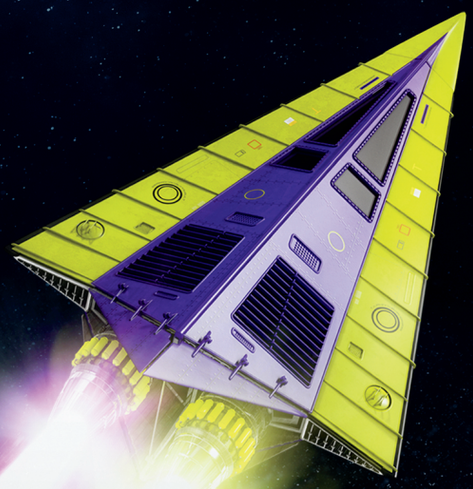
Liptruzet®

(ezetimibe and atorvastatin) tablets



Για περισσότερες συνταγογραφικές πληροφορίες συμβουλευτείτε
την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.

MSD

Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας:
Merck Sharp & Dohme Ltd, Ηνωμένο Βασίλειο
Τοπικός Αντιπρόσωπος στην Ελλάδα:
MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.
Αγ. Δημητρίου 63, 174 56, Άλιμος
Τηλ. 210 9897300, dpoc_greece@merck.com

Συμπροώθηση από την εταιρεία:
ΒΙΑΝΕΞ Α.Ε.
ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ
Γραφεία επιστημονικής ενημέρωσης:
Αθήνα: Οδός Τατοΐου, 146 71, Νέα Ερυθραία
Τηλ: 210 8009111, mailbox@vianex.gr

CARD-1211503-0000 72/17-LIP-02/17

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

Οι Ετήσιες Συνδρομές τού Περιοδικού "HJM - Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση - Hellenic Journal of Medicine " για 4 τεύχη το έτος , είναι για Ιατρούς 20 Ευρώ και για Ιδρύματα - Εταιρίες 50 Ευρώ . Περισσότερες πληροφορίες μπορείτε να λάβετε τηλεφωνικώς στον αριθμό 210 8980461, είτε μέσω email : medicine@vegacom.gr

© 2018

118 teyxos final.indd 100 29/5/18 22:05

HJM

Hellenic Journal of Medicine

Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση

Εταιρεία Παθολογίας Ελλάδος

Internal Medicine Society of Greece

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ ΕΛΛΑΔΟΣ

Πρόεδρος
President
Παγώνη Ματίνα

Αντιπρόεδροι-
Vice-Presidents
Γώγος Χαράλαμπος
Χατζητόλιος Απόστολος

Γενικός Γραμματέας
General Secretary
Κυριαζής Ιωάννης

Ειδικός Γραμματέας -
Special Secretary
Καραταπάνης Στυλιανός

Ταμίας - Treasurer
Χατζηγεωργίου Ιωάννης

Μέλη - Members
Γκίκας Αχιλλέας
Ζαφειράτου Σοφία
Μυλωνάς Στέφανος
Παπάζογλου Δημήτριος
Σαββόπουλος Χρήστος

Αθήνα, Ιανουάριος 2018

Αγαπητή/έ Φίλη/ε,

Το τριμηνιαίο ιατρικό περιοδικό «HJM» συμπλήρωσε ήδη το τριακοστό χρόνο κυκλοφορίας του, με αποδέκτες 10.000 ιατρούς σ' όλη την χώρα (συμπεριλαμβανομένων της διανομής του περιοδικού HJM στα Ιατρικά Συνέδρια), με ετήσιο κόστος παραγωγής - εκτύπωσης - ταχυδρόμησης/τεύχος 50,00€ περίπου.

Ως γνωστόν, το Περιοδικό «Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση - Hellenic Journal Of Medicine - HJM» βασίζεται οικονομικά, αποκλειστικά, στις χορηγίες και τις δωρεές των φίλων του και δεν λαμβάνει κρατική χορηγία. Προκειμένου το περιοδικό HJM να συνεχίσει την απρόσκοπτη έκδοσή του θα ήταν σημαντική και η δική σας οικονομική συμβολή.

Το ετήσιο κόστος Συνδρομής του περιοδικού ανέρχεται στα 50 Ευρώ για Ιδρύματα, Εταιρείες και στα 20 Ευρώ για Ιατρούς, Φοιτητές Ιατρικής.

Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τις Ετήσιες Συνδρομές του Τριμηνιαίου Ιατρικού Περιοδικού «Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση - Hellenic Journal Of Medicine - HJM» παρακαλούμε επικοινωνήστε τηλεφωνικώς: Τηλ.: 210 8980461, 210 8037966, Κινητό Τηλ.: 6944 304490 ή μέσω email: medicine@vegacom.gr

Με εκτίμηση,
Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση

© 2018

118 teyxos final.indd 101 29/5/18 22:05

HJM

Αλλαγή Ταχυδρομικής Διευθύνσεως Συνδρομητών Περιοδικού

Παρακαλούνται οι συνδρομητές του Περιοδικού ''HJM - Hellenic Journal of Medicine - Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση'' **οι οποίοι αλλάζουν ταχυδρομική διεύθυνση, να ενημερώνουν μέσω** fax: 210 8986265 **ή μέσω** e-mail: medicine@vegacom.gr, hjm@vegacom.gr **τη γραμματεία της Εκδοτικής Εταιρίας** ''VEGA E.C.M. ΕΠΕ'' **με τα στοιχεία της νέας ταχυδρομικής τους διευθύνσεως, προκειμένου να συνεχίσουν να λαμβάνουν ανά τρίμηνο το περιοδικό στη νέα τους ταχυδρομική διεύθυνση**

118 teyxos final.indd 102 29/5/18 22:05

Εταιρεία Παθολογίας Ελλάδος
Internal Medicine Society of Greece

Αγαπητοί Συνάδελφοι Παθολόγοι,

Είμαστε στην ιδιαίτερα ευχάριστη θέση να σας ανακοινώσουμε το γεγονός ότι η Εταιρεία Παθολογίας Βορείου Ελλάδος (Ε.Π.Β.Ε.) (που ιδρύθηκε **το 2008 με στόχο την κάλυψη ενός κενού στην εκπροσώπηση των Παθολόγων),** με απόφαση του Πρωτοδικείου Θεσσαλονίκης (29.09.2016) μετεξελίχθηκε στην Πανελλήνιας εμβέλειας **Εταιρεία Παθολογίας Ελλάδος (Ε.Π.Ε.)**, που καλείται πλέον να εκπροσωπήσει τους Παθολόγους όλων των Περιφερειών της Ελλάδος, ενώ ήδη η Ε.Π.Ε. αποτελεί **μέλος της EFIM** εκπροσωπώντας και σε ευρωπαϊκό επίπεδο την ειδικότητα της Παθολογίας. Συγχρόνως, η Ε.Π.Ε. είναι σε στενή και συνεχή συνεργασία με την **Επαγγελματική Ένωση Παθολόγων Ελλάδος (Ε.Ε.Π.Ε.)**, με στόχο την προάσπιση των επαγγελματικών δικαιωμάτων των Παθολόγων.

Η μετεξέλιξη της Ε.Π.Ε. στοχεύει στην όσο το δυνατόν μεγαλύτερη συμμετοχή και συνέγερση όλων των Παθολόγων της Ελλάδος, γι' αυτό και η καταστατική μεταβολή προβλέπει την **εναλλαγή της πλειοψηφίας Διοίκησης ανά τριετία μεταξύ Βορρά και Νότου με αντίστοιχη εναλλαγή της έδρας μεταξύ Θεσσαλονίκης και Αθηνών.**

Σκοπός μας δεν είναι να δημιουργήσουμε ένα ακόμη περιορισμένης εμβέλειας ελεγχόμενο Σωματείο, αλλά ανοίγοντας τις διαδικασίες όσο το δυνατόν περισσότερο να δώσουμε την ευκαιρία σε **όλους τους Παθολόγους από κάθε άκρη της Επικράτειας να συμμετάσχουν ενεργά** και να εκφράσουν με την συμμετοχή τους αυτή την Ειδικότητα μας τόσο στον Επιστημονικό όσο και στον Επαγγελματικό Τομέα, αφού δυστυχώς και λόγω της δικής μας αδράνειας επί πολλά έτη, **η Ειδικότητα της Παθολογίας από Ειδικότητα μητέρα, βάση και κορμό του Συστήματος Υγείας, κινδυνεύει να περιθωριοποιηθεί** από άλλες Ειδικότητες και Εξειδικεύσεις, που λόγω ισχυρής παρέμβασης τους στην Πολιτεία – και με την ευλογία της – διεκδικούν **ψευδεπίγραφους και εν πολλοίς αντιεπιστημονικούς ρόλους** στην πρωτοβάθμια περίθαλψη, στην οικογενειακή ιατρική και στην δήθεν «αυθεντική» αντιμετώπιση διαφόρων νοσημάτων σε επίπεδο συναφών ειδικοτήτων.

Θα πρέπει να γίνει κατανοητό ότι **η Παθολογία ως κατεξοχήν εκφραστής της συνεργασίας των Ειδικοτήτων μέσα από την ολιστική αντιμετώπιση του αρρώστου** επιθυμεί πάγια την συνεργασία αυτή, ενώ και μέσα στους κόλπους της ευνοεί την ανάπτυξη εξειδικεύσεων. Πρέπει όμως εξίσου να γίνει κατανοητό ότι αυτό δεν μπορεί να οδηγεί με τρόπο αυθαίρετο και αντιεπιστημονικό - εις βάρος μάλιστα των ασθενών και του Συστήματος Υγείας – **σε κατάτμηση της ειδικότητας της Παθολογίας, σε περιορισμό του**

Επιστημονικού πεδίου της και τελικά σε αποστέρηση των ασθενών από τις υπηρεσίες της, με όποιους κινδύνους αυτό συνεπάγεται.

Αγαπητοί Συνάδελφοι Παθολόγοι,

Σας προσκαλούμε εδώ και τώρα **να πυκνώσετε τις τάξεις της Ε.Π.Ε. με την άμεση εγγραφή και ενεργό συμμετοχή σας στις διαδικασίες.** Για περισσότερες πληροφορίες μπορείτε καθημερινά να απευθύνεστε στήν Γραμματεία της Εταιρείας Παθολογίας Ελλάδος.

Ερμού 57, 3ος όροφος, 54636, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα
Τ. 2310994918
Fax. 2310994773
Email: info@epe.edu.gr
www.epe.edu.gr

Με αγωνιστικούς και συναδελφικούς χαιρετισμούς,

Το Διοικητικό Συμβούλιο της Εταιρείας Παθολογίας Ελλάδος

Για το Διοικητικό Συμβούλιο

Η Πρόεδρος
Παγώνη Ματίνα

Ο Γενικός Γραμματέας
Κυριαζής Ιωάννης

© 2018

118 teyxos final.indd 103 29/5/18 22:05

Επαγγελματική Ενωση Παθολόγων Ελλάδος (Ε.Ε.Π.Ε)
Hellenic Professional Union of Internists (H.P.U.I.)

Αγαπητοί συνάδελφοι Παθολόγοι,

Η **Επαγγελματική Ένωση Παθολόγων Ελλάδος** αποτελεί μια Πανελλήνια προσπάθεια συμπλήρωσης του κενού αντιπροσώπευσης των Επαγγελματικών Δικαιωμάτων των Παθολόγων, ιδίως των ελευθεροεπαγγελματιών που έχουν περιοριστεί βάναυσα τα τελευταία χρόνια, και δεν αποτελεί Επιστημονική Εταιρεία. Η προσπάθεια ξεκίνησε πριν από 4 χρόνια με αρκετές δυσκολίες λόγω ένδειας οικονομικών πόρων και έλλειψη αναγνώρισης από τα κέντρα αποφάσεων.

Συνοπτικά συνοψίζουμε παρακάτω το πλαίσιο των διεκδικήσεων μας.

Βασικοί και άμεσοι στόχοι της Ε.Ε.Π.Ε. που ορίζονται από την παρούσα πραγματικότητα είναι:

1. Η αλλαγή πλαισίου για τον Οικογενειακό Ιατρό με πρωταρχικό σκοπό να υπάρχει η δυνατότητα να είναι Οικογενειακοί Ιατροί και αμιγώς ιδιώτες Παθολόγοι που θα εντάσσονται στο δίκτυο ως πιστοποιημένοι .(Πρόταση αποκλειστικά δική μας έμπνευσης και πάγιο αίτημα από την αρχή .
2. Βελτίωση των όρων των συμβάσεων του Ε.Ο.Π. Υ.Υ.
3. Θεσμοθέτηση πάγιων αποζημιώσεων για:
   - Χρήση του χώρου
   - Τήρηση αρχείων (δεδομένου ότι θα ζητηθούν πιστοποιήσεις για τήρηση του στο άμεσο μέλλον)
   - Πιστοποιήσεις που χρειάζονται τα ιατρεία
   - Απασχόληση γραμματειακής υποστήριξης
4. Η οργάνωση των ραντεβού να είναι αποκλειστικά ευθύνη του ιατρού
5. Διεκδίκηση Συλλογικών Συμβάσεων

Μακροπρόθεσμοι στόχοι είναι:

1. Η αντιμετώπιση καταστάσεων και συνθηκών που τείνουν να περιορίσουν περαιτέρω το αντικείμενο των παθολόγων
2. Η αποκατάσταση του κύρους του Παθολόγου προάγοντας το βασικό συνδετικό και αναλυτικό του ρόλο σε έναν κόσμο εξειδικευμένων Ιατρών προς στα θεσμικά όργανα της πολιτείας .

Υπηρετώντας το άνω πλαίσιο οι πιο σημαντικές μας ενέργειες ήταν οι εξής:

1. Κατατέθηκε και αναγνωρίστηκε από το Κ.Ε.Σ.Υ. η πρόταση για το γνωστικό αντικείμενο της Παθολογίας βασισμένη στην πρόταση της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Παθολογίας που εκδόθηκε το Μάρτιο του 2016. Πάνω στο κείμενο αυτό βασίζεται και η παρούσα προσπάθεια του Κ.Ε.Σ.Υ. για αναπροσαρμογή του γνωστικού και εκπαιδευτικού αντικειμένου της Παθολογίας.
2. Κατατέθηκε σχέδιο για την Πρωτοβάθμια Περίθαλψη στο Υπουργείο Υγείας και υιοθετήθηκε τμήμα της στην αντίστοιχη πρόταση του Π.Ι.Σ. χωρίς βέβαια, όπως γνωρίζεται, να γίνουν δεκτές οι θέσεις μας.
3. Στα πλαίσια των δράσεων της Νέας Εκτελεστικής Επιτροπής, από τις αρχαιρεσίες τις 24/2/2018, έγιναν ήδη στοχευμένες παρεμβάσεις που αφορούν την Α' και Β' Βάθμια Φροντίδα Υγείας. Ορίστηκαν ομάδες εργασίας, οι οποίες ανέλαβαν να εκπονηθεί μια νέα πρόταση της ΕΕΠΕ για τη Α' Βάθμια φροντίδα Υγείας και διάφορες άλλες παρεμβάσεις που θα διευκολύνουν τη θέση των συναδέλφων παθολόγων
4. Σύντομα θα λειτουργεί και Site του Σωματείου μας.

Αγαπητοί Συνάδελφοι Παθολόγοι,

Όπως έχετε αντιληφθεί, κατά καιρούς η πολιτεία δεν ενδιαφέρεται για την ειδικότητα μας και την χρησιμοποιεί μόνο για συμπληρώνει τα κενά της. Η καταπάτηση των δικαιωμάτων αποτελεί σχετικά εύκολη διαδικασία για την πολιτεία εάν δεν υπάρχει αντίσταση.

Στην περίπτωση μας η συμμετοχή σας είναι η αντίσταση σας. Σας προσκαλούμε να κάνετε **άμεση εγγραφή στην Επαγγελματική Ένωση Παθολόγων Ελλάδος.** Για περισσότερες πληροφορίες μπορείτε να απευθύνεστε στα

E-mail: eepe2014@gmail.com, eepegr@gmail.com
Ιστολόγιο: eepe2014.blogspot.gr

Για την Εκτελεστική Επιτροπή της Ε. Ε. Π. Ε.

Ο Πρόεδρος
Ευάγγελος Τούλης

Ο Γενικός Γραμματέας
Σόλων Κωτούλας

© 2018

118 teyxos final.indd 104 29/5/18 22:05

HJM

Hellenic Journal of Medicine

Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση

Τριμηνιαίο Περιοδικό της Εταιρείας Παθολογίας Ελλάδος

Ιδιοκτήτης-Εκδότης: Δημήτριος Ι. Γκρίλλας

Τηλ.: 210 8980461, 210 8037966, Fax: 210 8986265

url: http:// www.vegacom.gr

email: medicine@vegacom.gr, email:hjm@vegacom.gr

Εκδίδεται από την Εταιρία: "VEGA E.C.M. Εκδοτική, Διαφημιστική, Εκθεσιακή, Μονοπρόσωπη Ε.Π.Ε."

Πρόεδρος Δ.Σ.: Δημήτριος Ι. Γκρίλλας

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

Owner - Publisher: Dimitrios I. Gkrillas
President and CEO at "VEGA E.C.M. LTD"

www.vegacom.gr - email: chairman@vegacom.gr
45 - 47, Ioustinianou Str. 166 74, Glyfada, Aixoni, Hellas .
Tel.: + 30 210 8980461 , + 30 210 8037966 , Fax: + 30 210 8986265

Πρόεδρος Συντακτικής Επιτροπής Ματίνα Παγώνη
Διευθύντρια Γ΄ Παθολογικής Κλινικής Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών Γ.Γεννηματάς
Director of C Pathological Clinic , Hospital G. Gennimatas , Athens .

Διευθυντής Συντάξεως Περικλής Παναγόπουλος
Επ.Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής
Δημοκριτείου Πανεπιστημίου Θράκης, Π.Γ.Νοσοκομείο Αλεξανδρουπόλεως , Συντονιστής Ομάδας Εργασίας Ε.Π.Ε., γιά το περιοδικό "Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση".

Editor In Chief Matina Pagoni
Director of C Pathological Clinic , Hospital G. Gennimatas , Athens

Managing Editor Pericles Panagopoulos MD.
Assistant Professor in Internal Medicine, Medical School Democritus University of Thrace, University General Hospital of Alexandroupolis.

Εκτύπωση-Βιβλιοδεσία LITHOS O.E.
Τιμή Τεύχους 1 λεπτό Ευρώ - 1Eurocent **Ετήσιες Συνδρομές:** Ιατροί 20 ευρώ Ιδρύματα - Εταιρείες 50 ευρώ

Τα μέλη της Εταιρείας Παθολογίας Ελλάδος και της Επαγγελματικής Ενώσεως Παθολόγων Ελλάδος λαμβάνουν το Περιοδικό Δωρεάν (περιλαμβάνεται στην εγγραφή τους). Πληροφορίες: et.pathologias@hotmail.com

Παλαιότερα τεύχη τού περιοδικού " Η J M " καθώς και δημοσιευμένα Γραπτά Συμπόσια Ιατρικής μπορείτε να δείτε στην ιστοσελίδα της εταιρίας " VEGA E.C.M. Ε.Π.Ε. " : www.vegacom.gr στην Ενότητα: Εκδόσεις - Συνέδρια.

ΑΠΑΓΟΡΕΥΕΤΑΙ η αναδημοσίευση , η αναπαραγωγή , ολική ή μερική ή περιληπτική ή κατά παράφραση ή διασκευή απόδοση του περιεχομένου του περιοδικού Η J M με οποιονδήποτε τρόπο , μηχανικό , ηλεκτρονικό , φωτοτυπικό , ηχογράφησης ή άλλο, χωρίς προηγούμενη γραπτή άδεια του Εκδότη. Νόμος 2121/1993 και Κανόνες Διεθνούς Δικαίου που ισχύουν στην Ελλάδα .

©2016 Hellenic Journal of Medicine.All rights reserved. Nothing appearing in Hellenic J Med may be reprinted, reproduced or transmitted, either wholly or in part, by any electronic or mechanical means, whithout prior written permission from the publisher. Hellenic J Med®Registered in the GR Patent and Trademark Office.

4th

AISDD

ATHENS INTERNATIONAL SYMPOSIUM

2018

6 & 7 JULY 2018

Hilton Athens

ΔΙΟΡΓΑΝΩΣΗ:

ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ ΕΛΛΑΔΟΣ

ΑΣΙΑΤΙΚΟ ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΑΣ

ΜΕ ΤΗΝ ΑΙΓΙΔΑ ΤΩΝ:

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ:

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΜΕΛΕΤΗΣ ΗΠΑΤΟΣ

Διεθνές Διεπιστημονικό Συμπόσιο

Επίκαιρα Θέματα **Γαστρεντερολογίας**

Για Ειδικούς Παθολόγους

ΣΑΒΒΑΤΟ

7 Ιουλίου 2018

Διάρκεια: 09:00 – 15:30

Αίθουσα: Θάλεια

Θα δοθούν μόρια συνεχιζόμενης εκπαίδευσης

ΕΓΓΡΑΦΗ ΔΩΡΕΑΝ

WWW.ATHENS-SYMPOSIUM.COM

118 teyxos final.indd 106 29/5/18 22:06

Συντακτική Επιτροπή
Αλφαβητικώς

Αλεξανδρίδης Θεόδωρος
Καθηγητής Παθολογίας - Ενδοκρινολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Πατρών, Πάτρα

Γώγος Χαράλαμπος
Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Πατρών, Πάτρα

Δαούσης Δημήτριος
Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Πατρών, Πάτρα

Δημόπουλος Μελέτιος - Αθανάσιος
Καθηγητής Θεραπευτικής Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα

Ελισάφ Σ. Μωυσής
Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Ιωάννινα

Ηλιοδρομίτης Ευστάθιος
Καθηγητής Παθολογίας Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα

Καλφαρέντζος Φώτιος
Καθηγητής Χειρουργικής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Πατρών, Πάτρα

Kantartzis Konstantinos
MD Department of Internal Medicine Division of Endocrinology , Diabetology Nephrology , Vascular Disease and Clinical Chemistry, University of Tübingen, Germany

Κολιάκος Γεώργιος
Καθηγητής Βιοχημείας Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

Κωλέττης Μ. Θεόφιλος
Καθηγητής Καρδιολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Ιωάννινα

Απόστολος Χατζητόλιος,
Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

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

Bakris George ,
MD, F.A.S.H., F.A.S.N. Professor of Medicine Director, ASH Comprehensive Hypertension Center The University of Chicago Medicine, Chicago, U.S.A.

Μπασούκας Δ. Ιωάννης
Αναπληρωτής Καθηγητής Δερματολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Ιωάννινα

Μπούρα Παναγιώτα
Καθηγήτρια Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

Νάκος Χ. Γεώργιος
Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Ιωάννινα

Νταλέκος Γεώργιος
Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Λάρισα

Ντουράκης Π. Σπυρίδων
Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα

Παπανδρέου Χρήστος
Καθηγητής Παθολογίας - Ογκολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Λάρισα

Παπαδάκη Ελένη
Καθηγήτρια Κλινικής Αιματολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Κρήτης, Ηράκλειο Κρήτης

Πετρίκκος Γεώργιος
Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα

Σιαφάκας Νικόλαος
Καθηγητής Πνευμονολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Κρήτης, Ηράκλειο Κρήτης

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

Στεφανάδης Χριστόδουλος
Καθηγητής Καρδιολογίας Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα

Tsakiris A. Dimitrios
Professor of Medicine, MD, Diagnostic Hematology University Hospital Basel, Switzerland

Τσαταλάς Κωνσταντίνος
Καθηγητής Αιματολογίας Ιατρικής Σχολής Δημοκριτείου Πανεπιστημίου Θράκης, Αλεξανδρούπολη

Τσατσούλης Α. Αγαθοκλής
Καθηγητής Παθολογίας - Ενδροκρινολόγος Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Ιωάννινα

Χίτογλου - Μακέδου Αρετή
Καθηγήτρια Βιοπαθολογίας Ιατρικής Σχολής Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

HJM

VEGA

REAL ESTATE GROUP LTD

www.vega-realestate.gr

VEGA is a real estate agency that continually seeks excellence for its clients. VEGA reinvents real estate by offering an integrated network, present in major cities and most beautiful destinations, VEGA offers an exclusive selection of rare and unique properties for its clients. The company, with many years of experience in the real estate market , has been expanding its activities, aiming at providing integrated real estate services in management and exploitation. With know - how and experience as well as reputation the company offers security, reliability, unmatched quality of service to its clientele.

The company since 1996, with a team of specialized partners in the real estate market, provides customers with high level services that exceed their expectations.

VEGA

REAL ESTATE GROUP LTD

Γλυφάδα - Χαλάνδρι . Τηλ.: 210 8980461 - 210 8037966

www.vega-realestate.gr, email: info@vega-realestate.gr

Follow Us In Social Networks

Εταιρεία Παθολογίας Ελλάδος

Ερμού 57, 3ος όροφος – Τ.Κ. 54636 Θεσ/νίκη - Τηλ: 2313 303480
Fax: 2310994773 - Α.Φ.Μ.: 998209271 – Δ.Ο.Υ.: Ι' Θεσ/νίκης
Email: info@epe.edu.gr, www.epe.edu.gr

Internal Medicine Society of Greece

Επαγγελματική Ενωση Παθολόγων Ελλάδος (Ε.Ε.Π.Ε)

ΕΔΡΑ: Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λαρίσης-Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική Βιόπολις Τ.Κ 41110–ΛΑΡΙΣΑ - Τηλ.: 2310 994770
Fax: 2310994773 - e-mail: eepe2014@gmail.com / eepe2014.blogspot.gr

Hellenic Professional Union of Internists (H.P.U.I.)

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ ΕΛΛΑΔΟΣ

Πρόεδρος — Ματίνα Παγώνη, Συν. Διευθύντρια Ε.Σ.Υ., Αθήνα
Αντιπρόεδροι — Χαράλαμπος Γώγος, Καθηγητής Παθολογίας, Πάτρα
Απόστολος Χατζητόλιος, Καθηγητής Παθολογίας, Θεσ/νίκη
Γεν. Γραμματέας — Ιωάννης Κυριαζής, Διευθυντής Ε.Σ.Υ., Αθήνα
Ειδ. Γραμματέας — Στυλιανός Καραταπάνης, Διευθυντής Ε.Σ.Υ., Ρόδος
Ταμίας — Ιωάννης Χατζηγεωργίου, Διευθυντής Ε.Σ.Υ., Σύρος
Μέλη — Αχιλλέας Γκίκας, Καθηγητής Παθολογίας, Ηράκλειο, Κρήτη
Σοφία Ζαφειράτου, Παθολόγος, Κεφαλλονιά
Στέφανος Μυλωνάς, Διευθυντής Ε.Σ.Υ., Τρίκαλα
Δημήτριος Παπάζογλου, Καθηγητής Παθολογίας, Αλεξ/πολη
Χρήστος Σαββόπουλος, Αν. Καθηγητής Παθολογίας, Θεσ/νίκη

ΕΚΤΕΛΕΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗΣ ΕΝΩΣΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΩΝ ΕΛΛΑΔΟΣ

Πρόεδρος — Ευάγγελος Τούλης, Ελεύθερος Επαγγελματίας, Θεσ/νίκη
Αντιπρόεδρος — Απόστολος Χατζητόλιος, Πανεπιστημιακός, Θεσσαλονίκη
Γεν. Γραμματέας — Σόλων Κωτούλας, Ελεύθερος Επαγγελματίας, Τρίκαλα
Αναπλ. Γεν. Γραμματέας — Ανδρέας Πάγκαλης, Ελεύθερος Επαγγελματίας, Αθήνα
Ταμίας — Δημήτριος Βήτος, Ελεύθερος Επαγ/τίας, Καρδίτσα
Υπεύθυνος Δημοσίων Σχέσεων, Τύπου & Ενημέρωσης — Ηλίας Τσέρκης, Ελεύθερος Επαγγελματίας, Ρόδος
Υπεύθυνος Διοικητικών & Νομικών Θεμάτων — Μάριος Πυρπασόπουλος, Ελεύθ. Επαγ/ματίας Χαλκιδική
Υπεύθυνος Εκδηλώσεων & Κινητοποίησης — Αντώνιος Αντωνιάδης, Ελεύθ. Επαγ/τίας Αθήνα
Υπεύθυνος Ευρωπαϊκών & Διεθνών Σχέσεων — Παναγιώτης Χαλβατσιώτης, Πανεπιστημιακός, Αθήνα

ΟΜΑΔΕΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ Ε.Π.Ε. | ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΕΣ ΟΜΑΔΩΝ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

ΟΜΑΔΕΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΥ ΤΟΜΕΑ
ΚΩΤΟΥΛΑΣ ΣΟΛΩΝ: Ομάδα Εργασίας Επαγγελματικών Θεμάτων & Δεοντολογίας
ΤΖΙΟΜΑΛΟΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ: Ομάδα Εργασίας Προπτυχιακής, Μεταπτυχιακής, Δια Βίου Εκπαίδευσης & Θεμάτων Ειδικευομένων
ΣΚΟΥΤΑΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ: Ομάδα Εργασίας Αγωγής Υγείας & Ενημερωτικών Εκδηλώσεων για το Κοινό
ΚΩΤΣΗΣ ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ: Ομάδα Εργασίας Περιοδικού
ΚΟΥΡΤΟΓΛΟΥ ΓΕΩΡΓΙΟΣ: Ομάδα Εργασίας Γηριατρικής
ΠΑΠΑΔΑΚΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ: Ομάδα Εργασίας Αρτηριακής Υπέρτασης
ΜΠΑΚΑΤΣΕΛΟΣ ΣΠΥΡΙΔΩΝ: Ομάδα Εργασίας Δυσλιπιδαιμιών
ΔΙΔΑΓΓΕΛΟΣ ΤΡΙΑΝΤΑΦΥΛΛΟΣ: Ομάδα Εργασίας Σακχαρώδη Διαβήτη
ΔΗΜΗΤΡΟΥΛΑ ΧΑΡΙΚΛΕΙΑ: Ομάδα Εργασίας Παχυσαρκίας – Καπνίσματος – Διαταραχών Ύπνου
ΞΑΝΘΗΣ ΑΝΔΡΕΑΣ: Ομάδα Εργασίας Αγγειακών Εγκεφαλικών Επεισοδίων & Θρομβοεμβολικών Νόσων
ΨΩΜΑΣ ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ: Ομάδα Εργασίας Λοιμώξεων
ΜΠΟΥΡΑ ΠΑΝΑΓΙΩΤΑ (ΝΟΤΑ): Ομάδα Εργασίας Ανοσολογίας – Ρευματικών Νοσημάτων
ΣΙΝΑΚΟΣ ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ: Ομάδα Εργασίας Νοσημάτων Ήπατος
ΚΩΤΟΥΛΑΣ ΣΟΛΩΝ: Ομάδα Εργασίας Αγγειολογίας – Υπερήχων
ΑΠΟΣΤΟΛΟΠΟΥΛΟΥ ΜΑΡΘΑ: Ομάδα Εργασίας Αναπνευστικών & Αλλεργικών Παθήσεων

ΟΜΑΔΕΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΓΕΩΓΡΑΦΙΚΟΥ ΤΟΜΕΑ
ΙΩΑΝΝΙΔΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ, ΑΘΗΝΑ: Ομάδα Εργασίας Στερεάς Ελλάδας
ΓΕΩΡΓΑΝΤΑΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ, ΣΠΑΡΤΗ: Ομάδα Εργασίας Πελοποννήσου
ΓΚΙΚΑΣ ΑΧΙΛΛΕΑΣ, ΚΡΗΤΗ: Ομάδα Εργασίας Κρήτης
ΚΑΝΕΛΛΟΥ ΑΝΝΑ, ΤΗΝΟΣ: Ομάδα Εργασίας Νοτίου Αιγαίου
ΠΑΠΑΖΟΓΛΟΥ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ, ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΥΠΟΛΗ: Ομάδα Εργασίας Θράκης
ΦΩΤΙΑΔΗΣ ΣΠΥΡΟΣ, ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ: Ομάδα Εργασίας Μακεδονίας
ΑΝΑΓΝΩΣΤΟΠΟΥΛΟΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ, ΤΡΙΚΑΛΑ: Ομάδα Εργασίας Θεσσαλίας
ΜΗΛΙΩΝΗΣ ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΣ, ΙΩΑΝΝΙΝΑ: Ομάδα Εργασίας Ηπείρου
ΖΑΦΕΙΡΑΤΟΥ ΣΟΦΙΑ, ΚΕΦΑΛΛΗΝΙΑ: Ομάδα Εργασίας Νήσων Ιονίου
ΒΟΥΤΣΑ ΑΓΓΕΛΙΚΗ, ΛΗΜΝΟΣ: Ομάδα Εργασίας Νήσων Βορείου Αιγαίου

Α' ΒΑΘΜΙΑΣ ΦΡΟΝΤΙΔΑ
ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΗΣ Ανδρέας Πάγκαλης
ΜΕΛΗ Σοφία Αραμπατζή, Μπετίνα Κρουμπχολτς, Δημήτριος Αλεγκάκης, Σοφία Διαμαντίδου

Β' ΒΑΘΜΙΑΣ ΦΡΟΝΤΙΔΑ
ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΗΣ Παν.Χαλβατσιώτης
ΜΕΛΗ Σταματίνα Παγώνη, Ξενοφών Κροκίδης, Ηρακλής Τσανεκίδης, Μάρθα Αποστολοπούλου

ΒΟΗΘΟΙ ΣΥΝΤΑΞΕΩΣ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟΥ ΗΜΜ

Επιμέλεια Σελίδας Συνεδρίων: Αποστολοπούλου Μάρθα (Ιατρός ΕΣΥ,Θεσ/νίκη)
Επιμέλεια Θεμάτων ειδικότητας: Κουλαρά Παυλίνα (Ειδ. Παθολογίας, Θεσ/νίκη)
Επιμέλεια Επαγγελματικών Θεμάτων: Κωτούλας Σόλων (Ελεύθ. Επαγγελματίας, Τρίκαλα)
Βιβλιογραφική ενημέρωση: Τζιόμαλος Κωνσταντίνος (Πανεπιστημ., Θεσ/νίκη)
Επιμέλεια θεμάτων συναφών ειδικοτήτων: Κανέλλος Ηλίας (Ειδικευόμενος Καρδιολογίας, Θεσ/νίκη)

vildagliptin/metformin

ZOMARIST®

vildagliptin

JALRA®

flyingcolours GR1511406268

NOVARTIS
PHARMACEUTICALS

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας: Novartis Europharm Limited
Τοπικός αντιπρόσωπος: Novartis (Hellas) A.E.B.E., 12ο χλμ. Εθνικής Οδού Αθηνών-Λαμίας, 144 51 Μεταμόρφωση, Τηλ: 210 2811712

Γραφεία Θεσσαλονίκης: 12ο χλμ. Εθνικής Οδού Θεσσαλονίκης - Ν. Μουδανιών, Κτίριο Βρανά - 2ος όροφος, 57001 Θέρμη, Τηλ: 2310 421023 - 24

Φαρμακοεπαγρύπνηση: 210 2828812

www.novartis.gr

www.winmedica.gr

Για περαιτέρω επιστημονικές πληροφορίες απευθυνθείτε στο ιατρικό τμήμα της WinMedica

WinMedica
Serving Health for Life

Επιστημονική Ενημέρωση: WinMedica A.E.
Οιδίποδος 1-3 & Παράδρομος Αττικής Οδού 33-35 Τ.Κ. 15238, Χαλάνδρι.
Τηλ. 210 7488821, 210 7488860 • Fax: 210 7488827

Γραφεία Θεσσαλονίκης: Εθν. Αντιστάσεως 74 & Αίαντος, Τ.Κ. 55133
Τηλ. 2310488658 • Fax: 2310 488659

118 teyxos final.indd 110 29/5/18 22:06

HJM Hellenic Journal of Medicine

Περιεχόμενα

Τεύχος 118
Απρίλιος-Ιούνιος
2018

Άρθρα Ανασκόπησης

Σελ. 113-121 **Συχνά λάθη κατά την αντιμετώπιση ασθενών με υπονατριαιμία**
Ανδρομάχη Μακρή

Σελ. 122-125 **Δύο ασυνήθεις αιτίες αιμορραγικής διάθεσης σε ασθενή υπό κουμαρινικά αντιπηκτικά**
Καροφυλάκης Εμμανουήλ

Σελ. 126-133 **Η Τροπονίνη Υψηλής Ευαισθησίας στα Οξέα Στεφανιαία Σύνδρομα**
Γερασίμου Μαρίνα, Μαντζούκης Σταύρος

Σελ. 134-144 **Συσχέτιση γονότυπων του APOE με την εκτίμηση κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβάσματα σύμφωνα με την UKPDS risk σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2**
Μοναστηριώτης Χριστόδουλος

Σελ. 145-146 **Ανασκόπηση Διεθνούς Ιατρικού Τύπου**

Σελ. 147-148 **Προσεχή Συνέδρια, Επιστημονικές Εκδηλώσεις στην Ελλάδα και το Εξωτερικό, στην Παθολογία και τις συναφείς Ειδικότητες**

Contents

Number 118
April - June
2018

Review Articles

Pg. 113-121 **Common pitfalls in the proper management of patients with hyponatremia**
Andromachi Makri

Pg. 122-125 **Two uncommon causes of bleeding in a patient under coumarin anticoagulants**
Karofylakis Emmanuel

Pg. 126-133 **High-sensitivity Troponin in Acute Coronary Syndromes**
Gerasimou Marina, Mantzoukis Stavros

Pg. 134-144 **A study on the correlation of APOE gene polymorphisms' to the risk for cardioascular events as calculated using the UKPDS risk engine in patients with type 2 diabetes mellitus**
Monastiriotis Christodoulos

Pg. 145-146 **International Medicine Review**

Pg. 147-148 **Coming National or International Congress and Meetings in Internal Medicine or Subspecialties**

118 teyxos final.indd 111 29/5/18 22:06

Εταιρεία Παθολογίας Ελλάδος
Internal Medicine Society of Greece

ΝΕΟ ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ
NEW BOARDS MEMBERS

Πρόεδρος, President

Ματίνα Παγώνη
Συν. Διευθύντρια Ε.Σ.Υ., Αθήνα

Αντιπρόεδροι-Vice-Presidents

Χαράλαμπος Γώγος
Καθηγητής Παθολογίας, Πάτρα

Απόστολος Χατζητόλιος
Καθηγητής Παθολογίας, Θεσ/νίκη

Γενικός Γραμματέας-Generar Secretary

Ιωάννης Κυριαζής
Διευθυντής Ε.Σ.Υ., Αθήνα

Ειδικός Γραμματέας-Special Secretary

Στυλιανός Καραταπάνης
Διευθυντής Ε.Σ.Υ., Ρόδος

Ταμίας-Treasurer

Ιωάννης Χατζηγεωργίου
Διευθυντής Ε.Σ.Υ., Σύρος

Μέλη-Members

Αχιλλέας Γκίκας
Καθηγητής Παθολογίας, Ηράκλειο, Κρήτη

Σοφία Ζαφειράτου
Παθολόγος, Κεφαλλονιά

Στέφανος Μυλωνάς
Διευθυντής Ε.Σ.Υ., Τρίκαλα

Δημήτριος Παπάζογλου
Καθηγητής Παθολογίας, Αλεξ/πολη

Χρήστος Σαββόπουλος
Αν. Καθηγητής Παθολογίας, Θεσ/νίκη

118 teyxos final.indd 112 29/5/18 22:06

Συχνά λάθη κατά την αντιμετώπιση ασθενών με υπονατριαιμία

Ανδρομάχη Μακρή

Ανδρομάχη Μακρή, Ευσταθία Μεγαπάνου, Αδελαΐδα Πανταζή, Μωυσής Ελισάφ, Γεώργιος Λιάμης,
Β' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική ΠΓΝ Ιωαννίνων

Υπεύθυνος επικοινωνίας:
Γεώργιος Λιάμης
Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας
Β' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική ΠΓΝ Ιωαννίνων, ΤΚ 45500
Τηλ.: 2651099846, 2651009045
e-mail: gliamis@cc.uoi.gr

Περίληψη

Η υπονατριαιμία (νάτριο ορού < 136 mEq/l) είναι η πιο συχνή ηλεκτρολυτική διαταραχή τόσο στην κοινότητα, όσο και σε νοσηλευόμενους ασθενείς. Τα επίπεδα του νατρίου του ορού πρέπει να διορθώνονται με τον κατάλληλο ρυθμό στους ασθενείς με υπονατριαιμία, καθώς η υπερδιόρθωση συσχετίζεται με το σύνδρομο της κεντρικής γεφυρικής μυελινόλυσης ή ωσμωτικής απομυελίνωσης (osmotic demyelination syndrome-ODS) που χαρακτηρίζεται από βαριά νευρολογική σημειολογία (η οποία είναι συνήθως μη αναστρέψιμη) ή ακόμη και με το θάνατο του ασθενούς. Στην κλινική πράξη, ωστόσο, όχι σπάνια, παρατηρούνται σφάλματα που μπορούν να έχουν ως συνέπεια την υποδιόρθωση ή υπερδιόρθωση των επιπέδων του νατρίου. Στο παρόν άρθρο, περιγράφονται οι βασικές αρχές αντιμετώπισης της υπονατριαιμίας με ιδιαίτερη έμφαση σε συχνά λάθη στη διαχείριση του υπονατριαινικού ασθενή όπως για παράδειγμα στο στόχο και τα όρια του ρυθμού διόρθωσης του νατρίου του ορού ή τη χρήση των εξισώσεων που χρησιμοποιούνται για να προβλέψουν τον επιθυμητό ρυθμό διόρθωσης του νατρίου. Η γνώση των συνηθισμένων αυτών παγίδων, μπορεί να βοηθήσει τους κλινικούς ιατρούς στην αποφυγή τους με αποτέλεσμα την καλύτερη πρόγνωση των ασθενών με υπονατριαιμία.

© 2018

Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση 118: 113-121
Hellenic Journal of Medicine 118: 113-121

118 teyxos final.indd 113 29/5/18 22:06

Common pitfalls in the proper management of patients with hyponatremia

Andromachi Makri, Efstathia Megapanou, Adelaida Pantazi, Moses S. Elisaf , Georgios Liamis,
Department of Internal Medicine, Medical School, University of Ioannina, Ioannina, Greece

Summary

Hyponatremia (serum sodium <136 mEq/L) is the most frequent electrolyte disorder not only in hospitalized patients but also in community subjects. Serum sodium concentration should be corrected at a proper rate in hyponatremic patients, since overcorrection of serum sodium levels is related to devastating neurologic consequences, such as the osmotic demyelination syndrome. However, a number of pitfalls, which could lead to undercorrection or overcorrection of hyponatremia, are common during the therapy of hyponatremic patients. Hereby, we describe common pitfalls that are observed during the correction of serum sodium concentration in hyponatremic patients. These refer to pitfalls in the goals and limits of the correction rate of serum sodium, pitfalls in the means (e.g. solutions but also drugs) and formulas used for achieving the desired correction rate and pitfalls associated with inadequate management or overcorrection. The knowledge of these common-in-clinical-practice pitfalls could assist clinicians in the proper management of patients with hyponatremia.

Εισαγωγή

Η υπονατριαιμία (νάτριο ορού <136 mEq/l) είναι η πιο συχνή ηλεκτρολυτική διαταραχή τόσο στην κοινότητα, όσο και σε νοσηλευόμενους ασθενείς. Η οξεία μείωση των συγκεντρώσεων του νατρίου, η οποία εγκαθίσταται σε λιγότερες από 48 ώρες, μπορεί να προκαλέσει κεφαλαλγία, ναυτία, έμετο, σπασμούς, κώμα ή και θάνατο από εγκεφαλικό οίδημα ή/και εγκολεασμό, ενώ η χρόνια υπονατριαιμία (ακόμα και η ήπια) μπορεί να προκαλέσει αδυναμία , διαταραχές των γνωσιακών λειτουργιών, διαταραχές στη βάδιση, πτώσεις, κατάγματα, καθώς και αύξηση της θνητότητας. Η αντιμετώπιση της υποκείμενης νόσου είναι ουσιαστικής σημασίας για τη θεραπεία της υπονατριαιμίας. Γενικά, για τη διόρθωση της υπονατριαιμίας απαιτείται η χορήγηση NaCl σε υποογκαιμικούς ασθενείς ή ο περιορισμός του νερού σε ασθενείς που είναι νορμοογκαιμικοί ή οιδηματώδεις. Ωστόσο, σε ασθενείς με βαριά συμπτωματική υπονατριαιμία συνιστάται η χορήγηση υπέρτονου διαλύματος NaCl.

Ο σωστός ρυθμός διόρθωσης των επιπέδων του νατρίου του ορού σε ασθενείς με υπονατριαιμία είναι εξαιρετικά σημαντικός, καθώς η υπερδιόρθωση μπορεί να οδηγήσει στο σύνδρομο της κεντρικής γεφυρικής μυελινόλυσης ή ωσμωτικής απομυελίνωσης (osmotic demyelination syndrome-ODS) που χαρακτηρίζεται από βαριά νευρολογική σημειολογία (η οποία είναι συνήθως μη αναστρέψιμη) ή ακόμη και με το θάνατο του ασθενούς, ενώ και η υποδιόρθωση συσχετίζεται με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα.

Στο παρόν άρθρο περιγράφονται οι βασικές αρχές αντιμετώπισης της υπονατριαιμίας και αναλύονται συχνά σφάλματα (πίνακας 1) που παρατηρούνται κατά τη διόρθωση των συγκεντρώσεων του νατρίου του ορού.

Στόχος θεραπείας -ρυθμός διόρθωσης του νατρίου του ορού

Η αύξηση των επιπέδων νατρίου του ορού θα πρέπει να περιορίζεται σε < 8-10 mEq/l /24 h ανεξάρτητα από τα αρχικά επίπεδα του νατρίου του ορού και τη βαρύτητα της συμπτωματολογίας. Πρέπει να τονισθεί ότι έχει ιδιαίτερη σημασία η βραδεία διόρθωση της υπονατριαιμίας ιδιαίτερα σε ασθενείς με χρόνια υπονατριαιμία, καθόσον η απότομη αύξηση των επιπέδων του νατρίου σε αυτές τις περιπτώσεις συνοδεύεται πολλές φορές από απομυελίνωση των εμμύελων νευρικών ινών ιδιαίτερα της γέφυρας. Η οντότητα αυτή ονομάζεται σύνδρομο της κεντρικής γεφυρικής μυελινόλυσης ή ωσμωτικής απομυελίνωσης και εμφανίζει μεγάλη νοσηρότητα και θνητότητα.

Σε περιπτώσεις με συνυπάρχοντες παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της ωσμωτικής απομυελίνωσης τα ασφαλή όρια ανόδου της συγκέντρωσης του νατρίου είναι ακόμη πιο χαμηλά (< 4-6 mEq/L το πρώτο 24ωρο).

Ο βαθμός της ημερήσιας αύξησης της συγκέντρωσης του νατρίου του ορού και όχι ο ρυθμός που επιτυγχάνεται αυτή η αύξηση αποτελεί το σημαντικότερο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση της μυελινόλυσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας της υπονατριαιμίας. Έτσι, ο κατάλληλος ρυθμός διόρθωσης της υπονατριαιμίας, εξαρτάται από την σοβαρότητα των νευρολογικών συμπτωμάτων, την ταχύτητα μείωσης των επιπέδων νατρίου του ορού (οξεία ή χρόνια υπονατριαιμία) και το υποκείμενο αίτιο.

Στις περιπτώσεις της οξείας συμπτωματικής υπονατριαιμίας πρέπει να χορηγείται υπέρτονο διάλυμα NaCl με σκοπό την αύξηση της συγκέντρωσης του νατρίου κατά 4-6 mEq/l τις πρώτες 4-6 ώρες ή μέχρι να υποχωρήσουν τα συμπτώματα. Όμως, παρά τον αρχικά γρήγορο ρυθμό διόρθωσης, η αύξηση της συγκέντρωσης του νατρίου δεν πρέπει να ξεπερνά τους προαναφερόμενους στόχους.

Πρέπει να αναφερθεί πως οι ασθενείς με ενδοκράνιες διαταραχές, οι μετεγχειρητικοί ασθενείς (ιδιαίτερα οι προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες) και οι ασθενείς με οξεία δηλητηρίαση από νερό (παρατηρείται στην πρωτοπαθή πολυδιψία, σε ψυχιατρικές διαταραχές και στη χρήση ecstasy), είναι πολύ υψηλού κινδύνου για τις καταστροφικές συνέπειες της οξείας υπονατριαιμίας.

Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση κεντρικής γεφυρικής μυελινόλυσης

Η γρήγορη διόρθωση της υπονατριαιμίας, ειδικά σε ασθενείς με χρόνια ή ολιγοσυμπτωματική υπονατριαιμία και συγκεντρώσεις νατρίου ορού < 120 mEq/l, θέτει τους ασθενείς αυτούς σε υψηλό κίνδυνο για την εμφάνιση κεντρικής γεφυρικής μυελινόλυσης. Επιπρόσθετα, η υποκαλιαιμία, η υποθρεψία , η προχωρημένη ηπατική νόσο, ο αλκοολισμός και η ιδιαίτερα σοβαρή υπονατριαιμία (νάτριο ορού ≤ 105 mEq/l) αποτελούν παράγοντες κινδύνου της ωσμωτικής απομυελίνωσης. Η συχνή μέτρηση (π.χ. κάθε 4-6 ώρες) των επιπέδων του νατρίου του ορού και η κατάλληλη προσαρμογή του ρυθμού διόρθωσης επιβάλλεται σε αυτές τις περιπτώσεις.

Κατηγορίας ασθενών στου οποίους αναμένεται γρήγορη αύξηση του νατρίου του ορού (κίνδυνος υπερδιόρθωσης).

Η εξάλειψη του υποκείμενου αιτίου της υπονατριαιμίας σε συγκεκριμένες ομάδες ασθενών με χρόνια υπονατριαιμία, συνοδεύεται από ταχεία διούρηση με επακόλουθο γρήγορη και σημαντική αύξηση των επιπέδων νατρίου ορού. Πιο συγκεκριμένα, η αποκατάσταση του εξωκυτταρίου όγκου στους υποογκαιμικούς ασθενείς, η χορήγηση υδροκορτιζόνης στους ασθενείς με πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή επινεφριδιακή ανεπάρκεια, η διακοπή των διουρητικών φαρμάκων, η απότομη μείωση της πρόσληψης νερού στους ασθενείς με πολυδιψία ή η αυξημένη πρόσληψη άλατος και πρωτεϊνών σε συνδυασμό με τον περιορισμό του νερού στους ασθενείς με μειωμένη πρόσληψη διαλυτών ουσιών (π.χ. beer-potomania syndrome, tea and toast diet) μπορεί να επιφέρει απότομη αύξηση του νατρίου ορού. Κατά συνέπεια, η στενή παρακολούθηση της διούρησης αυτών των ασθενών (η σημαντική πολυουρία είναι προειδοποιητικό σημείο επαπειλούμενης υπερδιόρθωσης) και οι επαναλαμβανόμενες (κάθε λίγες ώρες) μετρήσεις του νατρίου ορού είναι επιτακτική ανάγκη.

Αντιμετώπιση των ασθενών με υποογκαιμική υπονατριαιμία

Σε ασθενείς με **υποογκαιμία** η χορήγηση φυσιολογικού ορού θα αποκαταστήσει φυσιολογικά επίπεδα νατρίου σε μικρό χρονικό διάστημα. Η διόρ-

θωση της υπονατριαιμίας επιτυγχάνεται σε δύο στάδια. Αρχικά παρατηρείται πολύ μικρή αύξηση της συγκέντρωσης του νατρίου του ορού. Για παράδειγμα, η χορήγηση ενός λίτρου φυσιολογικού ορού σε ένα ασθενή με ολικό νερό 40 Kg και νάτριο ορού 114 mEq/L θα αυξήσει τη συγκέντρωση του νατρίου μόνο κατά 1 mEq/L. Όταν, όμως, η υποογκαιμία διορθωθεί, η καταστολή της έκκρισης της ADH έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της απέκκρισης του νερού και τη γρήγορη διόρθωση της υπονατριαιμίας. Στις περιπτώσεις αυτές απαιτείται συχνή μέτρηση των επιπέδων του νατρίου γιατί υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης μυελινόλυσης, εξαιτίας της απότομης αύξησης της συγκέντρωσης του νατρίου. Η ταχεία αύξηση της διούρησης σε έναν αρχικά ολιγο-ανουρικό (εξαιτίας της υποογκαιμίας) ασθενή είναι εξόχως ενδεικτική επικείμενης υπερδιόρθωσης. Ουσιαστικής σημασίας για τη θεραπεία της υποογκαιμίας είναι η διόρθωση της τυχόν συνυπάρχουσας ένδειας καλίου. Αξίζει να αναφερθεί ότι η χορήγηση K+ είναι εξίσου αποτελεσματική με τη χορήγηση Na+ για τη διόρθωση της υπονατριαιμίας. Σε ασθενείς με σοβαρή υποκαλιαιμία η χορήγηση μόνο καλίου είναι συχνά επαρκής για την επίτευξη νορμονατριαιμίας. Στις περιπτώσεις αυτές η συγχορήγηση νατρίου μπορεί να οδηγήσει σε απότομη διόρθωση της υπονατριαιμίας. Συνεπώς, το K+ που χορηγείται πρέπει να συμπεριλαμβάνεται στον υπολογισμό της ποσότητας του Na+ που θα δοθεί για την αύξηση της συγκέντρωσης του νατρίου του ορού με ασφαλή ρυθμό.

Αντιμετώπιση των ασθενών με υπονατριαιμία που οφείλεται σε SIADH

1) Η οξεία υπονατριαιμία με σοβαρή συμπτωματολογία (π.χ. έμετοι, σπασμοί ή κώμα) απαιτεί επείγουσα αντιμετώπιση με τη χορήγηση υπέρτονου νατριούχου διαλύματος 3 % (513 mEq/L) σε δόση των 100 mL εντός 10 λεπτών. Αν δεν σημειωθεί κλινική βελτίωση, αυτή η δόση μπορεί να επαναληφθεί σε 20 min (συνολικά μέχρι 3 φορές). Η αναμενόμενη αύξηση του νατρίου του ορού με τη χορήγηση των 3 δόσεων είναι 4-6 mEq/L και συνήθως συνοδεύεται από κλινική βελτίωση. Σε περίπτωση που δεν υποχωρήσουν τα σοβαρά συμπτώματα παρά τη διόρθωση της συγκέντρωσης του νατρίου του ορού κατά 5 mEq/L την πρώτη ώρα, προτείνεται ρυθμός διόρθωσης 1 mEq/L/h του νατρίου του ορού με τη συνεχή έγχυση υπέρτονου νατριούχου διαλύματος, έως ότου σημειωθεί κλινική βελτίωση. Θα πρέπει να πραγματοποιούνται συχνοί προσδιορισμοί των συγκεντρώσεων του νατρίου στον ορό. Ακόμα και στους ασθενείς με συμπτωματική υπονατριαιμία , η υπερδιόρθωση θα πρέπει να αποφεύγεται (>10 mEq/L/ημέρα).

2) Σε ασθενείς με χρόνια υπονατριαιμία και μετρίως σοβαρά συμπτώματα (ναυτία χωρίς έμετο, σύγχυση και κεφαλαλγία) προτείνεται η προσεκτική χορήγηση υπέρτονου διαλύματος 3% (1 έως 2 mL/kg/h), ώστε να επιτευχθεί ο επιθυμητός ρυθμός διόρθωσης. Σε αυτές τις περιπτώσεις μπορεί επίσης να χορηγηθεί φουροσεμίδη (20-40 mg ενδοφλέβια), ώστε να αποφευχθεί η υπερφόρτωση της κυκλοφορίας. Επιπρόσθετα, η φουροσεμίδη μπορεί να συνεισφέρει στην αύξηση των επιπέδων του νατρίου στον ορό, αυξάνοντας την απέκκριση ελευθέρου νερού. Αντίθετα, ο φυσιολογικός ορός θα πρέπει να αποφεύγεται, καθώς μπορεί να μειώσει ακόμα περισσότερο τα επίπεδα του νατρίου ορού [ειδικά σε ασθενείς με ωσμωτικότητα ούρων (Uosm) > 500 mOsm/kg]. Η χορήγηση 1 L φυσιολογικού ορού παρέχει στον οργανισμό 308 δραστικά ωσμώλια (154 Na+ + 154 CL-) και ο όγκος των ούρων που θα παραχθεί (όγκος ούρων= δραστικά ωσμώλια/ Uosm) εξαρτάται από την Uosm. Πρέπει να αναφερθεί ότι στους ασθενείς με SIADH η Uosm είναι σχετικά σταθερή παρά την οποιαδήποτε αλλαγή στην πρόσληψη νερού ή διαλυτών ουσιών. Έτσι, σε ασθενή με SIADH και Uosm=500 mOsm/kg η χορήγηση 1 L φυσιολογικού ορού έχει ως αποτέλεσμα την αποβολή περίπου 0,6 L (308/500) ούρων και την κατακράτηση 400 ml νερού που μπορεί να οδηγήσει σε επιδείνωση της υπονατριαιμίας. Η αδυναμία του φυσιολογικού ορού να αυξήσει τα επίπεδα του νατρίου στον ορό στους υπονατριαιμικούς ασθενείς μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως χρήσιμο διαγνωστικό κριτήριο SIADH.

3)Σε ασθενείς με SIADH και χρόνια ασυμπτωματική υπονατριαιμία, συστήνεται η στέρηση ύδατος (500 mL λιγότερο από τον όγκο ούρων 24 h). Ωστόσο, η αποτελεσματικότητα της στέρησης ύδατος ποικίλλει.· Ο υπολογισμός της κάθαρσης νερού (Ce H2O) είναι μείζονος σημασίας καθώς εύκολα υπολογίζει την ικανότητα του νεφρού να απεκκρίνει νερό. Η Ce H2O μπορεί εύκολα να υπολογιστεί από τον παρακάτω τύπο:

Ce H_2O=όγκος ούρων×{1 – (Na + K ούρων)/Na ούρων}

Ένα αρνητικό αποτέλεσμα καταδεικνύει την ανικανότητα των νεφρών να απεκκρίνουν καθαρό νερό, οπότε και η στέρηση ύδατος από μόνη της είναι ανεπαρκής. Εναλλακτικά, ο λόγος του αθροίσματος του νατρίου και καλίου των ούρων προς το νάτριο του ορού (σε ένα τυχαίο δείγμα ούρων) είναι ένας χρήσιμος δείκτης της ικανότητας των νεφρών να απεκκρίνουν νερό.

Μια τιμή > 1 υποδηλώνει πως η στέρηση ύδατος δεν είναι ικανή να αυξήσει τα επίπεδα του νατρίου. Αντιθέτως, μια τιμή < 0,5 είναι ένδειξη καλής ανταπόκρισης στη στέρηση ύδατος. Θα πρέπει να τονισθεί ότι η στέρηση υγρών συνοδεύεται από χαμηλά ποσοστά συμμόρφωσης.

4) Στους ασθενείς με χρόνια υπονατριαιμία εξαιτίας SIADH στους οποίους η στέρηση ύδατος είναι ανεπαρκής, η αύξηση της πρόσληψης διαλυτών ουσιών (δίαιτα πλούσια σε νάτριο και πρωτεΐνες), συνδυαζόμενη με χαμηλές δόσεις διουρητικών της αγκύλης (20-40 mg/ημέρα), βοηθά στη αύξηση των επιπέδων νατρίου του ορού. Επιπρόσθετα, η ουρία (σε δόσεις 0,25-0,50 g/kg/day), η δεμεκλοκυκλίνη (600-1200 mg/day)) ή οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της βαζοπρεσσίνης (βαπτάνες) μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να αυξήσουν τα επίπεδα του νατρίου του ορού.

Εξισώσεις για την πρόβλεψη των μεταβολών του νατρίου του ορού και τον υπολογισμό του ρυθμού έγχυσης των διαλυμάτων

Υπάρχουν ορισμένοι τύποι που χρησιμοποιούνται για να εκτιμήσουν την αλλαγή των επιπέδων του νατρίου του ορού και να υπολογίσουν τον αρχικό ρυθμό έγχυσης των διαλυμάτων. Αυτοί οι τύποι είναι χρήσιμοι για την αρχική προσέγγιση, αλλά πρέπει να σημειωθεί πως υποεκτιμούν το ρυθμό διόρθωσης, πιθανότατα επειδή δεν λαμβάνουν υπόψη τις ταυτόχρονες απώλειες (ο ασθενής θεωρείται ως κλειστό σύστημα). Ως εκ τούτου, μπορεί να απαιτούνται συχνές προσαρμογές της θεραπείας, ώστε να αποφευχθεί η υπερδιόρθωση.

Σύμφωνα με την παραδοσιακή προσέγγιση, η ποσότητα του νατρίου που απαιτείται για τη διόρθωση της υπονατριαιμίας παρέχεται από την εξίσωση:

έλλειμμα Na^+ (mEq)= ολικό νερό του οργανισμού X (140 – Na^+ ορού)

Το ολικό νερό του οργανισμού (TBW) είναι περίπου το 60% και το 50% του σωματικού βάρους σε άνδρες και γυναίκες, αντίστοιχα.

Έτσι, το ποσό Na που απαιτείται για να αυξήσει το νάτριο ορού κατά 10 mEq/L/day σε έναν ασθενή με νάτριο ορού 110 mEq/L και TBW 42 L είναι 420 mEq (42 L X 10 mEq). Άρα, αν επιλεγεί η χορήγηση 3 % νατριούχου διαλύματος (513 mEq Na/L) , ο απαιτούμενος όγκος από αυτό το διάλυμα είναι 420 mEq/513 mEq/L= 818 ml (34 ml/h).

Η εξίσωση των Adrogue και Madias μπορεί να υπολογίσει τη μεταβολή (ΔNa) στη συγκέντρωση του νατρίου του ορού του ασθενή ως αποτέλεσμα της χορήγησης 1 L από οποιοδήποτε διάλυμα:

ΔNa= [(Na + K του χορηγούμενου διαλύματος) – Na ορού] / TBW +1

Η χορήγηση 1 L υπέρτονου ορού (513 mEq Na/L) στον προηγούμενο ασθενή αναμένεται να αυξήσει το νάτριο του ορού κατά 9,6 mEq/L. Έτσι, αύξηση κατά 10 mEq/L/day μπορεί να επιτευχθεί με την χορήγησης 1070 mL από το υπέρτονο διάλυμα (44 mEq/h). Όπως ξεκάθαρα αντικατοπτρίζεται από την παραπάνω εξίσωση, η περιεκτικότητα του καλίου του διαλύματος πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στον υπολογισμό των αναμενόμενων μεταβολών του νατρίου του ορού.

Θα πρέπει να τονισθεί ότι η εξίσωση των Adrogue και Madias είναι ένα χρήσιμο εργαλείο στην καθημέρα κλινική πράξη αφού μπορεί να προβλέψει με σχετική ακρίβεια τις μεταβολές του νατρίου και μπορεί να χρησιμοποιηθεί και σε υπερνατριαιμικούς ασθενείς. Ωστόσο, παρατηρείται σημαντική απόκλιση μεταξύ της προβλεπόμενης με βάση την εξίσωση και την επιτευχθείσα τιμή του νατρίου του ορού σε περιπτώσεις υποογκαιμίας ιδιαίτερα μετά την επίτευξη της νορμοογκαιμίας και της ταχείας διούρησης με δεδομένο ότι η εξίσωση δε λαμβάνει υπόψη τις απώλειες (άδηλες, νεφρικές, γαστρεντερικές) του οργανισμού.

Έτσι, η εξίσωση των Adrogue-Madias, πρέπει να χρησιμοποιείται ώστε να υπολογίζεται ο αρχικός ρυθμός έγχυσης του ορού στους ασθενείς με υπονατριαιμία. Όταν, όμως, υπάρχουν σημαντικές νεφρικές απώλειες υγρών (>1 L), θα πρέπει να χρησιμοποιείται ο τύπος της απώλειας υγρών, για να προσαρμοστεί σωστά η θεραπεία. Ο τύπος της απώλειας υγρών μπορεί να εκτιμήσει την επίδραση

της απώλειας 1 L οποιοδήποτε υγρού (κυρίως ούρων) στα επίπεδα του νατρίου στον ορό του ασθενούς και παρέχεται από την εξίσωση:

ΔNa= [Na ορού- (Na + K) ούρων] / TBW +1

Για παράδειγμα, σε μία γυναίκα με βάρος σώματος 60 kg (TBW=30 Kg) και Na ορού=120 mEq/L, η ΔNa για απώλεια ούρων περίπου 1 L με τιμές νατρίου και καλίου ούρων 60 και 30 mEq/L, αντίστοιχα είναι περίπου 1 meq/L. Συνεπώς, σε αυτή την περίπτωση η συγκεκριμένη απώλεια ούρων δεν συνεισφέρει ιδιαίτερα στη μεταβολή των επιπέδων του νατρίου του ορού. Όμως, στην ίδια ασθενή με ηλεκτρολύτες ούρων 40 mEq/L και όγκο ούρων 2,5 L , η ΔNa θα είναι 2,5×2,6= + 6,5 mEq/L. Έτσι, προβλέπεται ιδιαίτερα ακατάλληλος ρυθμός διόρθωσης του νατρίου, αν δεν ληφθούν υπόψη οι συνεχείς απώλειες ούρων.

Χρήση των βαπτανών

Οι βαπτάνες (ανταγωνιστές των υποδοχέων της βαζοπρεσσίνης) είναι μια νέα κατηγορία φαρμάκων στην αντιμετώπιση των ασθενών με υπονατριαιμία. Αυτά τα φάρμακα ανταγωνίζονται την αντιδιουρητική δράση της βαζοπρεσσίνης, οδηγώντας σε αύξηση της νεφρικής αποβολής νερού. Οι βαπτάνες μπορούν να χρησιμοποιηθούν στους ασθενείς με νορμοογκαιμική υπονατριαιμία (κυρίως σε ασθενείς με SIADH) καθώς και σε ασθενείς με υπεροογκαιμική υπονατριαιμία (σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή ηπατική κίρρωση με ασκίτη). Η έναρξη της χορήγησης των βαπτανών θα πρέπει να γίνεται στο νοσοκομείο, θα πρέπει να χορηγούνται για βραχύ χρονικό διάστημα, με συχνή παρακολούθηση της συγκέντρωσης του νατρίου και των αποβαλλόμενων ούρων, ώστε να αποφευχθεί ανεπιθύμητη αύξηση της συγκέντρωσης του νατρίου.

Η θεραπεία με τολβαπτάνη θα πρέπει να ξεκινά με 15 mg per os μια φορά την ημέρα. Η δόση μπορεί να αυξηθεί στα 30 έως 60 mg/ημέρα, εφόσον η αύξηση του νατρίου είναι < 5 mEq/L το προηγούμενο 24ωρο. Επιπρόσθετα, η τολβαπτάνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί για μεγαλύτερα χρονικά διαστήματα σε επίμονη νορμοογκαιμική υπονατριαιμία σε ασθενείς που δεν μπορούν να ανεχθούν τη στέρηση ύδατος (ή όταν αυτή δεν είναι αποτελεσματική) και παρουσιάζουν διαταραχές που σχετίζονται με τα μειωμένα επίπεδα του νατρίου στον ορό (π.χ. διαταραχές στη βάδιση, συχνές πτώσεις). Ηπατική βλάβη σχετιζόμενη με τα φάρμακα έχει παρατηρηθεί σε μελέτες ασθενών με αυτοσωματικά επικρατούσα πολυκυστική νόσο των νεφρών που ελάμβαναν για παρατεταμένο χρονικό διάστημα τολβαπτάνη σε υψηλότερες δόσεις από τις εγκεκριμένες για τη διόρθωση της υπονατριαιμίας. Ο προσδιορισμός των ηπατικών ενζύμων θα πρέπει να γίνεται άμεσα σε ασθενείς με συμπτώματα που υποδηλώνουν ηπατική βλάβη και το φάρμακο θα πρέπει να διακόπτεται αν υπάρχει υποψία ηπατικής βλάβης ή τα ηπατικά ένζυμα αυξάνονται πάνω από τρεις φορές από τις ανώτερες φυσιολογικές τιμές. Με τη χορήγηση βαπτανών μια σημαντική αύξηση της παραγωγής ούρων είναι ένδειξη ταχείας αύξησης των επιπέδων νατρίου στον ορό. Σε αυτές τις περιπτώσεις, είναι συνετό να μετρηθεί η συγκέντρωση νατρίου στον ορό πριν από τη χορήγηση της επόμενης δόσης της βαπτάνης.

Η κονιβαπτάνη ενδείκνυται για την αύξηση των επιπέδων νατρίου σε νοσηλευόμενους ασθενείς με νορμογκαιμική και υπερογκαιμική υπονατριαιμία. Η κονιβαπτάνη χορηγείται ενδοφλεβίως σε δόση φόρτισης των 20 mg που χορηγείται σε ≥ 30 λεπτά και ακολουθεί στάγδην έγχυση σε ρυθμό 20 mg/24 h (που μπορεί να αυξηθεί ≥ 40 mg/24h) για 2-4 μέρες. Η κονιβαπτάνη δεν έχει συσχετιστεί με αύξηση των ηπατικών ενζύμων αλλά θα πρέπει να αποφεύγεται σε κιρρωτικούς ασθενείς γιατί μπορεί να αυξήσει τις πιέσεις στην πυλαία κυκλοφορία (δυνητικός κίνδυνος ρήξης κιρσών οισοφάγου).

Τέλος, θα πρέπει να τονισθεί ιδιαίτερα ότι η χορήγηση των βαπτανών αντενδείκνυται στην υποογκαιμική υπονατριαιμία.

Αντιμετώπιση των ασθενών στους οποίους παρατηρείται υπερδιόρθωση της υπονατριαιμίας

Εάν η διόρθωση είναι σημαντικά μεγαλύτερη από τον επιθυμητό στόχο, ειδικά στους ασθενείς που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο για την εμφάνιση γεφυρικής μυελινόλυσης απαιτείται μείωση των επιπέδων του νατρίου στον ορό ώστε να επιτευχθεί μια τελική αύξηση στη συγκέντρωση νατρίου στον ορό <6-8 mEq / L / ημέρα. Συνιστάται η άμεση διακοπή του υπερτόνου διαλύματος ή των βαπτανών, η αύξηση της από του στόματος πρόσληψης νερού και η προσεκτική χορήγηση υπότο-

νων νατριούχων διαλυμάτων (π.χ. 1 L ημι-ισότονο νατριούχο διάλυμα για 8 ώρες, με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις του νατρίου του ορού κάθε 2-4 ώρες). Επιπλέον, ιδιαίτερα χρήσιμη μπορεί να αποβεί η χορήγηση της δεσμοπρεσσίνης (2,4 mg / 8 ώρες παρεντερικά)

Συμπεράσματα

Η υπονατριαιμία πρέπει να διορθώνεται με τον κατάλληλο ρυθμό, καθώς τόσο η υποδιόρθωση, όσο και η υπερδιόρθωση των επιπέδων του νατρίου στον ορό

συσχετίζονται με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα. Οι κλινικοί θα πρέπει να γνωρίζουν συγκεκριμένες παγίδες που συχνά συναντώνται κατά τη διάρκεια της θεραπεία της υπονατριαιμίας, οι οποίες, συνήθως, σχετίζονται με τους στόχους και τα όρια του ρυθμού διόρθωσης, τη χρήση των διαλυμάτων/φαρμάκων ή τους μαθηματικούς τύπους που προβλέπουν τη μεταβολή του νατρίου του ορού. Η γνώση αυτών των συνηθισμένων παγίδων, μπορεί να οδηγήσει σε καλύτερη

και ασφαλέστερη αντιμετώπιση των ασθενών με υπονατριαιμία.

Βιβλιογραφία

1. Liamis G, Rodenburg EM, Hofman A, Zietse R, Stricker BH, Hoorn EJ. Electrolyte disorders in community subjects: prevalence and risk factors.Am J Med. 2013 Mar;126(3):256-63.
2. Filippatos TD, Liamis G, Elisaf MS. Ten pitfalls in the proper management of patients with hyponatremia. Postgrad Med. 2016 Jun;128(5):516-22
3. Liamis G, Kalogirou M, Saugos V, Elisaf M. Therapeutic approach in patients with dysnatraemias. Nephrol Dial Transplant. 2006 Jun;21(6):1564-9.
4. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Korzelius C, Schrier RW, Sterns RH, Thompson CJ. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. Am J Med. 2013 Oct;126(10 Suppl 1):S1-42.
5. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, Decaux G, Fenske W, Hoorn EJ, Ichai C, Joannidis M, Soupart A, Zietse R, Haller M, van der Veer S, Van Biesen W, Nagler E; Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. Hyponatraemia Guideline Development Group. Nephrol Dial Transplant. 2014 Apr;29 Suppl 2:i1-i39
6. Liamis G, Filippatos TD, Elisaf MS.Treatment of hyponatremia: the role of lixivaptan. Expert Rev Clin Pharmacol. 2014 Jul;7(4):431-41
7. Liamis G, Filippatos TD, Elisaf MS. Correction of hypovolemia with crystalloid fluids: Individualizing infusion therapy.Postgrad Med. 2015 May;127(4):405-12.
8. Filippatos TD, Makri A, Elisaf MS, Liamis G. Hyponatremia in the elderly: challenges and solutions.Clin Interv Aging. 2017 Nov 14;12:1957-1965.

Πίνακας 1. ΣΥΧΝΑ ΣΦΑΛΜΑΤΑ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΥΠΟΝΑΤΡΙΑΜΙΑ	
Σφάλματα	Χρήσιμα σημεία για αποφυγή λαθών
Άγνοια του σωστού ρυθμού διόρθωσης του νατρίου του ορού	• Οξεία συμπτωματική υπονατριαιμία: αύξηση των επιπέδων νατρίου του ορού κατά 4-6 mEq / L εντός των πρώτων 4-6 ωρών, κατά <10 mEq / L εντός των πρώτων 24 ωρών και κατά <8 mEq / L / ημέρα στη συνέχεια • Ολιγοσυμπτωματική οξεία υπονατριαιμία και χρόνια υπονατριαιμία: ρυθμός αύξησης των επιπέδων νατρίου ορού <6-8 mEq / L / 24 h
Άγνοια της κατηγορίας των ασθενών στου οποίους αναμένεται μια αρκετά γρήγορη αύξηση του νατρίου του ορού.	Καταστάσεις υψηλού κινδύνου: • Αποκατάσταση του εξωκυτταρίου όγκου σε ασθενείς με υποογκαιμία • Χορήγηση υδροκορτιζόνης σε ασθενείς με πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή επινεφριδιακή ανεπάρκεια • Διακοπή των υπεύθυνων φαρμάκων • Αυξημένη πρόσληψη άλατος και πρωτεϊνών σε ασθενείς με μειωμένη πρόσληψη διαλυτών ουσιών
Άγνοια των υποκείμενων καταστάσεων που θέτουν τους ασθενείς σε υψηλό κίνδυνο για ανάπτυξη γεφυρικής μυελινόλυσης	Καταστάσεις υψηλού κινδύνου • Υποκαλιαιμία • Υποσιτισμός • Προχωρημένη ηπατική νόσος • Αλκοολισμός • Ασθενείς με νάτριο ορού ≤105 mEq / L
Ανεπαρκής χρήση και εκτίμηση των τύπων για την πρόβλεψη των μεταβολών του νατρίου ορού και τον υπολογισμό του ρυθμού έγχυσης των διαλυμάτων που χρησιμοποιούνται για την ασφαλή διόρθωση της υπονατριαιμίας	• Adrogue και Madias εξίσωση: εκτιμά την επίδραση της χορήγησης 1 λίτρου οποιουδήποτε διαλύματος στο νάτριο του ορού των ασθενών. • Ο τύπος του ελλείμματος νατρίου είναι χρήσιμος. • Οι εξισώσεις δε λαμβάνουν υπόψη τις συνεχιζόμενες απώλειες από τον οργανισμό και συνεπώς μπορεί να υπάρχει σημαντική απόκλιση μεταξύ της προβλεπόμενης και της επιτευχθείσας συγκέντρωσης του νατρίου του ορού
Ανεπαρκής προσέγγιση των ασθενών με υποογκαιμική υπονατριαιμία	• Αποκατάσταση της νορμοογκαιμίας με ισότονο νατριούχο διάλυμα • Αποφυγή στέρησης υγρών • Αναμένεται υπερδιόρθωση των επιπέδων του νατρίου μετά την αποκατάσταση του όγκου – απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή για την αποφυγή.
Λανθασμένη διαχείριση των ασθενών με υπονατριαιμία που οφείλεται σε SIADH	• Οξεία συμπτωματική υπονατριαιμία: υπέρτονο νατριούχο διάλυμα 3% σε δόση2 mL / kg σωματικού βάρους για 10 λεπτά. Η δόση μπορεί να επαναληφθεί μετά από 20 λεπτά (όχι περισσότερες από τρεις δόσεις). Μετρίως σοβαρά συμπτώματα: πρέπει να αποφεύγεται ο φυσιολογικός ορός. Συνιστάται προσεκτική χορήγηση του υπέρτονου (3%) νατριούχου διαλύματος (0,5-2 mL / kg / h). Η φουροσεμίδη μπορεί να χρησιμοποιηθεί προσεκτικά για την αύξηση της απώλειας νερού και για την αντιμετώπιση της υπερφόρτωσης της κυκλοφορίας.

	•• Ασυμπτωματικοί ασθενείς με SIADH και χρόνια υπονατριαιμία: περιορισμός νερού (500 mL κάτω από τον όγκο ούρων 24ωρου). Ο υπολογισμός της κάθαρσης του νερού χωρίς ηλεκτρολύτες ή του λόγου ηλεκτρολυτών ούρων / ορού είναι απαραίτητος • Χρόνια υπονατριαιμία που δεν ανταποκρίνεται στη στέρηση ύδατος: αύξηση της πρόσληψης διαλυτών ουσιών (με δίαιτα πλούσια σε άλας και πρωτεΐνες), ουρία, δεμεκλοκυκλίνη και τολβαπτάνη. • Συχνός προσδιορισμός ηλεκτρολυτών ορού και ούρων σε όλες τις περιπτώσεις.
Αδυναμία να προσαρμόζεται η θεραπεία των ασθενών μη τη χρήση του τύπου της απώλειας υγρών	Τύπος απώλειας υγρών: • Εκτιμά την επίδραση της απώλειας 1 λίτρο υγρού (κυρίως ούρων) στο νάτριο ορού των ασθενών. • Επιτακτική η χρήση του τύπου όταν οι συνεχιζόμενες απώλειες υγρών (κυρίως νεφρικές απώλειες) είναι> 1 λίτρο / ημέρα.
Λανθασμένη χρήση της φουροσεμίδης κατά τη διάρκεια θεραπείας συμπτωματικών ασθενών με SIADH	• Η φουροσεμίδη μπορεί να συμβάλει σημαντικά στην αύξηση του νατρίου του ορού αυξάνοντας την απέκκριση του ελεύθερου νερού. Συχνός προσδιορισμός του νατρίου του ορού είναι απαραίτητος
Λανθασμένη χρήση των βαπτανών	• Οι βαπτάνες μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε ασθενείς με νορμογκαιμική υπονατριαιμία (κυρίως σε ασθενείς με SIADH), ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή ασθενείς με κίρρωση και ασκίτη. • Συνιστάται η βραχυπρόθεσμη χρήση με συχνό προσδιορισμό του νατρίου του ορού. • Μακροπρόθεσμη χρήση σε ασθενείς με μη αναστρέψιμη νορμογκαιμική υπονατριαιμία με διαταραχές που σχετίζονται με το μειωμένο επίπεδο νατρίου (διαταραχή στο βάδισμα και συχνές πτώσεις) που δεν ανταποκρίνονται σε στέρηση ύδατος
Ανεπαρκής διαχείριση των ασθενών στους οποίους παρατηρείται υπερδιόρθωση της υπονατριαιμίας	Σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης μυελινόλυσης, στους οποίους παρατηρείται υπερδιόρθωση της συγκέντρωσης του νατρίου του ορού , μια προσεκτική μείωση των επιπέδων νατρίου στον ορό (χρησιμοποιώντας υπότονα νατριούχα διαλύματα ή δεσμοπρεσσίνη) θα πρέπει να επιχειρηθεί με στόχο την τελική αύξηση <6 mEq / L / ημέρα στη συγκέντρωση του νατρίου στον ορό.

Δύο ασυνήθεις αιτίες αιμορραγικής διάθεσης σε ασθενή υπό κουμαρινικά αντιπηκτικά

Καροφυλάκης Εμμανουήλ

Καροφυλάκης Εμμανουήλ[1], Γρηγοροπούλου Σωτηρία[1], Μαραντος Θεόδωρος[1], Τόμος Ιωάννης[1], Αγγέλου Ελένη[1], Κυριάκου Ηλίας[2], Γιαννιτσιώτη Ευθυμία[1], Αντωνιάδου Αναστασία[1]

1: Δ' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. Αττικόν
2: Αιματολογικό Εργαστήριο – Μονάδα Αιμοδοσίας, Π. Γ. Ν. Αττικόν

Υπεύθυνος επικοινωνίας:
Καροφυλακης Εμμανουήλ
Ύδρας 24 Χαϊδάρι, Αθήνα
Τηλ. 6980596208,
e-mail: manoskarofilakis@gmail.com

3ο Βραβείο Προφορικής Ανακοίνωσης, Π.Α.47, 4ο Πανελλήνιο Συνέδριο Εσωτερικής Παθολογίας, με διεθνή συμμετοχή. 21-25 Φεβρουαρίου 2018, Θεσσαλονίκη. Διοργάνωση Εταιρεία Παθολογίας Ελλάδος.

Περίληψη

Γυναίκα 62 ετών προσήλθε με αυτόματες εκχυμώσεις δέρματος και ένα επεισόδιο αιματέμεσης σε έδαφος λήψης κουμαρινικών αντιπηκτικών. Από το ιστορικό της αναφέρεται η ύπαρξη μεταλλικής αορτικής και μιτροειδούς βαλβίδας καθώς και βιοπροσθετικής τριγλώχινας στα πλαίσια ιστορικού ρευματικού πυρετού και χρόνιας νεφρικής νόσου σταδίου III. Από τον αρχικό εργαστηριακό έλεγχο ανεδείχθη οξεία νεφρική βλάβη επί της χρόνιας νεφρικής νόσου, INR εντός θεραπευτικού εύρους καθώς και φυσιολογικός αριθμός αιμοπεταλίων
Η ύπαρξη βλεννοδερματικού τύπου αιμορραγικής διάθεσης και ο φυσιολογικός αριθμός αιμοπεταλίων οδήγησε σε λειτουργικό έλεγχο των αιμοπεταλίων με ανάδειξη μειωμένης αιμοπεταλιακής λειτουργικότητας στα πλαίσια της ουραιμίας. Καθώς οι αιμορραγικές εκδηλώσεις συνεχίζονταν και λόγω του διατροφικού ιστορικού της ασθενούς (πλήρης αποφυγή πράσινων λαχανικών και φρούτων) εστάλησαν επίπεδα βιταμίνης C τα οποία ήταν χαμηλά
Η επάνοδος στα πρότερα επίπεδα της νεφρικής λειτουργίας της ασθενούς μέσω ενυδάτωσης καθώς και η έναρξη δίαιτας υψηλής σε βιταμίνη C οδήγησε σε σταδιακή βελτίωση έως πλήρη εξάλειψη των αιμορραγικών εκδηλώσεων

© 2018

118 teyxos final.indd 122 29/5/18 22:06

Two uncommon causes of bleeding in a patient under coumarin anticoagulants

Karofylakakis Emmanuel[1], Grigoropoulou Sotiria[1], Marantos Theodoros[1], Tomos Ioannis[1], Angelou Eleni[1], Kyriakou Ilias[2], Giannitsioti Efthymia[1], Antoniadou Anastasia[1]
1: D University Pathological Clinic, UGH Attikon, 2: Hematology Laboratory - Blood Donation Unit, UGH Attikon

Summary

A 62-year-old woman presented with spontaneous ecchymoses and a single episode of hematemesis while on coumarin anticoagulants. Her medical history includes a metallic aortic and mitral valve and a bioprosthetic tricuspid valve caused by a history of rheumatic fever, and chronic kidney disease stage III. From her initial laboratory examination it was noted an acute on chronic kidney injuyry, a therapeutic INR (International Normalized Ratio) and a normal platelet count

The presence of a mucocutaneous type of bleeding diathesis and the normal platelet count led us to search for a qualitative platelet defect which showed diminished platelet adhesion in the context of the patient's uremia. Because the hemorrhagic events continued and on the basis of the patient's diet history (complete avoidance of green vegetables and fruits) we tested for vitamin C levels which were low

The return to baseline of her kidney function through rehydration as well as the initiation of a diet with foods rich in vitamin C led to gradual amelioration and ultimately the complete resolution of the hemorrhagic events

Key words: mucocutaneous bleeding, uremic bleeding, scurvy, vitamin C deficiency, scurvy, acenocoumarol

Εισαγωγή

Μία 62χρονη ασθενής με ατομικό αναμνηστικό καρδιακής ανεπάρκειας (NYHA II), χειρουργηθείσας βαλβιδοπάθειας (μεταλλική αορτική, μιτροειδής, βιοπροσθετική τριγλώχινα), κολπικής μαρμαρυγής, υποθυρεοειδισμού, υπερουριχαιμίας, ετεροζυγωτίας μεσογειακής αναιμίας, χρόνιας νεφρικής νόσου σταδίου III (GFR 42 mL/min/1,73 m2) και ολικής υστερεκτομής μεθ' εξαρτημάτων, προσήλθε αιτιώμενη ένα επεισόδιο αιματέμεσης

Η φαρμακευτική της αγωγή περιλάμβανε ασενοκουμαρόλη, φουροσεμίδη, ινδαπαμίδη, σπιρονολακτόνη, καρβεδιλόλη, λεβοθυροξίνη και αλλοπουρινόλη

Τα παθολογικά ευρήματα από τη φυσική εξέταση ήταν εκχυμώσεις κορμού, άνω και κάτω άκρων, ουλορραγία και μακροσκοπική αιματουρία

Από τον εργαστηριακό έλεγχο παρουσίαζε αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης (2,5 mg/dL) ως επί οξείας νεφρικής βλάβης επί της χρόνιας νεφρικής νόσου, ουραιμία (Ur 278 mg/dL), INR εντός θεραπευτικού εύρους (2,56) και φυσιολογικό αριθμό αιμοπεταλίων (231.000/μL), χωρίς λοιπά παθολογικά ευρήματα

Η οξεία νεφρική βλάβη θεωρήθηκε κλινικά προνεφρικής αιτιολογίας και διεκόπη η διουρητική αγωγή, η ασθενής ετέθη σε ενυδάτωση με σταδιακή βελτίωση της νεφρικής της λειτουργίας

Στα πλαίσια διερεύνησης του επεισοδίου αιματέμεσης διενεργήθηκε γαστροσκόπηση το πόρισμα της οποίας ανέφερε «διαβρωτική γαστροδωδεκα-

δακτυλίδα με ήπια αιμορραγική γαστροπάθεια». Διακόπηκε το κουμαρινικό αντιπηκτικό και αντικαταστάθηκε με ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους υποδορίως σε θεραπευτική δοσολογία με μέτρηση επιπέδων anti-Xa δραστικότητας (εντός επιθυμητών ορίων 0,6-1 units/mL)

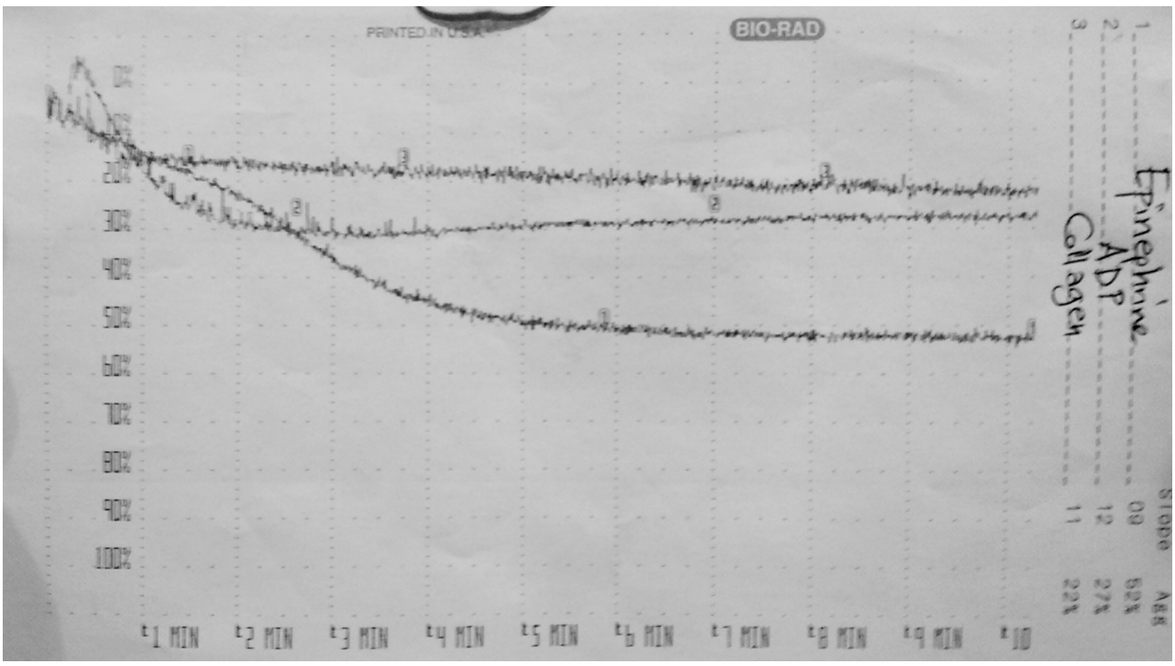
Οι κλινικές εκδηλώσεις της ασθενούς (ουλορραγία, αιματέμεση, αιματουρία, εκτεταμένη αιμορραγία μετά από φλεβοκεντήσεις, αυτόματες εκχυμώσεις σε σημεία ελάχιστης πίεσης) παρέπεμπαν σε βλεννοδερματικού τύπου αιμορραγία και κατ' επέκταση αιμοπεταλιακή διαταραχή, είτε ποσοτική είτε ποιοτική

Ο φυσιολογικός αριθμός αιμοπεταλίων σε συνδυασμό με την επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας της ασθενούς έθεσε ως διάγνωση εργασίας την ουραιμική διαταραχή των αιμοπεραλίων

Η διαταραχή της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων είναι ένας από τους κύριους παράγοντες ουραιμικής αιμορραγίας. Η αιμορραγία αφορά συνήθως το δέρμα (πετέχειες), τους βλεννογόνους (στοματικός και ρινικός βλεννογόνος, ούλα), ενώ επίσης μπορεί να παρουσιαστεί αιμορραγία γαστρεντερικού και αιματουρία. Ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι φυσιολογικός και δεν υπάρχει παράταση των χρόνων προθρομβίνης και μερικής θρομβοπλαστίνης, εκτός και αν υπάρχει υποκείμενη διαταραχή πηκτικότητας Οι διαταραχές των αιμοπεταλίων οφείλονται σε ενδοαιμοπεταλιακές αιτίες, στην αναιμία, στην αλληλεπίδραση αιμοπεταλίων-ενδοθηλίου καθώς και σε ουραιμικές τοξίνες

Έχει προταθεί ότι ρεολογικοί παράγοντες διαδραματίζουν ένα σημαντικό ρόλο στη συνολική συσχέτιση μεταξύ αναιμίας και αιμοπεταλιακής λειτουργίας. Σε επίπεδα αιματοκρίτη άνω του 30%, τα ερυθροκύτταρα καταλαμβάνουν κυρίως το κέντρο του αγγείου, ενώ τα αιμοπετάλια βρίσκονται περιφερικότερα και εγγύτερα στην επιφάνεια του ενδοθηλίου. Η εγγύτητα αυτή επιτρέπει στα αιμοπετάλια να προσκολλώνται στο ενδοθήλιο και να επιδιορθώνουν τις ενδοθηλιακές βλάβες. Όταν υπάρχει αναιμία όμως, τα αιμοπετάλια είναι περισσότερο διασκορπισμένα, παραβλάπτοντας έτσι την ενδοθηλιακή τους προσκόλληση. Αυξάνοντας το επίπεδο αιμοσφαιρίνης περίπου σε 10 g/dL ή και υψηλότερα μειώνει το χρόνο αιμορραγίας (bleeding time) σε πολλούς ασθενείς, συνήθως σε φυσιολογικά επίπεδα

Διενεργήθηκε ποιοτικός έλεγχος των αιμοπεταλίων με Light Transmission Aggregometry με ασθενείς (ADP, epinephrine) και ισχυρούς (collagen) αιμοπεταλιακούς διεγέρτες όπου ανεδείχθη έκπτωση αιμοπεταλιακής λειτουργικότητας, εύρημα συμβατό με την ουραιμία της ασθενούς



Εικόνα 1. Ποιοτικός έλεγχος αιμοπεταλίων με Light Transmission Aggregometry

Η μετρηθείσα μέγιστη συγκόλληση των αιμοπεταλίων ήταν 27% για το ADP, 22% για το κολλαγόνο και 52% για την επινεφρίνη, ενώ οι φυσιολογικές τιμές είναι ≥75% και για τους τρεις ανωτέρω αιμοπεταλιακούς διεγέρτες

Παρά τη βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας και της ουραιμίας της ασθενούς, οι αιμορραγικές εκδηλώσεις παρέμεναν

Από το διατροφικό ιστορικό της ασθενούς επισημάνθηκε η σχεδόν πλήρης αποφυγή τροφών πλούσιων σε βιταμίνη Κ στα πλαίσια λήψης κουμαρινικών αντιπηκτικών. Οι βιταμίνες Κ και C συνυπάρχουν σε πολλές τροφές. Λόγω αυτού τέθηκε η υποψία έλλειψης βιταμίνης C. Εστάλησαν επίπεδα βιταμίνης C τα οποία ήταν χαμηλά (0,1 mg/dL)

Το κλινικό σύνδρομο της έλλειψης βιταμίνης C (ασκορβικό οξύ) είναι γνωστό ως σκορβούτο και οφείλεται εν πολλοίς στη διαταραχή της σύνθεσης κολλαγόνου και ακολούθως στη μειωμένη αιμοπεταλιακή προσκόλληση στο ενδοθήλιο

Το σκορβούτο χαρακτηρίζεται από σημεία από το δέρμα (πετέχειες, περιθυλακιώδη αιμορραγία, μώλωπες), ουλίτιδα, αρθραλγίες και διαταραχή στην επούλωση των τραυμάτων, ενώ εμφανίζεται μέσα σε λίγους μήνες μίας διατροφής χωρίς βιταμίνη C

Σημαντικές τροφικές πηγές βιταμίνης C είναι τα εσπεριδοειδή και τα πράσινα λαχανικά

Καθώς η ασενοκουμαρόλη ασκεί τη δράση της μέσω αναστολής του μεταβολισμού της βιταμίνης Κ, είναι σύνηθες σε ασθενείς υπό κουμαρινικά αντιπηκτικά να συστήνεται η μειωμένη πρόσληψη πράσινων λαχανικών (πλούσιων σε βιταμίνη Κ). Η οδηγία αυτή είναι αρκετά περίπλοκη και ως εκ τούτου έχει πλέον αντικατασταθεί από τη σύσταση οι ασθενείς αυτοί να διατηρούν απλώς μία σταθερή ποσότητα τροφών με βιταμίνη Κ στην καθημερινή διατροφή τους. Προ των νέων οδηγιών, αρκετοί ασθενείς απέφευγαν πλήρως τροφές με βιταμίνη Κ, το οποίο τους εξέθετε σε κίνδυνο πολλαπλών ελλείψεων βιταμινών, δεδομένου του γεγονότος ότι τροφές με βιταμίνη Κ περιέχουν ταυτοχρόνως και άλλα απαραίτητα θρεπτικά συστατικά

Η «λανθασμένη» οδηγία πλήρους αποφυγής τροφών πλούσιων σε βιταμίνη Κ σε συνδυασμό με τη μη κατανάλωση φρούτων λόγω προσωπικών προτιμήσεων από την ασθενή, οδήγησε σε παρεμπίπτουσα ένδεια βιταμίνης C και στη διάγνωση ενός ξεχασμένου κλινικού συνδρόμου, του οποίου η κλινική εικόνα περιπλέχθηκε με την επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας της. Με την έναρξη διατροφής πλούσιας σε βιταμίνη C, η ουλορραγία και η αιματουρία υφέθησαν άμεσα ενώ σε μερικές εβδομάδες παρουσιάστηκε και πλήρης εξάλειψη των πετεχειών

Βιβλιογραφία

1. N Engl J Med. 1957 Oct 24;257(17):808-11
2. Blood. 1956;11(12):1073
3. Semin Nephrol. 2006;26(1):46
4. Semin Dial. 2009;22(3):279
5. Am J Med Sci. 1998;316(2):94
6. J Am Acad Dermatol. 1992;26(5 Pt 2):836
7. Nat Clin Pract Nephrol. 2007;3(3):138
8. J Pharmacol Exp Ther. 1985 Jun;233(3):679-85
9. Kidney Int. 1992;42(3):668
10. Lancet. 1982;2(8306):1013
11. National Institutes of Health. Important information to know when you are taking: Coumadin and vitamin K
12. J Gen Intern Med. 2013 Jun; 28(6): 852–854
13. Morgagni GB. Opera Omnia. Ex Typographia Remondiniana. Venezia, Italy, 1764.
14. Carpenter KJ. The History of scurvy and vitamin C, Cambridge University Press, New York 1986
15. Jacob R. Vitamin C. In: Modern nutrition in health and disease, Shils M, Olson J, Shike M, Ross AC (Eds), Lippincott, Philadelphia 2000. p.467
16. Ronchetti IP, Quaglino D Jr, Bergamini G. Ascorbic acid and connective tissue. In: Subcellular biochemistry Ascobic acid: Biochemistry and biomedial cell biology, Harris JR (Ed), Plenum Press, New York 1996. p.41
17. Int J Vitam Nutr Res. 1996;66(1):71

Η Τροπονίνη Υψηλής Ευαισθησίας στα Οξέα Στεφανιαία Σύνδρομα

Γερασίμου Μαρίνα

Μαντζούκης Σταύρος

Γερασίμου Μαρίνα [1,3], Μαντζούκης Σταύρος [2,3]

1. Ειδικευόμενη Ιατρικής Βιοπαθολογίας, Μικροβιολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων Γ. Χατζηκώστα, Ιωάννινα
2. Ειδικός Καρδιολόγος, Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων Γ. Χατζηκώστα, Ιωάννινα
3. Φοιτητής στο Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών: Διαχείριση γήρανσης και χρόνιων νοσημάτων, Σχολή Κοινωνικών Επιστημών, Ελληνικό Ανοικτό Πανεπιστήμιο – Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Υπεύθυνος επικοινωνίας:
Μαντζούκης Σταύρος,
Συνταγματάρχη Συμπούγια 8, Ιωάννινα, Τ.Κ. 45445
Τηλ.: 6987701513,
e-mail: stavrosmantzoukis@gmail.com

Περίληψη

Το θωρακικό άλγος αποτελεί μια από τις πιο συχνές αιτίες επίσκεψης στα τμήματα επειγόντων περιστατικών των νοσοκομείων. Ανάμεσα στις διάφορες αιτίες θωρακικού άλγους κυρίαρχη θέση καταλαμβάνουν τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα. Η χρήση των βιοδεικτών ήταν ανέκαθεν απαραίτητη για τη διάγνωση των οξέων στεφανιαίων συνδρομών (σε συνδυασμό φυσικά με άλλα ευρήματα). Με την εξέλιξη της επιστήμης αναπτύχθηκαν διάφοροι βιοδείκτες, ανάμεσα στους οποίους τα τελευταία χρόνια έχει κυριαρχήσει η τροπονίνη υψηλής ευαισθησίας. Η τροπονίνη αυτή λόγω της υψηλής ευαισθησίας μπορεί να ανιχνεύσει ευκολότερα μικρής έκτασης μυοκαρδιακή νέκρωση και σε συντομότερο χρονικό διάστημα από την έναρξη των συμπτωμάτων του ασθενή σε σχέση με παλαιότερους βιοδείκτες. Ωστόσο, λόγω της χαμηλής ειδικότητας της προκύπτουν προβλήματα σε ασθενείς που έχουν χρόνια αυξημένες τιμές τροπονίνης (ιδίως ηλικιωμένοι με συννοσηρότητες). Συμπερασματικά, η τροπονίνη υψηλής ευαισθησίας έφερε επανάσταση στην διάγνωση των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων (κυρίως στην διαφοροδιάγνωση μεταξύ ασταθούς στηθάγχης και NSTEMI) αλλά είναι απαραίτητη περισσότερη έρευνα και διερεύνηση για την καθιέρωση νέων παραμέτρων για την τροπονίνη υψηλής ευαισθησίας στην κλινική πράξη.

Λέξεις ευρετηρίου: έμφραγμα μυοκαρδίου, υψηλής ευαισθησίας τροπονίνη, οξέα στεφανιαία σύνδρομα

© 2018

118 teyxos final.indd 126 29/5/18 22:06

High-sensitivity Troponin in Acute Coronary Syndromes

Gerasimou Marina [1,3], Mantzoukis Stavros [2,3]
1. Medical Resident in Medical Biopathology, Microbiological Department, General Hospital of Ioannina G. Hatzikosta
2. Cardiologist, General Hospital of Ioannina G. Hatzikosta
3. Graduate Student in Management of ageing and chronic diseases, Department of Social Science, Hellenic Open University – University of Thessaly

Summary

Chest pain is one of the most frequent reasons for visiting emergency departments in hospitals. Among the various causes of chest pain, acute coronary syndromes predominate. The use of biomarkers was always indispensable for the diagnosis of acute coronary syndromes. Several biomarkers have been developed with the development of science, among which high sensitivity troponin has dominated over the last few years. This troponin due to its high sensitivity can more easily detect small-scale myocardial necrosis and in a shorter time from the onset of patient symptoms compared to older biomarkers. However, due to its low specificity, problems arise in patients with chronic elevated troponin levels (especially elderly with co-morbidities). In conclusion, high sensitivity troponin has revolutionized the diagnosis of acute coronary syndromes (mainly in the differential diagnosis between unstable angina and NSTEMI), but more research and investigation is needed to establish new parameters for high sensitivity troponin in clinical practice.

Key words: myocardial infraction, high sensitivity troponin, acute coronary syndromes

Corresponding author: Mantzoukis Stavros, 8 Syntagmatarxi sympougia street, GR-454 45 Ioannina, Greece
e-mail: stavrosmantzoukis@gmail.com

Εισαγωγή

Το θωρακικό άλγος αποτελεί μια από τις πιο συχνές αιτίες επίσκεψης στα τμήματα επειγόντων περιστατικών των νοσοκομείων. Όπως φαίνεται και στον **πίνακα 1**[1] υπάρχουν διάφορα αίτια θωρακικού άλγους ανάμεσα στα οποία κυρίαρχη θέση καταλαμβάνουν τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα. Τα τελευταία απαιτούν άμεση διάγνωση και αντιμετώπιση καθώς θέτουν πολύ συχνά την ζωή του ασθενούς σε κίνδυνο. [2,3]

2. Διάγνωση και ταξινόμηση των Οξέων Στεφανιαίων Συνδρόμων (ΟΣΣ)

Τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα είναι ο όρος που χρησιμοποιείται για το φάσμα των κλινικών διαταραχών που προκαλούνται από την οξεία ισχαιμία του μυοκαρδίου και περιλαμβάνει:

i. Έμφραγμα με ανάσπαση του ST (STEMI). Συνήθως οφείλεται σε πλήρη απόφραξη στεφανιαίων αγγείων.

ii. Έμφραγμα χωρίς ανάσπαση του ST (NSTEMI). Στο ηλεκτροκαρδιογράφημα μπορεί να παρατηρηθούν: παροδική ανάσπαση του ST, παροδική ή εμμένουσα κατάσπαση του ST, αναστροφή ή ψευδοφυσιολογικοποίηση των κυμάτων T ή ακόμα και φυσιολογικό ηλεκτροκαρδιογράφημα.

iii. Ασταθής στηθάγχη (ισχαιμία μυοκαρδίου χωρίς απώλεια μυοκαρδιακών κυττάρων). [4]

Η χρήση βιοδεικτών ήταν ανέκαθεν απαραίτητη

Πίνακας 1. Αίτια Θωρακικού άλγους πέραν των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων					
Καρδιακά	**Αναπνευστικά**	**Αγγειακά**	**Γαστρ/γικά**	**Ορθοπεδικά**	**Άλλα**
Μυοπερικαρδίτιδα	Πνευμονική εμβολή	Διαχωρισμός αορτής	Οισοφαγίτιδα, παλινδρόμηση ή σπασμός	Μυοσκελετικές διαταραχές	Αγχώδης διαταραχή
Καρδιομυοπάθειες	Πνευμοθώρακας (ιδίως υπό τάση)	Συμπτωματικό ανεύρυσμα αορτής	Πεπτικό έλκος, Γαστριτίδα	Τραύμα θώρακα	Έρπης ζωστήρ
Ταχυαρρυθμίες	Βρογχίτιδα, Πνευμονία	Εμβολικό επεισόδιο	Παγκρεατίτιδα	Μυική θλάση ή τραυματισμός	Αναιμία
Υπερτασική κρίση	Πλευρίτιδα		Χολοκυστίτιδα	Παθήσεις ΑΜΣΣ	
Στένωση αορτής					
Καρδιομυοπάθεια					
Tako-Tsubo					
Στεφανιαίος Σπασμός					
Καρδιακό τραύμα/θλάση					

για τη διάγνωση των οξέων στεφανιαίων συνδρομών, αλλά δεν αρκούν από μόνοι τους καθώς απαιτείται τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα:

• συμπτώματα ισχαιμίας μυοκαρδίου

• νέα ανάσπαση του ST ή νεοεμφανισθείς αποκλεισμός αριστερού σκέλους του δεματίου του His (LBBB)

• ανάπτυξη παθολογικών κυμάτων Q

• νεοεμφανισθείσα διαταραχή κινητικότητας καρδιακών τοιχωμάτων ή απεικονιστικά απώλεια βιώσιμου μυοκαρδίου ή

• παρουσία θρόμβου στα στεφανιαία αγγεία.[4,5]

Η διάγνωση του STEMI είναι ευκολότερη λόγω των ηλεκτροκαρδιογραφικών ευρημάτων (ανάσπαση ST), σε αντίθεση με το NSTEMI, του οποίου η διάγνωση εξαρτάται από την παρουσία ειδικών βιοδεικτών στο αίμα. Η διαφορά του NSTEMI με την ασταθή στηθάγχη είναι ακριβώς η παρουσία των βιοδεικτών που στην πρώτη περίπτωση οφείλονται στην νέκρωση μυοκαρδιακών κυττάρων λόγω ισχαιμίας.[3,6,7]

Υπάρχουν 5 μορφές εμφράγματος:

Τύπος 1: θρόμβωση σε στεφανιαία αρτηρία λόγω ρήξης αθηρωματικής πλάκας

Τύπος 2: νέκρωση μυοκαρδιακών κυττάρων λόγω ισχαιμίας χωρίς θρόμβωση (προκαλείται λόγω διαταραχής στην ισορροπία ανάμεσα στην προσφορά οξυγόνου και τις ανάγκες του οργανισμού σε οξυγόνο)

Τύπος 3: έμφραγμα που καταλήγει σε θάνατο χωρίς να έχουν ληφθεί ή αυξηθεί οι βιοδείκτες.

Τύπος 4a: έμφραγμα σχετιζόμενο με διαδερμική αγγειοπλαστική

Τύπος 4b: έμφραγμα σχετιζόμενο με θρόμβωση stent

Τύπος 5: έμφραγμα σχετιζόμενο με αορτοστεφανιαία παράκαμψη[5,8]

Επομένως, η χρήση βιοδεικτών είναι απαραίτητη για την άμεση διάγνωση και αντιμετώπιση των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων, ώστε να προληφθεί περαιτέρω βλάβη του μυοκαρδίου.[9-14]

3. Ο ρόλος των βιοδεικτών
3.1 Ιστορική αναδρομή της εξέλιξης των βιοδεικτών

Οι πρώτοι βιοδείκτες που χρησιμοποιήθηκαν ήταν η ασπαρτική αμινοτρανσφεράση(AST), η γαλακτική δευδρογονάση(LDH) και η κρεατινική κινάση(CK). Κανένας από αυτούς δεν είναι ειδικός για το μυοκάρδιο. Η CK είναι πιο ειδική για τη διάγνωση του εμφράγματος του μυοκαρδίου κυρίως σε ηλικιωμένους ασθενείς που πάσχουν από ηπατική νόσο και μυοσκελετικές νόσους.[15] Στη συνέχεια χρησιμοποιήθηκαν η μυοσφαιρίνη και η CK-MB καθώς η τιμή τους αυξάνει στον ορό του αίματος μετά από έμφραγμα.[16,17]

Καθώς οι παραπάνω βιοδείκτες δεν εμφανίζουν υψηλή ειδικότητα για το μυοκάρδιο, στα τέλη της δεκαετίας του '90 χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά η τροπονίνη[18] που απελευθερώνεται από τα κατεστραμμένα μυοκαρδιακά κύτταρα λόγω ισχαιμίας.[19] Οι ισομορφές T και I είναι ιδιαίτερα εξειδι-

κευμένες στον καρδιακό ιστό και είναι βιοδείκτες καρδιακής βλάβης αλλά όχι απαραίτητα εμφράγματος ή άλλης ειδικής καρδιακής νόσου.[20] Η τροπονίνη εμφανίζεται στον ορό 4-10 ώρες από την έναρξη του εμφράγματος, εμφανίζει μέγιστη τιμή 12-24 ώρες μετά και παραμένει ανιχνεύσιμη στον ορό για 4-10 ημέρες.[21] Στην πράξη ένας ασθενής που προσέρχεται στο τμήμα επειγόντων περιστατικών με πόνο στο στήθος πρέπει να δώσει αμέσως δείγμα αίματος για τροπονίνη και να γίνει επαληπτική εξέταση μετά από 6-12ώρες.[21,22]

3.2 Ο ρόλος της υψηλής ευαισθησίας τροπονίνης

Πλέον τα περισσότερα νοσοκομεία έχουν αντικαταστήσει την τροπονίνη με την τροπονίνη υψηλής ευαισθησίας(hs-cTn).[3] Η hs-cTn μπορεί να ανιχνεύσει ισομορφές I ή T. Η ανώτερη τιμή αναφοράς είναι το 99ο εκατοστημόριο ,δηλαδή θεωρείται αυξημένη αν υπερβεί το δεξιό άκρο της καμπύλης κατανομής των τιμών στον πληθυσμό όπου είναι το 1% του πληθυσμού που έχει τις υψηλότερες τιμές στο αίμα (δηλαδή πάνω από την 99η θέση από τους υπόλοιπους).[23]

Το πλεονέκτημα της hs-cTn είναι η ευαισθησία και η ακρίβεια σε προγενέστερο χρονικό σημείο σε σχέση με την απλή τροπονίνη.[24] Η αρνητική προγνωστική αξία της hs-cTn για να αποκλειστεί η διάγνωση του εμφράγματος του μυοκαρδίου αγγίζει το 95% και εάν η εξέταση επαναληφθεί 3 ώρες μετά, φτάνει το 100%.[25] Όσο χαμηλότερη είναι η τιμή της hs-cTn τόσο υψηλότερη είναι η αρνητική προγνωστική αξία και όσο υψηλότερη είναι η τιμή της hs-cTn τόσο υψηλότερη είναι η θετική προγνωστική αξία για έμφραγμα του μυοκαρδίου. Αυτό σημαίνει πως ο ασθενής μπορεί να φύγει με ασφάλεια από το τμήμα επειγόντων περιστατικών 3 ώρες μετά την έναρξη του συμπτώματος.[26] Τιμές ακριβώς πάνω από 99ο εκατοστημόριο δημιουργούν προβληματισμό καθώς η hs-cTn δεν είναι ειδικός δείκτης του εμφράγματος του μυοκαρδίου αλλά υποδεικνύει βλάβη του και επομένως μπορεί να ανιχνευθεί σε ασθενείς με διάφορες καρδιαγγειακές διαταραχές.[22] Συνεπώς η χρήση της hs-cTn στους ηλικιωμένους χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή καθώς η πλειοψηφία τους αντιμετωπίζει πολλαπλά προβλήματα υγείας, όπως για παράδειγμα χρόνια νεφρική νόσο. Στη συγκεκριμένη περίπτωση μια αυξημένη τιμή τροπονίνης δεν θα πρέπει να αποδίδεται αλόγιστα στη νεφρική ανεπάρκεια. Στο σημείο αυτό έχει σημασία να αξιολογηθεί η οξεία αύξηση της τροπονίνης, καθώς υπάρχουν πολλά νοσήματα που μπορεί να οδηγήσουν σε χρόνια αύξηση της (πίνακας 2).[22,26]

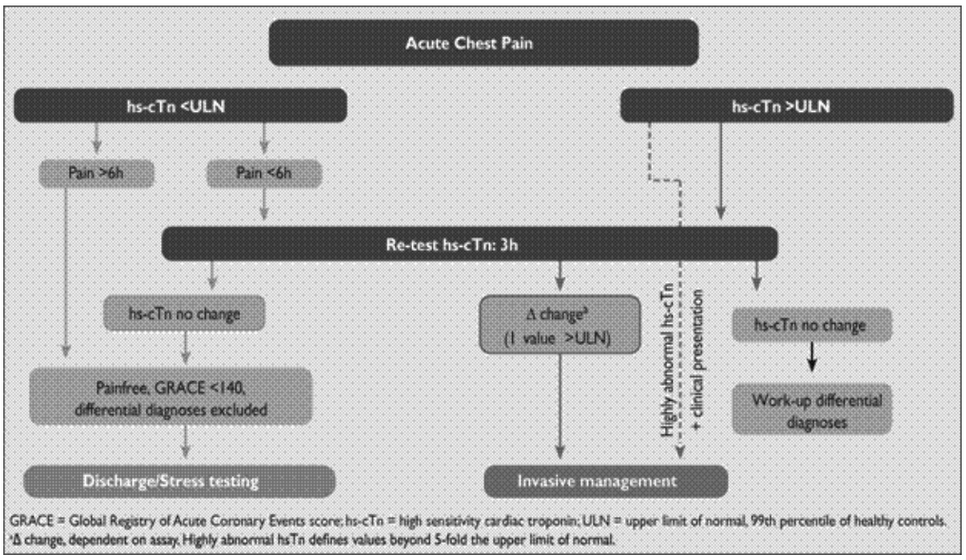
Πίνακας 2. Άλλα αίτια αύξησης της τροπονίνης εκτός από το έμφραγμα του μυοκαρδίου
Ταχυαρρυθμίες
Καρδιακή ανεπάρκεια
Υπερτασική κρίση
Κρίσιμη κατάσταση υγείας (όπως καταπληξία, σήψη, εγκαύματα)
Μυοκαρδίτιδα
Καρδιομυοπάθεια Tako-Tsubo
Δομική καρδιακή νόσος (όπως στένωση αορτής)
Διαχωρισμός Αορτής
Πνευμονική Εμβολή, Πνευμονική Υπέρταση
Νεφρική δυσλειτουργία
Στεφανιαίος σπασμός
Οξύ νευρολογικό επεισόδιο (εγκεφαλικό επεισόδιο ή υπαραχνοειδής αιμορραγία)
Καρδιακή θλάση ή επεμβατικές πράξεις (όπως CABG, PCI, ablation, τοποθέτηση βηματοδότη, καρδιομετατροπή, ενδομυοκαρδική βιοψία)
Υποθυρεοειδισμός, Υπερθυρεοειδισμός
Διηθητική Νόσος (όπως αμυλοείδωση, αιμοχρωμάτωση, σαρκοείδωση, σκληρόδερμα)
Τοξικότητα φαρμάκων ή δηλητηρίων στο μυοκάρδιο (όπως δοξορουβικίνη, 5-φθοριοουρακιλη, δηλητήριο φιδιών)
Έντονη μυική προσπάθεια
Ραβδομυόλυση

3.2.1 Πρωτόκολλα διάγνωσης Οξέων Στεφανιαίων Συνδρόμων με βάση την τροπονίνη υψηλής ευαισθησίας

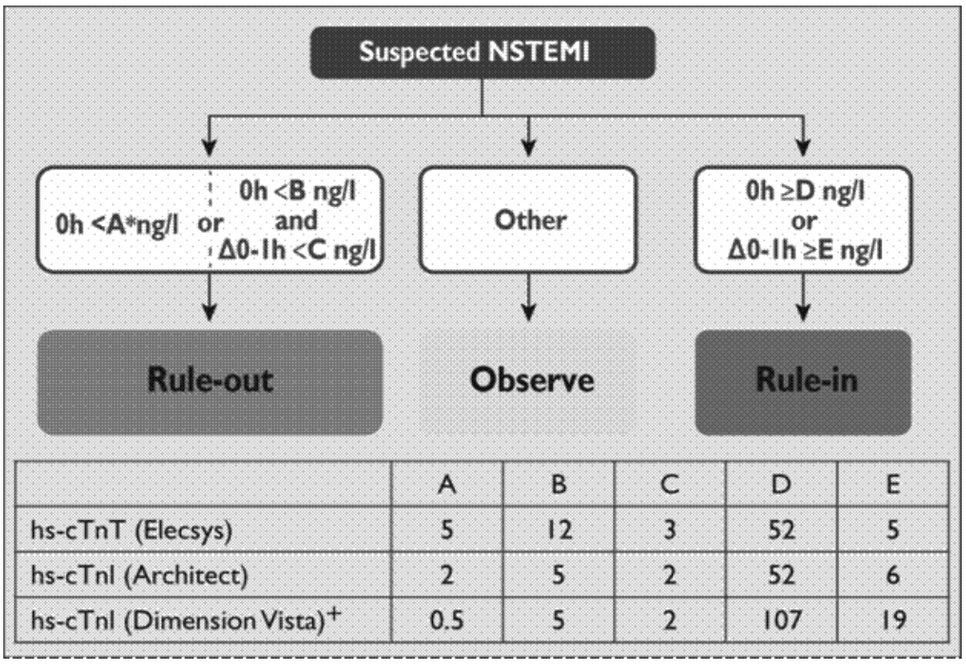
Η hs-cTn παίζει σημαντικότατο ρολό στη διάγνωση του NSTEMI καθώς είναι πολύ πιθανό να μην υπάρχουν ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα. Η χρήση της hs-cTn στην θέση της απλής τροπονίνης οδήγησε σε αύξηση των διαγνώσεων NSTEMI και σε μείωση των διαγνώσεων ασταθούς στηθάγχης.[1,27]

Οι τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες υποδεικνύον ένα πρωτοκόλλο rule-out 3 ωρών (Εικόνα 1) [26]. Συγκεκριμένα, σε ασθενείς με αρχικά αρνητική τιμή ή τιμή στο ανώτερο όριο, μια σχετική αλλαγή της τιμής κατά 50% ή μια απόλυτη αύξηση των 7 ng / L στις 3 ώρες μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη διάγνωση εμφράγματος. Σε ασθενείς με αυξημένη τιμή κατά την προσέλευση τους, μια σχετική μεταβολή της τιμής κατά 20% στις 3 ώρες μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη διάγνωση του εμφράγματος[5,6,14]

Επιπλέον, η Ευρωπαική Καρδιολογική Εταιρεία προτείνει και έναν αλγόριθμο 1 ώρας σε περίπτωση που υπάρχει υποψία NSTEMI (Εικόνα 2).[26] Ο



Εικόνα 1. Αλγόριθμος τριών ωρών



	A	B	C	D	E
hs-cTnT (Elecsys)	5	12	3	52	5
hs-cTnI (Architect)	2	5	2	52	6
hs-cTnI (Dimension Vista)+	0.5	5	2	107	19

Εικόνα 2. Αλγόριθμος μίας ώρας σε υποψία NSTEMI

αλγόριθμος αυτός χωρίζει τους ασθενείς σε 3 ομάδες, μια ομάδα που μπορεί να φύγει από το νοσοκομείο (60%), μια ομάδα παρακολούθησης (23%) και μια ομάδα που πρέπει να γίνει εισαγωγή (17%). Επανάληψη της hs-cTn σε 3 ώρες μπορεί να χρειαστεί όταν υπάρχει ισχυρή υποψία για NSTEMI χωρίς να έχουν προηγηθεί σημαντικές μεταβολές στην τιμή της Hs-cTn. Οι αλγόριθμοι θα πρέπει να συνδυάζονται με λεπτομερή κλινική εξέταση και ηλεκτροκαρδιογράφημα 12 απαγωγών.[1,22] Οι υψηλές τιμές της τροπονίνης είναι ένας αρνητικός προγνωστικός παράγοντας ανεξάρτητα αιτιολογίας.

3.2.2 Θετικά και αρνητικά σημεία από την χρήση της τροπονίνης υψηλής ευαισθησίας

Η χρήση hs-cTn αποτρέπει τα λάθη, τις άσκοπες εκτιμήσεις και τις επιπλοκές, βοηθά στην έγκαιρη έναρξη θεραπείας, διευκολύνει την γρήγορη και με ασφάλεια απομάκρυνση του ασθενούς από το τμήμα επειγόντων περιστατικών και ελαχιστοποιεί το άγχος του ασθενούς[28-30]

Από την άλλη πλευρά, η υψηλή ευαισθησία σε συνδυασμό με τη χαμηλή ειδικότητα (περίπου 35%) [31] για το έμφραγμα του μυοκαρδίου όταν χρησιμοποιείται το 99ο εκατοστημόριο[11] μπορεί να αυξήσει τον αριθμό των ασθενών που εισάγονται στο νοσοκομείο. Έτσι λοιπόν, το 42% των ασθενών που εισάγονται σε καρδιολογικές κλινικές με διάγνωση NTEMI, εισάγονται με λανθασμένη διάγνωση καθώς δεν έχουν έμφραγμα αλλά συνήθως πάσχουν από άλλα νοσήματα που συνοδεύονται από αυξημένες τιμές τροπονινής υψηλής ευαισθησίας. Οι περισσότεροι από αυτούς τους ασθενείς στα πλαίσια της αρχικά λανθασμένης διάγνωσης υποβάλλονται σε στεφανιογραφικό έλεγχο που φυσικά ως επεμβατική εξέταση μπορεί να συνοδεύεται από επιπλοκές όπως αγγειακές επιπλοκές, επιδείνωση νεφρικής λειτουργίας λόγω σκιαγραφικού και αλλεργικές αντιδρασεις στην χορήγηση σκιαγραφικού. Στην ομάδα των ασθενών με σταθερά (έστω και ήπια) αυξημένα επίπεδα τροπονίνης υψηλής ευαισθησίας ανήκουν και ασθενείς με χρόνια στεφανιαία νόσο και αυτό αποτελεί άλλο ένα πρόβλημα στην ορθη διάγνωση των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων.[32-34] Η hs-cTn δεν είναι ειδική για την ισχαιμία του μυοκαρδίου, αλλά ανιχνεύει μυοκαρδιακή βλάβη. Έτσι, και άλλες καταστάσεις εκτός από το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου σχετίζονται με αύξηση της τροπονίνης. Επιπλέον ενώ η hs cTn μπορεί να διαχωρίσει με μεγάλη ακρίβεια την οξεία από τη χρόνια βλάβη του μυοκαρδίου, παραμένει αβέβαιο αν βοηθά στη διάκριση μεταξύ εμφράγματος του μυοκαρδίου τύπου 1 και τύπου 2.[19,35]

4. Συμπεράσματα

Η υψηλής ευαισθησίας τροπονίνη έχει φέρει επανάσταση στη διάγνωση του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου. Η συμβολή της είναι ιδιαίτερα σημαντική στους ασθενείς εκείνους που το ΗΚΓ είτε είναι φυσιολογικό είτε έχει κατάσπαση του ST διαστήματος όπου και βοηθά στην διαφοροδιάγνωση ανάμεσα σε NSTEMI, ασταθή στηθάγχη και άλλα μη καρδιακά αίτια θωρακικού άλγους και καθορίζει έτσι την περαιτέρω θεραπευτική στρατηγική. Ωστόσο γίνεται πλέον επιτακτική η ανάγκη ανάπτυξης νέων μεθόδων και πρωτοκόλλων που θα βοηθούν στην διάγνωση των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων σε ασθενείς με χρόνια αυξημένες τιμές τροπονίνης υψηλής ευαισθησίας. Επίσης, έχει βρεθεί ότι όσο αυξάνεται η ηλικία τόσο μεγαλώνει το ποσοστό των ατόμων με ανιχνεύσιμες τιμές τροπονίνης. Για τον λόγο αυτό ίσως θα πρέπει να αυξηθούν τα φυσιολογικά όρια των τιμών της υψηλής ευαισθησίας τροπονίνης έτσι ώστε να αποφεύγεται η υπερδιάγνωση των NSTEMI. Συμπερασματικά είναι απαραίτητη περισσότερη έρευνα και διερεύνηση για την καθιέρωση νέων παραμέτρων για την τροπονίνη υψηλής ευαισθησίας στην κλινική πράξη.

Βιβλιογραφία

1. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J 2016; 37(3):267–315
2. Niska R, Bhuiya F, Xu J. National Hospital Ambulatory Medical Care Survey: 2007 emergency department summar. Natl Health Stat Report. 2010; (26):1–31
3. Fox WR, Diercks DB. Troponin assay use in the emergency department for management of patients with potential acute coronary syndrome: current use and future directions. Clin Exp Emerg Med 2016; 3(1):1-8
4. Ashmore D. Chest pain and high-sensitivity troponin: What is the evidence? SAGE Open Medicine 2015; 3: 2050312115577729
5. Thygesen K, Alpert JS , Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD. Third universal definition of myocardial infarction European Heart Journal 2012; 33:2551–2567
6. Thygesen K, Alpert JS, White HD, et al. Universal definition of myocardial infarction. Circulation. 2007; 116:2634–53.
7. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J 2011; 32:2999–3054.
8. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Cervellin G. Cardiac troponins and mortality in type 1 and 2 myocardial infraction. Clin Chem Lab Med 2017; 55(2): 181–188
9. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined – a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2000; 36:959–69
10. Casagranda I, Cavazza M, Clerico A, Galvani M, Ottani F,Zaninotto M, et al. Proposal for the use in emergency depart-ments of cardiac troponins measured with the latest generation methods in patients with suspected acute coronary syndrome without persistent ST-segment elevation. Clin Chem Lab Med 2013; 51:1727–37.
11. Lackner KJ. High-sensitivity assays for cardiac troponins. Clin Chem Lab Med 2015; 53:631–3.
12. Jarolim P. High sensitivity cardiac troponin assays in the clinical laboratories. Clin Chem Lab Med 2015; 53:635–52.
13. Ferraro S, Panteghini M. Laboratory medicine as the science that underpins medicine: the “high-sensitivity” troponin paradigm Clin Chem Lab Med 2015; 53: 653–664
14. Garg P, Morris P, Fazlanie AL, et al. Cardiac biomarkers of acute coronary syndrome: from history to high-sensitivity cardiac troponin. Internal and Emergency Medicine. 2017; 12(2):147-155
15. Panteghini M. Enzyme and muscle diseases. Curr Opin Rheumatol 1995; 7:469–474
16. Gibler WB, Gibler CD, Weinshenker E et al. Myoglobin as an early indicator of acute myocardial infarction. Ann Emerg Med 1987; 16:851–856
17. Dolci A, Panteghini M. The exciting story of cardiac biomarkers: from retrospective detection to gold diagnostic standard for acute myocardial infarction and more. Clin Chim Acta 2006; 369:179–187
18. Katus HA, Remppis A, Looser S et al. Enzyme linked immuno assay of cardiac troponin T for the detection of acute myocardial infarction in patients. J Mol Cell Cardiol 1989; 21:1349–1353
19. White HD. Pathobiology of troponin elevations: do elevations occur with myocardial ischemia as well as necrosis? J Am Coll Cardiol. 2011; 57:2406–8
20. Mueller M, Biener M, Vafaie M et al. Absolute and relative kinetic changes of high-sensitivity cardiac troponin T in acute coronary syndrome and in patients with increased troponin in the absence of acute coronary syndrome. Clin Chem 2012; 58(1): 209-18.
21. Jaffe AS, Landt Y, Parvin CA et al. Comparative sensitivity of cardiac troponin I and lactate dehydrogenase isoenzymes for diagnosing acute myocardial infarction. Clin Chem 1996; 42:1770–1776

22. Eggers KM, Lindahl B. Prognostic biomarkers in acute coronary syndromes: risk stratification beyond cardiac troponins. Curr Cardiol Rep 2017; 19:29
23. Galli C, Lippi G. Time to shift from contemporary to high-sensitive cardiac troponin in diagnosis of acute coronary syndromes Ann Transl Med. 2016; 4(13): 257
24. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S et al. Early diagnosisof myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. N Engl J Med 2009; 361:858-867
25. Weber M, Bazzino O, Navarro Estrada JL et al. Improved diagnostic and prognostic performance of a new high-sensitive troponin T assay in patients with acute coronary syndrome. Am Heart J 2011; 162:81–88
26. Zhelev Z, Hyde C, Youngman E et al. Diagnostic accuracy of single baseline measurement of Elecsys Troponin T high-sensitive assay for diagnosis of acute myocardial infarction in emergency department: systematic review and meta-analysis. BMJ 2015; 350:h15
27. Reichlin T, Schindler C, Drexler B, et al. Acute Chest Pain in the High-Sensitivity Cardiac Troponin Era: A Changing Role for Non-Invasive Imaging?. Arch Intern Med 2012; 172(16):1211-8.
28. Gimenez MR, Twerenbold R, Jaeger C, et al. One-hour rule-in and rule-out of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin I. Am J Med. 2015; 128:861–870
29. Malik MJ, Khan SA, Safdar S, et al. Chest pain as a presenting complaint in patients with acute myocardial infarction (AMI). Pak J Med Sci. 2013; 29:565–568.
30. Mair J. High-sensitivity cardiac troponins in everyday clinical practice. World J Cardiol. 2014; 6:175–182. 12
31. Haider DG, Klemenz T, Fiedler GM, et al. High sensitive cardiac troponin T: Testing the test. 2017; 228:779-783
32. Omland T, de Lemos JA, Sabatine MS, et al. A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease. N Engl J Med. 2009; 361(26):2538-47
33. Everett BM, Brooks MM, Vlachos H, et al. Troponin and Cardiac Events in Stable Ischemic Heart Disease and Diabetes. N Engl J Med 2015; 373:610-620
34. Everett et al. Hs-cTnT Assay in Stable Coronary Artery Disease. JACC 2016; 978-80
35. Sherwood MW, Kristin Newby L. High-sensitivity troponin assays: evidence, indications, and reasonable use. J Am Heart Assoc. 2014; 3(1):e000403

Συσχέτιση γονότυπων του APOE με την εκτίμηση κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβάσματα σύμφωνα με την UKPDS risk σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2

Μοναστηριώτης Χριστόδουλος

Μοναστηριώτης Χριστόδουλος[1], Καρανικόλα Κορίνα[2], Παπάνας Νικόλαος[1], Βελετζά Σταυρούλα[2], Μαλτέζος Ευστράτιος[1]
1. Β' Παθολογική Κλινική, Τμήμα Ιατρικής, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη
2. Εργαστήριο Ιατρικής Βιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη

Υπεύθυνος Επικοινωνίας:
Μοναστηριώτης Χριστόδουλος
Ν. Πλαστήρα 6, Σέρρες, 62100
Τηλ. 2321020155, 6948510222
E-mail: c_monastiriotis@yahoo.com

1ο Βραβείο Προφορικής Ανακοίνωσης, Π.Α.18, 4ο Πανελλήνιο Συνέδριο Εσωτερικής Παθολογίας, με διεθνή συμμετοχή. 21-25 Φεβρουαρίου 2018, Θεσσαλονίκη.
Διοργάνωση Εταιρεία Παθολογίας Ελλάδος, υπό την Αιγίδα των Υπουργείων Υγείας, Εσωτερικών (Μακεδονίας Θράκης), του Τμήματος Ιατρικής, Σχολής Επιστημών Υγείας Α.Π.Θ., του Ιατρικού Συλλόγου Θεσσαλονίκης καθώς και της European Federation of Internal Medicine (EFIM).

Περίληψη

Εισαγωγή: Διάφορες μελέτες συσχετίζουν συγκεκριμένα αλληλόμορφα του APOE με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων με βάση βιοχημικά δεδομένα ή κλινικές εκβάσεις. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να διερευνηθεί αν υπάρχει κάποια συσχέτιση ανάμεσα στον γονότυπο του γονιδίου APOE και τον 10ετή κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακού συμβάματος (στεφανιαίο επεισόδιο, θανατηφόρο στεφανιαίο επεισόδιο, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) όπως αυτός υπολογίζεται με την UKPDS Risk Engine, σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2
Μέθοδος: Στη μελέτη συμμετείχαν 177 ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2. Με τη χρήση της UKPDS Risk Engine υπολογίστηκε ο εκτιμώμενος 10ετής κίνδυνος εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων, καθενός από τους ασθενείς. Επιπλέον όλοι οι ασθενείς γονοτυπήθη-

© 2018

118 teyxos final.indd 134 29/5/18 22:06

καν ως προς το APOE. Ακολούθησε στατιστική ανάλυση για τη σύγκριση του διαμέσου κινδύνου εμφάνισης καθενός συμβάματος, μεταξύ των διαφόρων γονοτύπων
Αποτελέσματα: Από την επεξεργασία των αποτελεσμάτων δεν προέκυψαν σημαντικές διαφορές στον 10ετή κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίου επεισοδίου (p=0,872), θανατηφόρου στεφανιαίου επεισοδίου (p=0,948), αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (p=0,812) ή θανατηφόρου εγκεφαλικού επεισοδίου (p=0,930), μεταξύ των ασθενών με διαφορετικούς γονοτύπους
Συζήτηση: Ο γονότυπος του APOE δεν αποτελεί αξιόπιστο δείκτη εκτίμησης του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2, σύμφωνα με την UKPDS Risk Engine.

Λέξεις κλειδιά: Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, APOE, UKPDS risk engine, καρδιαγγειακά συμβάματα, απολιποπρωτεΐνη Ε

A study on the correlation of APOE gene polymorphisms' to the risk for cardioascular events as calculated using the UKPDS risk engine in patients with type 2 diabetes mellitus

Monastiriotis Christodoulos[1], Karanikola Korina[2], Papanas Nikolaos[1], Veletza Stauroula[2], Maltezos Efstratios[1]
1. 2nd Department of Internal Medicine, School of Medicine, Democritus University of Thrace, Alexandroupolis, Greece
2. Faculty of Medical Biology, School of Medicine, Democritus University of Thrace, Alexandroupolis, Greece

Summary

Introduction: Several studies correlate certain APOE gene alleles to the risk of cardiovascular events, based on biochemical properties or clinical outcomes. The present study aimed to look for a correlation between APOE genotype and the 10-yerar risk for cardiovascular events (coronary disease, deadly coronary disease, stroke, deadly stroke) as calculated using the UKPDS risk engine in patients with Diabetes Mellitus type 2.
Method: 177 patients with Diabetes Mellitus type 2 participated in the study. Using the UKPDS risk engine, the predicted 10-year risk for cardiovascular events, was calculated for every single patient. Furthermore, the APOE genotype of each patient was determined using proper procedures. The subsequent statistical analysis compared the median risks for each outcome among different genotypes.
Results: No significant difference was concluded regarding the 10-year risk for coronary heart disease (p=0,872), deadly coronary heart disease (p=0,948), stroke (p=0,812) or deadly stroke (p=0,930), among patients with different genotypes
Discussion: APOE genotype is not a reliable marker of the risk for cardiovascular events in patients with Diabetes Mellitus type 2, according to UKPDS Risk Engine.

Keywords: Diabetes Mellitus type 2, APOE, UKPDS risk engine, cardiovascular events, apolipoprotein E

Εισαγωγή:

Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί μια από τις κύριες απειλές δημόσιας υγείας του 21ο αιώνα. Εκτιμάται ότι το 2040 θα πάσχουν 642 εκατομμύρια άνθρωποι ή το 10% του ενηλίκου πληθυσμού[1]. Οι θάνατοι που αποδίδονται στη νόσο σε άτομα του ιδίου ηλικιακού φάσματος για το 2015 υπολογίστηκαν στα 5 εκατομμύρια. Το 50% δε περίπου των ασθενών πεθαίνουν από καρδιαγγειακά συμβάματα (καρδιακή νόσο ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο).[2]

Η μελέτη UKPDS και η UKPDS risk Engine[3,4,5]

Η μελέτη UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) αποτελεί ένα ορόσημο στην έρευνα του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και των επιπλοκών του. Συμμετείχαν 5102 ασθενείς, από 23 κέντρα του Ηνωμένου Βασιλείου, οι οποίοι παρακολουθήθηκαν για 10 έτη (διάμεση τιμή) καθιστώντας την UKPDS τη μεγαλύτερη προοπτική μελέτη έκβασης στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 μέχρι σήμερα.

Η προοπτική παρακολούθηση των ασθενών επί 10ετία και η καταγραφή των συμβαμάτων, οδήγησαν στην δημιουργία της UKPDS risk engine, ενός υπολογιστικού εργαλείου με τη βοήθεια του οποίου μπορεί να εκτιμηθεί ο 10ετής κίνδυνος εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

Απολιποπρωτεΐνες – Η απολιποπρωτεΐνη Ε

Οι απολιποπρωτεΐνες αποτελούν το πεπτιδικό συστατικό των λιποπρωτεϊνών. Έχουν αναγνωριστεί περί τις 10 διαφορετικές απολιποπρωτεΐνες οι οποίες σε ποικίλλους συνδυασμούς ανευρίσκονται σε διαφορετικές λιποπρωτεΐνες, με τον καθένα από τους συνδυασμούς αυτούς να είναι χαρακτηριστικός για την λιποπρωτεΐνη στην οποία συναντάται.

Η απολιποπρωτεΐνη Ε (APOE για το γονίδιο, apoE για την πρωτεΐνη) συμμετέχει στο μηχανισμό ρύθμισης των επιπέδων λιπιδίων στο πλάσμα, μέσω της αλληλεπίδρασης με υποδοχείς LDL[6] της κυτταρικής μεμβράνης. Η απουσία της apoE ή η παρουσία προβληματικού μη λειτουργικού μορίου, στον άνθρωπο συνδέεται με την ανάπτυξη υπερλιποπρωτεϊναιμίας τύπου III που χαρακτηρίζεται από πρώιμη αθηρογένεση οφειλόμενη στη συσσώρευση χοληστερόλης στο πλάσμα[7]. Η κατάσταση αυτή συσχετίζεται ισχυρά με την παρουσία του ε2 αλληλομόρφου στο γονότυπο των πασχόντων.

Το πρωτεϊνικό μόριο κωδικοποιείται από ένα γονίδιο 3,6 kbp (APOE) αποτελούμενο από 4 εξόνια, που εδράζεται στο χρωμόσωμα 19[8,9] και παρουσιάζει 3 κύρια αλληλόμορφα, τα ε2, ε3 και ε4, που με τη σειρά τους καθορίζονται από την παρουσία 2 πολυμορφικών αμινοξικών θέσεων, των 112 και 158.

Οι διαφορές στις συγκεντρώσεις της apoE μεταξύ ατόμων με διαφορετικούς φαινοτύπους δεν έχουν τύχει εκτενούς μελέτης. Ωστόσο, τα άτομα με apoE2 φαίνεται πως παρουσιάζουν τα υψηλότερα επίπεδα απολιποπρωτεΐνης στο πλάσμα τους ενώ εκείνα με Ε4 τα χαμηλότερα. Εκτός όμως από το γενετικό καθορισμό της συγκέντρωσης[10], αυτή επηρεάζεται και από την ακολουθούμενη διατροφή.

Η ομοζυγωτία για το ε4 συσχετίζεται με χαμηλότερα επίπεδα απολιποπρωτεΐνης Ε στο πλάσμα συγκριτικά με την ομοζυγωτία για το ε3. Κατά συνέπεια τα άτομα με τον γονότυπο αυτό παρουσιάζουν υψηλότερες συγκεντρώσεις LDL πλάσματος και υψηλότερο καρδιαγγειακό κίνδυνο[11]. Τα μειωμένα επίπεδα apoE4 στο πλάσμα σε σύγκριση με εκείνα της apoE3 αποδίδονται στην ταχύτερη κάθαρση των σωματιδίων που την περιέχουν σε σχέση με εκείνα που περιέχουν την apoE312. Επιπλέον η apoE4 δείχνει μια προτίμηση για σύνδεση μεγαλύτερων λιποπρωτεϊνικών μορίων όπως οι VLDL και τα κατάλοιπα χυλομικρών με αποτέλεσμα τα LDL σωματίδια να παραμένουν στο πλάσμα αυξάνοντας τη συγκέντρωσή τους[13].

Η παρούσα μελέτη είχε ως σκοπό να αναζητήσει ενδεχόμενη συσχέτιση ανάμεσα στο γονότυπο APOE πασχόντων από σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και την εκτιμώμενη πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων (εμφράγματος του μυοκαρδίου, θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, θανατηφόρου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου) όπως αυτή υπολογίζεται με την σχετική υπολογιστική εφαρμογή UKPDS Risk Engine που βασίζεται στα αποτελέσματα της μεγάλης προοπτικής μελέτης έκβασης UKPDS .

Μέθοδοι

Στην παρούσα μελέτη έλαβαν μέρος 177 πάσχοντες από σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (98 άρρενες

και 79 θήλεις) που βρίσκονταν υπό παρακολούθηση από το Εξωτερικό Ιατρείο Παχυσαρκίας, Μεταβολισμού και Διαβήτη, της Β΄ Πανεπιστημιακής Παθολογικής Κλινικής, στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης και εντάχθηκαν στη μελέτη σε συμφωνία με την Διακήρυξη Ανθρωπίνων Δικαιωμάτων του Ελσίνκι όπως αυτή αναθεωρήθηκε το 2000 και μετά από ενημέρωση για τους σκοπούς της μελέτης και τη σημασία των προσδοκώμενων αποτελεσμάτων.

Το μόνο κριτήριο ένταξης στη μελέτη ήταν η νόσηση από σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Κριτήρια αποκλεισμού δεν χρησιμοποιήθηκαν άλλα πλην της καταγωγής όπως προαναφέρθηκε. Τα χαρακτηριστικά των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη συνοψίζονται στον Πίνακα 1.

Γονοτύπηση των ασθενών

Η γονοτυπική ανάλυση των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη έγινε με γενετικό υλικό που απομονώθηκε από ολικό αίμα. Με αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης ενισχύθηκε το γονιδιακό τμήμα που περιλαμβάνει τις δυο πολυμορφικές θέσεις του γονιδίου APOE και το προϊόν υπέστη πέψη με ενδονουκλεάση περιορισμού. Τα τμήματα που προέκυψαν υποβλήθηκαν σε ηλεκτροφόρηση σε πηκτή αγαρόζης για τον προσδιορισμό του μήκους τους και την αναγνώριση προτύπων, καθένα από τα οποία είναι χαρακτηριστικό για συγκεκριμένο γονότυπο.

Με βάση τους γονοτύπους των ασθενών διαμορφώθηκαν 4 ομάδες, τα χαρακτηριστικά των οποίων συνοψίζονται στον Πίνακα 2.

Η UKPDS risk engine[14,15]

Όπως προαναφέρθηκε, η UKPDS risk engine είναι μια μηχανή εκτίμησης του 10ετούς κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων (στεφανιαίας νόσου, θανατηφόρου στεφανιαίας νόσου, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, θανατηφόρου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου) που προέκυψε από την παρακολούθηση των ασθενών της UKPDS.

Για τον υπολογισμό του κινδύνου, απαιτείται η καταχώρηση χαρακτηριστικών του ασθενούς όπως η φυλή και το φύλο, η ηλικία και η διάρκεια του σακχαρώδη διαβήτη, η παρουσία κολπικής μαρμαρυγής και η καπνιστική συνήθεια, και οι τιμές HbA1c, ολικής και HDL χοληστερόλης καθώς και της συστολικής αρτηριακής πίεσης. Το αποτέλεσμα είναι ένας αριθμός που αποτελεί τη διάμεση τιμή του εκτιμώμενου κινδύνου εμφάνισης του αντίστοιχου συμβάματος σε διάστημα 10ετίας, εκφρασμένη σε ποσοστό %.

Βάζοντας λοιπόν στον υπολογιστή αυτόν τις παραμέτρους κάθε ασθενούς της μελέτης, υπολογίστηκε ο διάμεσος 10ετής κίνδυνος καθεμιάς από τις εκβάσεις. Στη συνέχεια οι τιμές που προέκυψαν υποβλήθηκαν στην στατιστική επεξεργασία που περιγραφεται παρακάτω.

Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων έγινε με τη χρήση του στατιστικού πακέτου "Statistical Package for the Social Sciences" (SPSS), version 19.0 (IBM SPSS 19.0). Ο έλεγχος της κανονικότητας της κατανομής των ποσοτικών μεταβλητών έγινε με τη χρήση του ελέγχου Kolmogorov-Smirnov. Οι ποσοτικές μεταβλητές που ακολουθούσαν την κανονική κατανομή εκφράσθηκαν ως μέσες τιμές ± 1 τυπική απόκλιση (Standard Deviation, SD), ενώ εκείνες που δεν ακολουθούσαν την κανονική κατανομή εκφράσθηκαν ως διάμεσες τιμές και ενδοτετατρημοριακό πλάτος (25ο έως 75ο εκατοστημόριο). Οι ποιοτικές μεταβλητές εκφράσθηκαν ως απόλυτες και σχετικές συχνότητες. Για την διερεύνηση της ύπαρξης συσχέτισης μεταξύ των πολυμορφισμών του γονιδίου APOE και του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών επιπλοκών, σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, χρησιμοποιούμε την ανάλυση διακύμανσης. Η διαδικασία αυτή χρησιμοποιήθηκε επειδή ελέγχθηκε η συσχέτιση μεταξύ μιας κατηγορικής μεταβλητής (γονότυπος) και συνεχών ποσοτικών μεταβλητών που είναι οι δείκτες κινδύνου. Η στατιστική αξιολόγηση της διαφοράς των τιμών μίας ποσοτικής μεταβλητής μεταξύ δύο ανεξαρτήτων ομάδων ασθενών έγινε με τη χρήση του μη παραμετρικού ελέγχου Kruskal-Wallis test με τον οποίο ελέγχεται η ισότητα διαμέσων και όχι μέσων (δεδομένου ότι οι μεταβλητές δεν ακολουθούσαν την κανονική κατανομή). Ο έλεγχος ανεξαρτησίας δύο ποιοτικών μεταβλητών έγινε με τη χρήση του ελέγχου x^2. Δεν χρησιμοποιήθηκε μοντέλο πολυπαραγοντικής λογιστικής παλινδρόμησης διότι το υπολογιστικό μοντέλο της UKPDS risk engine συνεκτιμά ήδη διάφορες

παραμέτρους που θα μπορούσαν να μπουν σε ένα τέτοιο μοντέλο. Τα αποτελέσματα θεωρήθηκαν ως στατιστικώς σημαντικά για τιμές p<0,05.

Αποτελέσματα

Συσχέτιση των γονοτύπων APOE με τον κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου (CHD)

Για να μελετήσουμε τη συσχέτιση των γονοτύπων APOE με τον κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου, ελέγχουμε την μηδενική υπόθεση:

H_0: Οι διάμεσες τιμές του δείκτη κινδύνου «CHD» είναι ίσες για τους διάφορους γονοτύπους APOE.

Τα αποτελέσματα του Kruskal- Wallis test για τον έλεγχο της παραπάνω υπόθεσης καταγράφονται στον Πίνακα 3 ενώ η διασπορά των διάμεσων τιμών απεικονίζεται στην Εικόνα 1.

Από τα παραπάνω αποτελέσματα, επειδή p=0.872 δεν μπορούμε να απορρίψουμε την μηδενική υπόθεση και άρα δεχόμαστε ότι οι διάμεσες τιμές κινδύνου για ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου δεν διαφέρουν στατιστικά σημαντικά μεταξύ τους.

Συσχέτιση των γονοτύπων APOE με τον κίνδυνο εμφάνισης θανατηφόρου στεφανιαίας νόσου (CHD)

Ακολουθώντας την ίδια διαδικασία, για να μελετήσουμε τη συσχέτιση των γονοτύπων APOE με τον κίνδυνο εμφάνισης θανατηφόρου στεφανιαίας νόσου, ελέγχουμε την μηδενική υπόθεση:

H_0: Οι διάμεσες τιμές του δείκτη κινδύνου «fatal CHD» είναι ίσες για τους διάφορους γονοτύπους APOE.

Τα αποτελέσματα του Kruskal- Wallis test καταγράφονται στον Πίνακα 4 και το αντίστοιχο διάγραμμα διασποράς στην Εικόνα 2.

Με p=0,948, οι διαφορές δεν είναι στατιστικά σημαντικές, επομένως δεχόμαστε την μηδενική υπόθεση.

Συσχέτιση των γονοτύπων APOE με τον κίνδυνο εκδήλωσης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (Stroke)

Με την ίδια μεθοδολογία, για να μελετήσουμε την ενδεχόμενη συσχέτιση των γονοτύπων APOE με τον κίνδυνο εμφάνισης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου διατυπώνουμε τη μηδενική υπόθεση:

H_0: Οι διάμεσες τιμές του δείκτη κινδύνου «Stroke» είναι ίσες για τους διάφορους γονοτύπους APOE.

Τα αποτελέσματα του test καταγράφονται στον Πίνακα 5 και το η διασπορά των διάμεσων τιμών στην Εικόνα 3.

Σύμφωνα με τα παραπάνω αποτελέσματα, με την τιμή p=0,975 (>0,05), δεν μπορούμε να απορρίψουμε την μηδενική υπόθεση επομένως δεχόμαστε ότι δεν υπάρχει κάποια στατιστικά σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στον γονότυπο του APOE και τον προβλεπόμενο κίνδυνο για εκδήλωση αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

Συσχέτιση των γονοτύπων APOE με τον κίνδυνο εκδήλωσης θανατηφόρου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (Fatal Stroke)

Τέλος, για να διερευνήσουμε ενδεχόμενη συσχέτιση των γονοτύπων APOE με την εκδήλωση θανατηφόρου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, διατυπώνουμε τη μηδενική υπόθεση:

H_0: Οι διάμεσες τιμές του δείκτη κινδύνου « fatal Stroke» είναι ίσες για τους διάφορους γονοτύπους APOE.

Τα αποτελέσματα του Kruskal- Wallis test για τον έλεγχο της παραπάνω υπόθεσης καταγράφονται στον Πίνακα 6 ενώ η διασπορά των διάμεσων τιμών απεικονίζεται στην Εικόνα 4.

Δεδομένου λοιπόν ότι οι διαφορές στον κίνδυνο εμφάνισης θανατηφόρου εγκεφαλικού επεισοδίου δεν διαφέρουν σημαντικά μεταξύ των διαφορετικών γονοτυπικών ομάδων (p=0,930), οφείλουμε να δεχούμε τη μηδενική υπόθεση.

Συζήτηση

Η αναζήτηση βιοδεικτών που συμβάλλουν στην αναγνώριση ατόμων υψηλού κινδύνου για την εκδήλωση αποτελεί μια διαρκή πρόκληση στην προσπάθεια ανάπτυξης εξατομικευμένων στρατηγικών πρόληψης και θεραπείας.

Η παρούσα μελέτη σχεδιάστηκε για να διερευνήσει αν υπάρχει κάποια συσχέτιση ανάμεσα στο γονότυπο APOE και τον εκτιμώμενο 10ετή κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Η ύπαρξη μιας τέτοιας συσχέτισης θα μπορούσε να αναδείξει τον γονότυπο APOE σε έναν χρήσιμο δείκτη κατάταξης των ασθενών σε τάξεις κινδύνου.

Η επιλογή του συγκεκριμένου γονιδίου έγινε διότι η απολιποπρωτεΐνη Ε παίζει σημαντικό ρόλο στη διακίνηση των λιποπρωτεϊνών και οι διαφορε-

τικές ισομορφές της συσχετίζονται με διαταραχές του μεταβολισμού αυτών, και κατ' επέκταση με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου. Έχει δε τεκμηριωθεί ότι η απουσία της apoE ή η παρουσία προβληματικού μη λειτουργικού μορίου, στον άνθρωπο συνδέεται με την ανάπτυξη υπερλιποπρωτεϊναιμίας τύπου III που χαρακτηρίζεται από πρώιμη αθηρογένεση οφειλόμενη στη συσσώρευση χοληστερόλης στο πλάσμα[7].

Η κατάσταση αυτή συσχετίζεται ισχυρά με την παρουσία του ε2 αλληλομόρφου στο γονότυπο των πασχόντων.

Όσον αφορά την συσχέτιση των πολυμορφισμών του APOE με καρδιαγγειακά συμβάματα, μελέτες σε Έλληνες ασθενείς αναδεικνύουν μια προστατευτική δράση του αλληλομόρφου ε21[6,17,] που αφορά όμως κυρίως το σκέλος της στεφανιαίας νόσου, καθώς δεν φαίνεται να επιβεβαιώνεται και σε σχέση με τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια[18.]

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης ωστόσο δεν ανέδειξαν κάποια σημαντική συσχέτιση.

Οι ομοζυγώτες ε3ε3 φαίνεται να παρουσιάζουν υψηλότερη διάμεση τιμή 10ετούς κινδύνου για όλα τα συμβάματα (στεφανιαία νόσο, θανατηφόρα στεφανιαία νόσο, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) η οποία όμως δεν διαφέρει σημαντικά από εκείνες των ετεροζυγωτών ε3ε4, ε2/ε3 και ε2/ε4 που καταγράφηκαν στο δείγμα της μελέτης. Το αποτέλεσμα αυτό δείχνει ότι το συγκεκριμένο γονίδιο δεν είναι κατάλληλο να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης πρόγνωσης

Εκτός όμως από την πραγματική απουσία σχέσης μεταξύ των πολυμορφισμών του APOE και του κινδύνου εκδήλωσης συμβαμάτων, η αποτυχία ανάδειξής της από την παρούσα μελέτη μπορεί να σχετίζεται με τον μικρό αριθμό συμμετεχόντων και την καταγραφή των δεδομένων σε μια και μόνο επίσκεψη.

Πιθανώς δε οφείλεται στην πολυπαραγοντική παθογένεση της καρδιαγγειακής νόσου, που καθιστά δύσκολο τον καθορισμό μεμονωμένων δεικτών κινδύνου. Αυτό άλλωστε είναι εμφανές από τον αριθμό των διαφορετικών παραμέτρων (ποιοτικών και ποσοτικών) που απαιτούνται για τον υπολογισμό του κινδύνου με την UKPDS risk engine.

Σε κάθε περίπτωση απαιτούνται περαιτέρω μελέτες με περισσότερους ασθενείς και μακρά παρακολούθηση. Ιδιαίτερο δε ενδιαφέρον θα είχε η 10ετής παρακολούθηση των ασθενών μετά την αρχική τους καταγραφή και η κατά διαστήματα επαναξιολόγηση του κινδύνου όπως υπολογίζεται με την UKPDS risk engine.

Η διαδικασία αυτή θα έδινε τη δυνατότητα αξιολόγησης της αξιοπιστίας του υπολογιστικού αυτού εργαλείου για τον μελετώμενο πληθυσμό.

Ο κυριότερος περιορισμός της μελέτης είναι ο μικρός αριθμός συμμετεχόντων που δεν επιτρέπει την γενίκευση των συμπερασμάτων στο σύνολο του υπό μελέτη πληθυσμού.

Επίσης, η καταγραφή των χαρακτηριστικών των ασθενών σε ένα μόνο στιγμιότυπο, περιορίζει την ακρίβεια της εκτίμησης κινδύνου.

Φύλο Άνδρες Γυναίκες	98 (55,4%) 79 (44,6%)
Ηλικία (έτη, μέση τιμή ± SD)	64.56 ± 8,68
Διάρκεια διαβήτη (έτη, διάμεση τιμή [IQR])	10 [5 – 17]
HbA1c (%, μέση τιμή ± SD)	7,9 ± 1,67
Ολική χοληστερόλη (mg/dL, μέση τιμή ± SD)	197 ± 51
LDL χοληστερόλη (mg/dL, μέση τιμή ± SD)	114 ± 36

Πίνακας 1: Χαρακτηριστικά των ασθενών της μελέτης

	Γονότυπος APOE			
	ε3/ε3	ε3/ε4	ε2/ε3	ε2/ε4
Αριθμός ασθενών	142 (80,2%)	20 (11,3%)	14 (7,9%)	1 (0,6%)
Φύλο Άνδρες Γυναίκες	 77 (54,2%) 65 (45,8%)	 14 (70%) 6 (30%)	 7 (50%) 7 (50%)	 0 (0%) 1 (100%)
Ηλικία (έτη)	64,96 ± 8,8	63,65 ± 7,36	61,71 ± 9,37	66
Διάρκεια διαβήτη (έτη)	10 [5 – 17]	6 [3,75 – 15,5]	15,5 [6,25– 17,5]	12
HbA_1c (%)	7,9 ± 1,7	7,8 ± 1,8	7,8 ± 1,3	9
Ολική χοληστερόλη (mg/dL)	196 ± 48	199 ± 58	211 ± 64	134
LDL χοληστερόλη (mg/dL)	115 ± 35	109 ± 32	115 ± 46	50
Εκτίμηση 10ετούς κινδύνου (%) για:				
-Στεφανιαία νόσο	24,6 [14,675-33,675]	21,35 [12,9-33,725]	20,75 [15,25-28,525]	16,7
-Θανατηφόρο στεφανιαία νόσο	18,5 [10,125-26,65]	16,1 [6,45-29,4]	15,05 [10,375-22,95]	13,8
-Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	15,45 [7,525-24,125]	13,5 [5,425-20,975]	11,2 [7,425-23,675]	11,2
-Θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	2,6 [1,025-4,35]	1,95 [0,875-3,825]	1,8 [1,125-3,675]	2,3

Πίνακας 2: Χαρακτηριστικά των γονοτυπικών ομάδων της μελέτης

Ranks- Στεφανιαία νόσος			Test Statistics[a,b]	
Γονότυπος	**N**	**Mean Rank**	**Στεφανιαία νόσος**	
ε3/ε3	142	90,27	**x^2**	0,704
ε3/ε4	20	86,05	**Df**	3
ε2/ε3	14	82,43	**p**	0,872
ε2/ε4	1	60,00		
Σύνολο	177			

Πίνακας 3: Kruskal – Walis test για τον 10-ετή κίνδυνο στεφανιαίας νόσου

Ranks- θανατηφόρα στεφανιαία νόσος			Test Statistics[a,b]	
Γονότυπος	**N**	**Mean Rank**	**Θανατηφορα στεφανιαία νόσος**	
ε3/ε3	142	89,99	**x^2**	0,361
ε3/ε4	20	85,83	**Df**	3
ε2/ε3	14	84,82	**p**	0,948
ε2/ε4	1	70,00		
Σύνολο	177			

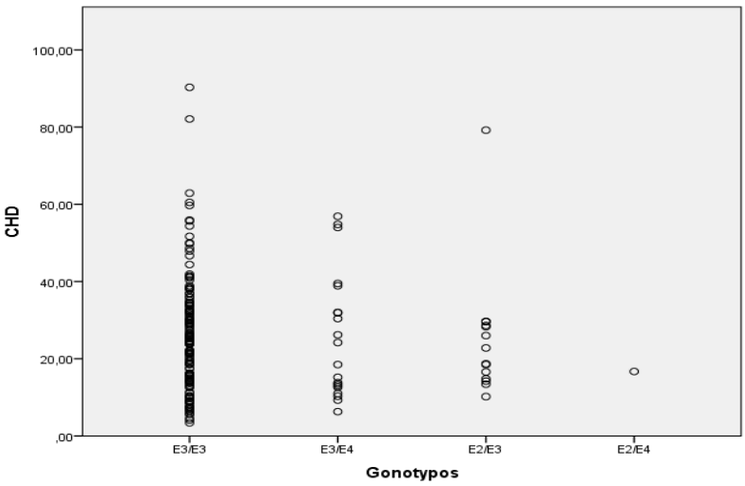
Πίνακας 4: Kruskal – Walis test για τον 10-ετή κίνδυνο θανατηφόρας στεφανιαίας νόσου

Ranks- Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο			Test Statistics[a,b]	
Γονότυπος	**N**	**Mean Rank**	**Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο**	
ε3/ε3	142	90,71	**x^2**	0,957
ε3/ε4	20	80,25	**Df**	3
ε2/ε3	14	85,57	**p**	0,812
ε2/ε4	1	69,00		
Σύνολο	177			

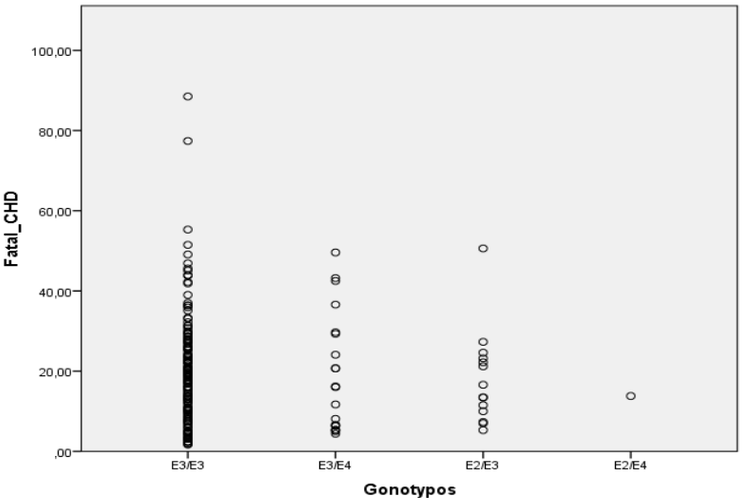
Πίνακας 5: Kruskal – Walis test για τον 10-ετή κίνδυνο αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου

Ranks- Θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο			Test Statistics[a,b]	
Γονότυπος	**N**	**Mean Rank**	**Θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο**	
ε3/ε3	142	90,27	**x^2**	0,447
ε3/ε4	20	83,23	**Df**	3
ε2/ε3	14	84,64	**p**	0,930
ε2/ε4	1	85,50		
Σύνολο	177			

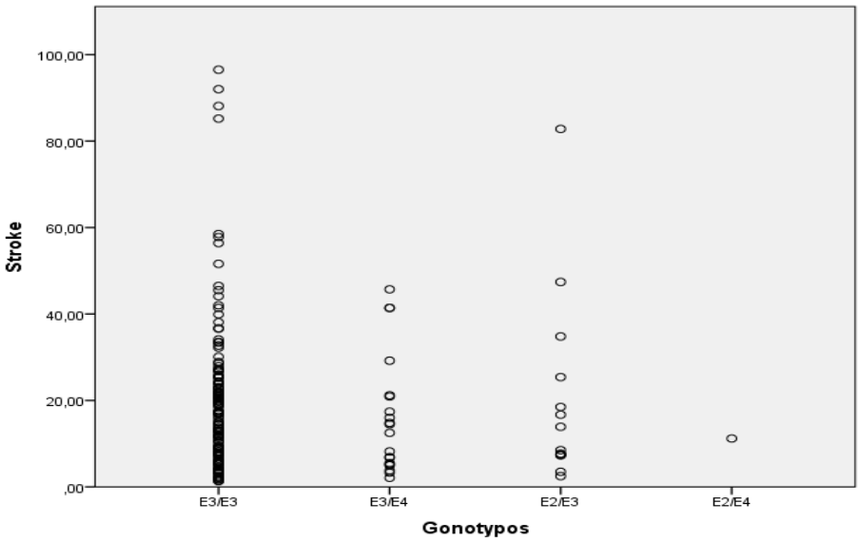
Πίνακας 6: Kruskal – Walis test για τον 10-ετή κίνδυνο θανατηφόρου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου



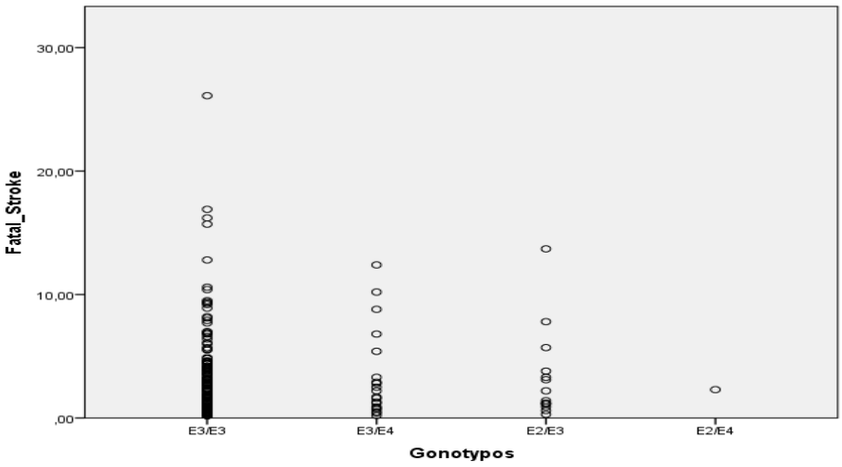
Εικόνα 1: Σημειόγραμμα κατανομής διάμεσων τιμών 10ετούς κινδύνου για στεφανιαία νόσο, μεταξύ των διαφορετικών γονοτυπικών ομάδων



Εικόνα 2: Σημειόγραμμα κατανομής διάμεσων τιμών 10ετούς κινδύνου για θανατηφόρο στεφανιαία νόσο, μεταξύ των διαφορετικών γονοτυπικών ομάδων



Εικόνα 3: Σημειόγραμμα κατανομής διάμεσων τιμών 10ετούς κινδύνου για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο , μεταξύ των διαφορετικών γονοτυπικών ομάδων



Εικονα 4: Σημειόγραμμα κατανομής διάμεσων τιμών 10ετούς κινδύνου για θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, μεταξύ των διαφορετικών γονοτυπικών ομάδων

Βιβλιογραφία

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 7th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2015 http://www.idf.org/diabetesatlas
2. Morrish NJ, Wang SL, Stevens LK, Fuller JH, Keen H. Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. Diabetologia 2001;44(S2):S14–S21
3. Paromita King, Ian Peacock & Richard Donnelly. The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes, Br J Clin Pharmacol, 48, 643–648
4. UKPDS Group. (1998) Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 352, 837-853
5. UKPDS Group. (1998) Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 38). Br. Med. J. 317, 703-713
6. Hausera PS, Narayanaswamia V, Ryana RO. Apolipoprotein E: from lipid transport to neurobiology. Prog Lipid Res 2011; 50(1):62–74.
7. Ghiselli G, Schaefer EJ, Gascon P, Breser HB Jr. Type III hyperlipoproteinemia associated with apolipoprotein E deficiency. Science 1981;214:1239–1241
8. Olaisen B, Teisberg P, Gedde-Dahl T Jr. The locus for apolipoprotein E (apoE) is linked to the complement component C3 (C3) locus on chromosome 19 in man. Hum Genet 1982;62:233-236
9. Paik YK, Chang DJ, Reardon CA, Davis GE, Mahley RW, Taylor JM. Nucleotide sequence and structure of the human apolipoprotein E gene. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 1985;82:3445-3449
10. Huang Y. Mechanisms linking apolipoprotein E isoforms with cardiovascular and neurological diseases. Curr Opin Lipidol 2010;21:337-345
11. Song Y, Stampfer MJ, Liu S. Meta-analysis: Apolipoprotein E genotypes and risk for coronary artery disease. Ann Intern Med 2004;141:137-147
12. Gregg RE, Zech LA, Schaefer EJ, Stark D, Wilson D, Brewer HB Jr. Abnormal in vivo metabolism of apolipoprotein E4 in humans. The Journal of clinical investigation 1986;78:815–21
13. Weisgraber KH. Apolipoprotein E distribution among human plasma lipoproteins: role of the cysteine-arginine interchange at residue 112. J Lipid Res 1990; 31:1503–1511
14. Stevens R, Kothari V, Adler A.I, Stratton M and Holman R.R, on behalf of the United Kingdom Prospective Diabetes Study The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in Type II diabetes (UKPDS 56) Clinical Science (2001) 101, 671–679
15. S. van Dieren & L. M. Peelen & U. Nöthlings & Y. T. van der Schouw & G. E. H. M. Rutten & A. M. W. Spijkerman & D. L. van der A & D. Sluik & H. Boeing & K. G. M. Moons & J. W. J. Beulens, External validation of the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) risk engine in patients with type 2 diabetes, Diabetologia (2011) 54:264–270
16. Economou-Petersen E, Aessopos A, Kladi A, Flevari P, Karabatsos F, Fragodimitri C, Nicolaidis P, Vrettou H, Vassilopoulos D, Karagiorga-Lagana M, Kremastinos DTh, Petersen MB. Apolipoprotein E e4 Allele as a Genetic Risk Factor for Left Ventricular Failure in Homozygous b-Thalassemia. Blood 1998;92(9):3455-3459
17. Kolovou G, Yiannakouris N, Hatzivassiliou M, Malakos J, Daskalova D, Hatzigeorgiou G, Cariolou MA, Cokkinos DV. Association of apolipoprotein E polymorphism with myocardial infarction in Greek patients with coronary artery disease. Curr Med Res Opin. 2002; 18(3):118-24
18. Giassakis G,Veletza V, Papanas N, Heliopoulos I, Piperidou H. Apolipoprotein E and First-ever Ischaemic Stroke in Greek Hospitalized Patients. The Journal of International Medical Research 2007; 35:127 – 133

Ανασκόπηση Διεθνούς Ιατρικού Τύπου
International Medicine Review

Hellenic Journal of Medicine
2018 : 118 : 145-146

Επιμέλεια: Κωνσταντίνος Τζιόμαλος
Επ. Καθηγητής Παθολογίας Α.Π.Θ.

Η παιδική παχυσαρκία αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη μόνο σε άτομα που παραμένουν παχύσαρκοι και κατά την ενήλικη ζωή

Εισαγωγή

Η παιδική παχυσαρκία σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 κατά την ενήλικη ζωή. Δεν είναι σαφές αν η απώλεια βάρους πριν την ενηλικίωση ελαττώνει αυτόν τον κίνδυνο.

Σύνοψη μελέτης

Στην παρούσα μελέτη σε 62.565 Δανούς άνδρες, η ύπαρξη παχυσαρκίας στην ηλικία των 7 ετών και ιδιαίτερα στην ηλικία των 13 ετών σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη μετά την ηλικία των 30 ετών. Οι άνδρες που εμφάνισαν αύξηση του δείκτη μάζας σώματος μετά την ηλικία των 7 ετών ενώ δεν ήταν παχύσαρκοι πριν, είχαν επίσης αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη. Οι άνδρες που έπαψαν να είναι παχύσαρκοι πριν την ηλικία των 13 ετών είχαν παρόμοιο κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη σε σύγκριση με τους άνδρες που δεν ήταν ποτέ παχύσαρκοι. Αντίθετα, οι άνδρες που έπαψαν να είναι παχύσαρκοι πριν την ηλικία των 17 ετών είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη από τους άνδρες που δεν ήταν ποτέ παχύσαρκοι αλλά μικρότερο από τους άνδρες που ήταν παρέμειναν παχύσαρκοι.

Συμπεράσματα

Η παιδική παχυσαρκία αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη μόνο όταν παραμένει και στην ενήλικη ζωή. Η απώλεια βάρους κατά την παιδική ηλικία μειώνει αυτόν τον κίνδυνο.

Βιβλιογραφία

Bjerregaard LG, Jensen BW, Ängquist L, Osler M, Sørensen TIA, Baker JL. Change in Overweight from Childhood to Early Adulthood and Risk of Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2018;378:1302-1312.

© 2018

118 teyxos final.indd 145 29/5/18 22:06

Σε ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα και εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο, η χορήγηση φεμπουξοστάτης αυξάνει τον κίνδυνο θανάτου σε σύγκριση με τη χορήγηση αλλοπουρινόλης

Εισαγωγή

Οι ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα έχουν αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Η καρδιαγγειακή ασφάλεια της φεμπουξοστάτης, ενός νεότερου αναστολέα της οξειδάσης της ξανθίνης, δεν είναι γνωστή.

Σύνοψη της μελέτης

Στην παρούσα μελέτη, 6190 ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα και εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν φεμπουξοστάτη ή αλλοπουρινόλη. Μετά από 32 μήνες, η επίπτωση του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου (θάνατος από καρδιαγγειακή νόσο, μη θανατηφόρο έμφραγμα, μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ασταθής στηθάγχη με επείγουσα επαναγγείωση) δε διέφερε μεταξύ των 2 ομάδων. Ωστόσο, ο κίνδυνος θανάτου από οποιαδήποτε αιτία και από καρδιαγγειακή νόσο ήταν 22% και 34% υψηλότερος αντίστοιχα στους ασθενείς που έλαβαν φεμπουξοστάτη.

Συμπεράσματα

Σε ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα και εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο, η χορήγηση φεμπουξοστάτης αυξάνει τον κίνδυνο θανάτου σε σύγκριση με τη χορήγηση αλλοπουρινόλης.

Βιβλιογραφία

White WB, Saag KG, Becker MA, et al; CARES Investigators. Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. N Engl J Med 2018;378:1200-1210.

Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αγγειογραφία, η χορήγηση διττανθρακικών ή ακετυλκυστεΐνης δεν ελαττώνει τον κίνδυνο εμφάνισης οξείας νεφρικής ανεπάρκειας

Εισαγωγή

Η χορήγηση διττανθρακικών ή ακετυλκυστεΐνης εφαρμόζεται ευρέως σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αγγειογραφία με στόχο την ελάττωση του κινδύνου εμφάνισης οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, αλλά η αποτελεσματικότητά τους δεν είναι σαφής.

Σύνοψη μελέτης

Στην παρούσα μελέτη, 5.177 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αγγειογραφία και είχαν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης οξείας νεφρικής ανεπάρκειας τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν ενδοφλεβίως διττανθρακικά ή φυσιολογικό ορό και από του στόματος ακετυλκυστεΐνη ή εικονικό φάρμακο. Η επίπτωση του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου (θάνατος από οποιαδήποτε αιτία, εφαρμογή αιμοκάθαρσης ή επίμονη αύξηση της κρεατινίνης > 50% μετά από 90 μέρες) δε διέφερε μεταξύ των ομάδων.

Συμπεράσματα

Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αγγειογραφία, η χορήγηση διττανθρακικών ή ακετυλκυστεΐνης δεν ελαττώνει τον κίνδυνο εμφάνισης οξείας νεφρικής ανεπάρκειας.

Βιβλιογραφία

Weisbord SD, Gallagher M, Jneid H, et al; PRESERVE Trial Group. Outcomes after Angiography with Sodium Bicarbonate and Acetylcysteine. N Engl J Med 2018;378:603-614.

Προσεχή Συνέδρια, Επιστημονικές Εκδηλώσεις στην Ελλάδα και το Εξωτερικό, στην Παθολογία και τις συναφείς Ειδικότητες μέχρι τον Αύγουστο 2018

Επιμέλεια: Μάρθα Αποστολοπούλου, Επιμελήτρια Β' Ε.Σ.Υ.

20ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νεφρολογίας, 3-6/05/2018, Μέγαρο Διεθνές Συνεδριακό Κέντρο Αθηνών, Αθήνα Αττικής, Ελληνική Νεφρολογική Εταιρεία

16ο Πανελλήνιο Ηπατολογικό Συνέδριο, 4-6/5/2018, Divani Caravel Hotel,, Αθήνα, Ελληνική Εταιρεία Μελέτης Ήπατος

86th EAS Congress. 5-8/5/2018, Centro de Congressos de Lisboa, Praça das Indústrias, nº1 1300-307, Lisbon, Portugal, European Atherosclerosis Society (EAS) and the Sociedade Portuguesa de Aterosclerose (Portuguese Society of Atherosclerosis, PSA)

45ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ενδοκρινολογίας, Μεταβολισμού και Σακχαρώδη Διαβήτη, 9-12/5/2018, Makedonia Palace Hotel, Ελληνική Ενδοκρινολογική Εταιρεία - Πανελλήνια Ένωση Ενδοκρινολόγων

© 2018

118 teyxos final.indd 147 29/5/18 22:06

44ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, 9-12/5/2018, Divani Caravel Hotel, Αθήνα, Ιατρική Εταιρεία Αθηνών

17ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο της Καρδιολογικής Εταιρείας Βορείου Ελλάδος, 24- 26/5/2018, Κέντρο Διάδοσης Ερευνητικών Αποτελεσμάτων ΑΠΘ (ΚΕΔΕΑ), Θεσσαλονίκη, Ελληνική Καρδιολογική Εταιρεία Βορείου Ελλάδος

29ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νευρολογίας, 31/5 - 3/6/2018, Corfu Holiday Palace, Κέρκυρα, Ελληνική Νευρολογική Εταιρεία

22η Επιστημονική Εκδήλωση της Εταιρείας Μελέτης Παθήσεων Διαβητικού Ποδιού, 1–3/06/2018, Ίδρυμα Τηνιακού Πολιτισμού, Τήνος, Εταιρεία Μελέτης Παθήσεων Διαβητικού Ποδιού

Ετήσιο Επιστημονικό Συμπόσιο: Εαρινές Ημέρες Ρευματολογίας 2018, 1 - 3/6/2018, Ξενοδοχείο Ξενία, Βόλος, Ελληνική Ρευματολογική Εταιρεία

Αγγειακά Εγκεφαλικά Επεισόδια, 8 – 9/6/2018, ξενοδοχείο Kouros, Δράμα, Εταιρεία Παθολογίας Ελλάδος

28th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection, 8 – 11/6/2018, FIRA Gran Via – Hall 8, North Access, Barcelona, Spain , The European Society of Hypertension (ESH)

ESC Congress 2018, 25 – 29/8/2018, Messe München GmbH, Messegelände 81823, Munich, Germany, European Society of Cardiology

HJM

Ανακοίνωση

Το Ιατρικό Περιοδικό
«Ελληνικό Ιατρική Επιθεώρηση»
-«Hellenic Journal of Medicine»
με τις αποφάσεις του Υπουργού Υγείας
και Κοινωνικής Αλληλεγγύης
και του Κεντρικού Συμβουλίου Υγείας - ΚΕ.Σ.Υ
οι οποίες δημοσιεύθηκαν
στο Φύλλο Εφημερίδας Κυβερνήσεως
-Φ.Ε.Κ. 546: 07-05-2003
συμπεριλαμβάνεται στα Κορυφαία Ιατρικά
Περιοδικά με Εθνική Αναγνώριση, στα οποία
οι δημοσιευμένες εργασίες των Ιατρών
αποτελούν κριτήριο συγκριτικής
αξιολόγησης για την κατάληψη
θέσεως του κλάδου Ιατρών του
Εθνικού Συστήματος Υγείας - Ε.Σ.Υ.

– ″ –

118 teyxos final.indd 149 29/5/18 22:06

Ανακοίνωση

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

e mail υποβολής: medicine@vegacom.gr

118 teyxos final.indd 150 29/5/18 22:06