Δελτίο
Α' Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών

2020

ΤΟΜΟΣ 70,
ΤΕΥΧΟΣ 3,
ΙΟΥΛΙΟΣ,
ΑΥΓΟΥΣΤΟΣ,
ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ

ISSN: 1792 - 0256

53η Παιδιατρική Θεραπευτική Ενημέρωση / Τεύχος 3
[25-26 Απριλίου 2020]

SARS-CoV-2

ΜΕΙΝΟΥΜΕ ΑΣΦΑΛΕΙΣ 12-13 Σεπτεμβρίου 2020

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΥΝΕΔΡΙΟΥ 3
ΧΑΙΡΕΤΙΣΜΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑΣ Χ. ΚΑΝΑΚΑ - GANTENBEIN 7
ΕΠΙΚΑΙΡΑ ΘΕΜΑΤΑ 8

Annals
of Clinical Pediatrics of the University of Athens

SCIENTIFIC PROGRAM 3
PROFESSOR'S C. KANAKA - GANTENBEIN INTRODUCTION 7
SPECIFIC TOPICS 8

2020
ΤΟΜΟΣ 70,
ΤΕΥΧΟΣ 3,
ΙΟΥΛΙΟΣ,
ΑΥΓΟΥΣΤΟΣ,
ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ

Δελτίο
Α' Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών

ΤΡΙΜΗΝΙΑΙΟ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ ΜΕ ΕΘΝΙΚΗ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΗ
ΦΕΚ 19/16-1-1985, ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΠΑΙΔΩΝ «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ»

ΙΔΙΟΚΤΗΤΗΣ

Α' ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ - ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΠΑΙΔΩΝ «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ»

PUBLISHED BY:

ZITA MEDICAL MANAGEMENT

ZITA MEDICAL MANAGEMENT S.A.
Ομήρου 29, Πέτα Σαρωνικού
+30 22994 40962,
E - mail: g.kouloumpis@zitamanagement .com

ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ ΣΥΝΤΑΞΗΣ Χριστίνα Κανακά – Gantenbein

ΕΠΙΤΙΜΟΣ ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ Γεώργιος Π. Χρούσος

ΑΝ. ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ ΣΥΝΤΑΞΗΣ Μαρία Θεοδωρίδου

ΕΠΙΤΙΜΗ ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Χρήστος Καττάμης
Ελευθερία Ρώμα
Βασιλική Συριοπούλου
Χρύσα Τζουμάκα-Μπακούλα

ΜΕΛΗ ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

Ευαγγελία Χαρμανδάρη
Αντώνης Καττάμης
Σουλτάνα Σιαχανίδου
Βασιλική Σπούλου
Αθανάσιος Μίχος
Αθανάσιος Καδίτης
Μαρία-Ροζέ Πονς Ροντριγκεθ
Δέσποινα Μπριάνα
Παναγιώτα Περβανίδου
Μαρία Μοσχόβη
Φλώρα Μπακοπούλου
Εμμανουήλ Ζουμάκης
Χρήστος Γιαπιτζάκης
Αδαμαντία Μαλλιαρού
Ειρήνη Ορφανού
Αθανασία Λουρίδα
Αλεξάνδρα Παπαδοπούλου
Ευαγγελία Λυκοπούλου
Θεώνη Πετροπούλου
Αικατερίνη Σαλαβούρα
Αντίνα Σάντου
Άννα Σκιαθίτου
Ευανθία Μπότσα
Ελισάβετ Γεωργιάδου

ΔΙΕΘΝΗΣ ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΤΟΥ «ΔΕΛΤΙΟΥ Α' ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΠΑΝ. ΑΘΗΝΩΝ»

1. Stylianos Antonarakis (Γενεύη, Ελβετία)
2. Alexis Arzimanoglou (Λυόν, Γαλλία)
3. Peter Bader (Φρανκφούρτη, Μέιν, Γερμανία)
4. Tadej Battelino (Λουμπλιάνα, Σλοβενία)
5. Margherita Bonamico (Ρώμη, Ιταλία)
6. Athos Busvaros (Βοστώνη, Μασαχουσσέτη, ΗΠΑ)
7. Claudia Chiriboga (Νέα Υόρκη, ΗΠΑ)
8. George Coukos (Φιλαδέλφεια, ΗΠΑ)
9. Basil Daras (Βοστώνη, ΗΠΑ)
10. Raif Geha (Βοστώνη, ΗΠΑ)
11. Donald Greydanus (Μίτσιγκαν, ΗΠΑ)
12. Stella Kourembanas (Ανόβερο, Γερμανία)
13. Olga Kordonouri (Ανόβερο, Γερμανία)
14. Hugo Lagercrantz (Στοκχόλμη, Σουηδία)
15. Maria New (Νέα Υόρκη, ΗΠΑ)
16. Constantine Stratakis (Βηθεσδά, ΗΠΑ)
17. Charalambos Pothoulakis (Λος Άντζελες, ΗΠΑ)
18. Manuel Roig (Βαρκελώνη, Ισπανία)
19. Dimitrios Spentzos (Βοστώνη, ΗΠΑ)
20. Thomas Walsh (Βηθεσδά, ΗΠΑ)
21. Michael Wessels (Βοστώνη, ΗΠΑ)
22. Theoklis Zaoutis (Φιλαδέλφεια, ΗΠΑ)
23. Stergios Zacharoulis (Σάτον, Ηνωμένο Βασίλειο)
24. Mary Zupanc (Γουϊσκόνσιν, ΗΠΑ)

ΙΔΡΥΤΗΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΧΩΡΕΜΗΣ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΕΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Κ. Χωρέμης (1954 - 1965)
Ν. Ματσανιώτης (1966 - 1993)
Χ. Καττάμης (1994-1998)
Α. Μεταξωτού (1999 - 2000)
Γ. Χρούσος (2001-2018)
Χ. Κανακά - Gantenbein (2019-)

Εικόνα εξωφύλλου: *Αρχαίο ελληνικό άγαλμα με τίτλο «Statue of a Child», 200 - 300 μ.Χ., ύψος 33,02 cm, έκθεμα στο μουσείο «Los Angeles County Museum of Art»*

Οι εργασίες που υποβάλλονται προς κρίση για δημοσίευση να αποστέλλονται στην ηλεκτρονική διεύθυνση annalsofclinicalpediatrics@gmail.com

ΕΤΗΣΙΑ ΣΥΝΔΡΟΜΗ: ΓΙΑΤΡΟΙ 30€ , ΦΟΙΤΗΤΕΣ 20€, ΓΙΑ ΤΗΝ ΚΥΠΡΟ 30€

Παρακαλούνται οι κ.κ. συνδρομητές να στέλνουν τη συνδρομή τους στη Διευθύντρια-Καθηγήτρια Χριστίνα Κανακά-Gantenbein - Α Π.Κ.Π.Α. - Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία», Γουδή, 11527 Αθήνα, τηλ. 210-7473121

2020
ΤΟΜΟΣ 70,
ΤΕΥΧΟΣ 3,
JULY,
AUGUST,
SEPTEMBER

Annals of Clinical Pediatrics of the University of Athens

THREEMONTHLY NATIONAL CERTIFIED SCIENTIFIC JOURNAL
GREEK OFFICIAL JOURNAL 19/16 - 1 - 1985, "AGHIA SOFIA" CHILDREN'S HOSPITAL

OWNER

FIRST DEPARTMENT OF PAEDIATRICS, ATHENS UNIVERSITY - «AGHIA SOPHIA» CHILDREN'S HOSPITAL, ATHENS, GREECE

PUBLISHED BY:

ZITA MEDICAL MANAGEMENT

ZITA MEDICAL MANAGEMENT S.A.
Omirou 29, Peta Saronikou
+30 22994 40962,
E - mail: g.kouloumpis@zitamanagement .com

EDITOR-IN-CHIEF Christina Kanaka–Gantenbein

HONORARY EDITOR-IN-CHIEF George P. Chrousos

ASSOCIATE CHIEF EDITOR Maria Theodoridou

HONORARY EDITORS

Christos Kattamis
Eleftheria Roma
Vasiliki Syriopoulou
Chrysa Tzoumaka-Bakoula

EDITORIAL BORD

Evagelia Charmandari
Antonis Kattamis
Sultana Siahanidou
Vasiliki Spoulou
Athanasios Michos
Athanasios Kaditis
Maria-Roze Pons Rodrigeth
Despina Briana
Panagiota Pervanidou
Maria Moschovi
Flora Bacopoulou
Emmanouil Zoumakis
Christos Yapijakis
Adamandia Malliarou
Eirini Orfanou
Athanasia Lourida
Alexandra Papadopoulou
Evagelia Lykopoulou
Theoni Petropoulou
Catherine Salavoura
Antina Sandou
Anna Skiathitou
Evanthia Botsa
Elisavet Georgiadou

INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD FOR "ANNALES OF CLINICAL PAEDIATRICS"

1. Stylianos Antonarakis (Geneva, Switzerland)
2. Alexis Arzimanoglou (Lyon, France)
3. Peter Bader (Frankfurt, Main, Germany)
4. Tadej Battelino (Ljubljana, Slovenia)
5. Margherita Bonamico (Rome, Italy)
6. Athos Busvaros (Boston, Massachusetst, USA)
7. Claudia Chiriboga (New York, USA)
8. George Coukos (Philadelphia, USA)
9. Basil Daras (Boston, USA)
10. Raif Geha (Boston, USA)
11. Donald Greydanus (Michigan, USA)
12. Stella Kourembanas (Hannover, Germany)
13. Olga Kordonouri (Hannover, Germany)
14. Hugo Lagercrantz (Stocholm, Sweden)
15. Maria New (New York, USA)
16. Constantine Stratakis (Bethesda, USA)
17. Charalambos Pothoulakis (Los Angeles, USA)
18. Manuel Roig (Barcelona, Spain)
19. Dimitrios Spentzos (Boston, USA)
20. Thomas Walsh (Bethesda, USA)
21. Michael Wessels (Boston, USA)
22. Theoklis Zaoutis (Philadelphia, USA)
23. Stergios Zacharoulis (Sutton, United Kingdom)
24. Mary Zupanc (Wisconsin, USA)

FOUNDER KONSTANTINOS CHOREMIS

EDITORIAL DIRECTORS

K. Choremis (1954 – 1965)
N. Matsaniotis (1966 - 1993)
Ch. Kattamis (1994 – 1998)
A. Metaxotou (1999 – 2000)
G. Chrousos (2001 – 2018)
C. Kanaka – Gantenbein (2019 -)

Cover image: *Greek ancient statue with title «Statue of a Child», Eastern Mediterranean, 200 - 300 A.D., Height 13 in. (33.02 cm), current location in the Los Angeles County Museum of Art*

Manuscripts for publication should be submitted to the e-mail address: annalsofclinicalpediatrics@gmail.com

ANNUAL SUBSCRIPTION: DOCTORS 30€ , STUDENTS 20€ , FOR CYPRUS 30€

The subscribers are requested to send their subscription to Professor Christina Kanaka-Gantenbein, Chairwoman, First Department of Paediatrics, University of Athens - «Aghia Sophia» Children's Hospital, Goudi, 115 27 Athens, Greece, Tel. +30 210-7473121

Οδηγίες προς τους συγγραφείς

Το ΔΕΛΤΙΟ Α' ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ εκδίδεται από την ομώνυμη κλινική και έχει ως στόχο την ενημέρωση και επιμόρφωση των παιδιάτρων, καθώς και την αποτύπωση του κλινικού και ερευνητικού έργου που επιτελείται στην κλινική ή σε άλλα κέντρα που ασχολούνται με την υγεία του παιδιού.

Για τον σκοπό αυτό δημοσιεύει:

1) **Άρθρα σύνταξης.** Σύντομα ανασκοπικά ή ενημερωτικά άρθρα σχετικά με επίκαιρα θέματα, νέες εξελίξεις και σχόλια για εργασίες δημοσιευόμενες στον ελληνικό Τύπο.
2) **Πρωτότυπες ερευνητικές εργασίες ή κλινικοεργαστηριακές μελέτες.** Έχουν ελληνική και αγγλική περίληψη και την απολύτως απαραίτητη βιβλιογραφία.
3) **Ανασκοπήσεις.** Ολοκληρωμένες αναλύσεις παιδιατρικών θεμάτων. Γράφονται από το πολύ δύο συγγραφείς, δεν ξεπερνούν τις 15 - 25 δακτυλογραφημένες σελίδες, έχουν ελληνική και αγγλική περίληψη και οι βιβλιογραφικές παραπομπές δεν ξεπερνούν τις 70.
4) **Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις.** Αναφέρονται σε νέα ή σπάνια νοσήματα των οποίων η καταγραφή προσφέρει νέες πληροφορίες και γνώσεις. Έχουν ελληνική και αγγλική περίληψη, την απολύτως απαραίτητη βιβλιογραφία και υπογράφονται από το πολύ πέντε συγγραφείς.
5) **Γενικά θέματα** που έχουν σχέση με την υγεία του παιδιού και της οικογένειας, όπως και θέματα πρακτικής εκπαίδευσης και οργάνωσης υπηρεσιών.
6) **Επίκαιρα θέματα.** Σύντομη περιγραφή, ενημέρωση νέων απόψεων και τάσεων σε συγκεκριμένα θέματα, με βιβλιογραφία.

Οι υποβαλλόμενες εργασίες πρέπει να συνοδεύονται από επιστολή στην οποία όλοι οι συγγραφείς δηλώνουν ότι: α) συμφωνούν με τις παρούσες «οδηγίες προς τους συγγραφείς», β) συμφωνούν να υποβάλλουν το άρθρο αυτό στο Δελτίο Παιδιατρικής, γ) όλοι οι συγγραφείς συμμετείχαν σε όλες τις φάσεις της εργασίας αυτής κατά τρόπο ουσιαστικό, δ) το άρθρο δεν δημοσιεύτηκε, ούτε θα δημοσιευτεί εν όλω ή εν μέρει σε άλλο έντυπο, μέχρι να ολοκληρωθεί η κρίση του στο Δελτίο Παιδιατρικής, ε) δεν υπάρχει σύγκρουση συμφερόντων μεταξύ των συγγραφέων ή μεταξύ αυτών και άλλων ιδρυμάτων ή ινστιτούτων, στ) όλες οι κλινικές έρευνες θα πρέπει να συνοδεύονται από γραπτή δήλωση των συγγραφέων ότι δόθηκε πληροφορημένη συναίνεση των μετεχόντων, όπως επιβάλλεται από τη διακήρυξη του Ελσίνκι του 1975, με την αναθεώρηση του 2000, καθώς και ότι η επιτροπή αρμόδια για θέματα Ιατρικής Ηθικής του Ιδρύματος όπου τελέστηκε η εργασία έλεγξε και ενέκρινε το σχετικό πρωτόκολλο εργασίας, ζ) για πειράματα σε ζώα πρέπει να αναφέρεται η λήψη σχετικής άδειας από τις αρμόδιες υπηρεσίες του νοσοκομείου, ιδρύματος ή άλλης αρμόδιας Αρχής και ότι τηρήθηκαν οι αρχές της φροντίδας των ζώων.

ΣΥΝΤΑΞΗ ΤΩΝ ΚΕΙΜΕΝΩΝ

Το Δελτίο Α' Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών δέχεται προς δημοσίευση κείμενα ή άρθρα τα οποία συμμορφώνονται προς τις απαιτήσεις της International Committee of Medical Editors (ICMJE) για τα κείμενα ή άρθρα που υποβάλλονται για δημοσίευση σε βιοϊατρικά περιοδικά (Uniform Requirements for Manuscripts -URM - Submitted to Biomedical Journals), με την αναθεώρηση του Νοεμβρίου του 2003 (www. icmje.org). Το κείμενο δακτυλογραφείται με διπλό διάστημα και περιθώριο 2,5 εκατ. στις δύο πλευρές. Περιλαμβάνει: Σελίδα τίτλου, περίληψη στα ελληνικά και αγγλικά, λέξεις ευρετηριασμού, κείμενο, ευχαριστίες/αναφορές σε επιδοτήσεις - χορηγίες, βιβλιογραφία, πίνακες και εικόνες με τους αντίστοιχους υπότιτλους. Καθένα από τα ανωτέρω αρχίζει σε χωριστή σελίδα και οι σελίδες αριθμούνται διαδοχικά αρχίζοντας από τη σελίδα του τίτλου.

α) Σελίδα τίτλου

Περιλαμβάνει: Τον τίτλο του άρθρου, μέχρι 14 λέξεις, όνομα και επώνυμο των συγγραφέων, το επιστημονικό κέντρο από όπου προέρχεται η εργασία ή, ελλείψει συνεργασίας με συγκεκριμένα κέντρα, την ιδιότητα των συγγραφέων και τον τόπο διαμονής τους, διεύθυνση και τηλέφωνο του συγγραφέα με τον οποίο γίνεται η αλληλογραφία.

β) Περιλήψεις

Όλες οι εργασίες πρέπει να έχουν ελληνική και αγγλική περίληψη. Η περίληψη στα ελληνικά δεν πρέπει να ξεπερνά τις 250 λέξεις. Ανακεφαλαιώνει τους στόχους της εργασίας, τη μεθοδολογία, τα κυριότερα αποτελέσματα και τα συμπεράσματα της μελέτης. Στην περίληψη στα αγγλικά γράφονται ο τίτλος του κειμένου και τα ονόματα των συγγραφέων και αποδίδεται το περιεχόμενο της ελληνικής περίληψης. Η αγγλική περίληψη ακολουθεί το τέλος της ελληνικής περίληψης. Κάτω από την ελληνική και αγγλική περίληψη σημειώνονται τρεις έως πέντε λέξεις - κλειδιά (key words) που θα χρησιμοποιηθούν για το θεματικό ευρετήριο.

γ) Κείμενο

Οι πρωτότυπες εργασίες αποτελούνται από την εισαγωγή, το υλικό, η μεθοδολογία, τα αποτελέσματα και τη συζήτηση. Η εισαγωγή θα πρέπει να περιγράφει τον σκοπό της μελέτης και τη σχέση με προηγούμενα δημοσιευμένες μελέτες στον κλάδο. Το υλικό και η μεθοδολογία θα πρέπει να είναι

συνοπτικά αλλά αρκετά λεπτομερή ούτως ώστε να μπορούν να επαναληφθούν από άλλους ερευνητές. Η μεθοδολογία που χρησιμοποιήθηκε για τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων θα πρέπει επίσης να περιγράφεται. Τα αποτελέσματα θα πρέπει να περιλαμβάνουν τόσο τα θετικά όσο και τα ενδεχομένως αρνητικά ευρήματα της μελέτης, υποστηριζόμενα, όποτε απαιτείται, από πίνακες ή διαγράμματα. Η συζήτηση θα πρέπει να μεταφράζει τα αποτελέσματα της μελέτης, με έμφαση στη σχέση τους με την αρχική υπόθεση και τις προηγούμενες αντίστοιχες μελέτες. Οι συντομογραφίες επιτρέπονται με την προϋπόθεση ότι επαναλαμβάνονται με συνέπεια μετά τον αρχικό ορισμό, τόσο στο κυρίως κείμενο όσο και στην περίληψη. Όπου γίνεται αναφορά σε τιμές εργαστηριακών εξετάσεων, αυτές θα πρέπει να εκφράζονται στο Διεθνές Σύστημα Μονάδων (SI Units) και στο μετρικό (Conventional - Συμβατικό) Σύστημα μέσα σε παρένθεση. Πίνακες μετατροπής περιλαμβάνονται στις διευθύνσεις: http://www.icmje.org και http://www.icmje.org/icmje.pdf.

δ) Ευχαριστίες

Απευθύνονται προς όσους έχουν ουσιαστικά συμβάλλει στη διεξαγωγή της μελέτης.

ε) Βιβλιογραφικές παραπομπές

Οι βιβλιογραφικές παραπομπές αναφέρονται στο κείμενο με αραβικούς αριθμούς, κατ' αύξοντα αριθμό με τη σειρά που εμφανίζονται. Στη βιβλιογραφία αναγράφονται οι παραπομπές με τη σειρά και αρίθμηση που εμφανίζονται στο κείμενο. Ακολουθούνται οι απαιτήσεις της International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) για τα χειρόγραφα που υποβάλλονται για δημοσίευση σε βιο-ιατρικά περιοδικά (Uniform Requirements for Manuscripts - URM - Submitted to Biomedical Journals) -πρώην σύστημα Vancouver.

Παραδείγματα βιβλιογραφικών παραπομπών:

I. Περιοδικά

Αν οι συγγραφείς είναι έως 6 αναγράφονται όλοι, αν είναι επτά ή περισσότεροι αναγράφονται οι πρώτοι έξι και προστίθεται et al. (ή και συν.). Το όνομα του περιοδικού αναγράφεται συντετμημένο, χωρίς να βάλουμε σημεία στίξεως στο κάθε συνθετικό (π.χ. J Pediatr 2003 ή N Engl J Med 2005). Η σύντμηση των περιοδικών γίνεται με βάση το πώς είναι επίσημα καταχωρημένο το περιοδικό στο Pubmed και όχι αυθαίρετα.

• Τακτική έκδοση περιοδικού:

Kawabata T, Ogino T, Awai M. Protective effects of glutathione against lipid peroxidation in chronically iron loaded mice. Biochim Biophys Acta 1988;1004:89 - 94.

□ Συμπληρωματικό τεύχος περιοδικού:

Llach F. Para - thyroidectomy in chronic renal failure: Indications, surgical approach and the use of calcitriol. Kidney Int 1990;38(29 suppl):S62 - S68.

□ Χωρίς συγγραφέα:

Coffee drinking and cancer of the pancreas (editorial). BMJ 1981;283:628.

□ Προσδιορισμός τύπου άρθρου:

Schreiner GF, Lange L. Ethanol modulation of macrophage influx in glomerulomephritis (abstract). Am Soc Nephrol 1991;2:562. Spargo PM, Manners JM. DDAVP and open heart surgery (letter). Anaesthesia 1989;44:363 - 364.

II. Βιβλία

□ Κεφάλαιο σε βιβλίο:

Schuster V. Renal clearance. In: Seldin DW, Giebich G, editors. The kidney: physiology and pathophysiolody. 2nd ed. New York: Raven Press; 1992. p. 943 - 978.

□ Σύγγραμμα ή μονογραφία:

Gorlin RJ, Cohen MM, Levin LS. Syndromes of the head and neck. 3rd ed. New York: Oxford University Press. 1990.

□ Δημοσίευση σε τόμο πρακτικών:

Bauer AW. The two definitions of bacterial resistance. In: Smith AJ, Rogers CA, editors. Proceedings of the Third International Congress of Chemotherapy; 1962 May 29 - 31; New York: International Society of Chemotherapy; 1963. p. 484 - 500.

□ Διδακτορική διατριβή:

Vourssef NM. School adjustment of children with congenital heart disease (dissertation). Pittsburg (PA) Univ of Pittsburg, 1998.

III. Ηλεκτρονικές πηγές

□ Έγγραφο από ιστοσελίδα:

Royal College of General Practitioners. The primary health care team. RCGP website 2003 [cited 2004 Sep 22]; Available from: URL: http://www.rcgp.org.uk/ information/publications/information/PDFInfo/21_ OCT_03.pdf

□ Έγγραφο σε ηλεκτρονική μορφή:

Drasin, Todd, Dutson, Erik and Gracia, Carlos. Use of a robotic system as surgical first assistant in advanced laparoscopic surgery. Journal of the American College of Surgeons, 199(3) [online]. Available from: http:// www.sciencedirect.com/science/article/B6T91 - 4D4JGYH - 3/2/325a8fdeacbe909ee940a8f4c429104b [accessed 2004 Sep 22].

στ) Πίνακες και εικόνες

Οι πίνακες να έχουν διπλό διάστημα στοίχησης και να αριθμούνται με αραβικούς αριθμούς με τη σειρά που εμφανίζονται στο κείμενο. Περιλαμβάνουν βραχύ τίτλο, καθώς και επεξήγηση όλων των συντμήσεων στο κάτω μέρος (π.χ., αρτηριακή πίεση και όχι ΑΠ). Να αποφεύγονται οι κάθετες γραμμές. Τα σχήματα, τα διαγράμματα, οι φωτογραφίες, οι χάρτες κι οποιοδήποτε άλλο απεικονιστικό υλικό χαρακτηρίζονται ως εικόνες. Θα πρέπει να είναι αρίστης ποιότητας, με μορφή φωτογραφιών ή και πρωτοτύπων. Στο πίσω μέρος των εικόνων θα πρέπει να σημειώνεται με μολύβι ο αριθμός της εικόνας και το όνομα του πρώτου συγγραφέα, καθώς και ένα βέλος το οποίο να δείχνει το πάνω μέρος της εικόνας. Οι πίνακες και οι εικόνες θα πρέπει να είναι σε διαστάσεις ίσες με το πλάτος του μονόστηλου (8,0 cm) ή με το πλάτος όλης της σελίδας (16,8 cm). Το μέγιστο μήκος τους μαζί με τις λεζάντες δεν πρέπει να είναι μεγαλύτερο από 22 cm.

ΥΠΟΒΟΛΗ ΚΕΙΜΕΝΩΝ

Το Δελτίο Α' Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών θα σκεφτεί την πιθανότητα δημοσίευσης κάθε εργασίας, με την προϋπόθεση ότι το υποβαλλόμενο υλικό ανταποκρίνεται στις προαναφερθείσες απαιτήσεις διασφάλισης ποιότητας και οδηγίες προς συγγραφείς, αφού υποβληθεί προς κρίση σε δύο εξωτερικούς κριτές, οι οποίοι επιλέγονται από τη Συντακτική Επιτροπή. Η ομάδα Σύνταξης διατηρεί το δικαίωμα παρέμβασης και βελτίωσης των εργασιών σε θέματα γραμματικής και μορφοποίησης.

Οι εργασίες που υποβάλλονται προς κρίση για δημοσίευση να αποστέλλονται στην ηλεκτρονική διεύθυνση annalsofclinicalpediatrics@gmail.com

Instructions to authors

The Annals of Clinical Pediatrics of the University of Athens is the official journal of the First Pediatric Department of Medical School of Athens University. Its primary goal is to publish a number of original articles related to clinical and basic research being held by the First Pediatric Department of Medical School of Athens University or by other Pediatric Centers in order to provide constant information and training to pediatricians and to those interested in child's health. For this reason, the Annals of Clinical Pediatrics of the University of Athens will accept and publish articles related to:

1) Editorial Comments. Short review or informative articles concerning scientific progress, news or commentaries on already published articles.

2) Original Research Findings. These articles should always include a short summary both in English and Greek, as well as the appropriate references.

3) Review Articles. Review articles include complete comprehensive contemporary articles, updated information or articles devoted to innovative new areas of development. They should be written by no more than two authors, the number of pages shouldn't exceed 15 - 20 and a short summary in both Greek and English should be included. References should be limited to a maximum of 70.

4) Puzzling Cases. Rare or undiagnosed cases or cases in which the final diagnosis was unexpected. A short summary should be included in both Greek and English and the appropriate references and should be signed by no more than 5 authors.

5) General topics concerning child and family health. The Editorial Committee also attaches great importance to subjects relating to continuing medical education, the implementation of guidelines and cost effectiveness in pediatrics.

6) Up to date issues. Short descriptions on new techniques. References should be included.

All submitted articles should be accompanied by a letter stating that: a) All authors agree with the aforementioned "instructions to authors", b) All authors agree to submit the article to The Annals of Clinical Pediatrics of the University of Athens, c) The contribution of each author to the submitted study was equally significant, d) Neither the article nor part of the article has been or will be published elsewhere until the completion of its evaluation for the The Annals of Clinical Pediatrics of the University of Athens, e) The authors disclose at the time of submission any financial arrangement they may have with a company whose product figures prominently in the manuscript or with a company making a competing product. There should be no conflict of interest among the authors or between the authors and other institutions, f) Manuscripts describing human research must clearly indicate the accordance of all experimental procedures with the ethical standards of the responsible institutional committee for human experimentation and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2000 and a written informed consent of the participants should be provided by the authors, g) When reporting on animal research, the authors should also indicate that procedures followed the institutional and national guides for the care and use of laboratory animals.

PREPARATION OF THE MANUSCRIPT

The Annals of Clinical Pediatrics of the University of Athens accepts manuscripts prepared in accordance with the requirements of the International Committee of Medical Journal Editors, as updated in November 2003 (http://www.icmje.org). The manuscript should be typed double - spaced throughout its entirety on single sided, 21x29 cm opaque white paper with 2,5 cm margins all around. Title page, abstract in both Greek and English, key words, text, references, tables and pictures, should each be included on a different page.

a) Title page

The title page should include the following information: the title of the manuscript (up to 14 words), the names of the authors (first name, middle initial and family name) with an indication of the author's hospital affiliations, the name and the address of the institution from which the work originated, the full postal address with post code, telephone, fax and e - mail address of the author responsible for editorial correspondence.

b) Abstracts

Each article should include an abstract of no more than 250 words, in both Greek and English. The abstract should consist of four paragraphs: Introduction, Methods, Results and Conclusions. The English abstract should include the article's title as well as the author's name in English and should be an exact translation of the Greek Abstract. Finally, a list of up to four key words or phrases, not appearing in the title, should be included to be used for indexing purposes.

c) The text

The text should be organized as follows: Introduction, Methods, Results and Discussion. The introduction should describe the purpose of the study and its relation to previous work in the field. Methods should be concise, but sufficiently detailed to permit repetitions by other researchers. Methods used for statistical analysis should be described.

Results should present positive and relevant negative findings of the study, supported when necessary by reference to tables and figures. The discussion should interpret the results of the study, with emphasis on their relation to the original hypothesis and to previous studies. Abbreviations are permitted but must be used consistently throughout the manuscript after they are initially defined, in both abstract and main text. References of laboratory analyses results should be expressed in the Systeme International (SI) units and in the metric (Conventional) system in parentheses. See conversion tables on the websites http://www.icmje.org and http://www.icmje.org/icmje.pdf.

d) Acknowledgements

Addressed to all having significantly contributed to the study.

e) References

Citations for the reference section of submitted works should be in numerical sequence according to the formats below. They should follow the standard form described in the Uniform Requirements for manuscripts -URM - Submitted to Biomedical Journals of the International Committee of Medical Journal Editors (www. icmje.org).

Examples of reference citations:

I. Journals

If the number of authors exceeds 6, only the first 6 are listed and "et al." is added. Journals' abbreviations should go according to the journal's indexing in Pubmed.

□ **Regular journal publication:**

Kawabata T, Ogino T, Awai M. Protective effects of glutathione against lipid peroxidation in chronically iron loaded mice. *Biochim Biophys Acta* 1988; 1004:89 - 94.

□ **Supplement:**

Llach F. Para - thyroidectomy in chronic renal failure: Indications, surgical approach and the use of calcitriol. *Kidney Int* 1990; 38(29 suppl):S62 - S68.

□ **No author's name available:**

Coffee drinking and cancer of the pancreas (editorial). BMJ 1981; 283:628.

• **Definition of the type of the article:**

Schreiner GF, Lange L. Ethanol modulation of macrophage influx in glomerulomephritis (abstract). Am Soc Nephrol 1991; 2:562. Spargo PM, Manners JM. DDAVP and open heart surgery (letter). *Anaesthesia* 1989; 44:363 - 364.

II. Books

□ **Book chapter:**

Schuster V. Renal clearance. In: Seldin DW, Giebich G, editors. The kidney: physiology and pathophysiology. 2nd ed. New York: Raven Press; 1992. p. 943 - 978.

□ **Monograph:**

Gorlin RJ, Cohen MM, Levin LS. Syndromes of the head and neck. 3rd ed. New York: Oxford University Press. 1990.

□ **Proceedings record:**

Bauer AW. The two definitions of bacterial resistance. In: Smith AJ, Rogers CA, editors. Proceedings of the Third International Congress of Chemotherapy; 1962 May; New York: International Society of Chemotherapy; 1963. p. 484 - 500.

□ **Dissertation:**

Vourssef NM. School adjustment o children with congenital heart disease (dissertation). Pittsburg (PA) Univ of Pittsburg, 1998.

III. Digital or electronic sources

□ **Internet obtained material:**

Royal College of General Practitioners. The primary health care team. RCGP website 2003 [cited 2004 Sep 22]; Available from: URL: http://www.rcgp.org. uk/information/publications/information/PDFInfo/21_OCT_03.pdf

□ **Article in digital form:**

Drasin, Todd, Dutson, Erik and Garcia, Carlos. Use of a robotic system as a surgical first assistant in advanced laparoscopic surgery. Journal of the American College of Surgeons, 199(3) [online]. Available from: http://www.sciencedirect.com/science/article/B6T91 - 4D4JGYH - 3/2/325a8fdeacbe909ee940a8f4c429104b [accessed 2004 Sep 22].

f) Tables and figures

Tables should be prepared in double spacing, numbered with Arabic numerals in the order appearing in the manuscript. They should include a short title as well as an explanation of the abbreviations used. The number and top side of each figure must be indicated on the reverse side. All figures (whether photographs or graphs) should be clear, high contrast, glossy prints of the size they are to appear in the journal: 8,0 cm for a single column or 16,8 cm for a double column. Maximum height, including the titles, shouldn't exceed 22 cm.

SUBMISSION OF MANUSCRIPTS

The Annals of Clinical Pediatrics of the University of Athens will consider the publication of any manuscript provided that the material submitted fulfills the aforementioned quality requirements and instructions of the journal, following the regular review process by two suitable outside reviewers selected by the Editorial Board. The Editors reserve the right to improve the manuscripts on grammar and style.

Papers for publication should be submitted to the e-mail address: annalsofclinicalpediatrics@gmail.com

Δελτίο
Α' Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Επιστημονικό Πρόγραμμα Συνεδρίου 3-6

Χαιρετισμός Καθηγήτριας Χ. Κανακά - Gantenbein 7

- Οστεοπενία των νεογνών - Παρακολούθηση από τον παιδίατρο 8-20
- Η αντιμετώπιση της Διαταραχής Ελλειμματικής Προσοχής - Υπερκινητικότητας (ΔΕΠΥ) και ο ρόλος του παιδιάτρου 21-26
- Αγγειίτιδες παιδικής ηλικίας 27-32
- Αναστολείς της αντλίας πρωτονίων: ενδείξεις στην Παιδιατρική 33-40
- Αντιγνωμίες στη γαστρεντερολογία- ppi's (τα κατά) 41-48
- Συμπληρώματα διατροφής: «Φίλος» ή «εχθρός» για τη δημόσια υγεία; 49-60
- Αναθεωρημένες απόψεις στη χορήγηση του σιδήρου 61-66
- Κορωνοϊός SARS-CoV-2. Νεο-εμφανιζόμενη λοίμωξη 67-74
- Εργαστηριακή διάγνωση της COVID-19 λοίμωξης 75-80
- Ανοσιακή απάντηση στον ιό SARS-Cov2 και ανάπτυξη εμβολίων 81-88

Annales
Clinicae Paediatricae Universitatis Atheniensis

CONTENTS

Scientific Program 3-6

Professor's C. Kanaka - Gantenbein introduction 7

- Osteopenia in neonates – Pediatric Follow up care 8-20
- Treating Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and the Role of the Pediatrician 21-26
- Childhood vasculitides 27-32
- The role of proton pupm inhibitors in pediatrics 33-40
- Controversies in Pediatric Gastroenterology-PPI's (against) 41-48
- Dietary supplements: "Friend" or "enemy" of public health? 49-60
- Revised guidelines for oral ferrum supplementation 61-66
- Coronavirus SARS-CoV2. New ongoing infectious disease 67-74
- Laboratory diagnosis of COVID-19 infection 75-80
- Immune responses to SARS-CoV2 and vaccine development 81-88

Α΄ Παιδιατρική Κλινική
Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α.
Διευθύντρια: Χριστίνα Κανακά-Gantenbein
53η
ΕΤΗΣΙΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ
ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ
(25-26 ΑΠΡΙΛΙΟΥ)
ΜΕΙΝΟΥΜΕ
ΑΣΦΑΛΕΙΣ
12-13 ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΥ 2020
(ΑΙΘΟΥΣΑ ΘΕΑΤΡΟΥ ΚΟΛΛΕΓΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ)
ΜΕΤΑΔΟΣΗ ΜΟΝΟ ΜΕΣΩ ΔΙΑΔΙΚΤΥΟΥ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
Χορήγηση πιστοποιητικού με μόρια δεκατέσσερα (14) Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης
(CME-CPD credits) από τον Πανελλήνιο Ιατρικό Σύλλογο

Επιστημονικό Πρόγραμμα

Σάββατο 12 Σεπτεμβρίου 2020

ΚΛΙΝΙΚΟ ΦΡΟΝΤΙΣΤΗΡΙΟ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ: ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΚΑΙ ΕΜΒΟΛΙΑ ΣΤΗΝ ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΠΡΑΚΤΙΚΗ

09.00-09.30	Εγγραφές
09.30-10.00	Έναρξη-Χαιρετισμός ***Καθηγήτρια-Διευθύντρια Χρ. Κανακά-Gantenbein***
10.00-11.40	ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΣΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ Προεδρείο: ***Μ. Θεοδωρίδου, Σ. Συριοπούλου***
10.00-10.20	Αντιμετώπιση νεογνού εγκύου που πάσχει από τοξοπλάσμωση ***Ι. Κοντού***
10.20-10.40	Υποτροπιάζων Έρπητας γεννητικών οργάνων: Πόσο επικίνδυνος είναι για το νεογνό; ***Χ. Λιάκου***
10.40-11.00	Νεογνό εγκύου με ιστορικό σύφιλης: Διαγνωστική προσπέλαση και αντιμετώπιση, ***Χ. Ασημάκη***
11.00-11.20	Θεραπεία συγγενούς CMV λοίμωξης: Υπάρχει ομοφωνία σήμερα; ***Ι. Βάκη***
11.20-11.40	Συζήτηση-Σχολιασμός, ***Σ. Σιαχανίδου***
11.40-12.10	**ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ**
12.10-13.30	ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝΤΑ ΘΕΜΑΤΑ ΓΙΑ ΤΙΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΚΑΙ ΤΑ ΕΜΒΟΛΙΑ Προεδρείο: ***Α. Μίχος - Β. Σπούλου***
12.10-12.30	Τι νεότερο στις λοιμώξεις; ***Δ. Κούκου***
12.30-12.50	Τι νεότερο στα εμβόλια; ***Μ. Νόνη***
12.50-13.10	Κρούσμα διφθερίτιδας στην Ελλάδα μετά από 30 χρόνια. Σκέψεις και προβληματισμοί, ***Θ. Γεωργακοπούλου***
13.10-13.30	Συζήτηση
13.30-14.30	ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΣΤΗ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑ Προεδρείο: ***Α. Λουρίδα, Τ. Τσιβιτανίδου-Κάκουρου***
13.30-13.50	Προσέγγιση της φθειρίασης τριχωτού κεφαλής και ψώρας από τον παιδίατρο, ***Μ. Βαλάρη***
13.50-14.10	Μυκητίαση τριχωτού κεφαλής, διάγνωση και θεραπεία από τον παιδίατρο, ***Α. Αλεξόπουλος***
14.10-14.30	Συζήτηση
14.30-16.00	Συζήτηση με τους ειδικούς

Επιστημονικό Πρόγραμμα

Σάββατο 12 Σεπτεμβρίου 2020

ΠΡΩΤΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

16.00-17.00 ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ
Συντονίστριες: ***Ε. Λυκοπούλου, Θ. Πετροπούλου***

- Τροφές που πυροδοτούν ενδογενή κληρονομικά μεταβολικά νοσήματα: Κληρονομική Δυσανεξία στη Φρουκτόζη, μια πρόκληση για τον παιδίατρο, ***Β. Κανονιέρη***
- Αγόρι 6 ετών με βλάβες τριχωτού κεφαλής, ***Κ. Βελαλή***

17.00-17.15 Συζήτηση

17.15-17.30 Χαιρετισμός
Καθηγήτρια-Διευθύντρια Χρ. Κανακά-Gantenbein

17.30-18.55 ΤΙΜΗΤΙΚΕΣ ΔΙΑΛΕΞΕΙΣ
Προεδρείο: ***Γ.Π. Χρούσος, Χρ. Κανακά-Gantenbein***

17.30-18.15 ΕΝΑΡΚΤΗΡΙΑ ΔΙΑΛΕΞΗ
Επικοινωνία στην άσκηση της παιδιατρικής
ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΛΟΓΗ ΚΑΙ ΚΡΙΣΗ
Χρ. Κανακά-Gantenbein
Τεκμηριωμένη θεραπευτική επιλογή και εμπειρία, ***Μ. Μπλίγκος***

18.15-18.55 ΤΙΜΗΤΙΚΗ ΔΙΑΛΕΞΗ
Η νομική διάσταση της παιδιατρικής πράξης
Προσκεκλημένη ομιλήτρια: ***Α. Φουντεδάκη***

18.55-19.25 ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ

ΔΕΥΤΕΡΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

19.25-20.40 ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ
Νέες προκλήσεις στην εξάσκηση της παιδιατρικής
Προεδρείο: ***Ε. Χαρμανδάρη, Ε. Ορφανού***

19.25-19.45 Νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις στην παιδική παχυσαρκία, ***Ε. Χαρμανδάρη***

19.45-20.05 Κληρονομικοί υποτροπιάζοντες πυρετοί: Πότε ζητάμε και πώς διαβάζουμε τον γενετικό έλεγχο, ***Ε. Τσιτσάμη***

20.05-20.25 Κέντρα εμπειρογνωμοσύνης για σπάνια νοσήματα - Κτίζοντας ευρωπαϊκά δίκτυα αναφοράς, ***Α. Καττάμης - Α. Βουτετάκης***

20.25-20.40 Συζήτηση

20.40-21.00 Η Διαχρονική πορεία μίας ιστορικής Μονάδας
Προεδρείο: ***Β. Συριοπούλου, Χρ. Μπακούλα***
Η μονάδα λοιμωδών νόσων ΜΑΚΚΑ, ***Μ. Θεοδωρίδου***

Επιστημονικό Πρόγραμμα

Κυριακή 13 Σεπτεμβρίου 2020

ΤΡΙΤΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

09.15-10.30	**ΕΠΙΚΑΙΡΑ ΘΕΜΑΤΑ Ι** Προεδρείο: ***Αικ. Σαλαβούρα, Α. Καδίτης***
09.15-09.35	Αλλεργία στις τροφές: Ο σημαντικός ρόλος του παιδιάτρου στην ανακάλυψη της νόσου με πολλά πρόσωπα, ***Μ. Κουλούρη***
09.35-09.55	Σύγχρονη αντιμετώπιση του άσθματος, ***Γ. Κολτσίδα***
09.55-10.15	Πως κρατάμε ασφαλή τα παιδιά γύρω και μέσα στο νερό: νέες οδηγίες της ΑΑΠ, ***Ε. Γεωργιάδου***
10.15-10.30	Συζήτηση
10.30-11.30	**ΕΠΙΚΑΙΡΑ ΘΕΜΑΤΑ ΙΙ** Προεδρείο: ***Σ. Σιαχανίδου, Α. Σκιαθίτου***
10.30-10.50	Οστεοπενία των νεογνών - παρακολούθηση από τον παιδίατρο, ***Ε. Νίκαινα***
10.50-11.10	Η αντιμετώπιση της Διαταραχής Ελλειμματικής Προσοχής Υπερκινητικότητας (ΔΕΠΥ) και ο ρόλος του παιδιάτρου, ***Ν. Περβανίδου***
11.10-11.30	Αγγειίτιδες της παιδικής ηλικίας, ***Ρ. Σμέρλα***
11.30-11.50	**ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ**
11.50-13.30	**ΕΠΙΚΑΙΡΑ ΘΕΜΑΤΑ ΙΙΙ** Αμφιλεγόμενα θέματα-Αντιγνωμίες Προεδρείο: ***Ε. Ρώμα, Φ. Μπακοπούλου***
11.50-12.30	Αντιγνωμίες στη Γαστρεντερολογία- PPIs, ***Α. Παπαδοπούλου, Μ. Ρογαλίδου***
12.30-12.50	Συμπληρώματα διατροφής- Ενίσχυση υγείας ή καλυμμένοι κίνδυνοι; ***Χ. Τσιτσιμπίκου***
12.50-13.10	Σύγχρονες απόψεις στη χορήγηση σιδήρου, ***Μ. Μοσχόβη***
13.10-13.30	Συζήτηση
13.30-14.45	**ΕΠΙΚΑΙΡΑ ΘΕΜΑΤΑ ΙV** Λοιμώξεις Προεδρείο: ***Μ. Θεοδωρίδου, Β. Συριοπούλου***
13.30-13.50	Κορωνοϊός SARS-CoV-2. Νέο -εμφανιζόμενη λοίμωξη, ***Ε. Μπότσα***
13.50-14.15	Εργαστηριακή διάγνωση της COVID-19 λοίμωξης, ***Α. Μίχος***
14.15-14.35	Ανοσιακή απάντηση στον ιό SARS-CoV2 και ανάπτυξη εμβολίων, ***Β. Σπούλου***
14.35-14.45	Συζήτηση

Χαιρετισμός Διευθύντριας

Αγαπητοί συνάδελφοι,

Μέτα από 52 χρόνια η ετήσια συνάντηση των Θεραπευτικών Ενημερώσεων της Α' Παιδιατρικής Κλινικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών πραγματοποιείται αντί το Σαββατοκύριακο του Θωμά στις 12-13 Σεπτεμβρίου 2020. Μόνο μια πανδημία, όπως αυτή που βιώνουμε με τον ιό SARS-CoV-2, θα μπορούσε να μεταβάλει τη μακρόχρονη παράδοση της επιστημονικής μας εκδήλωσης, που ξεκίνησε το 1968 και εδραιώθηκε από τον αείμνηστο καθηγητή Νικόλαο Ματσανιώτη, με συνεχιστές του έργου τους μετέπειτα καθηγητές της έδρας Χρήστο Καττάμη, Αικατερίνη Μεταξωτού και Γεώργιο Χρούσο.

Η Θεραπευτική Ενημέρωση, που αποτελεί θεσμό πλέον, έχει πάντα ως στόχο τη διά βίου εκπαίδευση του παιδιάτρου. Λόγω των πολύπλευρων εξελίξεων στην Παιδιατρική τα τελευταία χρόνια προστέθηκε και ένα επιστημονικό Συμπόσιο με θέματα ειδικού γνωστικού αντικείμενου της Παιδιατρικής, που πραγματοποιείται το πρωί του Σαββάτου.

Σύμφωνα με το πρόγραμμα, το Συμπόσιο του 2020 είχε προγραμματιστεί για τις λοιμώξεις. Η επικαιρότητα της επιδημίας, αλλά και η πλούσια θεματολογία του προγράμματος, που δημοσιεύεται στο 2ο Τεύχος του Δελτίου, θα συμβάλουν σημαντικά στην επιτυχία της εκδήλωσης, που διενεργείται παρά τις δυσκολίες, με σεβασμό στην παράδοση, προσήλωση στο στόχο των Θεραπευτικών Ενημερώσεων, αλλά και την ελπίδα ότι η επόμενη Θεραπευτική Ενημέρωση του 2021 θα γίνει όπως πάντα το Σαββατοκύριακο του Θωμά χωρίς τους φόβους, τα αυστηρά μέτρα πρόληψης, τη σκιά και τη θλίψη της επιδημίας του COVID-19.

Σας καλωσορίζουμε με χαρά στη Θεραπευτική Ενημέρωση της εποχής του COVID-19.

Με συναδελφικούς χαιρετισμούς,

Καθηγήτρια Χριστίνα Κανακά-Gantenbein
Καθηγήτρια-Διευθύντρια
Α' Παιδιατρικής Κλινικής
Ιατρικής Σχολής
Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών
Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία»

Δελτίο
Α΄ Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθήνων
ΤΟΜΟΣ 70, ΤΕΥΧΟΣ 3, 2020 • 53η ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ

Οστεοπενία των νεογνών - Παρακολούθηση από τον παιδίατρο

Ε. Νίκαινα
Α' Παιδιατρική Κλινική Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η βελτίωση της νεογνικής φροντίδας τις τελευταίες δεκαετίες έχει επιτρέψει την επιβίωση ενός συνεχώς αυξανόμενου αριθμού πρόωρων νεογνών και νεογνών με σοβαρές νόσους. Νοσολογικές οντότητες που μέχρι πρόσφατα δεν αποτελούσαν θεραπευτική προτεραιότητα έχουν εμφανιστεί, απαιτώντας την προσοχή μας, δεδομένου ότι αν δεν αντιμετωπιστούν μπορούν να προκαλέσουν σημαντική νοσηρότητα. Η διατήρηση της υγείας των οστών των νεογνών αποτελεί πλέον σημαντικό κομμάτι της παιδιατρικής φροντίδας. Ο σχηματισμός και η αναδόμηση του οστού είναι μία σύνθετη διαδικασία, η οποία ξεκινά κατά την εμβρυϊκή ζωή. Διάφοροι παράγοντες που δρουν πριν και μετά τον τοκετό, διατροφικοί και ορμονικοί, εμπλέκονται στη διαδικασία αυτή και μπορούν να επηρεάσουν τόσο τα πρόωρα όσο και τα τελειόμηνα νεογνά. Η ισορροπία ανάμεσα στους παράγοντες αυτούς είναι υπεύθυνη για τη διατήρηση της υγείας των οστών. Στο πρόωρο νεογνό, η συχνότερη οστική διαταραχή είναι η Μεταβολική Νόσος των Οστών των πρόωρων νεογνών, που χαρακτηρίζεται από οστική αφαλάτωση, οστεοπενία και, σε σοβαρές περιπτώσεις, από κατάγματα χαμηλής ενέργειας. Η έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία μπορεί να αναστρέψει τις οστικές βλάβες και να προλάβει τα κατάγματα. Σε αυτή την ανασκόπηση, θα αναλύσουμε τα αίτια και την παθογένεια των καταστάσεων που σχετίζονται με την οστεοπενία των νεογνών, επικεντρώνοντας στη Μεταβολική Νόσο των Οστών των πρόωρων νεογνών και παρουσιάζοντας τα τελευταία δεδομένα όσον αφορά στις διαγνωστικές μεθόδους και τις θεραπευτικές παρεμβάσεις.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: Μεταβολική Νόσος των Οστών, οστεοπενία, ραχίτιδα, προωρότητα

Υπεύθυνη επικοινωνίας
Ειρήνη Νίκαινα, Παιδίατρος -Νεογνολόγος, Επιμελήτρια Α'ΕΣΥ, Μονάδα Αυξημένης Φροντίδας Νεογνών, Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία», E-mail: enikaina@gmail.com, Τηλ. 00306977438690

Εισαγωγή

Το οστό είναι ένας συμπαγής και μεταβολικά ενεργός ιστός, που αποτελείται από οργανικά και ανόργανα συστατικά και που υφίσταται συνεχή αναδόμηση. Αν και ο μηχανισμός της οστικής αναδόμησης δεν είναι απόλυτα γνωστός, φαίνεται ότι διάφορες κυτοκίνες, ορμόνες και παράγοντες ανάπτυξης διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο.[1] Κύρια δράση τους είναι η ρύθμιση της ομοιόστασης του ασβεστίου (Ca) και του φωσφόρου (P) και η διατήρηση των συγκεντρώσεών τους στο αίμα εντός φυσιολογικών ορίων, μέσω σύνθετων διαδικασίων και αλληλεπιδράσεων ανάμεσα στους νεφρούς, τον εντερικό σωλήνα και τα οστά.[1-2] Η διατροφή, διάφοροι γενετικοί παράγοντες και μηχανικά ερεθίσματα επιδρούν επίσης στη διαδικασία της οστικής αναδόμησης και επιμετάλλωσης σε άλλοτε άλλο βαθμό, τόσο στην εμβρυϊκή και νεογνική ηλικία όσο και αργότερα, στην παιδική ηλικία και την ενήλικο ζωή.[3] Αν και οι περισσότεροι από τους παράγοντες αυτούς είναι κοινοί για τα πρόωρα και τα τελειόμηνα νεογνά, η ίδια η προωρότητα αποτελεί ξεχωριστό ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου.[4] Δεδομένου του συνεχώς αυξανόμενου αριθμού των πρόωρων νεογνών που επιβιώνουν, η Μεταβολική Νόσος των Οστών τους αποτελεί σημαντικό πρόβλημα, το οποίο καλούνται να αντιμετωπίσουν νεογνολόγοι και παιδίατροι καθημερινά.

Α. Μεταβολική Νόσος των Οστών των πρόωρων νεογνών - Οστεοπενία της προωρότητας

Η Μεταβολική Νόσος των Οστών των πρόωρων νεογνών είναι ένα νόσημα - επιπλοκή της προωρότητας, που χαρακτηρίζεται από διαταραχή της υγείας των οστών του πρόωρου νεογνού. Ο όρος έχει αντικαταστήσει τους παλιότερα χρησιμοποιούμενους «Οστεοπενία της προωρότητας» και «Ραχίτιδα της προωρότητας» επειδή στη νόσο συνυπάρχουν χαρακτηριστικά και των δύο οντοτήτων.[4] Αν και η αιτιολογία της είναι πολυπαραγοντική, βασικό ρόλο στην παθογένειά της διαδραματίζει η ανεπαρκής προσφορά Ca και P.

Η ακριβής συχνότητα της νόσου είναι δύσκολο να προσδιοριστεί λόγω ασυμφωνίας στη βιβλιογραφία που αφορά τόσο στην ορολογία όσο και στα διαγνωστικά κριτήρια. Εκτιμάται ότι η επίπτωσή της κυμαίνεται μεταξύ 16-50% σε νεογνά με πολύ χαμηλό (<1.500 γρ.) ή με εξαιρετικά χαμηλό βάρος γέννησης (<1.000 γρ.)[6-7] και είναι τόσο υψηλότερη όσο μικρότερη είναι η ηλικία κύησης. Λόγω της καλύτερης διατροφικής υποστήριξης των πρόωρων νεογνών τα τελευταία χρόνια, η επίπτωση της νόσου, τουλάχιστον όταν η διάγνωση βασίζεται σε ακτινογραφικά ευρήματα και αφορά νεογνά με βάρος γέννησης κάτω των 1.000 γρ., έχει μειωθεί από 50% το 1987 στο 15% το 2009.[8-9]

Νεογνά υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση της Μεταβολικής Νόσου των Οστών των πρόωρων νεογνών είναι τα νεογνά με:[10]

- Ηλικία κύησης (ΗΚ) <28 εβδομάδες
- Βάρος γέννησης (ΒΓ) <1.500 γρ.
- Διάρκεια ολικής παρεντερικής διατροφής (ΟΠΔ) >4 εβδομάδες και
- Τα νεογνά που λαμβάνουν αγωγή με διουρητικά της αγκύλης ή γλυκοκορτικοειδή

Περισσότεροι παράγοντες κινδύνου για την πρόκληση ή την επιδείνωση της νόσου, καθώς και ο μηχανισμός με τον οποίο την προκαλούν φαίνονται στον **Πίνακα 1**.

Παθοφυσιολογία

Ο εμβρυϊκός σκελετός αναπτύσσεται νωρίς κατά την κύηση, από κύτταρα του μεσοδέρματος, με τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση πρόδρομων οστεοκυττάρων και χονδροκυττάρων και την προοδευτική οστεοποίησή τους. Στη συνέχεια, πραγματοποιείται η επιμετάλλωση των οστών, δηλαδή η εναπόθεση αλάτων, κυρίως Ca και P, στον σχηματιζόμενο σκελετό. Πρόκειται για μία ιδιαίτερα σημαντική διαδικασία, που εξαρτάται κατά κύριο λόγο από την ενεργητική μεταφορά των απαραίτητων αλάτων από τη μητρική κυκλοφορία στο έμβρυο, μέσω του πλακούντα. Το 80% της μεταφοράς αυτής συντελείται στο 3ο τρίμηνο της εγκυμοσύνης.[2,11] Στο διάστημα αυτό ο ρυθμός συσσώρευσής τους στο έμβρυο είναι ιδιαίτερα υψηλός: για το Ca είναι 120-150 mg/kg/ημέρα (περίπου 300 mg/ημέρα, τον τελευταίο μήνα) και για το P και 70-75 mg/kg/ημέρα.[2,4]

Ο πρόωρος τοκετός στερεί από το νεογνό τη μεγάλη αυτή προσφορά σε ανόργανα συστατικά και η διατροφική υποστήριξη του νεογνού στην εξωμήτριο ζωή (παρεντερική διατροφή ή εντερική σίτιση) είναι πολύ δύσκολο να τη μιμηθεί. Αποτέλεσμα της μη ικανοποιητικής προσφοράς αλάτων είναι η ένδεια Ca και P. Σε αυτές τις συνθήκες και προκειμένου να διατηρηθεί η συγκέντρωση του Ca του αίματος εντός φυσιολογικών ορίων (8,8-10,4

Πίνακας 1. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΤΗΝ ΟΣΤΕΟΠΕΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΟΩΡΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΥΠΟΚΕΙΜΕΝΟΣ ΠΑΘΟΓΕΝΕΤΙΚΟΣ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ[1,9]

Προωρότητα	Απώλεια της μέγιστης ενδομήτριας μεταφοράς Ca και P
Χαμηλό βάρος γέννησης	Προωρότητα - Πλακουντιακή ανεπάρκεια και ελαττωμένη διαπλακουντιακή μεταφορά
Απώλεια μητρικών οιστρογόνων	Αυξημένος σχηματισμός οστεοκλαστών και αυξημένη οστική απορρόφηση
Άλλοι ενδομήτριοι παράγοντες (προεκλαμψία, χοριοαμνιονίτιδα)	Ελαττωμένη ενδομήτρια προσφορά Ca και P
Ελαττωμένη φυσική δραστηριότητα	Ελαττωμένη διέγερση οστεοβλαστών. Ενεργοποίηση των οστεοκλαστών και οστική απορρόφηση
Παρεντερική σίτιση	Περιορισμοί στη χορήγηση Ca και P λόγω προβλημάτων διαλυτότητας και καθίζησης
Προβλήματα στην εντερική σίτιση **	Ελαττωμένη προσφορά Ca και P
Γλυκοκορτικοειδή	Ελαττωμένη εντερική απορρόφηση αλάτων - Αυξημένη οστική απορρόφηση και ελαττωμένος σχηματισμός οστού
Διουρητικά της αγκύλης	Αυξημένη νεφρική απώλεια Ca (αναστολή επαναρρόφησης Ca)
Αντιόξινα	Ελαττωμένη εντερική απορρόφηση (ουδέτερο γαστρικό pH)
Χρόνια πνευμονική νόσος των νεογνών	Αυξημένες ενεργειακές ανάγκες - Αυξημένη χρήση γλυκοκορτικοειδών και διουρητικών της αγκύλης
Νεκρωτική εντεροκολίτιδα	Παρατεταμένη ολική παρεντερική διατροφή - Ελαττωμένη εντερική απορρόφηση

*** Αδυναμία επίτευξης πλήρους εντερικής σίτισης, ανάγκη για περιορισμό υγρών, μη ενισχυμένο μητρικό γάλα - γάλα 1ης βρεφικής ηλικίας και όχι γάλα προώρων*

ΗΚ: Ηλικία κύησης, ΒΓ: Βάρος Γέννησης, Ca: ασβέστιο, P: φώσφορος

mg/dl), αυξάνεται η έκκριση παραθορμόνης (PTH) από τους παραθυρεοειδεις αδένες του νεογνού. Με τη σειρά της η PTH διεγείρει α) την απορρόφηση των οστών μέσω αύξησης της δράσης των οστεοκλαστών, που οδηγεί σε απελευθέρωση Ca και P στην κυκλοφορία, β) την επαναρρόφηση Ca και την απέκκριση P από τους νεφρούς και γ) τη μετατροπή της 25(OH)D σε 1,25(OH)2 D (που είναι ο ενεργός μεταβολίτης της βιταμίνης D), με στόχο την αύξηση της απορρόφησης του Ca και του P από το εντερικό επιθήλιο. Στα πρόωρα νεογνά, όμως, η απορρόφηση του Ca από τον εντερικό σωλήνα δεν εξαρτάται από τη βιταμίνη D, λόγω έλλειψης υποδοχέων της στο εντερικό επιθήλιο, οπότε γίνεται παθητικά και είναι ανεπαρκής.[11]

Αποτέλεσμα της παρατεινόμενης ανεπαρκούς προσφοράς Ca είναι η διατήρηση υψηλών επιπέδων PTH και συνεπώς η ανάπτυξη δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού. Η συνεχής απορρόφηση των οστών που προκαλείται αντανακλάται στην αύξηση της ALP και την ελάττωση της οστικής μάζας. Από την άλλη πλευρά, η επίμονα χαμηλή συγκέντρωση P, είτε είναι πρωτοπαθής (ανεπαρκής πρόσληψη) είτε δευτεροπαθής (λόγω του 2παθούς υπερπαραθυρεοειδισμού), προκαλεί ελάττωση στην απόπτωση των διαφοροποιημένων υπερτροφικών χονδροκυττάρων στους αυξητικούς χόνδρους, αποτυχία

της επιμετάλλωσης και τελικά ραχίτιδα.[12] Αποτέλεσμα των ανωτέρω αλληλεπιδράσεων αυτών είναι η οστική αφαλάτωση και απορρόφηση, που χαρακτηρίζουν τη Μεταβολική Νόσο των Οστών των πρόωρων νεογνών.

Κλινική εικόνα

Η νόσος μπορεί να διαδράμει ασυμπτωματική μέχρι αργά κατά την πορεία της. Τυπικά εκδηλώνεται μετά την 3η εβδομάδα ζωής (συνήθως μεταξύ 6ης-12ης).[7-8] Αρχική ένδειξη είναι η διαταραχή βιοχημικών παραμέτρων, με κύριο εύρημα τις υψηλές τιμές ALP, σε συνδυασμό με χαμηλές τιμές φωσφόρου. Τα ακτινολογικά ευρήματα, που συνήθως εμφανίζονται όψιμα, περιλαμβάνουν ευρήματα οστεοπενίας (washed out εμφάνιση των οστών και λέπτυνση του φλοιού), ραχιτικές αλλοιώσεις (αποπλάτυνση του αυξητικού χόνδρου στις επιφύσεις και ασάφεια της ζώνης μεταβατικής ασβέστωσης στο όριο επίφυσης/μετάφυσης) και κατάγματα, ιδίως αν δεν υπάρξει θεραπεία.

Σε περίπτωση κατάγματος, που αφορά κυρίως τα μακρά οστά και τις πλευρές, μπορεί να υπάρχει πόνος κατά τη φροντίδα του νεογνού, οίδημα, ευαισθησία και παραμόρφωση στο σημείο του κατάγματος. Συχνά, όμως, τα κατάγματα είναι ασυμπτωματικά και ανακαλύπτονται τυχαία σε ακτινογραφίες που διενεργούνται για άλλο λόγο.[9] Η συχνότητά τους δεν είναι απόλυτα γνωστή, αλλά εκτιμάται ότι κυμαίνεται μεταξύ 17-34% για τα Πολύ Χαμηλού Βάρους Γέννησης νεογνά.[6,9] Κατάγματα των πλευρών, κυρίως του οπισθίου τμήματός τους, έχουν βρεθεί σε ποσοστό 1,2% σε νεογνά με ΗΚ <34 εβδομάδες, το οποίο αυξάνεται στο 7-20% στα νεογνά με ΒΓ <1.000 γρ.[6,13-14] Σπανιότερα, η οστεοπενία της προωρότητας μπορεί να προκαλέσει αναπνευστική δυσχέρεια, λόγω υπέρμετρης ευενδοτότητας του θωρακικού τοιχώματος.[9]

Οι μακροχρόνιες επιπλοκές της Μεταβολικής Νόσου των πρόωρων νεογνών δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς. Αυξημένες τιμές ALP έχουν συσχετιστεί με ελαττωμένη ανάπτυξη κυρίως του μήκος του σώματος, τόσο σε βρέφη και νήπια όσο και σε εφήβους. Σε μελέτες που χρησιμοποίησαν την Απορροφησιομετρία διπλής ενεργειακής δέσμης φωτονίων-Χ (Dual-energyX-ray absorptiometry, DEXA) για να συγκρίνουν την οστική πυκνότητα ανάμεσα σε πρόωρα και τελειόμηνα νεογνά, βρέθηκε ότι τα πρόωρα έχουν χαμηλότερη οστική πυκνότητα σε ηλικία τελειόμηνης κύησης και σε ηλικία 6 μηνών αλλά στη συνέχεια η διαφορά αυτή εξομαλύνεται. Συγκριτικές μελέτες σε παιδιά προεφηβικής ηλικίας και νεαρούς ενήλικες (που βρίσκονται σε μια ηλικία μέγιστης οστικής μάζας) έχουν δείξει αντικρουόμενα αποτελέσματα.[9,15]

Διάγνωση

Δεν υπάρχει κάποιος συγκεκριμένος βιοχημικός δείκτης που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη διάγνωση της Μεταβολικής Νόσου των Οστών των πρόωρων νεογνών. Οι παράμετροι που κυρίως χρησιμοποιούνται είναι:

α) Αλκαλική φωσφατάση (ALP): Αποτελεί τον συχνότερα χρησιμοποιούμενο δείκτη για τη διάγνωση της νόσου, αν και μεμονωμένη δεν είναι ιδιαίτερα χρήσιμη. Φυσιολογικά, η ALP αυξάνεται τις πρώτες εβδομάδες ζωής (μέχρι 400-800 IU/L), μένει για λίγο σταθερή (περίπου την 5η-6η εβδομάδα) και στη συνέχεια ελαττώνεται. Μετά την 6η εβδομάδα ζωής, υψηλές τιμές της ALP αντιπροσωπεύουν ανεπαρκή προσφορά αλάτων[7]. Μέχρι στιγμής δεν υπάρχει συμφωνία για τις τιμές της ALP που μπορούν να θέσουν με ασφάλεια τη διάγνωση, δεδομένου ότι οι τιμές της δεν σχετίζονται άμεσα με το βαθμό της υπομετάλλωσης.[16-17] Τιμές της ALP >800-1000IU/L ή >600 IU/L με τάση ανόδου έχουν προταθεί ως ενδεικτικές νόσου και θα πρέπει να οδηγούν σε επιπλέον έλεγχο.[7, 18]

β) Φώσφορος: Η χαμηλή τιμή φωσφόρου αποτελεί σημαντικό διαγνωστικό χαρακτηριστικό της νόσου και πρώιμο δείκτη ανεπαρκούς προσφοράς αλάτων στο νεογνό (ήδη από την 7η-14η ημέρα ζωής). Στη βιβλιογραφία έχουν χρησιμοποιηθεί ως διαγνωστικό κριτήριο επίπεδα P που κυμαίνονται από 3,5-4 mg/dl ως 5,6mg/dl.[10,18] Ο συνδυασμός χαμηλών τιμών P αίματος με αυξημένη ALP αυξάνει την ευαισθησία και την ειδικότητα για την ανίχνευση της νόσου (ALP >900 U/L και P <5,6 mg/dl έχουν ευαισθησία 100% και ειδικότητα 70% για την ανάδειξη της νόσου).[16] Η Αμερικανική Παιδιατρική Εταιρεία προτείνει τιμές P <4mg/dl, ως κριτήριο για τη διάγνωση.[18]

γ) PTH. Αν και μέχρι πρόσφατα, οι τιμές της PTH δεν είχαν χρησιμοποιηθεί για τη διάγνωση της νόσου, τελευταίες μελέτες, οι οποίες επικεντρώνονται στην παθοφυσιολογία της, έχουν αρχίσει να αναδεικνύουν τη σημασία του προσδιορισμού της PTH τόσο για τη διάγνωση όσο και για την παρακολούθηση.[9] Οι αυξημένες τιμές PTH σχετίζονται με την οστεοπενία και αποτελούν πιο ευαίσθητο (71% έναντι 29%) και εξίσου ειδικό δείκτη (88% έναντι 93%) με την ALP για τη διάγνωση της σοβαρής οστεοπενίας.[19] Η συνεκτίμηση υψηλών τιμών της PTH με

χαμηλές τιμές P του αίματος αυξάνουν τη διαγνωστική αξία στο 100% και την ειδικότητα στο 94%. Όσον αφορά τις τιμές της PTH που θεωρούνται ενδεικτικές της νόσου, σαφείς οδηγίες και πάλι δεν υπάρχουν. Μελετώντας τις τιμές PTH σε 20 πρόωρα νεογνά (με ΗΚ 27-31 εβδομάδες και ΒΓ 1.000-1.500 γρ.), το φυσιολογικό εύρος των τιμών PTH βρέθηκε να είναι ανάλογο με αυτό των ενηλίκων (1.6–9.3pmol/l; 15.1–87.7 pg/ml έναντι 1–7 pmol/L; 9.4–66 pg/mL, αντίστοιχα).[20] Με βάση αυτό το εύρημα, έχουν προταθεί ως σχετιζόμενες με οστεοπενία τιμές PTH >100 pg/ml. Πρέπει βέβαια να τονίσουμε ότι όπως και με τους υπόλοιπους δείκτες, ιδιαίτερη σημασία έχει η τάση των τιμών της PTH και όχι μόνο η απόλυτη τιμή.

δ) Ca και P ούρων. Οι τιμές Ca και φωσφόρου P των ούρων δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως αξιόπιστοι δείκτες οστεοπενίας της προωρότητας, επειδή έχουν ποικίλα αποτελέσματα και εξαρτώνται από φάρμακα όπως τα διουρητικά.[9]

ε) Ακτινογραφίες: Αν και δεν υπάρχει συμφωνία όσον αφορά στο ρόλο του ακτινολογικού ελέγχου για τη διάγνωση της νόσου, διάφορα ευρήματα μπορούν να συνεκτιμηθούν με τους προηγούμενους βιοχημικούς δείκτες. Οστεοπενία, με ή χωρίς ενδείξεις ραχίτιδας, μπορεί να βρεθούν τυχαία σε ακτινογραφίες νεογνών και μικρών βρεφών. Επί βιοχημικών δεικτών συμβατών με οστεοπενία της προωρότητας, ακτινογραφίες των καρπών ή/και των γονάτων μπορούν να ενισχύσουν τη διάγνωση. Τα ακτινολογικά ευρήματα όμως δεν είναι αντικειμενικά και συνήθως είναι εμφανή όταν έχει χαθεί πλέον το 20-40% της περιεκτικότητας των οστών σε άλατα.[21] Σε περίπτωση εύρεσης κάποιου κατάγματος, είναι πιθανώς χρήσιμη μια πιο εκτεταμένη ακτινολογική διερεύνηση.

Σε νεογνά υψηλού κινδύνου για τη νόσο, η παρακολούθηση για την πιθανή διάγνωση της νόσου πρέπει να ξεκινά την 4η-6η εβδομάδα ζωής, με προσδιορισμό στο αίμα των τιμών Ca και P, της ALP και της PTH (**Εικόνα 1)**. Ο έλεγχος αυτός θα πρέπει να επαναλαμβάνεται ανά 1-2 εβδομάδες, ανάλογα με τους προδιαθεσικούς παράγοντες και τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου.[9]

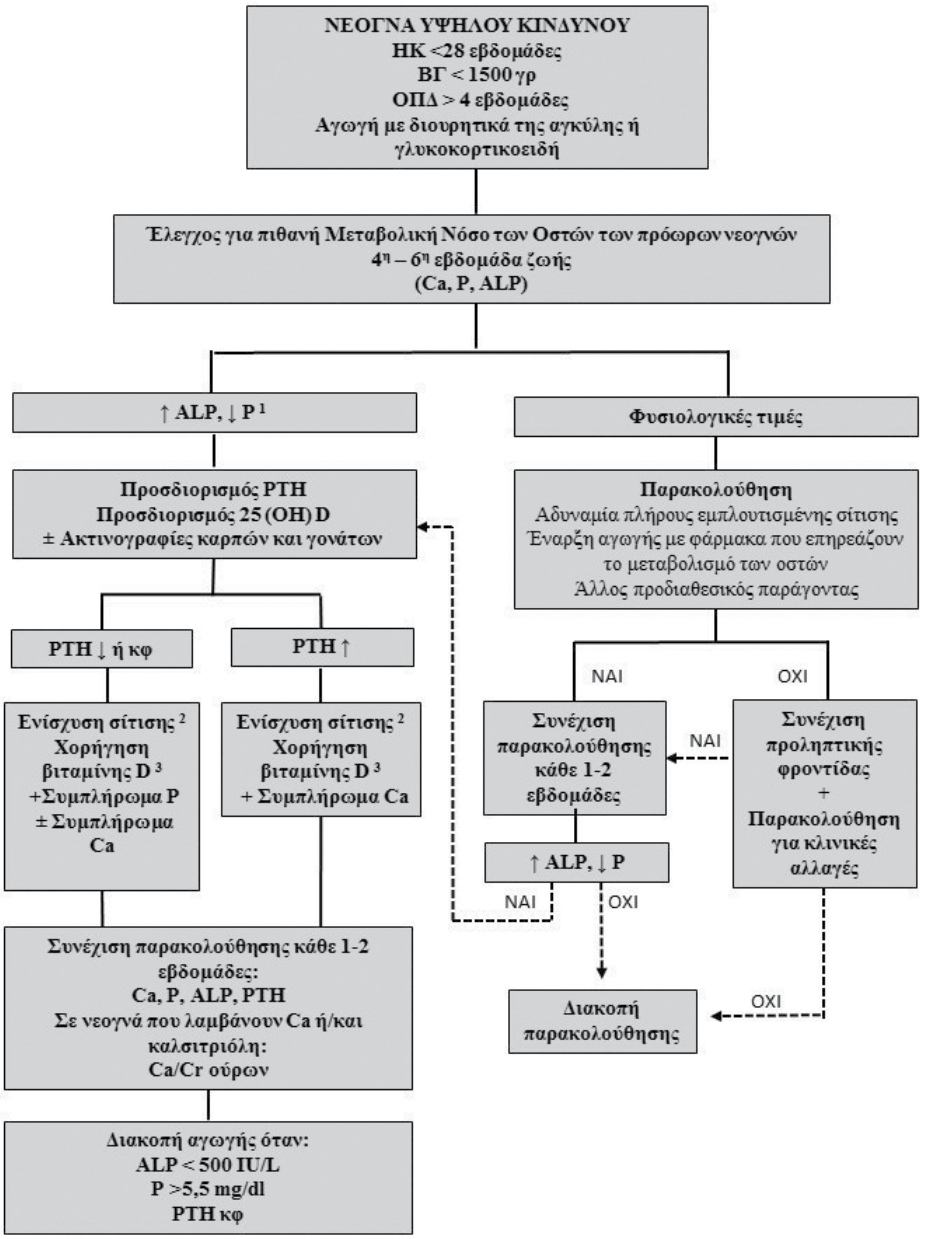
Πρόληψη

Ιδιαίτερα σημαντική για την πρόληψη της Μεταβολικής Νόσου των Οστών των πρώρων νεογνών είναι η διατροφική υποστήριξή τους, ώστε να λαμβάνουν τις απαραίτητες ποσότητες θερμίδων και αλάτων, καθώς και η αποφυγή όλων των υπόλοιπων προδιαθεσικών παραγόντων (αποφυγή ή διακοπή των φαρμάκων που επιδρούν στο μεταβολισμό των οστών).[1] Στόχος είναι η διατήρηση αφενός των φυσιολογικών επιπέδων Ca και P στο αίμα και αφετέρου η διατήρηση, κατά το δυνατόν, του εμβρυϊκού ρυθμού εναπόθεσης των αλάτων στον εμβρυϊκό σκελετό. Οι παρεμβάσεις για την πρόληψη της νόσου ξεκινούν από τις πρώτες ημέρες ζωής, όταν το νεογνό βρίσκεται στο νοσοκομείο, και πρέπει να συνεχίζουν και μετά την επιστροφή του στο σπίτι. Η διατροφική υποστήριξη συνήθως ξεκινά με παρεντερική διατροφή και συνεχίζεται με την εντερική σίτιση.

Όσον αφορά στην παρεντερική διατροφή, η συνιστώμενη περιεκτικότητα σε Ca είναι 40-120 mg/kg/ημέρα (1.3–3.0 mmol/kg/ημέρα) και σε P 30-70 mg/kg/ημέρα (1.0-2.3 mmol/kg/ημέρα), με συγκεκριμένη αναλογία Ca/P (0.8:1 - 1:1 για την πρώτη εβδομάδα ζωής και στη συνέχεια 1.3:1 - 1.7:1, σε μία mmol-to-mmol βάση), προκειμένου να επιτευχθεί η μέγιστη απορρόφησή τους.[22-23] Η περιεκτικότητα της παρεντερικής διατροφής σε Ca και P περιορίζεται από τη μειωμένη διαλυτότητα τους σε υψηλές δόσεις και την πιθανότητα καθίζησης. Η χρονική διάρκεια χορήγησης παρεντερικής διατροφής πρέπει να περιορίζεται όσο το δυνατό, δεδομένου ότι δεν μπορεί να ικανοποιήσει τις ανάγκες του πρόωρου νεογνού.

Όσον αφορά στην εντερική σίτιση, οι συστάσεις για τον ιδανικό ρυθμό προσφοράς Ca και P στα νεογνά με ΒΓ <1.500 γρ. φαίνονται να κυμαίνονται αρκετά: για το Ca 120 - 220 mg/kg/ημέρα και για το P 60 - 140 mg/kg/ημέρα.[24-25] Ιδιαίτερα σημαντική είναι η διατήρηση της αναλογίας εντερικής προσφοράς Ca/P στο 1.5:1 -1.7:1 σε μία mg-to-mg βάση, επειδή η απορρόφηση Ca από τον εντερικό βλεννογόνο στα πρόωρα είναι χαμηλότερη από την απορρόφηση του φωσφόρου (50-60% έναντι 80-90%).[9] Η κάλυψη των ημερησίων αναγκών των πρόωρων νεογνών με ΒΓ <1.800-2.000 γρ. σε άλατα επιτυγχάνεται μόνο μέσω της ενίσχυσης του μητρικού γάλακτος (Human milk fortifier) ή της χρήσης των ειδικών γαλάτων για πρόωρα (preterm formula).[23]Δεδομένου ότι διάφοροι κλινικοί παράγοντες επηρεάζουν την ομοιόσταση Ca και P, η σίτιση του κάθε νεογνού θα πρέπει να εξατομικεύεται.

Επιπλέον, συστήνεται η συμπληρωματική χορήγηση βιταμίνης D στα πρόωρα νεογνά με στόχο τη διατήρηση της συγκέντρωσης της 25(OH)D >20 ng/mL (>50 nmol/L).[26] Η Αμερικανική Παιδιατρική Εταιρεία προτείνει



[1] ALP > 800 IU/L ή > 600 IU/L με τάση αύξησης, P < 4 mg/dl, PTH >100 pg/ml
[2] Ενισχυμένο μητρικό γάλα (με Human Milk Fortifier) ή Γάλα προώρων (Preterm formula)
[3] Χορήγηση 400 -1000 IU/ ημέρα, με στόχο η 25(OH)D > 20 ng/ ml.
ΗΚ: ηλικία κύησης, ΒΓ: Βάρος γέννησης, ΟΠΔ: Ολική παρεντερική διατροφή

Εικόνα 1. *Αλγόριθμος παρακολούθησης και αντιμετώπισης της Μεταβολικής Νόσου των Οστών των πρόωρων νεογνών*[7,9]

για το λόγο αυτόν την εντερική χορήγηση 200-400 IU/ημέρα βιταμίνης D σε πρόωρα νεογνά με ΒΓ <1.500 γρ. και 400 IU/ημέρα σε αυτά με ΒΓ >1.500 γρ. ή όταν το ΒΣ ξεπεράσει τα 1.500 γρ.[24] Οι αντίστοιχες ευρωπαϊκές οδηγίες προτείνουν υψηλότερη χορήγηση βιταμίνης D (800-1.000 IU/ ημέρα), κατά τη νοσηλεία τους πρώτους μήνες της ζωής. Πιο πρόσφατα, προτάθηκε ένα πιο ευρύ φάσμα χορήγησης βιταμίνης D σε πρόωρα νεογνά (400-1.000 IU/ημέρα).[18] Γενικά, κατά την έξοδο από τη Μονάδα Νεογνών συστήνεται η συμπληρωματική χορήγηση βιταμίνης D (400IU/ημέρα) σε όλα τα πρόωρα νεογνά.[24,27]

Θεραπεία

Νεογνά και μικρά βρέφη που έχουν κλινική και εργαστηριακή εικόνα Μεταβολικής Νόσου των Οστών των πρόωρων νεογνών πιθανώς να χρειαστούν επιπλέον υποστηρικτικές και θεραπευτικές παρεμβάσεις. Η διατροφική υποστήριξη εξακολουθεί να παίζει σημαντικό ρόλο και στις περισσότερες περιπτώσεις αρκεί. Όταν όμως η διατροφική υποστήριξη δεν είναι επαρκής (π.χ. όταν η ενίσχυση του μητρικού γάλατος δεν είναι εφικτή, όταν υπάρχει αλλεργία στο γάλα αγελάδας σε νεογνά που σιτίζονται με τροποποιημένο γάλα ή σε νεογνά που πάσχουν από μεταβολικά νοσήματα και χρήζουν σίτισης με ειδικά σκευάσματα) μπορεί να απαιτηθεί η χορήγηση συμπληρωμάτων Ca και P.[22] Η θεραπευτική αγωγή στη Μεταβολική Νόσο των Οστών των πρόωρων νεογνών εξαρτάται από τα επίπεδα Ca και P στον ορό του νεογνού και από την τιμή της PTH.[9]

- Σε ανεπάρκεια Ca (που χαρακτηρίζεται από αυξημένα επίπεδα PTH)

Η συμπληρωματική χορήγηση Ca από του στόματος βοηθάει στην αποκατάσταση στο φυσιολογικό των τιμών PTH, φωσφόρου και ALP, καθώς και στη βελτίωση και θεραπεία της ραχίτιδας.[19]

Δόση: Αρχικά, 20mg/kg στοιχειακού Ca (0,5 mmol/kg/ημέρα), που μπορεί ανάλογα με τις ανάγκες και την ανοχή του ασθενούς να αυξηθεί ως 70-80 mg/kg/ημέρα (1-1.25 mmol/kg/ημέρα) σε 2-3 δόσεις. Το σκεύασμα που κυρίως χρησιμοποιείται είναι το γλυκονικό ή το ανθρακικό Ca.[24] Οι υψηλότερες δόσεις μπορεί να χρησιμοποιηθούν σε νεογνά με πολύ υψηλές τιμές PTH και ALP.[9] Αν και οι υψηλές τιμές Ca μπορεί να προκαλέσουν δευτερογενώς νεφρασβέστωση, η πιθανότητα αυτή είναι χαμηλή όταν η PTH είναι υψηλή, δεδομένου ότι η PTH διευκολύνει και διεγείρει την αυξημένη επαναρρόφηση Ca από το νεφρικό σωληνάριο.

- Σε ανεπάρκεια φωσφόρου (που χαρακτηρίζεται από χαμηλά ή φυσιολογικά επίπεδα PTH)

Η χορήγηση συμπληρωμάτων P ενδείκνυται όταν η τιμή φωσφόρου του ορού του νεογνού είναι συνεχώς <4 mg/dl, αλλά θα πρέπει να εξετάζεται και όταν οι τιμές φωσφόρου κυμαίνονται <5.5 mg/dl, ειδικά όταν συνοδεύεται από αυξημένες τιμές ALP. Αν και μέχρι πρόσφατα αποτελούσαν τη συνηθέστερη τακτική για την αντιμετώπιση της οστεοπενίας της προωρότητας, νεότερα δεδομένα έδειξαν ότι η μεμονωμένη χορήγηση συμπληρωμάτων P μπορεί να επιδεινώσει τη νόσο (καθώς το χορηγούμενο P συνδέεται με το ιονισμένο ασβέστιο και ελαττώνεται η συγκέντρωση του τελευταίου στο αίμα) και να οδηγήσει σε επίταση του 2παθούς υπερπαραθυρεοειδισμού και σε κατάγματα.[9] Η χρήση των συμπληρωμάτων P πρέπει να γίνεται προσεκτικά, ώστε η αναλογία πρόσληψης Ca/P να διατηρείται μεταξύ 1.5:1 - 1.7:1 σε μία mg-to-mg βάση, αναλογία που βελτιστοποιεί την επαναρρόφηση φωσφόρου από το νεφρό και την απορρόφηση ασβεστίου από το έντερο.[24] Η διατήρηση της αναλογίας αυτής προϋποθέτει τον υπολογισμό της χορηγούμενης συγκέντρωσης Ca και P στη σίτιση και πιθανώς την παράλληλη έναρξη συμπληρωμάτων Ca. Προσοχή επίσης πρέπει να δίνεται ώστε τα συμπληρώματα αυτά να μη χορηγούνται ταυτόχρονα με τη σίτιση. Η δόση χορήγησης είναι 10-20 mg/kg/ημέρα στοιχειακού P από του στόματος (μέγιστη δόση 40-50 mg/kg/ημέρα). Συνήθως χορηγείται το ενδοφλέβιο σκεύασμα φωσφορικού K per os, το οποίο προτιμάται λόγω μη εντερικής ανοχής των υπόλοιπων φωσφορικών αλάτων. Φωσφορικό Na μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί.

- Βιταμίνη D: Στην περίπτωση που το πρόωρο νεογνό έχει ήδη εικόνα Μεταβολικής Νόσου των Οστών και ιδίως αν παρουσιάζει υψηλές τιμές PTH, θα πρέπει πάντα να ελέγχεται η επάρκεια της βιταμίνης D. Συνήθως τα επίπεδα της 25(OH)D είναι χαμηλά, ως αποτέλεσμα της δράσης της PTH, που ευοδώνει τη μετατροπή της σε $1,25(OH)_2D$. Συστήνεται λοιπόν η συμπληρωματική χορήγηση βιταμίνης D και μάλιστα σε υψηλές δόσεις επί ανεπάρκειας (<20ng/mL). Στη βιβλιογραφία αναφέρονται ως ανώτερες δόσεις βιταμίνης D οι 1.000IU/ημέρα για τη νεογνική ηλικία και οι 2.000IU/ημέρα για μεγαλύτερα βρέφη.[27] Ενεργείς μορφές της βιταμίνης D, όπως η αλφακαλσιδόλη και η καλσιτριόλη, δεν χρησιμοποιούνται παρά

μόνο σε ειδικές περιπτώσεις, όπως σε νεογνά με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια ή με γενετικές διαταραχές που επηρεάζουν το μεταβολισμό της βιταμίνης D.[7] Στον **Πίνακα 2** φαίνονται περιληπτικά τα βασικά σημεία που αφορούν τη φαρμακευτική αγωγή για πρόληψη και θεραπεία της Μεταβολικής Νόσου των Οστών των πρόωρων νεογνών. Τα κατάγματα αντιμετωπίζονται συνήθως συντηρητικά (π.χ. με γύψους) και με τη χορήγηση των απαραίτητων συμπληρωμάτων Ca και P. Ο διαγνωστικός και θεραπευτικός αλγόριθμος για τη Μεταβολική Νόσο των Οστών των πρόωρων νεογνών φαίνεται στην **Εικόνα 1**.[7,9,21]

Μετά την έξοδο από το νοσοκομείο

Η έξοδος από το νοσοκομείο εξαρτάται από την κλινική κατάσταση του νεογνού αλλά η πλειονότητα των πολύ χαμηλού ή εξαιρετικά χαμηλού βάρους γέννησης νεογνών εξέρχεται από νοσοκομείο στις 36-40 εβδομάδες.

1. Σίτιση: Σε νεογνά που πλέον έχουν βάρος σώματος ≥2.000γρ. μπορεί να γίνει τροποποίηση της εντερικής σίτισης, με ελάττωση της ενίσχυσης του μητρικού γάλατος ή με μετάβαση από το γάλα προώρων σε μεταβατικό γάλα (Post Discharge Formula). Σε νεογνά και μικρά βρέφη που έχουν επιπλέον παράγοντες κινδύνου να εμφανίσουν Μεταβολική Νόσο των Οστών (π.χ. παρατεταμένη παρεντερική διατροφή, σύσταση για περιορισμό των χορηγούμενων υγρών <150 mL/kg/ημέρα), καθώς και αυτά στα οποία επιμένουν υψηλές τιμές ALP>800 IU/L, η τροποποίηση της εντερικής σίτισης θα πρέπει να καθυστερήσει περισσότερο.[18] Τα περισσότερα όμως νεογνά με ΒΓ <1.500 γρ. ή <1.000γρ. λαμβάνουν μεταβατικό γάλα προώρων ή ενισχυμένο μητρικό γάλα, συνήθως μέχρι τις 40-52 εβδομάδες ή και μέχρι τους 6 μήνες, αν η ανάπτυξή τους δεν είναι ικανοποιητική.[28-29] Έχει επίσης προταθεί η διακοπή της ενισχυμένης διατροφής όταν το νεογνό φτάσει σε βάρος τα 3.000 γρ., προς αποφυγή πιθανής υπερβιταμίνωσης Α.[25]

2) Αγωγή: Αν έχει γίνει έναρξη θεραπευτικής αγωγής, αυτή συνεχίζεται μέχρι την αποκατάσταση των βιοχημικών δεικτών.

3) Παρακολούθηση. Η παρακολούθηση των πρόωρων νεογνών εξαρτάται από την κλινική και εργαστηριακή τους εικόνα κατά την έξοδο

α. Νεογνά χωρίς Μεταβολική Νόσο των Οστών κατά την έξοδο

Μετά την έξοδο από το νοσοκομείο, η παρακολούθηση των δεικτών σε θηλάζοντα νεογνά με πολύ χαμηλό βάρος γέννησης μπορεί να γίνει σε 2-4 εβδομάδες, ανάλογα με τις τιμές των βιοχημικών δεικτών μέσα στο νοσοκομείο και τα κλινικά χαρακτηριστικά του κάθε νεογνού. Συχνότερη παρακολούθηση χρειάζεται όταν εξακολουθούν να υφίστανται παράγοντες που επιδεινώνουν την επιμετάλλωση των οστών. Αν η ALP είναι >800IU/L, η παρακολούθηση συνεχίζεται μέχρι ALP <600 IU/L. Αν εξαρχής η ALP είναι >1.000IU/L και ο P χαμηλός, θα πρέπει να συζητηθεί το ενδεχόμενο προσθήκης αλάτων στη διατροφή των νεογνών.[18] Σε νεογνά που σιτίζονται με τροποποιημένο γάλα, δεν υπάρχει ανάγκη προσδιορισμού της ALP μετά την έξοδο από το νοσοκομείο, εκτός αν κατά την έξοδο η ALP ήταν >800IU/L, κάτι που όμως είναι ασυνήθιστο.

β. Νεογνά με Μεταβολική Νόσο των Οστών κατά την έξοδο

Σε νεογνά που λαμβάνουν ήδη αγωγή, η παρακολούθηση θα πρέπει να γίνεται κάθε 1-2 εβδομάδες. Αναπροσαρμογή των χορηγούμενων δόσεων μπορεί να γίνεται ανά 1-2 εβδομάδες ανάλογα με τις τιμές PTH, ALP, Ca και P. Σε νεογνά που λαμβάνουν Ca ή/και καλσιτριόλη, προτείνεται επίσης και η παρακολούθηση του λόγου Ca/Cr ούρων ή η διενέργεια υπερηχογραφήματος νεφρών, για την έγκαιρη διάγνωση νεφρασβέστωσης.[7,21] Επί ακτινολογικών ευρημάτων, η Αμερικανική Παιδιατρική Εταιρεία προτείνει να γίνεται επαναληπτικός ακτινολογικός έλεγχος κάθε 5-6 εβδομάδες μέχρι τη βελτίωση της επιμετάλλωσης των οστών.[25] Στο διάστημα αυτό, παρατηρείται βελτίωση των ακτινολογικών ευρημάτων και μπορεί να εκτιμηθεί η απάντηση στη θεραπεία. Παράλληλα, επανέρχονται στο φυσιολογικό και οι τιμές P και ALP. Μόλις οι βιοχημικές παράμετροι και οι ακτινολογικές διαταραχές βελτιωθούν (τυπικά 4-6 εβδομάδες μετά τη διάγνωση), η συμπληρωματική χορήγηση Ca και P ελαττώνεται σταδιακά για 2-4 εβδομάδες και τελικά διακόπτεται. Βρέφη με χολόσταση ή και άλλες χρόνιες νόσους μπορεί να χρειαστούν αγωγή με συμπληρώματα Ca, P και βιταμίνης D για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα. Για τη διακοπή της αγωγής θα πρέπει η τιμή P να είναι <5,5 mg/dl, η PTH εντός φυσιολογικών ορίων και η ALP (που είναι και η τελευταία που αποκαθίσταται) να είναι <500IU/L και να παρουσιάζει τάση προς μείωση.

Πίνακας 2. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ ΤΩΝ ΠΡΟΩΡΩΝ ΝΕΟΓΝΩΝ

Βιταμίνη D
1. Πρόληψη
• Στο νοσοκομείο: Μεγάλο εύρος χορηγούμενης βιταμίνης D στα πρόωρα νεογνά: 400-1.000 IU/ ημέρα.
• Κατά την έξοδο από τη Μονάδα Νεογνών: Συμπληρωματική χορήγηση σε όλα τα νεογνά 400 IU/ημέρα
• Σκεύασμα: Χοληκαλσιφερόλη

2. Θεραπεία
• Βάσει των επιπέδων 25(OH)D
• Επί ανεπάρκειας (<20 ng/mL), υψηλότερες δόσεις βιταμίνης D: Μέχρι 1.000 IU/ ημέρα για τη νεογνική ηλικία - Μέχρι 2.000 IU/ημέρα για μεγαλύτερα βρέφη
• Ενεργείς μορφές (αλφακαλσιδόλη και η καλσιτριόλη): μόνο σε νεογνά με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια ή με γενετικές διαταραχές που επηρεάζουν το μεταβολισμό της βιταμίνης D

Ασβέστιο
• Αρχική δόση: 20 mg/kg στοιχειακού Ca
• Μέγιστη δόση: 70-80 mg/kg/ημέρα στοιχειακού Ca
• Σκεύασμα: γλυκονικό ή ανθρακικό Ca
• Παρακολούθηση: Λόγος Ca/Cr ούρων, υπερηχογράφημα νεφρών

Φώσφορος
• Αρχική δόση: 10-20 mg/kg στοιχειακού P
• Μέγιστη δόση: 40-50 mg/kg/ημέρα στοιχειακού P
• Λόγος Ca/P: 1.5:1 - 1.7:1 σε μία mg-to-mg βάση
• Σκεύασμα: Ενδοφλέβιο σκεύασμα φωσφορικού K ή φωσφορικό Na, χορηγούμενα peros

Β. Οστεοπενία σε τελειόμηνα νεογνά

Αν και η προωρότητα είναι σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση της Μεταβολικής Νόσου των Οστών, οστεοπενία έχει περιγραφεί και στα τελειόμηνα νεογνά. Τα αίτια της οστεοπενίας στη νεογνική ηλικία περιλαμβάνουν διάφορα νοσήματα που χαρακτηρίζονται από πρωτοπαθή διαταραχή του σχηματισμού και της επιμετάλλωσης του οστίτη ιστού (πρωτοπαθείς οστεοπενίες, π.χ. ατελής οστεογένεση, Bruck syndrome, Cole-Carpenter syndrome, υποφωσφατασία), καθώς και καταστάσεις που οδηγούν στην πρόκληση της οστεοπενίας δευτεροπαθώς - τις δευτεροπαθείς οστεοπενίες.[3,30]

Τα νοσήματα της πρώτης κατηγορίας απαιτούν τη συμβολή εξειδικευμένου ιατρικού προσωπικού, τόσο για τη διάγνωση όσο και για την αντιμετώπισή τους, και δεν θα τα αναλύσουμε στην παρούσα ανασκόπηση. Όσον αφορά στις δευτεροπαθείς οστεοπενίες, έχουν αναφερθεί διάφοροι παράγοντες και διάφορα νοσήματα που μπορούν να προκαλέσουν οστική νόσο. Κάποιοι από αυτούς είναι κοινοί με τους παράγοντες κινδύνου που επιδρούν στα πρόωρα νεογνά επιδεινώνοντας τη Μεταβολική Νόσο των Οστών τους, όπως τα φάρμακα (γλυκοκορτικοειδή, διουρητικά της αγκύλης, αντιόξινα), η επίδραση της ελαττωμένης κινητικότητας κ.λπ. Στον **Πίνακα 3**, παρουσιάζονται οι συχνότεροι από τους παράγοντες που σχετίζονται με τις δευτεροπαθείς οστεοπενίες.

Όλα τα νεογνά με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης οστεοπενίας πρέπει να υποβάλλονται σε διαγνωστικό έλεγχο που περιλαμβάνει τον προσδιορισμό των επιπέδων Ca, P, ALP, βιταμίνης D και PTH.

Η αντιμετώπιση εξαρτάται από τη διαταραχή και τον υποκείμενο μηχανισμό. Σε κάθε περίπτωση, θα πρέπει να γίνεται προσπάθεια για την αποφυγή ή διακοπή του υπεύθυνου παράγονται (π.χ. φάρμακα). Η πρόσληψη όλων των απαραίτητων συστατικών μέσω της σίτισης αποτελεί θεμελιώδες βήμα τόσο της πρόληψης όσο και

Πίνακας 3. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΟΣΤΕΟΠΕΝΙΑ – ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗ ΣΕ ΝΕΟΓΝΑ (ΠΡΟΩΡΑ ΚΑΙ ΤΕΛΕΙΟΜΗΝΑ) ΚΑΙ ΥΠΟΚΕΙΜΕΝΟΣ ΠΑΘΟΓΕΝΕΤΙΚΟΣ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ[3]

1) Μητρικοί - ενδομήτριοι παράγοντες
- Βάρος γέννησης των γονέων: Γενετική προδιάθεση
- Καπνίστρια μητέρα: Διαταραχή της τροφικής δράσης του πλακούντα. Τοξική δράση καδμίου που υπάρχει στον καπνό για τον εμβρυϊκό σκελετό
- Έντονη φυσική δραστηριότητα στο τέλος της εγκυμοσύνης: Ελαττωμένη μεταφορά Ca και P
- Υποσιτισμός ή μητρική υπασβεστιαιμία: Ελαττωμένη προσφορά Ca και P

2) Διατροφικοί παράγοντες - Διαταραχή της ομοιόστασης Ca και P
- Εντερική δυσαπορρόφηση (ινώδης κυστική νόσος, σύνδρομο βραχέος εντέρου): Ανεπαρκής απορρόφηση Ca, P και βιταμίνης D
- Ανεπαρκής σίτιση: Ανεπαρκής εντερική πρόσληψη Ca, P, βιταμίνης D
- Μητρική ανεπάρκεια βιταμίνης D: Ανεπάρκεια βιταμίνης D στο νεογνό, ανεπαρκής εντερική πρόσληψη Ca και P
- Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια: Διαταραχή στην απέκκριση και την επαναρρόφηση Ca και P

3) Διαταραχή στη σύνθεση της βιταμίνης D
- Χρόνια ηπατική νόσος: Δυσαπορρόφηση λιποδιαλυτών βιταμινών και προδρόμων μορφών της βιταμίνης D
- Χρόνια νεφρική νόσος: Ελαττωμένη σύνθεση ενεργού $1,25(OH)_2D$, με αποτέλεσμα αύξηση της PTH και οστική αφαλάτωση
- Συγγενείς διαταραχές σύνθεσης βιταμίνης D και του υποδοχέα της: Αυξημένη PTH και οστική αφαλάτωση

4) Ενδοκρινολογικά νοσήματα
- Υποθυρεοειδισμός: Διαταραχή της ενδοχονδρικής οστέωσης και της ωρίμανσης των οστών
- Υπερπαραθυρεοειδισμός: Οστική απορρόφηση και αφαλάτωση

5) Μηχανικοί παράγοντες
- Παρατεταμένη ακινητοποίηση (σοβαρή νόσος - παρατεινόμενη νοσηλεία, νευρομυϊκές νόσοι): Ελαττωμένη διέγερση οστεοβλαστών. Ενεργοποίηση των οστεοκλαστών και οστική απορρόφηση

6) Φαρμακευτική αγωγή
- Γλυκοκορτικοειδή: Ελαττωμένη εντερική απορρόφηση αλάτων - Ελαττωμένος σχηματισμός οστού και αυξημένη οστική απορρόφηση
- Διουρητικά της αγκύλης: Αύξηση της απέκκρισης Ca από τους νεφρούς
- Ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου: Ελάττωση της απορρόφησης Ca από το εντερικό επιθήλιο
- Αντιεπιληπτικά: Αύξηση ηπατικής μετατροπής των μεταβολιτών της βιταμίνης D σε ανενεργά προϊόντα. Πιθανή άμεση δράση στα κύτταρα που μετέχουν στην οστική αναδόμηση
- Αντιπηκτικά (ηπαρίνη): Άγνωστος μηχανισμός

της αντιμετώπισης. Στα τελειόμηνα νεογνά, οι ανάγκες εναπόθεσης Ca και P είναι πολύ μικρότερες σε σχέση με τα πρόωρα (30-40 mg/Kg/24ωρο για το Ca) και συνήθως καλύπτονται τόσο από το μητρικό γάλα όσο και από τροποποιημένο γάλα αγελάδας (Formula), τουλάχιστον για τους πρώτους 6 μήνες ζωής.[11] Το τροποποιημένο γάλα αγελάδας, μάλιστα, περιέχει αυξημένες ποσότητες Ca και P, σε σχέση με το μητρικό γάλα, με στόχο να αντισταθμίσει τη μικρότερη απορρόφησή τους.

Όσον αφορά στη βιταμίνη D, γνωρίζουμε ότι το μητρικό γάλα δεν αποτελεί καλή πηγή βιταμίνης D και ότι, αν και το τροποποιημένο γάλα αγελάδας είναι ενισχυμένο με βιταμίνη D (400 IU/L), απαιτείται η κατανάλωση 800-1.000 mL προκειμένου να καλυφθούν οι ημερήσιες ανάγκες (400 IU/ημέρα). Για την πρόληψη και αντιμετώπιση της ανεπάρκειας της βιταμίνης D, προτείνεται ως πρώτο μέτρο η έκθεση στο ηλιακό φως, με σκοπό την αύξηση της ενδοδερμικής παραγωγής βιταμίνης D, που όμως στη νεογνική ηλικία δεν είναι εύκολο να επιτευχθεί. Συστήνεται λοιπόν η χορήγηση

βιταμίνης D σε δόση 400IU/Lσε όλα τα θηλάζοντα νεογνά, από τις πρώτες ημέρες της ζωής τους και για 12 μήνες, και στα νεογνά που λαμβάνουν τροποποιημένο γάλα αγελάδας, τουλάχιστον μέχρι να φτάσουν σε όγκο τα 800-1.000ml.[18]

Επί σοβαρής υπασβεστιαιμίας, είναι απαραίτητη η συμπληρωματική χορήγηση Ca (είτε ενδοφλεβίως είτε από του στόματος). Όταν η υπασβεστιαμία είναι 2παθής λόγω σοβαρής ανεπάρκειας της βιταμίνης D της μητέρας, θεραπευτικές δόσεις βιταμίνης D (χοληκαλσιφερόλης) θα πρέπει επίσης να χορηγηθούν (1.000IU/ ημέρα για τη νεογνική ηλικία και 2.000IU/ημέρα για μεγαλύτερα βρέφη, για 3 μήνες).[27] Τα συμπληρώματα Ca μπορούν να διακοπούν μετά από λίγες εβδομάδες, μόλις αποκατασταθούν στο φυσιολογικό τα επίπεδα βιταμίνης D.[30] Στη συνέχεια, χορηγούνται δόσεις συντήρησης. Όπως στα πρόωρα νεογνά, σε περίπτωση νεφρικής ή ηπατικής ανεπάρκεια ή σε γενετικές διαταραχές που επηρεάζουν το μεταβολισμό της βιταμίνης D, απαιτείται η χορήγηση σκευάσματος ενεργού βιταμίνης D, όπως η αλφακαλσιδόλη και η καλσιτριόλη.[7] Τέλος, η ορμονική υποκατάσταση όταν υπάρχει ενδοκρινολογική νόσος και η προσπάθεια για κινητοποίηση των νεογνών αυτών είναι απαραίτητες για τη διόρθωση των οστικών διαταραχών και την αποκατάσταση της υγείας των οστών.

Συμπέρασμα

Η διατήρηση και αποκατάσταση της υγείας των οστών των νεογνών πρέπει να αποτελεί μέριμνα και στόχο των νεογνολόγων και των παιδιάτρων. Η γνώση των προδιαθεσικών παραγόντων που σχετίζονται με την πρόκληση οστικής βλάβης θα επιτρέψει την αναγνώριση των νεογνών και βρεφών που κινδυνεύουν περισσότερο και θα οδηγήσει στην έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία. Στα πρόωρα νεογνά, η Μεταβολική Νόσος των Οστών έχει αναγνωριστεί ως σημαντικό πρόβλημα, με πιθανές μακροχρόνιες συνέπειες. Η θεραπευτική στρατηγική για την αντιμετώπισή της περιλαμβάνει τη διατροφική υποστήριξη και τη συμπληρωματική χορήγηση των συστατικών που βρίσκονται σε ένδεια. Αν και η βελτίωση της κλινικής φροντίδας έχει ήδη οδηγήσει στην ελάττωση της επίπτωσής της και κυρίως στην ελάττωση της συχνότητας των καταγμάτων που συχνά επιπλέκουν την πορεία της, είναι απαραίτητη η θέσπιση οδηγιών για τη διάγνωση και τη θεραπευτική αντιμετώπισή της, που θα ελαχιστοποιήσουν τη νοσηρότητά της. ■

ABSTRACT

Osteopenia in neonates – Pediatric Follow up care

E. Nikaina
A' Department of Pediatrics National and Kapodistrian University of Athens

The improvement of neonatal care, during the last decades, has allowed the survival of a continuously growing number of preterm and seriously sick neonates. Diseases that were not considered as a medical priority are emerging now,demanding our attention, given that if untreated, they may result in significant morbidity. Bone health maintenance is an important part of pediatric care. Bone formation and remodeling is a complex process which starts during fetal life. Various factors, prenatal and postnatal, nutritional and hormonal are involved in the process, affecting both preterm and full-term neonates. The balance between all these factors is responsible for bone health maintenance. In the preterm neonate, the most common bone pathology is the Metabolic Bone Disease of Prematurity, which is characterized by skeletal demineralization, osteopenia and in severe cases by fragility fractures. In this review, we will analyze causes and pathogenetic mechanisms related to the osteopenia in neonates, focusing on Metabolic Bone Disease of Prematurity and presenting evidence of latest diagnostic and treatment advances.

KEY WORDS: Metabolic bone disease, osteopenia, rickets, prematurity

REFERENCES

1. Vachharajani AJ, Mathur AM, Rao R. Metabolic bone disease of prematurity. Neoreviews 2009;10: e402 -e411.
2. Karpen HE. Mineral Homeostasis and Effects on Bone Mineralization in the Preterm Neonate. Clin Perinatol. 2018;45:129-141.
3. Montaner Ramón A. Risk factors of bone mineral metabolic disorders. Semin Fetal Neonatal Med. 2019:101068.
4. Chen W, Yang C, Chen H, Zhang B. Risk factors analysis and prevention of metabolic bone disease of prematurity. Medicine (Baltimore). 2018;97:e12861.
5. Funke S, Morava E, Czako M, Vida G, Ertl T, Kosztolanyi G. Influence of genetic polymorphisms on bone disease of preterm infants. Pediatr Res 2006;60:607-612.
6. Viswanathan S, Khasawneh W, McNelis K, Dykstra C, Amstadt R, Super DM et al. Metabolic bone disease: a continued challenge in extremely low birth weight infants. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2014;38:982-90.
7. Rustico SE, Calabria AC, Garber SJ. Metabolic bone disease of prematurity. J Clin Transl Endocrinol 2014;1:85–91.
8. Mitchell SM, Rogers SP, Hicks PD, Hawthorne KM, Parker BR, Abrams SA. High frequencies of elevated alkaline phosphatase activity and rickets exist in extremely low birth weight infants despite current nutritional support. BMC Pediatr 2009;9:47.
9. Chinoy A, Mughal MZ, Padidela R. Metabolic bone disease of prematurity: causes, recognition, prevention, treatment and long-term consequences. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2019;104:F560-F566.
10. Harrison CM, Gibson AT. Osteopenia in preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2013;98:F272e5.
11. Sethi A, Priyadarshi M, Agarwal R. Mineral and bone physiology in the foetus, preterm and full-term neonates. Semin Fetal Neonatal Med. 2019:101076 [Epub ahead of print].
12. Tiosano D, Hochberg Z. Hypophosphatemia: the common denominator of all rickets. J Bone Miner Metab 2009;27:392–401.
13. Lucas-Herald A, Butler S, Mactier H, McDevitt H, Young D, Ahmed SF. Prevalence and characteristics of rib fractures in ex-preterm infants. Pediatrics. 2012;130:1116-9.
14. Smurthwaite D, Wright NB, Russell S, Emmerson AJ, Mughal MZ. How common are rib fractures in extremely low birth weight preterm infants? Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2009;94:F138-9.
15. Quintal VS, Diniz EM, CaparboVde F, Pereira RM. Bone densitometry by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) in preterm newborns compared with full-term peers in the first six months of life. J Pediatr (Rio J). 2014;90(6):556-62.
16. Backström MC, Kouri T, Kuusela AL, Sievänen H, Koivisto AM, Ikonen RS, Mäki M. Bone isoenzyme of serum alkaline phosphatase and serum inorganic phosphate in metabolic bone disease of prematurity. Acta Paediatr. 2000;89(7):867-73.
17. Abdallah EA, Said RN, Mosallam DS, Moawad EM, Kamal NM, Fathallah MG. Serial serum alkaline phosphatase as an early biomarker for osteopenia of prematurity. Medicine (Baltimore). 2016;95:e4837.
18. Abrams SA. Management of neonatal bone health. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on December 7, 2019.) Available at https://www.uptodate.com/contents/management-of-neonatal-bone-health
19. Moreira A, February M, Geary C. Parathyroid hormone levels in neonates withsuspected osteopenia. J Paediatr Child Health 2013;49:E12–E16.
20. Matejek T, Navratilova M, Zaloudkova L, Malakova J, Maly J, Skalova S et al. Parathyroid hormone - reference values and association with other bone metabolism markers in very low birth weight infants - pilot study. J Matern Fetal Neonatal Med. 2019;32:2860-2867.
21. Faienza MF, D'Amato E, Natale MP, Grano M, Chiarito M, Brunetti G et al. Metabolic Bone Disease of Prematurity: Diagnosis and Management. Front Pediatr 2019;7:143.
22. Mihatsch W, Fewtrell M, Goulet O, Molgaard C, Pi-

REFERENCES

caud JC, Senterre T; ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN working group on pediatric parenteral nutrition. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Calcium, phosphorus and magnesium. Clin Nutr 2018;37:2360–5.
23. Nehra D, Carlson SJ, Fallon EM, Kalish B, Potemkin AK, GuraKMet al. A.S.P.E.N. clinical guidelines: nutrition support of neonatal patients at risk for metabolic bone disease. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2013;37:570–98.
24. Abrams SA. Committee on Nutrition. Calcium and vitamin d requirements of enterally fed preterm infants. Pediatrics 2013;131:e1676–e1683.
25. Agostoni C, Buonocore G, CarnielliVP, De Curtis M, Darmaun D, Decsi et al. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2010;50:85–91
26. Bronsky J, Campoy C, Braegger C. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN working group on pediatric parenteral nutrition. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Vitamins. Clin Nutr 2018;37:2366–78.
27. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(2):394-415.
28. Aggett PJ, Agostoni C, Axelsson I, De Curtis M, Goulet O, Hernell O, et al. Feeding preterm infants after hospital discharge: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. J Gastroenterol Nutr May 2006;42:596e603.
29. Conrad A. Post-discharge nutrition for the preterm infant. J Neonatal Nurs2013;19:217e22.
30. Chinoy A, Mughal MZ, Padidela R. Current status in therapeutic interventions of neonatal bone mineral metabolic disorders. Semin Fetal Neonatal Med. 2019 :101075 [Epub ahead of print].

Δελτίο
Α΄ Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθήνων
ΤΟΜΟΣ 70, ΤΕΥΧΟΣ 3, 2020 • 53η ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ

Η αντιμετώπιση της Διαταραχής Ελλειμματικής Προσοχής - Υπερκινητικότητας (ΔΕΠΥ) και ο ρόλος του παιδιάτρου

Π. Περβανίδου
Α' Παιδιατρική Κλινική Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής-Υπερκινητικότητας (ΔΕΠΥ) είναι μία από τις πιο συχνές νευροαναπτυξιακές διαταραχές της παιδικής ηλικίας, η οποία μπορεί να επηρεάσει σημαντικά τις ακαδημαϊκές, σχολικές και κοινωνικές δεξιότητες και την ποιότητα ζωής των παιδιών. Η Αμερικανική Ακαδημία Παιδιατρικής και η Διεθνής Εταιρεία Αναπτυξιακής & Συμπεριφορικής Παιδιατρικής έχουν πρόσφατα επικαιροποιήσει τις κατευθυντήριες οδηγίες για την αξιολόγηση, διάγνωση και αντιμετώπιση των νηπίων, παιδιών και εφήβων με ΔΕΠΥ. Η επικαιροποίηση αυτή έχει ενσωματώσει τις αλλαγές στα διαγνωστικά κριτήρια, τα δεδομένα από τη σύγχρονη έρευνα και έχει εστιάσει επίσης στην αντιμετώπιση της συννοσηρότητας, στο βαθμό που αυτή μπορεί να αντιμετωπιστεί από γενικούς και εξειδικευμένους παιδιάτρους στην Αναπτυξιακή Παιδιατρική.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής-Υπερκινητικότητας (ΔΕΠΥ), παιδιά, αναπτυξιακή παιδιατρική

Εισαγωγή

Η Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής-Υπερκινητικότητας (ΔΕΠΥ) είναι μία από τις πιο συχνές νευροαναπτυξιακές διαταραχές και αφορά το 7-8% των παιδιών παγκοσμίως. Είναι χρόνια κατάσταση και χαρακτηρίζεται από σύνολο συμπτωμάτων απροσεξίας, υπερκινητικότητας και παρορμητικής συμπεριφοράς, τα οποία είναι ανάρμοστα για το αναπτυξιακό στάδιο του παιδιού και δυσλειτουργικά στο οικογενειακό, κοινωνικό και σχολικό περιβάλλον. Η ΔΕΠΥ έχει σημαντικές επιπτώσεις στη σωματική και ψυχική υγεία του παιδιού και του ενήλικα αλλά και σημαντική συννοσηρότητα με άλλες διαταραχές και χρόνιες καταστάσεις[1].

Η ΔΕΠΥ κατατάσσεται στις Νευροαναπτυξιακές Διαταραχές (ΝΑΔ) μαζί με τη Διαταραχή στο Φάσμα του Αυτισμού, τη Νοητική Αναπηρία, τις Επικοινωνιακές Διαταραχές, τις Διαταραχές Κινητικότητας, την Ειδική Μαθησιακή Διαταραχή και άλλα.[2] Οι ΝΑΔ στο σύνολό

Υπεύθυνη επικοινωνίας
Παναγιώτα Περβανίδου, Αναπλ. Καθηγήτρια, Αναπτυξιακής & Συμπεριφορικής Παιδιατρικής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ
E-mail: ppervanid@med.uoa.gr

τους αποτελούν μία ομάδα καταστάσεων με έναρξη στην παιδική ηλικία, πριν την ενήβωση, και αλλαγές κατά την ωρίμανση, όμως με σταθερή πορεία στη διάρκεια της ζωής. Παρουσιάζουν επίμονα νευρογνωστικά ελλείμματα από την πρώιμη παιδική ηλικία, υψηλή κληρονομικότητα -συνήθως πολυπαραγοντική- και υψηλή συννοσηρότητα. Οι ΝΑΔ πολύ συχνά συνυπάρχουν μεταξύ τους, για παράδειγμα τα άτομα με Διαταραχή στο Φάσμα του Αυτισμού συχνά παρουσιάζουν και νοητική αναπηρία (υστέρηση), ενώ πολλά παιδιά με ΔΕΠΥ έχουν ταυτόχρονα και ειδική μαθησιακή διαταραχή, όπως η δυσλεξία. Η συχνότητα των Νευροαναπτυξιακών και συναφών Διαταραχών είναι 1 στα 6 παιδιά παγκοσμίως και παρουσιάζει συνεχώς αύξηση.[3]

Παράγοντες κινδύνου

Η συχνότητα της ΔΕΠΥ είναι σημαντικά υψηλότερη στα αγόρια και γενικά στις οικογένειες (γονείς και αδέλφια) παιδιών με επίμονη ΔΕΠΥ. Αναφέρεται ότι στο 30% περίπου των παιδιών με ΔΕΠΥ υπάρχει ένας γονέας με την ίδια διάγνωση. Οικογενειακές μελέτες διδύμων και υιοθετημένων παιδιών υποστηρίζουν ότι υπάρχει μεγάλου βαθμού κληρονομικότητα, που φτάνει το 80% σε μονοωογενείς διδύμους.[4] Η έρευνα έχει δείξει ότι συγκεκριμένοι πολυμορφισμοί στα ντοπαμινεργικά και σεροτονινεργικά γονίδια αυξάνουν σημαντικά τον κίνδυνο για ΔΕΠΥ. Οι πολυμορφισμοί αυτοί αφορούν κυρίως τα γονίδια του μεταφορέα της ντοπαμίνης (DAT) και των υποδοχέων D4 και D5 της ντοπαμίνης, καθώς και του μεταφορέα της σεροτονίνης και της νορεπινεφρίνης. Οι πολυμορφισμοί αυτοί αυξάνουν ακόμα περισσότερο τον κίνδυνο για ΔΕΠΥ όταν συνδυάζονται με περιβαλλοντικούς παράγοντες κινδύνου.[4]

Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες που περισσότερο έχουν συσχετιστεί με τη ΔΕΠΥ αφορούν την πρώιμη εγκεφαλική ανάπτυξη κατά τη διάρκεια της κύησης. Η προωρότητα, η ενδομήτρια υπολειπόμενη αύξηση, το μικρό βάρος γέννησης, τα περιγεννητικά προβλήματα, αλλά και η παχυσαρκία και ο διαβήτης κύησης έχουν συνδεθεί με την ανάπτυξη ΔΕΠΥ.[5,6] Επίσης το κάπνισμα, το αλκοόλ, το μητρικό στρες κατά τη διάρκεια της κύησης σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για ΔΕΠΥ. Τέλος, αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η έκθεση των παιδιών σε φυτοφάρμακα, πολυχλωριωμένα διφαινύλια (PCB), φθαλικές ενώσεις, μόλυβδο, υδράργυρο, μαγγάνιο σχετίζεται με τη διάγνωση της ΔΕΠΥ ή με τύπου-ΔΕΠΥ χαρακτηριστικά.[5-9]

Διάγνωση και Αντιμετώπιση

Η αξιολόγηση, η διάγνωση και η θεραπεία της ΔΕΠΥ αποτελούν μια συνεχόμενη διαδικασία. Οι επικαιροποιημένες συστάσεις καθιστούν αναγκαία την ανάπτυξη ενός συστήματος διαχείρισης της ΔΕΠΥ, το οποίο συνδέει τον κλινικό με το σχολείο και την κοινότητα και παρέχει συνεχόμενη, συντονισμένη φροντίδα στο παιδί και την οικογένειά του. Οι πρωτοβάθμιοι παιδίατροι, σύμφωνα με την Αμερικανική Ακαδημία Παιδιατρικής (ΑΑΠ), αλλά και στη χώρα μας θα πρέπει να είναι σε θέση να αναγνωρίσουν και να διαχειριστούν τα ήπιας ως μέτριας βαρύτητας περιστατικά παιδιών με ΔΕΠΥ, ειδικά στις μικρές ηλικίες και να συν-διαχειριστούν τα μέτρια και βαριά περιστατικά με ειδικούς Ψυχικής Υγείας αναλόγως της βαρύτητας, συννοσηρότητας και ηλικίας τους.[10,11]

Η διάγνωση της ΔΕΠΥ είναι κλινική και τεκμηριώνεται κυρίως από τις σχετικές πληροφορίες που λαμβάνει ο κλινικός από γονείς και δασκάλους. Το DSM-5 ορίζει 4 διαστάσεις της ΔΕΠΥ[2]: ΔΕΠΥ με κλινική προβολή πρωτίστως απροσεξίας, ΔΕΠΥ η οποία παρουσιάζεται κυρίως με υπερκινητικότητα-παρορμητικότητα, ΔΕΠΥ με συνδυασμένη κλινική προβολή και ΔΕΠΥ μη οριζόμενη άλλως ή ακαθόριστη. Η αξιολόγηση του ίδιου του παιδιού είναι απαραίτητη, δεν αρκεί όμως μόνη της για να τεθεί η διάγνωση.[1,10,11] Τα κλινικά χαρακτηριστικά της ΔΕΠΥ είναι αναπτυξιακά, δηλαδή αλλάζουν με την ηλικία: φυσιολογικά, η υπερκινητικότητα και η παρορμητικότητα μειώνονται σημαντικά με την πάροδο των χρόνων, ενώ η ελλειμματική προσοχή μειώνεται μεν, χωρίς όμως να πέφτει σε υποκλινικά επίπεδα και παραμένει στην ενήλικη ζωή. Επιπρόσθετα, τα άτομα με ΔΕΠΥ αναπτύσσουν συνήθως σημαντική συννοσηρότητα στην πορεία της ζωής. Η ΔΕΠΥ στα παιδιά συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο για ατυχήματα στις μικρές ηλικίες, μαθησιακές δυσκολίες, χαμηλή αυτοεκτίμηση και προβλήματα εναντίωσης και διαγωγής στο σχολείο, ενώ, διανύοντας την εφηβεία, τα παιδιά με ΔΕΠΥ μπορεί να έχουν αυξημένο κίνδυνο για κάπνισμα και χρήση αλκοόλ και ουσιών.

Τόσο η Αμερικανική Ακαδημία Παιδιατρικής[12] όσο και η Διεθνής Εταιρεία Αναπτυξιακής & Συμπεριφορι-

κής Παιδιατρικής[13] έχουν επικαιροποιήσει πρόσφατα τις κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση και διαχείριση της ΔΕΠΥ. Σύμφωνα με τις πρόσφατες επικαιροποιημένες κατευθυντήριες οδηγίες της ΑΑΠ:

- Ο παιδίατρος πρέπει να ξεκινά την αξιολόγηση για ΔΕΠΥ σε κάθε παιδί ή έφηβο ηλικίας 4 με 18 ετών που παρουσιάζει ακαδημαϊκά ή συμπεριφορικά προβλήματα και συμπτώματα απροσεξίας, υπερκινητικότητας και παρορμητικής συμπεριφοράς.
- Για τα παιδιά που είναι μικρότερα των 4 χρονών δεν τίθεται η διάγνωση ούτε συστήνεται ειδική θεραπεία. Η ΔΕΠΥ μπορεί να διαγνωστεί το νωρίτερο στην ηλικία των 4 χρόνων. Στην προσχολική ηλικία τα συμπτώματα τύπου-ΔΕΠΥ μπορεί να μην είναι έγκυρα. Αυτό αφορά κυρίως τα συμπτώματα της Διαταραχής Ελλειμματικής Προσοχής, καθώς η τεκμηρίωση αρκετών από αυτά απαιτεί την παρουσία δομημένου πλαισίου. Ένα άλλο μειονέκτημα είναι ότι για να τεθεί η διάγνωση της ΔΕΠΥ απαιτείται η παρουσία των κλινικών χαρακτηριστικών σε δύο πλαίσια, το σπίτι και το σχολείο.[14,15] Πολλά παιδιά της ηλικιακής αυτής ομάδας δεν φοιτούν σε παιδικό σταθμό, αλλά και όταν αυτό συμβαίνει, συχνά το προσωπικό δεν έχει την εκπαίδευση να κάνει ακριβείς παρατηρήσεις για τη ΔΕΠΥ. Στις περιπτώσεις αυτές που υπάρχουν ενδείξεις, αλλά δεν μπορεί να τεκμηριωθεί η διάγνωση της ΔΕΠΥ στην προσχολική ηλικία, συστήνεται η έναρξη πρώιμης παρέμβασης. Ειδικότερα, προτείνονται η έναρξη προγράμματος «Εκπαίδευσης γονέων» και η τοποθέτηση του παιδιού σε παιδικό σταθμό ή νηπιαγωγείο που να τηρεί τις προδιαγραφές ποιότητας.[16]
- Για τις περιπτώσεις νηπίων με έντονα συμπτώματα ΔΕΠΥ και σημαντική επιβάρυνση, συστήνεται η παραπομπή σε ειδικές υπηρεσίες Αναπτυξιακής Παιδιατρικής ή Παιδοψυχιατρικής.
- Για να τεθεί η διάγνωση της ΔΕΠΥ, ο κλινικός θα πρέπει να καθορίσει αν ισχύουν τα κριτήρια, όπως αυτά ορίζονται από το DSM-5, σε δύο πλαίσια (σχολείο και σπίτι συνήθως), με πληροφορίες οι οποίες λαμβάνονται από αναφορές των γονέων ή κηδεμόνων, δασκάλων, άλλου προσωπικού του σχολείου, καθώς και από αναφορές κλινικών ψυχικής υγείας οι οποίοι εμπλέκονται στη φροντίδα του παιδιού. Ο κλινικός θα πρέπει επίσης να αποκλείσει άλλα αίτια.
- Κατά την αξιολόγηση παιδιού ή εφήβου με ΔΕΠΥ, ο κλινικός θα πρέπει να ανιχνεύσει -τουλάχιστον- για συννοσηρές καταστάσεις, όπως συναισθηματικές και συμπεριφορικές διαταραχές (άγχος, κατάθλιψη, διαταραχή διαγωγής, χρήση ουσιών), νευροαναπτυξιακές διαταραχές (διαταραχή στο φάσμα του αυτισμού, ειδική μαθησιακή δυσκολία κ.τ.λ.) και σωματικές καταστάσεις (άπνοια του ύπνου κ.τ.λ.).
- Η ΔΕΠΥ είναι χρόνια κατάσταση και ο κλινικός θα πρέπει να διαχειρίζεται τα παιδιά και τους εφήβους με ΔΕΠΥ με τον ίδιο ακριβώς τρόπο όπως τα παιδιά με ειδικές ανάγκες υγείας, ακολουθώντας τις αρχές του υποδείγματος χρόνιας φροντίδας.[17]
- Για τα παιδιά προσχολικής ηλικίας (4 με 6 χρόνων) με ΔΕΠΥ ο κλινικός θα πρέπει να συνταγογραφεί πρόγραμμα «Εκπαίδευσης γονέων» και/ή Θεραπεία συμπεριφοράς στη σχολική τάξη ως την πρώτη γραμμή θεραπείας, αν είναι διαθέσιμη. Η μεθυλφαινιδάτη μπορεί να θεωρηθεί ως πιθανό φάρμακο αν οι συμπεριφορικές παρεμβάσεις δεν είναι αποτελεσματικές, αν υπάρχουν σοβαρά συμπτώματα σε συνεχή βάση και αν τα οφέλη είναι σημαντικότερα από τον κίνδυνο να καθυστερήσει η θεραπεία.
- Για τα παιδιά σχολικής ηλικίας 6-12 χρόνων με ΔΕΠΥ, ο κλινικός θα πρέπει να συνταγογραφήσει θεραπεία συμπεριφοράς μαζί με φαρμακοθεραπεία.[18] Οι παρεμβάσεις στο σχολείο είναι πολύ σημαντικές, συμπεριλαμβανόμενης της θεραπείας συμπεριφοράς στο σχολικό περιβάλλον και των εκπαιδευτικών παρεμβάσεων, μαζί με το εξατομικευμένο εκπαιδευτικό πρόγραμμα.
- Για τους εφήβους από 12 ετών, ο κλινικός θα πρέπει να συνταγογραφήσει θεραπεία συμπεριφοράς μαζί με φαρμακοθεραπεία με τη σύμφωνη γνώμη του εφήβου.[19,20] Οι παρεμβάσεις στο σχολείο είναι οι ίδιες, συμπεριλαμβανόμενης της θεραπείας συμπεριφοράς στο σχολικό περιβάλλον και των εκπαιδευτικών παρεμβάσεων, μαζί με το εξατομικευμένο εκπαιδευτικό πρόγραμμα.
- Ο θεράπων ειδικός ιατρός θα πρέπει να ρυθμίζει τις δόσεις των φαρμάκων προκειμένου να επιτύχει το μέγιστο όφελος και τις λιγότερες παρενέργειες.[21]
- Ο κλινικός, αν έχει την εκπαίδευση ή/και την εμπειρία στη διάγνωση των συννοσηρών διαταραχών θα πρέπει να ξεκινά την αντιμετώπιση των κα-

ταστάσεων αυτών, διαφορετικά, αν δεν είναι εκπαιδευμένος ή/και έμπειρος θα πρέπει να παραπέμψει το παιδί ή τον έφηβο στον αντίστοιχο ειδικό για τη θεραπεία.

Προσχολική και σχολική ηλικία: Προγράμματα εκπαίδευσης γονέων

Τα προγράμματα εκπαίδευσης γονέων αποτελούν την ενδεικνυόμενη αντιμετώπιση πρώτης γραμμής στα παιδιά προσχολικής ηλικίας με ΔΕΠΥ.[22,23] Συστήνονται επίσης στα παιδιά προσχολικής ηλικίας με συμπτώματα τύπου ΔΕΠΥ καθώς και στα παιδιά που είναι μικρότερα των 4 ετών και δεν πληρούν το ηλικιακό κριτήριο. Ο τύπος αυτός παρέμβασης-εκπαίδευσης βοηθά τους γονείς να αποκτήσουν τις ηλικιακά κατάλληλες προσδοκίες ανάλογα με το αναπτυξιακό στάδιο του παιδιού, να εκπαιδευτούν στις συμπεριφορές που ενισχύουν τη σχέση γονέα-παιδιού, καθώς και ειδικές δεξιότητες διαχείρισης για τις προβληματικές συμπεριφορές. Οι κλινικοί δεν χρειάζεται να κάνουν τη διάγνωση της ΔΕΠΥ πριν συστήσουν την παρέμβαση αυτή γιατί υπάρχει τεκμηριωμένη αποτελεσματικότητα για ένα εύρος προβληματικών συμπεριφορών, ανεξαρτήτως αιτιολογίας, Επιπρόσθετα, τα αποτελέσματα της παρέμβασης μπορεί να είναι χρήσιμα στην επακόλουθη διαγνωστική αξιολόγηση.

Εφηβεία (12-18 χρόνων): Κατ' ελάχιστον, οι κλινικοί πρέπει να αξιολογούν τους εφήβους με ΔΕΠΥ για συμπτώματα και σημεία χρήσης ουσιών, για άγχος, κατάθλιψη και για μαθησιακές δυσκολίες. Η συννοσηρότητα στις 4 αυτές κατηγορίες συμπτωμάτων επηρεάζει τη θεραπευτική προσέγγιση και καθιστά πιο πιθανή τη χρήση συνδυασμού συμπεριφορικών θεραπειών και φαρμακοθεραπείας. Ταυτόχρονα, θα πρέπει να αξιολογούνται σε κάθε έφηβο οι κίνδυνοι για κατάχρηση των διεγερτικών και για αυτοκτονικό ιδεασμό. Οι ανταπόκριση των εφήβων με ΔΕΠΥ στις συμπεριφορικές θεραπείες είναι λιγότερο σταθερή από αυτήν των μικρότερων παιδιών, ενώ η εκπαίδευση σε λειτουργικές σχολικές δεξιότητες μπορεί να είναι ωφέλιμη στην ηλικιακή αυτή ομάδα. Η φαρμακοθεραπεία με διεγερτικά είναι γενικά αποτελεσματική στους εφήβους για τη μείωση των πυρηνικών συμπτωμάτων της ΔΕΠΥ. Η μετάβαση σε υπηρεσίες ενηλίκων αποτελεί μέρος της ολοκληρωμένης φροντίδας του εφήβου με ΔΕΠΥ, με τον τρόπο που μεταβαίνει κάθε άτομο με χρόνιο πρόβλημα σε υπηρεσίες ενηλίκων.

Φαρμακοθεραπεία

Η φαρμακοθεραπεία περιλαμβάνει τα διεγερτικά, όπως η μεθυλφαινυδάτη, για τα οποία υπάρχει ισχυρά τεκμηριωμένη αποτελεσματικότητα, και μη διεγερτικά, από τα οποία στη χώρα μας είναι διαθέσιμη η ατομοξετίνη, για την οποία υπάρχει επαρκώς τεκμηριωμένη αποτελεσματικότητα. Η φαρμακοθεραπεία δεν ενδείκνυται γενικά στην προσχολική ηλικία. Ο τύπος με τον οποίο προβάλλει η ΔΕΠΥ δεν φαίνεται επίσης να σχετίζεται με την ανταπόκριση σε κάποιο συγκεκριμένο φάρμακο. Οι πιο κοινές βραχυπρόθεσμες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η απώλεια της όρεξης, το κοιλιακό άλγος, οι κεφαλαλγίες και οι διαταραχές ύπνου. Από τις μακροπρόθεσμες ανεπιθύμητες ενέργειες, η μείωση της ταχύτητας αύξησης και η πιθανή μικρή επίδραση στο τελικό ύψος σε παιδιά που λάμβαναν διεγερτικά σταθερά και σε υψηλές δόσεις δεν διαπιστώθηκαν σε όλες τις μελέτες. Επίσης, καθώς τα διεγερτικά μπορεί να αυξάνουν τον καρδιακό ρυθμό και την αρτηριακή πίεση σε κάποια παιδιά, αρκετοί κλινικοί παρακολουθούν τα ζωτικά σημεία στα παιδιά και τους εφήβους που λαμβάνουν θεραπεία. Το ιστορικό καρδιακής νόσου στην οικογένεια μπορεί να είναι χρήσιμο πριν από την έναρξη της θεραπείας. Παρόμοιες ανεπιθύμητες δράσεις αναφέρονται και για την ατομοξετίνη.[27,28]

Συμπερασματικά, ο ρόλος του παιδιάτρου στην ανίχνευση και διαχείριση ή συν-διαχείριση των απλών περιπτώσεων παιδιών με ΔΕΠΥ είναι σημαντικός. Ο παιδίατρος, ως γιατρός της οικογένειας και ως ο πρώτος κλινικός στον οποίο απευθύνονται οι γονείς, βρίσκεται στη μοναδική θέση να ανιχνεύει καταστάσεις όπως η ΔΕΠΥ, να παρεμβαίνει έγκαιρα και να συνεργάζεται με τις οικογένειες και τους ειδικούς προς όφελος της υγείας των παιδιών. Είναι επίσης σημαντικό για τους πρωτοβάθμιους κλινικούς να γνωρίζουν τις κοινωνικές μεταβλητές της υγείας, οι οποίες μπορούν να επηρεάσουν την έκβαση και να παρέχουν την κατάλληλη φροντίδα σε όλους. ■

ABSTRACT

Treating Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and the Role of the Pediatrician

P. Pervanidou
A' Department of Pediatrics National and Kapodistrian University of Athens

Attention Deficit/hyperactivity disorder is one of the most common neurodevelopmental disorders of childhood, and can affect children's academic and social skills and quality of life. The American Academy of Pediatrics and the Society for Developmental and Behavioral Pediatrics have recently revised the clinical recommendations for evaluation, diagnosis and treatment of ADHD in children and adolescents with ADHD.This revision includes changes in diagnostic criteria, recent research evidence from ADHD research, and the management of comorbidities by general and developmental pediatricians.

KEY WORDS: Attention Deficit, hyperactivity disorder, neurodevelopmental disorders, children, developmental pediatrics

REFERENCES

1. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Subcommittee. ADHD: clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. Pediatrics 2011; 128: 1007 / peds. 2011-2654.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed, (DSM-5). Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
3. Thapar A, Cooper M, Rutter M. Neurodevelopmental disorders. Lancet Psychiatry. 2017;4(4):339–346
4. Akutagava-Martins GC, Salatino-Oliveira A, Kieling CC, Rohde LA, Hutz MH. Genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder: current findings and future directions. Expert Rev Neurother 2013;13(4):435-445.
5. Banerjee TD, Middleton F, Faraone SV. Environmental risk factors for attention-deficit hyperactivity disorder. Acta Paediatr2007;96(9):1269-1274.
6. Franz AP, Bolat GU, Bolat H, et al. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Very Preterm/Very Low Birth Weight: A Meta-analysis. Pediatrics. 2018;141(1):e20171645.
7. Serati M, Barkin JL, Orsenigo G, Altamura AC, Buoli M. Research Review: The role of obstetric and neonatal complications in childhood attention deficit and hyperactivity disorder - a systematic review. J Child Psychol Psychiatry. 2017;58(12):1290–1300.
8. Kong L, Nilsson IAK, Brismar K, Gissler M, Lavebratt C. Associations of Different Types of Maternal Diabetes and Body Mass Index With Offspring Psychiatric Disorders. JAMA Netw Open. 2020;3(2):e1920787.
9. Makris G, Chrousos GP, Anesiadou S, et al. Serum concentrations and detection rates of selected organochlorine pesticides in a sample of Greek school-aged children with neurodevelopmental disorders. Environ SciPollut Res Int. 2019;26(23):23739–23753.
10. Blondis, Thomas A.; Brown, Kerry A. The American academy of pediatrics ADHD practice guidelines: a critique. Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Concepts, Controversies, New Directions, 2007, 331.
11. Brown RT, Amler RW, Freeman WS, Perrin JM, Stein MT, Feldman HM, Pierce K, Wolraich ML; American Academy of Pediatrics Committee on Quality Improvement; American Academy of Pediatrics Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. Treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: overview of the evidence.

REFERENCES

Pediatrics2005;115(6):e749-757.
12. Wolraich ML, Hagan JF, Allan C, et al. AAP SUBCOMMITTEE ON CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH ATTENTION-DEFICIT/HYPERACTIVE DISORDER. Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents. Pediatrics. 2019;144(4):e20192528.
13. Barbaresi WJ, Campbell L, Diekroger EA, et al. The Society for Developmental and Behavioral Pediatrics Clinical Practice Guideline for the Assessment and Treatment of Children and Adolescents with Complex Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Process of Care Algorithms. J Dev BehavPediatr. 2020;41Suppl 2S:S58–S74.
14. Lahey BB, Pelham WE, Stein MA, Loney J, Trapani C, Nugent K, Kipp H, Schmidt E, Lee S, Cale M, Gold E, Hartung CM, Willcutt E, Baumann B. Validity of DSM-IV attention-deficit/hyperactivity disorder for younger children. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1998; 37(7):695-702.
15. Pavuluri MN, Luk SL, McGee R. Parent reported preschool attention deficit hyperactivity: measurement and validity. Eur Child Adolesc Psychiatry. 1999;8(2): 126 –133
16. Sonuga-Barke EJ, Daley D, Thompson M, Laver-Bradbury C, Weeks A. Parent- based therapies for preschool attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, controlled trial with a community sample. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2001;40(4):402–408.
17. Van Cleave J, Leslie LK. Approaching ADHD as a chronic condition: implications for long-term adherence. J PsychosocNursMent Health Serv. 2008;46(8):28–37.
18. Scheffler RM, Brown TT, Fulton BD, Hinshaw SP, Levine P, Stone S. Positive association between attention-deficit/ hyperactivity disorder medication use and academic achievement during elementary school. Pediatrics. 2009; 123(5):1273–1279.
19. Evans SW, Langberg JM, Egan T, Molitor SJ. Middle school-based and high school-based interventions for adolescents with ADHD. Child AdolescPsychiatrClin N Am. 2014;23(4):699–715.
20. Barkley RA, Guevremont DC, Anastopoulos AD, Fletcher KE. A comparison of three family therapy programs for treating family conflicts in adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder. J Consult Clin Psychol. 1992;60(3):450–462
21. Cortese S, Holtmann M, Banaschewski T, et al; European ADHD Guidelines Group. Practitioner review: current best practice in the management of adverse events during treatment with ADHD medications in children and adolescents. J Child Psychol Psychiatry. 2013;54(3):227–246.
22. Shepard SA, Dickstein S. Preventive intervention for early childhood behavioral problems: an ecological perspective. Child AdolescPsychiatrClin N Am. 2009;18(3):687–706.
23. Young J. Common comorbidities seen in adolescents with attention-deficit/ hyperactivity disorder. Adolesc Med State Art Rev. 2008;19(2):216–228, vii.
24. Young J. Common comorbidities seen in adolescents with attention-deficit/ hyperactivity disorder. Adolesc Med State Art Rev. 2008;19(2):216–228, vii.
25. Bouchatta O, Manouze H, Ba-M'Hamed S, Landry M, Bennis M. Neonatal 6-OHDA Lesion Model in Mouse Induces Cognitive Dysfunctions of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) During Young Age. Front BehavNeurosci. 2020;14:27. Published 2020 Feb 26. doi:10.3389/fnbeh.2020.00027.
26. Sezgin E, Weiler M, Weiler A, Lin S, Hart L. It Is a Life Journey: A Roadmap of Teens With Chronic Diseases in Transitioning to Independence [published online ahead of print, 2020 Mar 11]. J Pediatr Health Care. 2020;S0891-5245(20)30077-8. doi:10.1016/j.pedhc.2020.02.001
27. Cortese S, Holtmann M, Banaschewski T, et al; European ADHD Guidelines Group. Practitioner review: current best practice in the management of adverse events during treatment with ADHD medications in children and adolescents. J Child Psychol Psychiatry. 2013;54(3):227–246.
28. Perrin JM, Friedman RA, Knilans TK; Black Box Working Group; Section on Cardiology and Cardiac Surgery. Cardiovascular monitoring and stimulant drugs for attention-deficit/ hyperactivity disorder. Pediatrics. 2008; 122(2):451–453.

Δελτίο
Α΄ Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθήνων
ΤΟΜΟΣ 70, ΤΕΥΧΟΣ 3, 2020 • 53η ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ

Αγγειίτιδες παιδικής ηλικίας

Ρ. Γ. Σμέρλα
Α'Παιδιατρική Κλινική Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι αγγειίτιδες της παιδικής ηλικίας αποτελούν ετερογενή ομάδα νοσημάτων που χαρακτηρίζονται από διήθηση του αγγειακού τοιχώματος με φλεγμονώδη κύτταρα και νέκρωση. Συνιστούν κλινικό πεδίο που το μοιράζονται πολλές υποειδικότητες. Γεγονός που αντανακλά και την πολυσυστηματική φύση της νόσου. Τα συστήματα που προσβάλλονται συχνότερα είναι το δέρμα, το γαστρεντερικό, οι νεφροί και το αναπνευστικό. Η κλινική εικόνα και η σοβαρότητα της νόσου εξαρτώνται από τη θέση και το μέγεθος του αγγείου που έχει υποστεί τη βλάβη. Η ταξινόμηση των αγγειιτίδων έχει προταθεί από πολλά διαφορετικά συστήματα και με διαφορετικά κριτήρια. Η ταξινόμηση των αγγειιτίδων στα παιδιά, που ακολουθεί, στηρίζεται στο συνδυασμό των κριτηρίων ανάλογα με το μέγεθος των αγγείων που προσβάλλονται και την παρουσία ή όχι κοκκιώματος (EULAR/PReS endorsed consensus criteria for the classification of childhood).

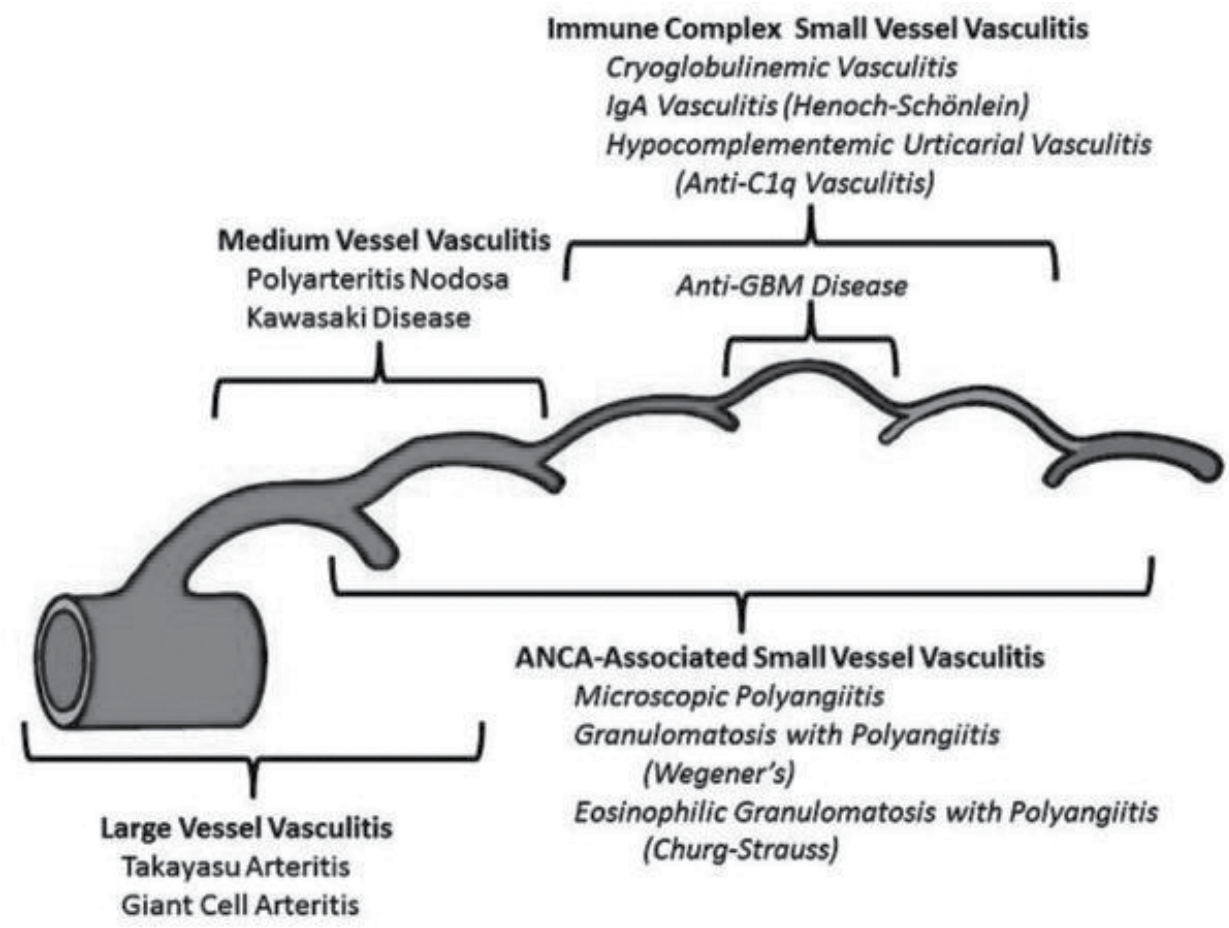
ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: Αγγειίτιδες, παιδιά, αγγειίτιδες παιδικής ηλικίας, ταξινόμηση

Εισαγωγή

Οι αγγειίτιδες της παιδικής ηλικίας συνιστούν κλινικό πεδίο που το μοιράζονται πολλές υποειδικότητες. Γεγονός που αντανακλά και την πολυσυστηματική φύση της νόσου.[1] Πρόκειται για ετερογενή ομάδα νοσημάτων που χαρακτηρίζονται από διήθηση του αγγειακού τοιχώματος με φλεγμονώδη κύτταρα και νέκρωση.[1,2] Τα συστήματα που προσβάλλονται συχνότερα είναι το δέρμα, το γαστρεντερικό, οι νεφροί και το αναπνευστικό. Η ταξινόμηση των αγγειιτίδων έχει προταθεί από πολλά διαφορετικά συστήματα και με διαφορετικά κριτήρια. Η επικρατέστερη ως σήμερα προτάθηκε με διεθνή ομοφωνία το 2012, με βάση το μέγεθος των προσβεβλημένων αγγείων και τη διάκριση των αγγειιτίδων σε πρωτοπαθείς και δευτεροπαθείς (2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides)[3] **(Εικόνα 1).** Η ταξινόμηση των αγγειιτίδων στα παιδιά, που ακολουθεί στον **Πίνακα 1,** στηρίζεται στο συνδυασμό των κριτηρίων ανάλογα με το μέγεθος των αγγείων που προσβάλλονται και την παρουσία ή όχι κοκκιώματος (EULAR/PReS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides).[4]

Στα γενικά συμπτώματα των αγγειιτίδων[1,2] περιλαμβάνονται πυρετός, κακουχία, καταβολή, απώλεια βάρους, αρθραλγίες ή αρθρίτιδα, μυαλγίες και εξάνθημα. Η ειδικότερη συμπτωματολογία και η βαρύτητα της νόσου εξαρτώνται από τον αριθμό, τη θέση και το μέ-

Υπεύθυνη επικοινωνίας
Ρουμπίνη Γ. Σμέρλα, Ακαδημαϊκή Υπότροφος Παιδιατρικής Ρευματολογίας, ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία»
e-mail: smerlar@gmail.com, Τηλέφωνο: 6944-748712



Εικόνα 1: *Ταξινόμηση αγγειιτίδων (International Chapel Hill Consensus Conference 2012)*

γεθος των αγγείων που έχουν προσβληθεί. Στην κλινική έκφραση της νόσου μπορεί να συμμετέχουν πολλά συστήματα.[1,2] Μπορεί να προσβάλλονται το δέρμα, οι νεφροί, το καρδιαγγειακό και το αναπνευστικό σύστημα. Τα συνήθη κλινικά χαρακτηριστικά που παραπέμπουν σε αγγειιτιδικό σύνδρομο περιγράφονται στον **Πίνακα 2**. Η νόσος μπορεί να προβάλει αιφνίδια, όπως στην πορφύρα Henoch-Schonlein, μπορεί όμως και να καθυστερεί μέρες ή και βδομάδες με σταδιακή προβολή των διαγνωστικών χαρακτηριστικών.

Από τον εργαστηριακό έλεγχο[5] οι αγγειίτιδες χαρακτηρίζονται κυρίως από αναιμία, λευκοκυττάρωση, αυξημένους δείκτες φλεγμονής ή και πιθανή ηωσινοφιλία. Τα αντισώματα έναντι κυτταροπλασματικών αντιγόνων των ουδετεροφίλων, τα ANCA αντισώματα, ανιχνεύονται στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, ορισμένων μόνο τύπων αγγειιτίδων.[6] Ειδικά παθολογικά εργαστηριακά ευρήματα ανευρίσκονται σε συνάρτηση με το όργανο που συμμετέχει στη βλάβη. Η διάγνωση επιβεβαιώνεται με τη βιοψία πάσχοντος οργάνου[7]. Η ετήσια επίπτωση της νόσου στον παιδιατρικό πληθυσμό φαίνεται να είναι περίπου 23/100.000[8] παιδιά με σημαντική απόκλιση αναλόγως της γεωγραφικής κατανομής. Οι αγγειίτιδες της παιδικής ηλικίας αποτελούν το 2-10% των περιπτώσεων στα παιδιατρικά ρευματολογικά[8] τμήματα. Οι συχνότερες και πιο γνωστές αγγειίτιδες της παιδικής ηλικίας είναι η πορφύρα Henoch-Schonlein (49%)[9] και η νόσος Kawasaki (23%).[10] Στο παρόν άρθρο θα αναπτυχθούν οι λιγότερο συχνές αλλά δυνητικά απειλητικές αγγειίτιδες: η αρτηρίτιδα

Πίνακας 1. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΑΓΓΕΙΙΤΙΔΩΝ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

I) Αγγειίτιδες μεγάλου μεγέθους αγγείων
- Αγγειίτιδα Takayasu

II) Αγγειίτιδες μέσου μεγέθους αγγείων
-Οζώδης Πολυαρτηρίτιδα
- Δερματική Πολυαρτηρίτιδα
- Νόσος Kawasaki

III) Αγγειίτιδες μικρού μεγέθους αγγείων
- Κοκκιωματώδεις
- Κοκκιωμάτωση Wegener (Κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα)
- Σύνδρομο Churg-Strauss (Ηωσινοφιλική κοκκιωματώση με πολυαγγειίτιδα)
- Μη κοκκιωματώδεις
- Αγγειίτιδα Henoch-Schonlein
- Μικροσκοπική πολυαρτηρίτιδα (MPO)
- Δερματική Λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα
- Υποσυμπληρωματική κνιδωτική αγγειίτιδα

IV) Άλλες αγγειίτιδες
- Ν. Αδαμαντιάδη – Behcet
- Δευτεροπαθείς αγγειίτιδες σχετιζόμενες με:
- Λοιμώξεις
- Νεοπλάσματα/Κακοήθειες
- Φάρμακα
- Αγγειίτιδες σχετιζόμενες με αυτοάνοσα νοσήματα
- Αγγειίτιδες του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος
- Σύνδρομο Cogan
- Μη ταξινομήσιμες αγγειίτιδες

Takayasu, η οζώδης πολυαρτηρίτιδα, η κοκκιωματώδης αγγειίτιδα ή κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα (κοκκιωμάτωση Wegener) και η μικροσκοπική πολυαρτηρίτιδα.

Αρτηρίτιδα Takayasu/«Άσφυγμη νόσος»

Η αρτηρίτιδα Takayasu, αν και δεν είναι τόσο συχνή στα παιδιά, φαίνεται να ακολουθεί σε συχνότητα εμφάνισης την πορφύρα Henoch-Schonlein και τη νόσο Kawasaki. Το 1908 περιγράφτηκε από τον Ιάπωνα οφθαλμίατρο Takayasu και τους συνεργάτες του, οι οποίοι παρατήρησαν αρχικά βλάβες στα αγγεία του αμφιβληστροειδούς, σε συνδυασμό με την απουσία περιφερικών σφύξεων στην περιοχή του καρπού. Είναι νόσος των μεγάλων αγγείων και κυρίως συμμετέχουν η αορτή και οι κλάδοι της. Προσβάλλει συχνότερα τα κορίτσια στην εφηβική ηλικία και συχνά υποτροπιάζει. Οι κλινικές εκδηλώσεις της νόσου περιλαμβάνουν συχνά κόπωση, απώλεια βάρους, κεφαλαλγία, υπέρταση, αγγειακά επεισόδια και κοιλιακό άλγος σχετιζόμενο με ισχαιμικά επεισόδια. Χαρακτηριστικό κλινικό εύρημα αποτελεί η απουσία των περιφερικών σφύξεων, και για το λόγο αυτόν περιγράφεται και ως «άσφυγμη νόσος».[11] Συμμετοχή της νεφρικής αρτηρίας που μπορεί να προβάλλει με μόνο σύμπτωμα την υπέρταση απαντάται σε ποσοστό (66-93)% στα παιδιά.[12] Από τον εργαστηριακό έλεγχο δεν προκύπτουν ειδικά εργαστηριακά ευρήματα. Αναιμία, αυξημένοι δείκτες φλεγμονής, λευκοκυττάρωση, αυξημένη ΤΚΕ, CRP, αύξηση του παράγοντα C3 του συμπληρώματος και αύξηση των επιπέδων των τιμών του παράγοντα von Willebrand παρατηρούνται στην πλειοψηφία των περιπτώσεων με ενεργή νόσο, ενώ δεν ανιχνεύονται αντισώματα. Σε κάθε υποψία αγγειίτιδας επιβάλλεται η ψηλάφηση των αρτηριών, των άνω και των κάτω άκρων, ο προσδιορισμός της αρτηριακής πίεσης καθώς και η μεταξύ τους διαφορά. Η διάγνωση βασίζεται κυρίως στην ανάδειξη των στενώσεων των αγγείων στην αγγειογραφία.[13]

Οζώδης πολυαρτηρίτιδα

Η οζώδης πολυαρτηρίτιδα είναι συστηματική νεκρωτική αγγειίτιδα που προσβάλλει μεσαίου μεγέθους αγγεία.[14] Η μέση ηλικία είναι τα εννέα έτη και φαίνεται να προσβάλλονται εξίσου και τα δύο φύλα. Προβάλλει συνήθως με πυρετό και μπορεί να συνοδεύεται από εξάνθημα, δικτυωτή πελίδνωση, υποδόρια οζίδια, μυαλγίες, αρθραλγίες, απώλεια βάρους και κοιλιακό άλγος. Συχνότερα προσβάλλονται το γαστρεντερικό σύστημα και οι νεφροί (65%-80% των περιπτώσεων). Από τον εργαστηριακό έλεγχο παρατηρείται λευκοκυττάρωση, αναιμία, και αυξημένοι δείκτες φλεγμονής, ενώ τα ANCA αντισώματα είναι αρνητικά.[15] Στον απεικονιστικό έλεγχο με αγγειογραφία διαπιστώνεται ανεύρυσμα μέσου μεγέθους αγγείων. Η διάγνωση επιβεβαιώνεται με βιοψία δέρματος και βιοψία του πάσχοντος οργάνου.[15] Τα κριτήρια ταξινόμησης της

Πίνακας 2. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΑΓΓΕΙΙΤΙΔΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ

Πυρετός, απώλεια βάρους, κόπωση αγνώστου αιτιολογίας
Δερματικές εκδηλώσεις (ψηλαφητή πορφύρα, έλκη, οζίδια, κνιδωτική αγγειίτιδα)
Νευρολογικές εκδηλώσεις (κεφαλαλγία, νευρίτιδα, εστιακές εκδηλώσεις κεντρικού νευρικού συστήματος)
Αρθραλγία ή αρθρίτιδα
Μυοσίτιδα
Ορογονίτιδα
Πνευμονική προσβολή ή πνευμονική αιμορραγία

Πίνακας 3. ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗΣ ΟΖΩΔΟΥΣ ΠΟΛΥΑΡΤΗΡΙΤΙΔΑΣ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

- Συστηματικά συμπτώματα και παρουσία ενός από τα παρακάτω:
  - ο Βιοψία μικρού και μέσου μεγέθους αγγείου με νεκρωτική αγγειίτιδα και/ή
  - ο Αγγειογραφικά ευρήματα* (στένωση ή απόφραξη)

* Κλασική αγγειογραφία επιβάλλεται σε απουσία ευρημάτων στη μαγνητική αγγειογραφία παρουσία δύο τουλάχιστον από τα παρακάτω:

- Δερματική συμμετοχή (livedo reticularis, επώδυνα υπόδορια οζίδια, άλλες αγγειιτιδικές βλάβες)
- Μυαλγία
- Αρτηριακή υπέρταση
- Μονο/πολυνευροπάθεια
- Παθολογικά ευρήματα στη γενική ούρων και/ή επηρεασμένη νεφρική λειτουργία
- Πόνο στους όρχεις
- Κλινικές εκδηλώσεις προσβολής και άλλων συστημάτων (γαστρεντερικού, καρδιαγγειακού, αναπνευστικού, κεντρικού νευρικού συστήματος).

(Ozen et al, 2005, EULAR/PRES endorsed consensus criteria for classification of childhood Polyarteritis Nodosa)

νόσου στα παιδιά φαίνονται στον **Πίνακα 3**.

Μικροσκοπική πολυαρτηρίτιδα

Πρόκειται για νεκρωτική αγγειίτιδα που προσβάλλει τα μικρού μεγέθους αγγεία. Στην κλινική έκφραση της νόσου συμμετέχουν κυρίως οι νεφροί και το αναπνευστικό σύστημα.[16,17] Προεξάρχουσα εκδήλωση αποτελεί η ταχέως εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα που μπορεί να οδηγήσει σε νεφρική ανεπάρκεια. Από τον εργαστηριακό έλεγχο ανιχνεύονται αντισώματα έναντι της μυελουπεροξειδάσης, τα p-ANCA (perinuclear -ANCA) αντισώματα,[18] ενώ χαρακτηριστικό εύρημα της νεφρικής βιοψίας είναι η νεκρωτική σπειραματονεφρίτιδα, χωρίς κοκκίωμα.

Κοκκιωμάτωση Wegener (Κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα)

Η αγγειίτιδα Wegener είναι κοκκιωματώδης αγγειίτιδα που μπορεί να προσβάλει το αναπνευστικό σύστημα, ανώτερο και κατώτερο, και τους νεφρούς.[19] Όσον αφορά στα γενικά συμπτώματα, μπορεί να προβάλει με πυρετό, κακουχία και απώλεια βάρους, ενώ από την προσβολή του ανώτερου αναπνευστικού αναφέρονται χρόνια παραρρινοκολπίτιδα, επιστάξεις, βήχας και ωτίτιδα. Συχνό κλινικό εύρημα στα παιδιά αποτελεί η υπογλωττιδική στένωση, ενώ πολύ χαρακτηριστική κλινική εκδήλωση της νόσου είναι η κατάρρευση του ρινικού διαφράγματος.[20] Πνευμονική συμμετοχή απαντάται στο 74% των παιδιών με κοκκιωμάτωση Wegener. Μπορεί να εκδηλώνεται με βήχα, δύσπνοια και αιμόπτυση. Η νεφρική συμμετοχή αφορά κυρίως σε νεκρωτική σπειραματονεφρίτιδα και εκδηλώνεται με λευκωματουρία και/ή αιματουρία, ενώ μπορεί να συνυπάρχει υπέρταση. Η τριάδα παραρρινοκολπίτιδα, πνευμονική συμμετοχή και νεφρική νόσος είναι χαρακτηριστική της κοκκιωματώδους αγγειίτιδας Wegener. Από τον εργαστηριακό έλεγχο παρατηρείται αναιμία, θρομβοκυττάρωση και αυξημένοι δείκτες φλεγμονής, ΤΚΕ και CRP. Στη γενική ούρων διαπιστώνεται αιματουρία και λευκωματουρία, ενώ συχνά επηρεασμένη είναι και η νεφρική λειτουργία. Από τον ανοσολογικό έλεγχο τα c-ANCA αντισώματα (αντισώματα έναντι της πρωτεϊνάσης 3-PR3) είναι θετικά στο 90% των περιπτώσεων.[21] Στα ιστολογικά ευρήματα ανευρίσκεται νεκρωτική αγγειίτιδα με κοκκίωμα. ■

ABSTRACT

Childhood vasculitides

R. G. Smerla
A' Department of Pediatrics National and Kapodistrian University of Athens

Childhood vasculitides encomprise a heterogenic group of diseases. It is characterised by infiltration of the blood vessels with inflammatory cells. It is a clinical field often shared with other paediatric subspecialties; reflecting the multisystem face of the disease. The most common affected systems are the skin, the gastrointestinal system, the kidneys and the respiratory system. The clinical expression and the severity of the disease depend on the site and the size of the affected vessel. The classification of paediatric vasculitides is enough complicated and many efforts have been made. The following classification is based on the combination of the predominant blood vessel and the presence or absence of granulomatous vasculitis. (EULAR/PReS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides).

KEY WORDS: Childhood vasculitides, paediatric vasculitides, vasculitis, classification

REFERENCES

1. Jariwala MP, Laxer RM. Primary Vasculitis in Childhood: GPA and MPA in Childhood. Front Pediatr. 2018;6:226.
2. Henoch-Schonlein Purpura, Polyarteritis Nodosa, Wegener Granulomatosis and Other Vasculitides, Seza Ozen, ali Ducova, Handbook of Systemic Autoimmune Diseases, Volume 6, Pediatrics in Systemic Autoimmune Diseases, Ronaldo Cimaz and Thomas Lehman, editors, Elsevier, 2008.
3. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. Arthritis Rheum. 2013;65(1):1–11.
4. Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ, et al. EULAR/PReS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. Ann Rheum Dis. 2006;65(7):936–941.
5. Sag E, Batu ED, Ozen S. Childhood systemic vasculitis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2017;31(4):558–575.
6. Calatroni M, Oliva E, Gianfreda D, et al. ANCA-associated vasculitis in childhood: recent advances. Ital J Pediatr. 2017;43(1):46.
7. Weiss PF. Pediatric vasculitis. Pediatr Clin North Am. 2012;59(2):407–423.
8. Natter, M.; Winsor, J.; Fox, K., et al. Rheumatology ACo. The Childhood Arthritis & Rheumatology Research Alliance Network Registry. Pediatric Rheumatology Symposium (PRSYM); Miami, Florida. 2011. p.43-4.
9. Barut K, Sahin S, Kasapcopur O. Pediatric vasculitis. Curr Opin Rheumatol. 2016;28(1):29–38.
10. Bowyer S, Roettcher P. Pediatric rheumatology clinic populations in the United States: results of a 3 year survey. Pediatric Rheumatology Database Research Group. J Rheumatol. 1996; 23:1968–7.
11. Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. Ann Rheum Dis. 2010;69(5):798–806.
12. Di Santo M, Stelmaszewski EV, Villa A. Takayasu arteritis in paediatrics. Cardiol Young. 2018;28(3):354–361.
13. M, Laxer R, Manson D, Yeung R, Doria AS. Imaging

REFERENCES

of systemic vasculitis in childhood. Pediatr Radiol. 2015;45(8):1110–1125.
14. Karadag O, Erden A, Bilginer Y, et al. A retrospective study comparing the phenotype and outcomes of patients with polyarteritis nodosa between UK and Turkish cohorts. Rheumatol Int. 2018;38(10):1833–1840.
15. Hernández-Rodríguez J, Alba MA, Prieto-González S, Cid MC. Diagnosis and classification of polyarteritis nodosa. J Autoimmun. 2014;48-49:84–89 Jariwala MP, Laxer RM. Primary Vasculitis in Childhood: GPA and MPA in Childhood. Front Pediatr. 2018;6:226. Published 2018 Aug 16.
16. Jariwala MP, Laxer RM. Primary Vasculitis in Childhood: GPA and MPA in Childhood. Front Pediatr. 2018;6:226. Published 2018 Aug 16.
17. Tzelepis GE, Kokosi M, Tzioufas A, et al. Prevalence and outcome of pulmonary fibrosis in microscopic polyangiitis. Eur Respir J. 2010;36(1):116–121. doi:10.1183/09031936.00110109.
18. Unizony S, Villarreal M, Miloslavsky EM, et al. Clinical outcomes of treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis based on ANCA type. Ann Rheum Dis. 2016;75(6):1166–1169.
19. Bohm M, Gonzalez Fernandez MI, Ozen S, et al. Clinical features of childhood granulomatosis with polyangiitis (wegener's granulomatosis). Pediatr Rheumatol Online J. 2014;12:18. Published 2014 May 26.
20. Lee PY, Adil EA, Irace AL, et al. The presentation and management of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's Granulomatosis) in the pediatric airway. Laryngoscope. 2017;127(1):233–240.
21. Thai LH, Charles P, Resche-Rigon M, Desseaux K, Guillevin L. Are anti-proteinase-3 ANCA a useful marker of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) relapses? Results of a retrospective study on 126 patients. Autoimmun Rev. 2014;13(3):313–318.

Δελτίο
Α΄ Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθήνων
ΤΟΜΟΣ 70, ΤΕΥΧΟΣ 3, 2020 • 53η ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ

Αναστολείς της αντλίας πρωτονίων: ενδείξεις στην Παιδιατρική

Ε. Κούτρη και Α. Παπαδοπούλου
Α' Παιδιατρική Κλινική Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Παίδων "Η Αγία Σοφία"

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων (ΑΑΠ) αποτελούν μια κατηγορία φαρμάκων με κύρια δράση τη σημαντική και μακράς διάρκειας καταστολή της έκκρισης των όξινων υγρών του στομάχου, ενώ αξιοσημείωτη είναι και η αντιφλεγμονώδης δράση τους. Στις βασικότερες ενδείξεις χορήγησης των ΑΑΠ συμπεριλαμβάνονται η αντιμετώπιση της γαστροοισοφαγικής παλινδρομικής νόσου, του πεπτικού έλκους, της λειτουργικής δυσπεψίας, της ηωσινοφιλικής οισοφαγίτιδας, υπερεκκριτικών καταστάσεων όπως είναι το γαστρίνωμα και το σύνδρομο Zollinger-Ellison, του οισοφάγου Barrett, ενώ σημαντικός είναι επίσης ο ρόλος τους στη θεραπεία εκρίζωσης του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού. Σκοπός της ανασκόπησης είναι να παράσχει τεκμηριωμένα βιβλιογραφικά δεδομένα για τη χρήση των αναστολέων της αντλίας πρωτονίων στην παιδική ηλικία.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: αναστολείς αντλίας πρωτονίων, εντιεκκριτική δράση, αντιφλεγμονώδης δράση, παιδιά

Εισαγωγή

Οι πρώτες αναφορές στην ύπαρξη της αντλίας πρωτονίων (Η + / Κ + ΑΤΡάση) στην εκκριτική μεμβράνη των τοιχωματικών κυττάρων του στομάχου ανάγονται περί τα τέλη της δεκαετίας του 1970, τονίζοντας τη σημασία της στην έκκριση των όξινων γαστρικών υγρών του στομάχου,[1] ενώ στη δεκαετία του '80 έγινε η πρώτη αναφορά στους αναστολείς της αντλίας πρωτονίων με την κυκλοφορία της ομεπραζόλης.

Οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων δρουν αναστέλλοντας την παραγωγή των όξινων γαστρικών εκκρίσεων μέσω ενός μηχανισμού μη αναστρέψιμης δέσμευσης της αντλίας H^+/K^+ATPase (αντλία πρωτονίων) των τοιχωματικών κυττάρων του στομάχου.[2] Στην κατηγορία των φαρμάκων αυτών ανήκουν η ομεπραζόλη, η λανσοπραζόλη, η παντοπραζόλη, η ραμπεπραζόλη, η εσομεπραζόλη και η δεξλανσοπραζόλη. Χρησιμοποιούνται ευρέως στον παιδιατρικό πληθυσμό για την αντιμετώπιση της γαστροοισοφαγικής παλινδρομικής νόσου, ενώ λοιπές ενδείξεις χορήγησής τους αποτελούν το πεπτικό έλκος, η γαστρίτιδα, υπερεκκριτικές καταστάσεις όπως είναι το σύνδρομο Zollinger-Ellison, η λοίμωξη από ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού, η λειτουργική δυσπεψία, η κυστική ίνωση και η ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα. Σκοπός του παρόντος άρθρου είναι η παρουσίαση των βασικότερων ενδείξεων χορήγησης

Υπεύθυνη επικοινωνίας
Αλεξάνδρα Παπαδοπούλου, Υπεύθυνη Μονάδας Γαστρεντερολογίας και Ηπατολογίας Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Παίδων "Η Αγία Σοφία", e-mail: a.papadopoulou@paidon-agiasofia.gr

των αναστολέων της αντλίας πρωτονίων στον παιδιατρικό πληθυσμό.

Μηχανισμοί δράσης των αναστολέων της αντλίας πρωτονίων

Οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων δρουν μέσω μη αναστρέψιμης δέσμευσης της αντλίας πρωτονίων (H+/K+ ATPase) των τοιχωματικών κυττάρων του στομάχου.Η αντλία πρωτονίων αποτελεί το τελικό στάδιο της γαστρικής έκκρισης με την άμεση απελευθέρωση ιόντων H+ στον αυλό του στομάχου, καθιστώντας την εξαιρετικό στόχο για την αναστολή της γαστρικής έκκρισης.

Όλοι οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων μοιράζονται την ίδια βασική χημική δομή των υποκατεστημένων βενζιμιδαζολών. Αυτά που αλλάζουν είναι ο τύπος και η θέση της υποκατεστημένης ομάδας, καθορίζοντας έτσι τις επιμέρους διαφορές στις φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές ιδιότητες των μελών της φαρμακευτικής αυτής ομάδας, ενώ ο μηχανισμός δράσης τους παραμένει ο ίδιος.[2]

Οι ΑΑΠ χορηγούνται στην ανενεργή μορφή τους, σαν ουδέτερα φορτισμένα λιπόφιλα μόρια, ιδιότητα που τους παρέχει τη δυνατότητα να διασχίζουν εύκολα την κυτταρική μεμβράνη και να εισέρχονται στο ενδοκυττάριο όξινο περιβάλλον των τοιχωματικών κυττάρων. Εκεί, οι ΑΑΠ μετατρέπονται σε πρωτόνια, μεταπίπτοντας στην ενεργή μορφή τους και, όντας πλέον στην ενεργή μορφή τους, συνδέονται μη αναστρέψιμα με την αντλία πρωτονίων (η ενεργή κυκλική σουλφοναμίδη των ΑΑΠ συνδέεται μη αναστρέψιμα με τις εκτεθειμένες θειολικές ομάδες της κυστεΐνης της H^+/K^+ATPάσης), προκαλώντας την αδρανοποίησή της. Ετσι, για την επαναφορά της ενζυμικής λειτουργικότητας της αντλίας πρωτονίων, τα τοιχωματικά κύτταρα του στομάχου θα πρέπει να συνθέσουν νέα μόρια H^+/K^+ATPάσης.

Για να αποφευχθεί η πρώιμη μετατροπή των ΑΑΠ σε πρωτόνια στο όξινο περιβάλλον του στομάχου και να εξασφαλιστεί η μεταφορά τους στο δωδεκαδάκτυλο, θα πρέπει να χορηγούνται επικαλυμμένα με υμένιο. Απορροφώνται ταχέως στο δωδεκαδάκτυλο φτάνοντας τη μέγιστη συγκέντρωσή τους στο πλάσμα σε 1-3 ώρες από την κατάποσή τους.[3]

Ο ρυθμός απορρόφησης της ομεπραζόλης και της λανσοπραζόλης φαίνεται να μειώνεται με την ταυτόχρονη πρόσληψη τροφής. Κατά συνέπεια, όταν ενδείκνυται η θεραπεία με αυτούς τους φαρμακευτικούς παράγοντες, θα πρέπει αυτοί να χορηγούνται προγευματικά για τον καλύτερο και αποτελεσματικότερο έλεγχο της ημερήσιας γαστρικής έκκρισης.[4]

Ο μεταβολισμός των ΑΑΠ γίνεται κυρίως στο ήπαρ με τη βοήθεια του κυτοχρώματος P450 και των ισομορφών του (CYP2C19, CYP3A4) και δευτερευόντως από τα εντεροκύτταρα του εντερικού φραγμού κατά τη διέλευση των ΑΑΠ από αυτόν. Ο ρυθμός μεταβολισμού διαφέρει ανάλογα με την ηλικία. Κατά συνέπεια, η ηλικία του ασθενούς πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν για τον καθορισμό της βέλτιστης δόσης.

Πέρα από την αντιεκκριτική τους δράση, οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων διαθέτουν και αντιφλεγμονώδη δράση αναστέλλοντας την έκφραση της εοταξίνης-3 στα επιθηλιακά κύτταρα του οισοφάγου μετά τη διέγερσή τους από τις κυτταροκίνες τύπου Th2, παρεμποδίζοντας την ενεργοποίηση της οδού μεταγραφής (STAT6).[5,6] **Εικόνες 1, 2**

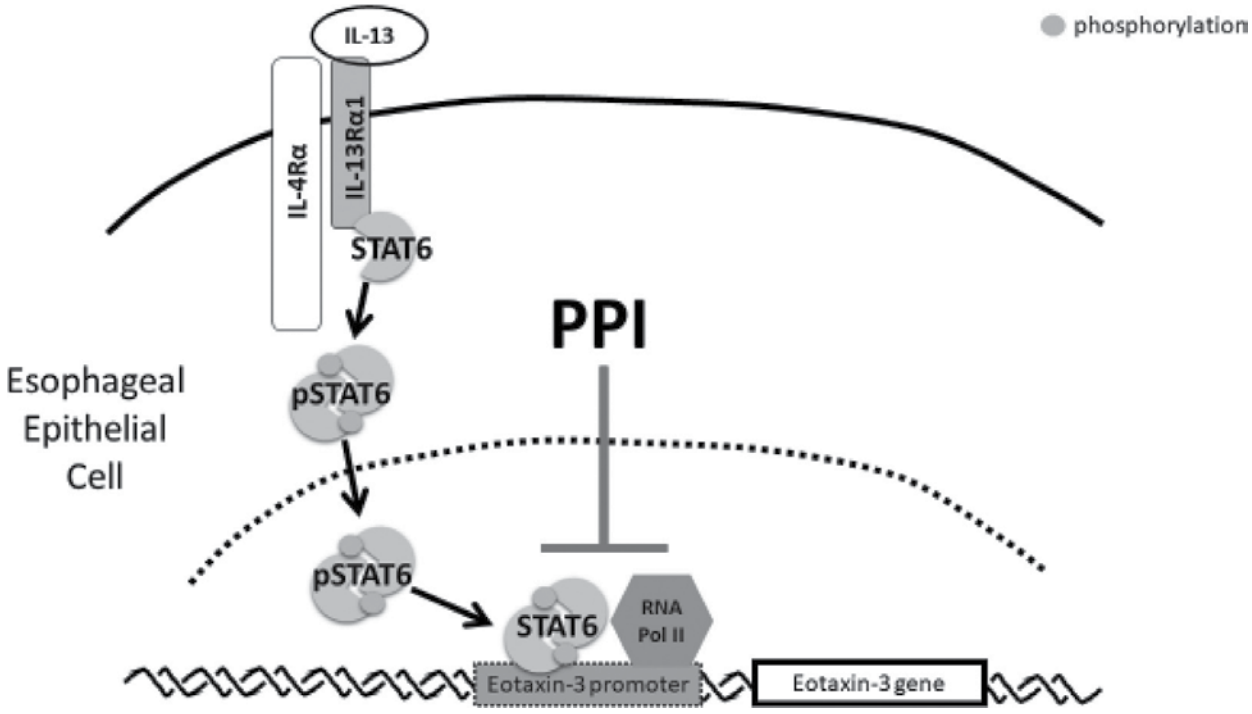
Ενδείξεις χορήγησης των αναστολέων αντλίας πρωτονίων στον παιδιατρικό πληθυσμό

Βασικότερη ένδειξη για τη χρήση των αναστολέων της αντλίας πρωτονίων στον παιδιατρικό πληθυσμό αποτελούν οι καταστάσεις που σχετίζονται με την αυξημένη έκκριση γαστρικού οξέος. Παρακάτω παρατίθενται οι σημαντικότερες εξ αυτών.

Γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσος (ΓΟΠΝ)

Οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων υπερσυνταγογραφούνται σε βρέφη και παιδιά για την αντιμετώπιση της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης.

Μελέτες βασιζόμενες στη διενέργεια pHμετρίας/αντιστασιομετρίας ανέδειξαν ότι η χορήγηση ΑΑΠ μπορεί να μειώσει την παλινδρόμηση του όξινου γαστρικού περιεχομένου, αλλά όχι και τον συνολικό αριθμό των επεισοδίων παλινδρόμησης ή την ποσοστιαία αναλογία του χρόνου παραμονής του γαστρικού περιεχομένου στον οισοφάγο ή την έκταση της παλινδρόμησης.[8] Κατά συνέπεια, ενώ φαίνεται να είναι αποτελεσματικοί στην αντιμετώπιση της οισοφαγίτιδας από παλινδρόμηση, δεν έχουν την ίδια αποτελεσματικότητα στην αντιμετώπιση των εξω-οισοφαγικών εκδηλώσεων της



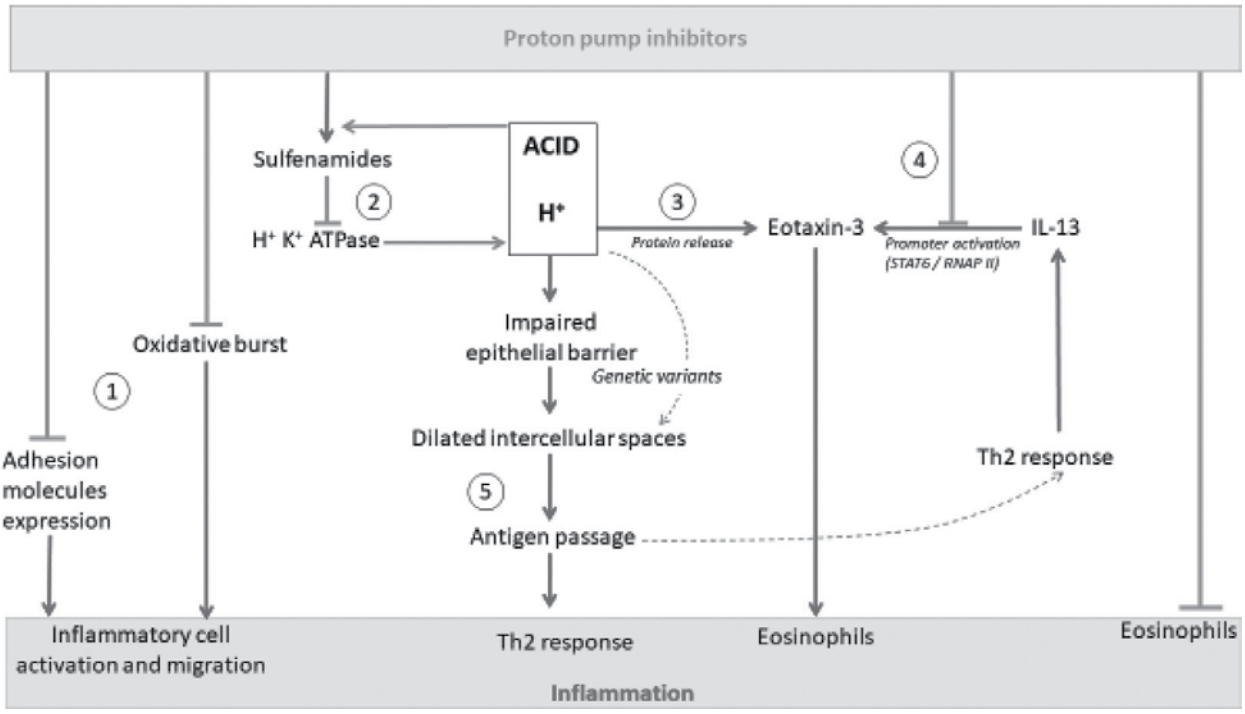
Εικόνα 1. *Προτεινόμενος μηχανισμός αναστολής της έκφρασης της εοταξίνης-3 μέσω ενεργοποίησης της Th2 κυτταροκίνης από τους ΑΑΠ.*
Reprinted from Gastroenterology, Vol. 155, e10, Dellon et al7, Updated International Consensus Diagnostic Criteria for Eosinophilic Esophagitis: Proceedings of the AGREE Conference, pp. 1022-1033, Copyright (2018), with permission from Elsevier.
Οι κυτταροκίνες τύπου Th2 (IL-13 ή IL-4) μπορούν να διεγείρουν την έκφραση της εοταξίνης-3 μέσα από το μονοπάτι σηματοδότησης της STAT6 στα επιθηλιακά κύτταρα του οισοφάγου. Με τους ΑΑΠ, όπως είναι η ομεπραζόλη, ελαττώνεται η σύνδεση τόσο της STAT 6 όσο και της RNA πολυμεράσης ΙΙ (RNAPol II) στον υποκινητή της εοταξίνης-3, μειώνοντας με τη σειρά της τη μεταγραφή του mRNA της εοταξίνης-3.

ΓΟΠΝ, όπως είναι οι εκδηλώσεις από το αναπνευστικό σύστημα.[9,10] Τόσο οι κλινικές εκδηλώσεις όσο και η βλάβη στο βλεννογόνο μπορούν να υποτροπιάσουν, σε σημαντικό αριθμό ασθενών, μετά τη διακοπή ή τη μείωση της χορηγούμενης δόσης των ΑΑΠ.[11]

Βάσει των προσφάτων κατευθυντήριων οδηγιών της Ευρωπαϊκής και Βορειοαμερικανικής Εταιρείας Παιδιατρικής Γαστρεντερολογίας, Ηπατολογίας και Διατροφής (ESPGHAN/NASPGHAN) για τη γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσο, η χρήση των ΑΑΠ περιορίζεται σε παιδιά με τυπικές κλινικές εκδηλώσεις της νόσου, αλλά όχι σε βρέφη ή παιδιά με εξω-οισοφαγικές εκδηλώσεις (άσθμα, χρόνιο βήχα, λαρυγγίτιδα, βράγχος φωνής, χρόνια φαρυγγαλγία, οδοντικές διαβρώσεις και αίσθημα οπισθοστερνικού άλγους μη καρδιακής αιτιολογίας) χωρίς την παρουσία τυπικών συμπτωμάτων ΓΟΠΝ, ενώ αποτελούν θεραπεία πρώτης γραμμής για την αντιμετώπιση της διαβρωτικής οισοφαγίτιδας, συνεπεία της χρόνιας έκθεσης του βλεννογόνου του οισοφάγου στα όξινα γαστρικά υγρά.[12]

Γαστρίτιδα, έλκος πεπτικού, λειτουργική δυσπεψία

Με τον όρο «έλκος πεπτικού» εννοούμε μια περιοχή διάβρωσης του εσωτερικού τοιχώματος του στομά-



Εικόνα 2. *Αντιφλεγμονώδεις δράσεις των ΑΑπ: Μπορούν να μειώσουν την οισοφαγική ηωσινοφιλία στην ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα.*

Reprinted from Gastroenterology, Vol. 155, e10, Dellon et al7, Updated International Consensus Diagnostic Criteria for Eosinophilic Esophagitis: Proceedings of the AGREE Conference, pp. 1022-1033, Copyright (2018), with permission from Elsevier.

Διαφορετικές ιδιότητες των ΑΑΠ που μπορούν να ερμηνεύσουν την αντιφλεγμονώδη τους δράση στους ανταποκρινόμενους σε αυτούς ασθενείς: 1) Μπορούν να αναστείλουν φλεγμονώδεις δράσεις όπως το οξειδωτικό stress, τη μετανάστευση κυττάρων και τη φαγοκυττάρωση. Αναστέλλουν, επίσης, την έκφραση του μορίου προσκόλλησης-1 και του αγγειακού μορίου προσκόλλησης-1 που αναγνωρίζονται από ειδικά μόρια στην επιφάνεια των ηωσινοφίλων. 2) Οι σουλφοναμίδες συνιστούν τις όξινες ενεργοποιημένες ενώσεις που προέρχονται από τους ΑΑΠ. Αναστέλλουν τις H+/K+ ATPάσες (αντλίες πρωτονίων), που εκφράζονται από τα φλεγμονώδη κύτταρα (συμπεριλαμβανομένων των ηωσινοφίλων). 3) Το όξινο περιβάλλον φαίνεται ότι αυξάνει την απελευθέρωση της εοταξίνης-3 από τα επιθηλιακά κύτταρα του οισοφάγου. 4) Οι ΑΑΠ παρεμποδίζουν την επαγόμενη από τις IL-13 και IL-4 αύξηση της έκφρασης του mRNA της εοταξίνης-3 και την έκκριση πρωτεΐνης μέσα από το μονοπάτι σύνδεσης της STAT6 και της RNA πολυμεράσης II στον υποκινητή της εοταξίνης-3. 5) Οι ΑΑΠ μπορούν να μειώσουν την οισοφαγική ηωσινοφιλία μέσω της αποκατάστασης της ακεραιότητας του βλεννογόνου του οισοφάγου, που χαρακτηρίζεται από επιμήκυνση των μεσοκυττάριων διαστημάτων, γεγονός που καθιστά το βλεννογόνο του οισοφάγου μη διαπερατό σε αντιγόνα που συνδέονται με την Th2 απόκριση. [7]

χου (γαστρικό έλκος) ή της πρώτης μοίρας του λεπτού εντέρου (δωδεκαδακτυλικό έλκος). Η λοίμωξη από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού, η λήψη φαρμακευτικών σκευασμάτων, όπως είναι τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, διάφορα συστηματικά νοσήματα, η έκθεση σε καταστάσεις stress (πολυοργανική ανεπάρκεια, εγκαύματα, καταστάσεις shock, μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις) αποτελούν καταστάσεις που προδι-

Πίνακας 1. ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΑ ΣΧΗΜΑΤΑ ΓΙΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ ΤΗΣ ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΑΠΟ ΕΛΙΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΟ ΤΟΥ ΠΥΛΩΡΟΥ [14]

Ευαισθησία του ελικοβακτηριδίου στην αντιβιοτική αγωγή	**Προτεινόμενη θεραπεία**
Γνωστή	
Ευαίσθητο σε CLA και MET	PPI-AMO-CLA για 14 ημέρες σε κανονική δόση*
Ανθεκτικό σε CLA, ευαίσθητο σε MET	PPI-AMO-MET για 14 ημέρες ή (+βισμούθιο)[Y]
Ανθεκτικό σε MET, ευαίσθητο σε CLA	PPI-AMO-CLA για 14 ημέρες ή (+βισμούθιο)[Y]
Ανθεκτικό σε CLA και MET	PPI-AMO-MET για 14 ημέρες με υψηλές δόσεις
Άγνωστη	Αμοξικιλλίνη ή (+βισμούθιο)[Y,Z] Υψηλή δόση PPI-AMO-MET για 14 ημέρες ή (+βισμούθιο)[Y,Z]

AMO αμοξικιλλίνη, CLA κλαριθρομυκίνη, MET μετρονιδαζόλη, PPI αναστολείς της αντλίας πρωτονίων

**Διαδοχική θεραπεία για 10 ημέρες*

[Y]*Στην περίπτωση αλλεργίας στην πενικιλλίνη, αν το στέλεχος είναι ευαίσθητο στην CLA και στη MET, χρησιμοποιούμε κανονικές δόσεις τριπλής αγωγής με MET αντί για AMO. Αν το στέλεχος είναι ανθεκτικό στην CLA, χρησιμοποιούμε βισμούθιο στην αγωγή μαζί με τετρακυκλίνη αντί για AMO, αν το παιδί είναι > 8 ετών.*

[Z]*Ταυτόχρονη θεραπεία (PPI-AMO-MET-CLA) για 14 ημέρες*

αθέτουν παθογενετικά τον οργανισμό στην εμφάνιση πεπτικού έλκους. Ωστόσο, δεν είναι λίγες οι φορές που η πρωτοπαθής αιτία δημιουργίας του παραμένει άγνωστη.[13] Η κλινική εμπειρία έχει δείξει ότι η χορήγηση ακόμα και μικρών δόσεων ΑΑΠ (0,3-0,7mg/kg/day) μπορεί να βοηθήσει στην επίτευξη επούλωσης του έλκους.[13]

Σε σπάνιες περιπτώσεις, ένα γαστροδωδεκαδακτυλικό έλκος μπορεί να οφείλεται σε υπερεκκριτικές καταστάσεις, όπως είναι το σύνδρομο Zollinger-Ellison και η υπερπλασία των κυττάρων G του άντρου του στομάχου, που χαρακτηρίζονται από υπερέκκριση του γαστρικού οξέος, οδηγώντας στη δημιουργία γαστροδωδεκαδακτυλικού έλκους, συχνά υποτροπιάζοντος. Για τον έλεγχο της γαστρικής έκκρισης και των επιπλοκών αυτής συνιστάται η χορήγηση αναστολέων της αντλίας πρωτονίων σε υψηλές δόσεις (≥80 mg/24ωρο).[13]

Σε ό,τι αφορά στη λοίμωξη από ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού, οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων αποτελούν, σύμφωνα με τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες μέρος όλων των σχημάτων θεραπευτικής αγωγής εκρίζωσης του μικροβίου.[14] Στον Πίνακα 1 παρατίθενται τα προτεινόμενα θεραπευτικά σχήματα και στον Πίνακα 2 οι συνιστώμενες δόσεις.[14] Τέλος, σε ό,τι αφορά στη λειτουργική δυσπεψία, έχει φανεί ότι οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων μπορούν να χορηγηθούν για την αντιμετώπιση του άλγους,[15] ενώ κάποιες μελέτες έχουν δείξει την υπεροχή τους σε ό,τι αφορά στην ανακούφιση του πόνου έναντι των Η2 αναστολέων.[16]

Ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα (ΗΟ)

Η ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα (ΗΟ) είναι μια χρόνια, ανοσο-διαμεσολαβούμενη διαταραχή, που χαρακτηρίζεται από πυκνή ηωσινοφιλική διήθηση του βλεννογόνου του οισοφάγου με εκδήλωση συμπτωμάτων οισοφαγικής δυσλειτουργίας.

Ο επιπολασμός και η συχνότητα εμφάνισης της νόσου παρουσιάζουν σημαντική αύξηση τις τελευταίες δεκαετίες, ενώ αποτελεί τη συχνότερη αιτία δυσφαγίας και ενσφήνωσης βλωμού στα παιδιά, προκαλώντας σημαντική επίδραση στην ποιότητα ζωής τους.[17]

Οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων χρησιμοποιούνται για την κλινική ανταπόκριση και την επίτευξη ιστολογικής ύφεσης σε ασθενείς με ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα, [20] ιδιαίτερα σε αυτούς με επιβεβαιωμένη παθολογικά αυξημένη έκκριση γαστρικού οξέος.

Βάσει των κατευθυντήριων οδηγιών της ESPGHAN του 2014 για την αντιμετώπιση της ηωσινοφιλικής οισοφαγίτιδας στα παιδιά, η υποχώρηση της οισοφαγικής ηωσινοφιλίας μετά τη χορήγηση ΑΑΠ σε δόση 2mg/kgΒΣ, για χρονικό διάστημα 8 εβδομάδων, απέκλειε την ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα και εθεωρείτο

Πίνακας 2. ΣΥΝΙΣΤΩΜΕΝΕΣ ΔΟΣΕΙΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΕΚΡΙΖΩΣΗΣ ΕΛΙΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΟΥ ΤΟΥ ΠΥΛΩΡΟΥ [14]

Φαρμακευτικός παράγοντας	**Εύρος σωματικού βάρους**	**Πρωινή δόση, mg**	**Βραδινή δόση, mg**
PPI*	15-24kg 25-34kg >35kg	20 30 40	20 30 40
Αμοξικιλλίνη	15-24kg 25-34kg >35kg	500 750 1000	500 750 1000
Κλαριθρομυκίνη	15-24kg 25-34kg >35kg	250 500 500	250 250 500
Μετρονιδαζόλη	15-24kg 25-34kg >35kg	250 500 500	250 250 500
Βισμούθιο[Z]	<10έτη >10έτη	262 QID 524QID	

**PPI αναστολείς της αντλίας πρωτονίων*

Οι δόσεις των διαφορετικών αναστολέων της αντλίας πρωτονίων δεν είναι ισοδύναμες.

[Y]Αν χρησιμοποιηθεί η μετρονιδαζόλη, η δόση μπορεί να χωριστεί ισάξια κάθε 12 ώρες.

[Z]Το βισμούθιο κυκλοφορεί στις ΗΠΑ και στον Καναδά σαν υποσαλικυλικό βισμούθιο.

διαγνωστικό μέσο για το διαχωρισμό των παιδιών που παρουσιάζουν οισοφαγική ηωσινοφιλία άλλης αιτιολογίας.[18] Σύμφωνα με τις πιο πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες, η χορήγηση ΑΑΠ δεν αποτελεί διαγνωστικό κριτήριο, αλλά θεραπευτική αγωγή ηπιότερης μορφής ΗΟ.[19] Στους ασθενείς που ανταποκρίνονται στη χορήγηση των αναστολέων της αντλίας πρωτονίων, συνιστάται η συνέχιση της θεραπείας μετά την επίτευξη της ύφεσης, αφού φαίνεται ότι μετά τη διακοπή της θεραπείας, τα συμπτώματα και η οισοφαγική ηωσινοφιλία υποτροπιάζουν, συνήθως, σε περίοδο 3 έως 6 μηνών.[19] Αν και η διάρκεια και η δόση των ΑΑΠ για τη θεραπεία συντήρησης δεν έχουν καθοριστεί επακριβώς, μία λογική προσέγγιση μέχρι να είναι διαθέσιμα νέα βιβλιογραφικά δεδομένα φαίνεται να είναι η προοδευτική ελάττωση της χορηγούμενης δόσης στη χαμηλότερη δυνατή, που είναι αναγκαία για τη διατήρηση της ύφεσης.[19]

Συμπεράσματα

Οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων είναι μια ομάδα φαρμακευτικών παραγόντων με κύρια δράση την έντονη και μακράς διάρκειας ελάττωση των όξινων γαστρικών εκκρίσεων από το περιβάλλον του στομάχου αλλά και την αντιφλεγμονώδη δράση. Έχουν ένδειξη χορήγησης στα παιδιά σε πολύ συγκεκριμένα νοσήματα και καταστάσεις, τα οποία πρέπει να γνωρίζει ο παιδίατρος ώστε να περιορίσει τη χρήση τους στις περιπτώσεις που αυτή κρίνεται αναγκαία βάσει καλά τεκμηριωμένων βιβλιογραφικών δεδομένων. ■

ABSTRACT

The role of proton pupm inhibitors in pediatrics

E. Koutri and A. Papadopoulou
A' Department of Pediatrics National and Kapodistrian University of Athens

Proton pump inhibitors (PPIs) comprise drugs whose main action is the catalytic and long-lasting suppression of gastric acid secretion, whereas anti-inflammatory action is also noteworthy. The main indications for the use of PPIs include treatment of gastroesophageal reflux disease, peptic ulcer, functional dyspepsia, Barrett's esophagus, eosinophilic esophagitis as well as hyper-secretory conditions such as gastrinoma and Zollinger-Ellison syndrome, while important is also their contribution in the eradication therapy of Helicobacter pylori. The aim of this review is to provide documented evidence on the use of proton pump inhibitors in childhood.

KEY WORDS: proton pump inhibitors, antisecretory effect, anti-inflammatory effect, children

REFERENCES

1. Forte JG, Lee HC. Gastric adenosine triphosphatases: a review of their possible role in HCl secretion. Gastroenterology. 1977;73(4 II):921–6.
2. Gibbons TE, Gold BD. The use of proton pump inhibitors in children: A comprehensive review. Pediatric Drugs. 2003;5(1):25–40.
3. Litalien C, Théorêt Y, Faure C. Pharmacokinetics of proton pump inhibitors in children. Clinical Pharmacokinetics. 2005;44(5):441–66.
4. Hatlebakk JG, Katz PO, Camacho-Lobato L, Castell DO. Proton pump inhibitors: Better acid suppression when taken before a meal than without a meal. Alimentary Pharmacology and Therapeutics. 2000;14(10):1267–72.
5. Cheng E, Zhang X, Wilson KS, Wang DH, Park JY, Huo X, et al. JAK-STAT6 Pathway Inhibitors Block Eotaxin-3 Secretion by Epithelial Cells and Fibroblasts from Esophageal Eosinophilia Patients: Promising Agents to Improve Inflammation and Prevent Fibrosis in EoE. PloS one. 2016;11(6):e0157376.
6. Cheng E, Zhang X, Huo X, Yu C, Zhang Q, Wang DH, et al. Omeprazole blocks eotaxin-3 expression by oesophageal squamous cells from patients with eosinophilic oesophagitis and GORD. Gut. 2013;62(6):824–32.
7. Dellon ES, Liacouras CA, Molina-Infante J, Furuta GT, Spergel JM, Zevit N, et al. Updated International Consensus Diagnostic Criteria for Eosinophilic Esophagitis: Proceedings of the AGREE Conference. Gastroenterology. W.B. Saunders; 2018; pp 1022-1033.
8. Turk H, Hauser B, Brecelj J, Vandenplas Y, Orel R. Effect of proton pump inhibition on acid, weakly acid and weakly alkaline gastro-esophageal reflux in children. World Journal of Pediatrics. 2013 Feb;9(1):36–41.
9. Chang AB, Lasserson TJ, Kiljander TO, Connor FL, Gaffney JT, Garske LA. Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials of gastro-oesophageal reflux interventions for chronic cough associated with gastro-oesophageal reflux. British Medical Journal. 2006 Jan;332(7532):11–4.
10. Ummarino D, Miele E, Masi P, Tramontano A, Staiano A, Vandenplas Y. Impact of antisecretory treatment on respiratory symptoms of gastroesophageal reflux disease in children. Diseases of the Esophagus. 2012;25(8):671–7.
11. Illueca M, Wernersson B, Henderson C, Lundborg P. Maintenance treatment with proton pump inhibitors for reflux esophagitis in pediatric patients: A systematic literature analysis. Jour-

REFERENCES

nal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2010;51(6):733–40.
12. Rosen R, Vandenplas Y, Singendonk M, Cabana M, Dilorenzo C, Gottrand F, et al. Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2018;66(3):516–54.
13. Gottrand OF. Acid peptic disease. In: Kleinman RE, Goulet O-J, Mieli-Vergani G, Sanderson IR, Sherman PM, Schneider BL (eds). Walker's pediatric gastrointestinal disease. 5th edition, 2008; BC Decker Inc. Hamilton, pages 152-64.
14. Jones NL, Koletzko S, Goodman K, Bontems P, Cadranel S, Casswall T, et al. Joint ESPGHAN/NASPGHAN Guidelines for the Management of Helicobacter pylori in Children and Adolescents (Update 2016). Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2017;64(6):991–1003.
15. Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, Shulman RJ, Staiano A, Van Tilburg M. Childhood functional gastrointestinal disorders: Child/adolescent. Gastroenterology. 2016;150(6):1456-1468.e2.
16. Dehghani SM, Imanieh MH, Oboodi R, Haghighat M. The Comparative Study of the Effectiveness of Cimetidine, Ranitidine, Famotidine, and Omeprazole in Treatment of Children with Dyspepsia. ISRN Pediatrics. 2011;2011:1–5.
17. Arias A, Pérez-Martínez I, Tenías JM, Lucendo AJ. Systematic review with meta-analysis: The incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis in children and adults in population-based studies. Alimentary Pharmacology and Therapeutics. 2016 ;43(1):3–15.
18. Papadopoulou A, Koletzko S, Heuschkel R, Dias JA, Allen KJ, Murch SH, et al. Management guidelines of eosinophilic esophagitis in childhood. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2014;58(1):107–18.
19. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á, von Arnim U, Bredenoord AJ, Bussmann C, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. United European Gastroenterology Journal. 2017;5(3):335–58.

Δελτίο
Α΄ Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθήνων
ΤΟΜΟΣ 70, ΤΕΥΧΟΣ 3, 2020 • 53η ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ

Αντιγνωμίες στη γαστρεντερολογία- PPI'S (τα κατά)

Μ. Ρογαλίδου
Α' Παιδιατρική Κλινική Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

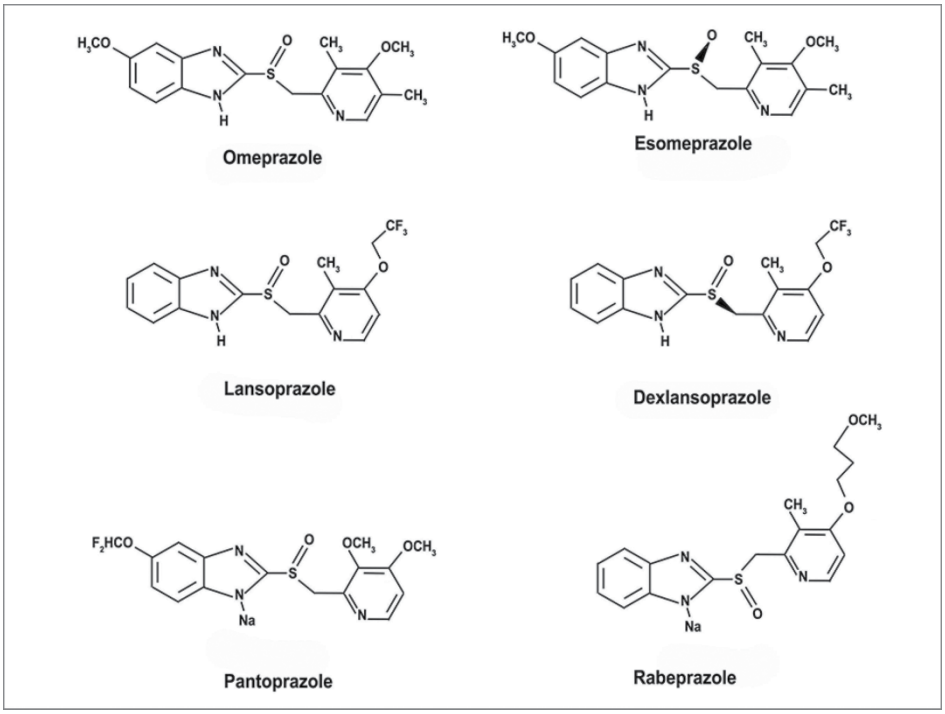
Η χρήση των αναστολέων της αντλίας πρωτονίων (PPI's) έχει αυξηθεί σημαντικά τις τελευταίες τρεις δεκαετίες και στους παιδιατρικούς ασθενείς. Οι PPI's είναι εξαιρετικά αποτελεσματικοί σε όλες τις σχετιζόμενες με οξύ διαταραχές, συμπεριλαμβανομένων της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης, του πεπτικού έλκους, της εξάλειψης του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού, αλλά και άλλων καταστάσεων όπως της ηωσινοφιλικής οισοφαγίτιδας. Η μακροχρόνια χρήση τους ωστόσο έχει συσχετιστεί με διάφορες ανεπιθύμητες ενέργειες και επιπλοκές, όπως ανάπτυξη γαστρικών πολυπόδων, ατροφικής γαστρίτιδας, γαστρικού καρκίνου, ανεπάρκεια βιταμίνης Β12, υπομαγνησιαιμία, οστεοπόρωση/κατάγματα, διαταραχή μικροβιώματος, αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης λοιμώξεων, νεκρωτικής εντεροκολίτιδας, νεφρικής βλάβης και άλλες. Η χορήγησή τους θα πρέπει να γίνεται με προσοχή και βάσει επιστημονικά βασισμένων ενδείξεων τόσο όσον αφορά την αποτελεσματικότητα αλλά και την ασφάλεια. Η μακροχρόνια χορήγησή τους θα πρέπει να αποφεύγεται όπου είναι δυνατό ή να επανεκτιμάται συχνά η ανάγκη συνέχισής τους. Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται επίσης η χορήγησή τους σε νεογνά και βρέφη.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: αναστολείς αντλίας πρωτονίων, παιδιά, ανεπιθύμητες ενέργειες

Εισαγωγή

Οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων [proton pump inhibitor's] (PPI's) συγκαταλέγονται στα πιο ευρέως συνταγογραφούμενα φάρμακα παγκοσμίως. Το 1989, έλαβε έγκριση και κυκλοφόρησε ο κύριος εκπρόσωπος της ομάδος, η ομεπραζόλη, με την οποία πλέον καταμετρούμε πάνω από 30 έτη κλινικής εμπειρίας. Σήμερα, διατίθενται έξι δραστικές ουσίες αυτής της κατηγορίας (**Εικόνα 1**): η ομεπραζόλη, η λανσοπραζόλη, η εσομεπραζόλη, η ραμπεπραζόλη, η παντοπραζόλη και, τέλος, η δεξλανσοπραζόλη. Στους παιδιατρικούς ασθενείς χρησιμοποιούνται τα τρία πρώτα φάρμακα. Οι PPI's είναι εξαιρετικά αποτελεσματικοί σε όλες τις σχετιζόμενες με οξύ διαταραχές, συμπεριλαμβανομένων του πεπτικού έλκους, της εξάλειψης του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού, της θεραπείας και της

Υπεύθυνη επικοινωνίας
Μαρία Ρογαλίδου, Παιδίατρος-Παιδογαστρεντερολόγος, Επιμελήτρια Α', Μονάδα Γαστρεντερολογίας & Ηπατολογίας,Νοσοκομείο Παίδων «Αγία Σοφία»



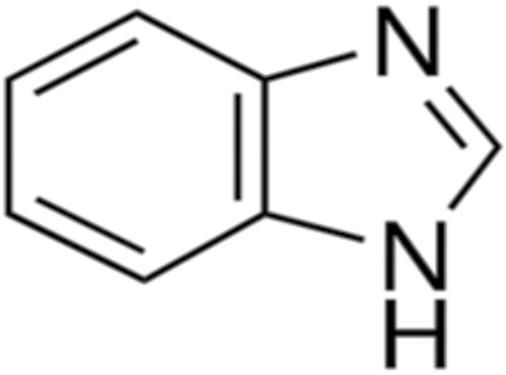
Εικόνα 1: *Χημική δομή αναστολέων αντλίας πρωτονίων*

πρόληψης του πεπτικού έλκους που οφείλεται στα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (ΜΣΑΦ), του συνδρόμου Zollinger-Ellison, της νόσου της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης και στη θεραπεία συντήρησης, καθώς και της ηωσινοφιλικής οισοφαγίτιδας.

Οι PPI's είναι παράγωγα της βενζιμιδαζόλης (**Εικόνα 2**), συνδέονται και αναστέλλουν μη αναστρέψιμα το ένζυμο H-K-ATPάση, το οποίο βρίσκεται στην κορυφαία μεμβράνη των τοιχωματικών κυττάρων του στομάχου και ενέχεται στην τελική φάση της έκκρισης του οξέος. Ως ασθενείς βάσεις, συγκεντρώνονται στα σημεία των τοιχωματικών κυττάρων με το χαμηλότερο PH, όπου χάρις στην καταλυτική δράση του οξέος μετατρέπονται στους ενεργούς μεταβολίτες τους, τα θειοφιλικά σουλφοναμίδια. Οι δραστικές ουσίες της κατηγορίας των αναστολέων της αντλίας πρωτονίων διαφέρουν μεταξύ τους όσον αφορά στην pKa (αρνητικός λογάριθμος σταθεράς διάστασης), στη βιοδιαθεσιμότητα, στη μέγιστη συγκέντρωσή τους στο πλάσμα και, τέλος, στην οδό απέκκρισης και μεταβολισμού τους.[1]

Υπενθυμίζεται ότι οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων μεταβολίζονται μέσω του ενζυμικού συστήματος P450 του ηπατικού κυτοχρώματος, με τα ισοένζυμα CYP2C19, CYP3A4 και CYP1A να έχουν ουσιαστική συμμετοχή. Τα ένζυμα αυτά παίζουν σημαντικό ρόλο στο μεταβολισμό και άλλων ουσιών και φαρμάκων, όπως της βαρφαρίνης, της διαζεπάμης, της κλοπιδογρέλης, της θεοφυλλίνης, της φαινυντοΐνης και της μεθοτρεξάτης. Η κοινή αυτή οδός μεταβολισμού πιθανόν να οδηγεί σε μεταξύ τους αλληλεπιδράσεις, μεταβάλλοντας τη φαρμακοκινητική και τη φαρμακοδυναμική τους, οπότε χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή στη συγχορήγηση των παραπάνω φαρμάκων.

Ο χρόνος ημισείας ζωής τους υπολογίζεται σε 0,5-2 ώρες. Είναι πιο αποτελεσματικά μεταγευματικά, όταν τα τοιχωματικά κύτταρα έχουν δεχθεί ευοδωτικό ερέθισμα. Η συγκέντρωση των μορίων της αντλίας είναι μεγαλύτερη μετά από παρατεταμένη νηστεία, ιδανικά θα πρέπει να χορηγούνται πριν από το πρώτο γεύμα της ημέρας. Μια δόση καταστέλλει μερικώς τη γαστρική έκκριση για ~ 36 ώρες, ενώ η χορήγηση ημερήσιας δόσης x 1 x 5 ημέρες καταστέλλει κατά 66% τη γαστρική έκκριση.



Εικόνα 2: *Χημική δομή βενζιμιδαζόλης*

Για τα νήπια και παιδιά μεγαλύτερα του έτους, η φαρμακοδυναμική τους για τη θεραπεία πεπτικού έλκους, διαβρωτικής οισοφαγίτιδας είναι παρόμοια με εκείνη που παρατηρείται στους ενήλικες. Με εξαίρεση την εσομεπραζόλη στα νεογέννητα και βρέφη κάτω του έτους, παρά την καταστολή του οξέος η αποτελεσματικότητα των PPI's για τη ΓΟΠΝ δεν έχει αποδειχθεί.[2]

Τα PPI's συγκαταλέγονται στα πιο συχνά συνταγογραφούμενα φάρμακα σε βρέφη και παιδιά με ολοένα αυξανόμενο ρυθμό χρήσης τους τις τελευταίες δεκαετίες παρά τα περιορισμένα στοιχεία για την αποτελεσματικότητα τους.[3] Επιπλέον η μακροχρόνια χρήση τους έχει συνδεθεί με διαταραχές που θα προσπαθήσουμε να δούμε παρακάτω.

Συνήθεις ανεπιθύμητες ενέργειες, που αναφέρονται στο 1-3% των ασθενών, είναι οι εξής: κεφαλαλγία, ναυτία, εξάνθημα, ζάλη, διάρροια ή δυσκοιλιότητα, μετεωρισμός, επιγαστρική δυσφορία. Εκτός όμως από τις συνήθεις άμεσες ανεπιθύμητες ενέργειες, η παρατεταμένη χρήση αυτών των φαρμάκων εγείρει ανησυχία, καθώς η παρατεταμένη αναστολή παραγωγής γαστρικού οξέος έχει συσχετιστεί με παρατεταμένη υπεργαστριναιμία και υπερπλασία των εντεροχρωμαφινικών [enterochromaffin-like (ECL)] κυττάρων, με αποτέλεσμα την ανάπτυξη γαστρικών πολυπόδων, την ατροφική γαστρίτιδα, την ανάπτυξη καρκίνου, την ανεπάρκεια βιταμίνης B12, την υπομαγνησιαιμία, την οστεοπόρωση και τα κατάγματα, τη διαταραχή μικροβιώματος στομάχου-εντέρου, τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης λοιμώξεων, τη νεκρωτική εντεροκολίτιδα, τη νεφρική βλάβη και άλλα.[4]

PPI's και γαστρικοί πολύποδες

Λόγω της αντιεκκριτικής δράσης των PPI's δημιουργούνται αλλαγές στη φυσιολογική ισορροπία με αποτέλεσμα την υπερέκκριση γαστρίνης. Η γαστρίνη, ως ορμόνη, διεγείρει τον αυξημένο πολλαπλασιασμό των κυττάρων. Επίσης, τα αυξημένα επίπεδα της χρωματογραφίνης Α οδηγούν σε χρόνια διέγερση των ECL κυττάρων.[5] Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται μια αύξηση των πολυπόδων των αδενίων του θόλου του στομάχου μετά από μακροχρόνια χρήση PPI's.[7] Αυτοί οι πολύποδες είναι συνήθως καλοήθεις, πολλαπλοί και βρίσκονται στο βλεννογόνο του θόλου και του σώματος του στομάχου, ωστόσο σε κάποιες περιπτώσεις έχουν περιγραφεί και δυσπλαστικές διαταραχές[7].

PPI's και γαστρικός καρκίνος

Υπάρχουν ενδείξεις ότι μακροχρόνια χρήση των PPI's συνοδεύεται στους ενήλικες από αύξηση του κινδύνου ανάπτυξης προκαρκινωματωδών καταστάσεων, όπως πολύποδες, ατροφία βλεννογόνου, μεταπλασία και γαστρικός καρκίνος.[7, 8] Η γαστρίνη είναι ορμόνη που παράγεται από τα κύτταρα G στο πυλωρικό άνδρο του στομάχου. Η γαστρίνη επάγει την έκκριση γαστρικού οξέος μέσω δέσμευσης των υποδοχέων της χολοκυστοκινίνης (CCK2) στα εντεροχρωμαφινικά κύτταρα του θόλου και του σώματος με συνοδό απελευθέρωση ισταμίνης, που με τη σειρά της διεγείρει τα γαστρικά τοιχωματικά κύτταρα να εκκρίνουν ιόντα υδρογόνου. Επιπλέον, η γαστρίνη ρυθμίζει διαδικασίες όπως ο πολλαπλασιασμός των κυττάρων, η απόπτωση, η διήθηση και η αγγειογένεση, ενώ πιθανολογείται ότι έχει ρόλο στην ανάπτυξη γαστρικού καρκίνου.[9] Η μακροχρόνια χρήση PPI's συνοδεύεται από υπερέκκριση γαστρίνης, για το λόγο αυτόν προτείνεται η περιορισμένη χρήση τους σε παιδιά και νεαρούς ενήλικες.[10]

PPI's και ανεπάρκεια βιταμίνης B12

Η βιταμίνη B12 εμπλέκεται στο μεταβολισμό κάθε κυττάρου του ανθρώπινου σώματος. Είναι ιδιαίτερα σημαντική στη φυσιολογική λειτουργία του νευρικού συστήματος μέσω του ρόλου του στη σύνθεση της μυ-

ελίνης και στην ωρίμανση των ερυθρών αιμοσφαιρίων στο μυελό των οστών. Η ανεπάρκεια βιταμίνης Β12 προκαλείται συνήθως από χαμηλή πρόσληψη, αλλά μπορεί επίσης να προέλθει από δυσαπορρόφηση, από εντερικές διαταραχές, χαμηλή παρουσία δεσμευτικών πρωτεϊνών και χρήση ορισμένων φαρμάκων. Τα PPI's αναστέλλουν την παραγωγή υδροχλωρικού οξέος από τα τοιχωματικά κύτταρα του στομάχου, το οποίο χρησιμοποιείται για τη μετατροπή του πεψινογόνου σε πεψίνη. Η πεψίνη συμβάλλει στην αποδέσμευση της Β12 από τις τροφές. Η έλλειψη ή η απουσία του γαστρικού οξέος μειώνει τα επίπεδα της πεψίνης, με αποτέλεσμα να μειώνεται η αποδέσμευση της Β12 από τις πρωτεΐνες των τροφών και να μειώνεται η διαθεσιμότητά της για απορρόφησή της στον ειλεό.[15] Η μειωμένη απορρόφηση της βιταμίνης Β12 φαίνεται σε εμπειρικές μελέτες μετά από τη χρήση PPI's, ενώ σε άλλες φαίνεται ότι μετά από πολύμηνη χρήση PPI's σε ενήλικες η απορρόφηση της βιταμίνης Β12 συνδεμένης με πρωτεΐνες μειώθηκε σημαντικά, ενώ η απορρόφηση της μη συνδεμένης Β12 δεν παρεμποδίστηκε.[11]

PPI's και ανεπάρκειες ιχνοστοιχείων

Σε πρόσφατες μελέτες φάνηκε ότι η χρήση PPI's συσχετίζεται και αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση οστεοπόρωσης και καταγμάτων.[12] Η ύπαρξη υποχλωρυδρίας, που υπάρχει με τη χρήση των PPI's, οδηγεί σε μειωμένη διαλυτότητα ασβεστίου, με αποτέλεσμα τη μειωμένη απορρόφησή του στο έντερο και αρνητικό ισοζύγιο ασβεστίου. Τα δεδομένα σε διάφορες μελέτες είναι αντικρουόμενα, καθώς σε κάποιες μελέτες φάνηκε ότι η χρήση PPI's συνοδευόταν από μειωμένη απορρόφηση ασβεστίου, ενώ σε άλλες όχι.[13]

Η μακροχρόνια χρήση των PPI's έχει συσχετιστεί με την ύπαρξη υπομαγνησαιμίας. Η απορρόφηση του Mg επιτελείται μέσω ενός μηχανισμού παθητικής και ενεργητικής μεταφοράς που εμπλέκει δύο πρωτεΐνες [transient receptor potential melastatin (TRPM) 6 και TRMP7] στην κορυφαία μεμβράνη των εντεροκυττάρων, οι οποίες έχουν υψηλή συγγένεια στην απορρόφηση του μαγνησίου και εξασφαλίζουν το ισοζύγιό του σε περιόδους μειωμένης πρόσληψής του. Η δραστηριότητα αυτών των πρωτεϊνών επηρεάζεται από την ενδοαυλική οξεοβασική κατάσταση. Το όξινο περιβάλλον αυξάνει τη δραστηριότητά της, ενώ η χρήση των PPI's τη μειώνει, με αποτέλεσμα τη μειωμένη απορρόφηση μαγνησίου και την υπομαγνησιαιμία, όπως φαίνεται σε αρκετές μελέτες και περιγραφές περιπτώσεων. Σε μια πρόσφατη μετανάλυση[14] φάνηκε ότι η μακροχρόνια λήψη PPI's, και ιδιαίτερα όταν χορηγούνται υψηλές δόσεις, συνδυάζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης υπομαγνησαιμίας. Οι συγγραφείς καταλήγουν ότι θα πρέπει να παρακολουθούνται τα επίπεδα μαγνησίου των ασθενών που λαμβάνουν μεγάλες δόσεις PPI's ή και όταν υπάρχει μακροχρόνια χρήση.

PPI's και οστεοπόρωση/κατάγματα

Ο κίνδυνος για την ανάπτυξη κατάγματος στον γενικό πληθυσμό που κάνει χρήση PPI's έχει διερευνηθεί σε αρκετές μελέτες[15] και μεταναλύσεις τους,[16] όπου φαίνεται να υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης καταγμάτων σε ασθενείς που κάνουν χρήση PPI's, ανεξάρτητα από άλλους επιβαρυντικούς παράγοντες. Σε μία μελέτη[12] που εκτιμήθηκαν και παιδιά ηλικίας 4-17 χρόνων, τα οποία παρακολουθήθηκαν για μια πενταετία, βρέθηκε θετική συσχέτιση των PPI's με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καταγμάτων σε νεαρούς ενήλικες, ωστόσο δεν παρατηρήθηκε το ίδιο στα παιδιά. Εντούτοις, σε μια πρόσφατη αναδρομική μελέτη κοόρτης[17] που συμπεριέλαβε 851.631 παιδιά, σε (11%) 97.286 από αυτά συνταγογραφήθηκε θεραπεία καταστολής οξέος τον πρώτο χρόνο της ζωής. Από τη μελέτη αποκλείστηκαν παιδιά που είχαν άλλη παθολογία και αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καταγμάτων. Σε 7.998 (0,9%) συνταγογραφήθηκαν PPI's, σε 71.578 (8%) συνταγογραφήθηκαν H2RA, και 17.710 (2%) συνταγογραφήθηκε συνδυασμός PPI and H2RA. Παρατηρήθηκε λοιπόν ότι τα παιδιά που έλαβαν θεραπεία καταστολής οξέος στη βρεφική ηλικία παρουσίασαν κάταγμα νωρίτερα στην ηλικία (3,9 vs 4,5 έτη). Φάνηκε επίσης ότι αυξημένος κίνδυνος κατάγματος συσχετίστηκε με τη χρήση PPI's (21%) και στο συνδυασμό θεραπείας PPI's με H2RA (30%), αλλά όχι όταν χρησιμοποιήθηκαν μόνοι τους οι H2RA. Η μεγαλύτερη διάρκεια θεραπείας και η πρώιμη ηλικία έναρξης θεραπείας συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης κατάγματος.

Πιθανοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στη συσχέτιση των PPI's και της εμφάνισης καταγμάτων φαίνεται να είναι η υπεργαστριναιμία και η μειωμένη έκκριση οξέος.

Όπως είδαμε και πιο πάνω, η μακροχρόνια χορήγηση PPI's προκαλεί αύξηση των επιπέδων γαστρίνης. Τα αυξημένα επίπεδα γαστρίνης φαίνεται να επάγουν δευτεροπαθή υπερπαραθυροειδισμό με αρνητικές επιπτώσεις στην αναμόρφωση (remodeling) των οστών. Επιπλέον, η υπεργαστριναιμία προκαλεί υπερπλασία των εντεροχρωμαφαινικών κυττάρων και υπερέκκριση ισταμίνης. Η αυξημένη ισταμίνη μπορεί να αυξήσει τη διαφοροποίηση των πρόδρομων οστεοκλαστών, χωρίς να είναι απόλυτα σαφής η επίδρασή της στα οστά. Η μειωμένη έκκριση οξέος που παρατηρείται με τη χρήση των PPI's οδηγεί σε μειωμένη απορρόφηση ιχνοστοιχείων, όπως το ασβέστιο, το μαγνήσιο, που εμπλέκονται στον οστικό μεταβολισμό. Τα μειωμένα επίπεδα βιταμίνης Β12 που παρατηρούνται σε μακροχρόνια χρήση PPI's, αλλά και οι ελλείψεις βιταμινών Β6, φυλλικού οδηγούν σε υπερομοκυστεϊναιμία, η οποία επιδρά αρνητικά στην ποιότητα των οστών και του κολλαγόνου. Ανεπάρκεια βιταμινών Β μπορεί να οδηγήσει σε νευρολογικές νόσους και μυϊκή αδυναμία και όλοι μαζί οι παράγοντες αυτοί να συμβάλουν στην εμφάνιση καταγμάτων.[15]

PPI's και μικροβίωμα

Σχεδόν κάθε μέρος του ανθρωπίνου σώματος αποτελείται από ένα ξεχωριστό μικροβίωμα. Η σύσταση του μικροβιώματος καθορίζεται από περιβαλλοντικούς και ενδο-μικροβιακούς παράγοντες.[18] Τα PPI's χρησιμοποιούνται για την καταστολή του γαστρικού οξέος. Η μακροχρόνια χρήση τους συνδυάζεται με αλλαγές στην οξύτητα του γαστρικού υγρού με πιθανή επίπτωση στο μικροβίωμα του στομάχου και του εντέρου και κατ' επέκταση επιπτώσεις στη συνολική υγεία του ατόμου. Έχει φανεί σε μελέτες ότι η χρήση των PPI's συνοδεύεται από δυσβίωση, μικροβιακή υπεραν άπτυξη στο λεπτό έντερο και αλλαγές στη σύσταση του μικροβιώματος[19,20] τόσο στα είδη των μικροοργανισμών όσο και την ποικιλότητα τους.[18] Στους ασθενείς που λαμβάνουν PPI's έχει παρατηρηθεί μια σημαντική αύξηση των ειδών

Streptococcaceae and *Enterococcaceae*, και μείωση των *Faecalibacterium*,[19] ενώ σε άλλες[18] παρατηρήθηκε επίσης διαφοροποίηση των ειδών όταν υπάρχει χρήση PPI's και αύξηση των ειδών που απαντώνται στο μικροβίωμα του ανώτερου αναπνευστικού και της στοματικής κοιλότητας. Φαίνεται ότι τα PPI's είναι ικανά να αλλοιώσουν το φυσιολογικό μικροβίωμα σε όλη τη γαστρεντερική οδό. Στον οισοφάγο τροποποιούν το φυσιολογικό περιβάλλον, με αποτέλεσμα τη μείωση της έκθεσης του κατώτερου οισοφάγου στα Gram (-) μικρόβια, τα οποία πιθανά να μειώνουν τον κίνδυνο για την εμφάνιση οισοφάγου Barrett. Στο στομάχι αλλοιώνουν τον πληθυσμό και τα είδη των μικροβίων, όπως το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού και άλλα βακτήρια, με συνέπειες στην ελκωτική πεπτική νόσο αλλά και τον καρκίνο του στομάχου. Στο λεπτό έντερο προκαλούν μικροβιακή υπερανάπτυξη πολλών μικροβίων που έχει συσχετιστεί με την εμφάνιση της κοιλιοκάκης. Στο παχύ έντερο, η χρήση των PPI's συσχετίζεται με την επίπτωση της λοίμωξης από Κλωστρίδιο (*Clostridium difficile),* πιθανά μέσω αλλοιώσεων στα αναερόβια μικρόβια του παχέος εντέρου.[21]

PPI's και λοιμώξεις

PPI's και λοίμωξη από το Κλωστρίδιο (*Clostridium difficile)*

Τις δύο τελευταίες δεκαετίες παρατηρείται μια αύξηση της λοίμωξης από το Κλωστρίδιο (*Clostridium difficile)* παγκοσμίως τόσο όσον αφορά στην επίπτωσή της όσο και στη σοβαρότητα της λοίμωξης. Σε μια μεταανάλυση[22] όπου συμπεριλήφθησαν 46 μελέτες (40 case-control and 16 cohort) σε 356.863 ασθενείς, παρά τους περιορισμούς, καθώς στηρίχθηκε σε μελέτες παρατήρησης και δεν μπορεί να αποδεδειχθεί η αιτιολογική συσχέτιση, φάνηκε ότι η χρήση PPI's αυξάνει την πιθανότητα λοίμωξης από Κλωστρίδιο σχεδόν διπλάσια σε σχέση με άτομα που δεν λαμβάνουν PPI's. Σε μία άλλη πρόσφατη μετανάλυση[23] που συμπεριέλαβε και παιδιατρικούς ασθενείς διαπιστώθηκε υψηλή συσχέτιση της χρήσης PPI's τόσο με την επίπτωση όσο και με την υποτροπή λοίμωξης από Κλωστρίδιο (*Clostridium difficile)*.

PPI's και γαστρεντερίτιδα

Έχει παρατηρηθεί ότι η χρήση PPI's έχει συσχετιστεί με την εμφάνιση μικροβιακής γαστρεντερίτιδας και σε παιδιατρικούς ασθενείς.[24] Η καταστολή του γαστρικού οξέος που προκαλείται από τα PPI's οδηγεί στην απώλεια των αντιμικροβιακών ιδιοτήτων του απέναντι σε μικρόβια, παθογόνα που προκαλούν γαστρεντερίτιδα.

PPI's και πνευμονία

Μελέτες σε ενήλικες δείχνουν ότι υπάρχει αυξημένη συσχέτιση της λήψης PPI's και της εμφάνισης πνευμονίας της κοινότητας. Σε μια πολυκεντρική μελέτη[24] από την Ιταλία σε παιδιά ηλικίας 4 έως 36 μηνών με ΓΟΠΝ που ελάμβαναν αγωγή με PPI's και Η2 αγωνιστές, αυτά εμφάνισαν συχνότερα πνευμονία της κοινότητας σε σχέση με υγιείς μάρτυρες. Ενώ σε μια άλλη μελέτη σε βρέφη 1-12 μηνών με ΓΟΠΝ φάνηκε ότι η αγωγή με PPI's συσχετίστηκε συχνότερα με λοιμώξεις κατώτερου αναπνευστικού.[25]

PPI's και νεκρωτική εντεροκολίτιδα

Φαίνεται ότι η χρήση φαρμάκων που καταστέλλουν το γαστρικό οξύ, όπως PPI's και Η2 αγωνιστές, σε ασθενείς σε ΜΕΝΝ συνοδεύονται από υψηλότερη επίπτωση νεκρωτικής εντεροκολίτιδας αλλά και συχνότερα επεισόδια μικροβιαιμίας/σήψης. Χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή η χορήγηση αυτών των φαρμάκων σε πρόωρα ή μη νεογνά.[26]

PPI's και νεφρική βλάβη

Η χρήση των PPI's έχει συσχετιστεί και με νεφρική προσβολή, όπως οξεία νεφρική ανεπάρκεια, οξεία διάμεση νεφρίτιδα, χρόνια νεφρική βλάβη και χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, αν και προς το παρόν δεν υπάρχουν μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς.[27] Στην οξεία νεφρική βλάβη πιθανολογείται ανοσολογικά διαμεσολαβούμενη βλάβη που προσβάλλει τόσο τον διάμεσο ιστό όσο και τα νεφρικά σωληνάρια. Αρχικά τραυματίζονται τα επιθηλιακά κύτταρα των σωληναρίων και στη συνέχεια ακολουθεί λεμφοκυτταρική φλεγμονώδης διήθηση. Μπορεί να ακολουθήσουν νεφρικές ουλές και μείωση της νεφρικής λειτουργίας.[28] Σε μια μελέτη κοόρτης φάνηκε ότι η χρόνια χρήση PPI's σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης χρόνιας νεφρικής βλάβης.[28] Παρόμοια αποτελέσματα και σε άλλη μεγάλη μελέτη κοόρτης, όπου η χρήση PPI's συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο νεφρικής δυσλειτουργίας και χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας.[27, 28]

PPI's και καρδιαγγειακός κίνδυνος

Μακροχρόνια χρήση PPI's φαίνεται να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιοαγγειακών νοσημάτων, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και εμφράγματος μυοκαρδίου σε ενήλικους ασθενείς.[29]

Πιθανολογούνται αρκετοί μηχανισμοί, όπως οι ανεπάρκειες ιχνοστοιχείων Mg και Ca, βιταμινών, η επίδρασή τους σε ενζυματικές οδούς, αλλά και σε συνδυασμό με αλληλεπιδράσεις φαρμάκων όπως με την κλοπιδογρέλη, όπου τα PPI's μειώνουν την αντιαιμοπεταλιακή της δράση. Φαίνεται ότι η μακροχρόνια λήψη τους μειώνει τη δραστηριότητα της nitric oxide synthase (NOS), με αποτέλεσμα να συμβάλλουν στην απορρύθμιση της αγγειακής ομοιόστασης, επίσης επηρεάζει την ενδοθηλιακή λυσοσωμική οξινοποίηση, διαταράσσοντας το σύστημα των πρωτεασών και επιταχύνοντας τη γήρανση των αγγείων in vitro.[29]

Προτείνεται η χρήση τους να γίνεται με φειδώ όταν χρειάζεται, συνυπολογίζοντας όλους τους πιθανούς κινδύνους, και να επανεκτιμάται η διάρκεια χορήγησής τους.[29]

PPIs και υπερτρίχωση

Αναφέρονται περιπτώσεις παιδιών που εμφάνισαν υπερτρίχωση μετά από λήψη ομεπραζόλης.[30] Η ομεπραζόλη αυξάνει σημαντικά τη σύνθεση της προσταγλανδίνης Ε2 στο δωδεκαδάκτυλο. Οι προσταγλανδίνες φαίνεται να εμπλέκονται στη ρύθμιση της τριχοφυΐας και συγκεκριμένα η Ε2 και η F2α να διεγείρουν την αύξηση των τριχών και η προσταγλανδίνη D2 να την αναστέλλει.

Συμπερασματικά, τα PPI's θεωρούνται ασφαλή φάρμακα, με σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες, είναι από τα πιο συχνά συνταγογραφούμενα φάρμακα παγκοσμίως σε όλες τις ηλικίες και είναι αποτελεσματικά στην αντιμετώπιση νοσημάτων του πεπτικού. Ωστόσο, πολύ συχνά παρατηρείται κατάχρηση της χορήγησής τους χωρίς να τηρούνται οι αληθείς ενδείξεις ή να παρατείνεται η χορήγησή τους μεγάλο χρονικό διάστημα χωρίς λόγο. Η παρατεταμένη, άλογη χρήση τους ή η χρήση τους σε πολύ πρώιμες ηλικίες συνδυάζεται, όπως είδαμε, με μια πληθώρα ανεπιθύμητων παρενεργειών και επιπλοκών και χρειάζεται πολλή προσοχή και κριτική σκέψη πότε και για πόσο θα χορηγηθούν. ■

ABSTRACT

Controversies in Pediatric Gastroenterology-PPI's (against)

M. Rogalidou
A' Department of Pediatrics National and Kapodistrian University of Athens

The use of proton pump inhibitors (PPI's) has increased dramatically in the last three decades in pediatric patients as well as in adults. PPI's have been shown to be very effective in all acid related disorders including gastroesofageal reflux, peptic ulcer, Helicobacter Pylori infection eradication, and other situations as eosinofilic esofagitis. However, long lasting use of PPIs has been related with different adverse drug reactions and complications as the development of fundic gland polyposis, atrofic gastritis, gastric cancer, vitamin deficiency B12, hypomagnesaimia, osteoporosis / fractures, alterations of microbiom, increased risk of infections, necrotising enterocolitis, renal injury and other conditions. PPIs administration should be considered on the basis of scientific evidence both on efficacy and safety. PPIs long- term administration should be prescribed cautiously and avoided whenever possible, as well as their continuation should be often reevaluated. Special caution should be given for PPIs administration to neonates and infants.

KEY WORDS: Proton Pump Inhibitors, children, adverse drug reactions

REFERENCES

1. Furuta T, Ohashi K, Kamata T, et al. Effect of genetic differences in omeprazole metabolism on cure rates for Helicobacter pylori infection and peptic ulcer. Ann Intern Med 1998;129:1027-30.
2. Ward RM, Kearns GL. Proton pump inhibitors in pediatrics: mechanism of action, pharmacokinetics, pharmacogenetics and pharmacodynamics. Paediatr Drugs. 2013;15:119-31.
3. Barron JJ, Tan H, Spalding J, Bakst AW, Singer J. Proton pump inhibitor utilization patterns in infants. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2007;45:421-7.
4. Tolia V, Boyer K. Long-term proton pump inhibitor use in children: a retrospective review of safety. Dig Dis Sci. 2008;53:385–93.
5. Fossmark R, Jianu CS, Martinsen TC, Qvigstad G, Syversen U, Waldum HL. Serum gastrin and chromogranin A level in patients with fundic gland polyps caused by long-term proton-pump inhibition. Scand J Gastroenterol 2007; 1-5.
6. FreemanHJ.Proton pump inhibitors andan emerging epidemic of gastric fundic gland polyposis. World J Gastroenterol. 2008 7;14:1318-20.
7. Brusselaers N, Wahlin K, Engstrand L, Lagergren J. Maintenance therapy with proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a nationwide population-based cohort study in Sweden. BMJ Open 2017;7:e017739.
8. Song H, Zhu J, Lu D. Long-term proton pump inhibitor (PPI) use and the development of gastric pre-malignant lesions. Cochrane Database Syst Rev 2014;12:CD010623.
9. Ferrand A, Wang TC. Gastrin and cancer: a review. Cancer Lett 2006;238:15–29.
10. Waldum HL, Sørdal Ø, Fossmark R. Proton pump inhibitors (PPIs) may cause gastric cancer - clinical consequences. Scand J Gastroenterol 2018;53:639-42.
11. Miller JW. Proton Pump Inhibitors, H2 Receptor Antagonists, Metformin, and Vitamin B-12 Deficiency: Clinical Implications. Adv Nutr. 2018; 9 :511S-518S.
12. Freedberg DE, Haynes K, Denburg MR, Zemel BS, Leonard MB5, Abrams JA, Yang YX. Use of proton pump inhibitors is associated with fractures in young adults:a population-based study. Osteoporos Int. 2015;26:2501-7.
13. Hansen KE, Jones AN, Lindstrom MJ, Davis LA, Ziegler TE, Penniston KL, Alvig AL, Shafer MM. Do proton

REFERENCES

pump inhibitors decrease calcium absorption? J Bone Miner Res. 2010 ;25:2786-95.
14. Srinutta T, Chewcharat A, Takkavatakarn K, Praditpornsilpa K, Eiam-Ong S, Jaber BL, Susantitaphong P. Proton pump inhibitors and hypomagnesemia : A meta-analysis of observational studies. Medicine (Baltimore). 2019;98:e17788.
15. Thong BKS, Ima Nirwana S, Chin KY. Proton Pump Inhibitors and Fracture Risk:A Review of Current Evidence and Mechanisms Involved. Int J Environ Res Public Health. 2019 5;16(9) E1571.
16. Yu EW1, Bauer SR, Bain PA, Bauer DC. Proton pump inhibitors and risk of fractures: a meta analysis of 11 international studies. Am J Med. 2011;124:519-26.
17. Malchodi L, Wagner K, Susi A, Gorman G, Hisle-Gorman E. Early acid suppression therapy exposure and fracture in young children. Pediatrics 2019;144: e 20182625.
18. Jackson MA, Goodrich JK, Maxan ME, Freedberg DE, Abrams JA, Poole AC, Sutter JL, Welter D, Ley RE, Bell JT, Spector TD, Steves CJ.Proton pump inhibitors alter the composition of the gut microbiota. Gut. 2016;65:749-56.
19. Naito Y, Kashiwagi K, Takagi T, Andoh A, Inoue R. Intestinal dysbiosis secondary to proton-pump inhibitor use. Digestion 2018;97:195-204.
20. Cares K, Al-Ansari N, Macha S, Zoubi N, Zaghloul H, Thomas R, Lalinsky P, El-Baba M. Short article: Risk of small intestinal bacterial overgrowth with chronic use of proton pump inhibitors in children. Eur J GastroenterolHepatol 2017; 29:396–99.
21. Freedberg DE, Lebwohl B, Abrams JA.The impact of proton pump inhibitors on the human gastrointestinal microbiome. Clin Lab Med. 2014;34:771-85.
22. Trifan A, Stanciu C, Girleanu I, Stoica OC, Singeap AM, Maxim R, Chiriac SA, Ciobica A, Boiculese L. Proton pump inhibitors therapy and risk of Clostridium difficile infection: Systematic review and meta-analysis. World J Gastroenterol. 2017;23:6500-6515.
23. Oshima T, Wu L, Li M, Fukui H, Watari J, Miwa H. Magnitude and direction of the association between Clostridium difficile infection and proton pump inhibitors in adults and pediatric patients: a systematic review and meta-analysis. J Gastroenterol. 2018;53:84-94.
24. Canani RB, Cirillo P, Roggero P, Romano C, Malamisura B, Terrin G, Passariello A, Manguso F, Morelli L, Guarino A; Working Group on Intestinal Infections of the Italian Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (SIGENP). Therapy with gastric acidity inhibitors increases the risk of acute gastroenteritis and community-acquired pneumonia in children. Pediatrics 2006;117:e817-20.
25. Orenstein SR, Hassall E, Furmaga-Jablonska W, Atkinson S, Raanan M. Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial assessing the efficacy and safety of proton pump inhibitor lansoprazole in infants with symptoms of gastroesophageal reflux disease. J Pediatr 2009;154:514-20.
26. Patil UP, Bailey SM, Wachtel EV, Orosz E, Zarchin R, Mally PV. Efficacy of and potential morbidities associated with the use of antacid medications in preterm neonates. J Perinat Med. 2017; 45:947-952.
27. Morschel CF1, Mafra D1, Eduardo JCC2. The relationship between proton pump inhibitors and renal disease. J Bras Nefrol. 2018;40:301-306.
28. De Bruyne P, Ito S.Toxicity of long-term use of proton pump inhibitors in children. Arch Dis Child. 2018;103:78-82.
29. Manolis, A. A., Manolis, T. A., Melita, H., Katsiki, N., & Manolis, A. S. Proton pump inhibitors and cardiovascular adverse effects: Real or surreal worries? European Journal of Internal Medicine. Eur J Intern Med. 2020;72:15-26.
30. Elosua-González M, Campos-Domínguez M, Bancalari D, Noguera-Morel L, Hernández-Martín A, Huerta-Aragonés J, Torrelo A. Omeprazole-induced hypertrichosis in two children. Pediatr Dermatol. 2018;35:e212-e214.

Δελτίο
Α΄ Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθήνων
ΤΟΜΟΣ 70, ΤΕΥΧΟΣ 3, 2020 • 53η ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ

Συμπληρώματα διατροφής: «Φίλος» ή «εχθρός» για τη δημόσια υγεία;

Χ. Τσιτσιμπίκου, MSc, PhD, ERT
Γενικό Χημείο του Κράτους

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα συμπληρώματα διατροφής (ΣΔ) έχουν διεισδύσει στις διατροφικές συνήθειες του πληθυσμού τις τελευταίες δεκαετίες. Αθλητές, αθλούμενοι, αθλούμενα άτομα με ειδικές ανάγκες, στρατιωτικοί, αλλά και ο γενικός πληθυσμός χρησιμοποιεί ΣΔ. Η χρήση ΣΔ από εφήβους κυμαίνεται στο 20-30%, ενώ αυξάνει αυξανόμενης της σωματικής δραστηριότητας του εφήβου, μέχρι περίπου 80% σε εφήβους elite αθλητές. Τα ΣΔ, με ελάχιστες εξαιρέσεις, δεν συνταγογραφούνται. Από μελέτες προκύπτει ότι ο ρόλος του επαγγελματία υγείας (ιατρός, διατροφολόγος) στη σύσταση χρήσης/είδους ΣΔ είναι περιορισμένος. Η Διεθνής Ολυμπιακή Επιτροπή αναγνωρίζει σε σχετικές οδηγίες του 2018, όπου περιγράφεται η διαφορική στρατηγική χορήγησης ΣΔ, ότι η χρήση ΣΔ μπορεί να ωφελήσει τον αθλητή, αλλά μπορεί και να βλάψει την υγεία του, την απόδοση και/ή το βιοπορισμό και τη φήμη του, λόγω επιμόλυνσης των ΣΔ με απαγορευμένες ουσίες doping (στεροειδείς και πεπτιδικές ορμόνες, διεγερτικά, ναρκωτικά κ.λπ.), αλλά και τοξικές ουσίες (βαρέα μέταλλα, σελήνιο, αλλεργιογόνα, ηπατοτοξικά αλκαλοειδή κ.λπ.). Σε γενικές γραμμές, για τη βελτίωση της απόδοσης του χρήστη ΣΔ, πρώτα πρέπει να εξετάζονται η σωστή διατροφή και η δυνατότητα εισαγωγής αλλαγών και μετά να αξιολογείται η χορήγηση ΣΔ. Πρέπει να συνεκτιμάται η αλληλεπίδραση των ΣΔ με το μεταβολισμό μέσω του κυτοχρώματος P450 ήδη χορηγούμενης φαρμακευτικής αγωγής στον χρήστη. Ιδιαίτερα για τη συμπλήρωση με πρωτεΐνη/αμινοξέα, έχουν εκδοθεί το 2017 λεπτομερείς οδηγίες από τη Διεθνή Εταιρεία Διατροφής του Αθλητισμού. Οι χρήστες ΣΔ, αλλά και οι συστήνοντες τη χρήση τους (προπονητές, γυμναστές, επαγγελματίες υγείας) πρέπει να κατανοήσουν τα προβλήματα ποιότητας στη βιομηχανία παραγωγής ΣΔ και την έλλειψη ελεγκτικού νομοθετικού πλαισίου στην αγορά σε ευρωπαϊκό επίπεδο.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: συμπληρώματα διατροφής, υγεία, έφηβοι, αθλητές

Υπεύθυνη επικοινωνίας
Χριστίνα Τσιτσιμπίκου, Γενικό Χημείο του Κράτους, Επιτροπή Αξιολόγησης Κινδύνου Ευρωπαϊκού Οργανισμού Χημικών
Επίτιμη Γενική Γραμματέας Ελληνικής Εταιρείας Τοξικολογίας, E-mail: chtsitsi@yahoo.com

Εισαγωγή

Τα συμπληρώματα διατροφής (ΣΔ) έχουν αδιαμφισβήτητα διεισδύσει στις διατροφικές συνήθειες του πληθυσμού των ανεπτυγμένων χωρών τις τελευταίες δεκαετίες. Στη συνέχεια θα εξεταστούν η φύση και το είδος των ΣΔ και η διάκρισή τους από τα λειτουργικά τρόφιμα, θα περιγραφούν η σημαντική έκταση που έχει λάβει η χρήση τους και ο οικονομικός αντίκτυπος των ΣΔ στις διεθνείς οικονομίες, θα συζητηθεί η συμβολή των επαγγελματιών υγείας (ιατρών, διατροφολόγων) στη σύσταση χρήσης και στην επιλογή του είδους ΣΔ από τον πληθυσμό, θα εξεταστεί η διατροφική και διαιτητική αξία των ΣΔ, θα εντοπιστούν προβλήματα καθαρότητας και ποιότητας των σκευασμάτων ΣΔ και παρενεργειών στους χρήστες και θα παρουσιαστεί συνοπτικά το σχετικό ευρωπαϊκό νομικό πλαίσιο.

Ορισμοί

Κατ' αρχάς, πρέπει να διευκρινιστεί η διαφορά μεταξύ των Συμπληρωμάτων Διατροφής (ΣΔ) (Nutritional supplements ή Food supplements ή Dietary supplements και των Λειτουργικών Τροφίμων (Functional foods ή Nutraceuticals).

Τα ΣΔ ορίζονται ως συμπυκνωμένες πηγές θρεπτικών ουσιών, εμπλουτισμένες με άλλες ουσίες με γνωστά αποτελέσματα/δράσεις στη θρέψη ή στη φυσιολογία του χρήστη.

Με τον όρο «λειτουργικά τρόφιμα», χαρακτηρίζουμε τα τελευταία χρόνια όλα εκείνα τα φυσικά τρόφιμα (δηλαδή τρόφιμα της καθημερινής μας διατροφής, μη γενετικά τροποποιημένα) ή εμπλουτισμένα, τα οποία έχουν σύμφωνα με μελέτες και επίσημα επιστημονικά ευρήματα συγκεκριμένες ευεργετικές επιδράσεις σε μία ή περισσότερες παραμέτρους υγείας. Στα τρόφιμα αυτά έχει γίνει συνήθως προσθήκη βιταμινών, ιχνοστοιχείων και εξειδικευμένων άλλων ουσιών με ειδική δράση, π.χ. στερόλες, ω-3 λιπαρά οξέα, προβιοτικά.[1]

Αναφέρονται στη συνέχεια χαρακτηριστικά παραδείγματα λειτουργικών τροφίμων:[2]

1) Προϊόντα γάλακτος που έχουν υποστεί ζύμωση, γιαούρτια με προβιοτικές καλλιέργειες που χαρακτηρίζονται «ζωντανά» (περιέχουν ζωντανούς ευεργετικούς μικροοργανισμούς και προβιοτικά βακτηρίδια) και τα οποία βελτιώνουν τη λειτουργία του πεπτικού συστήματος. Οι προβιοτικοί οργανισμοί είναι ανθεκτικοί στη διαδικασία της πέψης και περνούν στο έντερο, όπου και ασκούν την ευεργετική τους δράση. Στα προβιοτικά γαλακτοκομικά προϊόντα, οι μικροοργανισμοί ανήκουν κυρίως στα γένη *Lactobacillus* και *Bifidobacterium*.

2) Μαλακές μαργαρίνες, γιαούρτι, τυρί σε μορφή κρέμας, τα οποία είναι εμπλουτισμένα κατάλληλα, ώστε να αποτελούν πηγές φυτικών στερολών και στανολών, οι οποίες σύμφωνα με αρκετές επιστημονικές μελέτες μειώνουν τη χοληστερόλη και κατά συνέπεια και τον κίνδυνο για καρδιοπάθεια.

3) Προϊόντα με αντιοξειδωτικούς παράγοντες, π.χ. ροφήματα με φρούτα και λαχανικά.

4) Χυμοί, μαργαρίνες και μπάρες με λιπαρά οξέα ωμέγα-3 ή ακόμα και αβγά πλούσια σε ω-3 (που αν καταναλωθούν 3 - 4 φορές την εβδομάδα) παρέχουν τη συνιστώμενη ποσότητα ω-3 λιπαρών οξέων για τη μείωση του κινδύνου καρδιοπάθειας.

5) Γαλακτοκομικά προϊόντα ή ροφήματα χυμού για τον έλεγχο της υψηλής πίεσης που παρασκευάζονται με την προσθήκη πεπτιδίων, που είναι γνωστά ως καζοκινίνες, ή με την προσθήκη καλίου αντίστοιχα.

6) Δημητριακά πρωινού εμπλουτισμένα με φυλλικό οξύ που συμβάλλουν στη μείωση του κινδύνου εμφάνισης γέννησης βρεφών με προβλήματα του νευρικού σωλήνα (π.χ. δισχιδή ράχη).

7) Ψωμί, μπάρες από μούσλι εμπλουτισμένα με ισοφλαβόνες, η προσθήκη των οποίων μειώνει πιθανά τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού και του προστάτη, καρδιοπαθειών και οστεοπόρωσης.

Τα ΣΔ, σκευάσματα των οποίων γενικά δεν συνταγογραφούνται παρά σε λίγες εξαιρέσεις, όπως διαπιστωμένη διατροφική ανεπάρκεια σιδήρου, ανεπάρκεια βιταμίνης D/οστεοπόρωση, ανεπάρκεια συμπλέγματος βιταμινών Β σε νευρολογικές παθήσεις κ.λπ., περιλαμβάνουν πρωτεΐνες/ αμινοξέα, υδατάνθρακες, βιταμίνες, ισοτονικά υγρά, μεταλλικά στοιχεία/ιχνοστοιχεία, κρεατίνη, προβιοτικά, φυτικές ίνες, ωμέγα-3 λιπαρά οξέα, συζευγμένο λινελαϊκό οξύ (CLA), φυτικά παρασκευάσματα/εκχυλίσματα, ένζυμα/συνένζυμα και άλλα. Σύμφωνα με

ισχυρισμούς των υπευθύνων διάθεσης ΣΔ αλλά και των χρηστών, τα ΣΔ βελτιώνουν τις επιδόσεις, προσφέρουν οφέλη για την υγεία και συνδέονται με έναν υγιεινό τρόπο ζωής.[3,4] Ωστόσο οι πηγές της πληροφόρησης, αλλά και της προμήθειας των συμπληρωμάτων διατροφής δεν είναι πάντα αξιόπιστες. Δύο από τους λόγους στους οποίους οφείλεται η έλλειψη αξιοπιστίας είναι η ευθραυστότητα του νομικού καθεστώτος που διέπει την παρασκευή και τη διάθεσή τους αλλά και θέματα διασφάλισης ποιότητας.[4]

Συμπληρώματα διατροφής - λειτουργικά τρόφιμα: Μια επικερδής επιχείρηση δισεκατομμυρίων

Σύμφωνα με έρευνα του British Journal of Sports Medicine,[5] το μεικτό κέρδος από την εμπορία των ΣΔ τα τελευταία 20 έτη παρουσιάζει γεωμετρική αύξηση,εμφανίζοντας το 1990 μεικτό κέρδος $3,3 δισεκατομμυρίων, το οποίο αυξήθηκε σε $ 13,9 δισεκατομμύρια το 1998, έφτασε τα $42 δισεκατομμύρια το 2005, ενώ το 2024 αναμένεται να ξεπεράσει $400 δισεκατομμύρια (Grand View Research, Inc.)

Αντίστοιχη εικόνα εμφανίζει και η παγκόσμια αγορά λειτουργικών τροφίμων, τα οποία αποκτούν διαρκώς όλο και μεγαλύτερο μερίδιο στη διεθνή αγορά και είναι σίγουρο ότι το μερίδιο αυτό θα αυξηθεί ακόμα περισσότερο τα επόμενα έτη: το ύψος των πωλήσεων κυμάνθηκε το 2008 σε € 54,3 δισεκατομμύρια, ενώ το 2010 ξεπέρασε τα €123,4 δισεκατομμύρια.[6] Σύμφωνα με πρόσφατη έρευνα από το Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο (μη δημοσιευμένα στοιχεία), υπολογίζεται ότι πάνω από 800 λειτουργικά τρόφιμα βρίσκονται αυτή τη στιγμή στα ράφια των ελληνικών σούπερ μάρκετ, ενώ σύμφωνα με αντίστοιχη έρευνα του Τμήματος Διατροφής και Διαιτολογίας του ΑΤΕΙ Κρήτης, αθροιστικά το μερίδιο της κατηγορίας των λειτουργικών προϊόντων γάλακτος άγγιξε το α' εξάμηνο του 2005 μερίδιο 4% από 3,5% το α' εξάμηνο του 2004.

Διατροφή και υγεία

Γνωρίζουμε ότι η ρύθμιση και παρακολούθηση της διατροφής αποτελεί μέρος της ιατρικής φροντίδας. Η βελτίωση της διατροφής και του τρόπου ζωής μπορούν να μειώσουν σημαντικά τη θνησιμότητα και τη νοσηρότητα. Ετησίως 11x10^6 θάνατοι θα μπορούσαν να αποτραπούν με βελτίωση της διατροφής (1/5).[7] Στην Ελλάδα αυτό θα συνεπαγόταν 24.000 θανάτους λιγότερους ετησίως. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι καμία άλλη θεραπευτική προσέγγιση δεν μπορεί να επιφέρει παρόμοια μείωση της θνησιμότητας.

Και ενώ οι γιατροί θα μπορούσαν κατά την παρακολούθηση των ασθενών τους να τους παρέχουν διατροφικές συμβουλές ή να τους παραπέμψουν σε επαγγελματίες της διατροφής, μελέτες υποδεικνύουν ότι δεν διαθέτουν την απαιτούμενη εκπαίδευση.[8,9] Στην έρευνα σε διάφορες σχολές Ιατρικής παγκοσμίως (ΗΠΑ n=11, Ευρώπη n=4, Μέση Ανατολή n=1, Αφρική n=1, Αυστραλία και Ασία n=7) που δημοσιεύτηκε το 2019 στο JAMA[9] δεν «μετρήθηκαν» οι αντικειμενικές γνώσεις των φοιτητών Ιατρικής στη διατροφική φροντίδα. Οι ίδιοι όμως οι μελλοντικοί γιατροί δήλωσαν ότι η εκπαίδευσή τους είχε πολλά κενά σε αυτόν τον τομέα, όπως χαμηλή προτεραιότητα στη διατροφική εκπαίδευση, έλλειψη επιστημονικής επιμέλειας στο πρόγραμμα σπουδών, έλλειψη αφοσίωσης από πλευράς της σχολής, μικρή ή καθόλου συμβουλευτική διατροφής στην κλινική πρακτική. Η έλλειψη διατροφικής εκπαίδευσης επηρεάζει τις γνώσεις και τις δεξιότητές τους και την εμπιστοσύνη τους στην παροχή διατροφικής φροντίδας στην κλινική ρουτίνα.

Χρήση συμπληρωμάτων διατροφής από επαγγελματίες (elite) αθλητές

Η σχετική βιβλιογραφία έχει να παρουσιάσει πληθώρα μελετών. Με βάση τα αποτελέσματα πρόσφατης συστηματικής βιβλιογραφικής ανασκόπησης σε 10.000 elite αθλητές από 30 χώρες, οι οποίοι προέρχονταν από όλα τα Ολυμπιακά αγωνίσματα την περίοδο 1996-2013,[4] παρατηρήθηκε αύξηση της χρήσης ΣΔ στους Ολυμπιακούς Αγώνες (ΟΑ) στην Ατλάντα (1996) και στο Σύδνεϊ (2000), ενώ στους Ο.Α. της Αθήνας (2004) η τάση της χρήσης παρουσίασε σταθεροποίηση (περίπου 50%). Για τους Ο.Α. του Πεκίνο (2008) και του Λονδίνου (2012) υπάρχουν στοιχεία μόνο από μεμονωμένες Εθνικές Ολυμπιακές Επιτροπές. Για παράδειγμα, μεταξύ 552 Ιαπώνων αθλητών (στην προετοιμασία για τους Ο.Α. του 2012), το 81,9%

χρησιμοποίησε ΣΔ κυρίως για ανάκαμψη από κόπωση (59,2%).[10] Περίπου 80% της ολυμπιακής ομάδας της Κορέας 2008 χρησιμοποιεί περισσότερο από 1 ΣΔ κατά την προετοιμασία.[11] Μειωμένη χρήση ΣΔ για την περίοδο αναφοράς 2002-2009 καταγράφεται για τους Φινλανδούς αθλητές.[12] Για τους Ο.Α. του Ρίο ντε Τζανέιρο (2016), δημοσιευμένα δεδομένα σε σύνολο 164 αθλητών δείχνουν ότι σχεδόν το 80% των ερωτηθέντων έχει θετική άποψη για τα ΣΔ, πάνω από το 70% έκανε συστηματική χρήση (τουλάχιστον 1 φορά την εβδομάδα), ενώ ένας στους τρεις χρήστες ήθελε να αυξήσει την ενέργειά του (ταχύτητα, δύναμη, εκρηκτικότητα) χρησιμοποιώντας ΣΔ.[13]

Για τους αθλητές με ειδικές ανάγκες (ΑΕΑ) οι μελέτες είναι περιορισμένες.[14,15] Γενικά τα στοιχεία της βιβλιογραφίας συμφωνούν ότι λιγότεροι ΑΕΑ σε σχέση με τους αρτιμελείς συναδέρφους τους δήλωσαν χρήση φαρμάκων και συμπληρωμάτων διατροφής. Γενικότερα, τόσο όσον αφορά τον τρόπο χορήγησης, την ταυτόχρονη μη ενδεικνυόμενη χρήση περισσότερων του ενός φαρμακευτικών σκευασμάτων και τη χρήση αντιβιοτικών, καταγράφηκε ένα πιο εκλογικευμένο μοντέλο κατανάλωσης σε σχέση με τους Ο.Α. Το πιο σημαντικό, δε, είναι η έλλειψη μελετών για τις συνήθειες διατροφής των ΑΕΑ και τις ανάγκες που προκύπτουν για διατροφική συμπλήρωση. Επιπλέον, η διερεύνηση των πηγών σύστασης, συνταγογράφησης και προμήθειας τόσο των φαρμακευτικών σκευασμάτων όσο και των συμπληρωμάτων διατροφής που χρησιμοποιούν οι Παραολυμπιακοί αθλητές είναι απαραίτητη, αφού οι συγκεκριμένοι αθλητές δεν δύναται από την ήδη επιβαρυμένη κατάσταση της υγείας τους να τρέφονται και να θεραπεύονται από μη ελεγμένα και ασφαλή προϊόντα.

Χρήση συμπληρωμάτων διατροφής από τον γενικό πληθυσμό

Για τη χρήση ΣΔ από τον γενικό πληθυσμό, παρατηρείται ότι η πληροφορία διεθνώς είναι περιορισμένη και στηρίζεται σε μελέτες με ερωτηματολόγια, καθώς δεν υπάρχουν επαρκείς εθνικές βάσεις δεδομένων. Στη συνέχεια θα χρησιμοποιήσουμε τα συμπεράσματα από μία πρόσφατη συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση για την περίοδο 2001-2014, σε περίπου 25.000 ερασιτέχνες αθλητές και γενικό πληθυσμό (άτομα που πήγαιναν συστηματικά σε γυμναστήρια), μαθητές/σπουδαστές/φοιτητές (σχολεία/πανεπιστημιακά ιδρύματα), μέλη του στρατού και νοσηλευόμενοι.[4] Οι μελέτες σε όλα τα επίπεδα του αθλητισμού, από επαγγελματίες αθλητές μέχρι αθλούμενους μαθητές γυμνασίου, δείχνουν ότι πάνω από 40% των ερωτηθέντων χρησιμοποιεί ΣΔ, μεταξύ των οποίων τα πιο δημοφιλή είναι πρωτεΐνες/αμινοξέα και βιταμίνες. Περίπου 60% των χρηστών χρησιμοποιεί περισσότερα από ένα 1 είδη ΣΔ και περίπου 80% των ερωτηθέντων τα χρησιμοποιεί τουλάχιστον 3 φορές την εβδομάδα.Τα είδη των ΣΔ κατά σειρά προτίμησης από τον γενικό πληθυσμό είναι πρωτεΐνες/αμινοξέα, βιταμίνες, μέταλλα/ιχνοστοιχεία, καρνιτίνη, υδατάνθρακες, κρεατίνη, φυτικά σκευάσματα διαφόρων δράσεων, καφεΐνη, μια κατηγορία ετερόκλιτη που αντιστοιχεί σε λιγότερο από 10% των χρηστών και περιλαμβάνει αναβολικούς παράγοντες, ομοιοπαθητικά σκευάσματα, ένζυμα/συνένζυμα κ.ά., και, τέλος, τα ισοτονικά διαλύματα/διαλύματα ηλεκτρολυτών που δεν είναι πολύ δημοφιλή στον γενικό πληθυσμό.

Η συχνότερη θετική επίδραση που αναφέρθηκε ήταν η αύξηση ισχύος και αντοχής (ca 70%), ακολουθούμενη από αύξηση της διάρκειας άσκησης (12%). Περίπου 20% των χρηστών αναφέρει βελτίωση των καθημερινών δραστηριοτήτων τους ως αποτέλεσμα της χρήσης και περίπου 40% βελτίωση της φυσικής κατάστασής του. Τα αντιληπτά θετικά αποτελέσματα της χρήσης συσχετίστηκαν στατιστικά με τους τύπους συμπληρωμάτων που χρησιμοποιήθηκαν. Το επίπεδο εκπαίδευσης και το επάγγελμα συνδέονται με την απόφαση κατανάλωσης συμπληρωμάτων διατροφής. Πιο συγκεκριμένα, πάνω από το 65% των εκπαιδευτικών, των ατόμων που εργάζονται σε υπηρεσίες υγείας και των επαγγελματιών του αθλητισμού δεν δήλωσε χρήση συμπληρωμάτων διατροφής. Επίσης στην ερώτηση «ποιον συμβουλεύεστε για την επιλογή των συμπληρωμάτων διατροφής;», τα αποτελέσματα δείχνουν ότι για το ένα τέταρτο των ερωτηθέντων ήταν θέμα προσωπικής επιλογής, για άλλο ένα τέταρτο το ρόλο συμβούλου τον διεκπεραιώνει ο γυμναστής και για άλλο ένα τέταρτο ο

συναθλητής τους, ενώ η συμμετοχή των επαγγελματιών υγείας περιορίζεται σε κάτω από 20%. Στους elite αθλητές, οι προπονητές/managers έχουν τον πρώτο λόγο (49,8%).[10]

Σχετικά με τις πηγές προμήθειας των Συμπληρωμάτων Διατροφής από τον γενικό πληθυσμό, παρατηρήθηκε ότι η πλειονότητα αγοράζει ΣΔ από καταστήματα υγιεινής διατροφής, το ένα τέταρτο τα αγοράζει από το Internet, το ένα πέμπτο επισκέπτεται φαρμακείο και άλλο ένα πέμπτο προμηθεύεται ΣΔ από τους προπονητές/γυμναστές (χύμα συνήθως).

Επίσης, θα πρέπει να σημειωθεί ότι η χρήση νομίμων συμπληρωμάτων σχετίζεται στατιστικά σημαντικά με συμπεριφορές και πρόθεση doping.

Χρήση συμπληρωμάτων διατροφής από εφήβους

Έρευνα που πραγματοποιήθηκε σε Ιταλία-Αυστραλία (NHANES) την περίοδο 1999–2000 κατέδειξε ότι ένα ποσοστό περίπου 30% των εφήβων χρησιμοποιεί ΣΔ.[17,18,19] Το ποσοστό χρήσης ΣΔ είναι μεγαλύτερο σε αθλούμενους έφηβους λόγω ενδεχόμενης βελτίωσης στην απόδοση,[20] όπως φάνηκε και από το ποσοστό περίπου 60% των αθλούμενων εφήβων σε 11 ιδιωτικά γυμναστήρια στην Αθήνα που δήλωσε ότι χρησιμοποιεί ΣΔ.[21] *Κατ' αντιστοιχία,* 80% των elite εφήβων Γερμανών αθλητών χρησιμοποιούσε ΣΔ,[22] ποσοστό χαρακτηριστικά υψηλότερο σε σχέση με τη χρήση από Γερμανούς εφήβους 14-18 ετών γενικά, των οποίων το ποσοστό κυμαινόταν μεταξύ 16-19%, όπως αναφέρεται στη Γερμανική Βάση Δεδομένων Διατροφής.

Διαιτητική αξία των συμπληρωμάτων διατροφής

Η Διεθνής Ολυμπιακή Επιτροπή (ΔΟΕ) αναγνωρίζει σε σχετικές οδηγίες του 2018, όπου περιγράφεται η διαφορική στρατηγική χορήγησης ΣΔ, ότι η χρήση ΣΔ μπορεί να ωφελήσει τον αθλητή, αλλά μπορεί και να βλάψει την υγεία του, την απόδοση και/ή το βιοπορισμό και τη φήμη του, λόγω επιμόλυνσης των ΣΔ με απαγορευμένες ουσίες doping (στεροειδείς και πεπτιδικές ορμόνες, διεγερτικά, ναρκωτικά κ.λπ.), αλλά και τοξικές ουσίες (βαρέα μέταλλα, σελήνιο, αλλεργιογόνα, ηπατοτοξικά αλκαλοειδή κ.λπ.).[23]

Η ΔΟΕ παρουσιάζει στις οδηγίες της την ορθή πρακτική χορήγησης και χρήσης των ΣΔ και προτείνει ένα μοντέλο ιεράρχησης των στοιχείων αποτελεσματικότητας των ΣΔ που παρέχονται από διαφορετικές πηγές πληροφοριών. Η χρήση των ΣΔ συνιστάται για τη διαχείριση έλλειψης μικροθρεπτικών συστατικών, για την παροχή άμεσων μορφών ενέργειας και μακροθρεπτικών συστατικών, για την παροχή άμεσης θετικής επίδρασης στην απόδοση ή την έμμεση θετική επίδραση στην απόδοση, όπως η υποστήριξη προγραμμάτων έντονης προπόνησης.

Με δεδομένα τα αποτελέσματα των μελετών τα τελευταία 20 χρόνια, η Αμερικανική Ένωση Προπονητών Στίβου δηλώνει ότι για τη βελτίωση της απόδοσης ενός αθλητή θα πρέπει πρώτα να εξετάζονται η σωστή διατροφή του και η δυνατότητα εισαγωγής αλλαγών στις διατροφικές συνήθειες του αθλητή. Από την άλλη πλευρά, οι ίδιοι οι αθλητές πρέπει να κατανοήσουν τα προβλήματα ελέγχου της βιομηχανίας συμπληρωμάτων διατροφής. Είναι σημαντικό οι αθλητές να μην υποθέτουν ότι ένα προϊόν είναι ασφαλές απλώς και μόνο επειδή διατίθεται στο εμπόριο. Συστήνεται ,και από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Αντι-ντόπινγκ (WADA) επίσης, να εξετάζουν με ευθύνη τους οι αθλητές την καθαρότητα/επισήμανση, ασφάλεια και αποτελεσματικότητα των σκευασμάτων που προτίθενται να χρησιμοποιήσουν.[24]

Τα οφέλη της χρήσης των συμπληρωμάτων διατροφής ανά είδος περιγράφονται περιληπτικά στη συνέχεια.

Τα **ισοτονικά και συναφή διαλύματα ηλεκτρολυτών** θα πρέπει να λαμβάνονται κυρίως από αθλητές και ασκούμενους για να διατηρούν επαρκή επίπεδα ενυδάτωσης και να ελαχιστοποιηθεί η απώλεια υγρών κατά την άσκηση σε επίπεδα μικρότερα του 2% του σωματικού τους βάρους. Σημειώνεται ότι δεν έχουν αναφερθεί παρενέργειες από τη χρήση τους για τους προαναφερθέντες λόγους.

Η πρόσληψη **υδατανθράκων** κατά τη διάρκεια της άσκησης διατηρεί υψηλά επίπεδα οξείδωσης των υδατανθράκων, αποτρέπει την υπογλυκαιμία και έχει θετική επίδραση στο κεντρικό νευρικό σύστημα.

Καφεΐνη, Na_2CO_3 και NO_3^- έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνουν την απόδοση κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες με λίγες παρενέργειες.[23]

Η πρόσληψη **βιταμινών** χαίρει ιδιαίτερης προτίμησης τα τελευταία χρόνια μεταξύ αθλητών και ασκουμένων, αλλά και του γενικού πληθυσμού. Η Αμερικανική Διαιτητική Εταιρεία, η Καναδική Διαιτητική Εταιρεία και το Αμερικανικό Κολέγιο Αθλητιατρικής σε κοινή δήλωσή τους (position statement) ανέφεραν ότι οι αθλητές δεν χρειάζονται συμπληρώματα βιταμινών και ανόργανων συστατικών, εάν καταναλώνουν τόση ενέργεια όση χρειάζεται για να διατηρήσουν το σωματικό βάρος κατά τη διάρκεια της προπόνησης ή των αγώνων.[25] Ωστόσο ηΔΟΕ αναγνωρίζει ότι πολλοί αθλητές διατρέχουν κίνδυνο ανεπάρκειας βιταμινών σε διάφορες χρονικές στιγμές καθ' όλη τη διάρκεια του έτους.[23]

Ένα από τα πιο δημοφιλή ΣΔ στην προσπάθεια αύξησης σωματικής μάζας και δύναμης είναι ως γνωστόν η **πρωτεΐνη.** Όμως από την υπάρχουσα βιβλιογραφία δεν έχει τεκμηριωθεί καμία βελτίωση της απόδοσης των αθλητών από τη λήψη πρωτεϊνών. Στις οδηγίες της Διεθνούς Εταιρείας Αθλητικής Διατροφής,[26]είναι δυνατό για τα σωματικά ενεργά άτομα να αποκτήσουν τις καθημερινές τους ανάγκες σε πρωτεΐνες μέσω της κατανάλωσης ολόκληρων γευμάτων. Παρ' όλα αυτά, τα συμπληρώματα είναι ένας πρακτικός τρόπος εξασφάλισης πρόσληψης επαρκούς ποιότητας και ποσότητας πρωτεΐνης, ενώ ελαχιστοποιείται η πρόσληψη θερμίδων, ιδιαίτερα για αθλητές. Πρωτεΐνες που περιέχουν υψηλές αναλογίες απαραίτητων αμινοξέων και επαρκή λευκίνη, και πέπτονται εύκολα, είναι πιο αποτελεσματικές στη διέγερση της μυϊκής μάζας. Διαφορετικοί τύποι και ποιότητα πρωτεϊνών μπορούν να επηρεάσουν τη βιοδιαθεσιμότητα αμινοξέων μετά από χρήση συμπληρώματος πρωτεϊνών. Οι χρήστες θα πρέπει να εξετάσουν το ενδεχόμενο εστίασης σε ολόκληρες πηγές τροφής πρωτεΐνης που περιέχουν όλα τα απαραίτητα αμινοξέα. Οι αθλητές αντοχής πρέπει να επικεντρωθούν στην επίτευξη επαρκούς πρόσληψης υδατανθράκων για την προώθηση της βέλτιστης απόδοσης. Η προσθήκη πρωτεΐνης μπορεί να βοηθήσει στην αντιστάθμιση της μυϊκής βλάβης και στην προώθηση της αποκατάστασης. Επιπλέον, η χρήση αμινοξέων διακλαδιζόμενης αλυσίδας (BCAA) βοηθά στη μείωση μυϊκής βλάβης.[27] Η πρόσληψη καζεΐνης πριν από τον ύπνο (30-40 g) δίνει τη δυνατότητα αύξησης της μυϊκής μάζας κατά τη διάρκεια της νύχτας και στον μεταβολικό ρυθμό χωρίς να επηρεάζεται η λιπόλυση. Σε επίπεδο φυσιολογίας, τόσο ένα οξύ ερέθισμα από άσκηση, ιδιαίτερα άσκηση αντίστασης, όσο και η πρόσληψη πρωτεΐνης διεγείρουν τη σύνθεση μυϊκής πρωτεΐνης και δρουν συνεργιστικά, όταν η κατανάλωση πρωτεΐνης συμβαίνει πριν ή μετά την άσκηση αντίστασης. Για την οικοδόμηση μυϊκής μάζας και για τη διατήρηση της μυϊκής μάζας μέσω διατήρησης θετικού ισοζυγίου μυϊκής πρωτεΐνης, η συνολική ημερήσια πρόσληψη πρωτεΐνης κυμαίνεται 1,4-2,0 g πρωτεΐνης/kg σωματικού βάρους/ημέρα (g/kg/d) και είναι επαρκής για τα περισσότερα άτομα που ασκούνται. Μπορεί να χρειαστεί υψηλότερη πρόσληψη πρωτεΐνης (2,3-3,1 g/kg/d) για τη μεγιστοποίηση της διατήρησης της άπαχης μάζας σώματος σε άτομα που ασκούνται με αντιστάσεις κατά τη διάρκεια περιόδων υποθερμιδικής δίαιτας. Υπάρχουν νέα στοιχεία που υποδηλώνουν ότι υψηλότερη πρόσληψη πρωτεΐνης (> 3,0 g /kg/d) μπορεί να έχει θετικά αποτελέσματα στη σύνθεση του σώματος σε άτομα που ασκούνται με αντιστάσεις (δηλαδή, προάγουν την απώλεια μάζας λίπους). Συστάσεις σχετικά με τη βέλτιστη πρόσληψη πρωτεΐνης ανά μερίδα για τους αθλητές ώστε να μεγιστοποιήσουν τη μυϊκή τους μάζα εξαρτώνται από την ηλικία και τα προπονητικά μοτίβα, αλλά και από την κλινική εικόνα του αθλητή (νεφρική, ηπατική λειτουργία, ανοσοποιητικό κ.λπ.). Οι γενικές συστάσεις είναι 0,25 g πρωτεΐνης υψηλής ποιότητας ανά kg σωματικού βάρους ή απόλυτη δόση 20-40 g. Οι οξείες δόσεις πρωτεΐνης πρέπει να περιέχουν 700-3000 mg λευκίνης και/ή υψηλότερη σχετική αναλογία λευκίνης, και παράλληλα ισορροπημένη περιεκτικότητα όλων των απαραίτητων αμινοξέων (ΑΑ). Τέτοιου είδους δοσολογία πρωτεΐνης θα πρέπει ιδανικά να κατανέμεται ομοιόμορφα, κάθε 3-4 ώρες, κατά τη διάρκεια της ημέρας και να συνυπολογίζεται η συγχορήγηση υδατάνθρακα. Η βέλτιστη χρονική περίοδος είναι πιθανό ζήτημα ατομικής ανοχής. Ωστόσο, η αναβολική επίδραση της άσκησης είναι μακροχρόνια (τουλάχιστον 24 ώρες), αλλά πιθανώς μειώνεται με την απομάκρυνση από το χρόνο άσκησης.

Τέλος, η **κρεατίνη** (Cr) θεωρείται εργογονικός παράγοντας, καθώς αυξάνει την επανασύνθεση της PhCr (συγχορήγηση υδατανθράκων καλύτερα αποτελέσματα) και παρουσιάζει ελάχιστες παρενέργειες.[28] Η ΔΟΕ υποστηρίζει ότι η χορήγηση κρεατίνης μπορεί να ενισχύσει έντονα την απόδοση σε αθλήματα που περιλαμβάνουν επαναλαμβανόμενες ασκήσεις υψηλής έντασης (π.χ. ομαδικό άθλημα), καθώς και τα χρόνια αποτελέσματα προγραμμάτων προπόνησης με αντίσταση ή διαλειμματικής προπόνησης, οδηγώντας σε μεγαλύτερα κέρδη σε άλιπη μάζα, μυϊκή δύναμη και έκρηξη. Παρ' όλα αυτά, υπάρχει διχογνωμία στη βιβλιογραφία.

Παρενέργειες των συμπληρωμάτων διατροφής - Χαρακτηριστικές περιπτώσεις τοξικότητας στον άνθρωπο

Την τελευταία δεκαετία αυξάνονται οι μεμονωμένες περιπτώσεις στη βιβλιογραφία, όπου αναπτύσσεται τοξικότητα από συμπληρώματα διατροφής. Στις ΗΠΑ το 2010 παρουσιάστηκε περίπτωση οξείας ηπατικής βλάβης σε 3 ασθενείς λόγω χρήσης φυτικού συμπληρώματος για απώλεια βάρους (Hydroxycut, Herbalife).[29] Οι εργαστηριακές εξετάσεις έδειξαν επίπεδα ALT και AST μεγαλύτερα των 1.000 U/L και χολερευθρίνης μεγαλύτερης των 7,5 mg/dL, που συνέχιζαν να αυξάνουν και 4 ημέρες μετά τη διακοπή της χρήσης του σκευάσματος. Οι βιοψίες ήπατος έδειξαν χαρακτηριστικές αλλοιώσεις (νεκρωτική τρώση, ένα είδος αυτοάνοσης ηπατίτιδας) συμβατές με οξεία ηπατική βλάβη που προκαλείται από φάρμακα. Παρότι η ετιαρεία ισχυρίζεται ότι απέσυρε το προϊόν και το επανακυκλοφόρησε με τροποποιημένη σύνθεση, νέα περιστατικά αναφέρονται πρόσφατα στη βιβλιογραφία στην Ινδία.[30]

Συχνές, επίσης, είναι οι αναφορές Κέντρων Δηλητηριάσεων σε τυχαία περιστατικά δηλητηρίασης ή αναφυλακτικής αντίδρασης από χρήση συμπληρώματος *Tribulus terrestris (TT)*. Το *TT* είναι εκχύλισμα εξωτικών φυτών που περιέχει αλκαλοειδή και στεροειδικούς γλυκοσίδες. Στα οφέλη της χρήσης του αναφέρεται ήδη από 1960 η αύξηση της αναβολικής/ανδρογόνου δράσης μέσω της ενεργοποίησης ενδογενούς παραγωγής τεστοστερόνης, σε περίπτωση εξασθένησης της στυτικής λειτουργίας, αλλά και από αθλητές για περισσότερη ενέργεια. Ωστόσο, ο βιολογικός μηχανισμός δράσης δεν έχει μέχρι σήμερα τεκμηριωθεί και η βραχυχρόνια θεραπεία στην οποία υποβλήθηκαν δύο άτομα δεν έδειξε καμία επίδραση στον ενδογενή μεταβολισμό της τεστοστερόνης. Πρόσφατα εντοπίστηκε συμπλήρωμα *TT* επιμολυσμένο με απαγορευμένο ανδρογόνο στεροειδές.[31]

Οι αλληλεπιδράσεις φαρμάκων και συμπληρωμάτων διατροφής αποτέλεσαν αντικείμενο πολλών μελετών.[32] Οι ασθενείς συνήθως δεν αναφέρουν στους γιατρούς τους χρήση ΣΔ. Ως εκ τούτου, ο κίνδυνος δυσμενών αλληλεπιδράσεων ΣΔ και φαρμάκων είναι σημαντικές. Κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ ενός ΣΔ και ενός φαρμάκου συνήθως εκδηλώνονται ως φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις, οι οποίες επηρεάζουν τη συγκέντρωση του φαρμάκου στο αίμα και τη φαρμακολογική του δράση. Σε πολλές περιπτώσεις, οι φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις μπορούν να αντιμετωπιστούν με ασφάλεια προσαρμόζοντας τη δόση του φαρμάκου. Ο κίνδυνος φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης εμφανίζεται όταν ένα ΣΔ μοιράζεται τον ίδιο μηχανισμό απορρόφησης, διανομής, μεταβολισμού ή απέκκρισης (ADME) με ένα συγχορηγούμενο φάρμακο. Λιγότερο συχνά, οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ ΣΔ-φαρμάκου μπορεί να εκδηλωθούν ως φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις, οι οποίες περιλαμβάνουν άμεσες φαρμακολογικές δράσεις του ΣΔ με φυτικό συμπλήρωμα που δεν σχετίζεται με αλλαγές στις συγκεντρώσεις του αίματος. Ο κίνδυνος φαρμακοδυναμικής αλληλεπίδρασης εμφανίζεται όταν ένα ΣΔ έχει άμεση επίδραση στον μηχανισμό δράσης του συγχορηγούμενου φαρμάκου. Οι άμεσες φαρμακολογικές επιδράσεις ενός ΣΔ μπορεί να προκαλέσουν ανταγωνιστική δράση ή να εντείνουν τις κλινικές επιδράσεις του φαρμάκου χωρίς να αλλάξουν τη συγκέντρωση του φαρμάκου. Στις περισσότερες περιπτώσεις, αλλαγή στη δοσολογία του φαρμάκου δεν θα αντισταθμίσει τη φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση ΣΔ-φαρμάκου. Οι θεράποντες ιατροί που είναι σε θέση να κάνουν διάκριση μεταξύ φαρμακοκινητικών /ADME αλληλεπιδράσεων και φαρμακοδυναμικών αλληλεπιδράσεων πρέπει να έχουν πλήρη γνώση των ΣΔ

που χρησιμοποιεί ο ασθενής τους, αλλά και του ξενοβιοτικού μεταβολισμού [ένζυμα μεταβολισμού του κυτοχρώματος P450 (CYP), ένζυμα διφωσφορικής ουριδίνης γλυκουρονοσυλτρανσφεράσης (UGT), ABC μεταφορείς και τα πολυπεπτίδια μεταφορείς οργανικών ανιόντων (OATP)] του ΣΔ.[33] Για παράδειγμα, κλινικές δοκιμές φάσης 1 επιβεβαιώνουν προκλινικές μελέτες και αναφορές περιστατικών ότι το ίαμα σπαθόχορτου (St. John's wort) (*Hypericum perforatum*) επάγει τα ένζυμα CYP3A4/CYP3A5.[34] Επίσης, σημειώνεται ότι 70% των φαρμάκων είναι υποστρώματα για το CYP3A4 (για παράδειγμα, από του στόματος αντισυλληπτικά, αντιθρομβωτικά, βαρφαρίνες κ.λπ.). Ακόμα, έχει αναφερθεί παρεμπόδιση της δράσης της κυκλοσπορίνης και του αντιϋπερτασικού (ανταγωνιστής των υποδοχέων της αγγειοτασίνης ΙΙ) λοσαρτάνη από το ενισχυτικό του ανοσοποιητικού Goldensal, επαγωγή της δράσης του ηρεμιστικού μιδαζολάμη από το επίσης ενισχυτικό του ανοσοποιητικού Echinacea, παρεμπόδιση της δράσης β-αποκλειστών από πράσινο τσάι και Ginkgobiloba και άλλα.[32]

Μία ακόμα περίπτωση εκτεταμένης τοξικότητας στον πληθυσμό από σελήνιο λόγω χρήσης ΣΔ είναι χαρακτηριστική.[35] Το σελήνιο (Se) είναι βασικό ιχνοστοιχείο για τη ζωή (αντιοξειδωτικό, ανοσορυθμιστής, εμπλέκεται στον έλεγχο συγκεκριμένων ενδοκρινικών οδών). Όμως παρά την ουσιώδη σημασία του, οι περισσότεροι άνθρωποι θα πρέπει να ενημερώνονται κατά της χρήσης συμπληρωμάτων Se για την πρόληψη καρδιαγγειακών, ηπατοπαθειών ή καρκινικών ασθενειών. Τα οφέλη των συμπληρωμάτων Se εξακολουθούν να είναι διφορούμενα και η τυχαία χρήση τους μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο τοξικότητας από Se, η οποία μπορεί να είναι οξεία ή χρόνια. Χαρακτηριστικά συμπτώματα ύπαρξης τοξικότητας αποτελούν η ναυτία, ο εμετός, ο αποχρωματισμός νυχιών, η ευθραυστότητα /απώλεια νυχιών, η τριχόπτωση, η κόπωση, η ευερεθιστότητα και η «ανάσα σκόρδου».

Τον Μάρτιο του 2008, ένας χειροπράκτης στη Φλόριδα παρατήρησε κοινά συμπτώματα γαστρεντερικής νόσου και τριχόπτωσης σε αρκετούς από τους ασθενείς του. Όλοι χρησιμοποιούσαν ένα συμπλήρωμα διατροφής «για όλη την οικογένεια» με σελήνιο. Το φαινόμενο εξαπλώθηκε σε 10 Πολιτείες των ΗΠΑ: Φλόριδα 63 κρούσματα, Γεωργία 52 κρούσματα, Τενεσί 34 κρούσματα, Βόρεια Καρολίνα 15 κρούσματα, Πενσιλβάνια 13 κρούσματα, Τέξας, Κεντάκι, Βιρτζίνια, Μίσιγκαν, Νιου Τζέρσεϊ όλες με λιγότερο από 10 κρούσματα.

Συμπληρώματα διατροφής επιμολυσμένα με βαρέα μέταλλα

Το 2010, στις ΗΠΑ βρέθηκαν 2 πρωτεϊνικά συμπληρώματα επιμολυσμένα με μόλυβδο (6 to 18 mgPb), ενώ 3 στα 15 προϊόντα στην Πολιτεία της Νέας Υόρκης περιείχαν επίπεδα βαρέων μετάλλων ανώτερα των ασφαλών ορίων USP (As, Cd, Pb, Hg). Μετά από αναφορές που έγιναν στον FDA (Food and Drug Administration) ανιχνεύθηκαν αλλεργιογόνα, τα οποία δεν αναφέρονταν στην ετικέτα, καθώς και μικροβιακή επιμόλυνση. Επίσης, διαπιστώθηκε ότι διάφορα ΣΔ ιχνοστοιχείων (Ca, Zn, Fe, Se και Mn) θα πρέπει να παρακολουθούνται για επίπεδα τοξικών μετάλλων.[36,37]

Συμπληρώματα διατροφής επιμολυσμένα ή νοθευμένα με ουσίες απαγορευμένες στον έλεγχο Doping[21,38,39,40]

Οι πρώτες αναφορές για επιμόλυνση με «ουσίες doping» έγιναν το 1999 για ουσίες που δεν αναφέρονταν στην ετικέτα [απαγορευμένα διεγερτικά: εφεδρίνες, καφεΐνη, MDMA (methylenedioxymetamphetamine) και σιβουτραμίνη]. Το 2001-2002, μία μελέτη της ΔΟΕ σε 634 ΣΔ από 13 διαφορετικά ευρωπαϊκά κράτη κατέδειξε ότι 15% από τα μη ορμονικά ΣΔ ήταν επιμολυσμένα με ανδρογόνα αναβολικά στεροειδή (ΑΑΣ), κυρίως προορμόνες. Από το 2002, υπάρχουν αναφορές για νοθευμένα ΣΔ με υψηλές ποσότητες «κλασικών» ΑΑΣ, όπως μεθανδιενόνη, στανοζολόλη, μπολντενόνη, οξανδρολόνη, oralturinabol κ.λπ., που επίσης δεν δηλώνονται στην ετικέτα. Οι νοθείες αυτές προέρχονται πιθανώς από κινεζικές φαρμακευτικές εταιρείες που πωλούν χύμα υλικό αναβολικών στεροειδών και σε αυτή την περίπτωση το πρόβλημα εντοπίζεται στον ελλιπή έλεγχο ποιότητας. Το 2005 κατασχέθηκαν σκευάσματα βιταμίνης C, πολυβιτα-

μινών και μαγνησίου, επιμολυσμένα με στανοζολόλη και μεθανδιενόνη. Πλέον έχουν εντοπιστεί και επιμολύνσεις με τα νέα «designer» στεροειδή (όπως prostanozol, methasterone, androstatrienedione που διατίθενται από το 2002). Πολλοί ερευνητές έχουν αναφέρει επιμολυσμένα ΣΔ με αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης τύπου 5, όπως σιλντεναφίλη, ταντλαφίλη και βαρντεναφίλη, αλλά και με το β-αγωνιστή κλενβουτερόλη που έχει και ισχυρή αναβολική δράση. Αλλά και προορμόνες, όπως οι 1- testosterone, 1- androstenedione και 1- androstenediol, διαφημίζονται και διατίθενται ως ΣΔ.

Ευρωπαϊκή νομοθεσία περί συμπληρωμάτων διατροφής

Το ευρωπαϊκό και εθνικό νομικό πλαίσιο (εναρμόνιση στο Εθνικό Δίκαιο ευρωπαϊκών οδηγιών) για τα συμπληρώματα διατροφής περιλαμβάνει τα ακόλουθα νομοθετήματα:

- ✓ ΚΥΑ Υ1 /127962/03, ΦΕΚ Β΄ 395/2004, «Εναρμόνιση της εθνικής νομοθεσίας προς την αντίστοιχη κοινοτική ΟΔ/2002/46/ΕΚ, σχετικά με τα συμπληρώματα διατροφής», όπου παρατίθεται εναρμονισμένος κατάλογος βιταμινών και μεταλλικών στοιχείων, τα οποία επιτρέπεται να προστεθούν για διατροφικούς λόγους στα συμπληρώματα, καθώς και επιτρεπτός κατάλογος πηγών από τις οποίες οι εν λόγω βιταμίνες και στοιχεία μπορούν να παρασκευάζονται. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η εμπορία προϊόντων που περιέχουν βιταμίνες και μεταλλικά στοιχεία τα οποία δεν αναγράφονται στους αντίστοιχους καταλόγους έχει απαγορευθεί από την 1η Αυγούστου 2005.
- ✓ ΚΥΑ Υ1/90235/11ΦΕΚ Β' 1984/2011(τροποποίηση).
- ✓ ΚΥΑ ΓΠ/103499,ΦΕΚ Β' 2855/2013 (τροποποίηση).
- ✓ Διευκρινιστική Εγκύκλιος 89970/22.11.2013.
- ✓ Κανονισμός (ΕΚ) 1170/2009 (παραρτήματα I & II).
- ✓ Κανονισμοί (ΕΚ) 1924/2006, (ΕΚ)432/2012 και 536/2013 περί επιτρεπόμενων **ισχυρισμών**. Διακρίνονται **ισχυρισμοί διατροφής**, όπως «χαμηλά λιπάρα», «υψηλή περιεκτικότητα σε φυτικές ίνες» και ισχυρισμοί Υγείας, π.χ. η «Βιταμίνη D είναι απαραίτητη γα την αρμονική ανάπτυξη των παιδιών και των οστών τους», που διατυπώνονται για τα τρόφιμα. Το νομοθετικό πλαίσιο προβλέπει ότι κάθε ισχυρισμός που αναφέρεται στην ετικέτα, την παρουσίαση ή τη διαφήμιση ενός προϊόντος εντός της Ευρωπαϊκής Ένωσης θα πρέπει να είναι σαφής, ακριβής και να στηρίζεται σε επιστημονικά στοιχεία. Επίσης, ΣΔ τα οποία φέρουν ισχυρισμούς οι οποίοι θα μπορούσαν να παραπλανήσουν τους καταναλωτές απαγορεύονται στην ευρωπαϊκή αγορά. Επίσης, η Ευρωπαϊκή Ένωση έχει θεσπίσει Ανοικτό Μητρώο Ισχυρισμών Διατροφής και Υγείας, στο οποίο εμφανίζονται όλοι οι επιτρεπτοί ισχυρισμοί διατροφής και όλοι οι εγκεκριμένοι και μη εγκεκριμένοι ισχυρισμοί υγείας.

Για κάθε νέα μάρκα που διατίθεται στην αγορά θα πρέπει αφενός να έχει γίνει διαδικασία γνωστοποίησης (notificationfile) στον ΕΟΦ και αφετέρου να φέρει επισήμανση στα ελληνικά (ΟΔ 2000/13/EC/20-03-00). Η παραπλανητική επισήμανση απαγορεύεται ρητά, όμως δεν προβλέπεται εργαστηριακή ανάλυση ούτε προληπτικός έλεγχος στην αγορά ή στην παραγωγή. Επίσης, η χρήση, κατοχή και διακίνηση ουσιών doping που συνήθως αποτελούν επιμόλυνση των ΣΔ απαγορεύεται από διάφορες εθνικές και ευρωπαϊκές νομοθεσίες. ■

ABSTRACT

Dietary supplements: "Friend" or "enemy" of public health?

C. Tsitsimpikou, MSc, PhD, ERT
General Chemical State Laboratory of Greece

Dietary supplements (DS) have permeated everyday habits of the population in the recent decades. Athletes (amateurs, professionals, elite, athletes with disabilities), the military personnel and the general population use DS. DS use by adolescents ranges from 20-30%, increasingwith the physical activity of the adolescent, up to about 80% in adolescent elite athletes. DS, with few exceptions, are not prescribed medication. The role of a health professional (medical doctor, nutritionist) in recommending use/type of DS is limited. The International Olympic Committee recognizes in recent Guidelines on the differential strategy for DS administration issued in 2018, that DS use can benefit the athlete, but can also harm his/her health, performance and/or income and reputation, due to possible DS contamination with prohibited doping substances (steroid and peptide hormones, stimulants, recreational drugs, etc.), but also with toxic substances (heavy metals, selenium, allergens, hepatotoxic alkaloids, etc.). In general, proper nutrition and the possibility of introducing nutritional changes must first be examined in order to improve everyday performance, and then DS administration must be evaluated. The DS interaction with the cytochrome P450 metabolism of medication already administered to the DS user must also be taken into account. For protein/amino acids supplementation in particular, detailed Guidelines have been issued in 2017 by the International Sports Nutrition Society. DS users, as well as those recommending their use (coaches, health professionals, parents etc) should realise quality issues in the DS manufacturing industry and the lack of a regulatory framework for controls in the European market.

KEY WORDS: dietary supplements, health, food, adolescents, athletes

REFERENCES

1. Ashwell M. Functional foods: a simple scheme for establishing the scientific basis for all claims. Public Health Nutrition 2001;4:859-862.
2. Sanders ME. Overview of functional foods: emphasis on probiotic bacteria, Dairy and Food Culture Technologies 1998;8:341-347.
3. Tsitsimpikou C, Chrisostomou N, Papalexis P, Tsarouhas K, Tsatsakis A, Jamurtas A. The use of nutritional supplements among recreational athletes in Athens, Greece. Int J Sport NutrExercMetab 2011;21:377-84.
4. Kioukia-Fougia N, Georgiadis N, Tsarouhas K, Vasilaki F, Fragiadaki P, Meimeti E, et al. Synthetic and Natural Nutritional Supplements: Health "Allies" or Risks to Public Health? Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov 2017;10:72-85.
5. Nieper A. Nutritional Supplement Practices in UK Junior National Track and Field Athletes. BJSM2005;39: 645-649.
6. Vergari F, Tibuzzi A, Basile G.An overview of the functional food market: from marketing issues and commercial players to future demand from life in space. AdvExpMedBiol 2010;698:308-21.
7. Ritchie and Roser. Causes of Death. 2018. [Online] Available from: https://ourworldindata.org/causes-of-death.
8. Crowley J, Ball L, Hiddink GJ. Nutrition in Medical Education: A Systematic Review. Lancet Planet Health 2019;3: e379–89.
9. Jennifer A.Medical Students Around the World Poorly Trained in Nutrition. JAMA2019; 322:1852.
10. Sato A, Kamei A, Kamihigashi E, Dohi M, Akama

REFERENCES

T, Kawahara T. Use of Supplements by Japanese Elite Athletes for the 2012 Olympic Games in London. Clin J Sport Med2015; 25:260-269.
11. Kim J, Kang S, Jung H, Chun Y, Trilk J, Jung SJ. Dietary Supplementation Patterns of Korean Olympic Athletes Participating in the Beijing 2008 Summer Olympic Games. Int J Sport NutrExercMetab 2011;21:166-174.
12. Heikkinen A, Alaranta A, Helenius I, Vasankari T. Use of Dietary Supplements in Olympic Athletes Is Decreasing: A Follow-Up Study Between 2002 and 2009. J IntSoc Sports Nutr 2011;8:1.
13. Aljaloud SO. Understanding the Behaviors and Attitudes of Athletes Participating in the 2016 Rio Olympics Regarding Nutritional Supplements, Energy Drinks, and Doping.Int J Sports Exerc Med 2018 ; 4:099.
14. Graham-Paulson TS, Perret C, Smith B, Crosland J, Goosey-Tolfrey VL, Nutritional Supplement Habits of Athletes With an Impairment and Their Sources of Information. Int J Sport NutrExercMetab 2015; 25:387-395.
15. Tsitsimpikou C, Jamurtas A, Fitch K, Papalexis P, Tsarouhas K. Medication Use by Athletes During the Athens 2004 Paralympic Games. Br J Sports Med 2009; 43: 1062-1066.
16. Ntoumanis N, Ng JYY, Barkoukis V, Backhouse S. Personal and Psychosocial Predictors of Doping Use in Physical Activity Settings: A Meta-Analysis. Sports Med 2014;44:1603-1624.
17. Briefel RR, Johnson CL. Secular Trends in Dietary Intake in the United States. Annu Rev Nutr 2004;24:401-431.
18. del Balzo V, Vitiello V, Germani A, Donini LM, Poggiogalle E, Pinto A. A cross-sectional survey on dietary supplements consumption among Italian teen-agers.PLoSOne 2014;9:e100508.
19. Gallagher CM, Black LJ, Oddy WH. Micronutrient intakes from food and supplements in Australian adolescents. Nutrients 2014;6:342-354.
20. O'Dea JA. Consumption of nutritional supplements among adolescents: usage and perceived benefits. Health Educ Res 2003;18:98-107.
21. Tsarouhas K, Kioukia-Fougia N, Papalexis P, Tsatsakis A, Kouretas D, Bacopoulou F et al. Use of nutritional supplements contaminated with banned doping substances by recreational adolescent athletes in Athens, Greece. Food ChemToxicol 2018;115:447-450.
22. Braun H, Koehler K, Geyer H, Kleiner J, Mester J, Schanzer W. Dietary Supplement Use Among Elite Young German Athletes. Int J Sport NutrExercMetab 2009;19:97-109.
23. Maughan RJ, Burke LM, Dvorak J, Larson-Meyer DE, Peeling P, Phillips SM, et al.IOC consensus statement: dietary supplements and the high-performance athlete. Br J Sports Med 2018;52:439–455.
24. Buell JL, Franks R, Ransone J, Powers ME, Laquale KM, Carlson-Phillips A. National Athletic Trainers' Association. National Athletic Trainers' Association position statement: evaluation of dietary supplements for performance nutrition. J Athl Train 2013;48:124-136.
25. Rodriguez N, Dimarco N, Langley S. Position of the American Dietetic Association, Dietitians of Canada, and the American College of Sports Medicine: Nutrition and Athletic Performance. J Am Dietetic Assoc 2009109(3):509-527.
26. Jager R, Kerksick CM, Campbell BI, Cribb PJ, Wells SD, Skwiat TM, et al. International Society of Sports Nutrition Position Stand: Protein and Exercise. J IntSoc Sports Nutr 2017;14:20.
27. Ra SG, Miyazaki T, Kojima R, Komine S, Ishikura K, Kawanaka K, Honda A, Matsuzaki Y, Ohmori H. Effect of BCAA supplement timing on exercise-induced muscle soreness and damage: a pilot placebo-controlled double-blind study. J Sports Med Phys Fitness 2018;58:1582-1591.
28. Butts J, Jacobs B, Silvis M. Creatine Use in Sports. Sports Health 2018;10:31-34.
29. Chen GC, Ramanathan VS, Law D, Funchain P, Chen GC, French S, et al. Acute liver injury induced by weight-loss herbal supplements. World J Hepatol 2010; 2: 410–415.
30. Philips CA, Augustine P, Rajesh S, John SK, Valiathan GC, Mathew J, et al. Slimming to the Death: Herbalife®-Associated Fatal Acute Liver Failure-Heavy Metals, Toxic Compounds, Bac-

REFERENCES

terial Contaminants and Psychotropic Agents in Products Sold in India. J ClinExpHepatol 2019;9:268-272.
31. Pokrywka A, Obmiński Z, Malczewska-Lenczowska J, Fijałek Z, Turek-Lepa E, Grucza R. Insights Into Supplements With TribulusTerrestris Used by Athletes. J Hum Kinet 2015; 41:99-105.
32. Ronis MJJ, Pedersen KB, Watt J. Adverse Effects of Nutraceuticals and Dietary Supplements. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2018;58:583-601.
33. Asher GN, Corbett AH, Hawke RI.Common Herbal Dietary Supplement–Drug Interactions. Am Fam Physician 2017;96:101-107.
34. Sprouse AA, van Breemen RB. Pharmacokinetic Interactions Between Drugs and Botanical Dietary Supplements. Drug MetabDispos 2016; 44: 162–171.
35. MacFarquhar JK, Broussard DL, Melstrom P, Hutchinson R, Wolkin A, Martin C, Raymond F et al. Acute Selenium Toxicity Associated With a Dietary Supplement. Arch Intern Med 2010;170:256-261.
36. Korfali SI, Hawi T, Mroueh M. Evaluation of Heavy Metals Content in Dietary Supplements in Lebanon. Chem Cent J 2013; 7: 10-17.
37. Adolfo FR , Cícero do Nascimento P , Leal GC , Bohrer D , Viana C , Machado de CarvalhoL, et al. Simultaneous Determination of Iron and Nickel as Contaminants in Multimineral and Multivitamin Supplements by Solid Sampling HR-CS GF AAS. Talanta 2019;195:745-751.
38. Outram S, Stewart B. Doping Through Supplement Use: A Review of the Available Empirical Data. Int J Sport NutrExercMetab 2015;25:54-59.
39. Martínez-Sanz JM, Sospedra I, Ortiz CM, Baladía E, Gil-Izquierdo A, Ortiz-Moncada R. Intended or Unintended Doping? A Review of the Presence of Doping Substances in Dietary Supplements Used in Sports. Nutrients 2017;9:1093-1115.
40. Pipe A, Ayotte C. Nutritional supplements and doping. Clin J Sport Med. 2002;12:245-249.

Δελτίο
Α΄ Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθήνων
ΤΟΜΟΣ 70, ΤΕΥΧΟΣ 3, 2020 • 53η ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ

Αναθεωρημένες απόψεις στη χορήγηση του σιδήρου

Μ. Μοσχόβη
Α' Παιδιατρική Κλινική Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η σιδηροπενία και η σιδηροπενική αναιμία έχουν υψηλή επίπτωση σε παιδιά και εφήβους σε όλο τον κόσμο, ανεξαρτήτως κοινωνικοοικονομικής κατάστασης και γεωγραφικής θέσης, ενώ παραμένει η κύρια αιτία αναιμίας με σημαντικά αρνητικές επιπτώσεις για την υγεία παιδιών και εφήβων. Η κύρια προσέγγιση της σιδηροπενίας και της σιδηροπενικής αναιμίας στοχεύει α) στον προσδιορισμό της σιδηροπενίας και την εξ αυτής αναιμία, β) στα νεότερα δεδομένα για το μεταβολισμό του σιδήρου, γ) στις νεότερες και αναθεωρημένες οδηγίες για την από του στόματος χορήγηση του σιδήρου. Η διερεύνηση και τα νεότερα δεδομένα στον ρυθμιστικό ρόλο της εψιδίνης στην ομοιόσταση του σιδήρου δημιούργησαν νέες οδηγίες χορήγησης του σιδήρου: δεν υπερβαίνουμε τα 60mg στοιχειακού σιδήρου/ημέρα, χορηγείται σε μία εφάπαξ δόση, κάθε δεύτερη ημέρα, για διάστημα 3-6 μηνών.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: σιδηροπενία, σιδηροπενική αναιμία, μεταβολισμός σιδήρου, εψιδίνη

Εισαγωγή

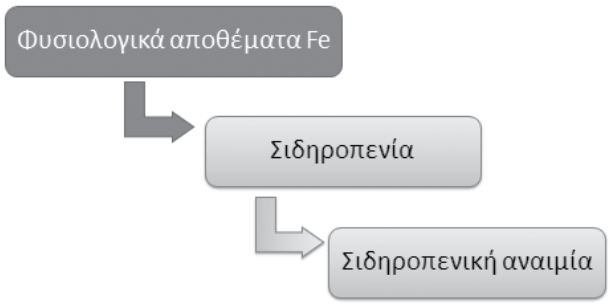
Ο σίδηρος είναι υπερβολικά πολύτιμος για τον ανθρώπινο οργανισμό και απαιτείται α) για τη μεταφορά του οξυγόνου στους ιστούς, β) για τον έλεγχο της κυτταρικής ανάπτυξης και διαφοροποίησης, γ) για την παραγωγή της απαιτούμενης ενέργειας για το μεταβολισμό. Γι' αυτόν το λόγο ο σίδηρος θεωρείται «πολύτιμο μέταλλο» για τον οργανισμό. Αποτελεί αντικείμενο μελέτης πολλές δεκαετίες, παρ' όλα αυτά ο μεταβολισμός του σιδήρου δεν έχει πλήρως διευκρινισθεί.

Σύμφωνα με τα δεδομένα της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας (WHO), σιδηροπενική αναιμία παρουσιάζει το 42% των παιδιών, ανεξαρτήτως κοινωνικοοικονομικής κατάστασης ή γεωγραφικής θέσης. Ειδικότερα, η σιδηροπενία ανά ηλικιακή ομάδα είναι 20-25% στα βρέφη, 43% στα παιδιά έως 4 χρόνων και 37% στις ηλικίες 5-12 ετών.[1]

Οι ημερήσιες ανάγκες σε προσλαμβανόμενο σίδηρο είναι για τα παιδιά: 1,5-3 mg/ημέρα αλλά οι ημερήσιες ανάγκες αυξάνουν σημαντικά στην εφηβεία σε 5-6 mg/ημέρα.[2,3] Οι περισσότερο ευάλωτες ηλικιακές ομάδες είναι τα βρέφη και οι έφηβοι, και αυτό γιατί πλέον των βασικών λειτουργιών που ρυθμίζει ο σίδηρος, όπως προαναφέρθηκε, η βρεφική και η εφηβική ηλικία χαρακτηρίζονται από μεγάλη ταχύτητα αύξησης του σώματος και αυτό σημαίνει μεγαλύτερες ανάγκες για την αύξηση των οστών, των μυών (μυοσφαιρίνη), αύξηση του όγκου αίματος, συνεπώς αύξηση του αριθμού των κυ-

Υπεύθυνη επικοινωνίας
Μαρία Μοσχόβη, Καθηγήτρια Παιδιατρικής Αιματολογίας -Ογκολογίας ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο Παίδων «Αγία Σοφία», E-mail: mmoschov@med.uoa.gr

κλοφορούντων ερυθρών αιμοσφαιρίων, ωρίμαση των συστημάτων του ανοσοποιητικού συστήματος, γιατί ο σίδηρος αποτελεί απαραίτητο στοιχείο των ενζυμικών αντιδράσεων του ανοσοποιητικού. Σιδηροπενία ή σιδηροπενική αναιμία προκαλεί επιρρέπεια σε λοιμώξεις. Ο σίδηρος επίσης συμμετέχει στην ακεραιότητα των επιθηλιακών ιστών. Σιδηροπενία ή σιδηροπενική αναιμία μπορεί να προκαλέσει διαταραχές ανάπτυξης, νευροψυχικές διαταραχές, ακόμη και διαταραχές συμπεριφοράς. Στην έγκυο γυναίκα, η σιδηροπενία στο τελευταίο τρίμηνο κύησης αυξάνει σημαντικά την περιγεννητική θνησιμότητα της εγκύου και του νεογνού.[4]



***Εικόνα 1**: Η προοδευτική μετάπτωση από τα φυσιολογικά αποθέματα σιδήρου, στη σιδηροπενία και ακολούθως στη σιδηροπενική αναιμία*

Σιδηροπενία-Σιδηροπενική αναιμία

Ας δούμε όμως τι ορίζουμε ως σιδηροπενία και τι σιδηροπενική αναιμία[5,6,7] **(Εικόνα 1)**

Σιδηροπενία

Στάδιο 1: Χαρακτηρίζεται **απο ελάττωση των αποθεμάτων σιδήρου, χωρίς την εμφάνιση αναιμίας**. Οι ιστοί που χρειάζονται σίδηρο μπορεί ακόμη να έχουν φυσιολογική λειτουργία, χωρίς κλινικά ή εργαστηριακά ευρήματα, εκτός από **χαμηλή φερριτίνη** <15 μg/l. Αν συνυπάρχει φλεγμονή, τότε ως σιδηροπενία θεωρούμε τη φερριτίνη <30 μg/l.

Στάδιο 2: Είναι η αρχή της σιδηροπενικής αναιμίας και χαρακτηρίζεται από εξάλειψη των αποθεμάτων σιδήρου, **τα επίπεδα της Hb στο αίμα είναι ακόμη φυσιολογικά**, αλλά στη γενική αίματος αρχίζει να εμφανίζεται χαμηλός μέσος όγκος ερυθρών αιμοσφαιρίων (MCV<80 fl), χαμηλή μέση πυκνότητα αιμοσφαιρίνης ανά ερυθρό αιμοσφαίριο (MCH<26pg), αυξημένο εύρος κατανομής του μεγέθους των ερυθρών αιμοσφαιρίων (RDW>15%), γιατί υπάρχουν περισσότερα μικρού και μεγάλου μεγέθους ερυθρά αιμοσφαίρια από ό,τι στα φυσιολογικά αποθέματα σιδήρου. Επίσης, το στάδιο 2 χαρακτηρίζεται απο μείωση του κορεσμού τρανσφερρίνης <16%. Η μείωση των αποθεμάτων σιδήρου προκαλεί μείωση αιμοποίησης, μείωση χρόνου ζωής των ερυθρών και αυξημένη καταστροφή ερυθρών στο αίμα, γι' αυτό παρατηρείται εμφάνιση υποχρωμίας των ερυθρών στο αίμα ή μικροκυττάρωση.

Στάδιο 3: Στο στάδιο 3 η σιδηροπενική αναιμία χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση αναιμίας που μπορεί να είναι προοδευτικά επιδεινούμενη. Η αιμοσφαιρίνη προοδευτικά μειώνεται (Hb<11gr/dl). Πολύ αξιόπιστος δείκτης για τη διάγνωση της αρχόμενης σιδηροπενικής αναιμίας είναι η μέση περιεκτικότητα αιμοσφαιρίνης (CHr) στα νεοσχηματισμένα δικτυοερυθροκύτταρα (ΔΕΚ). Είναι ευαίσθητος, ακριβής και πρώιμος δείκτης εμφάνισης της σιδηροπενικής αναιμίας. Ετσι, ο CHr <27pg (περιεκτικότητα σε Hb των ΔΕΚ) είναι ο πιο ακριβής δείκτης σιδηροπενίας σε αρχόμενη αναιμία.

Εργαστηριακός έλεγχος

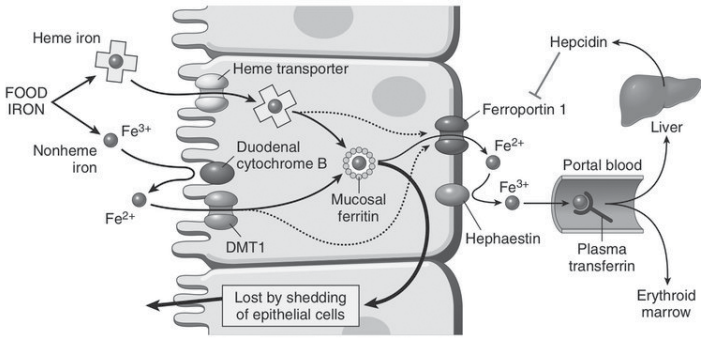
Κατευθυντήριες οδηγίες από American Academy of Pediatrics και CDC

• Για τον έλεγχο της σιδηροπενίας ή της σιδηροπενικής αναιμίας θα μετρήσουμε τον σίδηρο στο αίμα;

Η απάντηση είναι όχι, δεν μετράμε τον σίδηρο γιατί δεν είναι αξιόπιστο εύρημα. Παρατηρούνται φυσιολογικές αυξομειώσεις σιδήρου πολλές φορές την ημέρα, με αποτέλεσμα υψηλότερα επίπεδα σιδήρου το πρωί. Επίσης, παρατηρείται ψευδώς χαμηλός σίδηρος σε stress ή φλεγμονή, και ψευδώς αυξημένος Fe σε ηπατική νόσο, αιμόλυση ή σε μη αποδοτική ερυθροποίηση.

• Πότε θα κάνουμε έλεγχο;

Στα τελειόμηνα υγιή βρέφη στην ηλικία των 12 μηνών, ενώ στα πρόωρα ή σε ειδικές ομάδες βρεφών με άλλα προβλήματα στην ηλικία των 9 μηνών. Επίσης έλεγχο



Courtesy: Robbins Basic Pathology (9th Edition)

***Εικόνα 2**. Ο Fe προσλαμβάνεται στον υδάτινο χώρο που περιβάλλει τις λάχνες του δωδεκαδακτύλου. Ο τρισθενής σίδηρος (Fe3+) ανάγεται σε δισθενή (Fe2+), και ως δισθενής μεταφέρεται μεσα στο κυτταρόπλασμα του εντερικού επιθηλίου. Βγαίνει από το εντερικό κύτταρο με τη δράση της φερροπορτίνης, οξειδώνεται σε τρισθενή (Fe3+), ενώ τη λειτουργία της φερροπορτίνης ρυθμίζει η εφιδίνη που παράγεται στο ήπαρ. Υψηλά επίπεδα εφιδίνης δρουν ανασταλτικά στη λειτουργία της φερροπορτίνης, γι' αυτό η πρώτη χορήγηση σιδήρου οδηγεί στην απορρόφησή του, με φυσιολογική λειτουργία της φερροπορτίνης και ανάλογη αύξηση των επιπέδων εφιδίνης στο αίμα. Η χορήγηση την επόμενη ημέρα συναντά υψηλά επίπεδα εφιδίνης με αποτέλεσμα την αναστολή της λειτουργίας της φερροπορτίνης, επομένως αδυναμία απορρόφησης του σιδήρου.*

χρειάζονται οι έφηβοι ανεξαρτήτως φύλου, σε ηλικία 12 χρόνων, ενώ τα έφηβα κορίτσια επανάληψη κάθε χρόνο.

• Ποιός θα είναι ο έλεγχος;

Γενική αίματος με σύγχρονο αναλυτή, οπότε έχουμε πληροφορίες για Hb, MCV, MCH, RDW και CHr. Φερριτίνη και CRP για να βεβαιωθούμε ότι δεν υπάρχει παράλληλα και φλεγμονή.

Μεταβολισμός του σιδήρου

Ο σίδηρος απορροφάται από το έντερο και απελευθερώνεται από τα μακροφάγα κύτταρα χρησιμοποιώντας τη φερροπορτίνη ως μεταφορέα μέσω της κυτταρικής μεμβράνης. Η εφιδίνη ελέγχει τόσο την είσοδο του σιδήρου στον οργανισμό όσο και την απελευθέρωσή του από τις αποθήκες (μακροφάγα κύτταρα).[8]

Τα επίπεδα της εφιδίνης στο αίμα ρυθμίζουν αντίστροφα την ποσότητα του σιδήρου που απορροφάται/απελευθερώνεται. Η ποσότητα της εφιδίνης στο αίμα εξαρτάται από τα αποθέματα σιδήρου (θετική σχέση), την ύπαρξη φλεγμονής (θετική σχέση) και την ερυθροποίηση (αρνητική σχέση). Η ερυθροποιητίνη και η υποξία μάλλον δρουν μέσω των μεταβολών που επιφέρουν στην ερυθροποίηση (υπερπλασία ερυθρών), μέσω της παραγόμενης ερυθροφερρόνης.[9] Η απορρόφηση του σιδήρου βασίζεται στη λεγόμενη «υψηλού κόστους διατροφή» (κυρίως κρέας και ψάρι), γι' αυτό ο ανθρώπινος οργανισμός έχει αναπτύξει έναν πολύπλοκο μηχανισμό απορρόφησης του σιδήρου, που επιτρέπει την αυξομείωση αυτής.

Η απορρόφηση του σιδήρου ρυθμίζεται και γίνεται από τις εντερικές λάχνες του δωδεκαδακτύλου. Στις τροφές ο σίδηρος ευρίσκεται στην οξειδωμένη του μορφή (Fe3+). Το πρώτο βήμα στην απορρόφηση του Fe συνίσταται στην αναγωγή σε δισθενή σίδηρο (Fe2+) πριν την είσοδό του στο εντερικό κύτταρο. Πιστεύεται ότι αυτό γίνεται από την αναγωγάση του σιδήρου που ευρίσκεται στις εντερικές λάχνες του δωδεκαδακτύλου, γνωστή με το όνομα DCYTB-duodenal cytochrome b. Η αναγωγή αυτή γίνεται με τη μεταφορά ενός ηλεκτρονίου προερχόμενου από το ενδοκυτταρικό ασκορβικό οξύ και ίσως αυτός να είναι και ο κύριος μηχανισμός με τον οποίο θεωρητικά η βιταμίνη C προάγει την απορρόφηση του σιδήρου. Η έκφραση της DCYTB αυξάνεται σημαντικά σε περίπτωση σιδηροπενίας. Στο κύτταρο του δωδεκαδακτύλου, η απορρόφηση του σιδήρου γίνεται από τη μεμβράνη των εντερικών λαχνών που

Σκεύασμα	Μορφή Fe	Περιεκτικότητα	Αναλογία σε στοιχειακό Fe	Τρόπος χορήγησης
✓ Resoferon ✓ Fer-in Sol	Θειϊκός Fe	125mg 125mg	37 mg 25mg	*Tabl* *Sir*
Tardyferon	Θειϊκός Fe	256.3mg	80 mg	*Tabl*
Microfere	Θειϊκός Fe	150mg	47 mg	Caps SR
➢ Ferrum-Hausmann ➢ Dextrifer ➢ Hemafer	Πολυμαλτοζικός Fe	357mg	5ml=50 mg 15 drops=50 mg tabl 100 mg	*Sir, Drops, amp* Μασώμενα δισκία
❖ Legofer ❖ Fysiofer	Σουκινυλικός πρωτεϊνικός Fe	800mg	40 mg	*amp* *amp για διαβητικούς* *Sir*

Πίνακας 1. *Σκευάσματα σιδήρου και η αναλογία σε στοιχειακό σίδηρο*

έχουν δομή δίκην βούρτσας (brush-border membrane). Εκεί ο αναχθείς Fe μεταφέρεται διασχίζοντας τη μεμβράνη χάρη στην ύπαρξη μιας πρωτεΐνης γνωστής ως δισθενής μεταφορέας μεταλλικών ιόντων, DMT1 (divalent metal-ion transporter). Τα πρωτόνια, τα οποία παρέχουν την κινητήρια δύναμη για τη μεταφορά του σιδήρου, παρέχονται από την πρωτεΐνη ανταλλαγής νατρίου/υδρογόνου (NHE3, Na-Hydrogen exchanger), η οποία αυξάνει την οξύτητα του λιμνάζοντας υδάτινου στρώματος που καλύπτει τις εντερικές λάχνες (**Εικόνα 2**). Ο DMT1 είναι ο ουσιώδης εντερικός μεταφορέας που εισάγει σίδηρο στον οργανισμό. Ο οργανικός σίδηρος (σίδηρος αίμης) φαίνεται ότι απορροφάται επίσης στο δωδεκαδάκτυλο με ενδοκύττωση της αίμης. Στο δημιουργούμενο ενδόσωμα, ο σίδηρος απελευθερώνεται με τη βοήθεια της οξειδάσης της αίμης. Ο απορροφηθείς σίδηρος από τις τροφές, την αίμη ή την εξωγενή χορήγηση καταλήγει σε μία κοινή ενδοκυττάρια δεξαμενή από όπου είτε αποθηκεύεται είτε χρησιμεύει για τις ίδιες ανάγκες του κυττάρου είτε εξέρχεται στην κυκλοφορία μέσω της φερροπορτίνης υπό τη μορφή δισθενούς σιδήρου. Η σύνδεση του σιδήρου με την τρανσφερρίνη στο πλάσμα γίνεται κατόπιν οξείδωσης αυτού από την ηφαιστίνη σε τρισθενή σίδηρο.

Ο νεοπροσληφθείς σίδηρος εισέρχεται στην οξειδοαναγωγική «ασταθή δεξαμενή σιδήρου» του κυτταροπλάσματος, όπου δεσμεύεται από κυτταροπλασματικά σιδηροφόρα και μεταφέρεται στο μιτοχόνδριο, όπου γίνεται η σύνθεση της αίμης και των σιδηροθειούχων συμπλόκων. Ο πλεονάζων σίδηρος είτε αποθηκεύεται στη φερριτίνη είτε εξάγεται από το κύτταρο μέσω της φερροπορτίνης.

Παράγοντες κυρίως διαιτητικοί που προάγουν την απορρόφηση του (μη οργανικού) σιδήρου είναι η γαστρική οξύτητα και η βιταμίνη C, ενώ αντιθέτως οι πολυφαινόλες, οι τανίνες και τα οξαλικά ελαττώνουν την απορρόφησή του.

Δυσαπορρόφηση του σιδήρου προκαλεί η χρόνια χρήση αναστολέων της αντλίας πρωτονίων, για το λόγο αυτόν πρέπει να αποφεύγεται η άσκοπη χορήγηση αναστολέων της αντλίας πρωτονίων (PPI) ή όταν χορηγούνται κατόπιν απολύτου ενδείξεως πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν ότι ενδεχομένως να προκαλέσουν δυσαπορρόφηση σιδήρου και σιδηροπενία ή σιδη-

ροπενική αναιμία. Επίσης δυσαπορρόφηση σιδήρου προκαλείται κατόπιν λοιμώξεως με Helicobacter pylori. Αυτό σημαίνει ότι επί σιδηροπενίας με συνυπάρχουσα λοίμωξη από Helicobacter pylori πρέπει να προηγηθεί θεραπεία εκρίζωσης του ελικοβακτηριδίου και στη συνέχεια ανάταξη της σιδηροπενίας.

Αύξηση της χορηγούμενης ποσότητας σιδήρου προκαλεί αύξηση της φερροπορτίνης, η οποία με τη σειρά της προκαλεί αύξηση της εψιδίνης. Πρόσφατες μελέτες απέδειξαν οτι η αύξηση της εψιδίνης δρα ανασταλτικά στην απορρόφηση σιδήρου. Επομένως μεγάλες δόσεις σιδήρου οδηγούν σε αύξηση της εψιδίνης, με αποτέλεσμα ικανοποιητική απορρόφηση του σιδήρου την πρώτη ημέρα αλλά μικρότερη απορρόφηση σιδήρου τις επόμενες ημέρες, με αποτέλεσμα ο χορηγούμενος σίδηρος να μην είναι αποδοτικός ή να μην απορροφάται. Σίδηρος που χορηγείται σε δύο ή τρεις δόσεις την ημέρα επίσης προκαλεί αύξηση της εψιδίνης με αποτέλεσμα μειωμένη απορρόφηση.

Οδηγίες

- Δεν χορηγούμε σίδηρο πάνω απο 60 mg στοιχειακού Fe/ημέρα **(Πίνακας 1).**
- Μπορούμε να χορηγήσουμε τον σίδηρο το απόγευμα 2-3 ώρες μετά το μεσημεριανό φαγητό.
- Δεν χορηγούμε σίδηρο σε δύο ή τρεις δόσεις την ημέρα.
- Χορηγούμε σίδηρο μία φορά την ημέρα.
- Δεν χορηγούμε σίδηρο καθημερινά αλλά **κάθε δεύτερη ημέρα, σε μία δόση**.
- Δεν χορηγούμε μαζί πορτοκαλάδα ή τροφές με ασβέστιο (γάλα, γιαούρτι).
- Δεν χορηγούμε μαζί τσάι ή καφέ.
- Αποφεύγουμε τη χορήγηση αναστολέων της αντλίας πρωτονίων.

Εκτίμηση θεραπευτικού αποτελέσματος

- Αύξηση των ΔΕΚ θα αρχίσει σε 4-5 ημέρες απο την έναρξη χορήγησης σιδήρου.
- Αύξηση Hb θα αρχίσει μετά από 15 ημέρες από την έναρξη χορήγησης σιδήρου.

Διάρκεια χορήγησης σιδήρου

- Χορήγηση, **κάθε δεύτερη ημέρα, για 3-6 μήνες**, μέχρι να επανέλθει η αιμοσφαιρίνη στα φυσιολογικά για την ηλικία επίπεδα και να γεμίσουν οι αποθήκες σιδήρου όπως αυτό απεικονίζεται απο τα επίπεδα φερριτίνης. ■

ABSTRACT

Revised guidelines for oral ferrum supplementation

M. Moschovi
A' Department of Pediatrics National and Kapodistrian University of Athens

Iron deficiency (ID) affects children and adolescence worldwide and remains the leading cause of anemia with significant negative impacts on health of children and adolescents. Main approach to ID and iron deficiency anemia (IDA) involves three steps: a) the identification of ID and IDA, b) the new insight of iron metabolism, c) the revised guidelines of iron supplementation. The identification of the role of hepcidine modified the oral iron supplementation as follow: iron max 60mg/day, once a day, every-other-day, for three to six months.

KEY WORDS: iron deficiency, iron deficiency anemia, iron metabolism, hepcidin

REFERENCES

1. Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M, et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. Blood 2014; 123:615.
2. Ironrequirementsandirondeficiencyinadolescents. Powers J M.UpToDatehttps://www.uptodate.com/contents/iron-requirements-and-iron-deficiency-in-adolescents.
3. Baker RD, Greer FR, Committee on Nutrition American Academy of Pediatrics. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children. Pediatrics 2010; 126:1040.
4. Fit for School Study protocol: early child growth, health behaviors, nutrition, cardiometabolic risk and developmental determinants of a child's school readiness, a prospective cohort. Birken CS, Omand JA, Nurse KM, Borkhoff CM, Koroshegyi C, Lebovic G, Maguire JL, Mamdani M, Parkin PC, Randall Simpson J, Tremblay MS, Duku E, Reid-Westoby C, Janus M; TARGet Kids! Collaboration.BMJ Open. 2019;9(11):e030709.
5. Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States. Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Recomm Rep 1998; 47:1.
6. Diagnosis and management of iron deficiency in children with or without anemia: consensus recommendations of the SPOG Pediatric Hematology Working Group. Mattiello V, Schmugge M, Hengartner H, von der Weid N, Renella R; SPOG Pediatric Hematology Working Group.Eur J Pediatr. 2020. doi: 10.1007/s00431-020-03597-5.
7. Current understanding of iron homeostasis .Anderson G J, Frazer D M.Am JClinNutr 2017;106(Suppl):1559–1566.
8. Muckenthaler MU, Rivella S, Hentze MW, Galy B A red carpet for iron metabolism. Cell 2017;168:344–361.
9. Iron metabolism and iron disorders revisited in the hepcidin era. Camaschella C, Nai A, Silvestri L. Haematologica. 2020;105(2):260-272.
10. Management of iron deficiency. Ning S, Zeller MP. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2019;(1):315-322.

Δελτίο
Α΄ Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθήνων
ΤΟΜΟΣ 70, ΤΕΥΧΟΣ 3, 2020 • 53η ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ

Κορωνοϊός SARS-CoV-2. Νεο-εμφανιζόμενη λοίμωξη

Ε. Μπότσα
Α΄ Παιδιατρική Κλινική Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι κορωνοϊοί προκαλούν το 10-30% των λοιμώξεων του αναπνευστικού στον άνθρωπο. Ο SARS-CoV-2, βήτα κορωνοϊός, είναι ο αιτιολογικός παράγοντας της πανδημίας που ξεκίνησε τον Δεκεμβρίου του 2019 στην πόλη Wuhan στην Κίνα σε άτομα που είχαν συσχετιστεί με την υπαίθρια αγορά της πόλης. Η νόσος μεταδίδεται με σταγονίδια, από άνθρωπο σε άνθρωπο ακόμη και στο ασυμπτωματικό στάδιο και μέσω των επιφανειών ενώ ο μέσος χρόνος επώασης της νόσου είναι 5.2 ημέρες. Προσβάλει άτομα όλων των ηλικιών αλλά η θνητότητα της νόσου υπολογίζεται < 3% και αφορά κυρίως άτομα μεγαλύτερα των 60 ετών, με υποκείμενα νοσήματα. Ο δείκτης μεταδοτικότητας (R0) από άνθρωπο σε άνθρωπο υπολογίζεται γύρω στο 2.24 - 3.58. Επιτακτικής σημασίας είναι η πρόληψη και τα απαραίτητα μέτρα για τον περιορισμό της λοίμωξης.

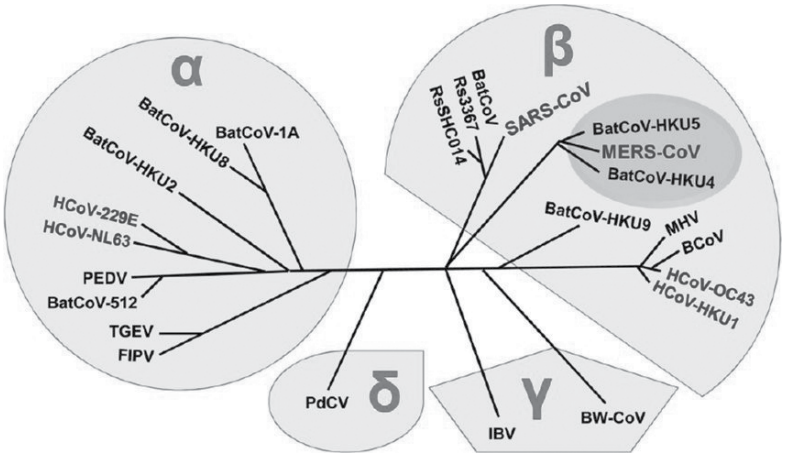
ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: COVID-19, SARS-CoV-2, 2019-nCoV, πνευμονία, κορωνοϊός, Κίνα, πανδημία

Εισαγωγή

Οι κορωνοϊοί, περιγράφηκαν για πρώτη φορά το 1966 από τους Tyrell and Bynoe που απομόνωσαν τους ιούς από ασθενείς με κοινό κρυολόγημα. Είναι μία ομάδα ιών που προκαλούν αναπνευστικές λοιμώξεις με ποικίλη σοβαρότητα στον άνθρωπο και στα ζώα (πτηνά, θηλαστικά). Εκτιμάται ότι αποτελούν τον αιτιολογικό παράγοντα για το 10-30% των λοιμώξεων του αναπνευστικού στον άνθρωπο[1].

Οι κορωνοϊοί είναι RNA ιοί, θετικής πολικότητας με περίβλημα. Αποτελούν τους μεγαλύτερους RNA ιούς (+ssRNA) (~30kb). Έχουν πάρει το όνομά τους από τη χαρακτηριστική εμφάνισή τους στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, όπου προσομοιάζουν με στέμμα (λατινικά: corona). Χαρακτηριστικό της δομής τους είναι η παρουσία της γλυκοπρωτεινής επιφανείας S η οποία διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στην προσκόλληση του ιού στο μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης (ACE2), στα επιθηλιακά κύτταρα του ξενιστή. Τα επιθηλιακά κύτταρα του αναπνευστικού και του γαστρεντερικού αποτελούν τα κύτταρα στόχους των κορωνοϊών. Λόγω αυτού η μετάδοση μπορεί να γίνει με διαφορετικούς τρόπους μέσω σταγονιδίων ή μέσω κοπρανοστοματικής οδού. Οι κορωνοϊοί διακρίνονται σε 4 υποομάδες α,β,γ και δ. Οι ομάδες α (HCoV-229E, HCoV-NL63) και β (HCoV-OC43, HCoV-HKU1) προσβάλουν τον άνθρωπο και προκαλούν λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού παγκοσμίως (**Εικόνα 1**). Οι κορωνοϊοί ομάδας α προκαλούν ήπιες ή ασυμπτωματικές λοιμώξεις με εξαίρεση τον HCoV-NL63 που προκαλεί βρογχιολίτιδες σε βρέφη, ενώ οι κορωνοϊοί ομάδας β μπορούν να προκαλέσουν σοβαρές ή απει-

Υπεύθυνος επικοινωνίας
Ευανθία Μπότσα, MD, PhD, Παιδίατρος-Λοιμωξιολόγος, Επιμελήτρια Α΄, Νοσοκομείο Παίδων «Αγία Σοφία»
E-mail: vadoula@hotmail.com , Phone:+306945559966



Εικόνα 1. *Υποομάδες κορωνοϊών α,β,γ,δ. Lanying Du, Wanbo Tai, Yusen Zhou,S hibo Jiang. Vaccines for the prevention against the threat of MERS-CoV Expert Rev Vaccines. 2016; 15(9): 1123–1134. doi: 10.1586/14760584.2016.1167603*

λητικές για τη ζωή λοιμώξεις.

Οι κορωνοϊοί ομάδας α και β ανιχνεύονται κυρίως σε νυχτερίδες ενώ οι ομάδας γ και δ σε πτηνά και χοίρους, ενδιάμεσοι ξενιστές είναι τα θηλαστικά όπως καμήλες ή μυρμηγκοφάγοι.[2]

SARS-CoV

Η πρώτη επιδημία από κορωνοϊό καταγράφηκε τον Νοέμβριο του 2002 μέχρι τον Ιούλιο του 2003 στη νότια Κίνα. Συνολικά καταγράφηκαν σε 37 χώρες 8.098 περιστατικά και 774 επιβεβαιωμένοι θάνατοι, με τα περισσότερα περιστατικά να παρατηρούνται στην Κίνα και Χονγκ Κονγκ. Υπεύθυνος για την επιδημία αυτή ήταν ο κορωνοϊός SARS-CoV (2002, Betacoronavirus, subgenus Sarbecovirus), ο οποίος έλαβε το όνομά του από την κλινική εικόνα του οξέος αναπνευστικού συνδρόμου (severe acute respiratory syndrome) που προκαλούσε. Ο χρόνος επώασης κυμαίνεται από 1-10 ημέρες. Ο δείκτης μεταδοτικότητας από άνθρωπο σε άνθρωπο υπολογίζεται στο 2. Το 20%-30% των ασθενών καταλήγουν σε μηχανική υποστήριξη ενώ η θνητότητα υπολογίστηκε στο 9.6%. Το 2017 ανακοινώθηκε ότι ο ιός προερχόταν από νυχτερίδες των σπηλαίων της επαρχίας Γιουνάν, με ενδιάμεσο ξενιστή τη μοσχογαλή.

MERS-CoV

Το 2012 ο κορωνοϊός του αναπνευστικού συνδρόμου της Μέσης Ανατολής (Middle East Respiratory Syndrome) MERS-CoV (2012, Betacoronavirus, subgenus Merbecovirus) ξεκινώντας από την Σαουδική Αραβία προκάλεσε επιδημία λοίμωξης του αναπνευστικού με 2499 κρούσματα και 861 θανάτους κυρίως στην αραβική χερσόνησο. Το 2015 ξέσπασε επιδημία του ιού στην Νότια Κορέα, ενώ το 2018 ξέσπασε άλλη επιδημία επηρεάζοντας την Σαουδική Αραβία, την Νότια Κορέα και άλλες χώρες. Ο χρόνος μετάδοσης του MERS είναι 7 ημέρες με δείκτη μεταδοτικότητας από άνθρωπο σε άνθρωπο <1. Το 50-89% των ασθενών χρειάστηκαν νοσηλεία σε μονάδα εντατικής θεραπείας και η θνητότητα έφτασε στο 34%. Ο MERS προέρχεται και αυτός από τις νυχτερίδες με ενδιάμεσο ξενιστή τις καμήλες[3].

Τον Δεκέμβριο του 2019 ένα νέο είδος κορωνοϊού, ο 2019-nCoV (Κορωναϊός του Ουχάν) προκάλεσε την επιδημία νέου κορωναϊού 2019 [4].

SARS-CoV-2

Στις 12 Δεκεμβρίου 2019 διαπιστώθηκε συρροή κρουσμάτων πνευμονίας στην πόλη Wuhan, επαρχία Hubei, στην Κίνα. Σύμφωνα με τα επιδημιολογικά δεδομένα όλα τα κρούσματα σχετίζονταν με την υπαίθρια αγορά Seafood Wholesale Market της Wuhan, η οποία και έκλεισε την επόμενη μέρα για απολύμανση. Στις 9 Ιανουαρίου 2020 οι υγειονομικές αρχές της Κίνας ανακοίνωσαν ότι πρόκειται για νέο στέλεχος κορωνοϊού (2019-nCoV) και ο παγκόσμιος οργανισμός υγείας (WHO) εξέδωσε τις πρώτες ταξιδιωτικές οδηγίες. Μία πρώτη μελέτη που έγινε στις αρχές του Ιανουαρίου σε 41 ασθενείς με μέση ηλικία τα 49 έτη, οι μισοί από αυτούς είχαν υποκείμενο νόσημα (20% διαβήτη, 15% καρδιολογικό νόσημα και 15% υπέρταση. Τα συμπτώματα τους ήταν 98% πυρετός, 76% βήχα και 44% κακουχία. Οι επιπλοκές σε

αυτούς τους ασθενείς ήταν στο 29% ARDS, 15% ιαιμία, στο 12% οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και άλλες δευτερογενής λοιμώξεις. Το 32% χρειάστηκε μονάδα εντατικής θεραπείας και το 15% πέθανε[5]. Στις 11 Ιανουαρίου καταγράφηκε ο πρώτος θάνατος από COVID19. Τις αμέσως επόμενες μέρες καταγράφηκαν τα πρώτα κρούσματα εκτός Κίνας σε Ταϋλάνδη, Ιαπωνία, Κορέα, Ταϊβάν και ΗΠΑ το σύνολο των οποίων αφορούσαν άτομα με πρόσφατο ταξίδι στην περιοχή της Wuhan[6]. Αρκετές πόλεις στην περιφέρεια της Wuhan τέθηκαν άμεσα σε καραντίνα καθώς ο αριθμός των κρουσμάτων παρουσίαζε ταχεία αύξηση. Στην Ευρώπη η χώρα που επλήγη πρώτη από την επιδημία του SARS-CoV-2 με χιλιάδες κρούσματα και θανάτους ήταν η Ιταλία. Στις 11 Μαρτίου ο ΠΟΥ κήρυξε πανδημία COVID19 καθώς είχαν καταγραφεί περισσότερα από 125.000 κρούσματα παγκοσμίως. Εως σήμερα 17/06/20 έχουν καταγραφεί περισσότερα από 8 εκατομμύρια επιβεβαιωμένα κρούσματα και περισσότεροι από 450 χιλιάδες θάνατοι από την συγκεκριμένη νόσο, ενώ στη χώρα μας τα κρούσματα ανέρχονται στις 3000 και οι θάνατοι στους 185. Οι χώρες με τα υψηλότερα ποσοστά κρουσμάτων και θανάτων είναι οι ΗΠΑ, Βραζιλία και Ηνωμένο Βασίλειο.

Δομή του ιού

Ο SARS-CoV-2 ανήκει στην υποομάδα βήτα των κορωνοϊών (Betacoronavirus subgenus Sarbecovirus) και παρουσιάζει κατά 80% πανομοιότυπο γονιδίωμα με το SARS-CoV και κατά 50% με τον MERS-CoV (**Εικόνα 2**). Τα 4 βασικά δομικά γονίδια του ιού κωδικοποιούν την νουκλεοκαψιδική πρωτεΐνη (N), την πρωτεΐνη (S), μία μικρή μεμβρανική πρωτεΐνη (SM) και την μεμβρανική πρωτεΐνη (M). Η πρωτεΐνη S του SARS-CoV-2 διατηρεί επαρκή συγγένεια με τον ίδιο κυτταρικό υποδοχέα με τον SARS-CoV (human angiotensin-converting enzyme 2, hACE2) για την είσοδό τους στα επιθηλιακά κύτταρα του ξενιστή (**Εικόνα 3**)[7].

Επιδημιολογία - Κλινική εικόνα

Ο χρόνος επώασης της νόσου είναι συνήθως 4-5 ημέρες ενώ μπορεί να φτάσει εως και τις 14 ημέρες[8]. Στους συμπτωματικούς ασθενείς τα συμπτώματα ξεκινούν συνήθως μετά την πρώτη εβδομάδα. Η εξέλιξη της νόσου σε σοβαρή πνευμονία με δύσπνοια συμβαίνει την 2η -3η εβδομάδα της συμπτωματικής λοίμωξης.

Στην πλειονότητα των περιπτώσεων πρόκειται για ήπια νόσο, 15% των ασθενών παρουσιάζουν σοβαρή λοίμωξη ενώ νοσηλεία σε μονάδα εντατικής θεραπείας χρειάζεται το 5%, με τη θνητότητα να υπολογίζεται στο 2-3% (80% αφορά άτομα μεγαλύτερα των 60 ετών). Το ποσοστό θνητότητας στους νοσηλευόμενους ασθενείς είναι υψηλότερο και φτάνει έως και το 24% και διαφέρει ανά περιοχή ανάλογα με την διαθεσιμότητα των υπηρεσιών υγείας.

Ο δείκτης μεταδοτικότητας από άνθρωπο σε άνθρωπο υπολογίζεται γύρω στο 2.24 - 3.58.

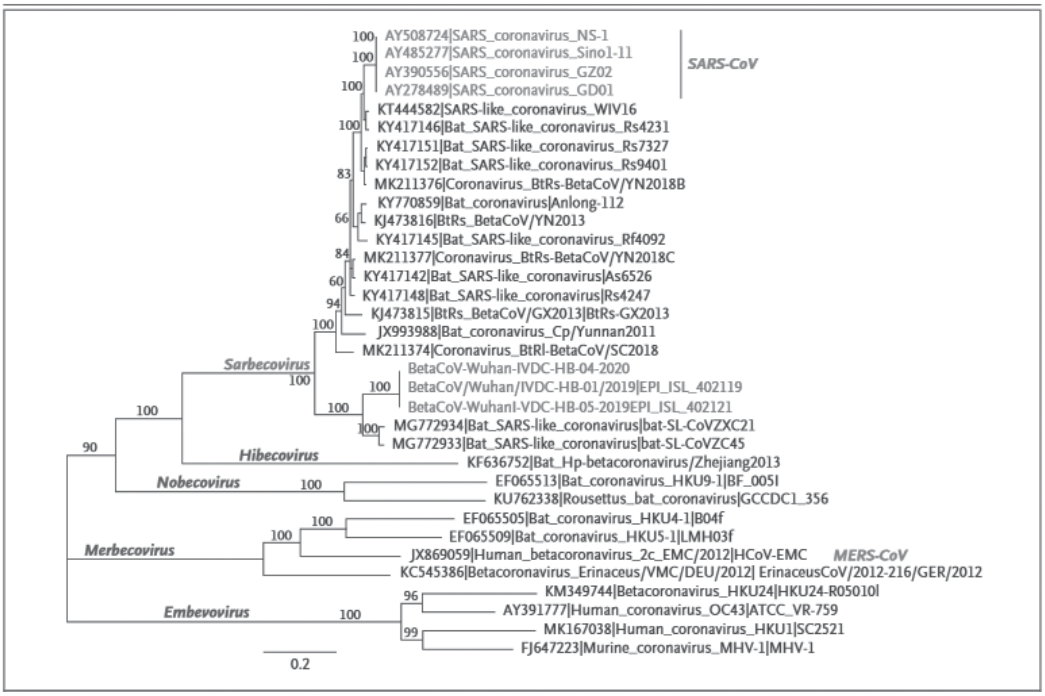
Προσβάλει άτομα όλων των ηλικιών με μέση ηλικία τα 49 - 56 έτη. Άτομα μέσης ή και μεγαλύτερης ηλικίας έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να νοσήσουν ενώ άτομα μεγαλύτερης ηλικίας εχουν αυξημένη πιθανότητα σοβαρής νόσου και θνητότητας (8- 15%). Το 75% των θανάτων αφορά άτομα με υποκείμενα νοσήματα (άσθμα, διαβήτη, καρδιαγγειακά νοσήματα, υπέρταση, χρόνια πνευμονοπάθεια, νεφροπάθεια, παχυσαρκία, νεοπλασία) [9]. Το ποσοστό των ατόμων που μολύνονται από SARS CoV-2 και παραμένουν ασυμπτωματικοί δεν είναι ακόμη γνωστό.

Εργαστηριακοί δείκτες που θεωρούνται κακός προγνωστικός παράγοντας είναι η λεμφοπενία, αυξημένες τρανσαμινάσες, LDH, CRP, φερριτίνη, D-dimmers, PT, τροπονίνη και CPK [8].

Τα κυριότερα συμπτώματα είναι πυρετός 92.8%, καταβολή 70%, βήχας 69.8%, δύσπνοια 34.5%, μυαλγία 27.7%, πονοκέφαλος 7.2%, καταρροή, φαρυγγαλγία 4% ή και συμμετοχή από το γαστρεντερικό[10].

Τα παιδιά νοσούν σπανιότερα από τους ενήλικες και αναλογούν στο 1-5% των συνολικών κρουσμάτων. Το ποσοστό αυξάνεται όσο αυξάνεται και η ηλικία και συγκεκριμένα 15% αφορά παιδιά <1 έτους, 11% 1-4ετών, 15% 5-9 ετών, 27% 10-14% και 32% 15-17ετών. Η νόσος COVID-19 στα παιδιά είναι συνήθως ήπια αν και έχουν αναφερθεί και σοβαρές περιπτώσεις με τοξικό σοκ που θυμίζει τη νόσο Kawasaki[11]. Τα συμπτώματα είναι κυρίως φαρυγγαλγία, κακουχία, ρινίτιδα, διάρροια ή έμετοι. Ο εργαστηριακός έλεγχος είναι συνήθως φυσιολογικός αλλά μπορεί να παρατηρηθεί λευκοπενία, λεμφοπενία και αυξημένη προκαλσιτονίνη ή CRP. Η θεραπεία για παιδιά που παρουσιάζουν σοβαρή νόσο είναι κυρίως υποστηρικτική ενώ όταν αποφασισθεί χορήγηση ειδικής αγωγής προτιμάται η ρεμντεσιβίρη[12].

Σοβαρές επιπλοκές της νόσου αποτελούν το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας (ARDS) το οποίο παρατηρείται γρήγορα μετά την έναρξη της δύσπνοιας και συνήθως κατά την 8η μέρα της νόσου, οι αρρυθμίες και το έμφραγμα, τα θρομβοεμβολικά επεισόδια (πνευμονική εμβολή, ισχαιμικά επεισόδια)[13], η σηπτική καταπληξία, το σύνδρομο Guillain-



Εικόνα 2. *Φυλογενετική ανάλυση 2019-nCoV και άλλων βήτα-κορωνοιών στην υποομάδα ορθοκορωνοιών*
Na Zhu, Dingyu Zhang, Wenling Wang, Xingwang Li, Bo Yang, Jingdong Song et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019 February 20, 2020, N Engl J Med 2020; 382:727-733. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017

Barré (5-10 ημέρες μετά την έναρξη της νόσου) και το αυτοφλεγμονώδες σύνδρομο που μοιάζει με τη νόσο Kawasaki σε παιδιατρικούς ασθενείς.

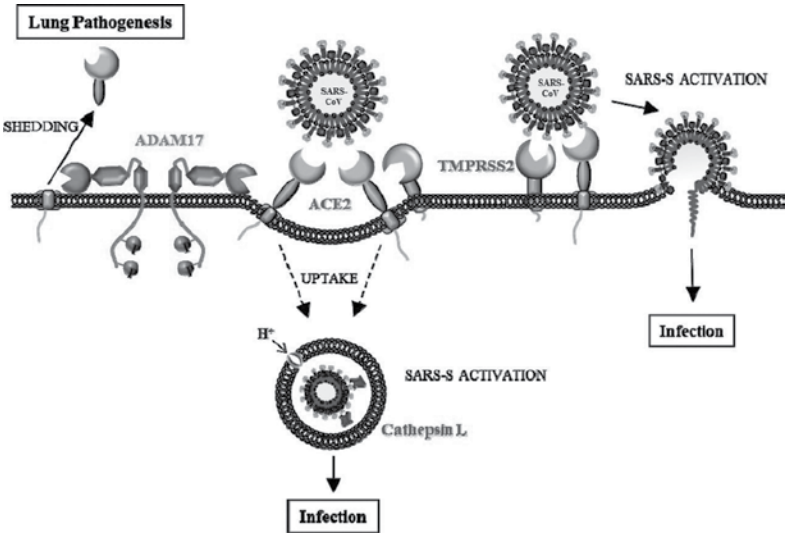
Ενώ ο SARS-CoV-2 παρουσιάζει παρόμοια συμπτωματολογία με άλλους βήτα κορωνοϊούς έχει και κάποια μοναδικά κλινικά ευρήματα. Προτιμά το κατώτερο αναπνευστικό, ενώ προσβάλει τους άνω λοβούς του πνεύμονα προκαλώντας έντονη δύσπνοια και υποξυγοναιμία. Προσβάλει πιο συχνά το γαστρεντερικό από τους, MERS-CoV και SARS-CoV οπότε είναι σημαντική η εξέταση δειγμάτων ούρων και κοπράνων ώστε να αποκλειστεί και άλλος τρόπος μετάδοσης της νόσου ειδικά σε επαγγελματίες υγείας[13].

Εργαστηριακά ευρήματα

Η ακτινογραφία θώρακος στις ήπιες και μέτριες λοιμώξεις μπορεί να είναι φυσιολογική στα αρχικά στάδια της νόσου ενώ τα συχνότερα ευρήματα είναι πύκνωση ή/και αλλοιώσεις θολής υάλου αμφοτερόπλευρα με περιφερική κατανομή στα κατώτερα πνευμονικά πεδία την 10η -12η ημέρα της νόσου. Αν και η αξονική τομογραφία αποτελεί την πιο ευαίσθητη μέθοδο απεικόνισης το Αμερικάνικο Κολέγιο Ακτινολογίας συστήνει να μην πραγματοποιείται για την ανίχνευση ή τη διάγνωση της νόσου αλλά μόνο σε νοσηλευόμενους ασθενείς για την αντιμετώπιση τους. Στην αξονική τομογραφία διαπιστώνονται στην πλειοψηφία των ασθενών εικόνα θολής υάλου σε αμφότερους τους πνεύμονες και σπανιότερα πύκνωση και βρογχοκυψελιδικά διηθήματα[15,16]. Από τον εργαστηριακό έλεγχο διαπιστώνεται λεμφοπενία, αυξημένες τρανσαμινάσες, LDH και δείκτες φλεγμονής (CRP, κυτοκίνες)[17].

Μεταδοτικότητα

Η νόσος μεταδίδεται με σταγονίδια, από άνθρωπο σε άνθρωπο και μέσω μολυσμένων επιφανειών. Τα σταγονίδια σπάνια μπορούν να ταξιδέψουν σε απόσταση μεγαλύτερη από των 2 μέτρων. Η μετάδοση της νόσου μέσω αερολύματος είναι αμφιλεγόμενη. Υπάρχουν μελέτες που ανιχνεύουν ιικο RNA στον αέρα δωματίων ασθενών με COVID-19 χωρίς να έχουν πραγματοποιηθεί κυτταροκαλλιέργειες των δειγμάτων. Στον αντίποδα μελέτες υγειονομικού προσωπικού που εκτέθηκε σε θετικά κρούσματα έχοντας λάβει μέτρα ατομικής προστα-



Εικόνα 3. *Τρόπος προσκόλλησης SARS CoV-2 μέσω του ACE2 στα επιθηλιακά κύτταρα του ξενιστή*
Adeline Heurich et al. J. Virol. 2014; doi:10.1128/JVI.02202-13

σίας σταγονιδίων δεν αναδεικνύουν νόσηση αυτών. Όσο παραμένει αμφίβολος ο τρόπος μετάδοσης του ιού τα μέτρα ατομικής προστασίας καθορίζονται ανά περίπτωση και όπου δημιουργείται αερόλυμα λαμβάνονται επιπλέον μέτρα για προστασία από αερόλυμα. Ο SARS-CoV-2 έχει ανιχνευθεί επίσης στα κόπρανα, στο αίμα, στις οφθαλμικές εκκρίσεις και στο σάλιο αλλά ο ρόλος αυτών στην μετάδοση του ιού είναι αμφίβολος[17]. Συγκεκριμένα ο ιός έχει ανιχνευθεί σε δείγματα κοπράνων ακόμη και όταν δεν ανιχνεύεται πια στις εκκρίσεις του αναπνευστικού αλλά με αρνητικές κυτταροκαλλιέργειες. Οπότε με τα υπάρχοντα δεδομένα δεν τεκμηριώνεται μετάδοση της νόσου με την κοπρανοστοματική οδό.

Παρά την ανίχνευση του ιού και στο αίμα η αιματογενής μετάδοση αναπνευστικών ιών είναι εξαιρετικά σπάνια.

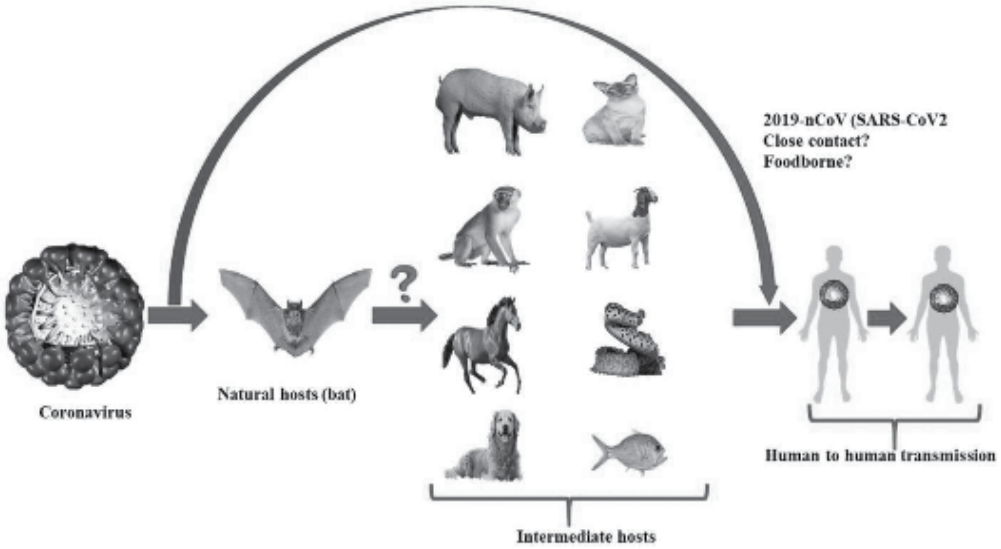
Ο χρόνος που ένας ασθενής με COVID-19 θεωρείται μεταδοτικός δεν είναι σαφής. Όπως φαίνεται ο SARS-CoV-2 μεταδίδεται πριν την έναρξη των συμπτωμάτων και καθόλη τη διάρκεια της νόσου ιδίως τις πρώτες μέρες. Η μεταδοτικότητα δεν ταυτίζεται με την ανίχνευση ιικού RNA καθώς η ανίχνευση αυτού δεν τεκμηριώνει και μολυσματικότητα. Το ιικό RNA είναι υψηλότερο τις πρώτες μέρες έναρξης των συμπτωμάτων και μπορεί να ανιχνεύεται για αρκετές μέρες ανάλογα ίσως με την βαρύτητα των συμπτωμάτων [18]. Η μεταδοτικότητα ξεκινά 2.3 μέρες πριν την έναρξη των συμπτωμάτων, φτάνει στο μέγιστο 0.7 μέρες πριν την έναρξη των συμπτωμάτων και μειώνεται αρκετά μετά την 7η ημέρα[19].

Χαρακτηριστικό του ιού είναι ότι μπορεί να μεταδοθεί ακόμη και από ασυμπτωματικό φορέα[20]. Ο SARS-CoV-2 ανιχνεύεται σε ασυμπτωματικούς ή προσυμπτωματικούς ασθενείς 6 ημέρες πριν την έναρξη των συμπτωμάτων. Το ποσοστό στο οποίο συμμετέχουν οι ασυμπτωματικοί φορείς στην εξέλιξη της πανδημίας παραμένει άγνωστο.

Ο δείκτης μεταδοτικότητας (R0) από άνθρωπο σε άνθρωπο υπολογίζεται γύρω στο 2.24 - 3.58. Ο κίνδυνος μετάδοσης του SARS-CoV-2 ποικίλει ανάλογα με τον τύπο και την διάρκεια της έκθεσης, την χρήση μέτρων ατομικής προστασίας και ατομικούς παράγοντες. Η πλειοψηφία των μολύνσεων έχει περιγραφεί σε άτομα που ζουν στο ίδιο σπίτι (εως και 15%), σε οίκους ευγηρίας, σε νοσοκομεία και κλειστούς πληθυσμούς και μετά από ομαδικές κοινωνικές εκδηλώσεις. Η μόλυνση μέσω μολυσμένων επιφανειών παραμένει ένα ερώτημα και θεωρείται ότι ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος σε επιφάνειες με υψηλό ιικό φορτίο (πχ νοσοκομείο). Ο ιός δεν ανιχνεύεται εύκολα σε επιφάνειες μετά από καλό καθαρισμό. Ο χρόνος που παραμένει ο SARS-CoV-2 σε επιφάνειες δεν έχει καθοριστεί με ασφάλεια αλλά υπολογίζεται στις 6 ημέρες χωρίς να έχει προηγηθεί καθαρισμός. Αντισηπτικά όπως αιθανόλη 62 - 71% αδρανοποιούν τον ιο σε ένα λεπτό. Ενώ ο ήλιος ή UVB ακτινοβολία σε 20 λεπτά.

Προέλευση

Η πηγή προέλευσης του ιού πιθανολογείται ότι είναι κά-



Εικόνα 4. *Πιθανός κύκλος μετάδοσης SARS CoV-2*
Ahmad T., Khan M., Taha H., Musa H., Nasir S., Hui J., et al. COVID-19: Zoonotic aspects. Travel Med Infect Dis. 2020 Feb 27:101607.

ποιο από τα άγρια ζώα που βρίσκονταν στην αγορά της Wuhan. Τα μέχρι τώρα δεδομένα δείχνουν ότι ο 2019-nCoV είναι 96% όμοιος με τον κορωνοϊό των νυχτερίδων (bat-SL-CoVZC45 και bat-SL-CoVZXC21)(Εικ.4)[2]

Η διάγνωση της νόσου γίνεται με RT-PCR. Ανάλογα με τον τύπο του δείγματος αυξάνεται και η ευαισθησία της μεθόδου[21,22]. Το αρνητικό αποτέλεσμα δεν αποκλείει την λοίμωξη όταν υπάρχει ισχυρή κλινική και επιδημιολογική υποψία. Σε αυτές τις περιπτώσεις η αξονική τομογραφία μπορεί να ανιχνεύσει αλλοιώσεις ακόμη και σε ασυμπτωματικούς ασθενείς[23,24] . Διάγνωση παρελθούσας λοίμωξης μπορεί να γίνει και με ανίχνευση αντισωμάτων.

Θεραπεία

Εως σήμερα δεν υπάρχει εμβόλιο για τον συγκεκριμένο ιο, όμως πολυάριθμες είναι οι προσπάθειες για την ανάπτυξη του και αισιόδοξα τα μηνύματα για διαθέσιμο εμβόλιο σύντομα.

Η θεραπεία είναι υποστηρικτική ενώ πραγματοποιούνται πολλές κλινικές μελέτες[25]. Η τεχνητή νοημοσύνη πρότεινε ότι φάρμακα που σχετίζονται με την AP2-σχετιζόμενη πρωτεϊνική κινάση 1 (AAK1) μπορούν να αναστείλουν την είσοδο του ιού στα κύτταρα στόχους. Το Baricitinib, αναστολέας της AAK1, που χρησιμοποιείται στην θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, προτείνεται για τον έλεγχο του ιικού πολλαπλασιασμού. Η χλωροκίνη, αυξάνοντας το ενδοκυττάριο pH το οποίο είναι απαραίτητο για την είσοδο του ιού στα κύτταρα στόχους, μπλοκάρει την λοίμωξη και φαίνεται να ενεργοποιεί την p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK) η οποία εμπλέκεται στον πολλαπλασιασμό του HCoV-229E όμως με διαπιστωθείσα καρδιοτοξικότητα[26]. Ο συνδυασμός αντιρετροικών φαρμάκων όπως lopinavir, ritonavir βελτίωσε την κλινική κατάσταση ασθενών με SARS-CoV όμως δεν φαίνεται να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην λοίμωξη με Covid-19[26]. Το Remdesivir ένα ανάλογο της αδενοσίνης που δρα ως αναστολέας των ιικών πρωτεϊνών φάνηκε τόσο in vitro όσο και από κλινικές μελέτες να βελτίωσε την κλινική εικόνα ασθενών. Άλλες ουσίες όπως leronlimab, (μονοκλωνικό αντίσωμα, CCR5 ανταγωνιστής), και galidesivir, (αναστολέας νουκλεοσιδικής πολυμεράσης RNA), έχουν δείξει καλά αποτελέσματα σε ασθενείς με απειλητική για τη ζωή λοίμωξη. Πολλές κλινικές μελέτες εξελίσσονται αυτή τη στιγμή και περιλαμβάνουν την χρήση ρεμντεσιβίρης,

ανοσοσφαιρίνης, ASC09F+οσελταμιβίρης, συνδυασμούς αντιρετροϊκών φαρμάκων, υδροχλωροκίνης, μεθυλπρεδνιζολόνης, δεξαμεθαζόνης.

Η προτεινόμενη θεραπεία, στην παρούσα φάση, σε ασθενείς με σοβαρή λοίμωξη είναι η ρεμντεσιβίρη και συγκεκριμένα νωρίς στην πορεία της νόσου όταν οι ασθενείς έχουν ανάγκη σε οξυγόνο και πριν τη διασωλήνωση[27]. Άλλες θεραπευτικές επιλογές αποτελούν το πλάσμα ασθενών που έχουν αναρρώσει, η υδροξυχλωροκίνη, οι αναστολείς της ιντερλευκίνης 6. Η χρήση υδροξυχλωροκίνης ή λοπιναβίρης ριτοναβίρης εκτός θεραπευτικών κλινικών μελετών δεν συστήνεται .

Πρόληψη

Από την στιγμή που δεν υπάρχει τεκμηριωμένη θεραπεία για το συγκεκριμένο νόσημα είναι εξαιρετικά σημαντική η πρόληψη, η έγκαιρη διάγνωση του ασθενούς, η ιχνηλάτηση των επαφών του επιβεβαιωμένου κρούσματος και η απομόνωση τους ώστε να περιοριστεί η διασπορά της νόσου.

Για να μειώσουμε τον κίνδυνο νόσησης από τον νέο κορωνοϊό συστήνονται

Αποφυγή επαφής με άτομα με συμπτωματολογία λοίμωξης του αναπνευστικού συστήματος

Παραμονή κατ' οίκον και αποχή από την εργασία οποιουδήποτε ατόμου εμφανίζει συμπτώματα λοίμωξης αναπνευστικού

Αποφυγή επαφής χεριών με τα μάτια, τη μύτη και το στόμα για τη μείωση του κινδύνου μόλυνσης.

Σε βήχα ή φτέρνισμα κάλυψη της μύτης και του στόματος με το μανίκι στο ύψος του αγκώνα ή με χαρτομάντιλο, απόρριψη του χρησιμοποιημένου χαρτομάντιλου στους κάδους απορριμμάτων και επιμελές πλύσιμο των χεριών.

Τακτικό και επιμελές πλύσιμο των χεριών με υγρό σαπούνι και νερό, για τουλάχιστον 20", πριν τη λήψη τροφής και μετά την επίσκεψη στην τουαλέτα, και προσεκτικό στέγνωμα χεριών με χάρτινες χειροπετσέτες μιας χρήσης και απόρριψή τους στους κάδους απορριμμάτων.

Εναλλακτικά του πλυσίματος χεριών, μπορεί να εφαρμοστεί καλό τρίψιμο των χεριών με αντισηπτικό αλκοολούχο διάλυμα ή χαρτομάντιλα με αλκοόλη.

Η μάσκα εμποδίζει τη μετάδοση της νόσου από τους ασθενείς στους υπόλοιπους και συστήνεται η χρήση της και στον γενικό πληθυσμό σε συγκεκριμένους χώρους και συνθήκες.

Καλός αερισμός των χώρων διαμονής και τακτικός καθαρισμός των επιφανειών με αλκοολούχα διαλύματα ή διάλυμα χλωρίνης 1:10.

Αποφυγή όλων των μη απαραίτητων ταξιδιών, ιδιαίτερα σε περιοχές ή χώρες με αυξημένο αριθμό κρουσμάτων.

Αποφυγή χώρων συγχρωτισμού και εκδηλώσεων εκτός αν είναι απαραίτητο.

Αποφυγή επισκέψεων σε χώρους υπηρεσιών υγείας χωρίς σοβαρό λόγο. Στην περίπτωση που κάποιος εμφανίσει συμπτώματα αναπνευστικής λοίμωξης και είχε στενή επαφή με πιθανό ή επιβεβαιωμένο κρούσμα λοίμωξης από τον νέο κορωνοϊό πρέπει να καλέσει άμεσα τον γιατρό του ή τον **ΕΟΔΥ *τηλ: 210.52.12.054*** για να λάβει οδηγίες. ■

ABSTRACT

Coronavirus SARS-CoV-2. New ongoing infectious disease

E. Botsa
A' Department of Pediatrics National and Kapodistrian University of Athens

Coronavirus disease (COVID-19) is caused by SARS-COV2 and represents the causative agent of a potentially fatal disease that caused the 2020 pandemics. Based on the large number of infected people that were exposed to the wet animal market in Wuhan City, China, it is suggested that this is likely the zoonotic origin of SARS-CoV-2. Person-to-person transmission of COVID-19 infection led to the isolation of patients that were subsequently administered a variety of treatments. Extensive measures to reduce person-to-person transmission of COVID-19 have been implemented to control the current pandemic. Special attention and efforts to protect or reduce transmission should be applied in susceptible populations including household contacts, elderly people and health care providers.

KEY WORDS: COVID-19, SARS-CoV-2, 2019-nCoV, pneumonia, coronavirus, China, pandemic

REFERENCES

1. Cui J., Li F., Shi Z.L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. Nat Rev Microbiol. 2019 Mar;17(3):181-192
2. Ahmad T., Khan M., Taha H., Musa H., Nasir S., Hui J., et al. COVID-19: Zoonotic aspects. Travel Med Infect Dis. 2020 Feb 27:101607.
3. Assiri A, Al-Tawfiq JA, Al-Rabeeah AA, Al-Rabiah FA, Al-Hajjar S, Al-Barrak A. et al. Epidemiological, demographic, and clinical characteristics of 47 casesof Middle East respiratory syndrome coronavirus disease from Saudi Arabia: a descriptive study. Lancet Infect. Dis. 13 (2013) 752–761.
4. Rodriguez-Morales A J., Bonilla-Aldana DK., Balbin-Ramon G J, Rabaan AA., Sah R , Paniz-Mondolfi A et al. History is repeating itself, a probable zoonotic spillover as a cause of an epidemic: the case of 2019 novel Coronavirus. Infez Med. 2020;28:3
5. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):497-506.
6. Bogoch I, Watts A, Thomas-Bachli A, Huber C, Kraemer M, Khan K. Pneumonia of unknown etiology in wuhan, China: potential for international spread via commercial air travel. J. Trav. Med. 2020 Mar 13;27(2):taaa008.
7. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation andepidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptorbinding, Lancet 395 (10224) (2020) 565–574
8. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med 2020; 382:1708.
9. Lai CC, Shih TP, Ko WC, Tang HJ, Hsueh PR. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. Int J Antimicrob Agents. 2020 Feb 17:105924.
10. Gao QY, Chen YX, Fang JY. 2019 novel coronavirus infection and gastrointestinal tract J Dig Dis. 2020 Mar;21(3):125-126.
11. Ludvigsson J F. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. Acta Paediatr 2020; 109:1088.
12. Mehta N, Mytton T, Mullins E , Fowler T, Falconer C, Murphy O, et al. SARS-CoV-2 (COVID-19): What do we know about children? A systematic review. Clin Infect Dis 2020.
13. Xie Y, Wang X , Yang P, Zhang S. COVID-19 Complicated by Acute Pulmonary Embolism. Images in Cardiothoracic Imaging 2020.
14. Sun P, Lu X, Xu C, Sun W, Pan B. Understanding of COVID-19 based on current evidence. J Med Virol. 2020 Jun;92(6):548-551.
15. Lee E, Ng MY, Khong PL. COVID-19 pneumonia: what has CT taught us? Lancet Infect Dis. 2020 Apr;20(4):384-385
16. Lei J, Li J, Li X, Qi X. CT imaging of the 2019 novel coronavirus(2019-nCoV) pneumonia. Radiology 2020 Apr;295(1):18.
17. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet 2020 Feb 15;395(10223):507-513
18. Zou L , Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z , et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. N Engl J Med 2020; 382:1177
19. He X, Lau E, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. Nat Med 2020; 26:672.
20. Bai Y, Yao L, Wei T, Tian F, Jin DY, Chen L.et al Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19. JAMA. 2020 Feb 21;323(14):1406-7.
21. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G. et al Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. JAMA. 2020 Mar 11;323(18):1843-4.
22. Winichakoon P, Chaiwaritn R, Liwsrisakun C, Salee P, Goonna A, Limsukon A, et al. Negative Nasopharyngeal and Oropharyngeal Swab Does Not Rule Out COVID-19. J Clin Microbiol. Apr 23;58(5):e00297-20.
23. Wang Y, Kang H, Liu X, Tong Z. Combination of RT-qPCR Testing and Clinical Features For Diagnosis of COVID-19 facilitates management of SARS-CoV-2 Outbreak. J Med-Virol. 2020 Jun;92(6):538-539.
24. Lan L, Xu D, Ye G, Xia C, Wang S, Li Y et al. Positive RT-PCR Test Results in Patients Recovered From COVID-19 JAMA. 2020 Feb 27;323(15):1502-3.
25. Qiu HB, Li XY, Du B, Kang HYJ, Wang YS, Wang F, et al.The keypoints in treatment of the critical coronavirus disease 2019 patient. 2020 Apr 12;43(4):273-277.
26. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J et al. Remdesivir and Chloroquine Effectively Inhibit the Recently Emerged Novel Coronavirus (2019-nCoV) in Vitro. Cell Research(2020) 30:269–271
27. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: A randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet. 2020 May 16;395(10236):1569-1578.

Δελτίο
Α΄ Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθήνων
ΤΟΜΟΣ 70, ΤΕΥΧΟΣ 3, 2020 • 53η ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ

Εργαστηριακή διάγνωση της COVID-19 λοίμωξης

Α. Μίχος
Α' Παιδιατρική Κλινική Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ακριβής εργαστηριακή διάγνωση του SARS-COV-2 είναι σημαντική τόσο για την αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση του ασθενούς όσο και για τον περιορισμό διασποράς της λοίμωξης στην κοινότητα και στον νοσοκομειακό χώρο. Επιπλέον, η διάγνωση ασυμπτωματικών φορέων μπορεί να συμβάλει στην ιχνηλάτηση κρουσμάτων και εφαρμογή μέτρων δημόσιας υγείας για μείωση της μετάδοσης. Οι ακριβέστερες εργαστηριακές μέθοδοι διάγνωσης SARS-COV-2 που προτείνονται είναι οι μοριακές, που όμως δεν μπορούν να διαχωρίσουν εάν το γενετικό υλικό ανήκει σε δυνητικά μολυσματικό ή νεκρό ιό. Οι ορολογικές μέθοδοι προς το παρόν χρησιμοποιούνται μόνο σε οροεπιδημιολογικές μελέτες και βοηθητικά σε μοριακές όταν υπάρχουν αμφίβολα αποτελέσματα από τις μοριακές μεθόδους. Απαιτείται περαιτέρω αξιολόγηση των μεθόδων ανίχνευσης αντισωμάτων σχετικά με την κινητική των αντισωμάτων, το χρόνο παραμονής τους και τη διάρκεια προστασίας που παρέχουν.

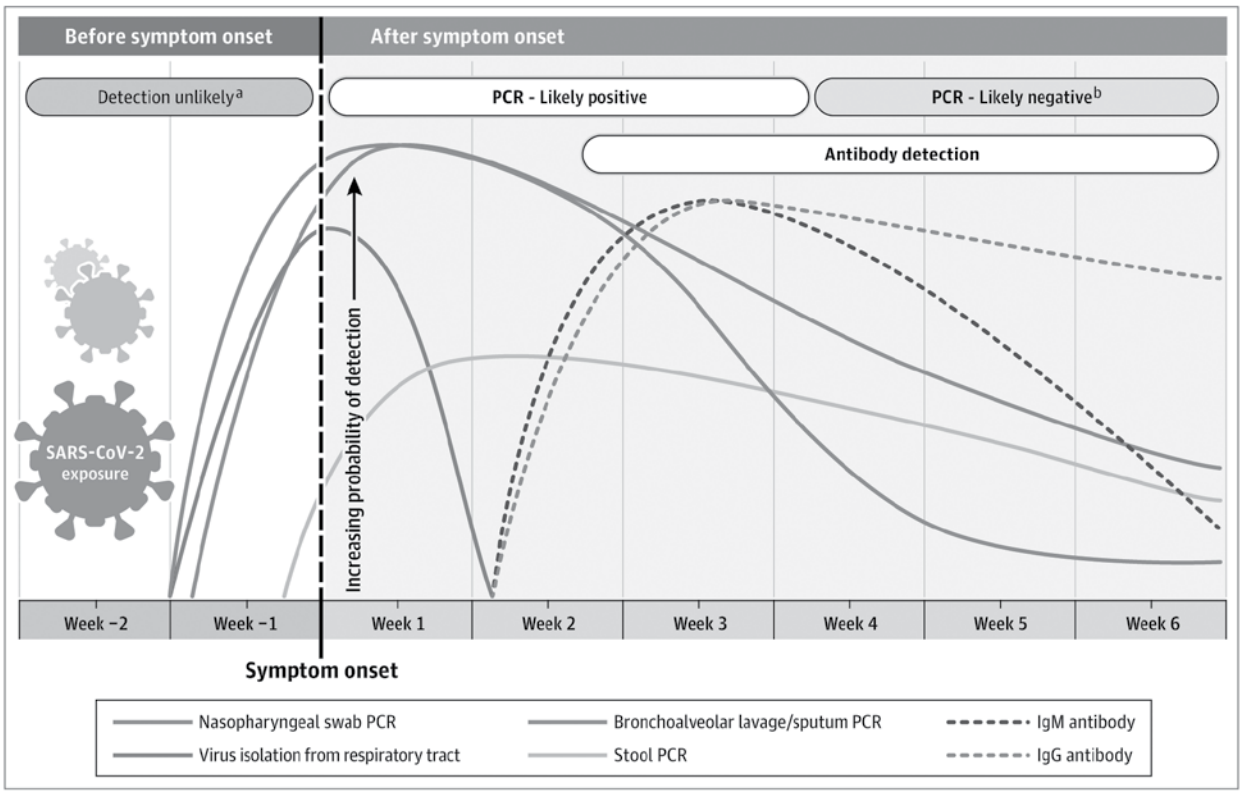
ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: COVID-19, SARS-COV-2, διάγνωση, μοριακή, ορολογική

Εργαστηριακή διάγνωση

Η εργαστηριακή διάγνωση της λοίμωξης από SARS-COV-2 αποτέλεσε πρόκληση από την αρχή της πανδημίας καθώς οι περισσότερες μέθοδοι που είχαν κυκλοφορήσει δεν ήταν επαρκώς αξιολογημένες. Η ακριβής εργαστηριακή διάγνωση είναι σημαντική τόσο για την αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση του ασθενούς όσο και για τον περιορισμό διασποράς της λοίμωξης στην κοινότητα και στον νοσοκομειακό χώρο.[1] Επιπλέον, η διάγνωση ασυμπτωματικών φορέων μπορεί να συμβάλει στην ιχνηλάτηση κρουσμάτων και εφαρμογή μέτρων δημόσιας υγείας για μείωση της μετάδοσης.

Κατά τη διάρκεια της εξέλιξης της πανδημίας, οι εργαστηριακές μέθοδοι αξιολογήθηκαν επαρκέστερα, αλλά ακόμη και σήμερα υπάρχουν αρκετές λεπτομέρειες που αφορούν τη μοριακή ταυτοποίηση και ανοσολογική απάντηση στη λοίμωξη COVID-19 που δεν έχουν διευκρινισθεί και υπόκεινται σε διαρκή αναθεώρηση.[2] Επιπλέον, οι μέθοδοι διάγνωσης του SARS-COV-2 θα πρέπει να διαχωρίζουν διαγνωστικά τα αποτελέσματα από άλλους κορωνοϊούς που

Υπεύθυνος επικοινωνίας
Αθανάσιος Μίχος, Αναπληρωτής Καθηγητής Παιδιατρικής-Λοιμωξιολογίας ΕΚΠΑ
E-mail: amichos@med.uoa.gr



Εικόνα 1. *Επιλογή κατάλληλης διαγνωστικής δοκιμασίας ανάλογα με το χρόνο μετά την έκθεση στον SARS-COV-2 (από Sethuramanetal Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. JAMA 2020).*

είναι ενδημικοί στην κοινότητα [4 κορωνοϊοί που προκαλούν κοινό κρυολόγημα ή έχουν προκαλέσει παλιότερες επιδημίες (MERS, SARS)].

Είδη εργαστηριακών μεθόδων για τη διάγνωση SARS-COV-2:

1. Μοριακές μέθοδοι ανίχνευσης RNASARS-COV-2

Οι μοριακές μέθοδοι ανίχνευσης γενετικού υλικού αποτελούν τη μέθοδο επιλογής για διάγνωση οξείας νόσου ή ιχνηλάτηση επαφών ή ασυμπτωματικών φορέων του ιού SARS-COV-2. Οι μοριακές μέθοδοι στοχεύουν περιοχές του γονιδιώματος που είναι ειδικές για τον κορωνοϊό SARS-COV-2. Το CDC (Center for Diseases Control, USA) συνιστά μέθοδο που ανιχνεύει περιοχές στο viral nucleocapsid N1, N2 και στο γονίδιο human RNase *P*. Η μέθοδος του WHO στοχεύει γονιδιακές περιοχές της CoV-2 RNA-dependent RNA polymerase (RdRP) και στο envelope (E).[2,3]

Οι μέθοδοι αυτές εφαρμόζονται σε δείγματα από το ρινοφάρυγγα, που είναι το δείγμα εκλογής, το στοματοφάρυγγα ή ακόμη και το σάλιο. Ο χρόνος που παραμένει ανιχνεύσιμος ο ιός σε δείγματα από το αναπνευστικό ποικίλλει από 14 έως 40 μέρες, ενώ έχουν αναφερθεί και περιπτώσεις ανίχνευσης που ξεπερνούν τις 6 εβδομάδες **(Εικόνα 1)**.[4] Ανίχνευση του ιού μπορεί να γίνει και σε δείγμα από κόπρανα και πιθανώς η ανίχνευση μπορεί να συνεχίζεται ακόμη και όταν αρνητικοποιείται το δείγμα από το αναπνευστικό σύστημα. Σε μελέτες που ερευνούν την πιθανότητα ανίχνευσης του ιού σε διαφορετικά βιολογικά υγρά από ασθενείς με COVID-19 έχει φανεί ότι μπορεί να ανιχνευθεί σε: βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα (BAL) 93%, βιοψία από βρογχοσκόπηση 46%, πτύελα 72%, ρινικό έκκριμα 63%, φαρυγγικό επίχρισμα 32%, κόπρανα 29%, αίμα 1%, ούρα 0%.[5]

Ανίχνευση γενετικού υλικού με μοριακή μέθοδο δεν σημαίνει ότι ο ιός είναι ακόμη λοιμογόνος και δεν έχει προσδιοριστεί το χρονικό όριο που συνεχίζει η ανίχνευση γενετικού υλικού παρά την απώλεια της λοιμογονικότητας.[6,7]

Ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα από μοριακές τεχνικές μπορεί να οφείλονται σε πολύ πρώιμη λήψη του δείγματος μετά την έκθεση στον ιό, σε κακές τεχνικές λήψης του δείγματος, ανεπαρκή ποσότητα υλικού, λάθος υλικό στυλεού ή υγρού αποθήκευσης ή σφάλματα κατά την αποθήκευση ή τη μεταφορά του δείγματος στο εργαστήριο.[8-10] Ψευδώς θετικά μπορεί να εμφανισθούν λόγω επιμόλυνσης δειγμάτων ή πλημμελών εργαστηριακών διαδικασιών.[11] Σε περίπτωση που υπάρχει σοβαρή κλινική και επιδημιολογική υποψία λοίμωξης συνιστάται σε περίπτωση αρνητικού μοριακού αποτελέσματος επανεξέταση με νέο δείγμα.[8]

Έχουν κυκλοφορήσει και μοριακές πλατφόρμες που επιτρέπουν ταυτόχρονη διάγνωση πολλών παθογόνων βακτηρίων ή ιών του αναπνευστικού και έχουν εντάξει και τον ιό SARS-COV-2 (Cepheid's Xpert Xpress SARS-CoV-2 test, Filma Array Respiratory panel).[6,12]Αυτό είναι πολύ σημαντικό ειδικά σε περιόδους γρίπης, καθώς τα κλινικά συμπτώματα δεν βοηθούν στη διαφορική διάγνωση. Πάντως, υπάρχουν μελέτες που δείχνουν ότι ο SARS-COV-2 μπορεί να κάνει συνλοίμωξη και με άλλους αναπνευστικούς ιούς.

2. Ανοσολογικές μέθοδοι ανίχνευσης αντισωμάτων για SARS-COV-2

Οι μέθοδοι αυτές ανιχνεύουν IgG και IgM αντισώματα έναντι του ιού. Υπάρχουν ταχείες μέθοδοι ανοσοχρωματογραφίας ή μέθοδοι Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) που είναι πιο ακριβείς αλλά απαιτούν ειδικό εξοπλισμό.[13] Έχει δειχθεί ότι το σύνολο των ασθενών που θα νοσήσουν από COVID-19 θα παρουσιάσουν αντισώματα IgG για τον ιό μετά τις 21 μέρες, εάν χρησιμοποιηθεί για την ανίχνευση ευαίσθητη μέθοδος **(Εικόνα 2)**.[14]

Το είδος και η διάρκεια της ανοσολογικής απάντησης στη λοίμωξη COVID-19 βρίσκεται ακόμη υπό διερεύνηση καθώς δεν έχουν απαντηθεί ερωτήματα που αφορούν την κινητική των αντισωμάτων, τη διάρκεια παραμονής τους και το εάν είναι προστατευτικά σε επανέκθεση στον ιό.[14,15] Επίσης, δεν έχει μελετηθεί επαρκώς η ανοσολογική απάντηση σε άτομα που περνούν τη λοίμωξη ασυμπτωματικά ή υποκλινικά. Ειδικά οι ταχείες μέθοδοι ανοσοχρωματογραφίας παρότι είναι εύκολες στη χρήση μπορεί να δίνουν ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα, καθώς η ευαισθησία τους στην ανίχνευση αντισωμάτων είναι χαμηλότερη από μεθόδους ELISA.[16] Επιπλέον, μπορεί να δίνουν και ψευδώς θετικά με αποτέλεσμα παραπλανητικό αίσθημα ασφάλειας για τους εξεταζόμενους.[17]

Η θετική προγνωστική αξία μίας μεθόδου ανίχνευσης αντισωμάτων SARS-COV-2 εξαρτάται εκτός από την ευαισθησία και την ειδικότητα της μεθόδου και από την επίπτωση της λοίμωξης COVID-19. Σε περιοχές όπως η Ελλάδα με χαμηλή επίπτωση νόσου ακόμη και με πολύ καλά τεστ (ευαισθησία και ειδικότητα 98%), η θετική προγνωστική αξία είναι πολύ χαμηλή **(Εικόνα 3)**.[18]

Προς το παρόν ανοσολογικές μέθοδοι δεν συνιστώνται στην καθημερινή κλινική πράξη παρά μόνο για χρήση σε οροεπιδημιολογικές μελέτες που μπορεί να βοηθήσουν στη μελέτη της επίπτωσης της λοίμωξης στον γενικό πληθυσμό καθώς και συμπληρωματικά σε μοριακές μεθόδους όταν υπάρχουν αντικρουόμενα ή αμφίβολα αποτελέσματα.

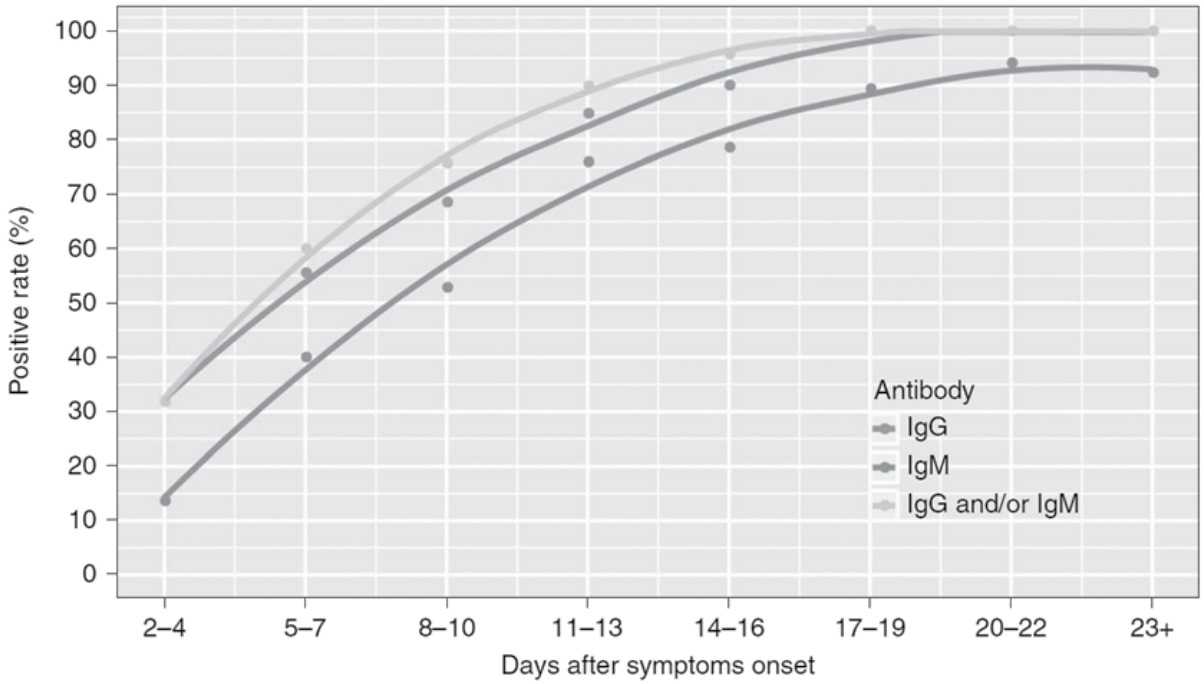
3. Ανίχνευση αντιγόνων του ιού

Τα τεστ αντιγόνων ανιχνεύουν τις πρωτεΐνες nucleocapsid (N) ή spike (S) του SARS-CoV-2

με ανοσοχρωματογραφία ή ELISA.[3] Παρότι είναι ταχείες μέθοδοι, έχουν χαμηλή ευαισθησία (50-70%) και δεν συνιστώνται για διάγνωση της λοίμωξης, καθώς το αρνητικό αποτέλεσμα θέλει επιβεβαίωση και με μοριακή μέθοδο.

4. Καλλιέργεια του ιού SARS-COV-2

Η καλλιέργεια του ιού SARS-COV-2 σε εργαστήρια ιολογίας (συνήθως σε κύτταρα VERO) είναι σημαντική για επιβεβαίωση λοιμογονικότητας του ιού, μελέτη θεραπειών και εμβολίων.[7] Αυτό όμως μπορεί να γίνει μόνο σε εργαστήρια αναφοράς με εγκαταστάσεις αυξημένης βιοασφάλειας, απαιτεί αρκετό χρόνο και συνεπάγεται αυξημένο χρηματικό κόστος.[6]



Εικόνα 2. *Ανοσολογική απάντηση μετά από λοίμωξη με SARS-COV-2 (n=285) (από Longetal, Nature Medicine26, 845–848 (2020). Η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε για την ανίχνευση των αντισωμάτων ήταν magnetic chemiluminescence enzyme immune assay (MCLIA). Μετά τις 21 μέρες σε 100% των ασθενών ανιχνεύθηκε IgG αντίσωμα έναντι του SARS-COV-2.*

		Prevalence				
Specificity	Sensitivity	1%	3%	5%	10%	15%
98%	98%	33%	60%	72%	84%	90%
98%	99%	33%	60%	72%	85%	90%
98%	100%	34%	61%	74%	85%	90%
99%	98%	50%	75%	84%	92%	95%
99%	99%	50%	75%	84%	92%	95%
99%	100%	50%	76%	84%	92%	95%
100%	98%	100%	100%	100%	100%	100%
100%	99%	100%	100%	100%	100%	100%
100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%

Low PPV
Moderate PPV
High PPV

Εικόνα 3. *Θετική προγνωστική αξία μεθόδου ανίχνευσης αντισωμάτων SARS-COV-2 ανάλογα με την ευαισθησία και την ειδικότητα της μεθόδου για περιοχές με χαμηλή, μέτρια ή υψηλή επίπτωση COVID-19 (από Mathuretal, AmJClinPathol 2020;154:1-3. Σε περιοχές όπως η Ελλάδα με χαμηλή επίπτωση νόσου ακόμη και με πολύ καλά τεστ (ευαισθησία και ειδικότητα 98%), η θετική προγνωστική αξία είναι πολύ χαμηλή.*

5. Μελέτη του γονιδιώματος του SARS-COV-2

Η μελέτη ολόκληρου του γονιδιώματος του SARS-COV-2 σε εργαστήρια που διαθέτουν εξοπλισμό για «next generation sequencing» μπορεί να γίνει σε διάστημα ωρών. Αυτό μπορεί να δώσει πολύ σημαντικές πληροφορίες σχετικά με τη φυλογενετική προέλευση

των ιών που κυκλοφορούν, τη γενετική σταθερότητα και τις μεταλλάξεις που προκύπτουν με την πάροδο του χρόνου. Αυτά τα δεδομένα μπορούν να χρησιμεύσουν για την ιχνηλάτηση επαφών κρουσμάτων καθώς και τη δημιουργία εμβολίων.[19] Οι πληροφορίες για τη σταθερότητα του γονιδιώματος του SARS-COV-2 σε βάθος χρόνου αλλά και σε διαφορετικές γεωγραφικές περιοχές θα δώσει δυνατότητα για παρασκευή εμβολίων που θα μπορούν να δίνουν προστασία για αρκετά χρόνια.[19] Σε περίπτωση όμως σημαντικών διαφοροποιήσεων του γονιδιώματος, πιθανώς θα χρειάζεται τροποποίηση των εμβολίων σε ετήσια βάση όπως γίνεται με τα εμβόλια της γρίπης.

Επειδή υπάρχουν αρκετές αβεβαιότητες σχετικά με τον τρόπο και το χρόνο διάγνωσης και επιπλέον οι εξετάσεις για SARS-COV-2 έχουν σημαντικό κόστος, θα πρέπει ο κλινικός ιατρός να ζητάει εργαστηριακό έλεγχο για COVID-19 μόνο όταν θα υπάρχει όφελος για τον ασθενή, το νοσοκομείο ή τις αρχές Δημόσιας Υγείας. Επιπλέον, επειδή οι περισσότερες μελέτες που είναι δημοσιευμένες αφορούν ενήλικες ανοσοεπαρκείς ασθενείς χρειάζονται περισσότερα στοιχεία για την τεκμηριωμένη χρήση διαγνωστικών μεθόδων για SARS-COV-2 σε παιδιατρικούς ασθενείς. ■

ABSTRACT

Laboratory diagnosis of COVID-19 infection

A. Michos
A' Department of Pediatrics National and Kapodistrian University of Athens

Accurate laboratory diagnosis of SARS-COV-2 is important for the optimal management of patients and for decreasing the possibility of transmission in community or in the hospital settings. Diagnosis of asymptomatic carriers can also contribute to the implementation of public health measures to reduce the transmission of COVID-19 infection. Molecular methods for detection of SARS-COV-2 genes are the gold standard for diagnosis. However, they cannot distinguish between alive or dead virus. Serological methods for the detection of IgG and IgM antibodies are useful for seroepidemiological studies and can be used supplementary to molecular assays in cases of discrepant results. Further investigation regarding immunological responses, kinetic of antibodies and duration of protection are required.

KEY WORDS: COVID-19, SARS-COV-2, diagnosis, molecular serological, serological diagnosis

REFERENCES

1. Mathuria JP, Yadav R, Rajkumar. Laboratory diagnosis of SARS-CoV-2 - A review of current methods. J Infect Public Health 2020;S1876-0341(20)30499-8.
2. Venter M, Richter K. Towards effective diagnostic assays for COVID-19: a review. J Clin Pathol 2020;73:370-7.
3. Weissleder R, Lee H, Ko J, Pittet MJ. COVID-19 diagnostics in context. Sci Transl Med 2020;12.
4. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. JAMA 2020.
5. Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. JAMA 2020.
6. Lai CC, Wang CY, Ko WC, Hsueh PR. In vitro diag-

REFERENCES

nostics of coronavirus disease 2019: Technologies and application. J Microbiol Immunol Infect 2020.
7. Bullard J, Dust K, Funk D, et al. Predicting infectious SARS-CoV-2 from diagnostic samples. Clin Infect Dis 2020.
8. Hanson KE, Caliendo AM, Arias CA, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Diagnosis of COVID-19. Clin Infect Dis 2020.
9. Kucirka LM, Lauer SA, Laeyendecker O, Boon D, Lessler J. Variation in False-Negative Rate of Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction-Based SARS-CoV-2 Tests by Time Since Exposure. Ann Intern Med 2020.
10. Xiao AT, Tong YX, Zhang S. False-negative of RT-PCR and prolonged nucleic acid conversion in COVID-19: Rather than recurrence. J Med Virol 2020.
11. Wernike K, Keller M, Conraths FJ, Mettenleiter TC, Groschup MH, Beer M. Pitfalls in SARS-CoV-2 PCR diagnostics. Transbound Emerg Dis 2020.
12. Chang FY, Chen HC, Chen PJ, et al. Immunologic aspects of characteristics, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19). J Biomed Sci 2020;27:72.
13. Cheng MP, Yansouni CP, Basta NE, Desjardins M, Kanjilal S, Paquette K, et al. Serodiagnostics for Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus-2: A Narrative Review. Ann Intern Med 2020.
14. Long QX, Liu BZ, Deng HJ, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. Nat Med 2020;26:845-8.
15. Mustafa Z, Ghaffari M. What Do We Need to Know to Improve Diagnostic Testing Methods for the 2019 Novel Coronavirus? Cureus 2020;12:e8263.
16. Theel ES, Harring J, Hilgart H, Granger D. Performance Characteristics of Four High-Throughput Immunoassays for Detection of IgG Antibodies against SARS-CoV-2. J Clin Microbiol 2020.
17. Ricco M, Ferraro P, Gualerzi G, et al. Point-of-Care Diagnostic Tests for Detecting SARS-CoV-2 Antibodies: A Systematic Review and Meta-Analysis of Real-World Data. J Clin Med 2020;9.
18. Mathur G, Mathur S. Antibody Testing for COVID-19. Am J Clin Pathol 2020;154:1-3.
19. Mboowa G. Current and emerging diagnostic tests available for the novel COVID-19 global pandemic. AAS Open Res 2020;3:8.

Δελτίο
Α΄ Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθήνων
ΤΟΜΟΣ 70, ΤΕΥΧΟΣ 3, 2020 • 53η ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ

Ανοσιακή απάντηση στον ιό SARS-Cov2 και ανάπτυξη εμβολίων

Β. Σπούλου
Α' Παιδιατρική Κλινική Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Από τον Δεκέμβριο του 2019 που έκανε την εμφάνισή της, η νέα πανδημία από τον κορωνοϊό SARS-CoV-2 ξεκίνησαν και οι εντατικές προσπάθειες για την ανάπτυξη εμβολίου με βάση την εμπειρία από τα προηγούμενα πανδημικά στελέχη κορωνοϊών SARS και MERS. Τα περισσότερα εμβόλια που αναπτύχθηκαν περιέχουν ως αντιγόνο τη γλυκοπρωτεΐνη επιφανείας S ολόκληρη ή το τμήμα της που συνδέεται με τον υποδοχέα ACE2, μέσω του οποίου γίνεται η είσοδος του ιού στα κύτταρα του αναπνευστικού επιθηλίου. Ως πλατφόρμες χορήγησης του αντιγόνου χρησιμοποιούνται ιικοί φορείς και νουκλεϊκά οξέα. Παρά τα πρώτα ενθαρρυντικά αποτελέσματα απαραίτητο είναι να αποδειχθούν η ασφάλεια και η διάρκεια της ανοσίας που παρέχουν τα νέα εμβόλια.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: SARS-CoV-2, εμβόλια, mRNA, DNA, ιικοί φορείς, ανοσιακή απάντηση, εξουδετερωτικά αντισώματα

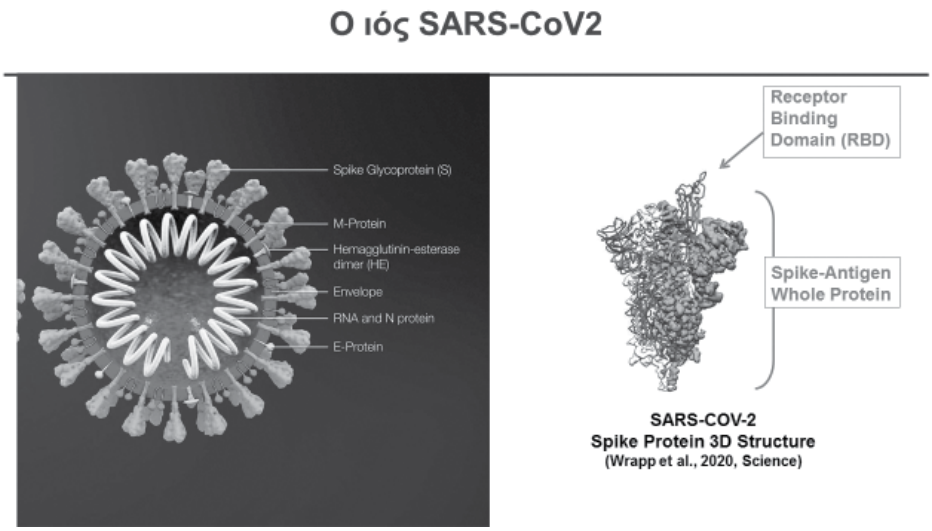
Από τον Δεκέμβριο του 2019 που ο νέος κορωνοϊός SARS-CoV-2 έκανε την εμφάνισή του στην Κίνα, η εξάπλωσή του ήταν ραγδαία, προκαλώντας πανδημία σε διάστημα 2 μηνών με επιπτώσεις σε όλους τους τομείς της καθημερινότητας. Στις πρωτόγνωρες αυτές συνθήκες η παγκόσμια επιστημονική κοινότητα συνεργάσθηκε με πρωτοφανή για τα μέχρι σήμερα δεδομένα αποτελεσματικότητα για την αντιμετώπιση της νόσου τόσο σε κλινικό επίπεδο όσο και σε επίπεδο βασικής έρευνας για την αποκάλυψη του αιτίου της πανδημίας, της παθοφυσιολογίας της λοίμωξης COVID19 , της ταχείας ανάπτυξης αξιόπιστων διαγνωστικών μεθόδων και, τέλος, την ανάπτυξη ασφαλών και αποτελεσματικών εμβολίων για τον έλεγχο της επιδημίας.

Είναι γνωστό ότι ένα αποτελεσματικό εμβόλιο έναντι του SARS-CoV-2 θα πρέπει να μιμείται την προστατευτική ανοσολογική απάντηση στη φυσική λοίμωξη από τον ιό. Για το σκοπό αυτό απαιτείται η γνώση των αντιγονικών περιοχών με τις οποίες ο ιός αναγνωρίζεται από το ανοσοποιητικό σύστημα και προκαλεί την παραγωγή εξουδετερωτικών αντισωμάτων. Προηγούμενη εμπειρία με την προσπάθεια δημιουργίας εμβολίων έναντι των κορωνοιών SARS-CoV- και MERS-CoV συνέβαλε σημαντικά στην επιτάχυνση των προσπαθειών αυτών.[1]

Ο ιός SARS-CoV-2

Ο SARS-CoV-2 είναι RNA ιός με πολλαπλές δομικές πρω-

Υπεύθυνος επικοινωνίας
Βάνα Σπούλου, MD, MPhil, PhD, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής Λοιμωξιολογίας
E-mail: vspoulou@med.uoa.gr



Σχήμα 1. *Ο ιός SARS-CoV2.*

τεΐνες στο περίβλημά του με κυριότερες την S (spike), E (Envelop), M (Membrane) και N (Nucleocapsid). Η πρωτεΐνη S έχει δύο λειτουργικές υπομονάδες (S1, S2) που μεσολαβούν στην προσκόλληση του ιού στα κύτταρα στόχους και ακολούθως στη σύντηξη της ιικής με την κυτταρική μεμβράνη (**Σχήμα 1**). Συγκεκριμένα οι ακίδες (S) του SARS-CoV-2 προσκολλώνται στον υποδοχέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης 2 (ACE2) που βρίσκεται στο αναπνευστικό επιθήλιο του ανθρώπου μέσω της περιοχής δέσμευσης υποδοχέα (RBD), επιτρέποντας τη σύντηξη των δύο μεμβρανών και την είσοδο του ιού στα κύτταρα του αναπνευστικού επιθηλίου. Η N-πρωτεΐνη είναι μία δομική πρωτεΐνη που συνδέεται με το γονιδίωμα RNA, δημιουργώντας ένα καψίδιο γύρω από το εγκλεισμένο νουκλεϊκό οξύ. Η πρωτεΐνη M είναι η βασική δομική πρωτεΐνη που ορίζει το σχήμα του ιικού περιβλήματος. Το αντιγόνο E εμπλέκεται στην επανασύνθεση των πρωτεϊνών του ιού στο κυτταρόπλασμα του ξενιστή και την απελευθέρωση νέων ιικών σωματιδίων.

Ανοσιακή απάντηση στον SARS-CoV-2

Η προστατευτική ανοσιακή απάντηση στον SARS-CoV-2 περιλαμβάνει τη μη ειδική φυσική ανοσία με στόχο τη μείωση του ιικού φορτίου από τα ουδετερόφιλα, τα μακροφάγα και τα φυσικά κυτταροκτόνα κύτταρα και την επίκτητη ανοσία με την παραγωγή ειδικών-SARS-CoV-2-IgM και IgG αντισωμάτων από τα Β λεμφοκύτταρα καθώς και ειδικών κυτταροτοξικών Τ λεμφοκυττάρων (**Σχήμα 2**).

Εξουδετερωτικά αντισώματα

Η κινητική του προφίλ αντισωμάτων των ασθενών με COVID-19 έδειξε ότι τόσο τα επίπεδα του h-SARS-CoV-2-IgM όσο και του IgG αυξάνονται σταδιακά, με την IgM να ανιχνεύεται μόλις 3 ημέρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων, και φτάνουν στη μέγιστη συγκέντρωση δύο με τρεις εβδομάδες αργότερα. Τα αντισώματα IgG ειδικά για SARS-CoV-2 ανιχνεύονται ήδη 4 ημέρες μετά την έναρξη της νόσου και φτάνουν στο μέγιστο της συγκέντρωσης μετά τις 17 ημέρες μετά την έναρξη της νόσου. Παρ' όλα αυτά όμως δεν είναι γνωστές η κατώτατη προστατευτική συγκέντρωση αντισωμάτων και η διάρκεια της ανοσίας. Με βάση τις γνώσεις από λοιμώξεις από άλλους κορωνοϊούς, αναμένεται ότι για τον SARS-CoV-2-θα είναι 2-3 χρόνια.

Ο προστατευτικός ρόλος των IgM και κυρίως των IgG αντισωμάτων στον έλεγχο της λοίμωξης αποδεικνύεται από μελέτες που δείχνουν την εξουδετερωτική τους ικανότητα in vitro, ενώ η μειωμένη παραγωγή τους σχετίζονται με σοβαρή έκβαση της νόσου.[2] Συγκεκριμένα η παραγωγή εξουδετερωτικών αντισωμάτων

(NAbs) κατά της γλυκοπρωτεΐνης S εμποδίζει την προσκόλλησή της στον κυτταρικό υποδοχέα ACE2 εμποδίζοντας έτσι τη μόλυνση των κυττάρων του αναπνευστικού επιθηλίου. Επομένως, τα NAbs διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην προστασία για τη νόσο COVID19. Τα εξουδετερωτικά αντισώματα είναι τα μόνα αντισώματα κατά του SARS-Cov-2 που παρέχουν ανοσία, ενώ χρησιμοποιούνται επίσης ως εναλλακτική θεραπεία σε σοβαρές περιπτώσεις COVID-19.

Για το λόγο αυτόν η πρωτεΐνη S, ολόκληρη ή τμήματα αυτής, αποτελεί το βασικό αντιγόνο που ενσωματώνεται σε διάφορες μορφές σε όλες τις πλατφόρμες εμβολίων που βρίσκονται υπό κλινική δοκιμή.[3] Η συμμετοχή της κυτταρικής ανοσίας στον έλεγχο της λοίμωξης από SARS-CoV είναι επίσης σημαντική για τον έλεγχο της λοίμωξης με τις κυτταροκίνες που σχετίζονται, με τον Th1 τύπο ανοσολογικής απάντησης να αποτελούν το πιο σημαντικό ίσως μονοπάτι της προστατευτικής ανοσολογικής απάντησης στον SARS-Cov2. Αντίθετα, οι ανοσιακές απαντήσεις που προκαλούνται μέσω των CD8 + Τ κυττάρων, αν και σημαντικές επειδή καταστρέφουν τα μολυσμένα κύτταρα, πρέπει να είναι ελεγχόμενες ώστε να μην προκαλέσουν σοβαρή παθολογία του πνευμονικού παρεγχύματος.[4]

Εμβόλια έναντι SARS-CoV-2

Η πρωτοφανής ταχύτητα με την οποία αναπτύχθηκαν τα πρώτα εμβόλια για τον νέο κορωνοϊό βασίστηκε στην προϋπάρχουσα έρευνα για την ανάπτυξη εμβολίων έναντι των παλαιοτέρων κορωνοϊών SARS-CoV και MERS-CoV, η οποία όμως δεν συνεχίστηκε λόγω του επιτυχούς ελέγχου των αντιστοίχων πανδημιών.[5] Με τις προϋπάρχουσες αυτές γνώσεις αρκετές ερευνητικές ομάδες μπόρεσαν να ξεκινήσουν την ανάπτυξη εμβολίων έναντι SAR-CoV-2 μέσα σε λίγες μόνο εβδομάδες μετά το ξέσπασμα της επιδημίας. Σήμερα πάνω από 140 κλινικές μελέτες βρίσκονται σε εξέλιξη χρησιμοποιώντας διάφορα αντιγόνα του SARS-Cov2 και διαφορετικές πλατφόρμες αντιγονοπαρουσίασης.[6]

Είδη αντιγόνων

Αδρανοποιημένος ιός. Ο SARS-Cov2 αδρανοποιείται με φορμαλδεΰδη ή ακτινοβολία.

Οι μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν ότι προκαλεί την παραγωγή εξουδετερωτικών αντισωμάτων και προστατεύει τα πειραματόζωα.[7] Υπάρχουν προβληματισμοί για την πιθανότητα ανάπτυξης υπερευαισθησίας με εκτροπή της ανοσολογικής απάντησης σε μονοπάτι Th2 που σχετίζεται με επιδείνωση της κλινικής συμπτωματολογίας σε επόμενη επαφή με τον ιό.

Ζων εξασθενισμένος ιός. Μετά από διαδοχικές ανακαλλιέργειες επιτυγχάνεται απώλεια της λοιμογόνου δύναμης του ιού αλλά διατηρείται η ικανότητά του να προκαλεί προστατευτική ανοσιακή απάντηση αντίστοιχη της φυσικής λοίμωξης. Μειονεκτήματα των συγκεκριμένων εμβολίων είναι ότι δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε ανοσοκατασταλμένα άτομα και δεν μπορούν να καλύψουν τις ανάγκες μιας πανδημίας λόγω του μεγάλου χρόνου που απαιτείται για την παραγωγή τους.

Ανασυνδυασμένα τμήματα πρωτεϊνών και ιόμορφα (Virus-Like) σωματίδια (VLPs).

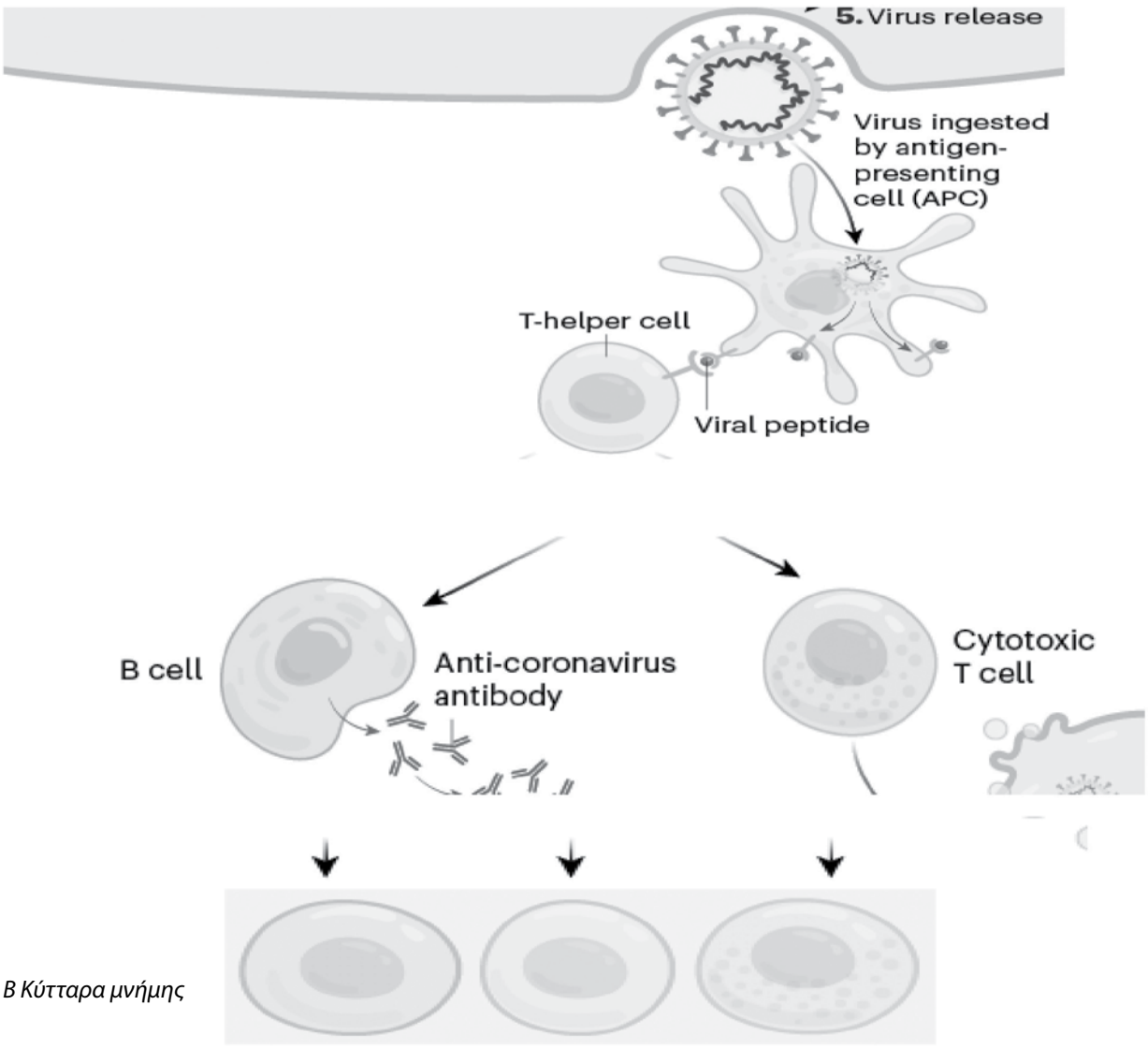
Για τα ανασυνδυασμένα εμβόλια χρησιμοποιείται η γλυκοπρωτεΐνη S που παράγεται ως ανασυνδυασμένο πεπτίδιο και χορηγείται με ανοσοενισχυτικό για την ενίσχυση της αντιγονικότητάς της. Για την παρασκευή των VLPs χρησιμοποιείται ο ίδιος ο ιός χωρίς τον πυρήνα του, αλλά με διατήρηση της στερεοδομής του περιβλήματός του ώστε να επιτυγχάνεται η καλύτερη αντιγονοπαρουσίαση των πρωτεϊνών επιφανείας.

Ιικοί φορείς με γονίδια πρωτεϊνών

Τα εμβόλια στα οποία χρησιμοποιούνται ιοί με ενσωματωμένο γενετικό υλικό του SARS-CoV-2 βρίσκονται σε προχωρημένα στάδια κλινικών μελετών φάσης ΙΙ σε ανθρώπους, λόγω της προϋπάρχουσας εμπειρίας στην προσπάθεια ανάπτυξης εμβολίων έναντι HIV.

Στα συγκεκριμένα εμβόλια το γονίδιο της πρωτεΐνης S ενσωματώνεται σε ιούς που γίνονται αντιληπτοί από τα δενδριτικά κύτταρα. Το γονίδιο της S εκφράζεται στα δενδριτικά κύτταρα και παρουσιάζεται στα CD4 Τ λεμφοκύτταρα προκειμένου να ξεκινήσει η επίκτητη ανοσολογική απάντηση (**Σχήμα 3**).

Ως ιικός φορέας για τον νέο κορωνοϊό χρησιμοποιείται ο αδενοϊός του χιμπατζή λόγω της έλλειψης αντισωμάτων στον συγκεκριμένο ιό από τον άνθρωπο. Το γονιδίωμα του ιού αυτού τροποποιείται ώστε να μην είναι παθογόνος στον άνθρωπο, ενώ εισάγεται το γονίδιο της πρωτεΐνης S που εκφράζεται στα κύτταρα του εμβολιαζόμενου και προκαλεί την παραγωγή αντι-



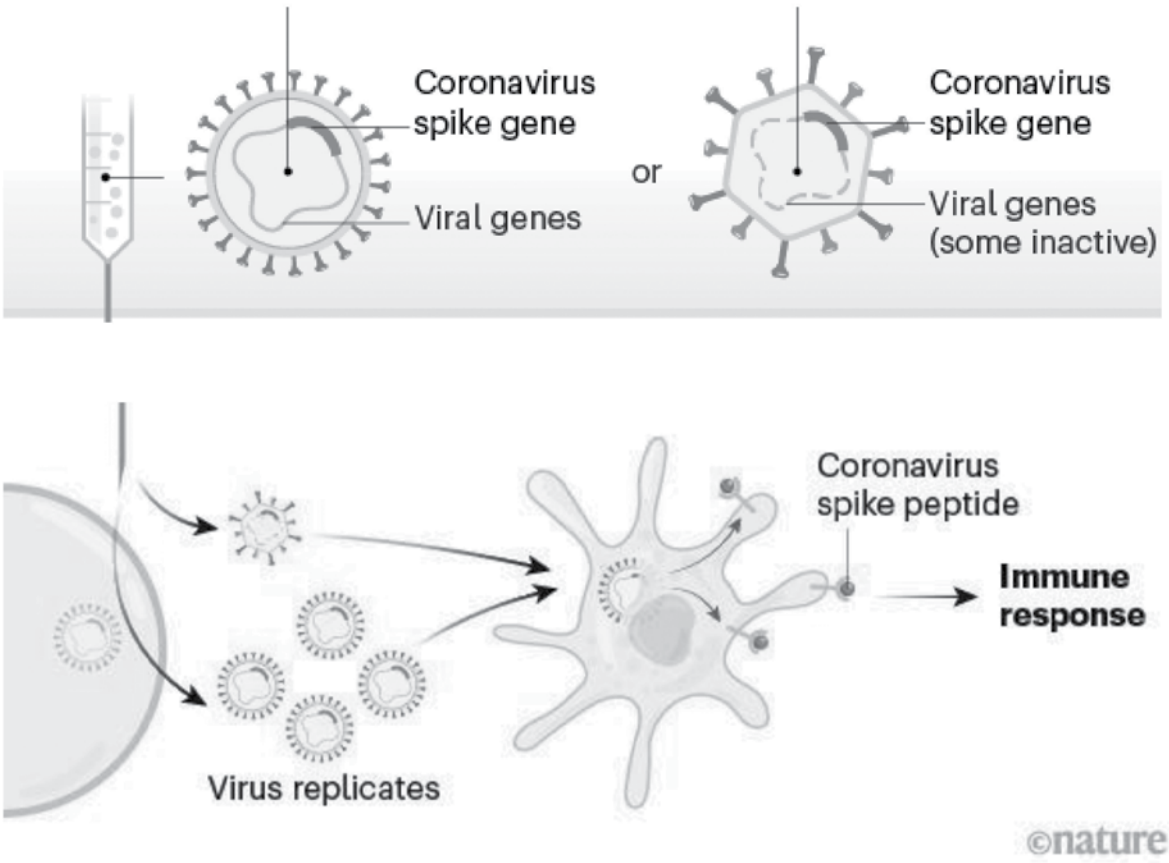
Τροποποιημένο από https://www.nature.com/articles/d41586-020-01221-y
Σχήμα 2. *Ανοσιακή απάντηση στον ιό SARS-CoV2.*

σωμάτων. Οι κλινικές μελέτες του ChAdOx1-nCov19 εμβολίου έχουν ήδη ξεκινήσει σε ανθρώπους και αναμένονται τα πρώτα αποτελέσματα ασφάλειας και αντιγονικότητας.[8]

Εμβόλια DNA/mRNA

Τα **DNA εμβόλι**α αποτελούνται από πλασμίδια που περιέχουν το γονίδιο της S γλυκοπρωτεΐνης το οποίο εκφράζεται κατά την ενσωμάτωση του πλασμιδίου στον πυρήνα του κυττάρου του εμβολιαζόμενου. Πλεονεκτήματα των εμβολίων αυτών είναι ότι είναι σχετικά εύκολα στην παρασκευή και μπορούν να υποστούν εύκολα τροποποίηση με την εισαγωγή νέων γονιδίων ενώ τα αντιγόνα κατά την κράση τους διατηρούν τη φυσική τους στερεοδιαμόρφωση.

Το εμβόλιο DNA κατά του ιού Ζίκα ήταν το πρώτο



Τροποποιημένο από https://www.nature.com/articles/d41586-020-01221-y

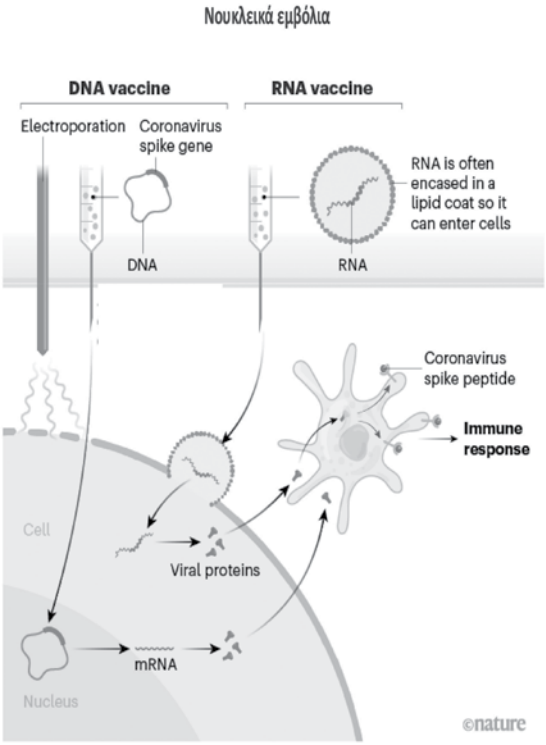
Σχήμα 3. *Ιικοί φορείς με ενσωματωμένο το γονίδιο της πρωτεΐνης S (spike glycoprotein.)*

που εισήλθε σε κλινική δοκιμή σε διάστημα μικρότερο από 1 έτος από την εμφάνιση της επιδημίας. Παρ' όλα αυτά είχε περιορισμένη κλινική επιτυχία λόγω της μη αποτελεσματικής μεθόδου εισόδου του εμβολίου στα κύτταρα αλλά και της ανεπαρκούς έκφρασης του γονιδίου στο κύτταρο του ξενιστή (**Σχήμα 4**).

Εξέλιξη στα νουκλεϊκά εμβόλια αποτελούν τα εμβόλια mRNA, τα οποία περιέχουν τμήματα RNA που κωδικοποιούν το εκάστοτε αντιγόνο, καθώς και περιοχές που βοηθούν στη μετάφραση σε πρωτεΐνη και εξασφαλίζουν την ενδοκυττάρια σταθερότητα, ενώ περιβάλλεται από ένα μη ιικό όχημα απελευθέρωσης που συνήθως είναι νανοσωματίδιο λιπιδίων. Πλεονεκτήματα των εμβολίων mRNA σε σχέση με τα εμβόλια DNA είναι ότι δεν ενσωματώνονται στο γενετικό υλικό του ανθρώπου και θεωρούνται περισσότερο ασφαλή.

Η τεχνολογία mRNA έχει χρησιμοποιηθεί για τη δημιουργία εμβολίων έναντι της γρίπης Α και του ιού HIV ενώ χρησιμοποιήθηκε πρόσφατα και για τη δημιουργία εμβολίου έναντι του ιού Zika, όπου αποδείχθηκε ότι παράγει με επιτυχία εξουδετερωτικά αντισώματα έναντι του Zika.[9]

Τα mRNA εμβόλια έναντι SARS-Cov2 περιέχουν την περιοχή πρόσδεσης (RBD) της γλυκοπρωτεΐνης S στον υποδοχέα ACE2 των κυττάρων του αναπνευστικού επιθηλίου που περιβάλλεται από LPN. Το πειραματικό αυτό εμβόλιο βρίσκεται σε κλινικές δοκιμές φάσης ΙΙ που βρίσκεται σε εξέλιξη στη Γερμανία με ενθαρρυντικά αποτελέσματα σχετικά με την ασφάλεια και την αντιγονικότητα.



Τροποποιημένο από https://www.nature.com/articles/d41586-020-01221-y

Σχήμα 4. *Νουκλεϊκά εμβόλια με ενσωματωμένο το γονίδιο της πρωτεΐνης S του SARS-CoV-2*

Το τμήμα πρόσδεσης RDB της πρωτεΐνης S1 μπορεί να θεωρηθεί ως καλό αντιγόνο εμβολίου επειδή θα μπορούσε να προκαλέσει εξουδετερωτικά αντισώματα που εμποδίζουν την προσκόλληση και τη μόλυνση των κυττάρων-ξενιστών.

Τεχνολογίες πλατφόρμας

Η ταχύτητα ανάπτυξης των πρώτων εμβολίων έναντι του SARS-CoV-2 ήταν πραγματικά εντυπωσιακή. Σε λιγότερο από 2 μήνες από την έναρξη της επιδημίας βρίσκονται σε κλινικές μελέτες περισσότερα από 35 σκευάσματα. Το πρωτοφανές αυτό επίτευγμα έγινε δυνατό λόγω της δυνατότητας να αξιοποιηθούν προϋπάρχουσες πλατφόρμες χορήγησης αντιγόνων.

Απαιτήθηκαν διεθνής συνεργασία και μεταφορά τεχνολογίας προκειμένου να εντοπισθούν τα αντιγόνα στόχοι του νέου κορωνοϊού και να ενσωματωθούν στους κατάλληλους ιικούς φορείς ή νουκλεϊκά οξέα (DNA και m RNA) με επιβεβαιωμένο προφίλ ασφάλειας και αποτελεσματικής αντιγονοπαρουσίασης. Η εμπειρία που αποκτήθηκε από την προσπάθεια ανάπτυξης εμβολίου mRNA έναντι του ιού Zika βοήθησε σημαντικά στην ανάπτυξη αντιστοίχων εμβολίων για τον SARS-CoV-2.

Οι πλατφόρμες αυτές έχουν αναπτυχθεί με στόχο τη δυνατότητα ταχείας παραγωγής μεγάλης ποσότητας εμβολίων «on demand» ώστε να μπορούν να καλύψουν τις ανάγκες που προκύπτουν από μια πανδημία. Η ιδανική πλατφόρμα μπορεί να αναπτύξει ένα νέο πανδημικό εμβόλιο μέχρι τη φάση των κλινικών δοκιμών, σε λιγότερο από 16 εβδομάδες. Ταυτόχρονα θα πρέπει να είναι κατάλληλη για παραγωγή μεγάλης κλίμακας που να καλύπτει τις ανάγκες της παγκόσμιας κοινότητας. Μεταξύ αυτών που έχουν τη μεγαλύτερη δυνατότητα μαζικής παραγωγής είναι οι DNA και RNA πλατφόρμες. Τα εμβόλια RNA και DNA μπορούν να αναπαραχθούν γρήγορα επειδή δεν απαιτούν καλλιέργεια ή ζύμωση του ιού ενώ η εμπειρία των ρυθμιστικών αρχών από αντί-

στοιχες πλατφόρμες που χρησιμοποιούνται για την ανάπτυξη εξειδικευμένων ογκολογικών φαρμάκων θα συμβάλουν στην ταχεία αξιολόγηση του προφίλ ασφάλειας και αποτελεσματικότητας που είναι απαραίτητη προϋπόθεση για την έγκριση και κυκλοφορία των νέων σκευασμάτων.

Η ενημερωμένη λίστα με τους τύπους εμβολίων SARS-CoV-2 που αναπτύσσονται βρίσκεται αναρτημένη στην ιστοσελίδα του ΠΟΥ.[10]

Συμπεράσματα

Παρά τις εντυπωσιακές προσπάθειες για την ταχεία ανάπτυξη εμβολίου έναντι του νέου κορωνοϊού είναι πιθανόν να μην έχουμε το πολυαναμενόμενο εμβόλιο σύντομα.

Η ασφάλεια των νέων εμβολίων με τη χρήση τεχνολογίας που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως μέχρι σήμερα απαιτεί την προσεκτική αξιολόγησή τους ώστε να πληρούν τις απαιτούμενες προδιαγραφές ασφαλείας.

Η βελτιστοποίηση του αντιγόνου είναι επίσης κρίσιμη για τη διασφάλιση της βέλτιστης ανοσοαπόκρισης. Η επιλογή της πρωτεΐνης S του ιού ς που σχετίζεται με την παραγωγή εξουδετερωτικών αντισωμάτων συζητείται αν είναι η καλύτερη προσέγγιση ή θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο η περιοχή δέσμευσης του υποδοχέα ACE -2. Επιπλέον, αποτελέσματα από μελέτες σε πειραματόζωα με εμβόλια έναντι των κορωνοϊών SARS και MERS όπου παρατηρήθηκε επιδείνωση της πνευμονικής νόσου σε εμβολιαζόμενα άτομα μετά από φυσική λοίμωξη εγείρουν ανησυχία για την ασφάλεια των νέων εμβολίων έναντι του SARS-CoV-2.

Η δημιουργία επιτυχημένων εμβολίων απαιτεί τη γνώση των ανοσολογικών δεικτών προστασίας που δεν έχουν ακόμη τεκμηριωθεί για τον νέο κορωνοϊό, όπως προστατευτική συγκέντρωση αντισωμάτων, διάρκεια της ανοσίας κ.λπ. Ένα βασικό πρόβλημα για την ανάπτυξη εμβολίων έναντι του SARS-CoV-2 είναι το γεγονός ότι η σοβαρότητα της λοίμωξης δεν προέρχεται συχνά από την άμεση δράση του ιού στα κύτταρα του αναπνευστικού επιθηλίου, αλλά από την ανοσολογική απάντηση στον ιό. Η διερεύνηση της ανοσολογικής αλληλεπίδρασης του SARS-CoV-2 με πληθυσμούς αυξημένου κινδύνου για σοβαρή λοίμωξη είναι απαραίτητη προκειμένου να δημιουργηθούν εμβόλια που θα είναι ασφαλή και για υπερήλικες καθώς και άτομα με χρόνια νοσήματα. ■

ABSTRACT

Immune responses to SARS-CoV-2 and vaccine development

V. Spoulou
A' Department of Pediatrics National and Kapodistrian University of Athens

The current COVID-19 pandemic caused by the novel coronavirus (SARS-CoV-2) poses a threat to global health owing to its high rate of spread and severe forms of respiratory infection. Since SARS-CoV-2 hit China in December 2019, intensive efforts have been made to develop a vaccine based on the experience of the previous pandemic strains SARS and MERS. Strategies for vaccine development include complete vaccines against viruses, subunits, and nucleic acids. Most vaccines have been developed to contain the whole glycoprotein S antigen, or part of it that binds to the ACE2 receptor through which the virus enters the epithelial cells of respiratory epithelium. Antivirals and nucleic acid platforms are used as antigen delivery systems. Despite the initial encouraging results of the first human trials, it is necessary for the novel vaccines to prove their safety and effectiveness for a reasonable period of time.

KEY WORDS: SARS-CoV-2, vaccines, mRNA, DNA, viral vectors, immune response, neutralizing antibodies

REFERENCES

1. Mubarak, A., Alturaiki, W., Hemida, M. G. (2019). Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV): Infection, Immunological Response, and Vaccine Development, J Immunol Res. 2019:6491738.
2. Wu, F., Wang, A., Liu, M., Wang, Q., Chen, J., Xia, S et al. Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 recovered patient cohort and their implications. MedRxiv preprint 2020: doi:10.1101/2020.03.30.20047365.
3. Zheng, M., Song, L. (2020). Novel antibody epitopes dominate the antigenicity of spike glycoprotein in SARS-CoV-2 compared to SARS-CoV. Cell Mol Immunol. 2020: 17:536-538.
4. Fung S., Liu D.X. Human Coronavirus: Host-Pathogen Interaction. Annu Rev Microbiol: 2019;73:529-557.
5. Prompetchara, E., Ketloy, C., & Palaga, T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. Asian Pac J Allergy Immunol:2020;:38:1-9.
6. Lurie, N., Saville, M., Hatchett, R., Halton, J. Developing Covid-19 Vaccines at Pandemic Speed (2020).N Engl J Med: 2020;382:1969-1973.Gao, Q., Bao, L., Mao, H., Wang, L., Xu, K., Yang, M et al. Rapid development of an inactivated vaccine for SARS-CoV-2. Science 2020;eabc1932.
7. Gao, Q., Bao, L., Mao, H., Wang, L., Xu, K., Yang, M et al. Rapid development of an inactivated vaccine for SARS-CoV-2. Science :2020 May 6;eabc1932.
8. Eyal, N., Lipsitch, M., & Smith, P. G. Human Challenge Studies to Accelerate Coronavirus Vaccine Licensure. J Infect Dis: 2020;221: 1752-1756.
9. Richner, J. M., Himansu, S., Dowd, K. A., Butler, S., Salazar, V., Fox, J. M et al. (2017). Modified mRNA vaccines protect against Zika virus infection. Cell:2017;186: 1114-1125.
10. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines