

Περιεχόμενα

- Ο ΒΙΟΔΕΙΚΤΗΣ SUPAR ΩΣ
ΕΝΑ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟ
ΕΡΓΑΛΕΙΟ ΣΤΗΝ ΟΡΘΗ
ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΩΝ
ΑΣΘΕΝΩΝ ΣΤΟ ΤΜΗΜΑ
ΕΠΕΙΓΟΝΤΩΝ
ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ
- Η ΒΕΡΒΕΡΙΝΗ ΩΣ
ΠΟΛΥΔΡΑΣΤΙΚΗ
ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΗ
ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΟΥ
ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ
ΤΥΠΟΥ 2 ΚΑΙ ΤΩΝ
ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ
ΕΠΙΠΛΟΚΩΝ
- ΣΥΝΟΛΙΚΟ ΣΦΑΛΜΑ,
ΑΚΡΙΒΕΙΑ,
ΕΠΑΝΑΛΗΨΙΜΟΤΗΤΑ ΚΑΙ
Η ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ
ΠΡΑΓΜΑΤΙΚΗΣ ΤΙΜΗΣ



ΕΝΗΜΕΡΩΤΙΚΟ ΔΕΛΤΙΟ 56 – ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ 2025

Αγαπητοί συνάδελφοι

Φτάσαμε κιόλας στο τέλος της χρονιάς και στο τελευταίο τεύχος του Ενημερωτικού Δελτίου για το 2025. Σε αυτό το τεύχος μπορείτε να διαβάσετε ενδιαφέρουσες εργασίες που μας έκαναν την τιμή να μας στείλουν συνάδελφοι από την Αθήνα, τη Θεσσαλονίκη και το Αίγιο, σχετικά με τον Σακχαρώδη Διαβήτη, μια από τις ασθένειες με πολύ υψηλό επιπολασμό παγκοσμίως, τη χρήση του βιοδείκτη φλεγμονής SuPAR, καθώς και τον υπολογισμό του συνολικού σφάλματος και την εκτίμηση της πραγματικής τιμής.

Το ετήσιο Συνέδριό μας έγινε στη Θεσσαλονίκη από τις 30 Οκτωβρίου ως τις 2 Νοεμβρίου και ολοκληρώθηκε με μεγάλη επιτυχία. Το Επιστημονικό πρόγραμμα είχε ετοιμαστεί με μεγάλη φροντίδα από την Επιστημονική Επιτροπή του Συνεδρίου και περιλάμβανε ομιλίες από διακεκριμένους Έλληνες και ξένους επιστήμονες. Μπορείτε να διαβάσετε μια σύνοψη σχετικά με το συνέδριό μας, από τη συνάδελφο Εύη Κώνστα.

Τέλος, θα ήθελα να ευχηθώ σε όλους υγεία, δημιουργικότητα, σύνεση, σεβασμό στην φύση και στον άνθρωπο, και δύναμη ώστε να συνεχίσουμε να υπηρετούμε το πολύτιμο αγαθό της υγείας.

Συντακτική Επιτροπή

ΑΝΔΡ. ΓΡΗΓΟΡΑΤΟΥ
ΕΥΗ ΚΩΝΣΤΑ
ΑΓΓΕΛ. ΜΕΛΠΙΔΟΥ
ΜΑΡΙΛ. ΣΤΑΜΟΥΛΗ

Καλές γιορτές σε όλους

Μαριλένα Σταμούλη

Ο ΒΙΟΔΕΙΚΤΗΣ SuPAR ΩΣ ΕΝΑ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟ ΕΡΓΑΛΕΙΟ ΣΤΗΝ ΟΡΘΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΣΤΟ ΤΜΗΜΑ ΕΠΕΙΓΟΝΤΩΝ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ

Τσιούρη Αθηνά¹, Μπαλάσκα Αικατερίνη¹, Τζιμούλη Βασιλική¹, Βογιατζής Κωνσταντίνος¹, Ντογραματζή Φανή¹,
Μαυρομουστάκη Ολίβια², Βαγδατλή Ελένη¹

1:Εργαστήριο Βιοπαθολογίας, Τμήμα Βιοχημείας, Ιπποκράτειο Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης

2: Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών, Ιπποκράτειο Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο SuPAR είναι η διαλυτή μορφή του υποδοχέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου τύπου ουροκινάσης (Upar). Αποτελεί βιοδείκτη για την συστηματική χρόνια φλεγμονή που χαρακτηρίζει πολλά νοσήματα, όπως νεφρική νόσος, σήψη, καρδιαγγειακές παθήσεις καθώς και άλλα νοσήματα που οφείλονται στη διαταραχή της ανοσορύθμισης του ανοσιακού συστήματος. Σε αυτά τα νοσήματα τα επίπεδα πλάσματος του SuPAR αυξάνονται ανάλογα με τη βαρύτητα της κλινικής εικόνας των ασθενών και του υποκείμενου κινδύνου δυσμενών εκβάσεων όπως η θνητότητα.

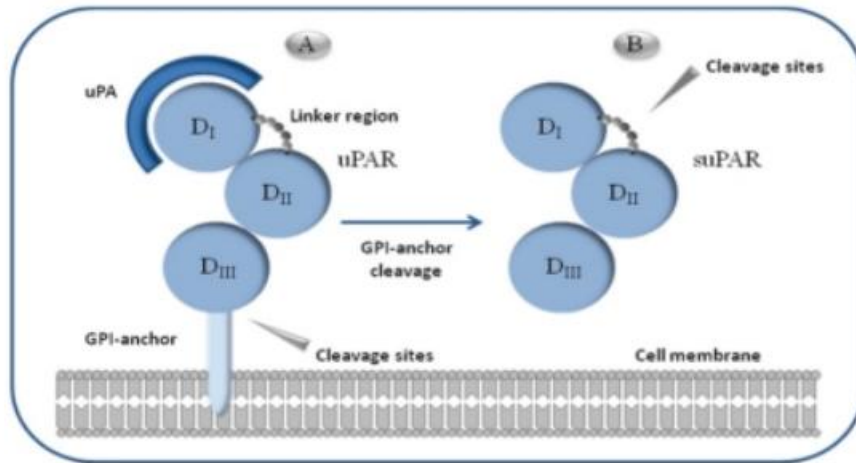
Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να διερευνήσουμε το ρόλο του SuPAR στην εκτίμηση της κατάστασης της υγείας των ασθενών που προσέρχονται στα τμήματα επειγόντων περιστατικών, σε σχέση με άλλους δείκτες φλεγμονής όπως τη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), το ινωδογόνο (FIB), τα Δέλτα Διμερή (D-Dimers) και τον απόλυτο αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων (WBC).

Λέξεις κλειδιά: SuPAR, uPAR, βιοδείκτες φλεγμονής, διαλυτός υποδοχέας ενεργοποιητής πλασμινογόνου ουροκινάσης

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο SuPAR είναι η διαλυτή μορφή του υποδοχέα ενεργοποίησης του πλασμινογόνου τύπου ουροκινάσης (uPAR), η οποία αποτελεί μία μεμβανική πρωτεΐνη συνδεδεμένη με την γλυκοζυλοφωσφατιδυλοϊνοσιτόλη (GPI). Ο uPAR αποτελείται από τρεις υπομονάδες και βρίσκεται σε διάφορα κύτταρα του ανοσιακού συστήματος, όπως τα T-λεμφοκύτταρα, τα μονοκύτταρα, τα μακροφάγα των ιστών, καθώς επίσης στα ενδοθηλιακά κύτταρα, στα μεγακαρυοκύτταρα, στα κερατινοκύτταρα, στους ινοβλάστες και στα κύτταρα των λείων μυικών ινών. Ο SuPAR, που προέρχεται από την πρωτεολυτική διάσπαση του uPAR από την κυτταρική μεμβράνη μετά από ένα φλεγμονώδες ερέθισμα, ανιχνεύεται στο πλάσμα, στα ούρα, και στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό, σε επίπεδα που αντανακλούν τον βαθμό ενεργοποίησης του ανοσιακού συστήματος (2-5). Ο δεσμός αυτός ή άγκυρα GPI αποτελείται από ένα λιπιδικό τμήμα συνδεδεμένο με την πρωτεΐνη μέσω ενός φωσφοδιεστερικού δεσμού και ενός τμήματος

υδατάνθρακα (6). Όπως απεικονίζεται στο Σχήμα 1.B, το suPAR απελευθερώνεται από την κυτταρική μεμβράνη με διάσπαση μεταξύ αυτού του μορίου GPI που προσδένεται στη μεμβράνη και του συνδεδεμένου τομέα (DIII).



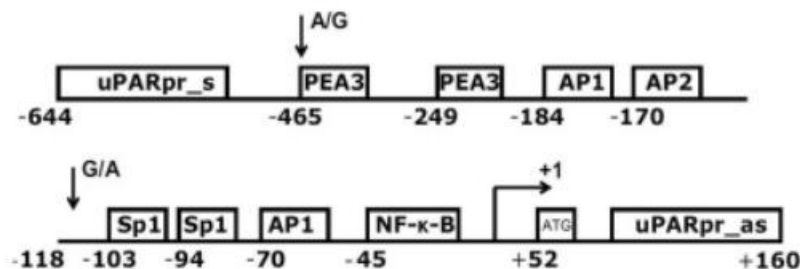
Σχήμα 1. Σχηματική αναπαράσταση του δεσμευμένου στη μεμβράνη και διαλυτού υποδοχέα τύπου ουροκινάσης. Η άγκυρα GPI συνδέει το uPAR με την κυτταρική μεμβράνη καθιστώντας το διαθέσιμο για σύνδεση με το uPA (A). Όταν ο υποδοχέας διασπάται μεταξύ της άγκυρας GPI και του DIII, γίνεται διαλυτός (B). [uPA: ενεργοποιητής πλασμινογόνου τύπου ουροκινάσης, uPAR: υποδοχέας uPA, suPAR: διαλυτός uPAR]

Διαταραχή της ανοσορύθμισης με ανεξέλεγκτη ενεργοποίηση του ανοσιακού συστήματος οδηγεί στην συστηματική χρόνια φλεγμονή με ποικίλες κλινικές εκδηλώσεις και με αυξημένες συγκεντρώσεις του SuPAR στο πλάσμα (7). Μολονότι ο SuPAR είναι ένας μη ειδικός δείκτης φλεγμονής, οι ερευνητές πρότειναν ότι η αξιολόγησή του σε συνδυασμό με άλλους βιοδείκτες –πρωτεΐνες οξείας φάσης, προσφέρει μια πιο αξιόπιστη εικόνα της υποκείμενης διαταραχής του ανοσιακού συστήματος. Έχει αποδειχθεί ότι, ενώ τα επίπεδα του SuPAR αυξάνονται στην κυκλοφορία έπειτα από προ-φλεγμονώδη ερεθίσματα (TNF-α, IL-6) ή ενεργοποίηση των Toll like Receptors στα κύτταρα μη ειδικής ανοσίας, παραμένουν μη ανιχνεύσιμα στα φαινομενικά υγιή άτομα. Το επίπεδο suPAR στο αίμα είναι σταθερό χωρίς ημερήσια διακύμανση και χωρίς αλλαγές μετά από νηστεία. Το επίπεδο αυξάνεται και μειώνεται με την εξέλιξη και τη βελτίωση μιας νόσου, αντίστοιχα, αλλά πιο αργά σε σύγκριση π.χ. με την C αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) (8).

Είναι λοιπόν αναγκαίο να διερευνηθεί η υπόθεση εάν ο SuPAR είναι ένας νέος βιοδείκτης της εκτίμησης της συστηματικής φλεγμονής.

Γενετική προέλευση και πρωτοταγής δομή

Το γονίδιο για το uPAR εδράζει στο χρωμόσωμα 19q13.2 . Αποτελείται από 7 εξόνια και 6 ιντρόνια (9-11). Τα αποτελέσματα in vitro μελετών δείχνουν τη θέση έναρξης μεταγραφής 52 bp ανοδικά της θέσης έναρξης μετάφρασης (ATG), όπως φαίνεται στο Σχήμα 2.



Σχήμα 2. Ο υποκινητής uPAR. Ο υποκινητής από -644 bp έως +160 σε σχέση με την θέση έναρξης μεταγραφής με γνωστές ρυθμιστικές θέσεις και τις δύο ταυτοποιημένες μεταβατικές θέσεις

Η δραστηριότητα του υποκινητή περιορίζεται σε ένα τμήμα μεταξύ -401 bp έως +46 bp, με τη βασική δραστηριότητα του να καθορίζεται από ένα θραύσμα μεταξύ -141 bp έως +47 bp σε σχέση με τη θέση έναρξης μεταγραφής (12,13). Ο υποκινητής περιέχει έναν αριθμό ρυθμιστικών θέσεων AP1, AP2, SP1, NFκB και PEA3 (12,13). Το γονίδιο μεταφράζεται σε μια αλληλουχία ενός πολυπεπτιδίου 313 αμινοξέων, που περιέχει τρία επαναλαμβανόμενα τμήματα. Τα DI, DII και DIII (υπολείμματα 1–92, 93–191 και 192–282 αντίστοιχα), τα οποία χαρακτηρίζονται από ένα μοναδικό πρότυπο υπολειμμάτων κυστεΐνης (βλ. Σχήμα 3) (14).

u-PAR 1	LRCMQCKTN	GDQVE	ECALGQDLQRTTIVRLWEEGEELELVEKSCTHS
u-PAR 2	LEQISQSSD	MSQERG	RHQSLQCRSPPEEQCLDVVTHWIEGEEGRPKDDRHLRG
u-PAR 3	RQCYSCKGNS	THGCSSE	ETFLIDCRGPMNQCLVATGTH
co	xxCxxCxxxg	gxxCxxx	gggggxCxxxxxxxxCxxxxxxxxggggggCxxxxxxxxxxxx

u-PAR 1	EKTNRRLSYRT	GLKITSITEVV	CGLDLQNGNSGRAVTYSRSRY
u-PAR 2	CGYLPQCPSN	GFHNNDTFHFLKC	CNTTKCNEGPILELENLPQNG
u-PAR 3	CATASMCHAHL	GDAFSMNHIDVSC	CTKSGCNH PDLVDQYRS - (anchor)
co	xxxxxxxxxxxg	ggxxxxxxxxxxx	CxxxxCNxgxxxxxxxxxx

Σχήμα 3. Επαναλήψεις εσωτερικής αλληλουχίας αμινοξέων του uPAR. Τα υπολείμματα κυστεΐνης είναι υπογραμμισμένα. uPAR 1: DI, uPAR 2: DII, uPAR 3: DIII, co: συναινετική αλληλουχία για τις τρεις επαναλήψεις του uPAR. Η άγκυρα υποδηλώνει τις θέσεις σύνδεσης για την άγκυρα GPI. Το βέλος υποδηλώνει την έναρξη ενός χημειοτακτικού επιτόπου στην περιοχή του σύνδεσης. Η αλληλουχία λαμβάνεται από (14, 15).

Η παρουσία των τριών επαναληπτικών τμημάτων στο uPAR, υποδηλώνει ότι ο υποδοχέας προέκυψε από εσωτερικό τριπλασιασμό ενός προγονικού μορίου (15). Στην ευθυγράμμιση των αλληλουχιών cDNA των τριών τομέων, το DI φαίνεται να διαφέρει περισσότερο με το DII και το DIII. Οι αλληλουχίες του DII και του DIII εμφανίζουν 22% ομοιότητα, και οι 10 κυστεΐνες της δεύτερης επανάληψης ευθυγραμμίζονται με τις 10 κυστεΐνες της τρίτης επανάληψης. Η αλληλουχία DI δείχνει 16% και 12% ομοιότητα με τις DII και DIII, αντίστοιχα (15).

Συμπερασματικά, συγκρίνοντας τις αλληλουχίες cDNA, το D1 διαφέρει από το D2 και το D3 στην πρωτοταγή και τριτοταγή δομή του, γεγονός που προκαλεί τις ξεχωριστές ιδιότητες σύνδεσης με υποκαταστάτες (ligands).

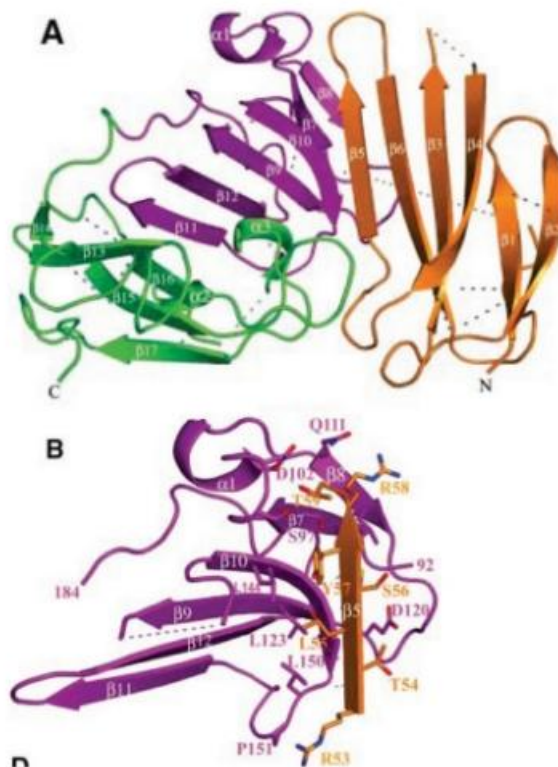
Κρυσταλλική δομή του suPAR

Κατά τη μετα-μεταφραστική τροποποίηση, περίπου 30 υπολείμματα απομακρύνονται (6), και μια άγκυρα γλυκοσυλφωσφατιδυλο-ινοσιτόλης GPI προστίθεται στο C-τελικό άκρο στο Gly283 (βλ. Σχήμα 3), η οποία διασπάται στη διαλυτή μορφή του υποδοχέα. Η αλληλουχία αμινοξέων για το ανθρώπινο uPAR/suPAR περιέχει πέντε θέσεις γλυκοζυλίωσης συνδεδεμένες με N, με αποτέλεσμα να αλλάζει η μοριακή μάζα αυτών των πρωτεϊνών. Στη βιβλιογραφία αναφέρονται γλυκοζυλιωμένες παραλλαγές μεταξύ διαφορετικών κυτταρικών τύπων.

Το suPAR αποτελείται από τρεις ομόλογες περιοχές (DI, DII και DIII) με δευτεροταγή δομή 17 αντιπαράλληλων β-κλώνων με τρεις βραχείες α-έλικες, όπως απεικονίζεται στο Σχήμα 4.

Η κρυσταλλική δομή του suPAR σε σύμπλοκο με το αμινοτελικό θραύσμα uPA (ATF) αποκαλύπτει ότι κάθε μία από τις τρεις περιοχές αποτελείται από μια τυπική πτύχωση τριών δακτύλων με τρεις γειτονικούς βρόχους και μια μικρή C-τελική θηλιά (16). Η περιοχή DI αποτελείται από έξι β-κλώνους, οι οποίοι περιλαμβάνουν και τον β5-κλώνο που είναι απαραίτητος για τη σύνδεση των DI, DII. Το DII σχηματίζει ένα β-φύλλο με έξι β-κλώνους και μια βραχεία α-έλικα, ενώ το DIII περιέχει μόνο πέντε β-κλώνους και δύο α-έλικες. Οι β11 και β12 της περιοχής DII σχηματίζουν μια μεγάλη διεπαφή με το DIII και είναι επομένως απαραίτητες στη σύνδεση DII-DIII. Τρεις δεσμοί υδρογόνου σχηματίζονται μεταξύ των περιοχών DIII και DI.

Οι δομές που εμπλέκονται στη διεπαφή είναι ο βρόχος (res226–237), η α3 έλικα του DIII και ο βρόχος (υπόλειμμα 47 έως 53) του τομέα DI. Επιπλέον, η περιοχή σύνδεσης που συνδέει το DI και το DII-III είναι ευαίσθητη στην πρωτεάση και επομένως αποτελεί σημαντική αλληλουχία στη μοριακή ρύθμιση του suPAR (17).



Σχήμα 4. Η δομή του ανθρώπινου suPAR σε σύμπλοκο με ATF απεικονίζεται ως διάγραμμα κορδέλας. Οι τομείς suPAR είναι συναρμολογημένοι σε δεξιόστροφο προσανατολισμό και έχουν χρώμα πορτοκαλί (DI), ματζέντα (DII) και πράσινο (DIII). Το DI απεικονίζεται με τα υπολείμματα 1-80 και περιέχει έξι β-κλώνους. Ο β5 κλώνος στο DI είναι ιδιαίτερα συντηρημένος και βρίσκεται στο κέντρο της συσχέτισης μεταξύ DI και DII. Τα υπολείμματα που εμπλέκονται στην αλληλεπίδραση DI-DII εμφανίζονται ως ραβδάκια στο Σχήμα 4.B. Ο τομέας DII απεικονίζεται με τα υπολείμματα 93-191 διατεταγμένα σε έξι β-κλώνους και μια α-έλικα, και το DIII αποτελείται από υπολείμματα 192-277 που περιέχουν πέντε β-κλώνους και δύο α-έλικες. Από (16). Ανατυπώθηκε με άδεια από την AAAS.

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Για την διεκπεραίωση της μελέτης συλλέχθηκαν 39 δείγματα ασθενών που προσήλθαν στο τμήμα επειγόντων περιστατικών και υπολογίστηκε η συγκέντρωση του SuPAR και άλλων δεικτών φλεγμονής όπως η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), το ινωδογόνο (FIB), τα δέλτα διμερή (D-Dimers) και ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων (WBC).

Η μέτρηση της συγκέντρωσης του SuPAR στο πλάσμα του αίματος πραγματοποιήθηκε με θολοσιμετρική ανοσοχημική μέθοδο, με τη χρήση του αντιδραστηρίου suPARnostic TurbiLatex Reagents της ViroGates στον βιοχημικό αναλυτή Architect c16000. Συγκεκριμένα κατά την μέθοδο αυτή, ενισχυμένα λάτεξ σωματίδια (PETIA), επικαλυμμένα με αντισώματα anti-suPAR (ποντικός/αρουραίος), συγκολλούνται με το suPAR που υπάρχει στο δείγμα. Κατά τη διάρκεια του χρόνου επώασης, σχηματίζεται ένα σύμπλεγμα αντιγόνου-αντισώματος. Η ένταση θολερότητας του ανοσοσυμπλέγματος είναι ανάλογη με τη

συγκέντρωση του suPAR στο εξεταζόμενο δείγμα και υπολογίζεται φασματομετρικά σε μήκος κύματος 570-590 nm. Ομοίως, η μέτρηση της συγκέντρωσης της CRP πραγματοποιήθηκε με θολοσιμετρική ανοσοχημική μέθοδο (Latex Enhanced Turbidity) και τη χρήση ειδικών αντισωμάτων κατά της ανθρώπινης CRP συνδεδεμένα με σφαιρίδια Latex, με χρήση του αντιδραστήριου CRP Latex MEDICON HELLAS στον βιοχημικό αναλυτή Arcitect c16000. Η συγκέντρωση της CRP στο δείγμα είναι ανάλογη της απορρόφησης των ανοσοσυμπλεγμάτων στα 572 nm.

Η μέτρηση της συγκέντρωσης των D-Dimers πραγματοποιήθηκε με χρήση του αντιδραστήριου Innovance D-Dimer Siemens Healthineers στον αναλυτή BCS XP System. Κατά τη μέθοδο αυτή τα σωματίδια πολυστυρενίου, που είναι ομοιοπολικά επικαλυμμένα με ένα μονοκλωνικό αντίσωμα (8D3), δημιουργούν σύμπλοκα με τα Δ-διμερή του δείγματος. Η περιοχή σύνδεσης του Δ-διμερούς έχει στερεοσυμμετρική δομή, δηλαδή το επίτοπο για το μονοκλωνικό αντίσωμα εμφανίζεται δύο φορές. Συνεπώς ένα αντίσωμα αρκεί για να προκαλέσει την αντίδραση δημιουργίας του συμπλόκου, το οποίο στη συνέχεια ανιχνεύεται θολοσιμετρικά, μέσω της αύξησης της θολερότητας.

Το ινωδογόνο των δειγμάτων μετρήθηκε με το αντιδραστήριο Multifibren U Siemens Healthineers στον αναλυτή BCS XP System. Η ανάλυση βασίζεται στη μέθοδο Clauss, κατά την οποία σε πλάσμα με κιτρικό οξύ προστίθεται περίσσεια θρομβίνης που οδηγεί στην πήξη του. Ο χρόνος πήξης εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την περιεκτικότητα του δείγματος σε ινωδογόνο.

Τέλος η συγκέντρωση των WBC έλαβε χώρα στο αιματολογικό αναλυτή Unicel DxH Slidemaker Stainer Beckman Coulter με χρήση της κυτταρομετρίας ροής κατά τη οποία η μέτρηση και ο προσδιορισμός του όγκου των κυττάρων πραγματοποιείται με την ανίχνευση και τη μέτρηση της μεταβολής της ηλεκτρικής αντίστασης οπής.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

SuPAR		CRP >10	FIB>400	D-DIMERS >500	WBC >10.5
<4 low risc	2	-	-	-	-
4-6 intermediate risc	5	3	2	4	2
>6 high risc	32	31	20	25	21

Από τον παραπάνω πίνακα είναι εμφανές ότι οι ασθενείς που ανήκαν στη χαμηλή κατηγορία κινδύνου δεν είχαν άλλα παθολογικά ευρήματα. Οι τρεις από τους πέντε ασθενείς που ανήκαν στη ενδιάμεση κατηγορία κινδύνου είχαν αυξημένη CRP, στους δύο από τους πέντε η συγκέντρωση των WBC και FIB ήταν εκτός των φυσιολογικών ορίων, ενώ τέσσερις στους πέντε είχαν αυξημένο D-Dimers. Οι πλειοψηφία των

ασθενών που ανήκαν στην ομάδα υψηλού κινδύνου παρουσίασαν σημαντική αύξηση σχεδόν όλων των παραγόντων φλεγμονής που μελετήθηκαν.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ – ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο SuPAR είναι ένας προγνωστικός βιοδείκτης της εξέλιξης της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης και της πιθανότητας υποτροπής ή θνησιμότητας. Τα υψηλά επίπεδα SuPAR στον ορό έχουν συσχετιστεί με κακή πρόγνωση σε διάφορα νοσήματα όπως καρκίνος, νεφρικές παθήσεις, διαβήτης, καρδιαγγειακές παθήσεις, άλλες χρόνιες φλεγμονώδεις καταστάσεις, σήψη και συστηματικό σύνδρομο φλεγμονώδους απόκρισης - SIRS. Για το λόγο αυτό μπορεί να βοηθήσει τους κλινικούς ιατρούς να αξιολογήσουν την κλινική κατάσταση ασθενών που προσέρχονται στα Τμήματα Επειγόντων Περιστατικών, συμβάλλοντας στην αποτελεσματική διαλογή.

Στη δική μας μελέτη οι ασθενείς με επίπεδα SuPAR > 6 ng/ml ανήκαν στην ομάδα υψηλού κινδύνου θνησιμότητας και γι' αυτό κρίθηκε αναγκαία η διακομιδή τους στην Μονάδα Εντατικής Θεραπείας.

Αξίζει να σημειωθεί ότι τα επίπεδα SuPAR είχαν θετική συσχέτιση με άλλους βιοδείκτες οξείας και χρόνιας φλεγμονής όπως η CRP, ινωδογόνο, αριθμός WBC και D – Dimers.

Πράγματι τα ευρήματά μας είναι παρόμοια με αυτά άλλων μελετών που αναφέρουν την παράλληλη αύξηση του SuPAR με μια πληθώρα βιοδεικτών της φλεγμονώδους απόκρισης του ανοσιακού συστήματος, όπως CRP, TKE, WBC, PCT, αλλά και κυτταροκινών και χημειοκινών, όπως πχ TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-10, CXCL8 και MCP-1.

Επιπλέον, ορισμένοι ερευνητές τονίζουν ότι η συσχέτιση των επιπέδων του SuPAR με τους κλασικούς βιοδείκτες φλεγμονής δεν είναι σημαντική ($r = 0,15$ ως $0,53$ για την CRP) και αυξάνεται μόνο σε πολύ βαριές κλινικές καταστάσεις, οι οποίες αντανakλούν την έξαρση της ενεργότητας της υποκείμενης νόσου με την επακόλουθη εκτεταμένη ιστική βλάβη (18). Γι' αυτό έχει προταθεί η θεωρία ότι τα επίπεδα CRP και SuPAR αντιπροσωπεύουν δυο διαφορετικές όψεις της φλεγμονής, καθώς η CRP είναι βιοδείκτης οξείας λοίμωξης και το SuPAR βιοδείκτης κυτταρικής φλεγμονής και υποκλινικής ιστικής βλάβης.

Ομοίως στη δική μας μελέτη παρατηρήσαμε ότι καθώς αυξάνονταν τα επίπεδα SuPAR, αυξάνονταν και τα επίπεδα των D-Dimers. Αυτή η συσχέτιση συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων, όπως η πνευμονική εμβολή και οι εν τω βάθει φλεβικές θρομβώσεις (DVT). Ο συνδυασμός των μετρήσεων των δύο παραμέτρων έχει προταθεί ότι συμβάλλει στην αξιόπιστη πρόβλεψη των θρομβοεμβολικών συμβάντων. Ωστόσο οι δύο βιοδείκτες και στην περίπτωση αυτή σχετίζονται με δύο διαφορετικά βιολογικά μονοπάτια, γιατί ο SuPAR αντανακλά την συστηματική φλεγμονή και ενεργοποίηση του ανοσιακού συστήματος που οδηγεί στην καταστροφή του ενδοθηλίου, ενώ τα D-Dimers είναι το προϊόν ινωδυνόλυσης. Συμπερασματικά, τα επίπεδα ορού του SuPAR αντιπροσωπεύουν έναν μη ειδικό βιοδείκτη της οξείας ή της χρόνιας φλεγμονής που υπάρχει υποκλινικά σε πολλά νοσήματα. Μελλοντικές μελέτες ευρείας κλίμακας με την ταυτόχρονη μέτρηση και ανάλυση πολλών άλλων βιοδεικτών θα αξιολογήσουν τη σημασία του προσδιορισμού των επιπέδων του SuPAR στην κλινική πράξη.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- (1): Westberg Strejby Christensen L, Juul-Larsen HG, Rasmussen LJH, Iversen E, Dalhoff KP, Andersen O, Houliind MB. Br J Clin Pharmacol. Enhancing patient stratification methods for medication review during **acute** admissions. 2025 Aug 29. doi: 10.1002/bcp.70254. Online ahead of print. PMID: 40883976
- (2): Sier CF, Sidenius N, Mariani A, Aletti G, Agape V, Ferrari A, Casetta G, Stephens RW, Brunner N, Blasi F. Presence of urokinase-type plasminogen activator receptor in urine of cancer patients and its possible clinical relevance. Lab Invest. 1999;79:717–722.
- (3): De Witte H, Sweep F, Brunner N, Heuvel J, Beex L, Grebenschikov N, Benraad T. Complexes between urokinase-type plasminogen activator and its receptor in blood as determined by enzyme-linked immunosorbent assay. Int J Cancer. 1998;77:236–242.
- (4): Stephens RW, Pedersen AN, Nielsen HJ, Hamers MJ, Hoyer-Hansen G, Ronne E, Dybkjaer E, Dano K, Brunner N. ELISA determination of soluble urokinase receptor in blood from healthy donors and cancer patients. Clin Chem. 1997;43:1868–1876.
- (5): Ostergaard C, Benfield T, Lundgren JD, Eugen-Olsen J. Soluble urokinase receptor is elevated in cerebrospinal fluid from patients with purulent meningitis and is associated with fatal outcome. Scand J Infect Dis. 2004;36:14–19.
- (6): M. Ploug, E. Rønne, N. Behrendt, A.L. Jemsen, F. Blasi and K. Danø, The Journal of Biological Chemistry 266 (1991), 1926–1933.
- (7): Kofoed K, Eugen-Olsen J, Petersen J, Larsen K, Andersen O. Predicting mortality in patients with systemic inflammatory response syndrome: an evaluation of two prognostic models, two soluble receptors, and a macrophage migration inhibitory factor. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2008;27:375–383. doi: 10.1007/s10096-007-0447-5.
- (8): B.K. Pliyev, Mol Cell Biochem 321 (2009), 111–122.

- (9): A. Børghlum, A. Byskov, P. Ragno, A.L. Roldan, P. Tripputi, G. Cassani, K. Danø, F. Blasi, L. Bolund and T.A. Kruse, *Am J Hum Genet* 50 (1992), 492–497
- (10): J.R. Casey, J.G. Petranka, J. Kottra, D.E. Fleenor and W.f. Rosse, *Blood* 84 (1994), 1151–1156.
- (11): Y. Wang, J. Dang, L.K. Johnson, J.J. Selhamer and W.F. Doe, *Eur J Biochem* 227 (1995), 116–122.
- (12): J. Dang, D. Boyd, H. Wang, H. Allgayer, W.F. Doe and Y. Wang, *Eur J Biochem* 264 (1999), 92–99.
- (13): E. Soravia, A. Grebe, L.P. De, K. Helin, T.T. Suh, J.L. Degen and F. Blasi, *Blood* 86 (1995), 624–635.
- (14): A.L. Roldan, M.V. Cubellis, M.T. Masucci, N. Behrendt, L.R. Lund, K. Danø, E. Appella and F. Blasi, *The EMBO Journal* 9 (1990), 467–474.
- (15): N. Behrendt, M. Ploug, L. Patthy, G. Houen, F. Blasi and K. Danø, *J Biol Chem* 266 (1991), 7842–7847.
- (16): Q. Huai, A.P. Mazar, A. Kuo, G.C. Parry, D.E. Shaw, J. Callahan, Y. Li, C. Yuan, C. Bian, L. Chen, B. Furie, B.C. Furie, D.B. Cines and M. Huang, *Science* 311 (2006), 656– 659.
- (17): P. Llinas, M.H. Le Du, H. Grdsvoll, K. Danø, M. Ploug, B. Gilquin, E.A. Stura and A. Mendez, ' *The EMBO Journal* 24 (2005), 1655–1663
- (18) : L.J.Hartmann Rasmussen, J.E. Petersen , J.E.Olsen , *Frontiers in Immunology* (2021), Article 780641

Η Βερβερίνη ως Πολυδραστική Θεραπεία στη Διαχείριση του Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 2 και των Μεταβολικών Επιπλοκών

¹Μαρία Τράπαλη

¹Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής, Αγίου Σπυρίδωνος 24, Αιγάλεω, Αττική, Ελλάδα

Email: ymaria@uniwa.gr

Περίληψη

Η παχυσαρκία και ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔ2) αποτελούν σύνθετες μεταβολικές διαταραχές με σοβαρές μακρο- και μικροαγγειακές επιπλοκές. Η βερβερίνη (BBR), ένα φυτικό τεταρτοταγές αμμώνιο-αλκαλοειδές, έχει προσελκύσει επιστημονικό ενδιαφέρον λόγω της πολυδιάστατης δράσης της: υπογλυκαιμική, υπολιπιδαιμική, αντιοξειδωτική, αντιφλεγμονώδης και αγγειοπροστατευτική. Το άρθρο αυτό συνοψίζει τα πειραματικά και κλινικά δεδομένα για την BBR, εξετάζοντας μοριακούς μηχανισμούς, επιδράσεις σε επιπλοκές του ΣΔ2 και προοπτικές συνδυαστικών θεραπειών.

Λέξεις κλειδιά: ΣΔ2, βερβερίνη, υπογλυκαιμία, οξειδωτικό στρες, φλεγμονή.

1.ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η παγκόσμια επικράτηση της παχυσαρκίας και του σακχαρώδη διαβήτη έχει φτάσει σε επιδημικά επίπεδα, δημιουργώντας σοβαρές προκλήσεις για τη δημόσια υγεία και ασκώντας σημαντική πίεση στα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης. Σχεδόν 880 εκατομμύρια ενήλικες ταξινομήθηκαν ως παχύσαρκοι το 2022, αριθμός που αντιστοιχεί σε αύξηση κατά 4,5 φορές σε σύγκριση με το 1990. Παράλληλα, η Διεθνής Ομοσπονδία Διαβήτη ανέφερε ότι περίπου 537 εκατομμύρια ενήλικες ζούσαν με διαβήτη το 2021, με τον αριθμό αυτό να αναμένεται να αυξηθεί δραματικά τις επόμενες δεκαετίες. Η παχυσαρκία και ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 αποτελούν στενά συνδεδεμένες μεταβολικές διαταραχές που συμβάλλουν σε ένα ευρύ φάσμα σοβαρών επιπλοκών υγείας. Οι επιπλοκές της παχυσαρκίας και του διαβήτη περιλαμβάνουν καρδιακές παθήσεις, εγκεφαλικό επεισόδιο, υπέρταση, νεφρική νόσο, νευρική βλάβη (νευροπάθεια), απώλεια όρασης (αμφιβληστροειδοπάθεια), ηπατική νόσο (λιπώδες ήπαρ), ορισμένες μορφές καρκίνου και προβλήματα στις αρθρώσεις (οστεοαρθρίτιδα). Οι καταστάσεις αυτές συνδέονται συχνά μέσω του μεταβολικού συνδρόμου, ενός συνόλου παραγόντων κινδύνου που

περιλαμβάνει κοιλιακή παχυσαρκία, η οποία με τη σειρά της αυξάνει τον κίνδυνο για σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και άλλες χρόνιες παθήσεις.

Η αναζήτηση αποτελεσματικών θεραπευτικών προσεγγίσεων, πέραν των καθιερωμένων φαρμάκων και παρεμβάσεων στον τρόπο ζωής, είναι κρίσιμης σημασίας. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει στραφεί σε φυσικές ουσίες με υπογλυκαιμικές και υπολιπιδαιμικές ιδιότητες, όπως η βερβερίνη (BBR). Προγενέστερες μελέτες έχουν δείξει ότι η βερβερίνη μπορεί να βελτιώσει το γλυκαιμικό έλεγχο, να μειώσει τα επίπεδα λιπιδίων και να περιορίσει το οξειδωτικό στρες, ενώ παράλληλα παρουσιάζει καλή ανεκτικότητα και χαμηλό κόστος.

Στόχος της παρούσας μελέτης είναι να διερευνηθεί ο ρόλος της βερβερίνης στη ρύθμιση του σακχάρου και του μεταβολικού προφίλ σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, δίνοντας έμφαση στους πιθανούς μοριακούς μηχανισμούς δράσης της. Πραγματοποιήθηκε αναζήτηση στη βιβλιογραφία στη βάση δεδομένων PubMed τον τελευταίο χρόνο.

2. ΒΕΡΒΕΡΙΝΗ (BBR- Berberine)

Η βερβερίνη είναι μια φυσική ένωση που ανήκει στην κατηγορία των αλκαλοειδών και βρίσκεται σε διάφορα φυτά, όπως το *Hydrastis canadensis* (χρυσόριζα) και το *Berberis vulgaris* (βαρβάριδο), καθώς και σε άλλα είδη του γένους *Berberis* (Σχήμα 1,2,3). Χρησιμοποιείται στην παραδοσιακή κινεζική και ινδική ιατρική για τη θεραπεία διάφορων παθήσεων. Τα τελευταία χρόνια, η βερβερίνη έχει κεντρίσει το ενδιαφέρον για την πιθανή της δράση στην απώλεια βάρους και στη διαχείριση του σακχάρου στο αίμα [Sun et al. 2025].



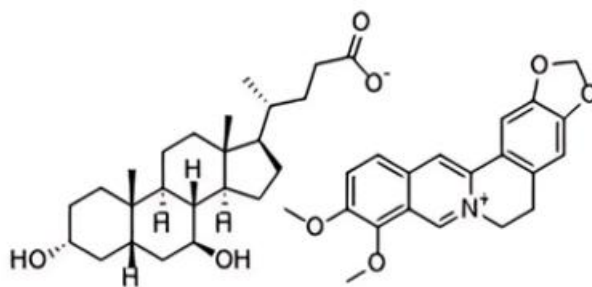
Σχήμα 1: *Berberis vulgaris*

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?search=Berberis+vulgaris+&title=Special%3AMediaSearch&type=image>



Σχήμα 2: *Hydrastis canadensis*

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?search=Hydrastis+canadensis+&title=Special%3AMediaSearch&type=image>



Βερβερίνη

Σχήμα 3: Χημικός τύπος της βερβερίνης.

3. ΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΒΕΡΒΕΡΙΝΗΣ ΣΤΗΝ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ 2

3.1. ΒΕΡΒΕΡΙΝΗ ΚΑΙ ΕΠΙΠΕΔΑ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΑΙΜΑΤΟΣ

Η βερβερίνη επάγει την έκκριση του Γλυκαγονοειδούς Πεπτίδιου-1 (GLP-1-Glucagon-like peptide-1) και της ινσουλίνης. Η επαγωγή της έκκρισης GLP-1 μειώνει το μιτοχονδριακό στρες και τροποποιεί το βακτηριακό προφίλ, γεγονός που μπορεί ενδεχομένως να ελαφρύνει τα συμπτώματα του διαβήτη. Η πρόληψη της μιτοχονδριακής βλάβης, η μείωση του λίπους στον λιπώδη ιστό και η μείωση του οξειδωτικού στρες αποτελούν, μερικά από τα αποτελέσματα της έκκρισης του GLP-1 που προκαλείται από τη βερβερίνη [Mahmoodpoor et al. 2024].

Δοκιμή χρήσης ουρσοδεοξυχολικής βερβερίνης (HTD1801) έδειξε ότι μπορεί να αποτελέσει μια θεραπευτική επιλογή για ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Σε τυχαιοποιημένη μελέτη που συμμετείχαν 113 ασθενείς παρατηρήθηκαν σημαντικές μειώσεις στα επίπεδα A1c και γλυκόζης πλάσματος νηστείας. Το HTD1801 ήταν ασφαλές και καλά ανεκτό, με 110 ασθενείς (97,3%) να ολοκληρώνουν τη μελέτη. Ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας, γενικά ήπιες, καταγράφηκαν σε 59 ασθενείς (52,2%) συνολικά [Ji et al. 2025].

Μετα-ανάλυση στην οποία συμπεριλήφθηκαν πενήντα μελέτες με συνολικά 4.150 συμμετέχοντες έδειξε ότι η χορήγηση βερβερίνης ως μονοθεραπεία μείωσε σημαντικά τη γλυκόζη πλάσματος νηστείας (FPG -

Fasting Plasma Glucose) ($p = 0,048$), τη γλυκόζη αίματος 2 ώρες μετά το γεύμα ($p < 0,01$), τη χοληστερόλη χαμηλής πυκνότητας (Low density lipoprotein-LDL-C) ($p < 0,01$), τη συνολική χοληστερόλη (Total cholesterol-TC) ($p = 0,034$) και τα τριγλυκερίδια (Triglycerides-TG) ($p < 0,01$). Όταν συνδυάστηκε με υπογλυκαιμικά φάρμακα, η βερβερίνη βελτίωσε σημαντικά την FPG ($p < 0,01$), την γλυκόζη αίματος 2 ώρες μετά το γεύμα ($p < 0,01$), τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (Glycosylated Hemoglobin- HbA1c ή glycated hemoglobin-A1c) ($p < 0,01$), καθώς και άλλους μεταβολικούς δείκτες, όπως την ινσουλίνη νηστείας, τον δείκτη Ινσουλινοαντίστασης (Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance- HOMA-IR), το λιπιδαιμικό προφίλ και δείκτες φλεγμονής. Η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη δοσολογία βερβερίνης ήταν 0,9–1,5 g/ημέρα, με διάρκεια θεραπείας συνήθως 1–3 μήνες [Wang et al. 2024], [Mansout et al. 2025].

17 μελέτες με συνολικά 1.337 συμμετέχοντες επικεντρώνονται στη θεραπεία ασθενών με ΣΔ2 χρησιμοποιώντας φυτοχημικά από βότανα (ρεσβερατρόλη, σιλυμαρίνη, κουρκουμίνη, βερβερίνη). Η κουρκουμίνη, η ρεσβερατρόλη, η σιλυμαρίνη και η βερβερίνη μπορούν να βελτιώσουν αποτελεσματικά τους καρδιομεταβολικούς παράγοντες κινδύνου στον ΣΔ2, με κάθε φυτοχημική ένωση να παρουσιάζει διαφορετικά κλινικά πλεονεκτήματα. Η ρεσβερατρόλη έχει σημαντικό θεραπευτικό δυναμικό στη ρύθμιση γλυκόζης, λιπιδίων και σωματικού βάρους, η σιλυμαρίνη επέδειξε την καλύτερη δράση στη μείωση της γλυκόζης, η βερβερίνη μπορεί να μειώσει τη γλυκόζη και να ρυθμίσει τα λιπίδια, ενώ η κουρκουμίνη είχε σαφή θεραπευτική δράση στην απώλεια βάρους. Ωστόσο, απαιτείται περαιτέρω επιβεβαίωση αυτών των ευρημάτων μέσω εκτενών κλινικών μελετών με μεγαλύτερο αριθμό συμμετεχόντων [Miao et al. 2025].

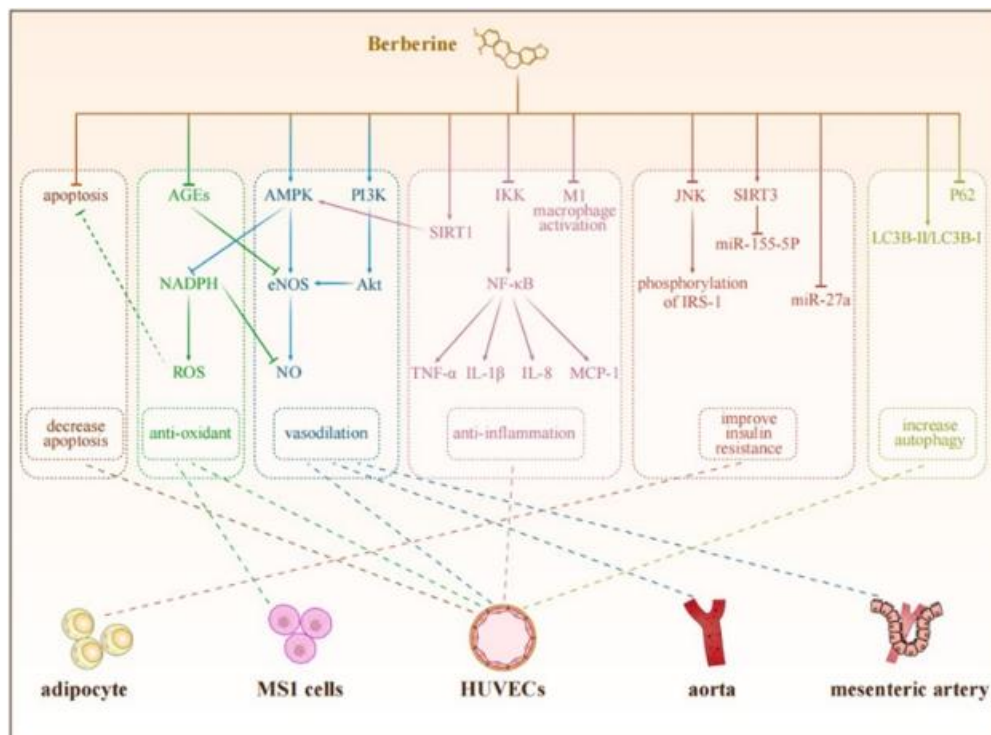
Σε μοντέλο ποντικών με έλλειψη υποδοχέα της λεπτίνης (db/db), η συν-χορήγηση γκινσενোসίδης Rb1 (Rb1) και βερβερίνης σε αναλογία 1:4 είχε πιο έντονες επιδράσεις από το αντιδιαβητικό φάρμακο μετφορμίνη στη μείωση του λόγου βάρους του λευκού λιπώδους ιστού, στη βελτίωση της ινσουλινοαντίστασης και στην αναμόρφωση του μεταβολισμού γλυκόζης και λιπιδίων [Guo et al. 2025].

3.2. ΒΕΡΒΕΡΙΝΗ ΚΑΙ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΑΓΓΕΙΑΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

Η βερβερίνη βελτιώνει τη λειτουργία του αγγειακού ενδοθηλίου μέσω ποικίλων μοριακών μηχανισμών. Σε διαβητικούς αρουραίους που προκλήθηκαν με δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά (High fat diet- HFD) και στρεπτοζοτοκίνη (STZ), η BBR αύξησε τα επίπεδα του ορού σε μονοξείδιο του αζώτου (Nitric

Oxide -NO), μείωσε το οξειδωτικό στρες μέσω της ρύθμισης της υπομονάδας Nox4 της νικοτιναμιδοαδενινονουκλεοτιδικής οξειδάσης (Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate -NADPH), η οποία συμβάλλει στην παραγωγή αντιδραστικών ειδών οξυγόνου (Reactive oxygen species-ROS) και στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία στον διαβήτη. Επιπλέον, η BBR ανέστειλε σημαντικά τον σχηματισμό τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (Advanced Glycation End Products -AGEs), βελτιώνοντας την ενδοθηλιακή βλάβη που προκαλείται από υψηλή γλυκόζη (HG) σε μοντέλα μικροαγγειακών κυττάρων. Σε καλλιέργειες ενδοθηλιακών κυττάρων από ανθρώπινη ομφαλική φλέβα (Human Umbilical Vein Endothelial Cells -HUVECs), η BBR ενίσχυσε επίσης την ενεργοποίηση της ενδοθηλιακής συνθάσης του νιτρικού οξειδίου (Endothelial Nitric Oxide Synthase -eNOS) και την παραγωγή NO μέσω ενεργοποίησης της AMP-ενεργοποιούμενης πρωτεϊνικής κινάσης (AMP-activated protein kinase -AMPK). Η AMPK, ένας κρίσιμος ρυθμιστής της κυτταρικής ενεργειακής ομοιόστασης που συμβάλλει στη βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας (Σχήμα 4) [Li et al. 2025].

Η επίδραση της BBR στις γνωστικές λειτουργίες των διαβητικών ποντικών αξιολογήθηκε μέσω νευροσυμπεριφορικών δοκιμών. Επιπλέον, αναλύθηκαν οι επιδράσεις της BBR στη νευροφλεγμονή, στο οξειδωτικό στρες και στα επίπεδα ακετυλοχολίνης στον υπόκαμπο, καθώς και η διαπερατότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού (Blood-Brain Barrier- BBB), χρησιμοποιώντας τυποποιημένες βιοχημικές μεθόδους. Η θεραπεία με BBR βελτίωσε τις γνωστικές λειτουργίες των διαβητικών ποντικών. Σε μετρήσεις δεικτών φλεγμονής και οξειδωτικού στρες, παρατηρήθηκε μείωση σε δείκτες όπως Ιντερλευκίνη-6 (Interleukin-6- IL-6), Επαγωγή Συνθάση του Μονοξειδίου του Αζώτου (Inducible Nitric Oxide Synthase- iNOS, Παράγοντας νέκρωσης όγκων (Tumor necrosis factor-TNF α), IL-1 β , ROS, και Μηλονική διαλδεΰδη (Malondialdehyde -MDA), και ταυτόχρονα αύξηση σε δείκτες αντιοξειδωτικής άμυνας όπως Συνολική Αντιοξειδωτική Ικανότητα (Total antioxidant capacity-TAC), Γλουταθειόνη (Glutathione -GSH), Υπεροξειδική Δισμουτάση (Superoxide Dismutase -SOD, και καταλάσης, υποδεικνύοντας αντιφλεγμονώδη και αντιοξειδωτική δράση. Επιπλέον, τα επίπεδα ακετυλοχολίνης και η διαπερατότητα του BBB, τα οποία ήταν μειωμένα στα διαβητικά ποντίκια, αποκαταστάθηκαν με τη θεραπεία BBR, ενώ αυξήθηκε η έκφραση του Παράγοντα Ανάπτυξης Όμοιου με την Ινσουλίνη (Insulin-like Growth Factor- IGF) και του Νευροτροφικού Παράγοντα Παράγωγου του Εγκεφάλου (Brain-Derived Neurotrophic Factor- BDNF) στον υπόκαμπο των διαβητικών ποντικών [Gupta et al. 2025].



Σχήμα 4. Βιολογικές δράσεις της βερβερίνης σε διάφορα μοντέλα κυττάρων.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40502549/#&gid=article-figures&pid=figure-2-uid-1>

3.3. ΒΕΡΒΕΡΙΝΗ ΚΑΙ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΠΑΘΕΙΑ

Η BBR αποτελεί σημαντική θεραπευτική προοπτική για τη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια (DR), μειώνοντας τις βλάβες που προκαλεί η υπεργλυκαιμία, αναστέλλοντας την αγγειογένεση και τη φλεγμονή, και ρυθμίζοντας τις ανοσολογικές απαντήσεις, ενώ παράλληλα προάγει την επιβίωση των κυττάρων και την αυτοφαγία στα κύτταρα του αμφιβληστροειδούς. Η μείωση των επιπέδων γλυκόζης και τριγλυκεριδίων περιορίζει τη βλάβη των αμφιβληστροειδικών ιστών λόγω υπεργλυκαιμίας. Αναστολή της έκφρασης του Παράγοντα 1 που Επάγεται από την Υποξία (Hypoxia-Inducible Factor 1- α - HIF-1 α) και του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (Vascular Endothelial Growth Factor-VEGF), βασικών παραγόντων που εμπλέκονται στην αγγειογένεση και τη διαπερατότητα των αγγείων, επιτεύχθηκε μέσω της οδού σηματοδότησης Πρωτεϊνικής Κινάσης B και Μηχανιστικού Στόχου της Ραπαμυκίνης (Protein Kinase B, mechanistic/mammalian Target Of Rapamycin AKT/mTOR).

Επιπλέον, η BBR ρυθμίζει τις ανοσολογικές απαντήσεις αυξάνοντας τα ρυθμιστικά T κύτταρα (Tregs) και μειώνοντας τα προ-φλεγμονώδη Th17 κύτταρα, δημιουργώντας ένα ισορροπημένο ανοσολογικό περιβάλλον. Αυτή η ανοσολογική ρύθμιση συμβάλλει στη μείωση των φλεγμονωδών αντιδράσεων που οδηγούν σε βλάβες του αμφιβληστροειδούς στη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια. Η BBR επίσης προστατεύει τα κύτταρα Müller του αμφιβληστροειδούς από την απόπτωση, διαδικασία που συχνά επιδεινώνεται από την υπεργλυκαιμία, και προώθησε την αυτοφαγία, συμβάλλοντας περαιτέρω στη διατήρηση της υγείας του αμφιβληστροειδούς υπό διαβητικές συνθήκες [Li et al. 2025]..

3.4. ΒΕΡΒΕΡΙΝΗ ΚΑΙ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ

Η διαβητική νεφροπάθεια (Diabetic Nephropathy-DN) αποτελεί σοβαρή μικροαγγειακή επιπλοκή του σακχαρώδη διαβήτη, χαρακτηριζόμενη από προοδευτική βλάβη των νεφρών που συχνά εξελίσσεται σε τελικό στάδιο νεφρικής νόσου. Η φλεγμονή, το οξειδωτικό στρες και η ίνωση παίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της διαβητικής νεφροπάθειας. Ο παράγοντας μεταγραφής Krüppel-like factor 4 (KLF4) ρυθμίζει πολλές κυτταρικές διεργασίες και εμπλέκεται στη διαβητική νεφροπάθεια. Η χορήγηση βερβερίνης σε μοντέλο ποντικών με διαβητική νεφροπάθεια έδειξε ότι η βερβερίνη αποκατέστησε τη νεφρική λειτουργία και δομή, κατέσχευε την έκφραση των Μεθυλτρανσφερασών του DNA (Κυτοσίνη-5)1 και 2 (DNA (Cytosine-5)-Methyltransferase -DNMT1 και DNMT2 και αύξησε την έκφραση του Παράγοντα Όμοιου με Kruppel 4 (Kruppel-Like Factor 4-KLF4), αποτρέποντας τη μεθυλίωση του υποκινητή του KLF4, ανέσχευε την έκφραση δεικτών οξειδωτικού στρες και διατήρησε τη δομή των μιτοχονδρίων [Cai et al. 2024, Li et al. 2025].

4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΚΑΙ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η βερβερίνη (BBR) αποτελεί μία από τις πιο υποσχόμενες φυσικές ενώσεις για τη διαχείριση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2) και των σχετιζόμενων μεταβολικών διαταραχών, όπως τεκμηριώνεται από πολυάριθμες προκλινικές και κλινικές μελέτες των τελευταίων ετών [Wang et al. 2024, Mansout et al. 2025]. Η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας υπογραμμίζει ότι η BBR επιτυγχάνει σημαντικές βελτιώσεις στη γλυκαιμία, τα λιπίδια και την ινσουλινοαντίσταση, τόσο ως μονοθεραπεία όσο και σε συνδυασμό με καθιερωμένα υπογλυκαιμικά φάρμακα. Η μείωση της γλυκόζης πλάσματος νηστείας, της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης, της χοληστερόλης LDL και των τριγλυκεριδίων επιβεβαιώνει το

πολυδιάστατο μεταβολικό όφελος της βερβερίνης [Wang et al. 2024, Ji et al. 2025]. Η βερβερίνη φαίνεται να δρα μέσω πολλαπλών μοριακών μηχανισμών. Η επαγωγή της έκκρισης GLP-1 και η βελτίωση της ινσουλίνης συμβάλλουν στη μείωση του μιτοχονδριακού και οξειδωτικού στρες, ενώ η ρύθμιση του μικροβιώματος του εντέρου υποστηρίζει την ομοιόσταση της γλυκόζης [Mahmoodpoor et al. 2024]. Παράλληλα, η BBR βελτιώνει την αγγειακή λειτουργία μέσω ενεργοποίησης της AMPK και της eNOS, μειώνοντας την παραγωγή ROS και την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία σε διαβητικά μοντέλα [Li et al. 2025]. Η ικανότητα της βερβερίνης να περιορίζει τη φλεγμονή και το οξειδωτικό στρες στον εγκέφαλο, να επαναφέρει τη διαπερατότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και να αυξάνει την έκφραση νευροτροφικών παραγόντων υποδηλώνει πιθανή νευροπροστατευτική δράση σε διαβητικά άτομα [Gupta et al. 2025].

Σε επίπεδο μικροαγγειακών επιπλοκών, η BBR προάγει την επιβίωση των κυττάρων του αμφιβληστροειδούς, αναστέλλει την αγγειογένεση και την υπερβολική φλεγμονή, ενώ ρυθμίζει τις ανοσολογικές αποκρίσεις, προάγοντας την ισορροπία Th17/Tregs και ενισχύοντας την αυτοφαγία [Li et al. 2025]. Στη διαβητική νεφροπάθεια, η BBR αποκαθιστά τη νεφρική δομή και λειτουργία, μειώνει το οξειδωτικό στρες, και αναστέλλει την παθολογική μεθυλίωση γονιδίων που σχετίζονται με φλεγμονή και ίνωση, ενώ ενισχύει την έκφραση KLF4 [Cai et al. 2024, Li et al. 2025]. Τα αποτελέσματα αυτά υποδηλώνουν ότι η βερβερίνη δεν περιορίζεται μόνο στην υπογλυκαιμική δράση, αλλά λειτουργεί ως πολυπαραγοντικός παράγοντας με προστατευτική δράση έναντι των καρδιομεταβολικών και μικροαγγειακών επιπλοκών του ΣΔ2. Παρά το χαμηλό κόστος, την καλή ανεκτικότητα και την ευρεία διαθεσιμότητά της, απαιτούνται περαιτέρω μεγάλες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, με μεγαλύτερο αριθμό συμμετεχόντων και παρατεταμένη διάρκεια, για την επιβεβαίωση της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας της BBR, καθώς και για τον καθορισμό της βέλτιστης δοσολογίας και θεραπευτικής στρατηγικής [Miao et al. 2025].

Συμπερασματικά, η βερβερίνη αποτελεί πολλά υποσχόμενη φυσική ουσία για τη συμπληρωματική αντιμετώπιση του ΣΔ2 και των μεταβολικών διαταραχών που τον συνοδεύουν. Οι πολυδιάστατες δράσεις της, που περιλαμβάνουν βελτίωση της γλυκαιμίας, των λιπιδίων, της ινσουλινοαντίστασης, της αγγειακής και νευρικής λειτουργίας, καθιστούν τη BBR έναν υποψήφιο παράγοντα για μελλοντικές στοχευμένες θεραπείες σε διαβητικούς ασθενείς, με στόχο τη μείωση των μακροπρόθεσμων επιπλοκών και την προαγωγή της συνολικής υγείας.

5. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Cai, S., Zhu, H., Chen, L., Yu, C., Su, L., Chen, K., & Li, Y. (2024). Berberine Inhibits KLF4 Promoter Methylation and Ferroptosis to Ameliorate Diabetic Nephropathy in Mice. *Chemical research in toxicology*, 37(10), 1728–1737. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.4c00263>
- Guo, R., Zhang, S., Li, A., Zhang, P., Peng, X., Lu, X., & Fan, X. (2025). Ginsenoside Rb1 and berberine synergistically protect against type 2 diabetes mellitus via GDF15/HAMP pathway throughout the liver lobules: Insights from spatial transcriptomics analysis. *Pharmacological research*, 215, 107711. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2025.107711>
- Gupta, M., Rumman, M., Singh, B., & Pandey, S. (2025). Protective effects of berberine against diabetes-associated cognitive decline in mice. *Acta diabetologica*, 62(6), 943–955. <https://doi.org/10.1007/s00592-024-02411-0>
- Ji, L., Ma, J., Ma, Y., Cheng, Z., Gan, S., Yuan, G., Liu, D., Li, S., Liu, Y., Xue, X., Bai, J., Wang, K., Cai, H., Li, S., Liu, K., Yu, M., & Liu, L. (2025). Berberine Ursodeoxycholate for the Treatment of Type 2 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA network open*, 8(3), e2462185. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.62185>
- Li, Y., Ma, Y., Yao, L., Li, J., Zhou, X., Wang, M., Gui, M., Li, D., Chen, X., Dong, Y., Lu, B., & Fu, D. (2025). A Review of the Mechanisms of Astragaloside IV and Berberine in Vascular Dysfunction Associated with Obesity and Diabetes. *Drug design, development and therapy*, 19, 4911–4932. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S520323>
- Mahmoodpoor, A., Shamekh, A., Namazi, N., & Sanaie, S. (2024). Berberine-induced glucagon-like peptide-1 and its mechanism for controlling type 2 diabetes mellitus: a comprehensive pathway review. *Archives of physiology and biochemistry*, 130(6), 678–685. <https://doi.org/10.1080/13813455.2023.2258559>
- Mansour, A., Sajjadi-Jazi, S. M., Gerami, H., Khorasanian, A. S., Moalemzadeh, B., Karimi, S., Afrakoti, N. M., Mofid, V., Mohajeri-Tehrani, M. R., & Hekmatdoost, A. (2025). The efficacy and safety of berberine in combination with cinnamon supplementation in patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *European journal of nutrition*, 64(2), 102. <https://doi.org/10.1007/s00394-025-03618-9>
- Miao, R., Zhang, B., Zhou, D., Kang, M., Tian, J., Zhao, L., & Tong, X. (2025). Clinical Efficacy of Curcumin, Resveratrol, Silymarin, and Berberine on Cardio-Metabolic Risk Factors Among Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Systemic Review and Bayesian Network Meta-Analysis. *Phytotherapy research: PTR*, 10.1002/ptr.8431. Advance online publication. <https://doi.org/10.1002/ptr.8431>

Sun, P., Wang, Z., Ma, Y., Liu, Y., Xue, Y., Li, Y., Gao, X., Wang, Y., & Chu, M. (2025). Advance in identified targets of berberine. *Frontiers in pharmacology*, 16, 1500511. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1500511>

Wang, J., Bi, C., Xi, H., & Wei, F. (2024). Effects of administering berberine alone or in combination on type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in pharmacology*, 15, 1455534. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1455534>

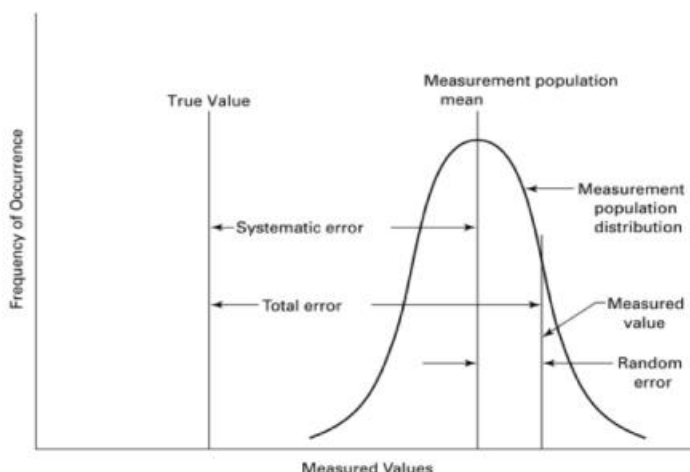
ΣΥΝΟΛΙΚΟ ΣΦΑΛΜΑ, ΑΚΡΙΒΕΙΑ, ΕΠΑΝΑΛΗΨΙΜΟΤΗΤΑ ΚΑΙ Η ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΠΡΑΓΜΑΤΙΚΗΣ ΤΙΜΗΣ

Δρ. Κωνσταντίνος Μακρής, Ph.D, EurSpLM, FAAACC, Βιολόγος – Κλινικός Βιοχημικός

Τμήμα Κλινικής Βιοχημείας, Γενικό Νοσοκομείο Αττικής « ΚΑΤ»

email: kostas.makris.km@gmail.com

Αφού αναδείξαμε τον δυνητικό αντίκτυπο του αναλυτικού σφάλματος στην εκτίμηση του ΡΣΔ, είναι πλέον σκόπιμο να εστιάσουμε στην περιγραφή αυτού του σφάλματος. Η έννοια του «αναλυτικού σφάλματος» συχνά παρερμηνεύεται από τους κλινικούς ιατρούς και αποτελεί πηγή σύγχυσης. Γνωρίζουμε, ότι κατά τη μέτρηση της κρεατινίνης ορού (SCr) πρέπει να επιτυγχάνεται συνολικό σφάλμα μεταξύ 7,6% και 11,4%. Οι δύο τιμές αντιστοιχούν στην επιθυμητή και στην ελάχιστα αποδεκτή επίδοση



αντιστοίχως, όπως αυτές ορίζονται με βάση τη βιολογική μεταβλητότητα της SCr.

Εικόνα 1. Γραφική απεικόνιση του συνολικού σφάλματος, του τυχαίου και του συστηματικού σφάλματος

Τι αντιπροσωπεύει, όμως, αυτό το συνολικό αναλυτικό σφάλμα; Η «πραγματική τιμή» οποιασδήποτε μέτρησης είναι πάντοτε άγνωστη. Τα αποτελέσματα που παρέχουν τα εργαστήρια αποτελούν απλώς εκτιμήσεις, οι οποίες υποδεικνύουν μια ορισμένη πιθανότητα οι παρεχόμενες τιμές από τις μετρήσεις να αντιστοιχούν στην «πραγματική» αλλά άγνωστη τιμή. Το συνολικό αναλυτικό σφάλμα περιλαμβάνει δύο διαφορετικά είδη σφάλματος: την απόκλιση από την πραγματική τιμή (ή bias ή ανακρίβεια ή συστηματικό σφάλμα) λόγω βαθμονόμησης και το σφάλμα επαναληψιμότητας (imprecision ή τυχαίο σφάλμα). Το τελευταίο εκφράζεται με τον συντελεστή μεταβλητότητας ή CV, και απορρέει από το εγγενές σφάλμα της

μέτρησης (Εικόνα 1). Το συνολικό σφάλμα προκύπτει από τον συνδυασμό αυτών των δύο παραγόντων και με την προσθήκη ενός στατιστικού συντελεστή, του z και εκφράζεται από κάτωθι μαθηματικό τύπο:

$$\text{Συνολικό Σφάλμα} = z \times CV (\%) + |bias| (\%)$$

Κατά την επαλήθευση (verification) μιας εξέτασης που δίνει ποσοτικά αποτελέσματα, μετράμε τη μη-επαναληψιμότητα (imprecision) και το συστηματικό σφάλμα (bias). Σε πολλές περιπτώσεις, αυτά εξετάζονται σε ξεχωριστές μελέτες. Η μη-επαναληψιμότητα εκτιμάται με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις σε έναν μικρό αριθμό δειγμάτων. Αντίθετα, το συστηματικό σφάλμα συνήθως μετريέται με τη χρήση ενός αρκετά μεγάλου συνόλου δειγμάτων που καλύπτουν όλο το εύρος μέτρησης, και στη συνέχεια υπολογίζεται είτε ο μέσος όρος του σφάλματος (average bias), είτε το σφάλμα ως συνάρτηση της συγκέντρωσης. Αυτές οι τεχνικές είναι πολύτιμες για την επαλήθευση, καθώς μας βοηθούν να κατανοήσουμε τη συμπεριφορά και την αξιοπιστία της μεθόδου ή του οργάνου, και ενδεχομένως να εντοπίσουμε λόγους για βαθμονόμηση ή άλλες διορθώσεις.

Ωστόσο, όταν αρχίζουμε να χρησιμοποιούμε τη μέθοδο για διαγνωστικούς σκοπούς, αυτό που πραγματικά έχει σημασία είναι το πόσο κοντά στην πραγματική τιμή βρίσκονται συνολικά τα αποτελέσματά μας. Σε αυτό το ερώτημα δεν θα έχουμε σαφή απάντηση αν εξετάζουμε το τυχαίο σφάλμα (δηλαδή τη μη-επαναληψιμότητα) και το συστηματικό σφάλμα ξεχωριστά. Επομένως, στη συνέχεια θα δούμε πώς μπορούμε να τα συνδυάσουμε ώστε να περιγράψουμε πόσο κοντά στην αλήθεια μπορούμε να αναμένουμε ότι θα είναι τα αποτελέσματά μας;

Η τυπική απόκλιση περιγράφει την διασπορά των αποτελεσμάτων

Η τυπική απόκλιση (SD) και ο συντελεστής μεταβλητότητας (%CV) περιγράφουν τη διασπορά των δεδομένων, δηλαδή το παρατηρούμενο τυχαίο σφάλμα είτε σε απόλυτη κλίμακα (SD) είτε σε ποσοστό (%CV).

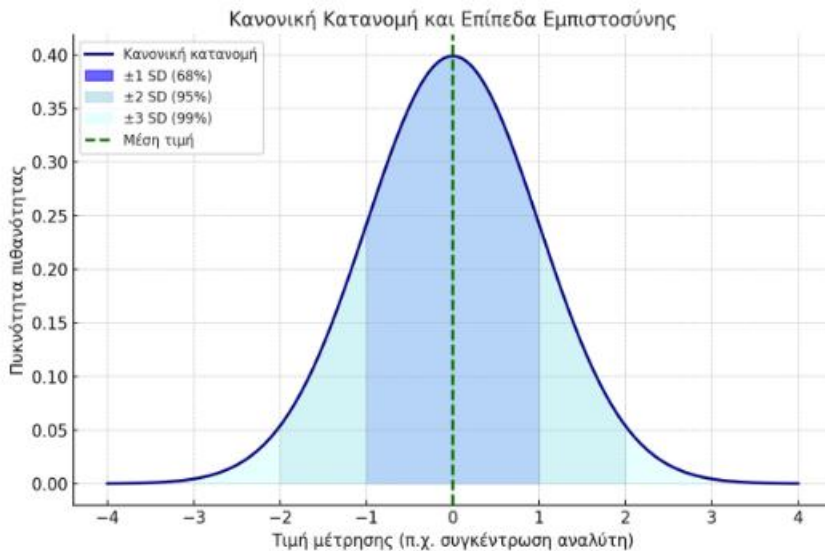
$$SD = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n-1}} \quad \text{και} \quad \%CV = \frac{SD}{\bar{x}} \times 100$$

Αν μετρήσουμε το ίδιο δείγμα άπειρες φορές, τα αποτελέσματα θα ακολουθήσουν (υπό ιδανικές συνθήκες) την κανονική κατανομή με μέση τιμή μ και τυπική απόκλιση σ :

$$X \sim \mathcal{N}(\mu, \sigma^2)$$

Η κατανομή των αποτελεσμάτων θα έμοιαζε ιδανικά με την Εικόνα 2. Στον άξονα x έχουμε την τιμή της μέτρησης (π.χ. συγκέντρωση αναλύτη), ενώ η σκούρα μπλε καμπύλη δείχνει τον αριθμό μετρήσεων που

αντιστοιχεί σε κάθε αποτέλεσμα. Η κάθετη πράσινη γραμμή στο κέντρο της εικόνας δείχνει τη μέση τιμή των αποτελεσμάτων αυτών.



Εικόνα 2. Κανονική κατανομή και επίπεδα εμπιστοσύνης. Η μπλε καμπύλη μας δείχνει την πιθανότητα ενός αποτελέσματος x . Η τυπική απόκλιση SD περιγράφει το εύρος της κανονικής κατανομής και στον άξονα των x , απεικονίζεται τι ποσοστό της κατανομής βρίσκεται εντός αποστάσεων $\pm 1 SD$, $\pm 2 SD$ και $\pm 3 SD$ από την μέση τιμή. Η μέση τιμή απεικονίζεται από την πράσινη κάθετη διακεκομμένη γραμμή. Με πιθανότητα 68% τα αποτελέσματα βρίσκονται εντός $\pm 1 SD$ (σκούρο μπλε), με πιθανότητα 95% εντός $\pm 2 SD$ (ανοιχτό μπλε) και με πιθανότητα 99% εντός $\pm 3 SD$ (πολύ ανοιχτό μπλε)

Στην πράξη με πιθανότητα περίπου 68%, 95% και 99% το αποτέλεσμα βρίσκεται αντίστοιχα στα διαστήματα:

$$[\mu - 1\sigma, \mu + 1\sigma], [\mu - 2\sigma, \mu + 2\sigma] \text{ και } [\mu - 3\sigma, \mu + 3\sigma]$$

Γενικότερα, μπορούμε να επιλέξουμε το επίπεδο εμπιστοσύνης που χρειαζόμαστε και να παρουσιάσουμε τη μέγιστη απόσταση από τη μέση τιμή ως $Z \cdot SD$, όπου Z είναι ένας συντελεστής που η τιμή του κυμαίνεται ανάλογα με το επίπεδο εμπιστοσύνης. Έτσι μπορούμε να πούμε ότι, για τους σκοπούς μας, η διασπορά των δεδομένων περιγράφεται επαρκώς εάν πούμε ότι τα αποτελέσματα τείνουν να βρίσκονται στο διάστημα: $[\text{Μέση τιμή} - Z \cdot SD]$ και $[\text{Μέση τιμή} + Z \cdot SD]$. Όσο επιλέγουμε μεγαλύτερη τιμή για το συντελεστή Z , τόσο μικρότερο ποσοστό των αποτελεσμάτων θα βρίσκεται εκτός αυτού του εύρους. Γενικότερα για επίπεδο εμπιστοσύνης που ορίζεται από τον παράγοντα Z μπορούμε να γράψουμε

$$[\mu - Z \cdot \sigma, \mu + Z \cdot \sigma]$$

Όσο μεγαλύτερη είναι η τιμή Z , τόσο ευρύτερο είναι το διάστημα και τόσο μικρότερο το ποσοστό των αποτελεσμάτων που θα βρίσκεται εκτός. Στη διαγνωστική πράξη:

- Για 68% εμπιστοσύνη $\rightarrow Z=1$
- Για 95% εμπιστοσύνη $\rightarrow Z=1,96 \approx 2$
- Για 99% εμπιστοσύνη $\rightarrow Z=2,58 \approx 3$

Το Z-score είναι ένα στατιστικό μέτρο το οποίο ποσοτικοποιεί την απόσταση μεταξύ ενός αποτελέσματος (data point) και της μέσης τιμής του συνόλου των αποτελεσμάτων (mean of a dataset). Εκφράζεται με όρους τυπικής απόκλισης (standard deviation), και μας δείχνει πόσες τυπικές αποκλίσεις απέχει ένα αποτέλεσμα από την μέση τιμή της κατανομή του συνόλου των αποτελεσμάτων. Οι τιμές των Z-score δίνονται από τον παρακάτω πίνακα. Το αν θα χρησιμοποιήσουμε τις τιμές του Z-score μονής ή διπλής κατεύθυνσης εξαρτάται από το ερώτημα που θέτουμε: μας ενδιαφέρουν οι μεταβολές των αποτελεσμάτων του μετρούμενου αναλυτή (ανεξάρτητα αν αυτές είναι είτε προς τα ή προς τα κάτω, δηλαδή διπλής κατεύθυνσης) ή μας ενδιαφέρει μόνο αν η τιμή του του αναλυτή αυξήθηκε ή μειώθηκε (μονής κατεύθυνσης).

Πίνακας 1. Z-scores και πιθανότητες

Πιθανότητα (%)	Z-score (μονής κατεύθυνσης)	Z-score (διπλής κατεύθυνσης)
99	2,33	2,58
98	2,05	2,33
97	1,88	2,17
96	1,75	2,05
95	1,65	1,96
90	1,28	1,65
85	1,04	1,44
80	0,84	1,28
76	0,68	1,15
70	0,52	1,04
60	0,25	0,84

Το Bias εκφράζει τη θέση της κατανομής των τιμών σε σχέση με την αληθινή τιμή

Στις περισσότερες περιπτώσεις, εκτός των τυχαίων σφαλμάτων υπάρχουν και τα συστηματικά σφάλματα στις μετρήσεις μας. Το συστηματικό σφάλμα ονομάζεται bias και μας δείχνει πόσο απέχει η μέση τιμή της κατανομής από την αληθινή τιμή, καθώς και ποια από τις δύο είναι μεγαλύτερη. Το συστηματικό σφάλμα ορίζεται ως εξής:

$$Bias = \bar{x} - T$$

ή σε σχετικούς όρους (%)

$$\%Bias = \frac{\bar{x} - T}{T} \times 100$$

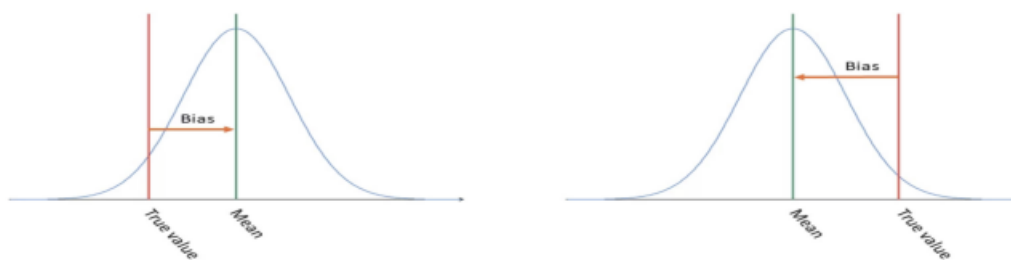
Όπου $\bar{x}$, είναι η μέση τιμή και T είναι η αληθινή τιμή

Θετικό bias σημαίνει ότι τα μετρούμενα αποτελέσματα τείνουν, κατά μέσο όρο, να είναι υψηλότερα από την αληθινή συγκέντρωση στο δείγμα (όπως φαίνεται αριστερά στην Εικόνα 3).

Αρνητικό bias σημαίνει ότι τα μετρούμενα αποτελέσματα τείνουν, κατά μέσο όρο, να είναι χαμηλότερα από την αληθινή τιμή (όπως φαίνεται δεξιά στην Εικόνα 3).

Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι θετικό bias δεν σημαίνει ότι κάθε μεμονωμένο αποτέλεσμα θα είναι μεγαλύτερο από την αληθινή τιμή. Σημαίνει απλώς ότι η μέση τιμή είναι μεγαλύτερη.

Ο συνδυασμός του bias (θέση της κατανομής) και του πλάτους της κατανομής (τυπική απόκλιση, SD) μας



επιτρέπει να εκτιμήσουμε το πόσο ακριβή είναι συνολικά τα μετρούμενα αποτελέσματα μιας μεθόδου.

Εικόνα 3: κανονική κατανομή των μετρήσεων ενός αναλυτή σε σύγκριση με την πραγματική του τιμή. Στο αριστερό σχήμα η πραγματική τιμή είναι μικρότερη από την μέση τιμή των μετρήσεων, γεγονός που σημαίνει ότι έχουμε θετικό bias. Παρόλα αυτά όπως φαίνεται και στο σχήμα η κατανομή των τιμών μπορεί αν είναι τέτοια ώστε τα άκρα της κατανομής να εκτείνονται και πέραν της γραμμής της πραγματικής τιμής, που σημαίνει ότι στις μετρήσεις μας είναι πιθανό να πάρουμε τιμές που να βρίσκονται είτε πάνω είτε κάτω από την πραγματική τιμή. Παρομοίως στο δεξιό σχήμα η πραγματική τιμή είναι μεγαλύτερη από την μέση τιμή των μετρήσεων που σημαίνει ότι στην περίπτωση αυτή έχουμε αρνητικό bias. Και σε αυτή την περίπτωση μερικές από τις μετρήσεις είναι πιθανόν να βρίσκονται πάνω από την πραγματική τιμή, μιας και τα άκρα της κατανομής των τιμών εκτείνονται και πέραν της πραγματικής τιμής.

Για πιθανότητα 99%, ο z ισούται με 2,33 και ο υπολογισμός του συνολικού σφάλματος (%) γίνεται ως εξής:

$$\text{Συνολικό Σφάλμα} = 2,33 \times CV (\%) + |\text{bias}| (\%)$$

Με άλλα λόγια, στην υποθετική περίπτωση που το bias μίας μεθόδου είναι 2% και το CV είναι 3% για ένα δείγμα με $SCr=1,00 \text{ mg/dl}$, τότε το συνολικό σφάλμα θα είναι: $2,33 \times 3 + 2 = 9\%$, και η «πραγματική», άγνωστη τιμή της SCr θα περιλαμβάνεται, με πιθανότητα 99%, στο διάστημα $0,91-1,09 \text{ mg/dl}$. Όπως προκύπτει από τον υπολογισμό του συνολικού σφάλματος, ο συντελεστής z εφαρμόζεται

(πολλαπλασιαστικά) στο CV (την έλλειψη επαναληψιμότητας, imprecision), γεγονός που καθιστά αυτή την παράμετρο ιδιαίτερα σημαντική σε σύγκριση με το bias. Στο παράδειγμά μας, ακόμη και εάν το bias είχε σχεδόν μηδενική τιμή, λόγω προτύπωσης της βαθμονόμησης, το συνολικό σφάλμα θα παρέμενε στο 7% και η πραγματική τιμή της κρεατινίνης θα βρισκόταν, με πιθανότητα 99%, στο διάστημα 0,93–1,07 mg/dl.

23^ο Πανελλήνιο Συνέδριο ΕΕΚΧ-ΚΒ

Ευγενία Κώνστα, Χημικός, MSc Κλινικής Χημείας, PhD, Μικροβιολογικό Εργαστήριο, Υπηρεσία Ελέγχου Ποιότητας Νερού, ΕΥΔΑΠ

Το 23^ο Πανελλήνιο Συνέδριο της Ελληνικής Εταιρείας Κλινικής Χημείας - Κλινικής Βιοχημείας πραγματοποιήθηκε στη Θεσσαλονίκη, από τις 30 Οκτωβρίου έως τις 2 Νοεμβρίου 2025. Το ετήσιο επιστημονικό συνέδριο της ΕΕΚΧ-ΚΒ ήταν υβριδικό και διεξάχθηκε σε συνεργασία με την Επιτροπή Αναδυόμενων Τεχνολογιών της IFCC (IFCC – Emerging Technologies Division) με τίτλο «Αναδυόμενες Τεχνολογίες στην Κλινική Χημεία και την Εργαστηριακή Ιατρική» και είχε ως στόχο την παρουσίαση των νέων εργαστηριακών εξελίξεων στο συγκεκριμένο πεδίο.

Το συνέδριο της ΕΕΚΧ-ΚΒ επικεντρώθηκε στην παροχή επικαιροποιημένων πληροφοριών σε εργαστηριακούς επαγγελματίες και κλινικούς ιατρούς σχετικά με τα δυνατά σημεία και τις προκλήσεις των αναδυόμενων τεχνολογιών και στην ενίσχυση της εις βάθος κατανόησης βασικών πτυχών που σχετίζονται με αυτές τις καινοτομίες — συμπεριλαμβανομένης της τυποποίησης των δοκιμών, της συμμόρφωσης με τα πρότυπα ISO και του ρόλου τους παράλληλα με άλλες τεχνολογίες που είναι διαθέσιμες σήμερα στο κλινικό εργαστήριο.

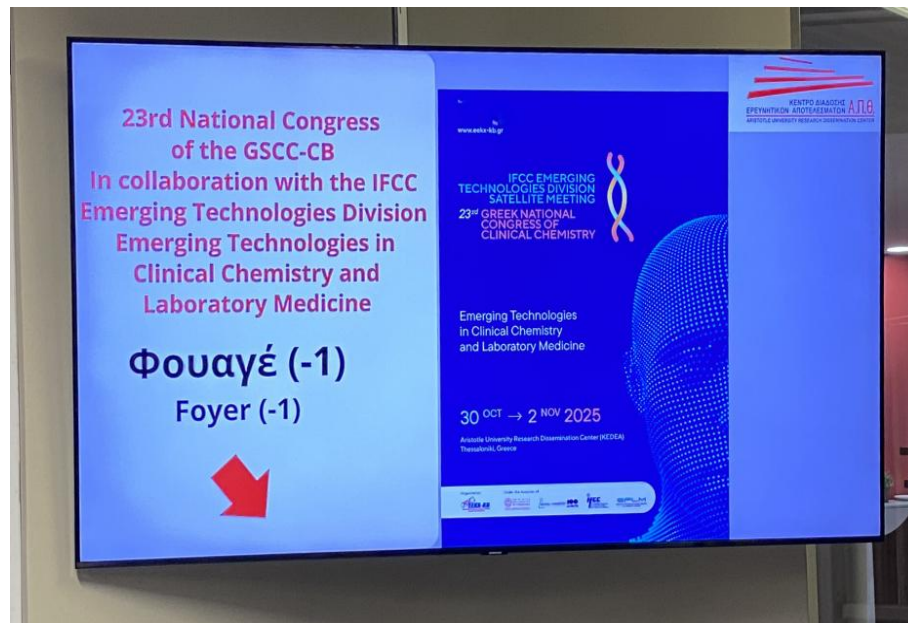
Η Επιστημονική και η Οργανωτική Επιτροπή του συνεδρίου κατάρτισαν ένα επίκαιρο και στοχευμένο εκπαιδευτικό πρόγραμμα, συμπεριλαμβάνοντας επιστημονικές παρουσιάσεις από ειδικούς στον συγκεκριμένο τομέα και παρουσιάσεις δραστηριοτήτων του κλάδου, με στόχο την προώθηση της καινοτομίας στη χώρα μας.

Κατά τη διάρκεια του συνεδρίου, διακεκριμένοι Έλληνες και διεθνείς επιστήμονες πραγματοποίησαν παρουσιάσεις, ενώ στο πρόγραμμα συμπεριλήφθηκαν επίσης Συμπόσια, Στρογγυλά Τραπέζια, Έκθεση οργάνων και αντιδραστηρίων IVD από εμπορικές εταιρείες, καθώς και Δορυφορικά Συμπόσια που διοργανώθηκαν από εταιρείες IVD για την παρουσίαση νέων μεθοδολογιών και οργάνων.

Η Επιστημονική και η Οργανωτική Επιτροπή του συνεδρίου κατάφερε να πραγματοποιήσει ένα επιστημονικά πλούσιο και παραγωγικό συνέδριο στην όμορφη πόλη της Θεσσαλονίκης, μια πόλη γεμάτη

ιστορία και πολιτισμό, η οποία κράτησε τους συνέδρους ενθουσιασμένους και απόλαυσαν τη ζεστασιά της φιλοξενία της.













Γιώργος Σικελιώτης: Τα κάλαντα, 1962

Χριστούγεννα πρωτούγεννα, πρώτη γιορτή τοῦ χρόνου,
γιὰ ἐβγάτε, δέστε, μάθετε, πῶς ὁ Χριστὸς γεννιέται,
γεννιέται κι ἀναθρέφεται στὸ μέλι καὶ στὸ γάλα,
τὸ μέλι τρῶν' οἱ ἄρχοντες, τὸ γάλα οἱ ἀφεντάδες
καὶ τὸ μελισσοχόρταρο τὸ λούζουντ' οἱ κυράδες

(Κάλαντα Χριστουγέννων Πελοποννήσου)