανόησή τους να μην είναι απαραίτητο να καταφύγει ο αναγνώστης στο κείμενο. Κάθε στήλη φέρει επεξηγηματική σύντομη επικεφαλίδα. Οι επεξηγήσεις των συντομογραφιών, καθώς και οι λοιπές διευκρινίσεις, γίνονται στο τέλος του πίνακα.

Εικόνες: Τα σχήματα, σχεδιασμένα με σινική μελάνη ή σε υπολογιστή και οι φωτογραφίες πρέπει να στέλνονται στο πρωτότυπο, ώστε να είναι κατάλληλα για άμεση φωτογραφική αναπαραγωγή και εκτύπωση. Στο πίσω μέρος τους να γράφονται με μολύβι ο αριθμός της εικόνας, ένα βέλος που να δείχνει το άνω μέρος και οι συγγραφείς. Τοποθετούνται σε φάκελο, ανάμεσα σε δύο σκληρά χαρτόνια, για να μην τσακιστούν στη μεταφορά. Οι τίτλοι των εικόνων πρέπει να αναγράφονται με τον αριθμό που αντιστοιχεί στην εικόνα, σε χωριστό χαρτί. Επεξηγήσεις σχετικές με τις εικόνες μπορούν να αναφερθούν στον τίτλο. Για το μέγεθος των εικόνων, συμβουλευθείτε το σχήμα του περιοδικού. Εφόσον χρησιμοποιούνται φωτογραφίες ασθενών, το πρόσωπο δεν πρέπει να φαίνεται. Στην αντίθετη περίπτωση, επιβάλλεται έγγραφη συγκατάθεση του ασθενούς για τη δημοσίευση της φωτογραφίας. Όλες οι εικόνες αναφέρονται στο κείμενο και αριθμούνται με αραβικούς αριθμούς.

Ονοματολογία και μονάδες μέτρησης: Προκειμένου για την επιλογή των όρων και των ονομάτων (ουσιών, οντοτήτων, οργανισμών, νοσημάτων κ.λπ.), κρίνεται σκόπιμο οι συγγραφείς να συμβουλευθούν το Λεξικό Βιοιατρικής Ορολογίας, MeSH-ΕΛΛΑΣ. Έκδοση ΙΑΤΡΟΤΕΚ, Αθήνα, 1991. Οι συγγραφείς πρέπει να χρησιμοποιούν τους λατινικούς παραδεκτούς τίτλους και τις μονάδες μετρήσεων του SI. Για λεπτομέρειες, βλέπε *ΙΑΤΡΙΚΗ* 1980, 37:139.

Διόρθωση τυπογραφικών δοκιμών: Πραγματοποιείται μία φορά από τους συγγραφείς. Εκτεταμένες μεταβολές δεν γίνονται δεκτές.

Ανάτυπα: Απαγορεύεται η φωτοτυπική αναπαραγωγή των δημοσιευμένων εργασιών. Η προμήθεια από τους συγγραφείς ανατύπων γίνεται αποκλειστικά από την εκδοτική εταιρία ΒΗΤΑ. Οι συγγραφείς επιβαρύνονται με το κόστος τους. Τα ανάτυπα παραγγέλλονται κατά τη διόρθωση των δοκιμών.

Χειρόγραφα εργασιών τα οποία δημοσιεύονται, δεν επιστρέφονται στους συγγραφείς.

Για όλες τις δημοσιευόμενες εργασίες, εκτός των Άρθρων Σύνταξης, οι συγγραφείς θα καταβάλουν το ποσό των 50,00 ευρώ (για κάθε εργασία), για την κάλυψη των εξόδων διεκπεραίωσης και τεκμηρίωσης αυτών στις Ιατρικές Βάσεις Δεδομένων. Το ποσό θα καταβάλλεται με την υποβολή του τελικού εγκεκριμένου και διορθωμένου κείμενου στην ΕΙΣ.

The medical journal IATRIKI, edited by the Society for Medical Studies, aims at the continuous education of doctors. To this purpose it is looking to promote scientific papers dealing with pathogenesis, diagnosis and treatment by publishing the following sections:

1. Editorials: Brief review articles on current and/or ambiguous topics, written after invitation of the Editorial Board. When expressing views of the Editorial Board, they are anonymous. Three key-words should be listed.

2. Reviews: Detailed surveys of medical subjects with the emphasis on current points of view, written by no more than three authors.

3. Original papers: Reports on clinical trials or experimental work and epidemiological prospective or retrospective research, based on a research protocol described in detail in the methodology section. The results of the study should not have been previously published (except in abstract form). IATRIKI is a general medical journal. Therefore, the editorial board has the right to reject papers with very limited general interest, suitable only to specialized medical journals. Clinical and epidemiological studies with particular interest to Greek healthcare workers will be given priority. Quite exceptionally original papers published in distinguished foreign journals by Greek doctors especially when their results are relevant for the Greek medical community can be republished in IATRIKI after been approved by the Editorial Board. These papers must be translated by the authors, who also have to obtain written permission by the copyright owners.

4. Clinical points of view: A diagnostic, therapeutic or epidemiological approach to several pathologic conditions; the data for and against should be in algorithmic form.

5. Clinicopathological conferences (CPC): They are published after invitation of the Editorial Board to the organizers of the fixed CPCs that take place in the big hospitals. The doctors presenting the case (both clinicians and laboratory), the discussant and the organizers must all agree to the publication. The text submitted should not be a mere transcription of a tape recording. In particular, the discussion should be supported by references, according to the respective guidelines. The Editorial Board retains the right to submit the text to peer review. The name of the clinic or hospital that organizes the CPC, the name of the department that presents the case, the name(s) of the doctor(s) that present the case (up to two names), the name of the discussant and the names of the clinicians or laboratory doctors that contributed to the diagnosis must be cited in order of presentation. The indexing and reference of the CPC is done by issue number of the journal and year of publication. Names are not cited. To help more efficient search of a CPC, a brief title should be used, e.g. Hepatosplenomegaly and pancytopenia in a patient with fever. *IATRIKI 1996, 70:151-156*. The text may also contain questions made by the audience.

6. Annotations: Brief reviews of the most recent concepts of a particular subject.

7. Case reports: Reports on new or very rare diseases, new diagnostic criteria or new therapeutic methods with proven results. Up to six authors may sign the paper.

8. General articles, related to the life sciences, but not relevant to any of the other categories. They should also be signed by up to two authors.

9. Images in clinical practice: 1-2 photographs of good quality accompanied by a brief explanatory text (150 words) of cases with a special clinical (diagnostic or therapeutic) interest. They should have a brief title and be signed by up to three authors. Three key-words should be listed.

10. Seminars, round tables.

11. Book presentation: They should refer to the title of the book, the authors' name(s), the number of pages, the name of the publisher, the date and the place of publication and the price.

12. Correspondence: Letters containing comments on papers published in the journal, preliminary results, remarks about untoward effects of drugs, judgements concerning the journal etc. They must be signed.

Previous or duplicate publication: Papers submitted to IATRIKI are judged for publication on the condition that the results or the paper itself have not been previously published or submitted for publication in another journal. An exception to this rule is the final research results that have been published in preliminary or abstract form. If the paper has been submitted to another journal or if it has been already published in any form, in part or in all, the author(s) must mention this fact in the cover letter. In the last case, the author(s) must also submit copies of these previous publications to the editors to judge if the conditions for publication are met.

Submission of papers: All papers in order to be accepted must be in Greek. All manuscripts must be accompanied by a letter, signed by the author responsible for correspondence. This cover letter must include a statement

indicating that the manuscript has been approved by all authors signing it. And that copyright is transferred to the journal. In case of submission of an original paper been already published in a foreign journal, it must be clearly stated that the authors have obtained the written permission of the copyright owners, a copy of which must be attached.

All papers published in IATRIKI are owned by the journal and are not allowed to be republished without the written consent of the Executive Editor. All papers are submitted in three copies (including figures, tables, graphs, icons etc.), one in full form and two without any identification of authors or centres in which they work, and electronically in diskette or CD.

The final revised text will be resubmitted in two full copies and electronically in a 3/4 diskette in ASCII form in the following address: IATRIKI, the Executive Editor, 76 Sevastoupoleos str, 115 26 Athens, Greece.

Length of the articles: Review articles must not exceed 6,000 words. However, the Editorial Board may allow the publication of longer reviews upon judgement. Original papers should be shorter, generally not exceeding 3,000 words. Clinical points of view must not exceed 1,500 words, current issues editorials, case reports 1000 words and letters to the Editor 400 words.

Assembling a manuscript: IATRIKI has agreed to conform to the Uniform Requirements for Manuscripts submitted to Biomedical Journals (Vancouver System) and its guidelines for authors are in accordance to the above requirements.

Papers must be typed double-space in white paper of the usual dimensions (ISO A4 210x297 mm), with margins of at least 3.5 cm. A separate page must be used for the title, the abstract and keywords, the main text, the acknowledgements, the references, the tables, the figures and the figure legends. All pages must be numbered starting with the title page.

Title page: It contains (a) the title of the article, which must be brief (up to 12 words), (b) running title up to 50 characters, (c) name and position of the author(s), (d) institutional affiliation of each author, (e) name, address, telephone number, fax number of the author responsible for correspondence, (f) sources of financial or other support, (g) names(s) of person(s) eventually disapproving the paper.

Abstract and key words: Abstracts are limited to 200 words with the exception of current issues and case reports whose length is limited to 150 words. The abstracts of the reviews must be descriptive, mentioning all chapters contained and the main conclusions in the form of a table of contents with a short analysis. Abstracts for the original papers, should be structured into four paragraphs, under the following captions: Aim, Material or Patients and Methods, Results, Conclusions. In the same page, 3-10 key-words should be listed, chosen from the *MeSH* terms of *Index Medicus*.

Text: Original papers usually contain the following chapters: Introduction, Material or Patients and Methods, Results, Discussion. The introduction contains the background and the necessary references and cites the objective of the study.

The study protocol must be thoroughly described in the methodology section. Details such as the mode of patient or material selection, as well as the methodology applied must be fully disclosed in order that the research may be reproduced by future investigators. In the case of research related to human beings it must be stated that the research was performed according to the principles of the Declaration of Helsinki (1975). The pharmaceutical substances used must be mentioned by their generic names. In the same chapter the data evaluated must be described and the chapter should be completed by an analysis of the statistical criteria used.

In the next chapter the results should be presented fully but briefly. Results shown in tables should not be repeated in the text.

In the Discussion, the perspectives opened up by the results of the study as well as the final conclusions are discussed. The results must not be repeated in this section.

A comparison with the results of other similar studies may be done. The results may also be related to the objectives of the study but it is advisable to avoid arbitrary conclusions, not emerging from the results themselves.

The
journal
on the
Internet

Acknowledgements: They are addressed only to persons who have contributed substantially.

The text of the other types of articles is structured according to the author's aims and needs. In the case reports, an introduction precedes the description of the case and the discussion.

References: They are numbered in the order in which they are first cited in the text. If author names are cited in the text, first author's surname is followed by et al. If there are only two authors, place an "and" between the two surnames.

All references cited in the text –and those only– must be shown in the reference section.

The number of references must be limited to those absolutely necessary. Reviews must have no more than 100 references, current issues and editorials up to 10 articles or monographs considered by the author to be necessary for complete information on the subject, and letters to the Editor up to 5 references. The reference section is organized numerically based on the consecutive numbers and order of references in the text. Cite the surnames and initials of all authors up to three (if more, add et al after the third), the title of the article, the abbreviation of journal title, the year, volume, first and last page of the publication; e.g. *You CH, Lee KY, Chey WY et al. Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea. Gastroenterology 1980, 79:311–314.* In case that no author name is given, cite Anonymous; e.g. Anonymous. *Coffee drinking and cancer of the pancreas (Editorial). Br Med J 1981, 283:628.* References of papers published in supplements, must also note the number of supplement in parenthesis after the volume, e.g. *Blood 1996, 54(Suppl 1):26.* The abbreviations of journal titles must be compatible to Index Medicus. No full stops are placed after author acronyms and journal abbreviations. For books or monographs, list the surnames and initials of the authors, the title, and the number of edition, the editor, and the town of edition, the year and the pages cited. For chapter in a book, the reference must be written as follows: *Papavasiliou ITh. Protozoa. In: Pathogen fungi and parasites. BETA, Athens, 1983:67–113.*

If the reference consists of chapter in a book written by another author, it must be written as follows: *Weinstein I, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. In: Seodeman WA (ed, or eds) Pathologic Physiology. Saunders, Philadelphia, 1987:457–472.*

Unpublished material as well as personal communications should not be used as references, whereas articles accepted for publication but not yet published may be included. In this last case after the journal title abbreviation there should be an indication "to be published". Citation of Greek references

is mandatory. Greek literature can be sought at the Data Base of the Greek Medical Literature (IATROTEK), www.iatrotek.org.

Abstract in English: It must include the title, the names of the authors and the institutional affiliation of each author. Otherwise it has to be constructed in the same way as the Greek one. It is important that the quality of the English abstract must be excellent, because it is a major criterion for the acceptance of the journal in the international lists of Biomedical journals.

Chapter numbering in reviews and current issues: All chapters must be numbered with Arabic numbers 1, 2, 3 etc. Subchapters should have the number of the initial chapter, point and the number of the subchapter, e.g. 1.1., 1.2. or 1.1.1., 1.2.1. etc.

Tables: They are typed double-space, in a separate page. They are numbered by the order they appear in the text, with Arabic numbers. They should have a brief, comprehensive explanation so that the reader need not turn to the text. Each column must have a brief explanatory heading. Explanations of the abbreviations should be made at the bottom of the table.

Figures: The figures professionally drawn in china ink or prepared using a computer and high resolution printer and the photographs, must be the original ones, to facilitate immediate photographic reproduction and printing. Indicate by pencil on the back the number of the figure, its top (with an arrow) and running title of paper. They must be placed in an envelope between two sheets of cardboard to prevent wrinkling. Legends for figures must be written in a separate page and have the number of the corresponding figure. Explanations concerning the figures may be cited in the legend. Consult the format of the journal for the size of the figures. If photographs of patients are used, make sure that their face is not shown. In the opposite case, a written consent of the patient allowing the photograph to be published should accompany the figure. All figures must be mentioned in the text and be numbered with Arabic numbers.

Terms and units of measurement: The authors must use the universally accepted terms and the SI units of measurement. For details see IATRIKI 1980, 37:139. For the choice of terms and names (of substances, entities, organizations, diseases etc.) please consult the MeSH of Index Medicus.

Review of proofs: It is done once by the authors. Major alterations are not accepted.

Reprints: Photocopy reproduction of published papers is not allowed. Authors can order reprints directly to the publishing company BETA medical arts, at the time of the proof's review and they are charged for their cost.

The manuscripts of the published papers are not returned to the authors.