



Περιεχόμενα

- ΦΑΡΜΑΚΟΓΟΝΙΔΙΩΜΑΤΙΚΗ ΤΟΥ ΒΑΛΠΡΟΪΚΟΥ ΟΞΕΟΣ
- ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΚΑΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D, ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ B12 ΚΑΙ ΦΥΛΛΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΤΟΥ ΓΕΝΙΚΟΥ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ ΚΟΖΑΝΗΣ.
- ΜΕΤΑΝΑΛΥΣΗ: ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΎΠΝΟΥ ΣΕ ΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΝΟΣΟ ΠΑΡΚΙΝΣΟΝ

Συντακτική Επιτροπή

Σ. ΚΑΡΑΘΑΝΟΣ

Ε. ΚΩΝΣΤΑ

Ε. ΛΕΙΜΟΝΗ

Μ. ΣΤΑΜΟΥΛΗ

ΕΝΗΜΕΡΩΤΙΚΟ ΔΕΛΤΙΟ 57 – ΜΑΡΤΙΟΣ 2026

Αγαπητοί συνάδελφοι

Η νέα χρονιά σηματοδοτεί παραδοσιακά ένα νέο ξεκίνημα, την ελπίδα για ένα καλύτερο μέλλον και την ευκαιρία για ανανέωση. Εύχομαι από καρδιάς σε όλους καλή και δημιουργική χρονιά με υγεία.

Η ιατρική γνώση αλλάζει καθημερινά και ο όγκος των νέων επιστημονικών πληροφοριών που συγκεντρώνεται είναι τεράστιος. Νέες σύγχρονες τεχνικές και ψηφιακά εργαλεία μετατοπίζουν την φροντίδα υγείας από την παραδοσιακή διαχείριση, στην εξατομικευμένη φροντίδα. Σε αυτό το τεύχος του ενημερωτικού μας δελτίου περιλαμβάνονται τρία πολύ ενδιαφέροντα άρθρα. Το πρώτο προέρχεται από το Εργαστήριο Φαρμακολογίας του Δημοκριτείου Πανεπιστημίου Θράκης και αφορά σε πολυμορφισμούς και μεταλλάξεις που σχετίζονται με την δράση του βαλπροϊκού οξέος και τον τρόπο που αυτές επιδρούν στην θεραπευτική και τοξική δράση του φαρμάκου. Το δεύτερο αφορά στην αξιολόγηση των επιπέδων βιταμίνης D, βιταμίνης B12 και φυλλικού οξέος σε ασθενείς του Γενικού Νοσοκομείου Κοζάνης, καθώς και τη διερεύνηση πιθανών συσχετίσεων μεταξύ τους, και αποτελεί συνεργασία του Γενικού Νοσοκομείου Κοζάνης και του Δημοκριτείου Πανεπιστημίου Θράκης. Το τρίτο άρθρο είναι μια μετά-ανάλυση από το τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών του Metropolitan College, με θέμα τις Διαταραχές Ύπνου σε Καταθλιπτικούς Ασθενείς με Νόσο Πάρκινσον.

Και τα τρία αυτά άρθρα αποδεικνύουν την διαρκή προσπάθεια των συναδέλφων για διαμόρφωση σύγχρονων προτύπων κλινικής πρακτικής και αδιάλειπτη προσφορά υψηλής ποιότητας υπηρεσιών υγείας.

Με φιλικούς χαιρετισμούς

Μαριλένα Σταμούλη

ΦΑΡΜΑΚΟΓΟΝΙΔΙΩΜΑΤΙΚΗ ΤΟΥ ΒΑΛΠΡΟΪΚΟΥ ΟΞΕΟΣ

Ευάγγελος Μανωλόπουλος, Καθηγητής Φαρμακολογίας, Φαρμακογονιδιωματικής και Ιατρικής Ακριβείας, Διευθυντής ΜΠΣ «Κλινική Φαρμακολογία και Θεραπευτική, Εργαστήριο Φαρμακολογίας, Ιατρικό Τμήμα, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης

Τσολάκη Μελπομένη, Φαρμακοποιός, MSc Διοίκηση Μονάδων Υγείας, MSs(c) Κλινική Φαρμακολογία και Θεραπευτική

Σκοπός: Η επιλογή ενός φαρμάκου και ο καθορισμός της δόσης του σύμφωνα με τα γενετικά χαρακτηριστικά του χρήστη ονομάζεται **φαρμακογονιδιωματική (pharmacogenomics)**. Σκοπός του παρακάτω άρθρου είναι να παρουσιάσει πολυμορφισμούς και μεταλλάξεις που σχετίζονται με την δράση του βαλπροϊκού οξέος και τον τρόπο που οι αλλαγές αυτές στο DNA επιδρούν στην θεραπευτική και τοξική δράση του φαρμάκου.

Μεθοδολογία: Αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων The Biomarker Table, CPIC, Pubmed και Google Scholar με λέξεις-κλειδιά pharmacogenomics, pharmacogenetics, valproic acid χωρίς περιορισμό στη χρονολογία δημοσίευσης

A. Βαλπροϊκό οξύ

Το βαλπροϊκό ή 2-προπυλ-πεντανοϊκό οξύ, χημικός τύπος $C_8H_{16}O_2$, είναι ένα χαμηλού μοριακού βάρους λιπαρό οξύ, το οποίο είναι παράγωγο του βαλερικού οξέος, που βρίσκεται στο φυτό *Valeriana officinalis*.

Η χημική σύνθεση του βαλπροϊκού οξέος έγινε για πρώτη φορά το 1882 από τον αμερικανό χημικό Beverly S. Burton. Έως το 1960 χρησιμοποιούνταν στην φαρμακευτική και την βιομηχανία ως διαλύτης. Το 1965 ο George Carraz μαζί με τους συναδέλφους του στα εργαστήρια Berthier (Grenoble, Γαλλία) δοκίμαζαν διάφορες ουσίες για πιθανή αντισπασμωδική δράση και παρατήρησαν ότι όλες οι ουσίες που είχαν διαλυθεί σε βαλπροϊκό οξύ, παρουσίαζαν αντισπασμωδική δράση. Αυτή η τυχαία παρατήρηση είχε ως αποτέλεσμα η Γαλλία να επιτρέψει τη χρήση του βαλπροϊκού οξέος, με τη μορφή του βαλπροϊκού νατρίου, ως φάρμακο κατά της επιληψίας το 1967 και ο FDA αντίστοιχα το 1978, ενώ το 1983

κυκλοφόρησε στις ΗΠΑ ως διβαλπροϊκό, ένας ισομοριακός συνδυασμός βαλπροϊκού οξέος και βαλπροϊκού νατρίου (Löscher W., 1999).

Η δράση του κατά της μανίας τεκμηριώθηκε αρχικά από του Lambert και συν. (1968-1971) με τη χρήση ενός αμιδίου του βαλπροϊκού οξέος, ενώ η χρήση των παραγώγων του βαλπροϊκού οξέος στη θεραπεία της διπολικής διαταραχής αποδείχθηκε με μελέτες που έγιναν με βαλπροϊκό νάτριο στη Γερμανία (Enrich and Von Zerssen, 1980-85) και με διβαλπροϊκό στις ΗΠΑ (1990) (Lempriere T., 2001). Έκτοτε χρησιμοποιείται ευρέως για τη θεραπεία νευρολογικών παθήσεων και διαφόρων ψυχιατρικών καταστάσεων. Το βαλπροϊκό χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της επιληψίας (επιληπτική κρίση, αφαιρετική κρίση, status epilepticus, εστιακές και γενικευμένες κρίσεις), για τη θεραπεία των επεισοδίων μανίας σε άτομα με διπολική διαταραχή, για προφύλαξη κατά της ημικρανίας, για την περιφερική αγγειακή νευροπάθεια και τέλος για την μεθερπητική νευραλγία (Masum R. et al, 2023). Επίσης έχει μελετηθεί η χρήση σε οστεοερθρίτιδα, κατά της οποίας φαίνεται να έχει δράση (Long S. et al., 2021) και κατά του HIV, του καρκίνου και νευροεκφυλιστικών νόσων (Ghodke-Puranik Y. et al., 2013).

Το βαλπροϊκό έχει 4 μηχανισμούς δράσης: αναστέλλει τους διαύλους νατρίου, αναστέλλει την τρανσαμινάση του γ-αμινο-βουτυρικού οξέος (GABA) (Johannessen C., 2000), επάγει την σύνθεση του GABA (Owens MJ., Nemeroff CB., 2003), αναστέλλει την διακετυλάση των ιστονών (HDAC) (Eayl S. et al., 2004) και ρυθμίζει τους διαύλους ασβεστίου και νατρίου οι οποίοι συμμετέχουν στην μεταγωγή του σήματος, την απελευθέρωση των νευροδιαβιβαστών και την έκφραση των γονιδίων (Masum R. et al, 2023).

Το βαλπροϊκό οξύ αντενδείκνυται σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία, σε εγκυμοσύνη, σε οξεία ή χρόνια ηπατίτιδα, σε περίπτωση που υπάρχει σοβαρό προσωπικό ή οικογενειακό ιστορικό σοβαρής ηπατίτιδας και ειδικά αν αυτό σχετίζεται με κάποιο φάρμακο, σε ηπατική πελίωση, σε ασθενείς με γνωστές μιτοχονδριακές διαταραχές προκαλούμενες από μεταλλάξεις στο πυρηνικό γονίδιο που κωδικοποιεί το μιτοχονδρικό ένζυμο πολυμεράση-γ (POLG) (π.χ. σύνδρομο Alpers-Huttenlocher), σε παιδιά κάτω των δυο ετών με υποψία διαταραχής σχετιζόμενη με την πολυμεράση γάμα, σε ασθενείς με γνωστές διαταρχές του κύκλου της ουρίας και σε ασθενείς με συστηματική πρωτοπαθή ανεπάρκεια καρνιτίνης που δεν έχει διορθωθεί (ΠΧΠ, 2025). Ηπατική βλάβη, ναυτία, έμετος, υπερπλασία των ούλων, στοματίτιδα, άλγος άνω κοιλιακής χώρας, διάρροια, υπονατρίαζμία, τρόμος, εξωπυραμιδική διαταραχή, λήθαργος, υπνηλία, σπασμός, επηρεασμένη μνήμη, κεφαλαλγία, νυσταγμός, αναιμία, θρομβοπενία,

αύξηση του σωματικού βάρους, αντιδράσεις υπερευαισθησίας, αλωπεκία, διαταραχές ονύχων και κοίτης ονύχων, δυσμηνόρροια, συγγενής δυσπλασίες, διαταραχές της ανάπτυξης, σύγχυση, διέγερση, επιθετικότητα, ψευδαισθήσεις, διαταραχή της προσοχής και αιμορραγία, είναι συχνές και πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες του βαλπροϊκού οξέος (ΠΧΠ, 2025). Τέλος, το βαλπροϊκό έχει στενό θεραπευτικό εύρος και οι τοξικές δράσεις μπορούν να εμφανισθούν ακόμα και σε θεραπευτικά επίπεδα (DeVane C., 2003).

B. Φαρμακογονιδιωματική (Pharmacogenomics – PGx)

Η **φαρμακογονιδιωματική (pharmacogenomics)** είναι ο κλάδος της φαρμακολογίας που μελετά την επίδραση της γενετικής ποικιλομορφίας στην απόκριση στις διάφορες φαρμακευτικές ουσίες, συσχετίζοντας την γονιδιακή έκφραση ή τους σημειακούς πολυμορφισμούς με την θεραπευτική ή/και την τοξική δράση ενός φαρμάκου (Aneesh TP. et al., 2009). Διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στην επιλογή του κατάλληλου φαρμάκου για κάποιον ασθενή, λαμβάνοντας υπόψιν το γενετικό του προφίλ. Ως **φαρμακογενετική (pharmacogenetics)** ορίζεται η μελέτη της μεταβλητότητας της απόκρισης σε κάποιο φάρμακο λόγω κληρονομικότητας (Pirmohamed M., 2001). Η φαρμακογενετική χρησιμοποιείται σε μεγάλο βαθμό σε σχέση με τα γονίδια που καθορίζουν τον μεταβολισμό των φαρμάκων, ενώ ο όρος **φαρμακογονιδιωματική** είναι ευρύτερος και περιλαμβάνει όλα τα γονίδια στο γονιδίωμα που μπορούν να καθορίσουν την απόκριση σε κάποιο φάρμακο. Η παραπάνω διάκριση είναι αυθαίρετη και οι δυο όροι σήμερα θεωρούνται ταυτόσημοι, χρησιμοποιούνται εναλλακτικά και δίνονται με την συντομογραφία PGx (Pirmohamed M., 2001).

Η φαρμακογονιδιωματική αποτελεί έναν διεπιστημονικό κλάδο, όπου η ανάπτυξη της βιοχημείας, της μοριακής βιολογίας, της στατιστικής, της επιστήμης των υπολογιστών, τα μοριακά και κλινικά δεδομένα από βιοτράπεζες (Auwerx C. et al., 2022), η εξέλιξη των τεχνολογιών γονοτύπισης, η χαρτογράφηση του ανθρώπινου γονιδιώματος, και το πρόγραμμα HabMab (Charlab, R., Zhang, L., 2013) συνέβαλλαν καθοριστικά στην ανάπτυξη της. Για τον προσδιορισμό της επίδρασης γενετικών πολυμορφισμών και μεταλλάξεων στη φαρμακολογική και τοξική δράση των φαρμάκων, μελετώνται η φαρμακοκινητική και η φαρμακοδυναμική της ουσίας. Η φαρμακοδυναμική επικεντρώνεται στη μελέτη του μηχανισμού δράσης στο στόχο του φαρμάκου, που μπορεί να είναι κάποιος υποδοχέας, κάποιος δίαυλος ιόντων, κάποιο ένζυμο ή στοιχεία του ανοσοποιητικού συστήματος. Η φαρμακοκινητική μελετά την απορρόφηση,

κατανομή, μεταβολισμό και απέκκριση του φαρμάκου. Με την προσέγγιση αυτή, καθορίζονται οι πρωτεΐνες που έχουν ρόλο στην εμφάνιση φαρμακολογικής ή/και τοξικής δράσης της υπό εξέταση ουσίας και των οποίων μεταλλάξεις και πολυμορφισμοί των γονιδίων που τις κωδικοποιούν μπορούν να επηρεάσουν την απόκριση ενός ατόμου στο φάρμακο (Adams, J., 2008).

Η εφαρμογή της φαρμακογονιδιωμικής στην καθημερινή κλινική πράξη συμβάλλει στην πρόληψη και μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών των φαρμάκων και των θανάτων λόγω αυτών, καθώς και στην επιλογή της κατάλληλης φαρμακευτικής ουσίας και της κατάλληλης δόσης αυτής για συγκεκριμένο ασθενή.

Τα πλεονεκτήματά της είναι η ακριβής στόχευση των θεραπειών, η επιλογή του κατάλληλου φαρμάκου και της κατάλληλης δόσης για τον κάθε ασθενή, η αποφυγή ανεπιθύμητων ενεργειών, η επιλογή αποτελεσματικής και ασφαλούς θεραπείας, η μείωση του κόστους στον τομέα της υγείας, καθώς και η βελτίωση στην ανάπτυξη φαρμάκων και στις διαδικασίες έγκρισης νέων φαρμακευτικών ουσιών (Aneesh TP. et al., 2009). Ακόμα, μπορεί να μειώσει άμεσα και έμμεσα τα κόστη στον τομέα της υγείας καθώς μειώνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες και την χρήση υπηρεσιών υγείας που σχετίζονται με την αντιμετώπισή τους, και ταυτόχρονα επισπεύδει το χρόνο που είναι απαραίτητος ώστε ο ασθενής να λάβει την κατάλληλη για αυτόν θεραπεία, αποφεύγοντας τις θεραπευτικές αστοχίες και το οικονομικό κόστος που αυτές συνεπάγονται (Aneesh TP. et al., 2009). Σε συστηματική ανασκόπηση μελετών οικονομικής αξιολόγησης κόστους – αποδοτικότητας σχετικά με την εφαρμογή των φαρμακογονιδιωμικών οδηγιών που δίνει η CPIP (Clinical Pharmacogenomics Implementation Consortium) στην κλινική πράξη, υπολογίσθηκε ότι το 71% των περιπτώσεων ήταν οικονομικά αποδοτικό με εξοικονόμηση κόστους, το 20% δεν ήταν οικονομικά αποδοτικό και το 9% είχε αβέβαιο αποτέλεσμα (Morris SA. et al, 2022).

Ο τομέας στον οποίο η φαρμακογενωμική βρίσκει την μεγαλύτερη εφαρμογή σήμερα είναι η ογκολογία και ακολουθούν η νευρολογία, η ψυχιατρική και η καρδιολογία (Ingelman-Sundberg, M. et al 2023).

Πολυμορφισμοί και μεταλλάξεις γονιδίων που εμπλέκονται στην φαρμακοκινητική ή/και την φαρμακοδυναμική ενός φαρμάκου χρησιμοποιούνται ως φαρμακογονιδιωματικοί δείκτες για μια ή περισσότερες φαρμακευτικές ουσίες. Ο **φαρμακογονιδιωματικός δείκτης (pharmacogenomic biomarker)** είναι ένα μετρήσιμο χαρακτηριστικό του DNA ή/και του RNA, το οποίο υποδηλώνει φυσιολογική λειτουργία, παθολογική διεργασία ή/και απόκριση στην θεραπεία ή άλλες θεραπευτικές παρεμβάσεις (Coyle PK., 2017). Καθότι τα γονίδια που εμπλέκονται στην φαρμακοκινητική και τη φαρμακοδυναμική

μιας φαρμακευτικής ουσίας, είναι διαφορετικά μεταξύ διαφορετικών ουσιών, έτσι δεν μπορούν σε όλες τις φαρμακευτικές ουσίες οι φαρμακογενωμικοί δείκτες να είναι οι ίδιοι. Ο Οργανισμός Ελέγχου Φαρμάκων και Τροφίμων των ΗΠΑ (FDA) παρέχει συνταγογραφικές φαρμακογενωμικές οδηγίες μέσω της λίστας The Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling (<https://www.fda.gov/drugs/science-and-research-drugs/table-pharmacogenomic-biomarkers-drug-labeling>) (FDA, 2025). Η λίστα αυτή περιλαμβάνει 608 φαρμακευτικές ουσίες, δίνει τον φαρμακογονιδιωματικό δείκτη που θα πρέπει να ελεγχθεί για κάθε ουσία και τις ενέργειες που πρέπει να γίνουν βάση των δεικτών αυτών (FDA, 2025).

Οι κυριότερες βάσεις δεδομένων, εκτός από την The Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling, στις οποίες μπορεί να ανατρέχει κανείς για να βρει φαρμακογονιδιωματικές πληροφορίες και τις προτεινόμενες θεραπευτικές παρεμβάσεις στην καθημερινή κλινική πράξη είναι η PharmGKB (Pharmacogenomics Knowledgebase <https://www.pharmgkb.org/>), η CPIP (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consorsium, <https://cpicpgx.org/>), η DGIdb (Drug-Gene Interaction data base, <https://dgidb.org/>), η PGRN (Pharmacogenomics Global Research Network, <https://www.pgrn.org/>), η The Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling (<https://www.fda.gov/drugs/science-and-research-drugs/table-pharmacogenomic-biomarkers-drug-labeling>), και η PharmVar (Pharmacogene Variation Consortium, <https://www.pharmvar.org/>) (Auwerx C., et al. 2022). Στις παραπάνω βάσεις δεδομένων δημοσιεύονται ελεύθερα αξιολογημένες, βασισμένες σε αποδείξεις, επικαιροποιημένες και λεπτομερείς οδηγίες σχετικά με την αλληλεπίδραση μετάλλαξης ή/και πολυμορφισμού γονιδίου και φαρμακευτικής ουσίας. Οι οδηγίες που δίνονται ακολουθούν τυποποιημένες μορφές, συστηματική αξιολόγηση και κλινικές συστάσεις, χρησιμοποιούν τυποποιημένη ορολογία και αξιολόγηση από ομότιμους επιστήμονες, ενώ δημοσιεύονται και στο PubMed και αναρτώνται στη σελίδα του CPIC (<https://cpicpgx.org/>), η οποία και ενημερώνεται τακτικά (CPIC, 2025).

Γ. Φαρμακογονιδιωματική του βαλπροϊκού οξέος

Γονίδια που εμπλέκονται στην φαρμακοδυναμική του βαλπροϊκού οξέος και των οποίων πολυμορφισμοί και μεταλλάξεις μπορούν να αποτελέσουν αντικείμενο φαρμακογονιδιωματικών μελετών είναι αυτά που κωδικοποιούν για την αποακετυλάση των ιστονών -1, -9 και -11 (histone deacetylase HDAC1, HDAC9 και HDAC11), αυτά που κωδικοποιούν πρωτεΐνες των διαύλων ιόντων νατρίου, χλωρίου και ασβεστίου της μετασυναπτικής μεμβράνης (sodium channel protein - SCN, voltage-dependent L-type calcium channel

subunit-A - CACNA1) και τέλος, γονίδια που κωδικοποιούν ένζυμα που συμμετέχουν στη σύνθεση του γ-αμινο-βουτυρικού οξέος (glutamic-oxaloacetic transaminase – GOT, 4-aminobutyrate aminotransferase - ABAT, alpha-1 antitrypsin - ALDHA1, succinate-coA ligase ADP-forming – SUCL, alpha-ketoglutarate dehydrogenase - OGDH) (Ghodke-Puranik Y. et al., 2013). Τα γονίδια που κωδικοποιούν πρωτεΐνες που εμπλέκονται στην φαρμακοκινητική του βαλπροϊκού οξέος είναι αυτά που κωδικοποιούν για τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450 (CYP2A6, CYP2C9, CYP2B6), το ένζυμο ουρίδινο διφοσφο-γλυκουρονοτρανσφεράση (uridine diphosphate-glucuronosyltransferase UGT - UGT1A4, UGT1A10, UGT1A3, UGT1A9, UGT1A8, UGT1A6, UGT2B7, UGT2B15), τη συνθετάση της γλουταθειόνης (glutathione synthetase – GSH), καθώς και τα ένζυμα acyl-coA dehydrogenase short/branched chain (ACADSB), acyl-coA synthetase medium chain family (ACSM), isovaleryl-coA dehydrogenase (IVD), short-chain enoyl-coA hydratase (ECSH1), hydroxyacyl-coA dehydrogenase (HADH) και 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 10 (HSD17B10) (Ghodke-Puranik Y. et al., 2013).

Στη βάση δεδομένων της CPIC υπάρχουν 166 αναφορές σχετικά με το βαλπροϊκό οξύ. Από αυτές, οι 82 δεν είναι στατιστικά σημαντικές, ενώ οι υπόλοιπες 84 είναι (Clinpgx.org, 2025a). Περαιτέρω μελέτες για τον ακριβή καθορισμό των μεταλλάξεων και των πολυμορφισμών που σχετίζονται με τη δράση του βαλπροϊκού κρίνονται απαραίτητες, καθώς οι μέχρι στιγμής μελέτες είτε έγιναν σε μικρό δείγμα, οπότε δεν μπόρεσαν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα, είτε δεν επιβεβαιώθηκαν από άλλες μελέτες, είτε τέλος δεν παρουσίασαν επαναληψιμότητα (Iannaccone T., 2021).

Φαρμακογονιδιωματικές οδηγίες χορήγησης αφορούν το γονίδιο της DNA-πολυμεράσης-γ (POLG) και τα ένζυμα του κύκλου της ουρίας, ορνιθίνη καρβαμοϋλο-τρανσφεράσης (ornithine transcarbamylase - OTC), καρβαμοϋλο-φωσφορικής συνθετάσης-1 (carbamoyl-phosphate synthetase-1 - CPS1), συνθετάση του αργινοηλεκτρικού (argininosuccinate synthetase – ASS), λυάση του αργινοηλεκτρικού (argininosuccinate lyase -ASL) και αργινάση (arginase) (Clinpgx.org,2025b). Οι ίδιες οδηγίες απαντώνται και στη βάση δεδομένων The Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling (FDA, 2025). Παρακάτω δίνονται οι οδηγίες αυτές, καθώς και κάποιες αναφορές, στατιστικά σημαντικές, που υπάρχουν στην βάση δεδομένων του CPIC (η παράθεση και των 166 αναφορών σχετικά με το βαλπροϊκό οξύ που υπάρχουν στη βάση δεδομένων του CPIC, δεν αποτελεί το σκοπό του παρόντος άρθρου), αναλυτικά και στον πίνακα 1 συνοπτικά.

ΠΡΩΤΕΪΝΗ	SNP	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ
POLG	rs2307441, rs3087374	Οξεία ηπατική ανεπάρκεια, θάνατος. Η χορήγηση βαλπροϊκού οξέος αντενδείκνυται
CPS-1	rs1047891	Υπεραμμονιαμία, εγκεφαλική βλάβη, θάνατος. Η χορήγηση βαλπροϊκού οξέος αντενδείκνυται
CYP2C19*2	rs4244285	Υψηλότερες δόσεις βαλπροϊκού ώστε να επιτευχθούν θεραπευτικά επίπεδα
CYP2C19*3	rs4986893	Υψηλότερες δόσεις βαλπροϊκού ώστε να επιτευχθούν θεραπευτικά επίπεδα
UGT1A6	rs6759892, rs2070959 rs1105879	Υψηλότερες δόσεις συντήρησης
ABCB1	rs1045642, rs3740066	Κανένα θεραπευτικό αποτέλεσμα
ABCB1	rs3740066	Νευροτοξικότητα

Πίνακας1: Η επίδραση των σημειακών πολυμορφισμών (SNP) στη δράση του βαλπροϊκού οξέος

Σε ότι αφορά το γονίδιο που κωδικοποιεί την POLG, οι φορείς του αλληλόμορφου rs2307441, (σημειακός πολυμορφισμός, που ανιχνεύεται στο χρωμόσωμα 15, περιοχή 15q26.1, όπου στο κωδικό DNA στην θέση 3428, η αδερίνη(A) έχει αντικατασταθεί από γουανίνη(G) (NCBI,2025,a), διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη οξείας ηπατικής ανεπάρκειας και επακόλουθο θάνατο (Steward J. et al., 2010). Στα άτομα που φέρουν τον παραπάνω πολυμορφισμό, η χορήγηση του βαλπροϊκού οξέος αντενδείκνυται (FDA,2025). Το ίδιο ισχύει και στους φορείς του αλληλόμορφου rs3087374 (σημειακός πολυμορφισμός, που ανιχνεύεται στο χρωμόσωμα 15, περιοχή 15q26.1, όπου στο κωδικό DNA στην θέση 3708, η γουανίνη (G)) έχει αντικατασταθεί από θυμίνη (T)(NCBI,2025,b) (Steward J. et al., 2010). Τα άτομα που φέρουν τον πολυμορφισμό rs1047891 του γονιδίου της CPS-1 (σημειακός πολυμορφισμός, στο χρωμόσωμα 2 στη θέση 210675783, όπου η κυτοσίνη(C) έχει αντικατασταθεί από αδερίνη(A))(SNPedia,2025,a), διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν υπεραμμονιαμία (Yaki M. et al., 2010), που μπορεί να οδηγήσει σε εγκεφαλική βλάβη και θάνατο. Σε αυτούς τους ασθενείς η χορήγηση βαλπροϊκού οξέος αντενδείκνυται (FDA,2025).

Φορείς του CYP2C19*2 πολυμορφισμός rs4244285 (σημειακός πολυμορφισμός στο χρωμόσωμα 10 θέση 94781859, όπου η γουανίνη(G) έχει αντικατασταθεί από αδερίνη(A))(SNPedia, 2025,b) ή/και CYP2C19*3 rs4986893 (σημειακός πολυμορφισμός στο χρωμόσωμα 10 στη θέση 94780653, όπου η γουανίνη(G) έχει

αντικατασταθεί από θυμίνη(T)) (SNPedia,2025,c), χρειάζονται υψηλότερες δόσεις βαλπροϊκού ώστε να επιτευχθούν θεραπευτικά επίπεδα σε σύγκριση με όσους δεν φέρουν τους πολυμορφισμούς rs4244285 και rs4986893 (Iannaccone T. et.al, 2021). Όσοι φέρουν τους πολυμορφισμούς rs 6759892 (σημειακός πολυμορφισμός στο χρωμόσωμα 2 στη θέση 233693023, όπου η θυμίνη(T) έχει αντικατασταθεί από γουανίνη(G))(SNPedia,2025,d), rs2070959 (σημειακός πολυμορφισμός στο χρωμόσωμα 2 στη θέση 233693545, όπου η αδερίνη(A) έχει αντικατασταθεί από γουανίνη(G))(SNPedia,2025,e) και rs1105879 (σημειακός πολυμορφισμός στο χρωμόσωμα 2 στη θέση 233693556, όπου η αδερίνη(A) έχει αντικατασταθεί από κυτοσίνη(C))(SNPedia,2025,f) στο γονίδιο που κωδικοποιεί για το ένζυμο UGT1A6 απαιτούν υψηλότερες δόσεις συντήρησης σε σύγκριση με τους φορείς του άγριου τύπου (wild type) του γονιδίου (Sun Y.P. et al,2007).

Τέλος, οι φορείς του πολυμορφισμού rs1045642 του γονιδίου της ABCB1 (ATP-binding cassette sub-family B member 1) (σημειακός πολυμορφισμός στο χρωμόσωμα 7 στη θέση 87509329, όπου η κυτοσίνη(C) έχει αντικατασταθεί από θυμίνη(T))(SNPedia,2025,g) και του πολυμορφισμού rs3740066 του γονιδίου που κωδικοποιεί την ABCC2 (ATP-binding cassette sub-family C member 2) (σημειακός πολυμορφισμός στο χρωμόσωμα 10 στη θέση 99844450, όπου η κυτοσίνη έχει αντικατασταθεί από θυμίνη)(SNPedia,2025,h) δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία με βαλπροϊκό οξύ (Lv, W. P., Han, R. F., & Shu, Z. R. ,2014)(Chen J. et al,2019). Ακόμα, σε όσους φέρουν τον πολυμορφισμό rs3740066 αναπτύσσεται νευροτοξικότητα (Iannaccone T. et.al, 2021)

Δ. Συζήτηση - συμπεράσματα

Από φαρμακογονιδιωματική σκοπιά, υπάρχουν λίγα ισχυρά εδραιωμένα στοιχεία για τα αντιεπιληπτικά φάρμακα (Balestrini S.,Sisodiya S.M.,2018) και αφορούν τις ουσίες μπριβατερακετάμη (brivateracetam), καρβαμαζεπίνη (carbamazepine), κλοβαζάμη (clobazam), φωσφαινυντοΐνη (fosphenytoin), γκαναξολόνη (ganaxolone), λακοσαμίδη (lacosamide), οξυκαρβαζεπίνη (oxycarbazepine) και φαινυντοΐνη (phenytoin) (FDA,2025). Τα στοιχεία που δείχνουν ότι η φαρμακογονιδιωματική θα παίξει κεντρικό ρόλο στην θεραπεία της επιληψίας και θα την επηρεάσει θετικά στο εγγύς μέλλον, όλο και αυξάνονται. Αν και τα αποτελέσματα από τις περισσότερες μελέτες είναι αντιφατικά, είτε λόγω μικρού μεγέθους δείγματος, είτε λόγω λαθών κατά τη γονοτύπηση και τη φαινοτύπηση, οι πρόσφατες εξελίξεις δείχνουν ότι η ενσωμάτωση γενετικών δεδομένων στην καθημερινή κλινική πρακτική στη θεραπεία της επιληψίας θα γίνει πραγματικότητα αρκετά σύντομα. Ένα σημαντικό βήμα έχει επιτευχθεί στην πρόληψη των

αντιδράσεων υπερευαισθησίας στα αντιεπιληπτικά φάρμακα με βάση το γονότυπο του ασθενούς, ωστόσο για να διευκρινισθεί καλύτερα η σχέση γενετικών παραγόντων με αντιεπιληπτικά φάρμακα, σε μελλοντικές μελέτες θα απαιτηθούν πιο ακριβείς φαινότυποι επιληψίας, μεγαλύτερο μέγεθος δείγματος και νέες στρατηγικές γονοτύπησης (Gambardella A. et al.,2017, Franco, V.,Perucca, E.,2015). Επιπλέον, εξελίξεις στη νευροβιολογία της επιληψίας και ο προσδιορισμός των γονιδίων που εμπλέκονται στην εμφάνισή της, θα κατευθύνουν τη φαρμακοθεραπεία με βάση τον ιδιαίτερο τύπο επιληψίας του κάθε ασθενούς (Balestrini S.,Sisodiya S.M.,2018).

Σχετικά με το βαλπροϊκό οξύ, παρότι υπάρχουν πολλές μελέτες και άρθρα που συσχετίζουν την θεραπευτική και την τοξική δράση του με συγκεκριμένους πολυμορφισμούς και μεταλλάξεις (84 στατιστικά σημαντικές αναφορές στη βάση δεδομένων της CPIC), η εφαρμογή του φαρμακογονιδιωματικού ελέγχου αφορά το γονίδιο της POLG και τα γονίδια που κωδικοποιούν για τα ένζυμα του κύκλου της ουρίας. Οι δυο παραπάνω έλεγχοι δεν αποτελούν εξετάσεις ρουτίνας του γενικού πληθυσμού, ωστόσο πραγματοποιούνται στα άτομα στα οποία πρόκειται να χορηγηθεί βαλπροϊκό οξύ, ειδικά σε περιπτώσεις όπου υπάρχει οικογενειακό ιστορικό μιτοχονδριακής νόσου, ανεξήγητη ηπατική νόσος και πρόωμη έναρξη επιληψίας, ιδίως σε παιδιά.

Η πολυπλοκότητα του μηχανισμού δράσης του βαλπροϊκού οξέος (τέσσερεις διαφορετικοί μηχανισμοί) και ο μεγάλος αριθμός ενζύμων που σχετίζονται με την φαρμακοδυναμική και την φαρμακοκινητική του φαρμάκου, δυσχεραίνουν τη συσχέτιση μιας μετάλλαξης με την θεραπευτική ή/και τοξική δράση του φαρμάκου. Περαιτέρω μελέτες που θα ερευνούν την επίδραση περισσότερων της μιας μετάλλαξης που φέρει το ίδιο άτομο στην δράση του φαρμάκου, ιδίως στην περίπτωση που τα αποτελέσματα των μεταλλάξεων στη δράση του φαρμάκου είναι μεταξύ τους αντικρουόμενα, θα βοηθήσουν ώστε να διευκρινισθεί η τελική επίδραση του γονιδιακού προφίλ του ασθενούς στο βαλπροϊκό οξύ.

Ακόμα, η φαρμακογονιδιωματική του βαλπροϊκού οξέος περιορίζεται στα γονίδια της POLG και των ενζύμων του κύκλου της ουρίας, καθώς είτε δεν υπάρχουν μελέτες κόστους-αποδοτικότητας για τα υπόλοιπα γονίδια, είτε οι υπάρχουσες μελέτες έδειξαν ότι ο έλεγχος δεν είναι οικονομικά αποδοτικός. Εφόσον αποδειχθεί η αποδοτικότητα του ελέγχου των υπολοίπων γονιδίων, τότε ο έλεγχος αυτών πριν την χορήγηση βαλπροϊκού οξέος θα αποτελέσει μελλοντικά καθημερινή κλινική πρακτική.

Η μέτρηση των θεραπευτικών επιπέδων του βαλπροϊκού οξέος, που έχει στενό θεραπευτικό εύρος, και εφόσον ο ασθενής δεν φέρει κάποια από τις προαναφερόμενες μεταλλάξεις και πολυμορφισμούς, σε

συνδυασμό με τον προσδιορισμό των τρανσαμινασών, της γ-GT, της χολερυθρίνης, της αμμωνίας του αίματος και τη διενέργεια αιμοδιαγράμματος, αποτελούν αυτή τη στιγμή τον τρόπο εξατομίκευσης της θεραπείας με βαλπροϊκό οξύ και της αποφυγής υποθεραπευτικών ή τοξικών επιπέδων.

Βιβλιογραφία:

- Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος: Βαλπροϊκό Οξύ, 2025. Διαθέσιμο στο: <https://farmako.net/el/reports/spcs/show?spcid=DEPAKINE-CHRONO-prolonged-release-tablet>, τελευταία πρόσβαση 08.10.2025
- Adams, J., 2008. Pharmacogenomics and Personalized Medicine. *Nature Education* 1(1):194
- Aneesh TP., Sonal Sekhar M, Asha Jose, Lekshmi Chandran, Subin Mary Zachariah, 2009. Pharmacogenomics: the right drug to the right person. *Journal of Clinical Medicine Research*, 1(4):191-194, <https://doi.org/10.4021/jocmr2009.08.1255>
- Auwerx C., Sadler MC., Reymond A., Kutalik Z., 2022. From pharmacogenetics to pharmaco-omics: Milestones and future directions. *Human Genetics and Genomics Advances*, 3(2), 100100, <https://doi.org/10.1016/j.xhgg.2022.100100>
- Balestrini S., Sisodiya, S. M., 2018. Pharmacogenomics in epilepsy. *Neuroscience letters*, 667, 27–39. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.01.014>
- Charlab, R., Zhang, L. 2013. Pharmacogenomics: Historical Perspective and Current Status. In: Innocenti, F., van Schaik, R. (eds) *Pharmacogenomics. Methods in Molecular Biology*, vol 1015. Humana Press, Totowa, NJ. https://doi.org/10.1007/978-1-62703-435-7_1
- Chen J., Su O., Qin J., Zhou Y., Ruan H., Chen Z., Chen Z., Li H., Zhou Y., Zhou S., Wang X., Zhou L., Huang M., 2019. Correlation of MCT1 and ABCC2 gene polymorphisms with valproic acid resistance in patients with epilepsy on valproic acid monotherapy. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 34(3):165-171, <https://doi.org/10.1016/j.dmpk.2018.01.006>
- Clinpgx.org, 2025a. Valproic acid: variant annotations. Available at: <https://www.clinpgx.org/drug/PA451846/variantAnnotation>. Last accessed: 10.10.2025
- Clinpgx.org, 2025b. Valproic acid: Drug Label Annotations. Available at: <https://www.clinpgx.org/drug/PA451846/labelAnnotation>. Last accessed: 10.10.2025
- Coyle PK., 2017. Pharmacogenetic Biomarkers to Predict Treatment Response in Multiple Sclerosis: Current and Future Perspectives. *Multiple Sclerosis International*, (1):6198530, <https://doi.org/10.1155/2017/6198530>
- CPIC, 2025. What is CPIC?. Available at: <https://cpicpgx.org/>. Last accessed: 08.05.2025
- DeVane C. L., Pharmacokinetics, Drug Interactions, and Tolerability of Valproate, *PSYCHOPHARMACOLOGY BULLETIN: Summer 2003 — Vol. 37 · Suppl. 2*, 25-42
- Eyal S., Yagen B., Sobol E., Altschuler Y., Shmuel M., Bialer M., 2004. The Activity of Antiepileptic Drugs as Histone Deacetylase Inhibitors. *Epilepsia*, 45(7), 737-744, <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2004.00104.x>
- Food and Drug Administration, 2025. Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling. Available at: <https://www.fda.gov/media/124784/download?attachment>, last accessed: 27.04.2025
- Franco, V., Perucca, E. (2015). The pharmacogenomics of epilepsy. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 15(10), 1161–1170. <https://doi.org/10.1586/14737175.2015.1083424>

- Gambardella, A., Labate, A., Mumoli, L., Lopes-Cendes, I., & Cendes, F., 2017. Role of Pharmacogenomics in Antiepileptic Drug Therapy: Current Status and Future Perspectives. *Current pharmaceutical design*, 23(37), 5760–5765, <https://doi.org/10.2174/1381612823666170911111536>
- Ghodke-Puranik J., Thorn C., Lamba J., Leeder J., Song W., Birnbaum A., Altman R., Kleind T., 2013. Valproic acid pathway: pharmacokinetics and pharmacodynamics, *Pharmogenetics and Genomics*, 23(4): 236–241
- Johannessen C., 2000. Mechanisms of action of valproate: a commentary. *Neurochemistry International*, 37,(2), 103-110, [https://doi.org/10.1016/S0197-0186\(00\)00013-9](https://doi.org/10.1016/S0197-0186(00)00013-9)
- Iannaccone T., Sellitto C., Manzo V., Colucci F., Giudice V., Stefanelli B., Iuliano A., Corrivetti G., Filippelli A., 2021. Pharmacogenetics of Carbamazepine and Valproate: Focus on Polymorphisms of Drug Metabolizing Enzymes and Transporters, *Pharmaceuticals*, 14(3), 204, doi: 10.3390/ph14030204
- Ingelman-Sundberg, M., Nebert, D.W. & Lauschke, V.M., 2023. Emerging trends in pharmacogenomics: from common variant associations toward comprehensive genomic profiling. *Human Genomics*, 17, 105, <https://doi.org/10.1186/s40246-023-00554-9>
- Lemperiere T., 2001. Brief history of the development of valproate in bipolar disorders, *Encephale*, 27(4):365-72. PMID: 11686059
- Löscher W. The discovery of valproate. In: Valproate. (W.Löscher, ed), Milestones in Drug Therapy series, Birkhäuser, Basel, 1999; 1-3.
- Lv, W. P., Han, R. F., & Shu, Z. R. ,2014. Associations between the C3435T polymorphism of the ABCB1 gene and drug resistance in epilepsy: a meta-analysis. *International journal of clinical and experimental medicine*, 7(11), 3924–3932. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4276158/>
- Masum R., Ayoola O. A., Hoang N., Valproic Acid. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. 2023 Aug 17., PMID: 32644538 Bookshelf ID: NBK559112
- Morris SA., Alsaidi AT., Verbyla A., Cruz A., Macfarlane C., Bauer J., Pate JN., 2022. Cost Effectiveness of Pharmacogenetic Testing for Drugs with Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guidelines: A Systematic Review. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 112(6):1318-1328, <https://doi.org/10.1002/cpt.2754>
- Long S., Wei Z., Qian-Dong L., Lei G., 2021. Valproic Acid Protects Chondrocytes from LPS-Stimulated Damage via Regulating miR-302d-3p/ITGB4 Axis and Mediating the PI3K-AKT Signaling Pathway, *Frontiers In Molecular Biosciences*, 8: 633315, doi: 10.3389/fmolb.2021.633315
- National Center for Biotechnology Information: National Library of Medicine, 2025(a). NM_002693.3(POLG):c.3428A>G (p.Glu1143Gly) AND Progressive sclerosing poliodystrophy. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/RCV000469563/>, last accessed: 20.10.2025
- National Center for Biotechnology Information: National Library of Medicine, 2025(b). NM_002693.3(POLG):c.3708G>T (p.Gln1236His) AND POLG-Related Spectrum Disorders. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/RCV000327842/>, last accessed: 20.10.2025
- Owens BJ., Nemeroff CB., 2003. Pharmacology of valproate. *Psychopharmacology Bulletin*, 37(2): 17-24
- Pirmohamed M., 2001. Pharmacogenetics and pharmacogenomics. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 52(4):345–347, <https://doi.org/10.1046/j.0306-5251.2001.01498.x>
- SNPedia, 2025, a. rs1047891. Available at: <https://www.snpedia.com/index.php/Rs1047891>, last accessed: 27.10.2025
- SNPedia, 2025, b. rs4244285. Available at: <https://bots.snpedia.com/index.php/Rs4244285>, last accessed: 24.10.2025
- SNPedia, 2025, c. rs4986893. Available at: <https://www.snpedia.com/index.php/Rs4986893>, last accessed: 24.10.2025
- SNPedia, 2025, d. rs6759892. Available at: <https://www.snpedia.com/index.php/Rs6759892>, last accessed: 24.10.2025

- SNPedia,2025,e.rs2070959. Available at: <https://www.snpedia.com/index.php/Rs2070959>,, last accessed: 24.10.2025
- SNPedia,2025,f.rs1105879.Available at: <https://www.snpedia.com/index.php/Rs1105879>, last accessed: 24.10.2025
- SNPedia,2025,g.rs1045642. Available at: <https://www.snpedia.com/index.php/Rs1045642>, last accessed: 24.10.2025
- SNPedia,2025,h.rs3740066. Available at: <https://www.snpedia.com/index.php/Rs1045642>, last accessed: 24.10.2025
- Stewart J., Horvath R.,Baruffini E., Ferrero I., Bulst S., Watkins P., Fontana R., Day C., Patrick F., 2010. Polymerase γ GenePOLGDetermines the Risk of Sodium Valproate-Induced Liver Toxicity. *Hepatology* 52(5): p 1791-1796. DOI: 10.1002/hep.23891
- Sun Y.P., Tan L., Wang Y., Song J.H.,2007.Effect of UGT1A6 genetic polymorphisms on the metabolism of sodium valproate. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.*,87:2033–2035. PMID: 17925173
- Yagi M., Nakamura T.,Okizuka Y., Oyazato Y., Kawasaki Y.,Tsuneishi S., Sakaeda T., Matsuo M.,Okumura K.,Okamura N., 2010. Effect of CPS14217C>A genotype on valproic-acid-induced hyperammonemia. *Pediatrics International.* 52(5),744-748, <https://doi.org/10.1111/j.1442-200X.2010.03157.x>

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΚΑΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D, ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ B12 ΚΑΙ ΦΥΛΛΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΤΟΥ ΓΕΝΙΚΟΥ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ ΚΟΖΑΝΗΣ.

ΓΡΗΓΟΡΟΠΟΥΛΟΥ Γ.,¹ ΒΟΙΤΣΕ Α.,¹ ΓΚΟΥΝΤΙΟΣ Δ.,¹ ΣΠΑΝΟΥ Μ.,² ΡΙΖΟΥ Α.¹

1.ΒΙΟΧΗΜΙΚΟ ΤΜΗΜΑ, ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΚΟΖΑΝΗΣ «ΜΑΜΑΤΣΕΙΟ», ΚΟΖΑΝΗ

2.ΤΜΗΜΑ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ, ΔΗΜΟΚΡΙΤΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΞΑΝΘΗΣ, ΞΑΝΘΗ

Περίληψη: Η βιταμίνη D επηρεάζει την απορρόφηση του φυλλικού οξέος in vitro και ενδέχεται επίσης να επηρεάζει την απορρόφηση της βιταμίνης B12. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η αξιολόγηση των επιπέδων βιταμίνης D, βιταμίνης B12 και φυλλικού οξέος σε ασθενείς του Γενικού Νοσοκομείου Κοζάνης, καθώς και η διερεύνηση πιθανών συσχετίσεων μεταξύ τους. Η μελέτη συμπεριέλαβε τα αποτελέσματα των επιπέδων ορού της 25(OH) βιταμίνης D, της βιταμίνης B12 και του φυλλικού οξέος 1453 ασθενών (41,3% άνδρες και 58,7% γυναίκες, με διάμεση ηλικία 55 έτη). Οι ασθενείς ταξινομήθηκαν σε τρεις ομάδες βάσει των επιπέδων βιταμίνης D: Ομάδα 1 (≤ 20 ng/mL; n = 927; 63,8%), Ομάδα 2 (21–29 ng/mL; n = 400; 27,5%) και Ομάδα 3 (≥ 30 ng/mL; n = 126; 8,7%). Οι συσχετίσεις μεταξύ βιταμίνης D και των επιπέδων βιταμίνης B12/φυλλικού οξέος αναλύθηκαν με τη δοκιμασία συσχέτισης Spearman. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μας παρατηρήθηκε, ανεπάρκεια βιταμίνης D (≤ 20 ng/mL) στο 63,8% των ασθενών, ανεπάρκεια βιταμίνης B12 (< 197 pg/mL) στο 7%, και ανεπάρκεια φυλλικού οξέος ($< 3,89$ ng/mL) στο 31,5%. Δεν εντοπίστηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των φύλων στις διάμεσες τιμές βιταμίνης D ή βιταμίνης B12, ωστόσο, οι διάμεσες τιμές φυλλικού οξέος ήταν σημαντικά υψηλότερες στις γυναίκες (5,21 ng/mL) σε σύγκριση με τους άνδρες (4,83 ng/mL) ($p = 0,008$). Επιπλέον, παρατηρήθηκε πολύ ασθενής αλλά στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ της βιταμίνης D και της βιταμίνης B12 ($r = 0,14$, $p < 0,001$), καθώς και μεταξύ της βιταμίνης D και του φυλλικού οξέος ($r = 0,17$, $p < 0,001$). Τέλος, τα επίπεδα της βιταμίνης B12 ήταν σημαντικά χαμηλότερα στην Ομάδα 1 ($p < 0,016$), ενώ τα επίπεδα φυλλικού οξέος αυξάνονταν σημαντικά με τα επίπεδα της βιταμίνης D ($p < 0,016$). Συμπερασματικά, παρατηρήθηκε ότι, η βιταμίνη D σχετίζεται ασθενώς θετικά με τα επίπεδα ορού τόσο της βιταμίνης B12 όσο και του φυλλικού οξέος και υπήρξε μια υψηλή επικράτηση ανεπάρκειας βιταμίνης D στον πληθυσμό της μελέτης. Επιπλέον, εντοπίστηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των φύλων ως προς τα επίπεδα φυλλικού οξέος, αλλά όχι ως προς τα επίπεδα βιταμίνης D ή βιταμίνης B12.

Εισαγωγή

Οι μικροθρεπτικοί παράγοντες, όπως η βιταμίνη D, η βιταμίνη B12 και το φυλλικό οξύ, αποτελούν θεμέλια της φυσιολογικής λειτουργίας του ανθρώπινου οργανισμού, με καθοριστικό ρόλο στη ρύθμιση μεταβολικών, αιμοποιητικών και ανοσολογικών διεργασιών.

Η βιταμίνη D είναι μια πρόδρομη λιποδιαλυτή στεροειδής ορμόνη, βασικός ρυθμιστής της ομοιόστασης ασβεστίου και φωσφόρου και απαραίτητη για την οστική υγεία. Συντίθεται κυρίως στο δέρμα μετά από έκθεση στον ήλιο, αλλά μπορεί επίσης να ληφθεί και εξωγενώς μέσω της διατροφής. Η ανεπάρκεια της έχει συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο χρόνιων παθήσεων, όπως καρδιαγγειακά νοσήματα, διαβήτη, ορισμένες μορφές καρκίνου, αυτοάνοσες νόσους καθώς και με οστικά προβλήματα όπως η οστεομαλακία στους ενήλικες και η ραχίτιδα στα παιδιά.

Η βιταμίνη B12 είναι υδατοδιαλυτή βιταμίνη απαραίτητη για τη σύνθεση του DNA, την αναδημιουργία μεθειονίνης για πρωτεϊνσύνθεση και μεθυλίωση, καθώς και για την ανάπτυξη και την αρχική μυελινοποίηση του ΚΝΣ και τη διατήρηση της φυσιολογικής λειτουργίας του ΚΝΣ. Η ανεπάρκεια της εμφανίζεται συνήθως λόγω ανεπαρκούς απορρόφησης ή έλλειψης στη διατροφή και μπορεί να εκδηλωθεί με νευρολογικές, ψυχιατρικές και αιματολογικές διαταραχές.

Το φυλλικό οξύ είναι επίσης μια υδατοδιαλυτή βιταμίνη ζωτικής σημασίας για τις φυσιολογικές κυτταρικές λειτουργίες. Δρα ως συνένζυμο στις αντιδράσεις μεταφοράς μονοανθρακικών ομάδων στη σύνθεση νουκλεϊκών οξέων, στη μεθυλίωση αμινοξέων, πρωτεϊνών και λιπιδίων, καθώς και στο σχηματισμό των ερυθρών αιμοσφαιρίων (RBCs). Η ανεπάρκειά του εμφανίζεται κυρίως σε ανεπαρκή διαιτητική πρόσληψη, αυξημένες ανάγκες ή απώλειες και μπορεί να επηρεάσει τη σύνθεση DNA, να οδηγήσει σε μεγαλοβλαστική αναιμία, καθώς και σε ελαττώματα του νευρικού σωλήνα κατά την εμβρυϊκή ανάπτυξη.

Τα τελευταία χρόνια μελετώνται ευρέως τα επίπεδα των βιταμινών D, B12 και φυλλικού οξέος σε ασθενείς με διάφορες παθολογίες.^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60,61,62,63,64,65,66,67,68,69,70,71,72,73,74,75,76,77,78,79,80,81,82,83,84,85,86,87,88,89,90,91,92,93,94,95,96,97,98,99,100} Επιπλέον, ερευνάται η πιθανή αλληλεπίδραση μεταξύ των επιπέδων βιταμίνης D, B12 και φυλλικού οξέος και κάποιες μελέτες έχουν καταγράψει ασθενείς αλλά στατιστικά σημαντικές θετικές συσχετίσεις μεταξύ της 25-υδροξυβιταμίνης D και των επιπέδων B12 και φυλλικού οξέος σε παιδιά και εφήβους.

Υλικό και μέθοδοι

Η παρούσα μελέτη συμπεριέλαβε 1453 δείγματα ορού ασθενών τα οποία εξεταστήκαν στο Γενικό Νοσοκομείο Κοζάνης κατά την χρονική περίοδο Ιούνιος 2023 - Ιούλιος 2025.

Τα επίπεδα 25-υδροξυβιταμίνης D [25(OH)D] χρησιμοποιήθηκαν ως δείκτες για τον προσδιορισμό των επιπέδων της βιταμίνης D και μετρήθηκαν στον αυτόματο αναλυτή Cobas e 801 με τη μέθοδο της ηλεκτροχημειοφωταύγειας (ECLIA) (Roche Diagnostics Hellas). Οι ασθενείς ταξινομήθηκαν σε τρεις ομάδες βάσει των επιπέδων βιταμίνης D: Ομάδα 1 (≤ 20 ng/mL), Ομάδα 2 (21–29 ng/mL) και Ομάδα 3 (≥ 30 ng/mL).

Ο προσδιορισμός της βιταμίνης B12 και του φυλλικού οξέος σε ορό πραγματοποιήθηκε επίσης με τη μέθοδο ECLIA, στον αυτόματο αναλυτή Cobas e 801. Η ανεπάρκεια της βιταμίνης D ορίστηκε ως η συγκέντρωση βιταμίνης D ≤ 20 ng/mL, της βιταμίνης B12 η συγκέντρωση βιταμίνης B12 < 197 pg/mL, ενώ επίπεδα φυλλικού οξέος $< 3,89$ ng/mL θεωρήθηκαν ενδεικτικά ανεπάρκειας φυλλικού οξέος. Τα δεδομένα ελέγχθηκαν ως προς την κανονικότητα με το τεστ Kolmogorov–Smirnov. Χρησιμοποιήθηκαν περιγραφικά στατιστικά, η δοκιμασία Kruskal–Wallis για την σύγκριση των επιπέδων των βιταμινών των Ομάδων και για τις στατιστικά σημαντικές διαφορές πραγματοποιήθηκαν συγκρίσεις όλων των δυνατών συνδυασμών των Ομάδων ανά δύο με τη χρήση της δοκιμασίας Mann–Whitney με τη ρύθμιση κατά Bonferroni, ενώ οι συσχετίσεις μεταξύ της βιταμίνης D και των επιπέδων βιταμίνης B12/φυλλικού οξέος αναλύθηκαν με το τεστ συσχέτισης Spearman.

Αποτελέσματα

Ο αριθμός των ατόμων που υποβλήθηκαν σε ταυτόχρονες μετρήσεις των επιπέδων βιταμίνης D, βιταμίνης B12 και φυλλικού οξέος μεταξύ Ιουνίου 2023 και Ιουλίου 2025 ήταν 1453, εκ των οποίων 600 ήταν άνδρες και 853 γυναίκες. Η διάμεση ηλικία των ατόμων της μελέτης ήταν 55 έτη (διατεταρτημοριακό εύρος (IQR) 40–67), η διάμεση τιμή βιταμίνης D ήταν 18,7 ng/mL (IQR 13,7–23,3), η διάμεση τιμή βιταμίνης B12 ήταν 348 pg/mL (IQR 271–437) και η διάμεση τιμή φυλλικού οξέος ήταν 5,05 ng/mL (IQR 3,51–7,1). Όταν οι διάμεσες αυτές τιμές συγκρίθηκαν μεταξύ ανδρών και γυναικών, διαπιστώθηκε ότι μόνο οι τιμές του φυλλικού οξέος στις γυναίκες ήταν στατιστικώς σημαντικά υψηλότερες από αυτές των ανδρών (Πίνακας 1).

Πίνακας 1. Επίπεδα βιταμινών καθώς και ποσοστά ανεπάρκειας τους στο σύνολο των ασθενών και ανά φύλο.

	Σύνολο ασθενών n=1453	Άνδρες n= 600	Γυναίκες n=853	p
Ηλικία, διάμεση τιμή (IQR)	55 (40-67)	54,5 (40-67)	55 (41-67)	0,557
Βιταμίνη D, διάμεση τιμή (IQR)	18.7(13,7-23.,3)	19,3 (14-23,45)	18,4(13,4-23,1)	0,191
Ποσοστό με ανεπάρκεια βιταμίνης D	63,8%	62 %	65,1%	
Βιταμίνη B12, διάμεση τιμή (IQR)	348(271-437)	342 (268-424)	355(274-449)	0,061
Ποσοστό με ανεπάρκεια βιταμίνης B12	7%	6,5%	7,3%	
Φυλλικό οξύ, διάμεση τιμή (IQR)	5,05 (3,53-7,1)	4,83 (3,4-6,88)	5,21(3,65-7,32)	0,008
Ποσοστό με ανεπάρκεια φυλλικού οξέος	31,5%	35,2%	29,1%	

Επιπλέον, παρουσιάστηκε ανεπάρκεια βιταμίνης D στο 63,8% των ασθενών ενώ 7% και 31,5 % των ασθενών παρουσίασαν ανεπάρκεια βιταμίνης B12 και φυλλικού οξέος, αντίστοιχα.

Στον Πίνακα 2, οι συντελεστές συσχέτισης Spearman χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση των σχέσεων μεταξύ των επιπέδων βιταμίνης D, βιταμίνης B12 και φυλλικού οξέος. Τα αποτελέσματα έδειξαν, ότι για το σύνολο των ασθενών υπάρχει μια πολύ ασθενής αλλά στατιστικώς σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ της βιταμίνης D και της βιταμίνης B12 ($r = 0,14$, $p < 0,001$), καθώς και μεταξύ της βιταμίνης D και του φυλλικού οξέος ($r = 0,17$, $p < 0,001$). Επιμέρους ανάλυση ανά φύλο έδειξε παρόμοια ασθενή θετική συσχέτιση στον γυναικείο πληθυσμό, ενώ στον ανδρικό πληθυσμό η συσχέτιση παρατηρήθηκε μόνο μεταξύ της βιταμίνης D και του φυλλικού οξέος.

Πίνακας 2. Συντελεστής συσχέτισης Spearman μεταξύ των επιπέδων βιταμίνης D και των επιπέδων της βιταμίνης B12 και φυλλικού οξέος στο σύνολο των ασθενών και ανά φύλο.

Συντελεστής συσχέτισης Spearman βιταμίνης D			
	Σύνολο ασθενών	Άνδρες	Γυναίκες
Βιταμίνη B12	0,14	0,09	0,18
Φυλλικό οξύ	0,17	0,18	0,16

Τέλος, πραγματοποιήθηκε κατηγοριοποίηση των ασθενών σε τρεις ομάδες βάσει των επιπέδων της βιταμίνης D και οι διάμεσες τιμές της βιταμίνης B12 και του φυλλικού οξέος αυτών των ομάδων παρουσιάζονται στον Πίνακα 3. Τα επίπεδα της βιταμίνης B12 ήταν σημαντικά χαμηλότερα στην Ομάδα 1 σε σύγκριση με τις δύο άλλες ομάδες ($p < 0,016$), ενώ δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της Ομάδας 2 και της Ομάδας 3. Τα επίπεδα του φυλλικού οξέος διέφεραν σημαντικά μεταξύ των τριών ομάδων ($p < 0,016$) και αυξάνονταν προοδευτικά με τα επίπεδα της βιταμίνης D, με την Ομάδα 3 να παρουσιάζει τα υψηλότερες τιμές φυλλικού οξέος.

Πίνακας 3. Επίπεδα βιταμίνης B12 και φυλλικού οξέος στις τρεις ομάδες ανάλογα με τα επίπεδα βιταμίνης D.

Ομάδες	N	%	Διάμεση τιμή βιταμίνης B12 pg/MI (IQR)	χ^2	β.ε.	p
				19,5	2	<0,001
Ομάδα 1	927	63,8	339 (262-428)			
Ομάδα 2	400	27,5	353 (281-449)			
Ομάδα 3	126	8,7	387 (311-463)			
Ομάδα 1 και Ομάδα 2 $p=0,015$ Ομάδα 1 και Ομάδα 3 $p<0,001$ Ομάδα 2 και Ομάδα 3 $p=0,018$						

Ομάδες	N	%	Διάμεση τιμή φυλλικού οξέος ng/mL (IQR)	χ^2	β.ε.	p
				28,9	2	<0,001
Ομάδα 1	927	63,8	4,84 (3,33-6,71)			
Ομάδα 2	400	27,5	5,26 (3,66-7,25)			
Ομάδα 3	126	8,7	6,24 (4,26-9,12)			
Ομάδα 1 και Ομάδα 2 $p=0,0015$ Ομάδα 1 και Ομάδα 3 $p=0,006$ Ομάδα 2 και Ομάδα 3 $p<0,001$						

Συζήτηση-Συμπεράσματα

Στη μελέτη αυτή αξιολογήθηκαν τα επίπεδα βιταμίνης D, βιταμίνης B12 και φυλλικού οξέος σε 1453 ασθενείς και εξετάστηκαν οι σχέσεις τους, καθώς και οι διαφορές ανά φύλο και μεταξύ ομάδων διαφορετικών επιπέδων βιταμίνης D. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η ανεπάρκεια βιταμίνης D ήταν ιδιαίτερα συχνή, με περίπου 63,8% των ασθενών να παρουσιάζουν χαμηλά επίπεδα, γεγονός που συμφωνεί με προηγούμενες μελέτες που έχουν καταγράψει υψηλό επιπολασμό ανεπάρκειας βιταμίνης D στον γενικό πληθυσμό.

Τα επίπεδα βιταμίνης B12 και φυλλικού οξέος ήταν χαμηλά σε ένα μικρότερο ποσοστό των ασθενών (7% και 31,5% αντίστοιχα), ενώ η σύγκριση μεταξύ φύλων σε αντίθεση με άλλες μελέτες έδειξε ότι μόνο τα επίπεδα του φυλλικού οξέος ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα στις γυναίκες, γεγονός που μπορεί να σχετίζεται με διαφορετικές διατροφικές συνήθειες ή μεταβολικές ανάγκες ανά φύλο.

Η ανάλυση συσχέτισης Spearman έδειξε ότι υπήρχε μια πολύ ασθενής αλλά στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ της βιταμίνης D και της βιταμίνης B12, καθώς και μεταξύ της βιταμίνης D και του φυλλικού οξέος. Η επιμέρους ανάλυση ανά φύλο έδειξε ότι στον γυναικείο πληθυσμό η θετική συσχέτιση παρατηρήθηκε και για τις δύο βιταμίνες, ενώ στους άνδρες περιορίστηκε μόνο στο φυλλικό οξύ. Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι, παρά την ύπαρξη μιας τάσης, η σύνδεση μεταξύ βιταμίνης D και των άλλων μικροθρεπτικών στοιχείων είναι ασθενής, γεγονός που υποδηλώνει ότι άλλοι παράγοντες όπως η διατροφή, η ηλικία και οι συνθήκες υγείας είναι πιθανόν να παίζουν ρόλο.

Η σύγκριση των επιπέδων βιταμίνης B12 και φυλλικού οξέος μεταξύ των τριών ομάδων βιταμίνης D ανέδειξε ότι τα επίπεδα βιταμίνης B12 ήταν σημαντικά χαμηλότερα στην ομάδα με ανεπάρκεια βιταμίνης D, ενώ τα επίπεδα φυλλικού οξέος αυξάνονταν σταδιακά με την αύξηση των επιπέδων βιταμίνης D. Αυτά τα αποτελέσματα υποδηλώνουν μια πιθανή συμπληρωματική σχέση μεταξύ βιταμίνης D και φυλλικού οξέος, καθώς και μια συσχέτιση της βιταμίνης D με τη βιταμίνη B12, η οποία ωστόσο παραμένει ασθενής.

Τα ευρήματα της μελέτης μας είναι σημαντικά για την κατανόηση της θρεπτικής κατάστασης του πληθυσμού και υπογραμμίζουν την ανάγκη για ενημέρωση και παρέμβαση σε επίπεδο διατροφής και

συμπληρωμάτων, ιδιαίτερα σε ασθενείς με χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D. Η ταυτόχρονη αξιολόγηση των επιπέδων βιταμίνης D, B12 και φυλλικού οξέος μπορεί να βοηθήσει στην πρόληψη θρεπτικών ελλείψεων και στη βελτίωση της συνολικής υγείας.

Βιβλιογραφία

- Mungai L NW, Mohammed Z, Maina M, Anjumanara O. *Vitamin D Review: The Low Hanging Fruit for Human Health. J Nutr & Met, 2021;1:1-6.*
- Aranow C. Vitamin D and the immune system. *J Investig Med. 2011;59(6):881–886.*
- Holick MF. *Vitamin D deficiency. N Engl J Med. 2007;357(3):266–281.*
- Stabler SP. *Vitamin B12 deficiency. N Engl J Med. 2013;368:149–160.*
- Elgar, K. *Vitamin B12: A review of clinical use and efficacy. Nutr Med J. 2022;1(3):9-25.*
- Nazki FH, Sameer AS, Ganaie BA. Folate: Metabolism, genes, polymorphisms and the associated diseases. *Gene 2014; 533(1):11-20.*
- Allen L.H. Causes of vitamin B12 and folate deficiency. *Food Nutr Bull 2008;29(2): 20–34.*
- Li J, Duan H, Ramaswamy H, Wang C. *A Comprehensive Review of Fortification, Bioavailability, and Health Benefits of Folate. Int. J. Mol. Sci. 2025;26(16):7703.*
- Tsuboi H et al. Serum levels of vitamin B12 and folate and risk of deficiency in patients with diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Medicine (Baltimore). 2016;95(5):e2827.*
- Böhles H et al. Vitamin B12, folate, and vitamin D status in healthy older adults: results from the AugUR study. *BMC Geriatr. 2023;23:427.*
- Gioxari A., Amerikanou Ch., Papada E. Zioga E., et al. Serum Vitamins D, B9 and B12 in Greek Patients with Inflammatory Bowel Diseases, *Nutrients 2020;12:3734.*
- Mao X, Xing X, Xu R, Gong Q, He Y, Li S, et al. Folic acid and vitamins D and B12 correlate with homocysteine in Chinese Patients With Type-2 Diabetes Mellitus, Hypertension, or Cardiovascular Disease. *Medicine (Baltimore). 2016;95:e2652.*
- Aydin HI et al. Association of serum vitamin D with vitamin B12 and folate levels in children. *J Pediatr Endocrinol Metab. 2022;35(6):755–761.*
- Rahman A, Al-Taiar A, Shaban L, Al-Sabah R, Mojiminiyi O. Plasma 25-hydroxyvitamin D is positively associated with folate and vitamin B12 levels in adolescents. *Nutr Res 2020;79:87–99.*
- [Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z, Gonzalez-Gross M, Valtueň aJ, De Henauw S, et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? Am J Clin Nutr. 2016;103:1033–44.](#)
- Chavan P, Ojha S, Bhat V, Poojary M, Sharma N, Kannan S, Pillai B, Pal S, Sathyan V, Gupta S. Prevalence of select micronutrient deficiencies in Indian voluntary blood donors. *Asian J. of Transfusion Science. 2025; 19(2):261-266.*
- Cafolla A, Dragoni F, Girelli G, Tosti ME, Costante A, Pastorelli D, et al. Folate status in Italian blood donors: Relation to gender and smoking. *Haematologica 2000; 85: 694–698.*
- Iglesia I, Huybrechts I, Mouratidou T, Santabárbara J, Fernández-Alvira JM, Santaliestra-Pasías AM, Manios Y, De la O Puerta A, Kafatos A, Gottrand F et al. Do dietary patterns determine levels of vitamin B6, folate, and vitamin B12 intake and corresponding biomarkers in European adolescents? The Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence (HELENA) study. *Nutrition 2018;50:8–17.*

Μετανάλυση: Διαταραχές Ύπνου σε Καταθλιπτικούς Ασθενείς με Νόσο Πάρκινσον

Αικατερίνη Χριστίνα Δημητριάδου¹, Νικόλαος Μακρυγιάννης¹, Σπυρίδων Ματσάγγος¹

¹Metropolitan College, University of East London, Σχολή Υγείας, BSc (Hons) Βιοϊατρικές Επιστήμες

1. Εισαγωγή

1.1. Νόσος Parkinson Η νόσος του Parkinson (PD) είναι μία προοδευτική βραδεία εξελισσόμενη νόσος των βασικών νευρικών γαγγλίων, με ποικίλες εκδηλώσεις (Balestrino et al., 2020), και με συχνότητα εμφάνισης 1% σε άτομα ηλικίας άνω των 60 ετών. Εμφανίζεται συνήθως μετά τα 50 χρόνια (Tysnes et al., 2017), με μεγαλύτερη συχνότητα σε άντρες από ότι σε γυναίκες (αναλογία 3/2). Η κληρονομικότητα δεν έχει αναδειχθεί ως σοβαρός παράγοντας εμφάνισης (Cerri et al., 2019). Σε επίπεδο μηχανισμών, η PD οφείλεται σε γονιδιακές μεταλλάξεις, ιϊκές λοιμώξεις, ή τοξική έκθεση, τα οποία καταλήγουν σε βιοχημικές μεταβολές στον εγκέφαλο, όπως είναι η έλλειψη της ντοπαμίνης, η μείωση της νοραδρεναλίνης, και η παρουσία σωματίων Lewy (Lewy bodies)(Balestrino et al., 2019).

Τα συμπτώματα της PD εκδηλώνονται αρχικά με τρόπο ηρεμίας, δυσκαμψία, βραδυκινησία, και απώλεια αντανakλαστικών στάσεων. Κατόπιν εξέλιξης, παρατηρείται δυσκολία βάδισης, ομιλίας, και ατομικής φροντίδας. Τα τελευταία στάδια χαρακτηρίζονται από πλήρη αναπηρία και οριακά επαρκείς ζωτικές λειτουργίες (Jankovic et al., 2017). Το προσδόκιμο επιβίωσης κυμαίνεται στα 14,6 έτη (Muthuraman et al., 2018). Τρία εργαλεία αξιολόγησης είναι διαθέσιμα: η κλίμακα UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) για μέτρηση της σοβαρότητας της PD (Guo et al., 2023), η δοκιμασία MMSE (Mini Mental State Examination) για την αξιολόγηση της γνωστικής δυσλειτουργίας, και η λίγο πιο ευαίσθητη γνωστική εκτίμηση MoCA (Montreal Cognitive Assessment) για ταχεία εξέταση ήπιας γνωστικής δυσλειτουργίας (Biundo et al., 2016). Η νόσος αφήνει έναν δυσβάστακτο αντίκτυπο στη δημόσια υγεία (κλινική διαχείριση, ποιότητα ζωής), που εντείνεται από το κενό θεραπείας και ευαισθητοποίησης, και την κοινωνικο-οικονομική ανισότητα διαθεσιμότητας θεραπειών (Hammarlund et al., 2018).

1.2. Κατάθλιψη και Νόσος Parkinson: Το συχνότερο μη-κινητικό σύμπτωμα της PD είναι η κατάθλιψη, η οποία συνήθως προηγείται των κινητικών συμπτωμάτων και μπορεί να μειώσει την ποιότητα ζωής περισσότερο από αυτά (Chikatimalla et al., 2022). Ποσοστό 92% των ασθενών με PD εμφανίζουν κατάθλιψη και 67% αγχώδη συμπεριφορά (Menza et al., 1993). Αίτιο αποτελεί ο προοδευτικός, μη-αναστρέψιμος εκφυλισμός ντοπαμινεργικών νευρώνων στον μεσεγκέφαλο, και η ελάττωση της απελευθέρωσης ντοπαμίνης (DA) στο ραβδωτό σώμα του εγκεφάλου (striatum). Αυτό οδηγεί σε απορρύθμιση του συστήματος των βασικών γαγγλίων και, μεταξύ άλλων, σε κατάθλιψη (Garrett., 2004). Η αντίληψη αναφορικά με την αιτιολογία παραμένει ασαφής, και η κατάθλιψη είναι δύσκολα διαχειρίσιμη, αφού ανθρώπινες μελέτες έχουν καταδείξει διάφορους αιτιολογικούς μηχανισμούς (σεροτονίνης, ή ντοπαμίνης και νοραδρεναλίνης) (Delaville et al., 2011). Μία ακόμη δυσκολία διαχείρισης, αφορά στην επικάλυψη με περιπτώσεις κατάθλιψης μη-σχετιζόμενης με PD (Starkstein et al., 2017).

1.3 Διαταραχές ύπνου ως παράγοντες κινδύνου κατάθλιψης στη Νόσο Parkinson

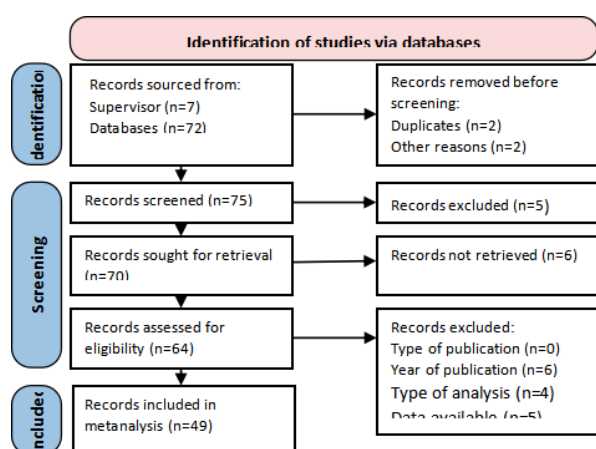
Η πλειονότητα των περιπτώσεων PD χαρακτηρίζονται ως «ιδιοπαθείς», υπάρχουν όμως καλά περιεγραμμένοι παράγοντες κινδύνου. Τέτοιοι είναι: το μορφωτικό επίπεδο (ανάλογη σχέση) (Garzia et al., 2019), το φύλο (οι γυναίκες επωφελούνται των νευροπροστατευτικών ενδογενών οιστρογόνων), και η ηλικία (Tysnes et al., 2017). Άλλοι παράγοντες κινδύνου είναι οι εξωγενείς επιδράσεις στους κινκάρδιους ρυθμούς και οι διαταραχές συμπεριφοράς ύπνου, όπως η διαταραχή του REM (RBD, REM Behavior Disorder), μία μη-οικογενής διαταραχή απώλειας εγγενούς μυϊκής ατονίας (κίνδυνος αυτοτραυματισμού κατά τον ύπνο), και η υπερβολική ημερήσια υπνηλία (EDS, Excessive Daytime Sleepiness) (Gjerstad et al., 2018). Οι ασθενείς με αυτές τις διαταραχές έχουν υψηλό κίνδυνο (πάνω από 70%) να εμφανίσουν ταχεία εξελισσόμενη PD (Patel et al., 2024), με αναφορά σε πρόβλημα μνήμης, αίσθημα ερεθισμού, παραμονή σε εγρήγορση (Bittencourt et al., 2005), ψυχική θολότητα, έλλειψη ενέργειας, καταθλιπτική διάθεση και ακραία εξάντληση (Gandhi et al., 2021).

1.4 Σκοπός

Σκοπός της μελέτης είναι η διερεύνηση της προσυμπτωματικής διαγνωστικής αξίας των συνηθειών ύπνου, για έγκαιρη ανίχνευση της κατάθλιψης σχετιζόμενης με την ΡD, με στόχο την έγκαιρη διάγνωση και το σχεδιασμό πρώιμων νοσοτροποποιητικών παρεμβάσεων. Απώτερος στόχος μελετών όπως αυτή, είναι η επέκταση και βελτίωση της ποιότητας του προσδόκιμου επιβίωσης των ασθενών. Για τις ανάγκες της μετανάλυσης αυτής, για τον κάθε παράγοντα κινδύνου (εκ των MMSE, ηλικία, UPDRS, μορφωτικό επίπεδο) διατυπώνεται ένα ερώτημα: «Διαπιστώνεται στατιστικά σημαντική συσχέτιση του παράγοντα κινδύνου με τα επίπεδα RBD σε άτομα με ΡD;».

2. Υλικά και Μέθοδοι

Ο ερευνητικός σχεδιασμός και η εκπόνηση της μετανάλυσης βασίστηκε στις σχετικές κατευθυντήριες γραμμές (Mikolajewich and Komarova, 2019). Οι σχετικές μελέτες εντοπίστηκαν σε Pubmed, ScienceDirect και CT, με χρήση ανάλογων λέξεων-κλειδιά. Τα κριτήρια συμμετοχής, η ανάλυση, και η συστηματική αναφορά δεδομένων, επιλέχθηκαν σύμφωνα με τα κριτήρια PRISMA (Page et al., 2021; Moher et al., 2009) (Εικόνα 1). Από τις μελέτες που τελικά συμπεριλήφθηκαν συλλέχθηκαν τα κατάλληλα δεδομένα: Συχνότητα/διάρκεια παρακολούθησης, Χρονική περίοδος, Γεωγραφική τοποθέτηση, Αριθμός συμμετεχόντων, Σχεδιασμός μελέτης, Πηγές εξακρίβωσης έκθεσης/αξιολόγησης, Πρωτογενή αποτελέσματα, OR ή RR με p-value, 95% CI (Πίνακας 1). Για την στατιστική ανάλυση εφαρμόστηκε μοντέλο τυχαίων επιδράσεων (Der Simonian and Laird, 2015; Higgins et al., 2003). Η ετερογένεια (λόγω επίδρασης συγχυτικών παραγόντων) μελετήθηκε με I^2 , Cochran's Q, και χ^2 -test. Η διασύνδεση ελέγχθηκε με SMD



Εικόνα 1. Διάγραμμα Ροής PRISMA. Διαγραμματική απεικόνιση της εφαρμογής των κριτηρίων PRISMA για την απόρριψη ή επιλογή ερευνών, με σκοπό την κατάρτιση της δεξαμενής δεδομένων της μετανάλυσης.

(Standardized Mean Difference), και η στατιστική σημαντικότητα ελέγχθηκε με p-values (two-tailed analysis), στο όριο του 5%. Όλοι οι σχετικοί υπολογισμοί, καθώς και οι αντίστοιχες απεικονίσεις, έγιναν *in silico* με τη βοήθεια του Cochran's Review Manager (RevMan, έκδοση 5.4).

	Ηλικία	Ασθενείς	Control	Περιοχή	Χρονικό πλαίσιο
Arnaldi et al. (2016a)	65,4	24	14	FRA	2015
Arnaldi et al. (2016b)	64,4	10	10	FRA	2015
Bargiotas et al. (2019)	63,1	26	38	CH	2012-16
Chahine et al. (2016)	61,7	108	315	CAN, SPA, GER, USA	2015
Chung et al. (2017)	68	39	58	KOR	2013
De Cock et al. (2007)	65	65	35	FRA	2005
Di Fabio et al. (2013)	66	20	10	ITA	2010
Ferri et al. (2014)	67,9	16	11	ITA	2013
Folle et al. (2019)	67,1	160	616	USA	2001-07, 2011-17
Ford et al. (2013)	66,4	46	78	AUS	2009
Gagnon et al. (2014)	68,4	7	8	USA	2003
Gallea et al. (2017)	65,5	22	16	FRA	2009
Garcia-Lorenzo et al. (2013)	71,4	24	12	FRA	2010-12
Gaudreault et al. (2013)	68,6	15	16	USA	2012
Gjerstad et al. (2008)	73,4	34	197	NOR	1999
Gong et al. (2014)	66,16	63	49	CHN	2010
Hu et al. (2015)	61,19	69	156	CHN	2010-13
Huang et al. (2018)	64,6	92	82	CHN	2014-17
Huang et al. (2017)	58,9	69	27	CHN	2013-16
Jankovic et al. (2015)	62,1	15	87	SRB	2010-11
Jozwiak et al. (2017)	60	53	40	USA	2014
Kamble et al. (2019)	60,4	25	25	IND	2015
Kang et al. (2016)	72,5	43	55	KOR	2012-14
Kataoka et al. (2020)	70,2	21	28	JPN	2015
Kim et al. (2014)	66,46	578	366	KOR	2011-13
Kim et al. (2016a)	74,6	18	24	KOR	2015-18
Kim et al. (2016b)	72,9	9	22	KOR	2014
Kotagal et al. (2012)	64,6	27	53	ENG	2009
Lee et al. (2010)	63,8	164	283	KOR	2007
Leclair-Visonneau et al. (2017)	62,1	30	15	FRA	2013-16
Li et al. (2017)	63,9	18	16	CHN	2012
Lim et al. (2016)	68,5	14	24	KOR	2011-13
Liu et al. (2017)	68,3	30	111	CHN	2013-14
Liu et al. (2019)	68,7	30	111	CHN	2014-17
Mahale et al. (2016)	55,4	10	27	IND	2010-11
Mahmood et al. (2020)	67,14	58	65	USA	2009-17
Naismith et al. (2011)	57,8	32	21	USA	1993-2001
Nardone et al. (2013)	65,9	10	13	ITA	2010
Neikrug et al. (2013)	67,4	36	26	ΗΠΑ	2010

Kamiska et al. (2018)	60,7	46	19	USA	2011-14
Chan et al. (2019)	63,9	16	45	IND	2011-12
Kato et al. (2012)	66,4	9	13	JPN	2008
Lebrun et al. (2019)	64,02	38	30	FRA	2002
Matsui et al. (2006)	71,2	13	27	JPN	1999
Junho et al. (2018)	57,3	34	51	BRA	2004
Lavault et al. (2010)	64,9	39	22	UK	2005-07
Mak et al. (2014)	65,08	25	65	USA	2011-12
Nomura et al. (2017)	71,08	47	89	JPN	2004-15
Salsone et al. (2014)	65,1	11	11	ITA	2009

Πίνακας 1: Περιγραφή δείγματος. Αναφέρονται πηγές δεδομένων, χαρακτηριστικά συμμετεχόντων σε αυτές, και χαρακτηριστικά σχεδιασμού της εκάστοτε μελέτης.

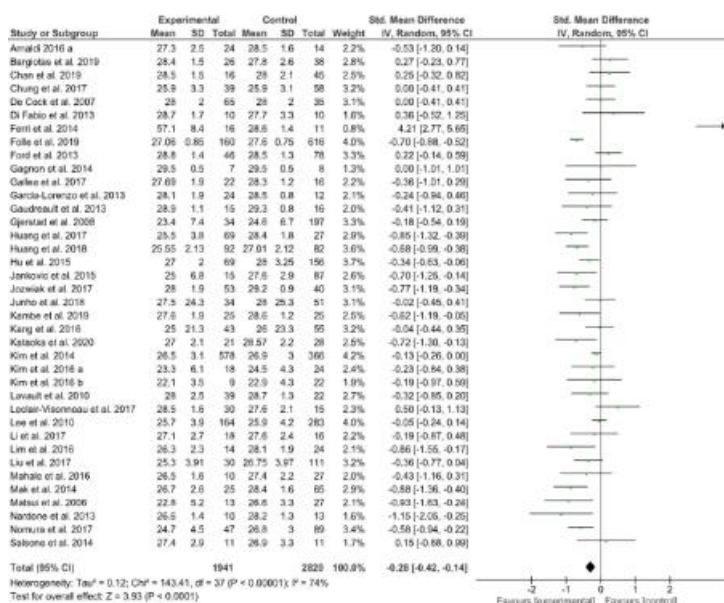
Αποτελέσματα

Στις παρακάτω υπό-αναλύσεις συμπεριλήφθηκαν δεδομένα από 49 έρευνες (διάστημα 1993-2018), στις οποίες συμμετείχαν 5940 άτομα. Επίπεδα EDS, καθώς και RBD και MMSE-score φαίνονται να σχετίζονται ανάλογα, και στατιστικά σημαντικά ($n=38$, $SMD=-0.28$, 95% CI $[-0.42, -0.14]$, $p<0.0001$), σε άτομα με PD (Εικόνα 2). Η ανάλυση χαρακτηρίστηκε από στατιστικά σημαντική, μέτρια-προς-υψηλή, ετερογένεια ($P<0.00001$, $I^2=74\%$) (Εικόνα Supplementary 1).

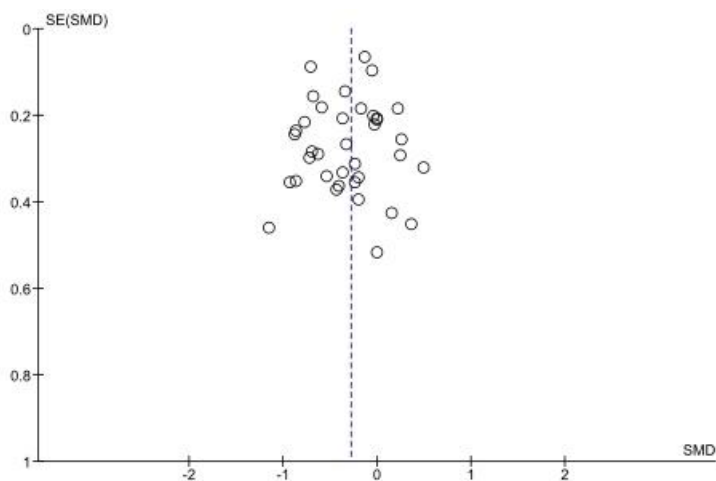
Επίπεδα υπνικών διαταραχών (EDS και RBD) και ηλικία φαίνονται να σχετίζονται αντιστρόφως ανάλογα, και στατιστικά σημαντικά ($n=48$, $SMD=0.11$, 95% CI $[-0.04, 0.26]$, $p=0.14$), σε άτομα με PD (Εικόνα 3). Η ανάλυση χαρακτηρίστηκε από στατιστικά σημαντική, ετερογένεια ($P<0.00001$, $I^2=83\%$) (Εικόνα Supplementary 2).

Επίπεδα υπνικών διαταραχών (EDS και RBD) και UPDRS-motor score φαίνονται να σχετίζονται αντιστρόφως ανάλογα, και στατιστικά σημαντικά ($n=41$, $SMD=0.18$, 95% CI $[0.08, 0.27]$, $p=0.0002$), σε άτομα με PD (Εικόνα 4). Η ανάλυση χαρακτηρίστηκε από στατιστικά σημαντική, μέτρια, ετερογένεια ($P=0.002$, $I^2=43\%$) (Εικόνα Supplementary 3).

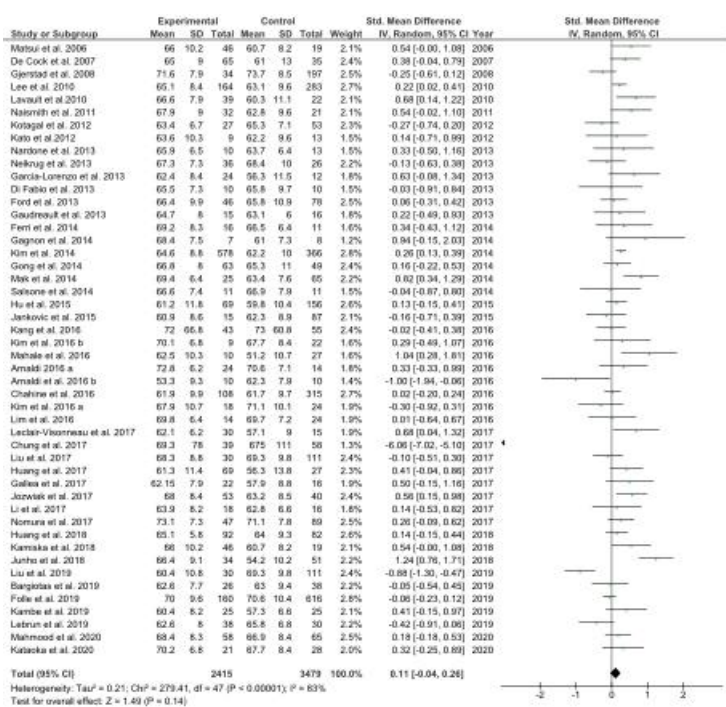
Επίπεδα υπνικών διαταραχών (EDS και RBD) και μορφωτικό επίπεδο φαίνονται να σχετίζονται ανάλογα, και στατιστικά σημαντικά ($n=16$, $SMD=-0.28$, 95% CI $[-0.47, -0.10]$, $p=0.002$), σε άτομα με PD (Εικόνα 5). Η ανάλυση χαρακτηρίστηκε από στατιστικά σημαντική, μέτρια, ετερογένεια ($P<0.00001$, $I^2=71\%$) (Εικόνα Supplementary 4).



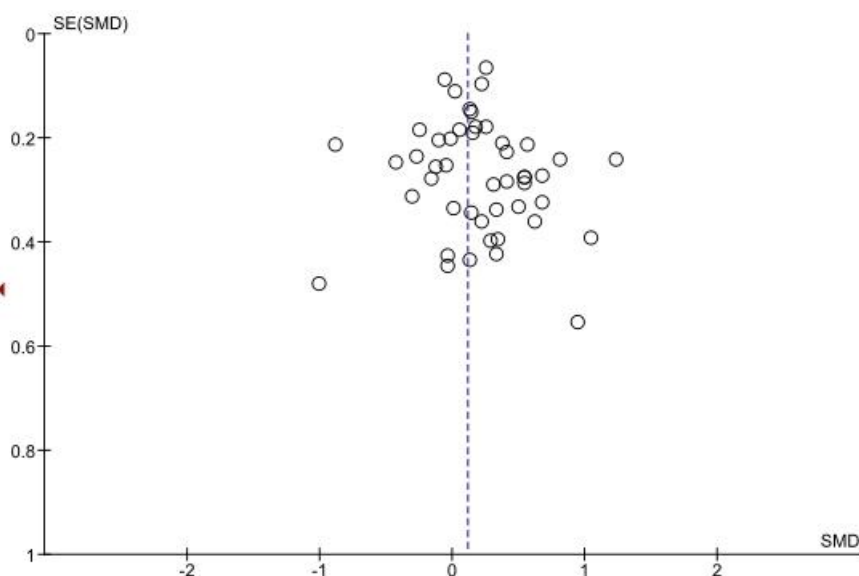
Εικόνα 2. Ανάλυση τυπικής απόκλισης, αναφορικά με την διασύνδεση EDS-RBD με το MMSE. Φαίνονται τυπικές αποκλίσεις όπως και οι δείκτες διασύνδεσης, ετερογένειας και στατιστικής σημαντικότητας της υπό-ανάλυσης αυτής



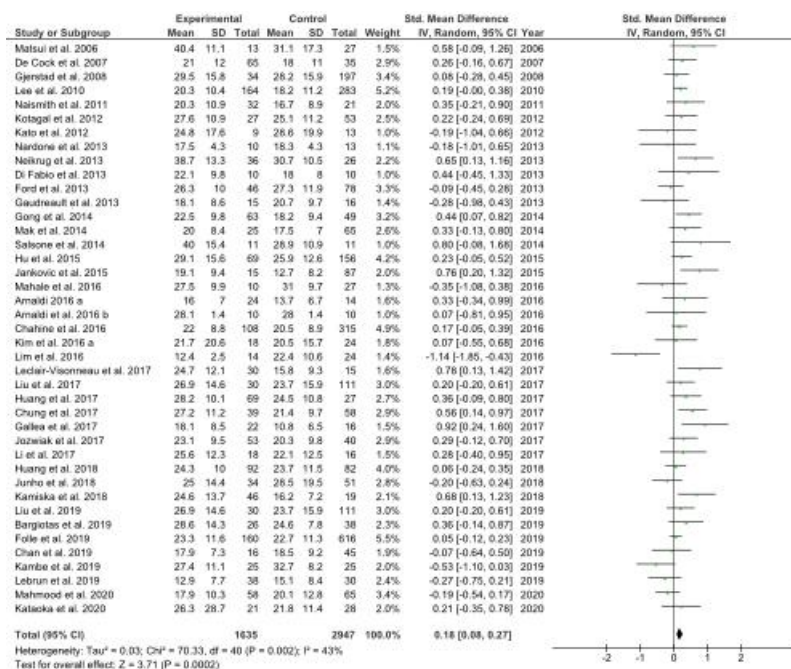
Εικόνα Supplementary 1. Funnel plot της ανάλυσης αναφορικά με την διασύνδεση EDS-RBD με βάση το MMSE.



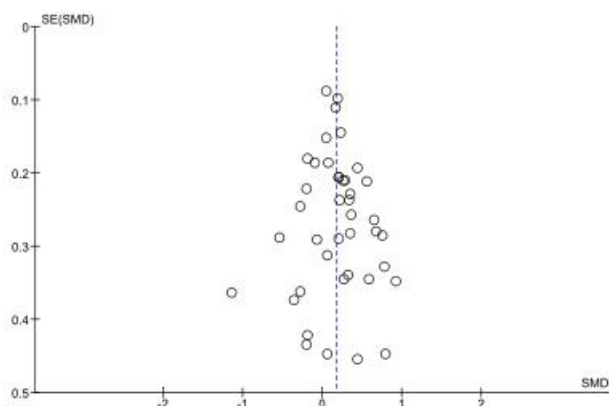
Εικόνα 3. Ανάλυση τυπικής απόκλισης, αναφορικά με την διασύνδεση EDS-RBD με την ηλικία. Φαίνονται τυπικές αποκλίσεις όπως και οι δείκτες διασύνδεσης, ετερογένειας και στατιστικής σημαντικότητας της υπό-ανάλυσης αυτής.



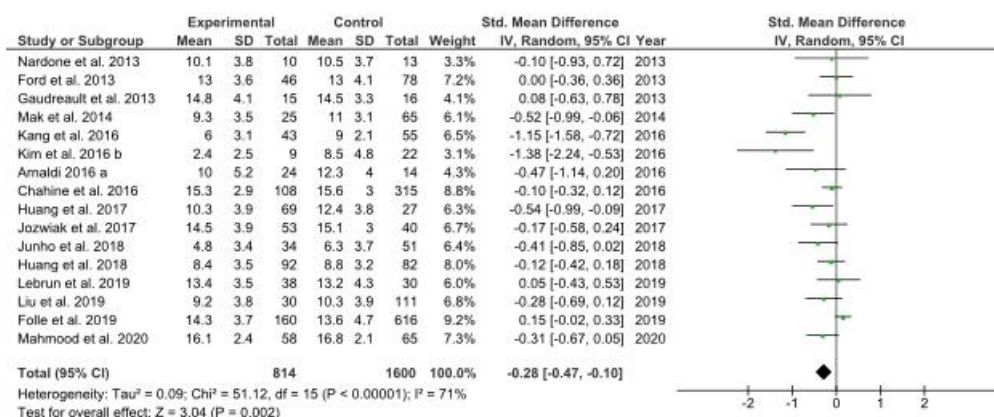
Εικόνα Supplementary 2. Funnel plot της ανάλυσης αναφορικά με την διασύνδεση EDS-RBD με βάση την ηλικία.



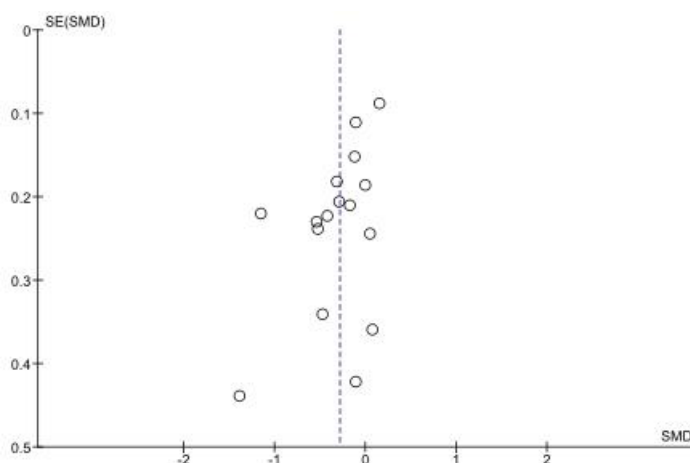
Εικόνα 4. Ανάλυση τυπικής απόκλισης, αναφορικά με την διασύνδεση EDS-RBD με το UPDRS. Φαίνονται τυπικές αποκλίσεις όπως και οι δείκτες διασύνδεσης, ετερογένειας και στατιστικής σημαντικότητας της υπό-ανάλυσης αυτής.



Εικόνα Supplementary 3. Funnel plot της ανάλυσης αναφορικά με την διασύνδεση EDS-RBD με βάση το UPDRS.



Εικόνα 5. Ανάλυση τυπικής απόκλισης, αναφορικά με την διασύνδεση EDS-RBD με το εκπαιδευτικό επίπεδο. Φαίνονται τυπικές αποκλίσεις όπως και οι δείκτες διασύνδεσης, ετερογένειας και στατιστικής σημαντικότητας της υπό-ανάλυσης αυτής.



Εικόνα Supplementary 4. Funnel plot της ανάλυσης αναφορικά με την διασύνδεση EDS-RBD με βάση το εκπαιδευτικό επίπεδο.

Συζήτηση

Υπνικές διαταραχές στην PD και παράγοντες κινδύνου

Όσον αφορά στην διασύνδεση των επιπέδων υπνικών διαταραχών (EDS και RBD) με τον δείκτη MMSE (γνωστική εξασθένηση) διαπιστώθηκε μια ανάλογη σχέση. Αυτό κρίνεται απόλυτα αναμενόμενο με δεδομένο ότι η γνωστική εξασθένηση επηρεάζεται άμεσα από την ποιότητα του ύπνου (Kim et al., 2014). Με τα ευρήματα αυτά συμφωνούν μελέτες που αναφέρουν αντίστροφη συσχέτιση του MMSE με

τον μακρότερο ύπνο, αλλά όχι με τον βραχύτερο (αφορούσε σε μελέτη άλλης διαταραχής, της SDB-Sleep Disordered Breathing) (Ramos et al., 2013). Αντίστοιχα, έχει δειχθεί ότι η υπερβολική ημερήσια υπνηλία, και όχι η αϋπνία, σχετίζεται ανάλογα με την γνωστική εξασθένηση, εκτιμωμένη βάσει των MMSE και GDS (Geriatric Depression Scale) (Merlino et al. 2010).

Η διασύνδεση των επιπέδων υπνικών διαταραχών (EDS και RBD) με την ηλικία βρέθηκε αντιστρόφως ανάλογη. Αυτό κρίνεται αναμενόμενο, με δεδομένη την ηλικιο-εξαρτώμενη φύση της PD, το ότι οι υπνικές διαταραχές εμφανίζονται πρώιμα (Comella, 2007) και την ηλικιακή κατάσταση του δείγματος. Παρομοίως, μελέτες έχουν δείξει ότι το αντικειμενικό EDS είναι προ-κλινικός δείκτης για την PD (Leng et al., 2018).

Αναφορικά με την διασύνδεση επιπέδων υπνικών διαταραχών (EDS και RBD) και κλίμακας UPDRS (σοβαρότητα εξέλιξης συμπτωμάτων), αυτή βρέθηκε αντιστρόφως ανάλογη. Αυτή η μη αναμενόμενη και ασυνήθιστη στην βιβλιογραφία παρατήρηση, ίσως οφείλεται στα χαρακτηριστικά των ασθενών (απλότυπος, ηλικία, φύλο) (Nyirongo et al., 2008). Αξίζει να σημειωθεί πως το UPDRS έχει αναδειχθεί ως μη αξιόπιστος δείκτης EDS σε άτομα με PD (Simuni et al., 2015; Horvaith et al., 2014).

Τέλος, η διασύνδεση επιπέδων υπνικών διαταραχών (EDS και RBD) με το επίπεδο εκπαίδευσης, βρέθηκε ανάλογη, κάτι που κρίνεται αναμενόμενο με δεδομένο ότι η στέρηση ύπνου και το άγχος που υφίστανται άτομα με υψηλότερο μορφωτικό επίπεδο (όπως πρόσβαση σε εργασιακούς χώρους με υψηλούς ρυθμούς, υψηλά διακυβεύματα, και συχνά τοξική κουλτούρα) καθιστούν το υψηλό μορφωτικό επίπεδο συνθήκη ανάπτυξης υπνικών διαταραχών. Παρά το αναμενόμενο της παρατήρησης, η αντίληψη της κοινότητας υστερεί αναφορικά με την σχέση των δύο. Μελέτες δείχνουν υψηλό επιπολασμό του EDS σε άτομα με υψηλό μορφωτικό επίπεδο (εργαζόμενοι νοσοκομείου) λόγω του άγχους και των νυχτερινών βαρδιών (Hui-Ren et al, 2023). Ωστόσο, άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι το χαμηλό μορφωτικό επίπεδο σχετίζεται με το EDS, καθώς η επαγγελματική αβεβαιότητα αποτελεί σημαντικό στρεσογόνο παράγοντα με επίδραση στην ποιότητα ύπνου (Bernaoud et al., 2022).

Περιορισμοί

Αυτή η μελέτη υπόκειται σε συγκεκριμένους περιορισμούς. Πρώτον, το διαθέσιμο εύρος ηλικίας του δείγματος πιθανώς να επηρέασε τα παρατηρούμενα (Sullivan et al., 2016). Δεύτερον, η νεφελώδης ακόμα συσχέτιση μορφωτικού επιπέδου και υπνικών διαταραχών δεν αποτελεί στέρεη θεωρητική βάση για ασφαλή συμπεράσματα. Τρίτον, το μέγεθος δείγματος της μετανάλυσης μπορεί να επηρέασε τα

παρατηρούμενα (Ioannidis, 2011). Τέταρτον, μεταanalύσεις όπως η συγκεκριμένη παρουσιάζουν την ιδιαιτερότητα ότι «ακροβατούν» μεταξύ αποδεκτής και μη-αποδεκτής ετερογένειας, με πιθανή την ψευδαίσθηση ομοιογένειας εκεί που δεν υπάρχει (Ioannidis et al., 2008). Επίσης, η παλαιότητα των μελετών που έχουν συμπεριληφθεί μπορεί να επισκιάζει μέρος της πραγματικής ετερογένειας, και τελικά την εξωτερική εγκυρότητα της μετανάλυσης (Patsopoulos et al., 2009). Τέλος, ο απλότυπος αναδεικνύεται τα τελευταία χρόνια σε πιθανά επιδραστικό παράγοντα, όπως για παράδειγμα η γενετική προδιάθεση των Αφρικανικών πληθυσμών για PD (Rizig et al., 2023).

Μελλοντικές προοπτικές

Με δεδομένο ότι προς το παρόν οι διαθέσιμες δοκιμασίες αξιολογούν μόνο την πρόοδο του ασθενή, κρίνεται επιτακτική η ανάγκη να συνταχθεί μια δοκιμασία που να χαρακτηρίζει την διαταραχή προσυμπτωματικά. Η επίσπευση έναρξης της θεραπείας, όπως και η διάθεση χρόνου στον ασθενή να αποδεχθεί την νόσο και την εξέλιξη της, πιθανώς να αυξήσει το προσδόκιμο και να βελτιώσει την ποιότητα ζωής. Πιο συγκεκριμένα, δοκιμασίες Εκτίμησης Πολυγονιδιακού Κινδύνου (Polygenic Risk Score) θα μπορούσαν να βοηθήσουν στην πρόωπη διάγνωση, ωστόσο ως διαδικασία προϋποθέτουν βαθύτερη κατανόηση του γενετικού υποβάθρου της PD (Trevisan et al., 2024).

Συμπέρασμα

Μελετήθηκε η συσχέτιση υπνικών διαταραχών στην PD με παράγοντες κινδύνου κατάθλιψης όπως η ηλικία και το μορφωτικό επίπεδο, καθώς και με κλίμακες αξιολόγησης όπως το MMSE και το UPDRS. Η ανάλυση MSD οδήγησε στο συμπέρασμα ότι τα επίπεδα γνωστικής δυσλειτουργίας (MMSE) και το μορφωτικό επίπεδο εμφανίζουν ανάλογη συσχέτιση με τα επίπεδα διαταραχών EDS και RBD, ενώ η ηλικία και η σοβαρότητα εξέλιξης των συμπτωμάτων UPDRS εμφανίζουν αντιστρόφως ανάλογη συσχέτιση με τις υπνικές αυτές διαταραχές. Διαπιστώνεται, λοιπόν, στατιστικά σημαντική συσχέτιση αυτών των παραγόντων κινδύνου με τα επίπεδα υπνικών διαταραχών σε άτομα με PD. Μελέτες όπως η παρούσα δημιουργούν την αίσθηση στην κοινότητα ότι τα επίπεδα αντίληψης περί της βιογένεσης της νόσου είναι όλο και πιο ικανοποιητικά, με την ελπίδα ανάπτυξης μεθόδων πρόωρης διάγνωσης και διαχείρισης των συννοσηροτήτων και των συμπτωμάτων της να είναι όλο και πιο ρεαλιστική.

Βιβλιογραφία

- Alexander G. E. (2004). Biology of Parkinson's disease: pathogenesis and pathophysiology of a multisystem neurodegenerative disorder. *Dialogues in clinical neuroscience*, 6(3), 259–280.
<https://doi.org/10.31887/DCNS.2004.6.3/galexander>
- Balestrino, R., & Schapira, A. H. V. (2020). 'Parkinson disease'. *European journal of neurology*, 27(1), 27–42.
<https://doi.org/10.1111/ene.14108>
- Bendaoud, I., & Etindele Sosso, F. A. (2022). 'Socioeconomic Position and Excessive Daytime Sleepiness: A Systematic Review of Social Epidemiological Studies'. *Clocks & sleep*, 4(2), 240–259.
<https://doi.org/10.3390/clockssleep4020022>
- Biundo, R., Weis, L., Bostantjopoulou, S., Stefanova, E., Falup-Pecurariu, C., Kramberger, M. G., Geurtsen, G. J., Antonini, A., Weintraub, D., & Aarsland, D. (2016). 'MMSE and MoCA in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies: a multicenter 1-year follow-up study'. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)*, 123(4), 431–438. <https://doi.org/10.1007/s00702-016-1517-6>
- Cerri, S., Mus, L., & Blandini, F. (2019). 'Parkinson's Disease in Women and Men: What's the Difference?'. *Journal of Parkinson's disease*, 9(3), 501–515. <https://doi.org/10.3233/JPD-191683>
- Chikatimalla, R., Dasaradhan, T., Koneti, J., Cherukuri, S. P., Kalluru, R., & Gadde, S. (2022). 'Depression in Parkinson's Disease: A Narrative Review'. *Cureus*, 14(8), e27750. <https://doi.org/10.7759/cureus.27750>
- Comella C. L. (2007). 'Sleep disorders in Parkinson's disease: an overview'. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 22 Suppl 17, S367–S373. <https://doi.org/10.1002/mds.21682>
- Delaville, C., Deurwaerdère, P. D., & Benazzouz, A. (2011). Noradrenaline and Parkinson's disease. *Frontiers in systems neuroscience*, 5, 31. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2011.00031>
- DerSimonian, R., & Laird, N. (2015). 'Meta-analysis in clinical trials revisited'. *Contemporary clinical trials*, 45(Pt A), 139–145. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2015.09.002>
- Gandhi, K. D., Mansukhani, M. P., Silber, M. H., & Kolla, B. P. (2021). 'Excessive Daytime Sleepiness: A Clinical Review'. *Mayo Clinic proceedings*, 96(5), 1288–1301. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.08.033>
- García-Lorenzo, D., Longo-Dos Santos, C., Ewencyk, C., Leu-Semenescu, S., Gallea, C., Quattrocchi, G., Pita Lobo, P., Poupon, C., Benali, H., Arnulf, I., Vidailhet, M., & Lehericy, S. (2013). 'The coeruleus/subcoeruleus complex in rapid eye movement sleep behaviour disorders in Parkinson's disease'. *Brain : a journal of neurology*, 136(Pt 7), 2120–2129. <https://doi.org/10.1093/brain/awt152>
- Gjerstad, M. D., Alves, G., & Maple-Grødem, J. (2018). 'Excessive Daytime Sleepiness and REM Sleep Behavior Disorders in Parkinson's Disease: A Narrative Review on Early Intervention With Implications to Neuroprotection'. *Frontiers in neurology*, 9, 961. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00961>

- Gjerstad, M. D., Boeve, B., Wentzel-Larsen, T., Aarsland, D., & Larsen, J. P. (2008). 'Occurrence and clinical correlates of REM sleep behaviour disorder in patients with Parkinson's disease over time'. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 79(4), 387–391. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.116830>
- Guo, Y., Goetz, C. G., Stebbins, G. T., Mestre, T. A., & Luo, S. (2023). Using Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale Parts 2 and 3 Simultaneously: Combining the Patient Voice with Clinician Ratings. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 38(3), 453–463. <https://doi.org/10.1002/mds.29308>
- Horváth, K., Aschermann, Z., Acs, P., Bosnyák, E., Deli, G., Pál, E., Janszky, J., Faludi, B., Késmárki, I., Komoly, S., Bokor, M., Rigó, E., Lajos, J., Klivényi, P., Dibó, G., Vécsei, L., Takáts, A., Tóth, A., Imre, P., Nagy, F., ... Kovács, N. (2014). Is the MDS-UPDRS a Good Screening Tool for Detecting Sleep Problems and Daytime Sleepiness in Parkinson's Disease?. *Parkinson's disease*, 2014, 806169. <https://doi.org/10.1155/2014/806169>
- Higgins, J. P., Thompson, S. G., & Spiegelhalter, D. J. (2009). 'A re-evaluation of random-effects meta-analysis'. *Journal of the Royal Statistical Society. Series A, (Statistics in Society)*, 172(1), 137–159. <https://doi.org/10.1111/j.1467-985X.2008.00552.x>
- Hui-Ren, Z., Li-Li, M., Qin, L., Wei-Ying, Z., Hai-Ping, Y., & Wei, Z. (2023). 'Evaluation of the correlation between sleep quality and work engagement among nurses in Shanghai during the post-epidemic era'. *Nursing open*, 10(7), 4838–4848. <https://doi.org/10.1002/nop2.1735>
- Ioannidis J. P. (2010). 'Meta-research: The art of getting it wrong'. *Research synthesis methods*, 1(3-4), 169–184. <https://doi.org/10.1002/jrsm.19>
- Ioannidis, J. P., Patsopoulos, N. A., & Rothstein, H. R. (2008). 'Reasons or excuses for avoiding meta-analysis in forest plots'. *BMJ (Clinical research ed.)*, 336(7658), 1413–1415. <https://doi.org/10.1136/bmj.a117>
- Jankovic J. (2008). 'Parkinson's disease: clinical features and diagnosis'. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 79(4), 368–376. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.131045>
- Janković, M., Svetel, M., & Kostić, V. (2015). 'Frequency of REM sleep behavior disorders in patients with Parkinson's disease'. *Vojnosanitetski pregled*, 72(5), 442–446. <https://doi.org/10.2298/vsp130501006j>
- Kim, C. S., Sung, Y. H., Kang, M. J., & Park, K. H. (2016). 'Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder in Parkinson's Disease: A Preliminary Study'. *Journal of movement disorders*, 9(2), 114–119. <https://doi.org/10.14802/jmd.15039>
- Kim, E. J., Baek, J. H., Shin, D. J., Park, H. M., Lee, Y. B., Park, K. H., Shin, D. H., Noh, Y., & Sung, Y. H. (2014). 'Correlation of sleep disturbance and cognitive impairment in patients with Parkinson's disease'. *Journal of movement disorders*, 7(1), 13–18. <https://doi.org/10.14802/jmd.14003>
- Kim, Y. E., Jeon, B. S., Yang, H. J., Ehm, G., Yun, J. Y., Kim, H. J., & Kim, J. M. (2014). 'REM sleep behavior disorder: association with motor complications and impulse control disorders in Parkinson's disease'. *Parkinsonism & related disorders*, 20(10), 1081–1084. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.03.022>

- Leng, Y., Blackwell, T., Cawthon, P. M., Ancoli-Israel, S., Stone, K. L., & Yaffe, K. (2020). 'Association of Circadian Abnormalities in Older Adults With an Increased Risk of Developing Parkinson Disease'. *JAMA neurology*, 77(10), 1270–1278. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1623>
- Menza, M. A., Robertson-Hoffman, D. E., & Bonapace, A. S. (1993). 'Parkinson's disease and anxiety: comorbidity with depression'. *Biological psychiatry*, 34(7), 465–470. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(93\)90237-8](https://doi.org/10.1016/0006-3223(93)90237-8)
- Merlino, G., Piani, A., Gigli, G. L., Cancelli, I., Rinaldi, A., Baroselli, A., Serafini, A., Zanchettin, B., & Valente, M. (2010). 'Daytime sleepiness is associated with dementia and cognitive decline in older Italian adults: a population-based study'. *Sleep medicine*, 11(4), 372–377. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2009.07.018>
- Mikolajewicz, N., & Komarova, S. V. (2019). 'Meta-Analytic Methodology for Basic Research: A Practical Guide'. *Frontiers in physiology*, 10, 203. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00203>
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G., & PRISMA Group (2009). 'Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement'. *PLoS medicine*, 6(7), e1000097. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
- Muthuraman, M., Koirala, N., Ciolac, D., Pintea, B., Glaser, M., Groppa, S., Tamás, G., & Groppa, S. (2018). 'Deep Brain Stimulation and L-DOPA Therapy: Concepts of Action and Clinical Applications in Parkinson's Disease'. *Frontiers in neurology*, 9, 711. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00711>
- Nyirongo, V. B., Mukaka, M. M., & Kalilani-Phiri, L. V. (2008). 'Statistical pitfalls in medical research'. *Malawi medical journal : the journal of Medical Association of Malawi*, 20(1), 15–18. <https://doi.org/10.4314/mmj.v20i1.10949>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., McGuinness, L. A., ... Moher, D. (2021). 'The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews'. *BMJ (Clinical research ed.)*, 372, n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- Patel, A. K., Reddy, V., Shumway, K. R., & Araujo, J. F. (2024). 'Physiology, Sleep Stages'. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. PMID: 30252388
- Patsopoulos, N. A., & Ioannidis, J. P. (2009). 'The use of older studies in meta-analyses of medical interventions: a survey'. *Open medicine : a peer-reviewed, independent, open-access journal*, 3(2), e62–e68. PMID: [19946395](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19946395/)
- Ramos, A. R., Dong, C., Elkind, M. S., Boden-Albala, B., Sacco, R. L., Rundek, T., & Wright, C. B. (2013). 'Association between sleep duration and the mini-mental score: the Northern Manhattan study'. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*, 9(7), 669–673. <https://doi.org/10.5664/jcsm.2834>
- Rizig, M., Bandres-Ciga, S., Makarious, M. B., Ojo, O. O., Crea, P. W., Abiodun, O. V., Levine, K. S., Abubakar, S. A., Achoru, C. O., Vitale, D., Adeniji, O. A., Agabi, O. P., Koretsky, M. J., Agulanna, U., Hall, D. A., Akinyemi, R. O., Xie, T., Ali, M. W., Shamim, E. A., Ani-Osheku, I., ... 'Global Parkinson's Genetics Program (2023). Identification of genetic risk loci and causal insights associated with Parkinson's disease in African and African admixed populations: a genome-wide association study'. *The Lancet. Neurology*, 22(11), 1015–1025. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(23\)00283-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(23)00283-1)

Sjödahl Hammarlund, C., Westergren, A., Åström, I., Edberg, A. K., & Hagell, P. (2018). The Impact of Living with Parkinson's Disease: Balancing within a Web of Needs and Demands. *Parkinson's disease*, 2018, 4598651. <https://doi.org/10.1155/2018/4598651>

Simuni, T., Caspell-Garcia, C., Coffey, C., Chahine, L. M., Lasch, S., Oertel, W. H., Mayer, G., Högl, B., Postuma, R., Videnovic, A., Amara, A. W., Marek, K., & PPMI Sleep Working group on behalf of the PPMI Investigators (2015). 'Correlates of excessive daytime sleepiness in de novo Parkinson's disease: A case control study'. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 30(10), 1371–1381. <https://doi.org/10.1002/mds.26248>

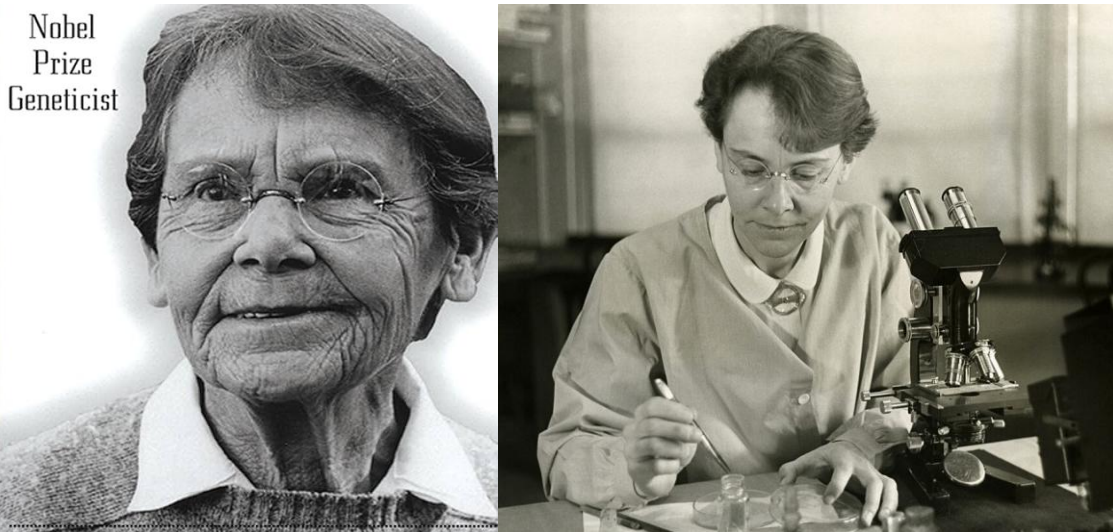
Starkstein, S. E., & Brockman, S. (2017). 'Management of Depression in Parkinson's Disease: A Systematic Review'. *Movement disorders clinical practice*, 4(4), 470–477. <https://doi.org/10.1002/mdc3.12507>

Sullivan, L. M., Weinberg, J., & Keaney, J. F., Jr (2016). 'Common Statistical Pitfalls in Basic Science Research'. *Journal of the American Heart Association*, 5(10), e004142. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.004142>

Trevisan, L., Gaudio, A., Monfrini, E., Avanzino, L., Di Fonzo, A., & Mandich, P. (2024). 'Genetics in Parkinson's disease, state-of-the-art and future perspectives'. *British medical bulletin*, 149(1), 60–71. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldad035>

Tysnes, O. B., & Storstein, A. (2017). 'Epidemiology of Parkinson's disease'. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)*, 124(8), 901–905. <https://doi.org/10.1007/s00702-017-1686-y>

11 Φεβρουαρίου : Διεθνής Ημέρα για τις Γυναίκες στην Επιστήμη



Η **Μπάρμπαρα Μακ Κλίντοκ** (Barbara McClintock) (16 Ιουνίου 1902 - 2 Σεπτεμβρίου 1992) ήταν μια Αμερικανίδα επιστήμων και κυταρογενετιστής. Το 1919, σε ηλικία 17 ετών ανακοίνωσε στη μητέρα της την απόφαση της να σπουδάσει στο πανεπιστήμιο. Η μητέρα της θορυβήθηκε και την παρακάλεσε να το ξανασκεφτεί. Την προειδοποίησε ότι με τη μόρφωση δεν θα μπορούσε να παντρευτεί, θα κατέληγε μόνη και ξεχασμένη. Κανένας άντρας δεν θα επέλεγε για σύζυγο μια γυναίκα που σκέφτεται πολύ. Ωστόσο η ίδια ήταν αποφασισμένη να ακολουθήσει το όνειρό της με κάθε κόστος.

Η Μπάρμπαρα Μακ Κλίντοκ φοίτησε στο Πανεπιστήμιο Κορνέλ, και ολοκλήρωσε τη διδακτορική της διατριβή στη βοτανική το 1927. Εκεί ξεκίνησε την καριέρα της στον χώρο της κυταρογενετικής. Η έρευνα της εστίαζε στη μελέτη γονιδίων στον αραβόσιτο. Από τα τέλη της δεκαετίας του 1920, η Μακ Κλίντοκ μελέτησε τα χρωμοσώματα του αραβοσίτου, ανέπτυξε την τεχνική για την απεικόνιση τους και χρησιμοποίησε μικροσκοπική ανάλυση για να παρουσιάσει πολλές βασικές γενετικές αρχές. Μια από αυτές τις αρχές ήταν η ιδέα του γενετικού ανασυνδυασμού, ως αποτέλεσμα του επιχιασμού των χρωμοσωμάτων κατά τη διάρκεια της μίτωσης. Δημιούργησε τον πρώτο γενετικό χάρτη για τον αραβόσιτο, συνδέοντας μέρη των χρωμοσωμάτων σε σωματικά χαρακτηριστικά. Επιπρόσθετα, μελέτησε το ρόλο του τελομερούς και του κεντρομεριδίου, μέρη των χρωμοσωμάτων που είναι τόσο σημαντικά για τη διατήρηση των γενετικών πληροφοριών. Αναγνωρίστηκε ως μια από τις καλύτερες επιστήμονες στον τομέα της, βραβεύτηκε με υποτροφίες υψηλού κύρους, και εκλέχτηκε μέλος της

Εθνικής Ακαδημίας Επιστημών των ΗΠΑ το 1944. Για δεκαετίες, εργαζόταν μεθοδικά στο Εργαστήριο Cold Spring Harbor, κρατώντας διαρκώς σημειώσεις. Οι θεωρίες της πολλές φορές απορρίφθηκαν από την επιστημονική κοινότητα και δεν έτυχαν της σημασίας που τους έπρεπε.

Ακολούθησαν πολλές βραβεύσεις και διακρίσεις όπως: υποτροφία Γκούγκενχαϊμ (1933), Kimber Genetics Award (1967), Εθνικό Μετάλλιο των Επιστημών (1970), βραβείο Ρόζενστιλ (1977), βραβείο Μακ Άρθουρ (Δεκέμβριος 1981), Thomas Hunt Morgan Medal (1981), βραβείο Άλμπερτ Λάσκερ για βασική ιατρική έρευνα (1981), Grand Prix Charles-Leopold Mayer (1982), βραβείο Λουϊζα Γκρος Χόρβιτς (1982) και βραβείο Νόμπελ Ιατρικής και Φυσιολογίας (1983).

Όταν βραβεύθηκε με το βραβείο Νόμπελ οι δημοσιογράφοι τη ρώτησαν πώς ένιωθε όταν συνάδελφοί της απέρριπταν τα ευρήματά της. Η Μπάρμπαρα Μακ Κλίντοκ απάντησε: «Αν ξέρεις ότι έχεις δίκιο, δεν σε νοιάζει. Ξέρεις ότι αργά ή γρήγορα, θα βγει στο φως».



