



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Υπουργείο Υγείας

Αθήνα, Απρίλιος 2020

Αγαπητή/έ Φίλη/ε,

Το τριμηνιαίο ιατρικό περιοδικό «HJM» συμπλήρωσε ήδη το τριακοστό τρίτο 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 και των 4 τευχών, συνολικά, περίπου στα 80 Ευρώ.

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 (4 τεύχη) ανέρχεται στα 80 ευρώ για Ιδρύματα, Εταιρείες, στα 40 ευρώ για Ιατρούς, στα 30 ευρώ για Φοιτητές Ιατρικής, και για το εξωτερικό σε 100 ευρώ.

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

Με εκτίμηση,
Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση

Ανακοίνωση

Tο Ιατρικό Περιοδικό «Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση» -«**Hellenic Journal of Medicine**» με τις αποφάσεις του Υπουργού Υγείας και του Κεντρικού Συμβουλίου Υγείας - ΚΕ.Σ.Υ Αριθμός Πρωτ. ΔΥ2α/Γ.Π. 36548 τής 14/4/2003 οι οποίες δημοσιεύθηκαν στο Φύλλο Εφημερίδας Κυβερνήσεως -**Φ.Ε.Κ. 546: 07-05-2003** όπως επισήμως επικαιροποιήθηκαν την 4η Ιουλίου 2018 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.

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



**ΟΙ ΕΤΗΣΙΕΣ ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ ΤΟΥ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟΥ "ΗJM -
ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ - HELLENIC JOURNAL
OF MEDICINE" ΓΙΑ 4 ΤΕΥΧΗ ΤΟ ΕΤΟΣ, ΕΙΝΑΙ ΓΙΑ ΙΑΤΡΟΥΣ
40 ΕΥΡΩ ΚΑΙ ΓΙΑ ΙΔΡΥΜΑΤΑ - ΕΤΑΙΡΙΕΣ 80 ΕΥΡΩ.**

**ΠΕΡΙΣΣΟΤΕΡΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΜΠΟΡΕΙΤΕ ΝΑ ΛΑΒΕΤΕ ΤΗΛΕΦΩΝΙΚΩΣ
ΣΤΟΝ ΑΡΙΘΜΟ 210 8980461,
ΕΙΤΕ ΜΕΣΩ**

E M A I L : M E D I C I N E @ V E G A C O M . G R

Τριμηνιαίο Περιοδικό της Εταιρείας Παθολογίας Ελλάδος

Αναγνωρισμένο από το Υπουργείο Υγείας και το ΚΕ.Σ.Υ - Κεντρικό Συμβούλιο Υγείας, Αριθμός Πρωτοκόλλου ΔΥ2α / Γ.Π. 36548, Φύλλο Εφημερίδας Κυβερνήσεως - Φ.Ε.Κ. 546 : 07/05/2003

Ιδιοκτήτης-Εκδότης: Δημήτριος Ι. Γκρίλλας

Τηλ.: 210 8980461

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, Αιξωνή, 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

Πρόεδρος Συντακτικής Επιτροπής

Ματίνα Παγώνη
Διευθύντρια Γ' Παθολογικής Κλινικής Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών Γ. Γεννηματάς
Επιστημονικά Υπεύθυνη Λιπιδαιμικού Ιατρείου Γ.Ν.Α. Γ.Γεννηματάς

Διευθυντής Συντάξεως

Χρήστος Σαββόπουλος
Καθηγητής Παθολογίας Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, Α' Προπαιδευτική
Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης ΑΧΕΠΑ

Βοηθός Συντάξεως

Ελένη Καρλάφτη
Παθολόγος, Διδάκτωρ Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης
ΑΧΕΠΑ, Μέλος Διοικητικού Συμβουλίου Νέων Παθολόγων της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Παθολογίας

Editor In Chief

Matina Pagoni
Director of Internal Medicine Clinic, Hospital « G.Gennimatas » Athens
Head of Hospital Lipidemic Medical Office -Scientifically Responsible. "G.Gennimatas General Hospital " Athens

Managing Editor

Christos Savopoulos
Professor of Internal Medicine, Aristotle University Of Thessaloniki, 1st Propeudeutic Internal Medicine Clinic,
AXEPA University Hospital of Thessaloniki.

Assistant Editor

Eleni Karlafti
Internal Medicine Doctor, PhD Aristotle University Of Thessaloniki, AXEPA University Hospital of Thessaloniki,
Subcommittee Member of Young Internists of European Federation of Internal Medicine.

ΒΟΗΘΟΙ ΣΥΝΤΑΞΕΩΣ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟΥ HJM

Υπεύθυνη Επικοινωνίας Περιοδικού Ανθή Παν. Αδαμοπούλου (Αθήνα) email: adamopoulou@vegacom.gr, Τηλ.: 210 8980461 **Βιβλιογραφική Ενημέρωση Ανασκόπηση Διεθνούς Ιατρικού Τύπου** Αλέξανδρος Σαραντόπουλος (Παθολόγος-Ανοσολόγος Νοσοκομείο Ιπποκράτειο, Θεσ/νίκη) **Επιμέλεια Σελίδας Συνεδρίων** Αποστολοπούλου Μάρθα (Επιμελήτρια Β' ΕΣΥ, Θεσ/νίκη) **Επιμέλεια Θεμάτων Ειδικότητας** Αλ. Μουρουγιάκης (Ειδ. Παθολογίας, Θεσ/νίκη) **Επιμέλεια Επαγγελματικών Θεμάτων** Κωτούλας Σόλων (Ελεύθ. Επαγγελματίας, Τρίκαλα) **Επιμέλεια Θεμάτων Συναφών Ειδικοτήτων** Κανέλλος Ηλίας (Ειδ. Καρδιολογίας, Θεσ/νίκη)

Εκτύπωση-Βιβλιοδεσία LITHOS O.E.

Τιμή Τεύχους 1 λεπτό € - 1 Eurocent **ΕΤΗΣΙΕΣ ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ: Ιατροί 40€, Φοιτητές Ιατρικής 30€, Ιδρύματα - Εταιρείες 80€, Συνδρομές εξωτερικού 100€**

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 του περιοδικού "H 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, η ολική ή μερική ή περιληπτική ή κατά παράφραση ή διασκευή απόδοση του περιεχομένου του περιοδικού H 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.
©2020 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, without prior written permission from the publisher. Hellenic J Med®Registered in the GR Patent and Trademark Office.

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Αλφαβητικώς



Αλεξανδρίδης Θεόδωρος

Καθηγητής Παθολογίας - Ενδοκρινολογίας Ιατρικής Σχολής
Πανεπιστημίου Πατρών, Πάτρα

Γαρυφαλλος Αλέξανδρος - Αναστάσιος

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Κρήτης,
Ηράκλειο Κρήτης

Γώγος Χαράλαμπος

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Πατρών,
Πάτρα

Δημόπουλος Μελέτιος - Αθανάσιος

Καθηγητής Θεραπευτικής Ιατρικής Σχολής Εθνικού και
Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής
Πανεπιστημίου Αθηνών, Πρύτανης Εθνικού και Καποδιστριακού
Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα

Ελισάφ Σ. Μωυσής

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων,
Ιωάννινα

Ζεμπεκάκης Παντελής

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Αριστοτελείου Πανεπιστημίου
Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

Ηλιοδρομίτης Ευστάθιος

Καθηγητής Παθολογίας Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου
Αθηνών, Αθήνα

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

Μαλτέζος Ευστράτιος

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Δημοκριτείου Πανεπιστημίου
Θράκης, Αλεξανδρούπολη

Mantzoros Christos

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

Μηλιώνης Χαράλαμπος

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων,
Ιωάννινα

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.

Μπούρα Παναγιώτα

Καθηγήτρια Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Αριστοτελείου
Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

Ντουράκης Π. Σπυρίδων

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού
Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα

Παπάζογλου Δημήτριος

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Δημοκριτείου Πανεπιστημίου
Θράκης, Αλεξανδρούπολη

Παπάνας Νικόλαος

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Δημοκριτείου Πανεπιστημίου
Θράκης, Αλεξανδρούπολη

Παπανδρέου Χρήστος

Καθηγητής Παθολογίας - Ογκολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας, Λάρισα

Spyridopoulos Ioakim

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

Συρίγος Ν. Κωνσταντίνος

Καθηγητής Παθολογίας - Ογκολογίας Ιατρικής Σχολής Εθνικού και
Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα

Tsakiris A. Dimitrios

Professor of Medicine, MD, Diagnostic Hematology University
Hospital Basel, Switzerland

Τσάπας Απόστολος

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Αριστοτελείου Πανεπιστημίου
Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

Χατζητόλιος Απόστολος

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Αριστοτελείου Πανεπιστημίου
Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

HJM



ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ ΕΛΛΑΔΟΣ

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

INTERNAL MEDICINE SOCIETY OF GREECE

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ ΕΛΛΑΔΟΣ

Πρόεδρος: Ματίνα Παγώνη Συν. Διευθύντρια Ε.Σ.Υ., Αθήνα Επιστημονικά Υπεύθυνη Λιπιδαιμικού Ιατρείου Γ.Ν.Α. Γ.Γεννηματάς
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 Καθηγητής Παθολογίας, Θεσ/νίκη



ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΝΩΣΗ ΠΑΘΟΛΟΓΩΝ ΕΛΛΑΔΟΣ (Ε.Ε.Π.Ε)

ΕΔΡΑ: Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λαρίσης-Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική Βιόπολης 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.)

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 Κρουμπκοletz
Δημήτριος Αλεγκάκης
Σοφία Διαμαντίδου

Β' ΒΑΘΜΙΑΣ ΦΡΟΝΤΙΔΑ

ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΗΣ Παν.Χαλβατσιώτης
ΜΕΛΗ Σταματίνα Παγώνη
Ξενοφών Κροκίδης
Ηρακλής Τσανεκίδης
Μάρθα Αποστολοπούλου



**Εκδοτική - Διαφημιστική Εταιρία
Χορηγίες - Ανεύρεση Χορηγών
Getting Sponsors and Sponsorship
Sponsorship Reasearch
1 Resource in Finding a Sponsor**

**25
ΧΡΟΝΙΑ
Ο ΗΓΕΤΗΣ
~
FOR 25 YEARS
IS THE
LEADER**

**Δημήτριος Ι. Γκρίλλας
Ιδρυτής - Ιδιοκτήτης
Mr. Dimitrios I. Gkrillas
Founder - Owner**



Γλυφάδα - Χαλάνδρι . Τηλ.: 210 8980461
Έδρα Εταιρίας : Ιουστινιανού 45 - 47 , Γλυφάδα , Αιξωνή , 166 74
www.vegacom.gr, email: info@vegacom.gr

Follow Us In Social Networks



Τ.125
ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ-ΜΑΡΤΙΟΣ
2020

- | | |
|-------|--|
| 10-11 | Άρθρο Σύνταξης
Ματίνα Παγώνη |
| 12-17 | Άρθρα Ανασκόπησης
COVID-19: Επιδημιολογία, κλινική εικόνα, διάγνωση και θεραπεία
Αλέξανδρος Σαραντόπουλος |
| 18-20 | Η αξιολόγηση του γονιδίου PAI-1 ως δείκτη φλεγμονής στα ιδιοπαθή φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου
Στυλιανός Στυλιανίδης |
| 21-28 | Γονιδιακό ντόπινγκ, ο νέος κίνδυνος του υψηλού αθλητισμού
Δήμητρα Μποχώρη |
| 29-36 | Συσχέτιση μεταξύ γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης και αριθμού πασχόντων στεφανιαίων αγγείων
Σταύρος Μαντζούκης |
| 37-41 | Διαγνωστικά σφάλματα στην αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της HbA1c
Σταυρούλα Βενέτη |
| 42-45 | Νόσος του Crohn και θρομβογένεση
Σταύρος Μαντζούκης |

CONTENTS

N.125
JANUARY-MARCH
2020

- | | |
|-------|---|
| 10-11 | Editorial
Matina Pagoni |
| 12-17 | Review Articles
COVID-19: Epidemiology, clinical features, diagnosis and therapy
Alexandros Sarantopoulos |
| 18-20 | The role of PAI-1 expression in thrombosis, in patients with inflammatory bowel disease.
Stylianios Stylianidis |
| 21-28 | Gene doping, the new danger in elite sports
Bohori Dimitra |
| 29-36 | Association between glycosylated hemoglobin and number of diseased coronary vessels
Matzoukis Stavros |
| 37-41 | Pitfalls in Glycated Haemoglobin (HbA1c) measurement
Stavroula Veneti |
| 42-45 | Crohn's disease and thrombogenesis
Matzoukis Stavros |

Άρθρο Σύνταξης Editorial



Αγαπητοί Συνάδελφοι,

Στις δύσκολες μέρες για το ιατρικό σώμα και την κοινωνία μας πανελληνίως και παγκοσμίως στη μάχη έναντι της πανδημίας του COVID 19, ολόκληρο το ΔΣ της ΕΠΕ έχει συστρατευτεί ως το πλέον υπεύθυνο θεσμικό όργανο στην ενημέρωση, πρόληψη και αντιμετώπιση της νόσου.

Τα συνέδρια, οι ημερίδες και κάθε είδους επιστημονικές συγκεντρώσεις περνάνε σε δεύτερη μοίρα και η μόνη ανταλλαγή ιατρικών απόψεων, συναφών με την επικείμενη πανδημία και μη, περιορίζεται σε ηλεκτρονικής μορφής επικοινωνία μέσω του διαδικτύου.

Στην κατεύθυνση αυτή το ΔΣ της ΕΠΕ ενήργησε άμεσα και έπραξε το αυτονόητο και επιβεβλημένο στη χρονική αυτή συγκυρία της πανδημίας, αναβάλλοντας το 6ο Πανελλήνιο Συνεδριό μας, που ήταν προγραμματισμένο να διεξαχθεί τον προσεχή Μάιο στην Αθήνα, αποδεικνύοντας έμπρακτα ότι μπορεί να ανταποκριθεί στο ύψος των περιστάσεων.

Αντίθετα, δεν ανέστειλε, αλλά ενίσχυσε την εναπομείνασα μορφή επιστημονικής μας επικοινωνίας και δράσης, με την έκδοση του 125ου τεύχους του περιοδικού μας, με μια ενδιαφέρουσα σύνθεση ύλης που περιλαμβάνει ανασκοπήσεις και ενδιαφέρουσες κλινικές περιπτώσεις.

Συγκεκριμένα δημοσιεύεται στα αγγλικά επίκαιρη ανασκόπηση αναφορικά με την αξιολόγηση του γονιδίου PAI-1 ως δείκτη φλεγμονής στα ιδιοπαθή φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου. Επίσης, ενδιαφέρουσα ανασκόπηση αναφορικά με το γονιδιακό ντόπινγκ, ως νέο κίνδυνο του υψηλού αθλητισμού.

Δημοσιεύονται παράλληλα δύο ενδιαφέρουσες ανασκοπήσεις για το ρόλο της γλυκοζυλιωμένης Hb, η πρώτη αναφορικά με τη συσχέτισή της με τον αριθμό των πασχόντων στεφανιαίων αγγείων και η δεύτερη αναφορικά με τα διαγνωστικά σφάλματα στην αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της.

Περιγράφεται τέλος κλινική ενδιαφέρουσα περίπτωση νόσου του Crohn και θρομβογένεσης, ενώ στη σελίδα των περιλήψεων των επίκαιρων διεθνών ανασκοπήσεων, γίνεται αναφορά στον SARS-CoV-2 με τα σημαντικότερα για τη νόσο που προκαλεί και που πρέπει να γνωρίζει σήμερα κάθε Παθολόγος και γενικότερα κάθε ιατρός.

Αγαπητοί Συνάδελφοι, με μεθοδικότητα, ενότητα και εκτελώντας ο καθένας μας ξεχωριστά και όλοι μαζί το ιατρικό λειτούργημα στους χώρους εργασίας μας, θα αναδείξουμε την Παθολογία ως την κύρια δύναμη αντιμετώπισης και ελέγχου της πανδημίας του COVID 19 και θα προσφέρουμε αυτό που επιζητεί η κοινωνία και η Πολιτεία από εμάς.

Να είστε καλά, να προσέχετε, να έχετε δύναμη και πίστη στον αγώνα των καιρών.

Με εκτίμηση
Για το Διοικητικό Συμβούλιο

Η Πρόεδρος
Δρ. Παγώνη Ματίνα

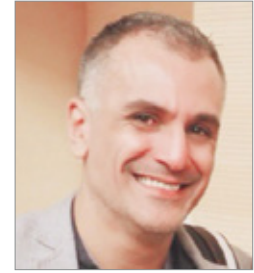
Πρόεδρος Δ.Σ. Εταιρείας Παθολογίας Ελλάδος
Συντονίστρια Διευθύντρια Γ' Παθολογικής Κλινικής Γ.Ν.Α «Γ.Γεννηματάς»
Επιστημονικά Υπεύθυνη Λιπιδαιμικού Ιατρείου Γ.Ν.Α. Γ.Γεννηματάς
Πρόεδρος Ένωσης Ιατρών Νοσοκομείων Αθήνας Πειραιά - Ε.Ι.Ν.Α.Π.
Πρόεδρος Ανωτάτου Πειθαρχικού Συμβουλίου Πανελληνίου Ιατρικού Συλλόγου - Π.Ι.Σ.

ΑΡΘΡΑ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ

COVID-19 : Επιδημιολογία, κλινική εικόνα, διάγνωση και θεραπεία

A. Σαραντόπουλος

MD, PhD. Ειδικός Παθολόγος – Ανοσολόγος. Ενεργό μέλος της Εταιρείας Παθολογίας Ελλάδος και της Ελληνικής Εταιρείας Ανοσολογίας



Αλέξανδρος Σαραντόπουλος

Υπεύθυνος αλληλογραφίας

Αλέξανδρος Σαραντόπουλος

email: alexsar@auth.gr

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ραγδαία εξάπλωση του SARS-CoV2 και η επαγόμενη νόσος COVID-19 αποτελούν τη νέα πανδημία που καλείται να αντιμετωπίσει η ανθρωπότητα. Τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του ιού σε συνδυασμό με την απουσία αποτελεσματικής αντικής φαρμακευτικής αγωγής, καθιστούν την πανδημία πραγματική απειλή για την παγκόσμια υγεία. Στην παρούσα ανασκόπηση γίνεται αναφορά σε επιμέρους παραμέτρους της πανδημίας (επιδημιολογία, κλινική εικόνα, διάγνωση), ενώ μέσα από το πρίσμα της ανοσολογίας ερμηνεύονται τρέχοντες προβληματισμοί και παρατίθενται πιθανές θεραπευτικές επιλογές.

Λέξεις-κλειδιά: SARS-CoV2, COVID-19, επιδημιολογία, κλινική εικόνα, διαχείριση ασθενών, θεραπεία

COVID-19: Epidemiology, clinical features, diagnosis and therapy

A. Sarantopoulos

MD, PhD. Internist-Immunologist. Active member of the Internal Medicine Society of Greece and the Hellenic Society of Immunology

SUMMARY

The world-wide rapid spread of SARS-CoV2 and the COVID-19-induced disease consist a new pandemic that humanity is called upon to face. The distinct characteristics of the virus along with the absence of an effective antiviral medication make the pandemic a real threat to global health. In the present review, we report distinctive parameters of the pandemic (epidemiology, clinical features, diagnosis), and propose potential therapeutic options that are mechanistically interpreted thru the spectrum of immunology.

Key words: SARS-CoV2, COVID-19, epidemiology, clinical features, patient management, therapy

Η πανδημία COVID-19 (COronaVirus Disease 2019) ξεκίνησε στο τέλος του 2019 από την πόλη Ουχάν της Κίνας. Τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του ιού SARS-CoV2 (αυξημένη λοιμογόνος δράση, εύκολη μετάδοση μέσω της αναπνευστικής οδού) συντέλεσαν στην ταχεία διασπορά των κρουσμάτων και την εξέλιξη της νόσου σε πανδημία. Στη χώρα μας ελήφθησαν αποτελεσματικά μέτρα περιορισμού διασποράς, η σταδιακή ενίσχυση των οποίων οδήγησε την Κυριακή 22 Μαρτίου σε γενική απαγόρευση της κυκλοφορίας, μέτρου που οριοθετεί την έναρξη περιοριστικών μέτρων τύπου "lockdown".

Επιδημιολογικά δεδομένα - Ελλάδα.

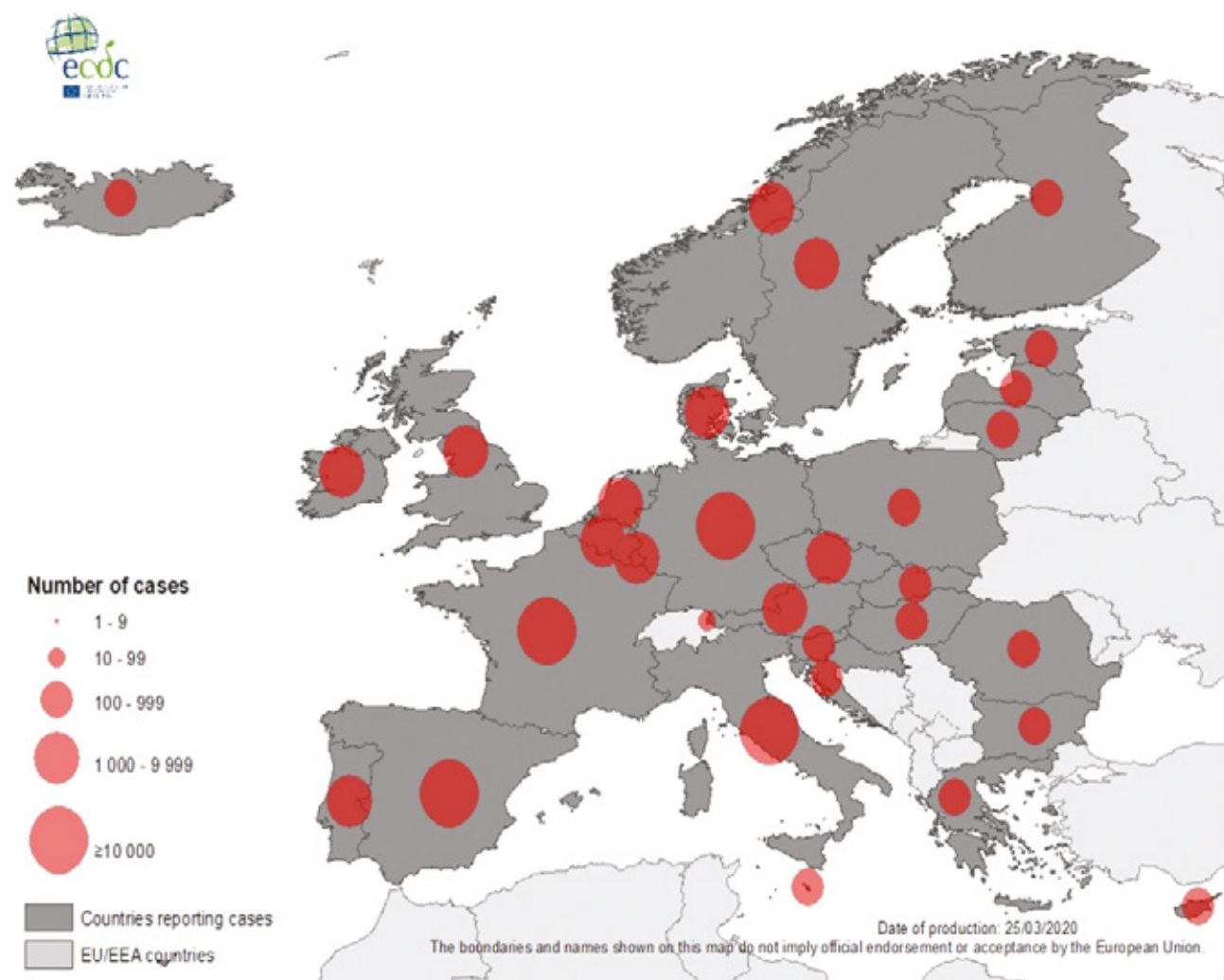
Ο όρος "lockdown" αποτελεί κομβικό σημείο στην εξέλιξη της πανδημίας. Σύμφωνα με επιδημιολογικούς όρους, θεωρείται το χρονικό σημείο **διακοπής δια-**

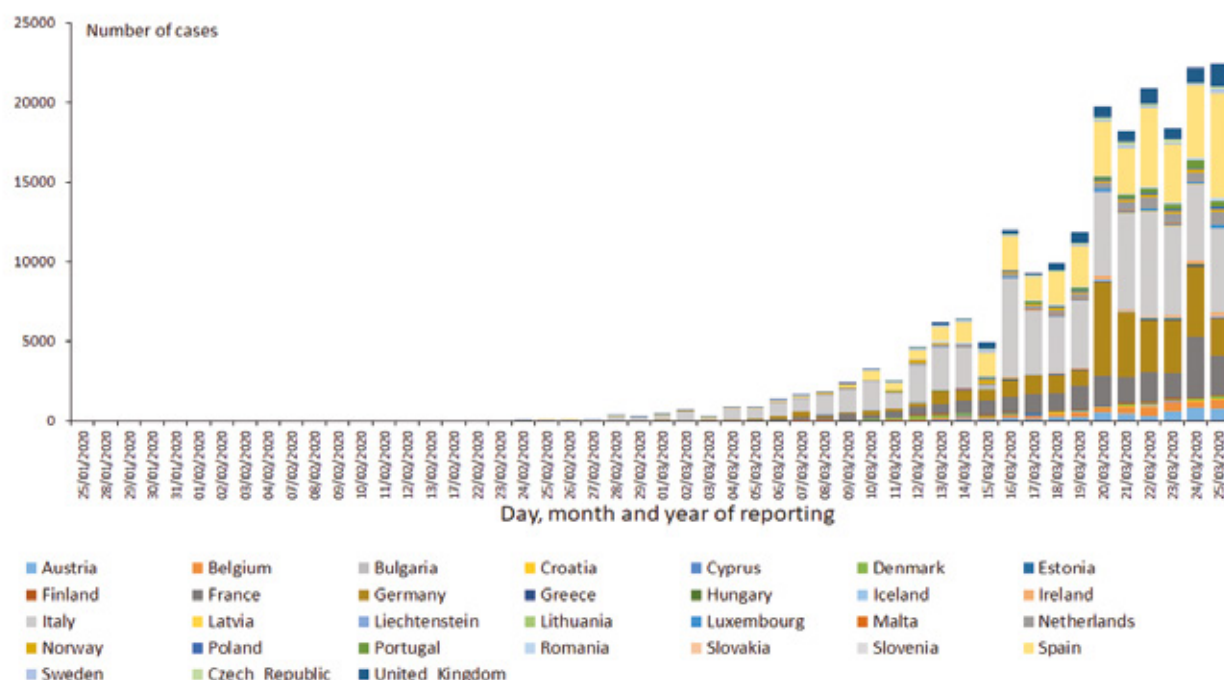
σποράς της νόσου στην κοινότητα. Τα επιδημιολογικά μοντέλα παρατήρησης λοιμωδών νοσημάτων, προσαρμοσμένα πλέον μόνο στον χρόνο επώασης της νόσου, προβλέπουν πως τις ερχόμενες ημέρες θα παρατηρηθεί σταδιακή αύξηση της προσέλευσης περιστατικών στις μονάδες υγείας, ασθενών, με ήπια έως βαρεία συμπτωματολογία.

Από τα ίδια μοντέλα, λαμβάνοντας υπ' όψη και τη δυναμική της πανδημίας στη χώρα μας (τεκμηριωμένα κρούσματα, νοσηλείες, θάνατοι, πιθανός αριθμός κρουσμάτων ανά την επικράτεια) μπορούμε με σχετική ασφάλεια να εκτιμήσουμε τόσο τον προβλεπόμενο αριθμό ασθενών που θα χρειασθούν νοσηλεία, όσο και τις ανάγκες του συστήματος υγείας, η κάλυψη των οποίων θα διασφαλίσει επάρκεια στη διαχείριση, διάγνωση και θεραπεία των ασθενών.

Επιδημιολογικά δεδομένα της COVID-19 νόσου. Πηγή: ECDC (25/03/20)*

* <https://www.ecdc.europa.eu/en/cases-2019-ncov-eueea>





Στην τρέχουσα πανδημία, η πολιτεία έχει την ευθύνη να διασφαλίσει στο ΕΣΥ το ανθρώπινο δυναμικό, τον εξοπλισμό και την υποδομή για την αντιμετώπιση της πανδημίας. Παράλληλα, οι εργαζόμενοι υγειονομικοί οφείλουμε να προετοιμαστούμε κατάλληλα προς την κατεύθυνση τόσο του περιορισμού της ενδονοσοκομειακής διασποράς της νόσου, όσο και της βέλτιστης υγειονομικής περίθαλψης των ασθενών με COVID-19. Αμφότερα είναι εφικτά, ενώ έχουν εκδοθεί επί τούτου πληθώρα ανακοινώσεων τόσο από εμβληματικούς φορείς^{1,2} όσο και από έγκυρα ιατρικά περιοδικά³, ακόμα και με τη μορφή μετα-αναλύσεων⁴.

- Οφείλουμε να έχουμε κατά νου πως οι δημοσιεύσεις σε έγκυρα περιοδικά προέρχονται από χώρες που αντιμετωπίζουν διαφορετικό φορτίο νόσου οι οποίες απαιτούν ανάλογες παρεμβάσεις.⁵ Οι παρεμβάσεις αυτές ίσως να είναι υπέρμετρες για τη χώρα μας, καθώς η έγκαιρη εφαρμογή μέτρων πρόληψης της διασποράς ήταν καθοριστική στη διαμόρφωση ηπιότερου φορτίου νόσου.

- Ως γιατροί, οφείλουμε να διαχωρίζουμε την επιστημονική αλήθεια από την ανεπάρκεια ορισμένων συναδέλφων που καθημερινά απευθύνουν διαγγέλματα τα οποία όχι μόνο δε διευκολύνουν το έργο των υγειονομικών πρώτης γραμμής, ενδέχεται ακόμα και να το επιβαρύνουν όταν οι συνθήκες πίεσης αυξηθούν κατά το προβλεπόμενο. Η αναφορά σε έγκυρες πηγές συμβάλλει στην ορθή πληροφόρηση και την έγκαιρη, ψύχραιμη και προπάντων αποτελεσματική προετοιμασία.⁶

Κλινική Εικόνα

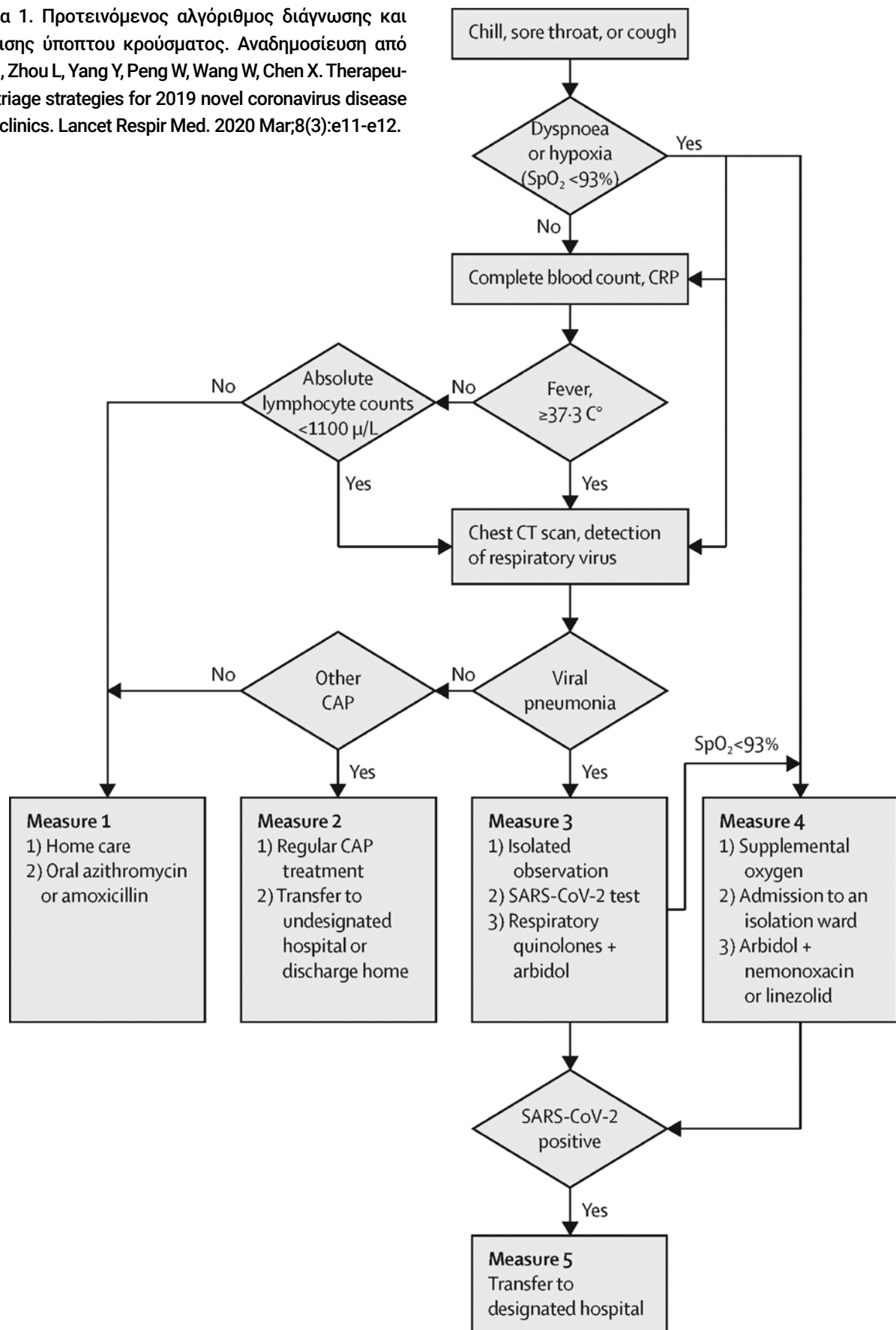
Στους προσβεβλημένους από τον SARS-CoV2 ασθενείς, η νόσος διαδράμει συνήθως είτε ασυμπτωματική, είτε με αμβληγρή συμπτωματολογία από το ανώτερο αναπνευστικό, με προεξάρχοντα σημεία και συμπτώματα τον πυρετό, ξηρό βήχα και δύσπνοια⁷. Μικρό ποσοστό των ασθενών θα εμφανίσουν συμπτώματα λοίμωξης κατώτερου αναπνευστικού με χαρακτηριστικό ακτινολογικό ευρήματα την αμφοτερόπλευρη εικόνα θαμβής υάλου.⁸ Οι ασθενείς αυτοί θα χρειασθούν περαιτέρω ιατρικής παρακολούθησης, καθώς είναι δυνητικά υποψήφιοι για την εκδήλωση πνευμονίας και SARS. Ένα ακόμα μικρότερο ποσοστό δύναται να εμφανίσει κεραυνοβόλο συμπτωματολογία με εκδήλωση ARDS ως επακόλουθο συνδρόμου συστηματικής φλεγμονώδους απόκρισης (SIRS - Systemic Inflammatory Response Syndrome)⁹.

Είναι προφανές πως:

1. η ευρεία διασπορά της νόσου
2. η πιθανότητα ταχείας εξέλιξης ήπιας συμπτωματολογίας σε ARDS

απαιτούν ταχείς χειρισμούς τόσο στη διάγνωση όσο και στη διαχείριση των ύποπτων κρουσμάτων. Ήδη ανακοινώθηκαν σχετικές οδηγίες με τη μορφή αλγόριθμου. Όπως φαίνεται και στο γράφημα 1, ο προτεινόμενος αλγόριθμος αποσκοπεί στην τεκμηριωμένη διάγνωση ύποπτου κρούσματος με σκοπό τη διακίνηση του προς μονάδες αναφοράς.

Γράφημα 1. Προτεινόμενος αλγόριθμος διάγνωσης και διαχείρισης ύποπτου κρούσματος. Αναδημοσίευση από Zhang J, Zhou L, Yang Y, Peng W, Wang W, Chen X. Therapeutic and triage strategies for 2019 novel coronavirus disease in fever clinics. *Lancet Respir Med.* 2020 Mar;8(3):e11-e12.



Η κεραυνοβόλος εκδήλωση ARDS ως επακόλουθο SIRS αποτελεί ιδιαίτερο χαρακτηριστικό της COVID-19 και έχει ανοσο-παθοφυσιολογική ερμηνεία. Αν και παρατηρείται σε πολύ μικρό ποσοστό, εντούτοις η αρχικά ήπια κλινική εικόνα μπορεί να αποπροσανατολίσει και να καθυσχύσει τον κλινικό ιατρό.

Η **εμμένουσα**, ήπια κλινική εικόνα, με ή χωρίς την εμπλοκή του κατώτερου αναπνευστικού, εγείρει αυξημένη κλινική υποψία για την εκδήλωση SIRS σχετιζόμενου ARDS με τους ασθενείς αυτούς να χρήζουν αυξημένης/εντατικής παρακολούθησης.

Άτυπες εκδηλώσεις

Ο τροπισμός του ιού για κύτταρα διαφόρων ιστών ερμηνεύει τις άτυπες αλλά ενδεχομένως θανατηφόρες εκδηλώσεις της νόσου. Η ωσμωτική λύση των προσβεβλημένων κυττάρων ερμηνεύει τα συμπτώματα από το **καρδιαγγειακό** (αρρυθμίες, μυοκαρδιοτοξικότητα, μυοκαρδίτιδα έως και μυκαρδιοπάθεια)¹⁰. Στους **νεφρούς**, ο ιός παρουσιάζει τροπισμό κυρίως για τα κύτταρα του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου. Οι νεφροτοξικές δράσεις, όπου παρατηρούνται, πιθανώς αποτελούν συστηματική εμπλοκή αναπνευστικού SIRS.¹¹ Περιγράφηκε ομάδα ασθενών με προεξάρχουσα συμπτωματολογία από το **γαστρεντερικό** (διάρροιες), η οποία εντούτοις δεν τεκμηριώθηκε αν οφείλεται σε άμεση τοξική δράση του ιού.¹¹

Οι συστηματικές εκδηλώσεις της COVID-19 ελλείπει συμπτωματολογίας από το αναπνευστικό, είναι δυνατό να οφείλονται σε άμεση κυτταροτοξική δράση του ιού, απόρροια τροπισμού του για οργανοειδικούς ιστούς. Εντούτοις, συνηθέστερη αιτία αυτών είναι η επαγωγή πολυοργανικής ανεπάρκειας (Multiple Organ Dysfunction Syndrome – MODS, συμπεριλαμβανομένου και του ARDS), ως απόρροια του SIRS.

Εργαστηριακή διάγνωση

Προς το παρόν, η διάγνωση της λοίμωξης COVID-19 είναι δυνατή μόνο με τη μέθοδο RT-PCR. Σύντομα θα διατεθούν τα kit «γρήγορου» test, τα οποία ανιχνεύουν αντισώματα έναντι του ιού SARS-CoV2. Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή στην ερμηνεία αμφοτέρων των αποτελεσμάτων, καθώς η μεν μέθοδος RT-PCR καταγράφει ιδιαίτερα **χαμηλά ποσοστά ευαισθησίας** (έως 70%), η δε μέθοδος ανίχνευσης αντισωμάτων, υπόκειται σε **διαγνωστικό παράθυρο** το οποίο μπορεί να ανέρχεται μέχρι και τις 21 ημέρες. Η εφαρμογή τους κρίνεται επιτακτική για το σύνολο του υγειονομικού προσωπικού, ώστε να κατα-

γραφούν οι φορείς του ιού. Η διαδικασία αυτή αφενός θα περιορίσει την ενδοκοσμική διασπορά της νόσου, αφετέρου θα επιτρέψει τον διαχωρισμό του προσωπικού σε ομάδες, όπου αυτό είναι δυνατό, διαφυλάσσοντας εφειδρεία ανθρώπινου δυναμικού σε περίπτωση περαιτέρω προσβολής από COVID-19.

Θεραπεία

Προ λίγων ημερών ανακοινώθηκε από τον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων της Κίνας (NMPA - National Medical Products Administration) πως η δραστική ουσία φαβιλάβιρη (γνωστή και ως φαβιπιραβίρη), έλαβε έγκριση για τη θεραπεία της νόσου COVID-19. Η εντυπωσιακά ταχεία ανακάλυψη και έγκριση δραστικού παράγοντα για την καταπολέμηση παγκόσμιας πανδημίας, αποτελεί πραγματικά πρωτόγνωρη εμπειρία για την επιστημονική κοινότητα. Ο ενεργός μεταβολίτης της φαβιλάβιρης αναστέλλει την ιική RNA-πολυμεράση παρεμβαίνοντας στον αναπαραγωγικό κύκλο του ιού.

Προηγήθηκε ευρεία αναζήτηση πιθανής αποτελεσματικότητας ήδη διαθέσιμων φαρμακευτικών σκευασμάτων για τον έλεγχο τόσο της διασποράς όσο και της συμπτωματολογίας της νόσου¹³. Τα φάρμακα αυτά δρουν είτε παρεμβαίνοντας στον αναπαραγωγικό κύκλο του ιού (υδροξυχλωροκίνη) είτε καταστέλλοντας την υπέρμετρη κινητοποίηση της φυσικής ανοσίας (κολχικίνη, anti-IL1R). Διαμορφώθηκαν πρωτόκολλα συγχορήγησης δραστικών ουσιών τα οποία αποτέλεσαν επί το πλείστον θεραπείες διάσωσης, καθώς δεν είχε προηγηθεί η απαραίτητη τεκμηρίωση αποτελεσματικότητας.

Ειδικά για το SIRS, η χορήγηση anti-IL6R θεραπείας (Τοσιλιζουμάμπη) ορθώς θεωρήθηκε πως μπορεί να αναστείλει τον καταρράκτη υπέρμετρης φλεγμονώδους απόκρισης, εντούτοις διατυπώθηκαν ενδοιασμοί χορήγησης, καθώς η ανοσοκαταστολή που προκαλεί το σκεύασμα, επιβαρύνει τη δυνατότητα του ανοσιακού συστήματος να περιορίσει τον ιικό πολλαπλασιασμό. Η ανακάλυψη αντικής θεραπείας αποσβαίνει τους παραπάνω ενδοιασμούς, καθώς η χορήγηση της δημιουργεί την απαραίτητη συνθήκη ώστε η anti-IL6R ανοσοκαταστολή να μην οδηγήσει σε έξαρση του ιικού πολλαπλασιασμού.

Πέραν της θεραπείας η Ανοσολογία έχει τα εργαλεία πρόληψης εκδήλωσης νόσου, δηλαδή ανοσοποίησης. Και αυτό επιτυγχάνεται είτε με την **ενεργητική** ανοσοποίηση (εμβόλια)¹⁴, είτε με την **παθητική** ανοσοποίηση (χορήγηση πλάσματος με εξουδετερωτικά αντισώματα έναντι του SARS-CoV2)¹⁵.

Η παγκόσμια ιατρική κοινότητα έχει αναγνωρίσει τον ρόλο της Ανοσολογίας σε όλες τις ιατρικές ειδικότητες

Η Ελληνική Εταιρεία Ανοσολογίας υποστηρίζει σθεναρά τη συνεχιζόμενη ιατρική εκπαίδευση (Σ.Ι.Ε.) σε όλα τα επίπεδα παροχής γνώσης. Στη χώρα μας, το μόνο τμήμα της Σ.Ι.Ε. όπου δεν αξιοποιείται η Ανοσολογία είναι η ιατρική ειδικότητα/εξειδίκευση. Για τον λόγο αυτό, οφείλουμε να στηρίξουμε την προσπάθεια της ΕΕΑ για αναγνώριση της Εξειδίκευσης στην Ανοσολογία.

Διότι όπως έχει αναφερθεί,

"Ανοσολογία είναι η επιστήμη που θα κάνει τον κάθε Ιατρό, καλύτερο Ιατρό!"

Βιβλιογραφία

1. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-detail/guidance-health-system-contingency-plan-during-widespread-transmission-sars>
2. [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected)
3. Zhang J, Zhou L, Yang Y, Peng W, Wang W, Chen X. Therapeutic and triage strategies for 2019 novel coronavirus disease in fever clinics. Lancet Respir Med. 2020 Mar;8(3): e11-e12.
4. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Latin American Network of Coronavirus Disease 2019- COVID-19 Research (LANCOVID-19). Electronic address: <https://www.lancovid.org>. Travel Med Infect Dis. 2020 Mar 13;101623.
5. https://www.health.ny.gov/regulations/task_force/reports_publications/docs/ventilator_guidelines.pdf
6. COVID-19: protecting health-care workers. The Lancet. 2020 Mar 21; 395 (10228): 922.
7. <https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>
8. Song F, Shi N, Shan F, et al. Emerging 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Pneumonia Radiology. 2020 Apr; 295(1):210-217.
9. Γκουγκουρέλας Ι. Οι υποδοχείς της Φυσικής Ανοσίας στη λοίμωξη και στη σήψη. Διδακτορική Διατριβή. 2016. Ανακτήθηκε από το Εθνικό Κέντρο Τεκμηρίωσης: <http://thesis.ekt.gr/thesisBookReader/id/38411#page/1/mode/2up>
10. Xiong TY, Redwood S, Prendergast B, Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. Eur Heart J. 2020 Mar 18. pii: ehaa231.
11. Perico L, Benigni A, Remuzzi G. Should COVID-19 Concern Nephrologists? Why and to What Extent? The Emerging Impasse of Angiotensin Blockade. Nephron. 2020 Mar 23:1-9.
12. Pan L, et al., Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional, multicenter study, The American Journal of Gastroenterology (in press).
13. Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). Drug Discov Ther. 2020;14(1):58-60.
14. <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-clinical-trial-investigational-vaccine-covid-19-begins>.
15. Casadevall A, Pirofski LA. The convalescent sera option for containing COVID-19. J Clin Invest. 2020 Mar 13. pii: 138003.

Λόγω των αναβολών κάθε μορφής Επιστημονικής Εκδήλωσης (Ημερίδες, Συνέδρια) Πανελληνίως και Διεθνώς μέχρι νεοτέρας και προς αποφυγή σύγχυσης των Συναδέλφων, η αναφορά σε προσεχή Συνέδρια και Ημερίδες θα προβληθεί από τη συγκεκριμένη στήλη του περιοδικού μόνο όταν υπάρξει ασφαλής και εφικτός προγραμματισμός αυτών (Ελληνικών & Διεθνών).

Η στήλη του περιοδικού "Ανασκόπηση Διεθνούς Ιατρικού Τύπου" που επιμελείται ο κος Αλέξανδρος Σαραντόπουλος, Ιατρός Παθολόγος- Ανοσολόγος, λόγω της πανδημίας COVID 19 και των εκτάκτων συνθηκών που επέφερε, αντικαθίσταται στο παρόν τεύχος 125, με το επίκαιρο άρθρο ενημερώσεως τού ιδίου, για τις τελευταίες επιστημονικές εξελίξεις στο ζήτημα τού Ιού COVID 19 και τής Πανδημίας .

The role of PAI-1 expression in thrombosis, in patients with inflammatory bowel disease.

Stylianos Stylianidis¹, Christos Savopoulos², George Germanidis³, Andreas Protopapas², Ioannis Goulis⁴, Adonis Protopapas², Georgia Kaiafa²



Stylianos Stylianidis

- ¹. 1st Internal Medicine Department, General Hospital of Kavala, Greece
². 1st Propedeutic Internal Medicine Department, University General Hospital of Thessaloniki "AHEPA", Aristotle University of Thessaloniki, Greece
³. 1st Internal Medicine Department, University General Hospital of Thessaloniki "AHEPA", Aristotle University of Thessaloniki Greece
⁴. 4th Department of Internal Medicine, Medical School of Aristotle University, Hippokration General Hospital of Thessaloniki

Author information

Stylianos Stylianidis,
 General Hospital of Kavala,
 Agios Sillas 65100, Greece
 email: stylianos@stylianidis.gr

Η αξιολόγηση του γονιδίου PAI-1 ως δείκτη φλεγμονής στα ιδιοπαθή φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου

Στυλιανός Στυλιανίδης¹, Χρήστος Σαββόπουλος², Γεώργιος Γερμανίδης³, Ανδρέας Πρωτοπαπός², Ιωάννης Γουλής⁴, Άδωνις Πρωτοπαπός², Γεωργία Καϊάφα²

- ¹. Α΄ Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Καβάλας
². Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ., Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη
³. Α΄ Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ., Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη
⁴. Δ΄ Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ., «Ιπποκράτειο» Νοσοκομείο, Θεσσαλονίκη

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Έχει βρεθεί ότι το γονίδιο, το οποίο κωδικοποιεί τον αναστολέα-1 του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου-πρωτεΐνης (PAI-1) εκφράζεται έντονα σε εξάρσεις των φλεγμονωδών νοσημάτων του εντέρου. Ο PAI-1 φαίνεται επίσης να προάγει τη φλεγμονή έμμεσα, με τη στόχευση μιας άλλης πρωτεΐνης, του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου του ιστού (tPA), ο οποίος εμπλέκεται επίσης στη ρύθμιση της φλεγμονής του εντέρου.

Μελέτες αναφέρουν ότι τα πρότυπα έκφρασης των γονιδίων – πρωτεϊνών σε ιστούς που ελήφθησαν από βιοψίες του παχέος εντέρου, επέτρεψαν την αναγνώριση μη-φλεγμονωδών οδών που σχετίζονται με τα φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου. Το μονοπάτι του γονιδίου της πήξης, αποτελεί ένα παράδειγμα (μοντέλο) με τα πιο εμπλουτισμένα σύνολα γονιδίων, σε ασθενείς με φλεγμονώδη νοσήματα του

εντέρου (ΙΦΝΕ). Ένα γονίδιο, το οποίο κατέχει ξεχωριστή θέση στο μονοπάτι αυτό είναι το SERPINE-1, το οποίο κωδικοποιεί τη μεταγραφή του PAI-1. Η εκτίμηση της έκφρασης του γονιδίου του PAI-1 σε ασθενείς με ΙΦΝΕ θα μπορούσε να αποτελέσει ένα χρήσιμο «εργαλείο», διαχείρισης και πρόγνωσης θαμβωτικών επεισοδίων στους ασθενείς αυτούς, ωστόσο απαιτούνται επιπρόσθετες μεγαλύτερες και στοχευμένες μελέτες στην κατεύθυνση αυτή, πριν υιοθετηθεί ως μη επεμβατική μέθοδος ρουτίνας.

Λέξεις-κλειδιά: SERPINE-1, PAI-1, PAI-2, PAI-3, IBD, t-PA, u-PA, CD, Crohns Disease, UC, Ulcerative Colitis, Colitis

Εισαγωγή

PAI-1 is the ubiquitous and fastest physiological inhibitor of both uPA and tPA where it ensures normal thrombolysis by preventing fibrinolysis⁽¹⁾. PAI-2 is equally important but less effective against single chain tPA and does not inhibit the single chain of uPA but can both inhibit the double chain of uPA and tPA with comparable efficacy⁽²⁾. PAI-3 can inhibit both uPA and t-PA although at a much slower rate than PAI-1 and PAI-23. Urokinase-type plasminogen activator (u-PA) and tissue-type plasminogen activator (t-PA) convert plasminogen from an inactive enzyme to plasmin, which is its active form. Plasmin is involved in fibrinolysis, which is the process of dissolving blood clots⁽⁴⁾.

In idiopathic inflammatory bowel diseases, both Crohn's disease and ulcerative colitis, an increased risk of thrombotic events have been demonstrated¹. It is known that inflammatory bowel diseases are a complex disease, with heterogeneous pathophysiology in Crohn's disease and ulcerative colitis. In particular, multiple interaction factors contribute to the development of inflammation in the gut and the development of IBD, such as genetic, environmental, infectious, and immune⁽⁵⁾.

On the other hand, the pathogenesis of thrombosis is multifactorial, as various abnormalities of both the primary coagulation system and its acquired factors have been reported³. The fibrinolytic system has been extensively investigated in inflammatory bowel diseases. Most of the available data indicate an imbalance in fibrinolytic capacity with a tendency towards a hypofibrinolytic state. Thus, in this regard, thrombin-activated fibrinolysis inhibitor and plasminogen-1 activator inhibitor are fundamental inhibitors of the fibrinolytic process and are considered to be acute phase reagents⁽⁶⁾.

Recent studies have shown a disturbance of the balance between the plasminogen activator-1 inhibitor and the fibrinolysis inhibitor of thrombin activation, suggesting that

these molecules may contribute to thromboembolic episodes in both forms of IBD. In fact, plasminogen activator-1 inhibitor (PAI1), is a remarkable coagulation factor, playing an important role in the control that is considered a "key" of the inflammatory process during the mucosal invasion in ulcerative colitis⁽⁷⁾.

Biopsy specimens from both patients with active ulcerative colitis and those with Crohn's disease have revealed, through analyzes of the putative coding gene SERPINE-1, a mutation that allegedly binds other genes expressed in the intestinal epithelium and associated with myeloid cells⁽⁷⁾.

The SERPINE-1 gene (Fig-1) is located at position 7q22.1 (Fig-2) and encodes the transcription of the plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1). Defects in this gene are the cause of PAI-1 deficiency while high concentrations of the gene product are associated with thrombophilia. PAI-1 is involved in normal blood coagulation, blocking the action of plasminogen activators that convert plasminogen to plasmin (active form). Plasmin is involved in fibrinolysis, which is the process of dissolving blood clots⁽⁷⁾.

Fig-1: SERPINE-1

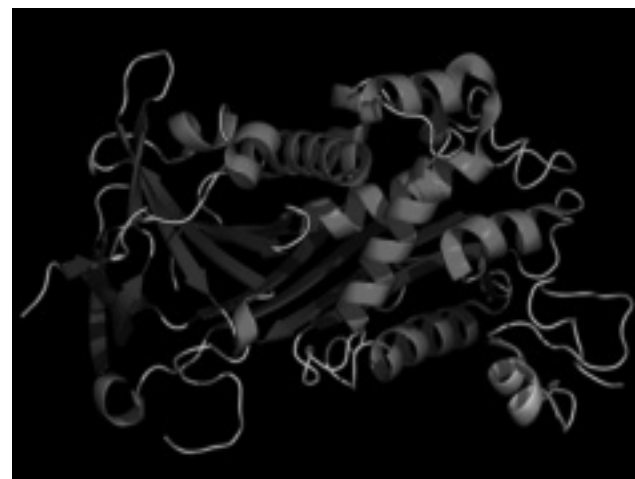
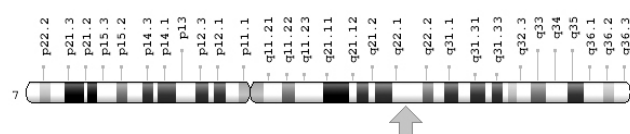


Fig-2: Serpine-1 Gene

In conclusion, the assessment of the expression of PAI-1 gene in patients with inflammatory bowel disease, represents a promising tool in the management of patients with inflammatory bowel diseases, Crohn's disease and ulcerative colitis. However, larger studies are needed to clearly define the safety and efficacy of this novel exam in association with classic inflammatory markers at routine level. At this moment could be just a reliable non-invasive diagnostic approach, alternatively or in parallel with histological examination (an intravascular diagnostic approach) in patients suffering from idiopathic inflammatory bowel diseases who presents symptoms or signs of thrombotic events.

References

1. Bousvaros A, Antonioli DA, Colletti RB, et al. Differentiating ulcerative colitis from Crohn disease in children and young adults: report of a working group of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the Crohn's and Colitis Foundation of America. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007;44(5):653-74
2. Potempa J, Korzus E, Travis J. The serpin superfamily of proteinase inhibitors: structure, function, and regulation. *J Biol Chem.* 1994;269(23):15957-60
3. Rijken D. C. Plasminogen activators and plasminogen activator inhibitors: biochemical aspects. *Baillieres Clin Haematol.* 1995;8(2):291-312
4. Bhattacharya S, Ploplis V A. & Castellino F J. Bacterial Plasminogen Receptors Utilize Host Plasminogen System for Effective Invasion and Dissemination. *Journal of Biomedicine and Biotechnology* 2012; <https://doi.org/10.1155/2012/482096>
5. Matricon J, Barnich N, Ardid D. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. *Self Nonself.* 2010; 1(4):299-309
6. Silvio Danesea and Alfredo Papab. PAI-1 and TAFI in inflammatory bowel disease: the yin and yang of the fibrinolytic system. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2008, 20:826–828
7. Kaiko GE, Chen F, Lai CW, et al. PAI-1 augments mucosal damage in colitis. *Sci Transl Med.* 2019 Mar 6;11 (482). pii: eaat0852. doi: 10.1126/scitranslmed.aat0852

Γονιδιακό ντόπινγκ, ο νέος κίνδυνος του υψηλού αθλητισμού

Μποχώρη Δήμητρα

Αριστοτέλειο πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης
Τμήμα Επιστήμης Φυσικής Αγωγής & Αθλητισμού



Μποχώρη Δήμητρα

Υπεύθυνος επικοινωνίας

Μποχώρη Δήμητρα,

Αριστοτέλειο πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης
Τμήμα Επιστήμης Φυσικής Αγωγής & Αθλητισμού
ΤΚ 59100, Βέροια,

Τηλ. επικοινωνίας: +30 6933166759

email: mproxosd@gmail.com

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Την τελευταία δεκαετία, οι δημοσιεύσεις σχετικά με το ανθρώπινο γονιδίωμα σε συνδυασμό με τις πληροφορίες που υπάρχουν στον τομέα της μοριακής βιολογίας έχουν επιτρέψει τη χρήση τεχνικών γονιδιακής τροποποίησης για τη θεραπεία διάφορων ασθενειών. Η γονιδιακή θεραπεία αποτελεί μία κλινική μέθοδο αντιμετώπισης γενετικών διαταραχών παράλληλα όμως η κακομεταχείρισή της ενδέχεται να επηρεάσει και να τροποποιήσει τα αποτελέσματα διάφορων αγώνων μέσω του γονιδιακού ντόπινγκ.

Το φαινόμενο των υπεραθλητών έχει αρχίσει να απασχολεί πολλούς επιστήμονες και ανθρώπους σε όλο τον κόσμο. Η χρήση της γονιδιακής τροποποίησης και η μεταφορά γενετικού υλικού σε αθλητές έχει τη δυνατότητα να μεγιστοποιήσει τις επιδόσεις και να επιφέρει δραματικές συνέπειες στην υγεία των αθλητών.

Σκοπός της ανασκόπησης είναι η απόκτηση μιας συνολικής εικόνας του γονιδιακού ντόπινγκ, η πληροφόρηση για τις βασικές αρχές που το διέπουν, καθώς και η επαγρύπνηση του αναγνώστη για τις διαστάσεις που μπορεί να λάβει το συγκεκριμένο φαινόμενο.

Η θεματολογία στηρίχθηκε στην διαδικτυακή ανασκόπηση της ξένης αλλά και εγχώριας βιβλιογραφίας, σε αναφορές βιβλίων, καθώς και σε έρευνες και στατιστικά στοιχεία που αντιπροσωπεύουν τις νεότερες εξελίξεις στον χώρο του ντόπινγκ, της γενετικής και της αθλητικής επιστήμης.

Η νέα τάση παρέμβασης στα γονίδια του αθλητή για τη μεγιστοποίηση της αθλητικής απόδοσης φαίνεται να γίνεται πραγματικότητα τα επόμενα χρόνια. Οι έρευνες και τα στοιχεία που υπάρχουν μέχρι στιγμής, δείχνουν την θετική στάση ορισμένων προπονητών και ιατρών απέναντι σε αυτό το φαινόμενο, ενώ αρκετοί αθλητές δεν φαίνεται να έχουν αντίθετη άποψη.

Η εφαρμογή του γονιδιακού ντόπινγκ στον πρωταθλητισμό προϋδεάζει το τέλος της αθλητικής ηθικής και της αξίας του κάθε μεταλλίου. Η συμμόρφωση των αθλητών στον υγιή ανταγωνισμό είναι σήμερα επιτακτική ανάγκη, έτσι ώστε να μην γίνεται ο πρωταθλητισμός «εμπόριο ικανοτήτων», αλλά απόδειξη πραγματικών ταλέντων που σέβονται την αθλητική ηθική και το «ευ αγωνίζεσθαι».

Λέξεις-κλειδιά: ντόπινγκ, γονίδια, γονιδιακό ντόπινγκ, γονιδιακή τροποποίηση, ανίχνευση, μεταγραφικοί παράγοντες, γονιδιακή θεραπεία, αθλήματα, φυσική άσκηση, σωματική άσκηση

Gene doping, the new danger in elite athletics

Bochori Dimitra

Aristotle University of Thessaloniki, AUTH - School of Physical Education and Sport Science,
Bachelor of sport science

SUMMARY

The last decade, publications on the human genome in combination with information available in the field of molecular biology have allowed the use of gene modification techniques to treat various diseases. Gene therapy is a clinical method of treating genetic disorders but its misuse may influence and modify the effects of various races through gene doping.

The phenomenon of super-athletes has begun to attract many scientists and people around the world. The use of genetic modification and the transfer of genetic material to athletes has the potential to maximize performance and dramatically impact athletes' health.

The purpose of the review is to obtain an overall picture of gene doping, information on the underlying principles that govern it, and to alert the reader for the dimensions that this phenomenon may take.

The topics were based on an online review of foreign and domestic literature, book references, as well as research and statistics representing the latest developments in the field of doping, genetics and sports science.

The new tendency to intervene in the athlete's genes to maximize athletic performance seems to become a reality in the coming years. The research and data available so far show the positive attitude of some coaches and doctors towards this phenomenon, while many athletes do not seem to have the opposite opinion.

The application of gene doping to championships foreshadows the end of athletic ethics and the value of each medal. Athletes' compliance with healthy competition is imperative today, so as not to become a 'competency trade' championship, but a demonstration of real talent that respects sporting ethics and 'fair play'.

Key words: doping, genes, gene doping, genetic manipulation, detection, transcription factors, gene therapy, sports, physical exercise, corporeal exercise

Εισαγωγή

Η μεγιστοποίηση της απόδοσης αποτελεί πρωτεύοντα στόχο στον χώρο του αθλητισμού. Οι προσαρμογές της προπόνησης δεν φαίνεται να ικανοποιούν ορισμένους αθλητές και έτσι αρκετοί από αυτούς προσφεύγουν σε γρήγορες και εύκολες λύσεις για να διευκολύνουν και να επιταχύνουν αυτή τη διαδικασία.

Το φαινόμενο της φαρμακοδιέγερσης ακολουθεί διαχρονική πορεία στην ιστορία του αθλητισμού και παρά τις προσπάθειες που γίνονται για την ελαχιστοποίηση του, ολοένα και περισσότερα κρούσματα έρχονται στην επιφάνεια στιγματίζοντας την εικόνα του καθαρού αθλητισμού⁽⁵⁶⁾.

Τα αναβολικά ανδρογόνα στεροειδή (AAS) κυριαρχούν στη μαύρη αγορά, καθώς αποτελούν μια από τις πιο δι-αδεδομένες μεθόδους ενίσχυσης της αθλητικής απόδοσης, αυξάνοντας την μυϊκή μάζα και καταστρέφοντας μελλοντικά την υγεία των αθλητών⁽¹⁵⁾.

Η ραγδαία αύξηση της τεχνολογίας όμως, στον τομέα της γενετικής σε συνδυασμό με τα μεγάλα οικονομικά συμφέροντα και την υπέρμετρη ανάγκη για δόξα και χρήμα αποπροσανατόλισαν ορισμένους επιστήμονες και τους οδήγησαν στο να σκέφτονται χωρίς ηθικούς φραγμούς και λογική. Έτσι μερικοί από αυτούς, μέσω της γενετικής, προσπαθούν να βοηθήσουν αθλητές υψηλού επιπέδου, ενώ τα AAS ενδέχεται να δώσουν την θέση τους στο

γονιδιακό ντόπινγκ.

Ως γονιδιακό ντόπινγκ ορίζεται «η μη θεραπευτική χρήση γονιδίων, γενετικών στοιχείων ή/και κυττάρων που έχουν την ικανότητα ενίσχυσης της αθλητικής απόδοσης»⁽⁹⁹⁾.

Παρά το γεγονός ότι δεν γνωρίζουμε με ακρίβεια αν ήδη χρησιμοποιείται αυτή η μέθοδος υπάρχουν αρκετές πληροφορίες σχετικές με την προέλευσή του, τους τρόπους με τους οποίους μπορεί να εφαρμοστεί, τα γονίδια που θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν, τις επιπτώσεις που μπορεί να επιφέρει, καθώς και ζητήματα σχετικά με την ανίχνευσή του.

Ιστορικά στοιχεία

Ως γονιδιακή θεραπεία ορίζεται η μεταφορά γενετικού υλικού στα ανθρώπινα κύτταρα με την βοήθεια κάποιου φορέα προκειμένου να θεραπευτεί μια ασθένεια ή μια διαταραχή⁽¹⁷⁾.

Η εμφάνισή της τον 20ο αιώνα, καθώς και η πρώτη επιτυχημένη εφαρμογή της στην σοβαρή ανασυνδυασμένη ανοσοανεπάρκεια (SCID), άνοιξε νέες προοπτικές στην αντιμετώπιση σοβαρών γενετικών διαταραχών, όπως η αιμορροφιλία και η κυστική ίνωση^(73,39).

Η τεχνική αυτή αντικατάστασης ελαττωματικών γονιδίων σε συνδυασμό με την ολοκλήρωση του προγράμματος χαρτογράφησης του ανθρώπινου γονιδιώματος, HUGO project, αποτέλεσαν τη βάση για την ανάπτυξη του γονιδιακού ντόπινγκ^(24,48).

Την νέα μέθοδο αυτή έρχεται να ενισχύσει η επισημοποιημένη έρευνα μέσα από την επιτυχημένη χορήγηση του γονιδίου του ινσουλινομόρφου αυξητικού παράγοντα 1 (IGF-1) σε μυϊκά κύτταρα επίμυων, μια έρευνα η οποία είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της μυϊκής μάζας και δύναμης⁽¹¹⁾.

Έτσι, ο αθλητικός κόσμος άρχισε να ενδιαφέρεται και να αναζητά πληροφορίες για το γονιδιακό ντόπινγκ, αδιαφορώντας για τις επιπτώσεις που μπορεί να επέφερε η εφαρμογή του στο ανθρώπινο είδος⁽³⁰⁾.

Έτσι, η WADA (World anti-doping agency) το 2001 συζήτησε για πρώτη φορά το ενδεχόμενο γονιδιακού ντόπινγκ, ενώ το 2003 το συμπεριέλαβε στην λίστα απαγορευμένων μεθόδων ενίσχυσης της αθλητικής απόδοσης^(80,41).

Τρόποι γονιδιακής τροποποίησης

Βασικός στόχος της γονιδιακής θεραπείας είναι η αντικατάσταση ελαττωματικών γονιδίων από υγιή αντίγραφα, με σκοπό την ενδογενή και μακροχρόνια σύνθεση της ελαττωματικής πρωτεΐνης⁽⁹⁶⁾. Από την άλλη, σκοπός του γονιδιακού ντόπινγκ είναι η εισαγωγή γονιδίων που ήδη

υπάρχουν και εκφράζονται στον οργανισμό, έτσι ώστε μέσω της υπερέκφρασης να ενισχυθεί η αθλητική απόδοση^(7,8).

Οι τρόποι με τους οποίους μπορεί να εφαρμοστεί αυτή η μέθοδος στηρίζονται κυρίως στις τεχνικές της μοριακής βιολογίας⁽⁸⁰⁾. Το τεχνητό γονίδιο μπορεί να εισαχθεί στον οργανισμό είτε με τη βοήθεια κάποιου ιϊκού φορέα, είτε με τη χρήση φυσικών και βιοχημικών μεθόδων όπως ηλεκτροδιάτρηση και χημικοί φορείς (κατιονικά λιποσώματα, βιοαποικοδομήσιμα πολυμερή)^(17,7).

Το γενετικό υλικό μπορεί να εισαχθεί είτε με *ex vivo*, είτε με *in vivo* γονιδιακή τροποποίηση. Στην πρώτη περίπτωση, τα κύτταρα συλλέγονται από τον οργανισμό, τροποποιούνται σε κυτταρικές καλλιέργειες, ανατρέφονται και επιλέγονται προκειμένου να ενσωματωθούν ξανά στον οργανισμό, ενώ στη δεύτερη περίπτωση, το γονίδιο εισάγεται απευθείας στον οργανισμό^(87,74).

Πιο πρόσφατα, η ανάπτυξη του μοριακού βιολογικού συστήματος CRISPR / Cas9 άνοιξε νέες δυνατότητες για την αποτελεσματική και στοχευμένη επεξεργασία του γονιδιώματος, αλλά οι έρευνες βρίσκονται ακόμα σε πειραματικό στάδιο⁽⁵⁹⁾.

Γονίδια στόχοι

Τα γονίδια που θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν στο γονιδιακό ντόπινγκ μπορούμε να τα ταξινομήσουμε σε τρεις κατηγορίες. Αυτά που σχετίζονται με τη βελτίωση δύναμης, γονίδια που εξασφαλίζουν μεγαλύτερη παροχή οξυγόνου στους ιστούς και γονίδια σχετικά με την καλύτερη και γρηγορότερη αποκατάσταση.

1η κατηγορία IGF-1

Ο ινσουλινομόρφος αυξητικός παράγοντας 1 είναι μια πρωτεΐνη που παράγεται κυρίως στο ήπαρ, βοηθά στην ανάπτυξη των ιστών, ρυθμίζει τον μεταβολισμό και διεγείρει τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων και τις αναβολικές διεργασίες. Σε αγωνίσματα που η δύναμη αποτελεί πρωταρχικό παράγοντα, η υπερέκφραση αυτού του γονιδίου θα μπορούσε να μεγιστοποιήσει τις επιδόσεις των αθλητών, αυξάνοντας τον μυϊκό ιστό, μειώνοντας τη μυϊκή ατροφία, αναγεννώντας μυϊκό ιστό μετά από κάποιον τραυματισμό και προστατεύοντας τα κύτταρα του συνδετικού ιστού^(62,76).

Μυοστατίνη

Η μυοστατίνη είναι μια πρωτεΐνη που αποτρέπει τη μυϊκή ανάπτυξη. Έτσι, η εισαγωγή κάποιου γονιδίου που ελέγχει την έκφραση ουσιών που ανταγωνίζονται τη δράση της μυοστατίνης, όπως η ορμόνη φολιστατίνη, μπορεί να

επιφέρει τα αντίθετα αποτελέσματα, δηλαδή την αύξηση της μυϊκής μάζας και τον περιορισμό της εναπόθεσης λίπους ^(39,41).

2η κατηγορία

Ερυθροποιητίνη (ΕΡΟ)

Σε συνθήκες υποξίας το ήπαρ και οι νεφροί διεγείρονται για την παραγωγή ΕΡΟ. Αυτή περνάει στην κυκλοφορία του αίματος, διεγείρει τον μυελό των οστών για την παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων και έτσι υπάρχει αυξημένη μεταφορά οξυγόνου και συνεπώς καλύτερη απόδοση σε αγωνίσματα αντοχής. Έρευνες έδειξαν ότι μετά την εισαγωγή του γονιδίου σε πιθήκους, ο αιματοκρίτης ενισχύθηκε ως και 80% ^(47, 34, 73).

HIF – 1 (επαγόμενος από την υποξία παράγοντας 1)

Σε συνθήκες με χαμηλή συγκέντρωση οξυγόνου ο οργανισμός καλείται να μεταγράψει κάποια γονίδια που έχουν να κάνουν με την αγγειογένεση, τον μεταβολισμό του σιδήρου και του οξυγόνου. Πρωταρχικός παράγοντας για να γίνουν αυτές οι διεργασίες είναι ο επαγόμενος από την υποξία παράγοντας 1, ο οποίος είναι μια πρωτεΐνη που αλληλοεπιδρά με το DNA, αναγνωρίζει ειδικές αλληλουχίες πάνω σε αυτό και προσδένεται στους υποκινητές του. Με αυτό τον τρόπο ο οργανισμός μπορεί να ανταπεξέλθει και να προσαρμοστεί στο υποξικό περιβάλλον ^(30, 17).

PPAR-δ (ενεργοποιημένος υποδοχέας δέλτα των πολυλαπιαστών των υπεροξεισωμάτων)

Το συγκεκριμένο γονίδιο ανήκει σε μια κατηγορία πρωτεϊνών που λέγονται PPAR's. Οι πρωτεΐνες αυτές λέγονται και πυρηνικοί υποδοχείς και έχουν τη δυνατότητα να προσδένονται άμεσα στο DNA και έτσι μέσα από την ανίχνευση ειδικών ορμονών να ρυθμίζουν την έκφραση γονιδίων, την κυτταρική διαφοροποίηση, την ανάπτυξη και τον μεταβολισμό (υδατάνθρακες, λιπίδια, πρωτεΐνες), καθώς και την ογκογένεση των ανώτερων οργανισμών. Το συγκεκριμένο γονίδιο ρυθμίζει την έκφραση γονιδίων που σχετίζονται με τον μεταβολισμό των λιπιδίων και των υδατανθράκων, αυξάνει την οξειδωτική ικανότητα και μειώνει το γλυκολυτικό μεταβολισμό, ενώ έχει βρεθεί ότι ο πολυμορφισμός + 294 T/C σχετίζεται με την ικανότητα αντοχής, ^(15, 62).

3η κατηγορία

Ενδορφίνες-εγκεφαλίνες

Η χορήγηση γονιδίων που ελέγχουν την παραγωγή νευροδιαβιβαστών, όπως οι ενδορφίνες και οι εγκεφαλίνες μπορεί να βοηθήσει τους αθλητές να καταστείλουν τον πόνο και έτσι να ανταπεξέλθουν σε πολλαπλές αγωνιστικές υποχρεώσεις, να ξεπεράσουν κάποιο σύνδρομο

υπερπροπόνησης και έτσι να συμμετέχουν συχνότερα σε αγώνες ^(41, 76).

Επιπτώσεις

Οι επιπτώσεις του γονιδιακού ντόπινγκ έχουν να κάνουν με τον τρόπο χειραγώγησης του γενετικού υλικού, τους φορείς γονιδίων και την υπερέκφραση των γονιδίων ⁽¹⁰⁴⁾. Η ενδεχόμενη χρήση της γονιδιακής θεραπείας για την ενίσχυση της αθλητικής απόδοσης, θα πραγματοποιείται σε παράνομα εργαστήρια, με άγνωστες πρώτες ύλες και χωρίς κάποιον κλινικό έλεγχο. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα οι φορείς (ιοί) να είναι μολυσμένοι και επομένως μη χρηστικοί, γεγονός που έχει αντίκτυπο τόσο στην υγεία των αθλητών, όσο και στην υγεία των ανθρώπων που συναναστρέφονται με τους αθλητές ^(73,17).

Ακόμα, όσον αφορά την υπερέκφραση γονιδίων, υπάρχει το ενδεχόμενο υπερβολικής μυοσκελετικής ανάπτυξης, το οποίο ενδεχομένως να οδηγήσει σε περισσότερους τραυματισμούς, ενώ άλλες επιπτώσεις έχουν να κάνουν με τη δημιουργία όγκων και την εμφάνιση καρδιαγγειακών και εγκεφαλικών επεισοδίων ακόμα και αιφνίδιου θανάτου ^(49, 15).

Ανίχνευση

Η τεχνολογία που υπάρχει μέχρι στιγμής δεν επιτρέπει την ανίχνευση του γονιδιακού ντόπινγκ ^(87, 24). Η μεγάλη ομοιότητα στη δομή και λειτουργία μεταξύ της πρωτεΐνης που παράγεται φυσιολογικά από τον οργανισμό και μεταξύ αυτής που παράγεται λόγω τροποποίησης κάνει την ανίχνευση του γονιδιακού ντόπινγκ ένα ιδιαίτερα πολύπλοκο ζήτημα, ^(29, 39).

Η ύπαρξη πολλών πρωτεϊνικών ισομορφών που κωδικοποιούνται από ένα γονίδιο, σε συνδυασμό με την αδυναμία ανίχνευσης στο αίμα και στα ούρα, πρωτεϊνών που εισάγονται ενδομυϊκά, ενισχύουν την δυσκολία πολλών αρμόδιων οργανισμών στον εντοπισμό του γονιδιακού ντόπινγκ ⁽¹⁷⁾.

Παρά το γεγονός ότι δεν έχει αναπτυχθεί ακόμα το ιδανικό τεστ για την ανίχνευση της συγκεκριμένης μεθόδου, ωστόσο, υπάρχουν μερικές, πολλά υποσχόμενες, στρατηγικές που μακροπρόθεσμα η συμβολή τους πολύ πιθανόν να είναι καθοριστικής σημασίας.

Παραδείγματα τέτοιων στρατηγικών περιλαμβάνουν την ανίχνευση του φορέα στο σημείο όπου έγινε η ενδομυϊκή ένεση, την ανίχνευση της ανοσολογικής απόκρισης του ιικού φορέα, την εύρεση μιας διαγονιδιακής πρωτεΐνης, αλλαγές στην πρωτεϊνική έκφραση στο αίμα και στα ούρα, καθώς και μεταβολικές αλλαγές σε αυτά, ενώ ελπιδοφόρος φαίνεται να είναι και ο εντοπισμός της ου-

σίας GW1516, η παρουσία της οποίας σχετίζεται με την αύξηση της δύναμης, της αντοχής και τον καλύτερο οξειδωτικό μηχανισμό^(104,74).

Η χρήση μυϊκής βιοψίας αποτελεί μια από τις αποτελεσματικότερες τεχνικές εντοπισμού, όμως η χρήση της απαγορεύεται και μπορεί να προκαλέσει και αιμάτωμα, ενώ η εφαρμογή της χρειάζεται ειδικό εξοπλισμό και εξειδικευμένο προσωπικό⁽¹⁰⁴⁾.

Ακόμα, ένα άλλο ενδεχόμενο άμεσου εντοπισμού βασίζεται στη χρήση μοριακών τεστ τα οποία διαχωρίζουν το γονιδιακό DNA από το συμπληρωματικό (cDNA). Οι αλληλουχίες αυτές δεν περιέχουν ιντρόνια και έτσι μπορούν να γίνουν διακριτές μέσω τεχνικών, όπως η αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR)⁽⁷⁶⁾.

Τέλος, μεταξύ του 2010 και 2011 η WADA δημοσίευσε δύο εργασίες με θέμα τις μεθόδους ανίχνευσης του γονιδιακού ντόπινγκ. Σύμφωνα με τα δημοσιευμένα δεδομένα, η χρήση γονιδίων που κωδικοποιούν την EPO, τον IGF-1, την ανθρώπινη αυξητική ορμόνη (hGH), τον αγγειακό ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα (VEGF), καθώς και η χρήση ρυθμιστών των μεταγραφικών παραγόντων, έχουν την δυνατότητα να ανιχνευτούν μέσω αλληλουχιών cDNA.⁽⁸⁰⁾

Συμπεράσματα

Όταν η επιστήμη αναπτύσσεται χωρίς να υπάρχουν κανόνες και ηθικοί φραγμοί, η δύναμη της ανθρώπινης δημιουργικότητας αποτελεί κίνδυνο. «Είναι πραγματικά τραγικό πως η ακόρεστη δίψα για δόξα και χρήμα μετατρέπει τους αστέρες του αθλητισμού σε «ανθρώπους-ποντίκια», δηλαδή σε πειραματόζωα, με κίνδυνο ακόμα και τη ζωή τους». Η απειλή της ευγονικής δεν είναι τόσο μακριά. «Θα μπορούσε η εξέλιξη της βιογενετικής να οδηγήσει σε επιλογή αθλητών και υποψήφιων πρωταθλητών αποκλειστικά μεταξύ των παιδιών που φέρουν ένα συγκεκριμένο γενετικό προφίλ. Θα έπρεπε ίσως στο μέλλον να φακελώνουμε γενετικά όλα τα παιδιά, διαλέγοντας τους αθλητές με βάση κάποια γονίδια και πετώντας στον αθλητικό καιάδα τους υπολοίπους και ακόμα ποιος μπορεί να αποκλείσει την αγοραπωλησία γενετικού υλικού σούπερ σταρ για να εξασφαλισθεί η αναπαραγωγή τους». «Όλα δείχνουν ότι η μάχη κατά του ντόπινγκ δεν είναι μόνο τεχνικό ζήτημα ή πρόβλημα ελέγχου, αλλά θέμα που έχει να κάνει με τον συνολικό προσανατολισμό του σύγχρονου αθλητισμού». «Ο αθλητικός κόσμος πολύ σύντομα θα κληθεί να αντιμετωπίσει και να λάβει αυστηρά μέτρα για το θέμα του γονιδιακού ντόπινγκ. Πρέπει ο αγώνας ενάντια σε αυτήν την απειλή να ξεκινήσει τώρα, πριν το φαινόμενο αυτό γίνει πραγματικότητα, διότι είναι

ευκολότερο να προλάβουμε ένα πρόβλημα, παρά να προσπαθήσουμε να το λύσουμε».

Βιβλιογραφία

1. Albadari N, Deng S, Li W. The transcriptional factors HIF-1 and HIF-2 and their novel inhibitors in cancer therapy. *Expert Opin Drug Discov*. 2019; 14(7):667-682
2. Ameln H, Gustafsson T, Sundberg CJ, Okamoto K, Jansson E, Poellinger L, Makino Y. Physiological activation of hypoxia inducible factor-1 in human skeletal muscle. *FASEB J*. 2005; 19(8):1009-11
3. Amthor H, Macharia R, Navarrete R, Schuelke M, Brown SC, Otto A, Voit T, Muntoni F, Vrbóva G, Partridge T, Zammit P, Bunker L, Patel K. Lack of myostatin results in excessive muscle growth but impaired force generation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007; 104(6):1835-40
4. Andersen JL, Schjerling P, Saltin B. Muscle, genes and athletic performance. *Sci Am*. 2000; 283(3):48-55
5. Anderson LJ, Tamayose JM, Garcia JM. Use of growth hormone, IGF-I, and insulin for anabolic purpose: Pharmacological basis, methods of detection, and adverse effects. *Mol Cell Endocrinol*. 2018; 464:65-74
6. Ascenzi F, Barberi L, Dobrowolny G, Villa Nova Bacurau A, Nicoletti C, Rizzuto E, Rosenthal N, Scicchitano BM, Musarò A. Effects of IGF-1 isoforms on muscle growth and sarcopenia. *Aging Cell*. 2019; 18(3):e12954
7. Azzazy HM, Mansour MM, Christenson RH. Gene doping: of mice and men. *Clin Biochem*. 2009; 42(6):435-41
8. Baoutina A, Coldham T, Bains GS, Emslie KR. Gene doping detection: evaluation of approach for direct detection of gene transfer using erythropoietin as a model system. *Gene Ther*. 2010; 17(8):1022-32
9. Barish G.D, Vihang A. Narkar, Ronald M. Evans. PPARδ: a dagger in the heart of the metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2006; 116(3):590-597
10. Barton-Davis ER, Shoturma DI, Musaro A, Rosenthal N, Sweeney HL. Viral mediated expression of insulin-like growth factor I blocks the aging-related loss of skeletal muscle function. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998; 95(26):15603-7
11. Barton E.R, Linda Morris, Antonio Musaro, Nadia Rosenthal, H. Lee Sweeney. Muscle-specific expression of insulin-like growth factor I counters muscle decline in mdx mice. *J. Cell Biol*. 2002; 157(1):137-48
12. Basak Eken, Can Akpınaroğlu, Kadir Sinan Arslan, Canan Sercan, Korkut Ulucan. Effects of genes to psychological factors in sports. *The journal of neuro-*

- behavioral sciences. 2018; 5(1)
13. Beiter T, Zimmermann M, Fragasso A, Hudemann J, Niess AM, Bitzer M, Lauer UM, Simon P. Direct and long-term detection of gene doping in conventional blood samples. *Gene ther.* 2011; 18(3):225–31
 14. Bez Maxim, Josquin Foiret, Galina Shapiro, Gadi Pelled, Katherine W. Ferrara, Dan Gazi. Nonviral ultrasound-mediated gene delivery in small and large animal models. *Nature protocols.* 2019; 14(4)
 15. Bird SR, Goebel C, Burke LM, Greaves RF. Doping in sport and exercise: anabolic, ergogenic, health and clinical issues. *Ann Clin Biochem.* 2016; 53(Pt 2):196–221
 16. Booth FW, Chakravarthy MV, Spangenburg EE. Exercise and gene expression: physiological regulation of the human genome through physical activity. *J Physio.* 2002; 543(Pt 2):399–411
 17. Brzezińska E, D Domańska, A Jegier. GENE DOPING IN SPORT – PERSPECTIVES AND RISKS. *Biol Sport.* 2014; 31(4):251-259
 18. Bunnik EM, Schermer MH, Janssens AC. Personal genome testing: Test characteristics to clarify the discourse on ethical, legal and societal issues. *BMC Med. Ethics.* 2011; 12:11
 19. Calvo JA, Daniels TG, Wang X, Paul A, Lin J, Spiegelman BM, Stevenson SC, Rangwala SM. Muscle-specific expression of PPARgamma coactivator-1alpha improves exercise performance and increases peak oxygen uptake. *J Appl Physiol*(1985). 2008; 104(5):1304–12
 20. Cao Y, Zhang Q, Chen J, Li Z, Zhou Z, Shen J, Wang D, Pan D, Wang Z, Ke D, Wang X, Lu D, Zhao Y, Cheng S, Shi Y. Polymorphism of the PPARG Gene and Dynamic Balance Performance in Han Chinese Children. *Hereditas.* 2019; 156:15
 21. Charbel Issa P, MacLaren RE. Non-viral retinal gene therapy: a review. *Clin Exp Ophthalmol.* 2012; 40(1):39–47
 22. Chih-Hao Lee, Peter Olson, Andrea Hevener, Isaac Mehl, Ling-Wa Chong, Jerrold M. Olefsky, Frank J. Gonzalez, Jungyeob Ham, Heonjoong Kang, Jeffrey M. Peters, Ronald M. Evans. PPARδ regulates glucose metabolism and insulin sensitivity. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006; 103(9):3444-3449
 23. Choudhry H, Harris AL. Advances in Hypoxia-Inducible Factor Biology. *Cell Metab.* 2018; 27(2):281-298
 24. Cieszczyk P, A. Maciejewska, M. Sawczuk. Gene doping in modern sport. *Biology of exercise.* 2009; 5(1)
 25. Coleman ME, DeMayo F, Yin KC, Lee HM, Geske R, Montgomery C, Schwartz RJ. Myogenic vector expression of insulin-like growth factor I stimulates muscle cell differentiation and myofiber hypertrophy in transgenic mice. *J Biol Chem.* 1995; 270(20):12109–16
 26. Collins M, Thrasher A. Gene doping: progress and predictions. *Proc Biol Sci.* 2015; 282(1821):20143003
 27. Cox Holly D. Geoffrey D. Miller, Auriella Lai, Dan Cushman, Tomas Ganz, Daniel Eichner Evaluation of serum markers for improved detection of autologous blood transfusions. *Haematologica.* 2018; 103(10):e443–e445
 28. de Boer EN, van der Wouden PE, Johansson LF, van Diemen CC, Haisma HJ. A next-generation sequencing method for gene doping detection that distinguishes low levels of plasmid DNA against a background of genomic DNA. *Gene ther.* 2019; 26(7-8):338–346
 29. Fabian Filipp. Is science killing sport? Gene therapy and its possible abuse in doping. *EMBO Rep.* 2007; 8(5):433-435
 30. Fallahi AA, AA Ravasi, DD Farhud. Genetic Doping and Health Damages. *Iran J Public Health.* 2011; 40(1):1-14
 31. Fan W, Waizenegger W, Lin CS, Sorrentino V, He MX, Wall CE, Li H, Liddle C, Yu RT, Atkins AR, Auwerx J, Downes M, Evans RM. PPARδ Promotes Running Endurance by Preserving Glucose. *Cell Metab.* 2017; 25(5):1186-1193.e4
 32. Fink J, Schoenfeld BJ, Nakazato K. The role of hormones in muscle hypertrophy. *Phys Sportsmed.* 2018; 46(1):129-134
 33. Fischetto G, Berman S. From gene engineering to gene modulation and manipulation: can we prevent or detect gene doping in sports? *Sports Med.* 2013; 43(10):965–77
 34. Friedmann T, Koss JO. Gene transfer and athletics- an impending problem. *Mol Ther.* 2001; 3(6):819-20
 35. Gao GP, Alvira MR, Wang L, Calcedo R, Johnston J, Wilson JM. Novel adeno-associated viruses from rhesus monkeys as vectors for human gene therapy. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002; 99(18):11854-9
 36. Gasparello J, Lamberti N, Papi C, Lampronti I, Cosenza LC, Fabbri E, Bianchi N, Zambon C, Dalla Corte F, Govoni M, Reverberi R, Manfredini F, Gambari R, Finotti A. Altered erythroid-related miRNA levels as a possible novel biomarker for detection of autologous blood transfusion misuse in sport. *Transfusion.* 2019; 59(8):2709-2721
 38. Geyer H, Schänzer W, Thevis M. Anabolic agents: recent strategies for their detection and protection

- from inadvertent doping. *Br J Sports Med.* 2014; 48(10):820–6
39. Goodlin Gabrielle T, Thomas R. Roos, Andrew K. Roos, Stuart K. Kim. The Dawning Age of Genetic Testing for Sports Injuries. *Clin J Sport Med.* 2015; 25(1):1–5
 40. Gould David. Gene doping: gene delivery for olympic victory. *Br J Clin Pharmacol.* 2013; 76(2):292-298
 41. Gregorevic P, Blankinship MJ, Allen JM, Crawford RW, Meuse L, Miller DG, Russell DW, Chamberlain JS. Systemic delivery of genes to striated muscles using adeno-associated viral vectors. *Nat Med.* 2004; 10(8):828–34
 42. Haisma HJ, de Hon O. Gene doping. *Int J Sports Med.* 2006; 27(4):257–66
 43. Handelsman DJ, Berman S. Detection of testosterone doping in female athletes. *Drug Test Anal.* 2019; 1-6
 44. Hautala AJ, Leon AS, Skinner JS, Rao DC, Bouchard C, Rankinen T. Peroxisome proliferator-activated receptor- δ polymorphisms are associated with physical performance and plasma lipids: the HERITAGE Family Study. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007; 292(5):H2498-505
 45. Hill EW, Gu J, Eivers SS, Fonseca RG, McGivney BA, Govindarajan P, Orr N, Katz LM, MacHugh DE. A sequence polymorphism in MSTN predicts sprinting ability and racing stamina in thoroughbred horses. *PLoS One.* 2010; 5(1):e8.645
 46. Hong F, Pan S, Guo Y, Xu P, Zhai Y. PPARs as Nuclear Receptors for Nutrient and Energy Metabolism. *Molecules.* 2019; 24(14)
 47. Jelkmann W. Erythropoietin after a century of research: younger than ever. *Eur J Haematol.* 2007; 78(3):183–205
 48. Jelkmann W. Regulation of erythropoietin production. *J Physiol* 2011; 589(Pt 6):1251–8
 49. Kaufmann KB, Büning H, Galy A, Schambach A, Grez M. Gene therapy on the move. *EMBO Mol. Med.* 2013; 5(11):1642–61
 50. Kimmelman Jonathan. Recent developments in gene transfer: risk and ethics. *BMJ.* 2005; 330(7482):79–82
 51. Kostek MC, Delmonico MJ, Reichel JB, Roth SM, Douglass L, Ferrell RE, Hurley BF. Muscle strength response to strength training is influenced by insulin-like growth factor 1 genotype in older adults. *J Appl Physiol*(1985). 2005; 98(6):2147–54
 52. Koyasu S, Kobayashi M, Goto Y, Hiraoka M, Harada H. Regulatory mechanisms of hypoxia-inducible factor 1 activity: Two decades of knowledge. *Cancer Sci.* 2018; 109(3):560-571
 53. Lamas Bervejillo M, Ferreira AM. Understanding Peroxisome Proliferator-Activated Receptors: From the Structure to the Regulatory Actions on Metabolism. *Adv Exp Med Biol.* 2019; 1127:39-57
 54. Lamberti N, Alessia Finotti, Jessica Gasparello, Ilaria Lampronti, Christel Zambon, Lucia Carmela Cosenza, Enrica Fabbri, Nicoletta Bianchi, Francesca Dalla Corte, Maurizio Govoni, Roberto Reverberi, Roberto Gambari, Fabio Manfredini. Changes in hemoglobin profile reflect autologous blood transfusion misuse in sports. *Intern Emerg Med.* 2018; 13(4):517-526
 55. Lamichane S, Dahal Lamichane B, Kwon SM. Pivotal Roles of Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (PPARs) and Their Signal Cascade for Cellular and Whole-Body Energy Homeostasis. *Int J Mol Sci.* 2018; 19(4)
 56. Lau CH, Ho JW, Lo PK, Tin C. Targeted Transgene Activation in the Brain Tissue by Systemic Delivery of Engineered AAV1 Expressing CRISPRa. *Mol Ther Nucleic Acids.* 2019; 16:637-649
 57. Lazuras L, Barkoukis V, Tsorbatzoudis H. Toward an integrative model of doping use: an empirical study with adolescent athletes. *J Sport Exerc Psychol.* 2015; 37(1):37-50
 58. Lee S, Barton ER, Sweeney HL, Farrar RP. Viral expression of insulin-like growth factor-I enhances muscle hypertrophy in resistance-trained rats. *J Appl Physiol*(1985). 2004; 96(3):1097–104
 59. Lee SJ, McPherron AC. Regulation of myostatin activity and muscle growth. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001; 98(16):9306–11
 60. Lentz TB, Gray SJ, Samulski RJ. Viral vectors for gene delivery to the central nervous system. *Neurobiol Dis.* 2012; 48(2):179–88
 61. Lindholm ME, Rundqvist H. Skeletal muscle hypoxia-inducible factor-1 and exercise. *Exp Physiol.* 2016; 101(1):28-32
 62. Lippi G, G Guidi. Gene manipulation and improvement of athletic performances: new strategies in blood doping. *Br J Sports Med.* 2004; 38(5):641
 63. Lippi G, Longo UG, Maffulli N. Genetics and sports. *Br Med Bull.* 2010; 93:27–47
 64. Lin CR, Yang LC, Lee TH, Lee CT, Huang HT, Sun WZ, Cheng JT. Electroporation-mediated pain-killer gene therapy for mononeuropathic rats. *Gene Ther.* 2002; 9(18):1247–53
 65. Lluís M. Mir, Michel F. Bureau, Julie Gehl, Ravi Rangara, Didier Rouy, Jean-Michel Caillaud, Pia Delaere, Didier Branellec, Bertrand Schwartz, Daniel Scherman.

- High-efficiency gene transfer into skeletal muscle mediated by electric pulses. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999; 96(8):4262–4267
67. Lodish H, Flygare J, Chou S. From stem cell to erythroblast: regulation of red cell production at multiple levels by multiple hormones. *IUBMB Life*. 2010; 62(7):492–6
68. Lunde Ida G, Merete Ekmark, Zaheer A Rana, Andres Buonanno, Kristian Gundersen. PPAR δ expression is influenced by muscle activity and induces slow muscle properties in adult rat muscles after somatic gene transfer. *J Physiol*. 2007; 582(Pt 3):1277–1287
69. Lundstrom Kenneth. *Viral Vectors in Gene Therapy. Diseases*. 2018; 6(2):42
70. Marchand A, Martin JA, Collot D, Hoang O, Roulland I, Semence F, Sottas PE, Audran M, Varlet-Marie E. Combined administration of microdoses of growth hormone and erythropoietin: Effects on performance and evaluation of GH detection capability using anti-doping methods. *Drug Test Anal*. 2019;
71. McKanna TA, Toriello HV. Gene doping: the hype and the harm. *Pediatr Clin North Am*. 2010; 57(3):719–27
72. Miura S, Tomitsuka E, Kamei Y, Yamazaki T, Kai Y, Tamura M, Kita K, Nishino I, Ezaki O. Overexpression of peroxisome proliferator-activated receptor gamma co-activator-1alpha leads to muscle atrophy with depletion of ATP. *Am J Pathol*. 2006; 169(4):1129–39
73. Mosher DS, Quignon P, Bustamante CD, Sutter NB, Mellersh CS, Parker HG, Ostrander EA. A mutation in the myostatin gene increases muscle mass and enhances racing performance in heterozygote dogs. *PLoS Genet*. 2007; 3(5):e79
74. Moston S, Brendan Hutchinson, Terry Engelberg. *Dying to Win? The Goldman Dilemma in Legend and Fact*. *International Journal of Sport Communication*. 2017; 10(4): 429–443
75. Neuberger EW, Jurkiewicz M, Moser DA, Simon P. Detection of EPO gene doping in blood. *Drug Test Anal*. 2012; 4(11):859–69

Συσχέτιση μεταξύ γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης και αριθμού πασχόντων στεφανιαίων αγγείων

Σ. Μαντζούκης¹, Μ. Γερασίμου²

¹ Ειδικός Καρδιολόγος, MD, MSc, Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων Γ. Χατζηκώστα, Ιωάννινα

² Ειδικευόμενη Ιατρικής Βιοπαθολογίας, MD, MSc, Μικροβιολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων Γ. Χατζηκώστα, Ιωάννινα



Μαντζούκης Σταύρος

Υπεύθυνος αλληλογραφίας

Μαντζούκης Σταύρος

Στρατηγού Μαρκυγιάννη 1, Ιωάννινα, Τ.Κ. 45500

Τηλ. επικοινωνίας: 6987701513

email: stavrosmantzoukis@gmail.com

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η επίπτωση του σακχαρώδη διαβήτη τείνει να αυξηθεί στις μέρες με αποτέλεσμα να αυξάνονται και οι επιπλοκές εξ'αυτού. Η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη χρησιμοποιείται τόσο στην διάγνωση του διαβήτη όσο και στην εκτίμηση του γλυκαιμικού ελέγχου. Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να καταδείξει την πιθανή σχέση μεταξύ των επιπέδων γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης και της σοβαρότητας της στεφανιαίας νόσου τόσο σε ασθενείς με ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη όσο και σε ασθενείς χωρίς ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη.

Μεθοδολογία: Υλικό στην παρούσα μελέτη αποτέλεσαν όλοι ασθενείς οι που εισήχθησαν στην Καρδιολογική Κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων την χρονική περίοδο από 16/11/2018 έως 14/1/2019 είτε λόγω οξέος στεφανιαίου συνδρόμου είτε λόγω συμπτωμάτων σταθερής στεφανιαίας νόσου και υποβλήθηκαν σε στεφανιογραφία που ανέδειξε στεφανιαία νόσο. Σε όλους αυτούς τους ασθενείς μετρήθηκε η τιμή της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης. Ταυτόχρονα καταγράφηκε η ύπαρξη άλλων παραγόντων κινδύνου που αυξάνουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο και μπορούν να αποτελέσουν συγχυτικό παράγοντα στην μελέτη.

Αποτελέσματα: Συνολικά στην μελέτη συμπεριελήφθησαν 93 ασθενείς. Με βάση τα αποτελέσματα της στατιστικής ανάλυσης σε ασθενείς με αυξημένα επίπεδα γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης παρατηρήθηκε μεγαλύτερος αριθμός πασχόντων αγγείων. Η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη δεν αποδείχθηκε να αποτελεί στατιστικά σημαντικό προγνωστικό παράγοντα σοβαρής στεφανιαίας νόσου όταν ως δείκτης σοβαρότητας χρησιμοποιείται το πλήθος των πασχόντων αγγείων. Όμως, το ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη φαίνεται να αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα σοβαρής αγγειογραφικά στεφανιαίας νόσου.

Συμπεράσματα: Τα άτομα με υψηλότερες τιμές γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης είχαν σοβαρότερη στεφανιαία νόσο όπως αυτό εκφράζεται με τον αριθμό των πασχόντων αγγείων. Φυσικά όμως το ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη και οι μακροχρόνιες επιδράσεις αυτού στην στεφανιαία κυκλοφορία φαίνεται

να αποτελούν τον σημαντικότερο ανεξέρτητο παράγοντα σοβαρής στεφανιαίας νόσου. Τα επίπεδα γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης θα μπορούσαν να αποτελέσουν σημαντικό προγνωστικό δείκτη για την σοβαρότητα της στεφανιαίας νόσου ακόμα και σε άτομα με γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη εντός φυσιολογικών ορίων. Ωστόσο αυτό θα πρέπει να επιβεβαιωθεί από μεγαλύτερες κλινικές μελέτες που να συνδυάζουν την γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη πέρα από την αγγειογραφική σοβαρότητα της στεφανιαίας νόσου και με την κλινική έκβαση των ασθενών αυτών.

Λέξεις-κλειδιά: γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, στεφανιαία νόσος, σακχαρώδης διαβήτης, στεφανιογραφία

Association between glycosylated hemoglobin and number of diseased coronary vessels

S. Mantzoukis¹, M. Gerasimou²

¹ Department of Cardiology, General Hospital of Ioannina G. Hatzikosta, Ioannina

² Department of Microbiology, General Hospital of Ioannina G. Hatzikosta, Ioannina

SUMMARY

Introduction: The incidence of diabetes mellitus tends to increase nowadays and thus the complications of it increase. Glycosylated hemoglobin is used in both the diagnosis of diabetes and the assessment of glycemic control. The aim of this study was to demonstrate the possible correlation between glycosylated hemoglobin levels and the severity of coronary heart disease in both patients with a history of diabetes mellitus and in patients with no history of diabetes mellitus.

Methods: In this study all patients who were admitted to the Cardiology Clinic of the General Hospital of Ioannina during the period from 16/11/2018 to 14/1/2019 either due to acute coronary syndrome or due to symptoms of stable coronary artery disease and were subjected to coronary angiography which demonstrated coronary artery disease were included. The value of glycosylated hemoglobin was measured in all these patients. At the same time, other risk factors, which increase cardiovascular risk and may be a confounding factor, were recorded

Results: A total of 93 patients were included in the study. Based on the results of statistical analysis in patients with elevated levels of glycosylated hemoglobin, higher numbers of affected vessels was observed. Glycosylated hemoglobin was not an independent prognostic factor for the severity degree of coronary artery disease when the number of affected vessels was used as severity index. However, the history of diabetes mellitus was found to be an independent prognostic factor for severe coronary angiographic disease.

Conclusion: Individuals with higher glycosylated hemoglobin values had a more severe coronary artery disease, as expressed by the number of affected vessels. However, the history of diabetes mellitus and its long-term effects on coronary arteries appear to be the most important independent risk factor of severe coronary heart disease. Glycosylated hemoglobin levels could be an important prognostic marker for the severity of coronary heart disease even in subjects with glycosylated hemoglobin within normal limits. However, this should be confirmed by larger clinical studies combining glycosylated hemoglobin with the angiographic severity of coronary artery disease, and the clinical outcome of these patients.

Key-words: glycosylated hemoglobin, coronary heart disease, diabetes mellitus, coronography

Εισαγωγή

Ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) αποτελεί έναν από τους κυριότερους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο. Ο δυτικός τρόπος ζωής σχετίζεται με αυξημένη επίπτωση ΣΔ τύπου 2 και κατά συνέπεια η ολοένα αυξανόμενη υιοθέτηση αυτού του τρόπου ζωής αναμένεται να οδηγήσει σε αυξημένη επίπτωση ΣΔ και αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα. Η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c) χρησιμοποιείται τόσο στην διάγνωση του ΣΔ όσο και στην εκτίμηση του γλυκαιμικού ελέγχου για το χρονικό διάστημα 2-3 μήνες προ της δειγματοληψίας. Υψηλότερα επίπεδα HbA1c σε διαβητικούς ασθενείς φαίνεται να σχετίζονται με αυξημένα καρδιαγγειακά συμβάντα ⁽¹⁾. Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να καταδείξει την πιθανή συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων HbA1c και της σοβαρότητας της στεφανιαίας νόσου τόσο σε ασθενείς με ιστορικό ΣΔ όσο και σε ασθενείς χωρίς ιστορικό ΣΔ. Η σοβαρότητα της στεφανιαίας νόσου εκφράστηκε με βάση την κατανομή των βλαβών κατά τον στεφανιογραφικό έλεγχο δηλαδή αν η νόσος έχει επηρεάσει ένα, δύο ή και τα τρία κύρια στεφανιαία αγγεία.

Μέθοδοι

Υλικό στην παρούσα μελέτη αποτέλεσαν όλοι ασθενείς που εισήχθησαν στην Καρδιολογική Κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων την χρονική περίοδο από 16/11/2018 έως 14/1/2019 είτε λόγω οξέος στεφανιαίου συνδρόμου είτε λόγω συμπτωμάτων σταθερής στεφανιαίας νόσου και υποβλήθηκαν σε στεφανιογραφία που ανέδειξε στεφανιαία νόσο. Έτσι λοιπόν, οι ασθενείς μπορεί να είχαν εισαχθεί λόγω ασταθούς στηθάγχης, STEMI, NSTEMI ή σταθερής στηθάγχης. Σε όλους αυτούς τους ασθενείς μετρήθηκε η τιμή της HbA1c (φυσιολογικές τιμές 4.3-6.1%) σε δείγμα αίματος που ελήφθη την επόμενη μέρα του στεφανιογραφικού ελέγχου. Σε όλους τους ασθενείς μετρήθηκε με βάση την στεφανιογραφία το πλήθος των πασχόντων στεφανιαίων αγγείων. Ως στεφανιαία νόσος ορίστηκε η ελάττωση της διαμέτρου μίας τουλάχιστον μείζονος στεφανιαίας αρτηρίας κατά 50% ή περισσότερο. Ταυτόχρονα καταγράφηκε η ύπαρξη άλλων παραγόντων κινδύνου που αυξάνουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο και μπορούν να αποτελέσουν συγχυτικό παράγοντα στην μελέτη και πιο συγκεκριμένα καταγράφηκε η ύπαρξη ιστορικού αρτηριακής υπέρτασης ή διάγνωση υπέρτασης σε αυτή την νοσηλεία, ιστορικού δυσλιπιδαιμίας ή διάγνωση δυσλιπιδαιμίας σε αυτή την νοσηλεία, ιστορικού καπνίσματος την τελευταία πενταετία, ιστορικού σακχαρώδη διαβήτη ή διάγνωση διαβήτη σε αυτή την

νοσηλεία και οικογενειακού ιστορικού πρώιμης στεφανιαίας νόσου.

Συνολικά υπήρξαν 98 καταγραφές από άτομα που εισήχθησαν στην καρδιολογική κλινική στο παραπάνω χρονικό διάστημα με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ή σταθερή στηθάγχη και στα οποία ο στεφανιογραφικός έλεγχος ανέδειξε στεφανιαία νόσο. Ωστόσο η στατιστική ανάλυση αφορά 93 μόνο άτομα καθώς εξαιρέθηκαν 5 καταγραφές για τους παρακάτω λόγους:

- Τρεις ασθενείς γιατί λόγω βλάβης του αναλυτή δεν έγινε επεξεργασία του πρώτου δείγματος HbA1c και δεν ελήφθη δεύτερο δείγμα καθώς οι ασθενείς είχαν ήδη λάβει εξιτήριο.
- Δύο ασθενείς που κατεγράφησαν δύο φορές στο διάστημα της μελέτης καθώς εισήχθησαν δύο φορές με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο στο παραπάνω διάστημα. Στις συγκεκριμένες εισαγωγές οι ασθενείς αυτοί είχαν σταθερή τιμή γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης και όμοια αγγειογραφική εικόνα. Επομένως καταγράφηκε μόνο η πρώτη εισαγωγή τους.
- Αξίζει να αναφερθεί ότι ένας ασθενής απεβίωσε πριν την λήψη δείγματος για μέτρηση HbA1c. Τα στοιχεία αυτού του ασθενή χρησιμοποιήθηκαν στην περιγραφή του δείγματος αλλά όπως είναι φυσικό δεν χρησιμοποιήθηκαν στις συσχετίσεις με τα επίπεδα γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης.
- Κανένας από τους ασθενείς στους οποίους η στεφανιογραφία ανέδειξε στεφανιαία νόσο δεν έπασχε από αιμοσφαιρινοπάθεια, αναιμία ή πρόσφατη μετάγγιση αίματος (γεγονότα που μπορεί να επηρεάζουν τον προσδιορισμό της HbA1c). Επίσης όλοι οι ασθενείς με ιστορικό στεφανιαίας νόσου που υποβλήθηκαν σε στεφανιογραφία το συγκεκριμένο χρονικό διάστημα παρουσίαζαν σημαντικότερου βαθμού στενώσεις σε σχέση με την προϋπάρχουσα νόσο τους.

Η περιγραφή των μετρήσεων που καταγράφηκαν έγινε με χρήση συχνοτήτων και ποσοστών για τις κατηγορικές μεταβλητές ενώ για τις συνεχείς χρησιμοποιήθηκαν μέσες τιμές και τυπικές αποκλίσεις. Για τις συσχετίσεις μεταξύ των κατηγορικών δεδομένων έγινε χρήση του ελέγχου χ^2 και σε περιπτώσεις μη πληρότητας των προϋποθέσεων, του ελέγχου Fisher's exact test. Για την ανίχνευση διαφορών μεταξύ δύο διαφορετικών ομάδων και των συνεχών μετρήσεων χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος Mann Whitney, ενώ στις συσχετίσεις μεταξύ δύο συνεχών μετρήσεων χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος Pearson ^(2,3). Από τα αποτελέσματα των μονοπαραγοντικών αναλύσεων δημι-

ουργήθηκε ένα μοντέλο πολυωνμικής λογιστικής παλινδρόμησης για το πλήθος των νοσούντων αγγείων ^(2,4). Οι ανωτέρω αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση του λογισμικού SPSSv22 και η στατιστική σημαντικότητα ορίστηκε ίση με 0,05 σε όλες τις περιπτώσεις.

Αποτελέσματα

Περιγραφικά στοιχεία

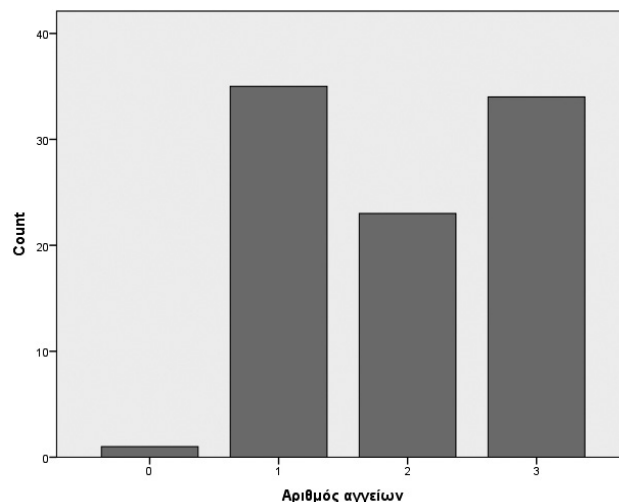
Στη μελέτη που διεξάχθηκε συμμετείχαν συνολικά 93 ασθενείς με μέση ηλικία 68,83 έτη (40 έως 88 έτη) για τους οποίους καταγράφηκε ένα σύνολο από δημογραφικά χαρακτηριστικά. Πιο συγκεκριμένα 79% άνδρες και 21% γυναίκες, 30% ήταν καπνιστές, 17% είχαν οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου, 71% είχαν υπέρταση, 53% είχαν δυσλιπιδαιμία, 34% είχαν ΣΔ ενώ 31% είχε ήδη γνωστή στεφανιαία νόσο. Η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη κυμάνθηκε σε επίπεδα 4,3-11,1 με μέση τιμή 6,358. Κατηγοριοποιώντας τις τιμές αυτές φαίνεται ότι 39 (42,4%) ξεπερνούν το όριο των παθολογικών τιμών ενώ οι υπόλοιπες 53 που ανήκουν στο φυσιολογικό φάσμα κατανέμονται ομοιόμορφα στις τρεις υποκατηγορίες. (Πίνακας 1)

Πίνακας 1: Κατηγοριοποίηση ασθενών με βάση τις τιμές γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης

	Count	Column N %
Κατηγορία HbA1c	<5,5	18, 19,6%
	5,5 - 5,7	17, 18,5%
	5,8 - 6,1	18, 19,6%
	> 6,1	39, 42,4%
Κατηγορία HbA1c	Φυσιολογική	53, 57,6%
	Παθολογική	39, 42,4%

Όσον αφορά την αιτία εισαγωγής στην καρδιολογική κλινική επρόκειτο για 33% NSTEMI, 18% STEMI, 13% ασταθής στηθάγχη και 29% περιστατικά σταθερής στηθάγχης. Σχετικά με το πλήθος των πασχόντων αγγείων σε ανάλογα ποσοστά εκφράζονται οι ασθενείς με 1, 2 και 3 αγγεία. Σημειώνεται και η περίπτωση ενός ασθενούς που αναφέρεται ως 0 αγγεία. Η στεφανιογραφία του συγκεκριμένου ασθενή αποκάλυψε βλάβη μόνο του στελέχους που δεν συμπεριλαμβάνεται στην κατηγοριοποίηση των 1,2,3 αγγείων. (Εικόνα 1) Σε 10 άτομα από το σύνολο των ασθενών υπάρχει και νόσος στελέχους. (10,8%)

Εικόνα 1: Κατηγοριοποίηση των ασθενών της μελέτης με βάση τον αριθμό των πασχόντων αγγείων



Συσχετίσεις πρώτου βαθμού

Σχετικά με τον αριθμό των πασχόντων αγγείων διαφοροποίηση υπάρχει και στις τιμές της HbA1c αλλά και στην ηλικία. Οι ασθενείς με 3 αγγεία αναμένεται να έχουν μεγαλύτερες τιμές HbA1c από τους ασθενείς με 1 ή 2 αγγεία. (Πίνακας 2) Διαφορές εντοπίζονται και κατά την κατηγοριοποίηση της HbA1c σε φυσιολογική ή μη και τον αριθμό των αγγείων όπου παθολογικές τιμές HbA1c, είναι συχνότερες σε ασθενείς με 3 αγγεία. (Πίνακας 3)

Πίνακας 2: Συσχέτιση τιμής γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης με αριθμό πασχόντων αγγείων

Report					
HbA1C					
Αριθμός αγγείων	Mean	Std. Deviation	Median	Range	N
1	5,991	1,2241	5,700	6,8	35
2	6,152	,8174	5,900	2,9	23
3	6,930	1,3678	6,300	5,0	33
Total	6,373	1,2560	6,000	6,8	91

Test Statistics^{a,b}

	HbA1C	Ηλικία
Chi-Square	13,428	10,166
df	2	2
Asymp. Sig.	,001	,006

a. KruskalWallisTest

b. GroupingVariable: Αριθμός αγγείων

Πίνακας 3: Συσχέτιση γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης με αριθμό πασχόντων αγγείων

Crosstab				
Count		Κατηγορία HbA1C		Total
		Φυσιολογική	Παθολογική	
Αριθμός αγγείων	1	27	8	35
	2	13	10	23
	3	12	21	33
Total		52	39	91

Chi-Square Tests						
	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Monte Carlo Sig. (2-sided)		
				Significance	Lower Bound	Upper Bound
Pearson Chi-Square	11,538 ^a	2	,003	,003	,002	,004
Likelihood Ratio	11,907	2	,003	,004	,003	,005
Fisher's Exact Test	11,581			,004	,003	,005
Linear-by-Linear Association	11,411 ^c	1	,001	,001	,000	,001
N of Valid Cases	91					

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 9,86.

c. The standardized statistic is 3,378.

Επίσης οι περισσότεροι ασθενείς με νόσο στελέχους έχουν και νόσο 3 αγγείων. Το p-value από τον έλεγχο Χ² σημειώνεται με κίτρινο στον πίνακα που ακολουθεί. (Πίνακας 4) Ακόμα, σημαντική είναι επίσης η διαφορά ανάλογα με την παρουσία γνωστού ΣΔ. 23 από τους 34 ασθενείς έχουν νόσο 3 αγγείων. (Πίνακας 5)

Πίνακας 4: Συσχέτιση νόσου στελέχους με αριθμό πασχόντων αγγείων

Crosstab				
Count				
		Στέλεχος		Total
		Όχι	Ναι	
Αριθμός αγγείων	1	34	1	35
	2	22	1	23
	3	27	7	34
Total		83	9	92

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Monte Carlo Sig. (2-sided)		
				Significance	Lower Bound	Upper Bound
Pearson Chi-Square	7,170 ^a	2	,028	,029	,025	,032
Likelihood Ratio	7,048	2	,029	,040	,036	,044
Fisher's Exact Test	6,087			,040	,036	,044
Linear-by-Linear Association	6,041 ^c	1	,014	,014	,011	,016
N of Valid Cases	92					

a. 3 cells (30,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2,25.

c. The standardized statistic is 2,458.

Πίνακας 5: Συσχέτιση ιστορικού ΣΔ με τον αριθμό πασχόντων αγγείων

Crosstab				
Count		Γνωστός ΣΔ		Total
		Όχι	Ναι	
Αριθμός αγγείων	1	31	4	35
	2	16	7	23
	3	11	23	34
Total		58	34	92

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Monte Carlo Sig. (2-sided)		
				Significance	Lower Bound	Upper Bound
Pearson Chi-Square	23,955 ^a	2	,000	,000	,000	,000
Likelihood Ratio	25,255	2	,000	,000	,000	,000
Fisher's Exact Test	24,344			,000	,000	,000
Linear-by-Linear Association	23,088 ^c	1	,000	,000	,000	,000
N of Valid Cases	92					

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 8,50.

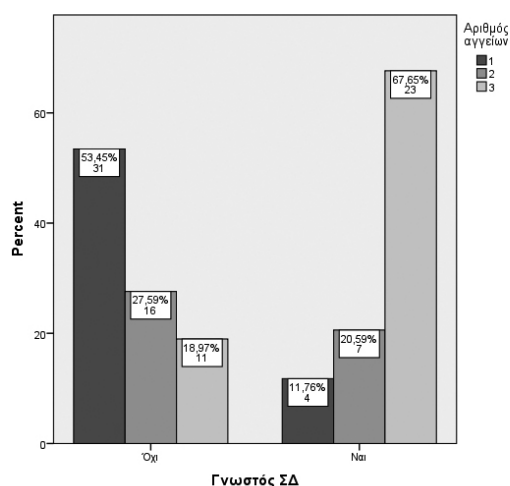
c. The standardized statistic is 4,805.

Ανάλυση παλινδρόμησης

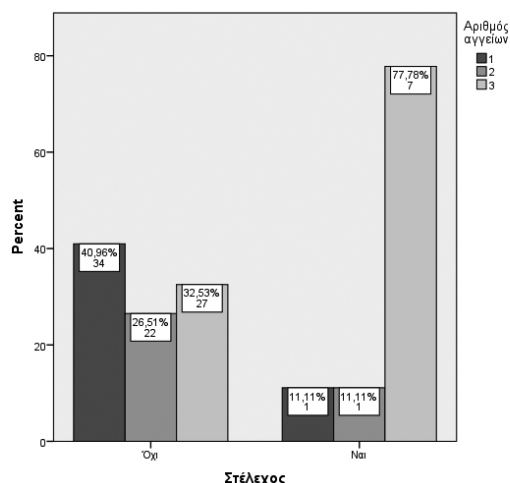
Για τη διερεύνηση των στατιστικά σημαντικών και ανεξάρτητων προγνωστικών παραγόντων που προβλέπουν τον αριθμό των αγγείων χρησιμοποιήθηκε πολυωνυμική λογιστική ανάλυση παλινδρόμησης. Από την ανάλυση φαίνεται ότι οι ασθενείς που έχουν νόσο στελέχους είναι περίπου 14 περίπου φορές πιθανότερο να έχουν νόσο

τριών αγγείων, σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς νόσο στελέχους ($p=0,030$). Το 95% διάστημα εμπιστοσύνης για την εκτίμηση αυτή είναι 1,3 έως 142 φορές περίπου. Η μεγάλη αυτή απόκλιση οφείλεται στο γεγονός ότι μόνο 10 ασθενείς είχαν νόσο στελέχους. Παράλληλα οι ασθενείς που έχουν ΣΔ είναι περίπου 24 φορές πιθανότερο να έχουν νόσο τριών αγγείων, σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς ΣΔ ($p=0,001$). Το 95% διάστημα Εμπιστοσύνης για την εκτίμηση αυτή είναι 3,7 έως 166 φορές περίπου. Και εδώ η μεγάλη αυτή απόκλιση οφείλεται στο σχετικά μικρό πλήθος ασθενών με ΣΔ ανά κατηγορία αριθμού αγγείων. Σημειώνεται ότι οι ασθενείς με νόσο δύο αγγείων δε διαφέρουν σημαντικά με τους ασθενείς που έχουν νόσο ενός αγγείου, αλλά ούτε και από τους ασθενείς που έχουν νόσο τριών αγγείων (Πίνακας 6, Εικόνα 2 και 3)

Εικόνα 2: Κατανομή του αριθμού των αγγείων ανάλογα με την ύπαρξη ή όχι ιστορικού ΣΔ



Εικόνα 3: Κατανομή του αριθμού των αγγείων ανάλογα με την παρουσία ή όχι νόσου στελέχους



Πίνακας 6: Συσχέτιση της ύπαρξης ΣΔ ή νόσου στελέχους με τον αριθμό των πασχόντων αγγείων

Likelihood Ratio Tests

Effect	Model Fitting Criteria	Likelihood Ratio Tests		
	-2 Log Likelihood of Reduced Model	Chi-Square	Df	Sig.
Intercept	155,435 ^a	,000	0	.
HbA1C	156,232	,797	2	,671
Ηλικία	158,042	2,607	2	,272
ΣΤΕΛΕΧΟΣ	162,132	6,697	2	,035
ΓνωστόςΣΔ	169,566	14,131	2	,001

The chi-square statistic is the difference in -2 log-likelihoods between the final model and a reduced model. The reduced model is formed by omitting an effect from the final model. The null hypothesis is that all parameters of that effect are 0.

a. This reduced model is equivalent to the final model because omitting the effect does not increase the degrees of freedom.

Parameter Estimates

						95% Confidence Interval for Exp(B)			
Αριθμός αγγείων ^a	B	Std. Error	Wald	df	Sig.	Exp(B)	LowerBound	UpperBound	
2	Intercept	4,401	4,105	1,149	1	,284			
	HbA1C	-,317	,362	,765	1	,382	,728	,358	1,482
	Ηλικία	-,009	,028	,108	1	,742	,991	,939	1,046
	[ΣΤΕΛΕΧΟΣ=0]	-,847	1,487	,324	1	,569	,429	,023	7,908
	[ΣΤΕΛΕΧΟΣ=1]	0 ^b	.	.	0	.	.	.	.
	[ΓνωστόςΣΔ=0]	1,844	,989	3,475	1	,062	,158	,023	1,100
	[ΓνωστόςΣΔ=1]	0 ^b	.	.	0	.	.	.	.
3	Intercept	2,300	4,081	,317	1	,573			
	HbA1C	-,144	,329	,190	1	,663	,866	,454	1,652
	Ηλικία	,042	,033	1,649	1	,199	1,043	,978	1,113
	[ΣΤΕΛΕΧΟΣ=0]	2,632	1,215	4,696	1	,030	,072	,007	,778
	[ΣΤΕΛΕΧΟΣ=1]	0 ^b	.	.	0	.	.	.	.
	[ΓνωστόςΣΔ=0]	3,186	,960	11,015	1	,001	,041	,006	,271
	[ΓνωστόςΣΔ=1]	0 ^b	.	.	0	.	.	.	.

a. The reference category is: 1.

b. This parameter is set to zero because it is redundant.

Συζήτηση

Στην μελέτη που διεξήχθη έλαβαν μέρος 93 άτομα με την πλειονότητα αυτών να είναι άνδρες και να παρουσιάζουν ταυτόχρονα πολλούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Ως δείκτης της χρόνιας γλυκαιμικής κατάστασης των ασθενών μετρήθηκε η HbA1c αφού λαμβάνει υπόψη

της και τα επεισόδια μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας που σχετίζονται θετικά με τις επιπλοκές του διαβήτη και κυρίως τις καρδιαγγειακές επιπλοκές (5). Όσον αφορά την κατανομή των κλινικών εκδηλώσεων της στεφανιαίας νόσου στον πληθυσμό της μελέτης, αυτή συμπίπτει με δεδομένα της διεθνούς βιβλιογραφίας. Πιο συγκεκριμένα η στεφανιαία νόσος εκδηλώνεται είτε με την μορφή της σταθερούς στηθάγχης είτε με την μορφή των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων. Τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας εμφανίζονται με σειρά φθίνουσας συχνότητας ως NSTEMI, STEMI και λιγότερο ως ασταθής στηθάγχη (όπως συμβαίνει και την παρούσα μελέτη)⁽⁶⁾.

Σημαντική επίσης είναι η συσχέτιση της βαρύτητας της στεφανιαίας νόσου εκφρασμένη ως πλήθος πασχόντων αγγείων καθώς άτομα με αυξημένη τιμή γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης παρουσιάζουν συνήθως πολυαγγειακή νόσο. Η ίδια συσχέτιση φαίνεται με βάση τον πληθυσμό της παρούσας μελέτης να αφορά το ιστορικό ΣΔ και την παρουσία νόσου στελέχους με τον αριθμό των πασχόντων αγγείων. Δηλαδή άτομα με γνωστό ΣΔ ή νόσο στελέχους παρουσιάζονται συχνότερα ως στεφανιαία νόσος τριών αγγείων. Φαίνεται λοιπόν ότι θα πρέπει να διερευνηθεί ο ρόλος μιας ενωρίτερης παρέμβασης όσον αφορά τον γλυκαιμικό έλεγχο (ακόμα και σε ασθενείς με φυσιολογικά επίπεδα HbA1c) με στόχο την μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Τα παραπάνω ισχύουν όχι μόνο σε άτομα με παθολογική HbA1c αλλά και σε άτομα με HbA1c εντός φυσιολογικών ορίων. Ακόμα και σε αυτές τις περιπτώσεις, άτομα με χρόνια υπεργλυκαιμία και τιμές HbA1c στα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα, έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης αγγειογραφικά σοβαρής στεφανιαίας νόσου πιθανά μέσω των ίδιων μηχανισμών που δρουν και σε άτομα με διαβήτη όπως η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και το οξειδωτικό stress⁽⁷⁾.

Ο ρόλος της HbA1c ως ανεξάρτητου παράγοντα κινδύνου δεν αποδεικνύεται έχοντας ως δείκτης βαρύτητας της στεφανιαίας νόσου τον αριθμό των πασχόντων αγγείων. Φαίνεται ότι και άλλοι παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου αλληλεπιδρούν με τον ΣΔ στην εκδήλωση στεφανιαίας νόσου. Αυτό δεν συμβαδίζει με μελέτες που αναφέρουν ότι η τιμή της HbA1c αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα που καθορίζει την αγγειογραφική βαρύτητα της στεφανιαίας νόσου ακόμα και σε μη διαβητικούς ανεξάρτητα με το είδος της κλινικής εκδήλωσης για την οποία υποβλήθηκαν σε στεφανιογραφικό έλεγχο. ^(5, 7-11) Αξίζει να σημειωθεί ότι υπάρχουν μελέτες (λιγότερες βέβαια σε αριθμό) που φανερώνουν ότι η HbA1c δεν απο-

τελεί ανεξάρτητο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου σε μη διαβητικούς ασθενείς ⁽¹²⁾ ή φανερώνουν ότι συνήθως οι ασθενείς με σοβαρές αγγειογραφικές βλάβες έχουν υψηλότερες τιμές HbA1c αλλά χωρίς αυτή να αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου ⁽¹³⁾.

Στην παρούσα εργασία το ιστορικό ΣΔ και η νόσος στελέχους φαίνεται να αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για την βαρύτητα της στεφανιαίας νόσου όπως αυτή εκφράζεται με τον αριθμό των πασχόντων στεφανιαίων αγγείων. Το συγκεκριμένο εύρημα θα μπορούσε να δικαιολογήσει την μη εύρεση στατιστικά σημαντικής συσχέτισης μεταξύ HbA1c και αγγειογραφικής βαρύτητας στεφανιαίας νόσου καθώς πολλοί ασθενείς με γνωστό σακχαρώδη διαβήτη (που αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου όπως προαναφέρθηκε) μέσω υγιεινοδιαietητικών και φαρμακευτικών παρεμβάσεων επιτυγχάνουν ακόμα και φυσιολογική τιμή γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης χωρίς αυτό να αναιρεί τις παθοφυσιολογικές επιδράσεις (οξειδωτικό stress – φλεγμονή – αθηροσκληρωτικές αλλοιώσεις) της ύπαρξης διαβήτη για πολλά έτη συνήθως πριν την επίτευξη γλυκαιμικού ελέγχου. Δεν πρέπει να λησμονείται άλλωστε το γεγονός ότι η HbA1c εκφράζει την γλυκαιμική κατάσταση του ασθενή το τελευταίο τρίμηνο και όχι σε μεγαλύτερο βάθος χρόνου. Σημαντικός περιορισμός της μελέτης είναι ότι χρησιμοποιήθηκε μία μεμονωμένη μέτρηση HbA1c και κατά συνέπεια δεν μπορούν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα για την επίδραση της HbA1c στα στεφανιαία αγγεία σε βάθος χρόνου. Αυτός είναι ίσως και ένας από τους λόγους που στην παρούσα μελέτη η HbA1c δεν αποδείχθηκε στατιστικά να αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα σοβαρής αγγειογραφικά στεφανιαίας νόσου.

Άλλος ένας περιορισμός της μελέτης είναι η αδυναμία της στεφανιογραφίας ως απεικονιστική εξέταση να δώσει ακριβείς πληροφορίες για την σύσταση των αθηρωματικών πλακών και άρα για την πιθανότητα μια ασήμαντη αγγειογραφικά βλάβη να οδηγήσει στο μέλλον σε κάποιο κλινικά σημαντικό συμβάν. Για την αποφυγή αυτού του περιορισμού της μελέτης, θα μπορούσε σε μελλοντικές μελέτες, επικουρικά της στεφανιογραφίας να χρησιμοποιηθεί και το ενδαγγειακό υπερηχογράφημα των στεφανιαίων αρτηριών που δίνει σημαντικές πληροφορίες για το τοίχωμα των αρτηριών και την σύσταση των αθηρωματικών πλακών.

Συμπερασματικά, τα άτομα με υψηλότερες τιμές HbA1c είχαν σοβαρότερη στεφανιαία νόσο όπως αυτό εκφράζεται από τον αριθμό των πασχόντων αγγείων. Η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη εκφράζοντας την χρόνια γλυκαιμική κατάσταση των ασθενών φαίνεται ότι

στο μέλλον μπορεί να αποτελέσει ένα χρήσιμο εργαλείο στην διάκριση ασθενών υψηλού κινδύνου που μπορεί να επωφεληθούν από την ενωρίτερη παρέμβαση με στόχο την μείωση του κινδύνου καρδιαγγειακών συμβάντων. Ωστόσο αυτή την στιγμή παραμένει αμφίβολο αν θα πρέπει να εφαρμοστούν θεραπευτικά μέσα σε άτομα με επίπεδα HbA1c εντός φυσιολογικών ορίων. Μεγαλύτερες μελέτες θα πρέπει να πραγματοποιηθούν για αυτό θέμα και σίγουρα εκτενής διεπιστημονική συζήτηση θα πρέπει να πραγματοποιηθεί προκειμένου η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη να χρησιμεύσει σαν προγνωστικός δείκτης στεφανιαίας νόσου και σαν δείκτης πρώιμης παρέμβασης ακόμα και σε μη διαβητικούς ασθενείς. Επίσης χρειάζεται να πραγματοποιηθούν μελέτες που να ερευνούν την ενδεχόμενη συσχέτιση των επιπέδων γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης ιδίως σε μη διαβητικούς ασθενείς, με την κλινική έκβαση, νοσηρότητα και θνητότητα. Τα υπάρχοντα δεδομένα σε διαβητικούς ασθενείς έχουν ήδη αποδείξει την συσχέτιση της HbA1c με την κλινική έκβαση και νοσηρότητα ^(14, 15). Δεν πρέπει άλλωστε να λησμονείται το γεγονός ότι άτομα με βλάβες στο στεφανιαίο δίκτυο που προκαλούν στένωση > 50% μπορεί να μην παρουσιάσουν ποτέ κάποιο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ενώ άτομα με βλάβες < 50% μπορεί να παρουσιάσουν οξύ στεφανιαίο σύνδρομο που μπορεί να οδηγήσει ακόμα και στον θάνατο. Αλλωστε η στεφανιογραφία αποκαλύπτει μόνο τον αυλό του αγγείου και δεν δίνει πληροφορίες για το αρτηριακό τοίχωμα και την κατάσταση των αθηρωματικών πλακών (σταθερή ή ασταθής πλάκα). Οπότε πέρα από την συσχέτιση των επιπέδων γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης με την αγγειογραφική βαρύτητα είναι αναγκαία και η διερεύνηση της συσχέτισης της με την κλινική έκβαση.

Βιβλιογραφία

- Farhan S, Jarai R, Tentzeris I, Kautzky-Willer A, Samaha E, Smetana P et al. Comparison of HbA1c and oral glucose tolerance test for diagnosis of diabetes in patients with coronary artery disease. *Clinical Research in Cardiology*, 2012; 101(8):625–630.
- Agresti A. *Categorical data analysis*. Wiley-Interscience. 2013.
- Draper R & Smith H. *Applied regression analysis*. Wiley. 1998.
- Van Belle G & Fisher L. *Biostatistics : a methodology for the health sciences*. John Wiley & Sons. 2004.
- Ikeda N, Iijima R, Hara H, Moroi M, Nakamura M, & Sugi K. Glycated hemoglobin is associated with the complexity of coronary artery disease, even in non-diabetic adults. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 2012; 19(12):1066–1072.
- Roffi M, Patrono C, Collet P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal*, 2016; 37(3):267–315.
- Garg N, Moorthy N, Kapoor A, Tewari S, Kumar S, Sinha A et al. Hemoglobin A1c in Nondiabetic Patients: An Independent Predictor of Coronary Artery Disease and Its Severity. *Mayo Clinic Proceedings*, 2014; 89(7):908–916.
- Arbel Y, Zlotnik M, Halkin A, Havakuk O, Berliner S, Herz I et al. Admission glucose, fasting glucose, HbA1c levels and the SYNTAX score in non-diabetic patients undergoing coronary angiography. *Clinical Research in Cardiology*, 2014; 103(3): 223–227.
- Ayhan S, Tosun M, Ozturk S, Alcelik A, Ozlu F, Erdem A et al. Glycated haemoglobin is correlated with the severity of coronary artery disease independently of traditional risk factors in young patients. *Endokrynologia Polska*, 2012; 63(5): 367–371.
- Cai A, Li G, Chen J, Li X, Wei X, Li L et al. Glycated hemoglobin level is significantly associated with the severity of coronary artery disease in non-diabetic adults. *Lipids in Health and Disease*, 2014; 13(1): 181.
- Farrag A, Ammar W, Hady A, Samhoun E. Haemoglobin A1c as a marker predicting extent and severity of coronary artery disease in non-diabetic patients. *Acta Cardiologica*, 2017; 71(5): 581–585.
- Salim A, Tai S, Tan Y, Welsh H, Liew R, Naidoo N et al. C-reactive protein and serum creatinine, but not haemoglobin A1c, are independent predictors of coronary heart disease risk in non-diabetic Chinese. *European Journal of Preventive Cardiology*, 2016; 23(12): 1339–1349.
- Verdoia M, Schaffer A, Cassetti E, Barbieri L, Di Ruocco V, Perrone-Filardi P et al. Atherosclerosis Study Group (NAS). Glycosylated Hemoglobin and Coronary Artery Disease in Patients Without Diabetes Mellitus. *American Journal of Preventive Medicine*, 2014; 47(1): 9–16.
- Stolar M. Glycemic Control and Complications in Type 2 Diabetes Mellitus. *The American Journal of Medicine*, 2010; 123(3): S3–S11.
- Zhao W, Katzmarzyk T, Horswell R, Wang Y, Johnson J, Hu G. HbA1c and Coronary Heart Disease Risk Among Diabetic Patients. *Diabetes Care*, 2014; 37(2): 428–435.

Διαγνωστικά σφάλματα στην αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της HbA1c

Γ. Καϊάφα¹, Σ. Βενέτη¹, Γ. Πολυχρονόπουλος¹,
Η. Κανέλλος¹, Χ.Γ. Σαββόπουλος¹, Τ. Διδάγγελος¹

¹ Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ.,
Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη



Σταυρούλα Βενέτη

Υπεύθυνος συγγραφέας

Σταυρούλα Βενέτη

Ειδικεύομενη Παθολογίας

Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ.

Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ Θεσσαλονίκης

Τηλ. επικοινωνίας: 2314315098

email: stavroulav2@hotmail.com

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σύμφωνα με την Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία ένα από τα κριτήρια διάγνωσης του Σακχαρώδη Διαβήτη (ΣΔ) είναι η τιμή της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1C) $\geq 6,5\%$. Η HbA1C είναι χρήσιμη στη διάγνωση, πρόληψη και παρακολούθηση του ΣΔ, αντικατοπτρίζοντας την επίδραση του τρόπου ζωής και της φαρμακευτικής αγωγής στο γλυκαιμικό έλεγχο τους τελευταίους τρεις μήνες. Η μέτρηση της HbA1C είναι δυνατό όμως να περιλαμβάνει και διαγνωστικά σφάλματα. Πολλές οι καταστάσεις στις οποίες μπορεί να παρατηρηθεί ψευδής αύξηση ή ψευδής μείωση της HbA1C όπως: σιδηροπενική αναιμία, αιμολυτική αναιμία, αιμοσφαιρινοπάθειες, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, κύηση, χρήση φαρμάκων κ.α. Επί αμφιβολίας για την αξιοπιστία των τιμών της HbA1C υπάρχουν και άλλες μέθοδοι γλυκαιμικού ελέγχου, όπως η φρουκτοζαμίνη, η γλυκοζυλιωμένη αλβουμίνη και η συνεχής καταγραφή γλυκόζης (CGM).

Λέξεις-κλειδιά: Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ), γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1C), γλυκοζυλιωμένη αλβουμίνη, φρουκτοζαμίνη, συνεχής καταγραφή γλυκόζης (CGM)

Pitfalls in Glycated Haemoglobin (HbA1c) measurement

G. Kaiafa¹, S. Veneti¹, G. Polychronopoulos¹, I. Kanellos¹, Ch. Savopoulos¹, T. Didangelos¹

¹ 1st Medical Dept of Internal Medicine, Aristotle University of Thessaloniki, AHEPA Hospital

SUMMARY

According to American Diabetes Association (ADA), one of the diagnostic criteria for Diabetes Mellitus (DM) is glycated haemoglobin (HbA1c) levels $\geq 6,5\%$. HbA1c is useful in diagnosis, prevention and surveillance of DM, reflecting the effect of lifestyle and medication on glycaemic control over the past three months. However, measuring HbA1C may also include diagnostic pitfalls. Many conditions in which a false increase or false decrease in HbA1C levels may be observed such as: iron deficiency anemia, haemolytic anemia, haemoglobin diseases, chronic renal failure, pregnancy, medication use, etc. Other methods of assessing glycemic control, such as fructozamine, glycosylated albumin and continuous glucose monitoring (CGM) can be used when HbA1C measurement could be precarious.

Key-words: Diabetes Mellitus (DM), glycated Haemoglobin (HbA1C), glycosylated albumin, fructozamine, continuous glucose monitoring (CGM)

Η διάγνωση του Σακχαρώδη Διαβήτη (ΣΔ) τίθεται όταν: γλυκόζη νηστείας $> 126 \text{ mg/dl}$ ή τιμή γλυκόζης πλάσματος $\geq 200 \text{ mg/dl}$ δύο ώρες μετά από λήψη γλυκόζης 75gr κατά τη διάρκεια δοκιμασίας ανοχής στη γλυκόζη (OGTT) ή επίπεδα γλυκόζης τυχαίου δείγματος αίματος $> 200 \text{ mg/dl}$ σε συνδυασμό με συμπτώματα υπεργλυκαιμίας (πολυουρία, πολυδιψία, απώλεια βάρους) ή τιμή γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) $\geq 6,5\%$ ¹, όταν η μέτρησή της διενεργείται με πιστοποιημένες διεθνείς μεθόδους και δεν συνυπάρχουν καταστάσεις που δύναται να οδηγήσουν σε εσφαλμένα αποτελέσματα². Όπως είναι γνωστό η γλυκοζυλίωση της αιμοσφαιρίνης (Hb) πραγματοποιείται με την είσοδο της γλυκόζης στο ερυθροκύτταρο μέσω ενός μεταφορέα, και τη σύνδεσή της στη συνέχεια με το αμινοξύ βαλίνη που βρίσκεται στο τελικό άκρο της β-αλυσίδας της Hb. Με αυτό τον τρόπο σχηματίζεται αρχικά μία βάση και στη συνέχεια μία σταθερή ουσία η οποία αποτελεί την HbA1c³.

Ανατρέχοντας στη βιβλιογραφία, το 1958 για πρώτη φορά, η HbA1c αναγνωρίστηκε ως συστατικό της ανθρώπινης Hb από τον Allen, ενώ δέκα χρόνια αργότερα ο Rahbar κατέδειξε πρώτος την παρουσία μιας «μη φυσιολογικής» Hb σε διαβητικούς. Το 1970 έγινε η πρώτη εφαρμογή της HbA1c και ακολούθησε η εμφάνιση της πρώτης εμπορικά διαθέσιμης μεθόδου μέτρησής της. Το 1993 αποδείχτηκε η σημασία της HbA1c στην πρόγνωση των σχετιζόμενων με τον ΣΔ επιπλοκών και το 2010 καθιερώνεται από την Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία (ADA) η HbA1C $> 6,5\%$ ως διαγνωστικό κριτήριο του ΣΔ⁴.

Η HbA1c είναι χρήσιμη στη διάγνωση, πρόληψη και πα-

ρακολούθηση του ΣΔ, αντικατοπτρίζοντας την επίδραση του τρόπου ζωής και της φαρμακευτικής αγωγής στον γλυκαιμικό έλεγχο τους τελευταίους 3 μήνες και επομένως και τις πιθανές αλλαγές που χρειάζονται όσον αφορά τη φαρμακευτική αγωγή για την αντιμετώπιση των διαβητικών και επιπλέον αναγνωρίζοντας άτομα με προδιαβήτη (HbA1c = 5,7-6,4%) που διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εξέλιξης σε ΣΔ⁵. Η εντατική γλυκαιμική ρύθμιση και μείωση της HbA1c συνεπάγεται μείωση των κινδύνων εμφάνισης διαβητικών επιπλοκών: σε τιμές HbA1c $< 7\%$ παρατηρείται μείωση κατά 76% της εμφάνισης αμφιβληστροειδοπάθειας, κατά 54% της διαβητικής νεφροπάθειας, 60% της περιφερικής νευροπάθειας και 35% του καρδιαγγειακού κινδύνου⁶.

Η μέτρηση της HbA1c γίνεται με δύο τρόπους: διαχωρισμό της HbA1c από τα άλλα κλάσματα της Hb με χρωματογραφία και ηλεκτροφόρηση, είτε με στόχευση της HbA1c ως αντιγόνο με ανοσοχημεία. Ουσιαστικά λοιπόν υπάρχουν τέσσερις μέθοδοι μέτρησης: (i) υψηλής απόδοσης υγρή χρωματογραφία με ανταλλαγή ιόντων, (ii) υγρή χρωματογραφία η οποία έχει συγγένεια με το βορικό οξύ, (iii) ανοσομέθοδοι και (iv) ενζυματικές μέθοδοι. Η χρωματογραφία συγγένειας μετρά τη συνολική HbA1c και επηρεάζεται λιγότερο από την παρουσία παραλλαγών της Hb, όμως δεν διαχωρίζει τα είδη της HbA1c και υπερεκτιμά τις τιμές της, ενώ οι ανοσομέθοδοι επηρεάζονται από υψηλές τιμές HbF, η οποία φέροντας στο τελικό άκρο της β-αλυσίδας γλυκίνη αντί για βαλίνη, ακετυλιώνεται και συντελεί σε υποεκτίμηση των τιμών της HbA1C κατά 20%⁷. Για τους λόγους αυτούς θεωρήθηκε αναγκαίο οι μέθοδοι μέτρησης της HbA1c να "στα-

νταριστούν". Το 1996 καθιερώθηκε το σύστημα NGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program) το οποίο μετρά τη HbA1c σε εκατοστιαία αναλογία, το 2001 το IFCC (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) το οποίο μετρά την HbA1c σε mmol HbA1c/ mmol Hb και τέλος η eAG (estimated Average Glucose), η οποία δεν χρησιμοποιείται ιδιαίτερα. Οι μετρήσεις αναφοράς του IFCC – λόγω μεγαλύτερης ειδικότητας – είναι 1,5-2% μονάδες κάτω από τις τιμές του NGSP, πλέον χρονοβόρες και δεν χρησιμοποιούνται στην καθημερινή πρακτική³. Είναι παραδεκτό ότι κάθε μεταβολή της τιμής της HbA1c τουλάχιστον κατά 0,5%, σε εργαστήριο πιστοποιημένο κατά NGSP, θεωρείται στατιστικά και κλινικά σημαντική, ενώ κάθε μεταβολή κατά 1% της HbA1c σχετίζεται με ~ 30mg/dl μεταβολή των επιπέδων γλυκόζης πλάσματος³.

Σε σύγκριση με τις άλλες μεθόδους διάγνωσης του ΣΔ η μέτρηση της HbA1c έχει υψηλότερο κόστος, δεν απαιτεί νηστεία πριν τη μέτρηση, δεν επηρεάζεται από καταστάσεις έντονου στρες ή από την οξεία φάση της ασθένειας και σε περίπτωση κατά την οποία η μέτρηση του δείγματος δε γίνεται άμεσα, για να μην αλλοιωθεί το αποτέλεσμα μπορεί είτε να διατηρηθεί στους 2-8 °C για 4 εβδομάδες ή σε θερμοκρασία δωματίου για 2 εβδομάδες⁸.

Όσον αφορά την καθιέρωση της καλύτερης διαγνωστικής δοκιμασίας, τα δεδομένα στη βιβλιογραφία παραμένουν αντικρουόμενα. Η HbA1c αναγνωρίστηκε από κάποιες μελέτες ως ισοδύναμο καλή ή συχνά και καλύτερη ως μέθοδος διαλογής (screening test) συγκριτικά με τη γλυκόζη πλάσματος νηστείας (FPG) και εξίσου καλή με τη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης (OGTT), όμως υπήρξαν και μελέτες με αντίθετα αποτελέσματα⁹. Η εκτιμώμενη γλυκαιμική ρύθμιση με τη HbA1c μόνο ίσως δεν είναι απόλυτα ακριβής σε ορισμένους διαβητικούς ασθενείς και δεν επηρεάζει ορθά τη λήψη αποφάσεων για τη θεραπεία τους¹⁰. Σε κάθε περίπτωση η εφαρμογή και των τριών μεθόδων συντελεί στην καλύτερη αναγνώριση ατόμων που είναι πιθανό να εμφανίσουν ΣΔ.

Η μέτρηση ωστόσο της HbA1c είναι δυνατόν να περιλαμβάνει διαγνωστικά σφάλματα. Κατ'αρχήν οι τιμές της HbA1c παρουσιάζουν διακύμανση ακόμα και σε μη διαβητικά άτομα (σε υγιείς μόνο το 50% των διακυμάνσεων της HbA1c επηρεάζεται από τα επίπεδα της γλυκόζης)¹¹. Ειδικότερα η τιμή της HbA1c δύναται να επηρεαστεί από τη μεταβολή της ποσότητας της γλυκόζης η οποία διαπερνά την ερυθροκυτταρική μεμβράνη, από αλλαγή του ρυθμού γλυκοζυλίωσης ή από μεταβολή του χρόνου ζωής των ερυθροκυττάρων. Οποιαδήποτε κατάσταση επιμηκύνει ή

βραχύνει το χρόνο ζωής των ερυθροκυττάρων ή σχετίζεται με μειωμένο ή αυξημένο ρυθμό αναγέννησης αυτών εκθέτει τα ερυθροκύτταρα για μεγαλύτερο ή μικρότερο χρονικό διάστημα στην επίδραση της γλυκόζης με αποτέλεσμα αυξημένη ή μειωμένη αντίστοιχα τιμή HbA1c⁵. Επιπρόσθετα υπάρχει μεγάλη ετερογένεια στο εύρος ζωής των ερυθροκυττάρων σε αιματολογικώς υγιή άτομα. Τα γερασμένα ερυθρά αιμοσφαίρια έχουν ήδη γλυκοζυλιωθεί σε μεγαλύτερο βαθμό από τα νεαρότερα, ενώ τα νεαρότερα είναι πολυπληθέστερα και ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής τους είναι περίπου 30 ημέρες. Το 50% του αποτελέσματος μιας δεδομένης μέτρησης HbA1c οφείλεται στη συμβολή της γλυκοζυλίωσης των ερυθροκυττάρων των τελευταίων 30 ημερών, ενώ η γλυκοζυλίωση των ερυθρών αιμοσφαιρίων ηλικίας 90 εως 120 ημερών αντικατοπτρίζει το 10% της τιμής της HbA1c¹². Άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν την HbA1c στους υγιείς είναι η ηλικία καθώς διαπιστώνεται 0,1% αύξηση της HbA1c για κάθε 10ετία, η φυλή (έχει παρατηρηθεί 0,1-0,4% μείωση της HbA1c στους Καυκάσιους συγκριτικά με τους Ισπανούς, έγχρωμους και Ασιάτες για τα ίδια επίπεδα γλυκόζης) και η κύηση, όπου παρατηρείται μειωμένος χρόνος ζωής ερυθρών από 120 σε 90 ημέρες, με χαμηλές τιμές HbA1c στο δεύτερο τρίμηνο, plateau στις 20-24 εβδομάδες και αύξηση τιμών στο τρίτο τρίμηνο^{13,14}.

Η μη καλή γλυκαιμική ρύθμιση μειώνει το χρόνο ζωής των ερυθροκυττάρων καθώς μεταβάλλεται η διαπερατότητα της ερυθροκυτταρικής μεμβράνης, παραμορφώνεται το σχήμα των ερυθρών αιμοσφαιρίων και αυξάνεται η ποσότητα της σορβιτόλης μέσα στα ερυθρά αιμοσφαίρια η οποία επηρεάζει τη δραστικότητα της Na-K ATPάσης με αποτέλεσμα την ωσμωτική αστάθεια και το θάνατο των ερυθροκυττάρων. Εκτός αυτού τα ερυθρά αιμοσφαίρια των διαβητικών έχουν μεγαλύτερη περιεκτικότητα σε φωσφατιδυλο-σερίνη στην ερυθροκυτταρική μεμβράνη και αυτό συμβάλλει στην καλύτερη αναγνώριση και καταστροφή τους από το Δικτυοενδοθηλιακό σύστημα¹⁵.

Πολλοί παράγοντες μπορεί να οδηγήσουν σε ψευδώς χαμηλές ή ψευδώς υψηλές τιμές HbA1C.

Ψευδής αύξηση:

1. Σιδηροπενική αναιμία, αναιμία από έλλειψη B12 ή φυλλικού οξέος (λόγω μειωμένου ρυθμού πολλαπλασιασμού ερυθροκυττάρων)
2. Λειτουργική ασπληνία (αυξάνει το χρόνο ζωής των ερυθρών)
3. Ουραιμία (λόγω της καρβαμυλαιμοσφαιρίνης)
4. Υπερτριγλυκεριδαιμία (Τριγλυκερίδια > 1750 mg/dl)

5. Υπερχολερυθριναιμία (χολερυθρίνη > 20 mg/dl)
6. Χρήση αλκοόλ (δημιουργίας συμπλόκου της με την ακεταλδεϋδη)
7. Χρόνια χρήση σαλικυλικών και οπιοειδών
8. Μολυβδίαση¹⁶.

Ψευδής μείωση:

1. Αναιμία οφειλόμενη σε απώλεια αίματος καθώς και αιμολυτική αναιμία
2. Σπληνομεγαλία
3. Κύηση
4. Χρήση βιτ. Ε
5. Χρήση ριμπαβιρίνης, ιντερφερόνης Α, κεφαλοσπορινών, λεβοφλοξασίνης, πενικιλλινών, αντιφλεγμονωδών και κουϊνίνης (πιθανόν να προκαλέσουν αιμολυτική αναιμία)¹⁷
6. Χρήση βιτ. C¹⁸.

Επιπλέον η HbA1c δεν είναι αξιόπιστη σε ασθενείς που πάσχουν από ομόζυγη αιμοσφαιρινοπάθεια ενώ στις ετερόζυγες μορφές υπάρχει αξιοπιστία ανάλογα με τη μέθοδο μέτρησης. Επιβάλλεται να υποπτευθούμε αιμοσφαιρινοπάθεια όταν υπάρχει ασυμφωνία μεταξύ της τιμής της HbA1c και των καθημερινών μετρήσεων γλυκόζης του ασθενούς, όταν η HbA1c >15% , όταν υπάρχει σημαντική διαφορά της HbA1c συγκριτικά με προηγούμενες τιμές και όταν έχουμε αναιμία με μη φυσιολογικούς ερυθροκυτταρικούς δείκτες στη γενική αίματος. Σε κληρονομική παραμονή HbF είτε σε ομόζυγο είτε σε ετερόζυγο μορφή παρατηρούνται ψευδώς χαμηλότερες τιμές HbA1c¹⁹.

Ιδιαίτερη κατηγορία αποτελούν οι νεφροπαθείς τελικού σταδίου, οι οποίοι έχουν ψευδώς χαμηλές τιμές HbA1c λόγω μειωμένου πολλαπλασιασμού και διαφοροποίησης των πρόδρομων κυττάρων της ερυθράς σειράς και μη αποδοτικής απάντησης στην ενδογενή ερυθροποιητίνη (αναιμία χρόνιας νόσου), ενώ επιδρούν και άλλοι παράγοντες όπως η χρήση ενέσεων ερυθροποιητίνης και η ουραιμία. Στους ασθενείς αυτούς ο γλυκαιμικός έλεγχος πρέπει να γίνεται με άλλο τρόπο πέραν της HbA1c, όπως η μέτρηση της φρουκτοζαμίνης και της γλυκοζυλιωμένης αλβουμίνης (εκτιμούν τη γλυκαιμία των τριών τελευταίων εβδομάδων διότι ο χρόνος ημίσειας ζωής της αλβουμίνης είναι 14-20 ημέρες)²⁰. Σε διαβητικούς αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς η μέτρηση της γλυκοζυλιωμένης αλβουμίνης είναι πιο αξιόπιστη από τη μέτρηση HbA1c και μάλιστα οι

τιμές γλυκοζυλιωμένης αλβουμίνης 15.6 -18.2 % θεωρείται ότι σχετίζονται με μικρότερη ετήσια θνητότητα²¹. Επιπλέον είναι γνωστό ότι σε αυτή την ομάδα των ασθενών η μέτρηση της γλυκοζυλιωμένης αλβουμίνης παρουσιάζει πολύ χαμηλότερο ποσοστό του burnt-out φαινομένου που παρατηρείται στον ΣΔ²². Σφάλματα στις μετρήσεις της φρουκτοζαμίνης και της γλυκοζυλιωμένης αλβουμίνης είναι δυνατόν να δημιουργηθούν σε καταστάσεις υποπρωτεϊναιμίας, όπως στην κίρρωση και στο νεφρωσικό σύνδρομο, αλλά και σε υπερλιπιδαιμία.

Άλλη μέθοδος εκτίμησης της γλυκαιμίας των τελευταίων 48 ωρών έως δύο εβδομάδων είναι η μέτρηση της 1,5 ανδρογλυκυτόλης (1,5-AG), η οποία ουσιαστικά αποτελεί την μεταγευματική γλυκαιμία, όμως αντενδείκνυται σε νεφρική, ηπατική ανεπάρκεια και κύηση.

Τέλος, η συνεχής καταγραφή της γλυκόζης (CGM), η οποία αντικατοπτρίζει τη γλυκόζη του διάμεσου χώρου και αντανakλά τα γλυκαιμικά επίπεδα των τριών έως επτά τελευταίων ημερών είναι ένας επιπλέον τρόπος μέτρησης της γλυκόζης, ειδικότερα για την αντιμετώπιση διαβητικών υψηλού κινδύνου, όπως οι διαβητικοί με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, στους οποίους η γλυκόζη νηστείας και η δοκιμασία ανοχής γλυκόζης μόνο τέσσερις ημέρες μετά το οξύ επεισόδιο μπορεί να δώσουν ασφαλείς πληροφορίες, καθότι στο διάστημα αυτό υπάρχει έντονη ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και αντίσταση στην ινσουλίνη^{23,24}.

Εν κατακλείδι, από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας η HbA1c παραμένει αναμφισβήτητα πολύ σημαντική μέθοδος για την εκτίμηση της γλυκαιμικής ρύθμισης στους διαβητικούς (μακροπρόθεσμος γλυκαιμικός έλεγχος και κίνδυνος ανάπτυξης επιπλοκών), ενώ οι άλλες μέθοδοι (φρουκτοζαμίνη, γλυκοζυλιωμένη αλβουμίνη, 1,5-AG και CGM) χρησιμοποιούνται για να συμπληρώσουν τα δεδομένα, που προκύπτουν από τις μετρήσεις της HbA1C και σε καταστάσεις, όπου τα αποτελέσματα της HbA1c θεωρούνται επισφαλή.

Αξίζει όμως να τονισθεί ότι ενώ για αρκετές δεκαετίες η εντατική γλυκαιμική ρύθμιση ήταν ο κυρίαρχος στόχος της αντιμετώπισης των διαβητικών, ακολούθησαν μελέτες που κατέδειξαν ότι μείωση της HbA1c < 7 % δε σχετίστηκε με αντίστοιχο καρδιαγγειακό όφελος συμπεραίνοντας ότι η στρατηγική αντιμετώπισης του ΣΔ απομακρύνεται από την επίτευξη χαμηλότερων γλυκαιμικών στόχων και επικεντρώνεται πλέον στη μείωση της επικινδυνότητας εμφάνισης των διαβητικών επιπλοκών²⁵.

Βιβλιογραφία

- Care D, Suppl SS. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*. 2019b;42, S13–S28.
- d'Emden MC, Shaw JE, Jones GR, Cheung NW. Guidance concerning the use of glycated haemoglobin (HbA1c) for the diagnosis of diabetes mellitus. *Med J Aust*. 2015;203(2):89–90.
- Ang SH, Thevarajah M, Alias Y, & Khor SM. Current aspects in hemoglobin A1c detection: A review. *Clinica Chimica Acta*, 2015;439, 202–211.
- Gillery P. A history of HbA 1c through Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2013;51(1), 65–74.
- Hare MJL, Shaw JE, Zimmet PZ. Current controversies in the use of haemoglobin A 1c. *Journal of Internal Medicine*. 2012; 271(3), 227–236.
- Nathan DM. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: Overview. *Diabetes Care*. 2014;37(1), 9–16.
- Little RR, Roberts LW. A Review of Variant Hemoglobins Interfering with Hemoglobin A1c Measurement. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2009; 3(3), 446–451.
- Bonora E, Tuomilehto J. The pros and cons of diagnosing diabetes with A1C. *Diabetes Care*. 2011; 34(SUPPL. 2).
- Pajunen P, Peltonen M, Eriksson JG, Ilanne-Parikka P, Aunola S, Keinänen-Kiukaanniemi et al. HbA1c in diagnosing and predicting Type 2 diabetes in impaired glucose tolerance: The Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetic Medicine*. 2011;28(1), 36–42.
- Beck RW, Connor CG, Mullen DM, Wesley DM, Bergenstal RM. The fallacy of average: How using hba1c alone to assess glycemic control can be misleading. *Diabetes Care*. 2017;40(8), 994–999.
- Yudkin JS, Forrest RD, Jackson CA, Ryle AJ, Davie S, Gould BJ. Unexplained variability of glycated haemoglobin in non-diabetic subjects not related to glycaemia. *Diabetologia*. 1990; 33(4), 208–215.
- Cohen RM, Franco RS, Khera PK, Smith EP, Lindsell CJ, Ci-raolo et al. Red cell life span heterogeneity in hematologically normal people is sufficient to alter HbA1c. *Blood*. 2008;112(10), 4284–4291.
- Care D, Suppl SS. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*. 2019b;42, S13–S28.
- Herman WH, & Cohen RM. Racial and ethnic differences in the relationship between HbA1c and blood glucose: Implications for the diagnosis of diabetes. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2012;97(4), 1067–1072.
- Virtue MA, Furne JK, Nuttall FQ, Levitt MD. Relationship between GHb Concentration and Erythrocyte Survival Determined from Breath Carbon Monoxide Concentration. *Diabetes Care*. 2004; 27(4), 931–935.
- Thomas M, Tsalamandris C, MacIsaac R, Jerums G. Anaemia in Diabetes: An Emerging Complication of Microvascular Disease. *Current Diabetes Reviews*. 2005; 1(1), 107–126.
- Garbe E, Andersohn F, Bronder E, Klimpel A, Thomae M, Schrezenmeier H et al. Drug induced immune haemolytic anaemia in the Berlin Case-Control Surveillance Study. *British Journal of Haematology*. 2011; 154(5), 644–653.
- Radin MS. Pitfalls in hemoglobin A1c measurement: When results may be misleading. *Journal of General Internal Medicine*. 2014; 29(2), 388–394.
- Rohlfing CL, Connolly SM, England JD, Hanson SE, Møllering CM, Bachelder JR et al. The effect of elevated fetal hemoglobin on hemoglobin A1c results: Five common hemoglobin A1c methods compared with the IFCC reference method. *American Journal of Clinical Pathology*. 2018; 129(5), 811–814.
- Rhee CM, Leung AM, Kovesdy CP, Lynch KE, Brent GA, Kallantar-Zadeh K. Updates on the management of diabetes in dialysis patients. *Seminars in Dialysis*. 2014; 27(2), 135–145.
- Inaba M, Okuno S, Kumeda Y, Yamada S, Imanishi Y, Tabata T et al. Glycated albumin is a better glycemic indicator than glycated hemoglobin values in hemodialysis patients with diabetes: Effect of anemia and erythropoietin injection. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2007;18(3), 896–903.
- Abe M, Hamano T, Hoshino J, Wada A, Inaba M, Nakai, et al. Is there a “burnt-out diabetes” phenomenon in patients on hemodialysis? *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2017; 130, 211–220.
- Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: Recommendations from the international consensus on time in range. *Diabetes Care*. 2019; 42(8), 1593–1603.
- Savopoulos C, Kaiafa G, Kanellos I, Fountouki A, Theofanidis D, Hatzitolios AI. Is management of hyperglycaemia in acute phase stroke still a dilemma? *Journal of Endocrinological Investigation*. 2017;40(5), 457–462.
- Lipska KJ, Krumholz HM. Is hemoglobin A1c the right outcome for studies of diabetes? *JAMA-Journal of the American Medical Association*. 2017; 317(10), 1017–1018.

Νόσος του Crohn και θρομβογένεση

Σ. Μαντζούκης¹, Κ. Μπάκας², Μ. Γερασίμου³,
Α. Λιαρμακοπούλου², Ε. Κοσμά², Ο. Υγροπούλου²,
Δ. Λεπίδα², Δ. Ρίζος², Ο. Μουσαφίρη²



Μαντζούκης Σταύρος

- ¹. Καρδιολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων Γ. Χατζηκώστα, Ιωάννινα
². Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων
Γ. Χατζηκώστα, Ιωάννινα
³. Μικροβιολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων Γ. Χατζηκώστα, Ιωάννινα

Υπεύθυνος αλληλογραφίας

Μαντζούκης Σταύρος

Στρατηγού Μαρκυγιάννη 1, Ιωάννινα, Τ.Κ. 45500

Τηλ. επικοινωνίας: 6987701513

email: stavrosmantzoukis@gmail.com

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η νόσος του Crohn συχνά χαρακτηρίζεται από υπερπηκτικότητα (πιθανά στα πλαίσια γενικευμένης φλεγμονής) αυξάνοντας τον κίνδυνο φλεβικής ή αρτηριακής θρομβοεμβολής. Η συγκεκριμένη περίπτωση ασθενή αποτελεί μια σπάνια περίπτωση ταυτόχρονης ανίχνευσης εγκεφαλικής θρόμβωσης και θρόμβωσης στην αριστερή κοιλία. Η θρόμβωση της αριστερής κοιλίας είναι σπάνια σε άτομα με νόσο του Crohn, αλλά όχι απίθανη, ιδιαίτερα στο ενεργό περιβάλλον της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου. Για το λόγο αυτό απαιτείται ιδιαίτεροι ευαισθητοποίηση των ιατρών στην έγκαιρη ανίχνευση αυτών των επιπλοκών στην νόσο Crohn.

Λέξεις-κλειδιά: Νόσος Crohn, υπερπηκτική κατάσταση, θρόμβος αριστερής κοιλίας

Crohn's disease and thrombogenesis

S. Mantzoukis¹, K. Bakas², M. Gerasimou³, A. Liarmakopoulou², E. Kosma²,
O. Ygropoulou², D. Lepida², D. Rizos², O. Mousafiri²

- ¹. Department of Cardiology, General Hospital of Ioannina G. Hatzikosta, Ioannina
². Department of Microbiology, General Hospital of Ioannina G. Hatzikosta, Ioannina
³. Department of Microbiology, General Hospital of Ioannina G. Hatzikosta, Ioannina

SUMMARY

Crohn's disease is often characterized by hypercoagulability (possibly in the context of generalized inflammation) increasing the risk of venous or arterial thromboembolism. This case represents a rare case of simultaneous detection of cerebral thrombosis and thrombosis in the left ventricle. Left ventricular thrombosis is rare in people with Crohn's disease but still possible especially in the active setting of inflammatory bowel disease. This is why physicians need to be particularly aware of the early detection of these complications in Crohn's disease.

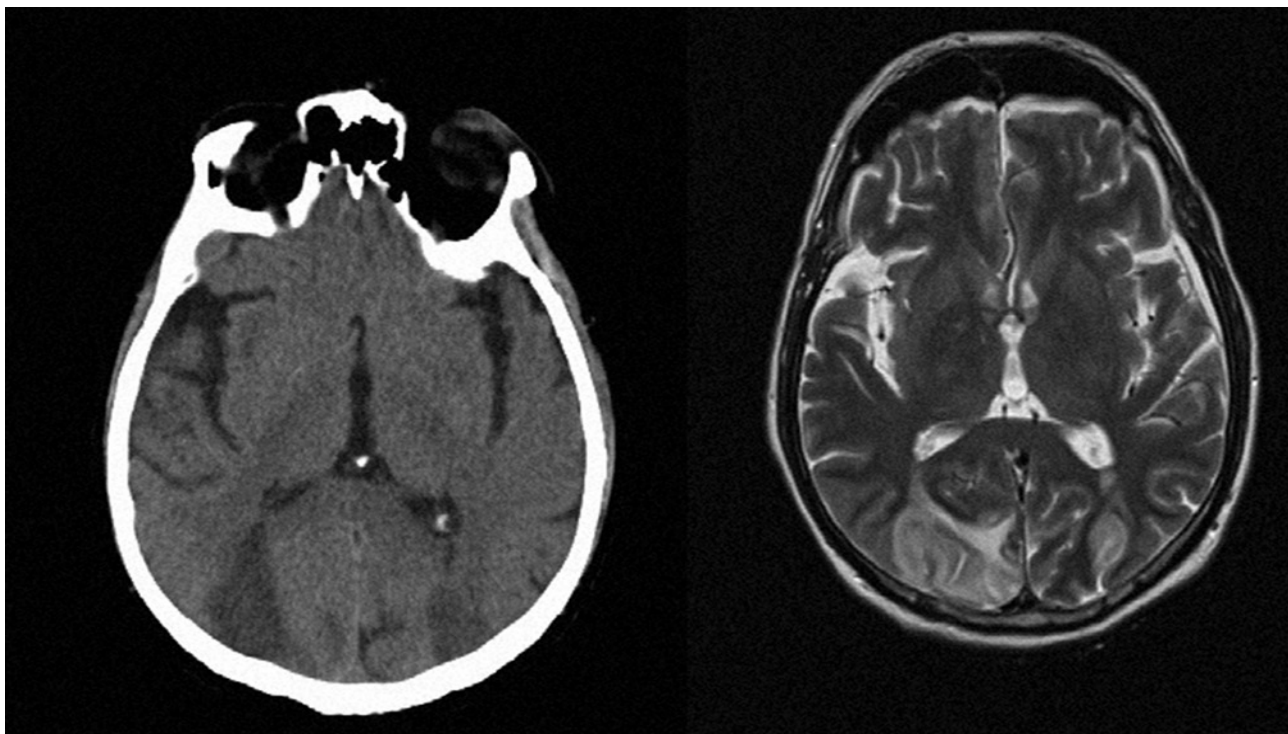
Key-words: Crohn's disease, hypercoagulable state, left ventricular thrombus

Περιγραφή περίπτωσης

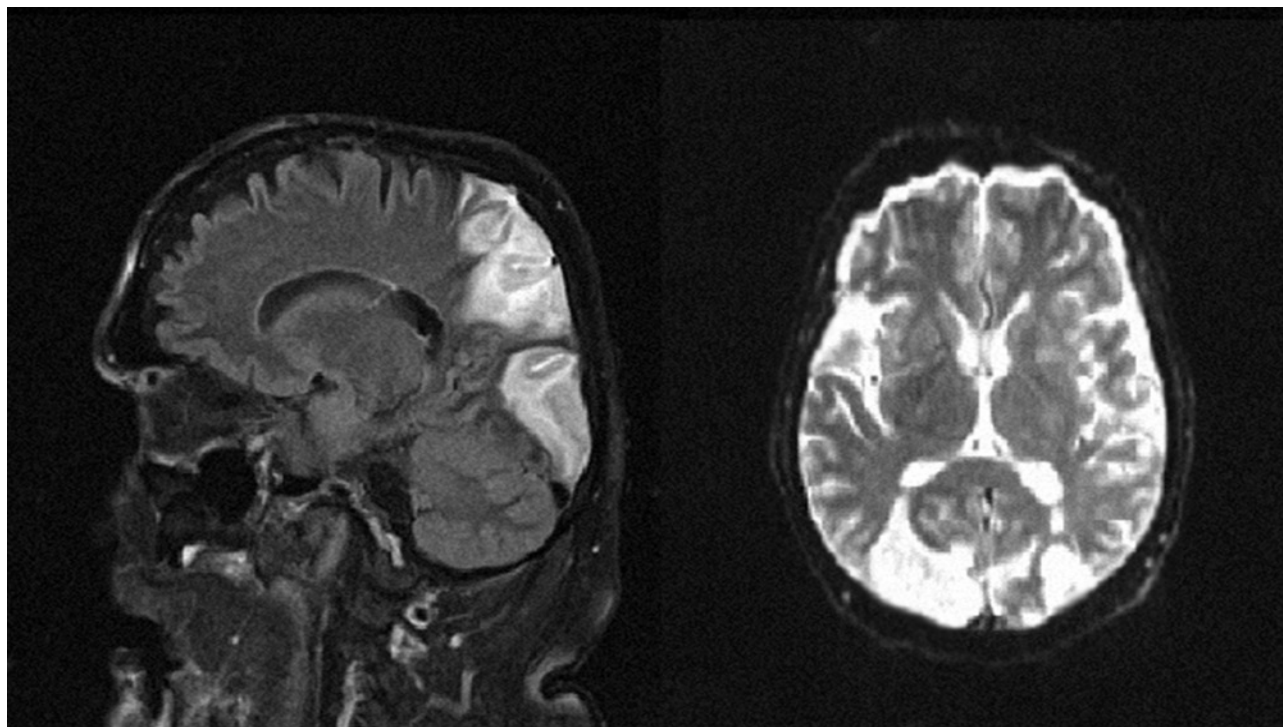
Ασθενής 62 ετών με ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης και νόσου Crohn (διαγνωσμένη πριν από ένα χρόνο και υπό φαρμακευτική αγωγή) εισήχθη στο τμήμα επειγόντων περιστατικών του Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων σε κώμα και ακολούθως διασωληνώθηκε και μεταφέρθηκε στην Μονάδα Εντατικής Θεραπείας. Η αξονική τομογραφία εγκεφάλου δεν έδειξε παθολογικά ευρήματα. Η διαγνωστική διερεύνηση δεν ανέδειξε κάποια άλλη αιτία κώματος. Ωστόσο, η μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου καθώς και η νέα αξονική τομογραφία εγκεφάλου

24 ώρες αργότερα αποκάλυψαν μεγάλες ισχαιμικές περιοχές βρεγματο-ινιακά αμφοτερόπλευρα (Εικόνα 1). Η διαθωρακική και διοισοφάγεια υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη ανέδειξαν μεγάλο θρόμβο στην αριστερή κοιλία της καρδιάς (Εικόνα 2) και ο ασθενής υποβλήθηκε σε θεραπεία με κλασσική ηπαρίνη. Οι δοκιμασίες για έλεγχο θρομβοφιλίας ήταν αρνητικές και μετά από 15 ημέρες, επαναλήφθηκε η διοισοφάγειος υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη χωρίς να απεικονίζεται πια θρόμβος. Ο ασθενής τελικά απεβίωσε μετά από μακρά παραμονή στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας λόγω σηπτικής καταπληξίας.

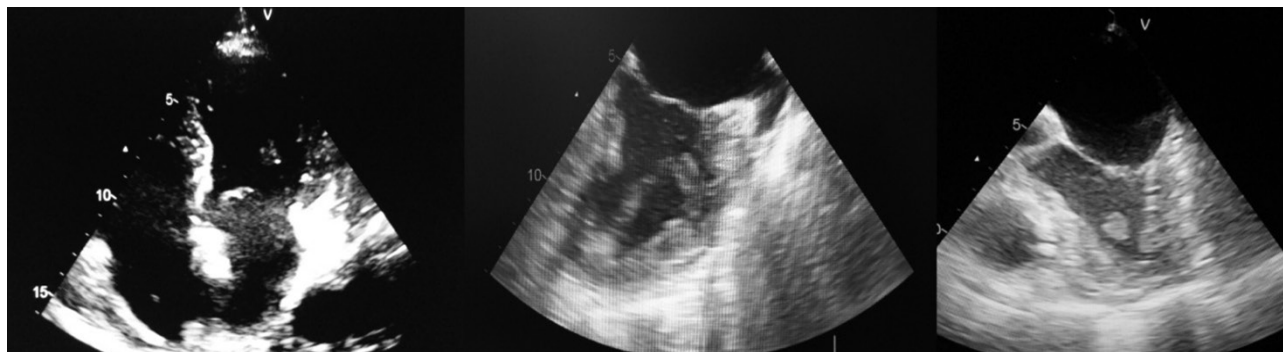
Εικόνα 1: Απεικόνιση εγκεφάλου: Αμφοτερόπλευρες ισχαιμικές βλάβες βρεγματο-ινιακά σε i) αξονική τομογραφία, ii) μαγνητική τομογραφία με T2 ακολουθίες σε εγκάρσιο επίπεδο,



iii) μαγνητική τομογραφία με T2 ακολουθίες σε οβελιαίο επίπεδο iv) μαγνητική τομογραφία με T2 ακολουθίες με σκιαγραφικό σε εγκάρσιο επίπεδο



Εικόνα 2: Υπερηχοκαρδιογραφία: Θρόμβος αριστερής καρδιακής κοιλίας σε i) διαθωρακική και ii-iii) διαιοσοφάγεια μελέτη



Συζήτηση

Τα ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια αποτελούν μια σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας. Συχνά εμφανίζονται σε άτομα με συστηματική νόσο και συχνά συνδέονται με αυτή. Η νόσος του Crohn συγκεκριμένα οδηγεί σε υπερπηκτική κατάσταση αυξάνοντας τον κίνδυνο φλεβικής ή αρτηριακής θρόμβωσης και εμβολής.^(1,2) Αυτή η περίπτωση ασθενή αποτελεί μια σπάνια περίπτωση ταυτόχρονης ανίχνευσης εγκεφαλικής θρόμβω-

σης και θρόμβωσης στην αριστερή κοιλία. Η θρόμβωση της αριστερής κοιλίας είναι σπάνια σε άτομα με νόσο του Crohn,^(3,4) αλλά όχι απίθανη ιδιαίτερα στην ενεργή φάση της ιδιοπαθούς φλεγμονώδους νόσου του εντέρου και χωρίς προηγούμενες ανωμαλίες κίνησης του τοιχώματος του μυοκαρδίου. Οι ιατροί θα πρέπει να είναι προσεκτικοί και ευαεσθητοποιημένοι προκειμένου να αποφύγουν τις συγκεκριμένες επιπλοκές αυτής της κατάστασης.

Βιβλιογραφία

1. Zezos P, Kouklakis G, Saibil F. Inflammatory bowel disease and thromboembolism. *World J Gastroenterol*. 2014; 20:13863–13878
2. Rasalingam R, Saeed IM, Woodard PK, Pérez JE. Left Ventricular Thrombus in the Setting of Normal Left Ventricular Function in Patients with Crohn's Disease. *Echocardiography*. 2016; 33:145-9
3. Pak S, Linares J, Yatsynovich Y, Cha D, Nye D, Kaminski D, & Costello J. Spontaneous ventricular thrombosis in patients with inflammatory bowel disease. *Cardiology in the Young*. 2018; 28:351-353
4. Willner N, Schiff E, Goitein O, Rainis T. Left ventricular thrombosis in a young ulcerative colitis patient: review with a case report. *EJCRIM* 2015; 2:doi: 10.12890/2015_000268

HJM



ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑ ΤΩΝ ΠΡΟΣΩΠΙΚΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

Η ιδιωτικότητα και η προστασία των προσωπικών σας δεδομένων
είναι πολύ σημαντική για εμάς!



Για αυτό σύμφωνα με τον νέο Ευρωπαϊκό Κανονισμό (GDPR)
θα θέλαμε την συναίνεσή σας για να συνεχίσουμε
να σας ενημερώσουμε για τις δραστηριότητες και τα προγράμματα
της Εκδοτικής Εταιρείας "Vega ECM ΕΠΕ"

ΕΠΙΛΕΞΤΕ ΤΟΝ ΤΡΟΠΟ ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗΣ



Στείλτε μας email:
medicine@vegacom.gr



Διαβάστε, υπογράψτε
και στείλτε το με fax στο
210 8986265



Διαβάστε, υπογράψτε και
στείλτε το ταχυδρομικά στη
διεύθυνση που αναφέρεται
παρακάτω

HJM



Έδρα Εταιρίας : Ιουστινιανού 45 - 47 , Γλυφάδα , Αιξωνή , 166 74
Γλυφάδα - Χαλάνδρι . Τηλ.: 210 8980461 - 210 8037966
www.vegacom.gr , email: medicine@vegacom.gr



Δήλωση προστασίας ιδιωτικού απορρήτου σύμφωνα με τον Κανονισμό GDPR

Η Εκδοτική Εταιρεία "Vega ECM ΕΠΕ" ως υπεύθυνη επεξεργασίας, ζητάει την συναίνεσή σας για να σας στέλνει τις περιοδικές εκδόσεις στη διεύθυνσή σας, ενημερωτικό υλικό (newsletter) στο e-mail σας ή και μέσω sms για τις δράσεις και τα προγράμματα της. Το e-mail σας, ο αριθμός του κινητού σας, καθώς και η διεύθυνσή σας θα χρησιμοποιείται μόνο από τη "Vega ECM ΕΠΕ" και δεν θα γνωστοποιείται σε τρίτους, ακόμα κι εάν η επικοινωνία αφορά κοινά προγράμματα δράσης με άλλες Μη Κυβερνητικές Οργανώσεις/Ιδρύματα/Φορείς ή εταιρείες, με τις οποίες η "Vega ECM ΕΠΕ" διατηρεί συνεργασία.

Η συγκατάθεσή σας μπορεί να γίνει ηλεκτρονικά μέσω email: medicine@vegacom.gr όπου μπορείτε να καταχωρήσετε τα στοιχεία σας και να δώσετε την συγκατάθεσή σας για να συνεχίσετε να λαμβάνετε το περιοδικό και ενημερωτικό newsletter, με fax ή μέσω ταχυδρομείου αποστέλλοντας την υπογεγραμμένη σελίδα στη "Vega ECM ΕΠΕ"

Μόλις μας δηλώσετε το e-mail σας, θα λάβετε ένα αυτοπονημένο μήνυμα, με το οποίο θα ενημερώνετε ότι μας έχετε δώσει συγκατάθεση για την αποστολή περιοδικού και των newsletter. Η δήλωση συγκατάθεσης σας θα τηρείται για όσο χρόνο σας αποστέλλεται ενημερωτικό υλικό από τη "Vega ECM ΕΠΕ" και πάντως όχι περισσότερο από έξι μήνες από τη διακοπή της αποστολής του.

Μπορείτε ανά πάσα στιγμή να ανακαλέσετε τη συγκατάθεσή σας καλώντας στο 210 8980461

Έχετε δικαίωμα πρόσβασης, διόρθωσης, διαγραφής, φορητότητας, περιορισμού της επεξεργασίας, εναντίωσης/ανάκλησης της συγκατάθεσής σας, το οποίο μπορείτε να ασκήσετε με αποστολή αίτησης με e-mail στο medicine@vegacom.gr. Σε περίπτωση που θεωρείτε ότι η επεξεργασία των προσωπικών σας δεδομένων παραβιάζει την νομοθεσία περί προστασίας προσωπικών δεδομένων, μπορείτε να υποβάλλετε καταγγελία στην Αρχή Προστασίας Προσωπικών Δεδομένων (<http://dpa.gr/>)

Για οποιαδήποτε απορία σας σχετικά με την επεξεργασία των προσωπικών σας δεδομένων και την άσκηση των δικαιωμάτων σας, μπορείτε να επικοινωνήσετε μαζί μας.



Αποδέχομαι την πολιτική απορρήτου και θέλω να συνεχίσω να ενημερώνομαι

Όνοματεπώνυμο:

Διεύθυνση:

Περιοχή:

T.K.::

Κινητό:

E-mail:

Υπογραφή:

Συμπληρώστε τα στοιχεία σας που επιθυμείτε, υπογράψτε και στείλτε με fax στο (210) 8986265 ή μέσω ταχυδρομείου στη "Vega ECM ΕΠΕ" Ιουστινιανού 45 - 47, Γλυφάδα, Αιξωνή, 166 74



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

HJM

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ • HELLENIC JOURNAL OF MEDICINE

ΕΠΙΒΕΒΑΙΩΣΗ ΤΗΣ ΤΑΧΥΔΡΟΜΙΚΗΣ ΔΙΕΥΘΥΝΣΕΩΣ ΤΩΝ ΣΥΝΔΡΟΜΗΤΩΝ ΤΟΥ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟΥ

"ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ -
HELLENIC JOURNAL OF MEDICINE -
HJM"

ΠΑΡΑΚΑΛΟΥΝΤΑΙ ΟΙ ΠΑΡΑΛΗΠΤΕΣ ΤΟΥ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟΥ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ
HJM - HELLENIC JOURNAL OF MEDICINE

ΜΟΛΙΣ ΤΟ ΠΑΡΑΛΑΒΟΥΝ, ΝΑ ΕΠΙΒΕΒΑΙΩΣΟΥΝ
ΣΤΟ **EMAIL: MEDICINE@VEGACOM.GR**
ΤΗΝ ΤΑΧΥΔΡΟΜΙΚΗ ΤΟΥΣ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΘΩΣ ΚΑΙ
ΟΤΙ ΕΠΙΘΥΜΟΥΝ ΝΑ ΣΥΝΕΧΙΣΟΥΝ ΝΑ ΛΑΜΒΑΝΟΥΝ
ΤΟ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ.

ΗJM Οδηγίες προς Συγγραφείς



Πεδίο εφαρμογής και κάλυψης του περιοδικού ΗJM

Η “ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ - ΗJM” είναι το επίσημο περιοδικό της Εταιρείας Παθολογίας Ελλάδος και στοχεύει στη δημοσίευση άρθρων υψηλής ποιότητας σχετικά με όλες τις πτυχές της εσωτερικής παθολογίας. Πρωταρχικός στόχος είναι να δημοσιεύει σε κάθε τεύχος μια σειρά από πρωτότυπα άρθρα σχετικά με κλινικές και βασικές ερευνητικές εκθέσεις ή παρουσίαση περιστατικών. Πολλές από αυτές θα συνοδεύονται από συντακτικές παρατηρήσεις. Άρθρα επικαιρότητας συχνά θα δημοσιεύονται μετά από πρόσκληση συγγραφέων που είναι διακεκριμένοι στο αντίστοιχο πεδίο. Η Συντακτική Επιτροπή αποδίδει μεγάλη σημασία σε θέματα που σχετίζονται με την συνεχιζόμενη ιατρική εκπαίδευση, την εφαρμογή των κατευθυντήριων γραμμών και την αποτελεσματικότητα στην εσωτερική παθολογία.

Διαδικασία αξιολόγησης άρθρων

Όλα τα άρθρα που υποβάλλονται στο περιοδικό θα υποβληθούν σε διαδικασία αξιολόγησης από δύο περισσότερους κριτές, πριν από τη λήψη της τελικής απόφασης από την Επιτροπή Σύνταξης.

Γλώσσες

Η επίσημη γλώσσα του περιοδικού είναι η Ελληνική ή η Αγγλική. Η συντακτική επιτροπή διατηρεί το δικαίωμα να προβεί σε απαραίτητες γραμματικές και συντακτικές αλλαγές.

Στα άρθρα στα οποία περιγράφεται έρευνα για τον άνθρωπο, οι συγγραφείς πρέπει να αναφέρουν σαφώς ότι όλες οι πειραματικές διαδικασίες που διενεργήθηκαν έγιναν σύμφωνα με τα πρότυπα δεοντολογίας της αρμόδιας θεσμικής επιτροπής για τον ανθρώπινο πειραματισμό καθώς και με τη Διακήρυξη του Ελσίνκι του 1975, αναθεωρημένη το 2000. Κατά την υποβολή ερευνών πάνω σε ζώα, οι συγγραφείς πρέπει επίσης να αναφέρουν ότι ακολούθησαν τις διαδικασίες που ορίζουν οι θεσμικοί και εθνικοί οδηγοί για τη φροντίδα και τον χειρισμό των πειραματόζωων. Πρωτότυπα άρθρα, γίνονται δεκτά προς εξέταση για δημοσίευση με την προϋπόθεση ότι ούτε το αντικείμενο ούτε μέρος του άρθρου έχει ή πρόκειται να δημοσιευθεί αλλού πριν εμφανιστούν στο περιοδικό. (Αυτός ο περιορισμός δεν ισχύει για τα αποσπάσματα) Εάν κάποια στοιχεία ή πίνακες του άρθρου έχουν ήδη δημοσιευθεί αλλού, άδεια για τη χρήση τους πρέπει να λαμβάνεται από τον κάτοχο των πνευματικών δικαιωμάτων. Οι δεκτές εργασίες γίνονται μόνιμη ιδιοκτησία του περιοδικού Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση και δεν μπορούν να αναπαραχθούν αυτούσιες ή μέρος αυτών, χωρίς την έγγραφη συγκατάθεση του Εκδότη.

Οδηγίες συγγραφής

Τύποι άρθρων

Editorials (περιορίζεται σε 2000 λέξεις). Οι απόψεις αναγνωρισμένων επιστημόνων για την εσωτερική παθολογία θα δημοσιεύονται ως editorials σε τακτική βάση. Συντακτικές παρατηρήσεις επί συγκεκριμένων άρθρων μπορεί επίσης να ζητηθούν από εμπειρογνώμονες στον σχετικό τομέα.

Άρθρα ανασκόπησης (περιορίζεται σε 2000 λέξεις). Άρθρα ανασκόπησης περιλαμβάνουν σημαντικά επικαιροποιημένα θέματα, πρόσφατες πληροφορίες στα αντίστοιχα πεδία ή άρθρα που αναφέρονται σε νέα σημαντικά ευρήματα ή αποτελέσματα έρευνας που μπορούν να αξιοποιηθούν στην κλινική πράξη.

Πρωτότυπα άρθρα Έρευνας (περιορίζεται σε 2000 λέξεις). Περιγραφές ειδικών κλινικών και βασικών ερευνητικών μελετών σε όλους τους επιμέρους τομείς της εσωτερικής παθολογίας μπορούν να γίνουν επίσης δεκτά προς δημοσίευση στο περιοδικό.

Ενδιαφέρουσες Περιπτώσεις (περιορίζεται σε 500 λέξεις). Παρουσιάσεις και συζητήσεις από ενδιαφέρουσες κλινικές περιπτώσεις μπορούν να υποβάλλονται ως σύντομες εκθέσεις.

Επιστολές προς τη Σύνταξη.

Οι επιστολές προς τη Σύνταξη πρέπει να περιορίζονται σε 500 λέξεις. Μπορούν να περιλαμβάνουν σύντομες επιστημονικές εκθέσεις ή απαντήσεις σε άρθρα που δημοσιεύθηκαν σε προηγούμενα τεύχη του περιοδικού.

Προετοιμασία άρθρων

Το Περιοδικό "ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ - ΗJM" δέχεται άρθρα που πληρούν τις προϋποθέσεις της Διεθνούς Επιτροπής Συντακτών Ιατρικών Περιοδικών, όπως ενημερώθηκε το Νοέμβριο του 2003. Το άρθρο πρέπει να είναι γραμμένο με διπλό διάστιχο με ευρύ περιθώριο γύρω από το κείμενο. Ηλεκτρονική μορφή των άρθρων πρέπει να είναι σε μορφή MicrosoftWord. Οι σελίδες πρέπει να αριθμούνται διαδοχικά, αρχίζοντας από τη σελίδα τίτλου. Οι συντομογραφίες θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με συνέπεια σε όλο το άρθρο αφού ορισθούν αρχικά στο κυρίως κείμενο. Όλα τα υποβληθέντα άρθρα θα πρέπει να συνοδεύονται από υπογεγραμμένη δήλωση των συμμετεχόντων συγγραφέων για ύπαρξη ή μη οικονομικών συμφερόντων ή άλλης προσωπικής σχέσης τους με οποιοδήποτε φορέα σχετίζεται με την υπό δημοσίευση έρευνα. Μονάδες μέτρησης: Όλες οι μετρήσεις θα πρέπει να εκφράζονται σε διεθνείς μονάδες (SI).

Μορφοποίηση άρθρων

Σελίδα τίτλου (σε ελληνικά και αγγλικά). Η σελίδα τίτλου θα πρέπει να περιλαμβάνει τις ακόλουθες πληροφορίες: το είδος του άρθρου, τον τίτλο του άρθρου, τα ονόματα των συγγραφέων (όνομα και επώνυμο), τουλάχιστον πέντε λέξεις-κλειδιά, για να χρησιμοποιηθούν ως ευρετήριο (όροι σύμφωνα με το MeSH θα προτιμούνται, διότι θα διευκολύνει την εύρεση στο PubMed / Medline), υπεύθυνος συγγραφέας και στοιχεία επικοινωνίας.

Περίληψη (σε ελληνικά και αγγλικά). Σε πρωτότυπα άρθρα θα πρέπει να συμπεριλαμβάνεται περίληψη έκτασης 250 λέξεων στην δεύτερη σελίδα του άρθρου η οποία θα έχει την εξής δομή: εισαγωγή, μεθοδολογία, αποτελέσματα και συμπεράσματα. Για τις Ενδιαφέρουσες Περιπτώσεις η περίληψη θα πρέπει να έχει την μορφή μιας παραγράφου (100 λέξεις) στην οποία θα συνοψίζονται τα κύρια σημεία ενδιαφέροντος της υπό εξέταση υπόθεσης.

Κείμενο

Τα πρωτότυπα άρθρα θα πρέπει να έχουν τις εξής βασικές ενότητες: Εισαγωγή, Μέθοδοι, Αποτελέσματα και Συζήτηση.

Ενδιαφέρουσες Περιπτώσεις

Θα πρέπει να περιλαμβάνουν μια σύντομη εισαγωγή, που ακολουθείται από την παρουσίαση της υπόθεσης και Συζήτηση. Κριτικές, Editorials, και άλλα είδη άρθρου θα πρέπει να χωρίζονται σε ενότητες ανάλογα με αντικείμενό τους.

Ευχαριστίες

Τα άτομα που έχουν συμβάλει στο άρθρο μπορούν να συμπεριληφθούν στο τέλος του τμήματος του κειμένου.

Οι αναφορές θα πρέπει να διαμορφωθούν αριθμητικά, από την πρώτη φορά που εμφανίζονται στο κείμενο, για παράδειγμα 1. Αναφορές (δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 30 για πρωτότυπο άρθρο, δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 10 για τις Ενδιαφέρουσες Περιπτώσεις και τα γράμματα) Οι αναφορές πρέπει να έχουν διπλό διάστημα με αριθμητική ακολουθία, ξεκινώντας σε μια νέα σελίδα μετά το τέλος του κειμένου. Η αρίθμηση των αναφορών θα πρέπει να αντικατοπτρίζει τη σειρά με την οποία αναφέρονται στο κείμενο. Όλοι οι συγγραφείς θα πρέπει να εμφανίζονται στις αναφορές.

Οι πίνακες θα πρέπει να είναι ένα σε κάθε σελίδα και αριθμημένος. Οι εικόνες επίσης θα πρέπει να είναι αριθμημένες με καλή ευκρίνεια ώστε να γίνονται κατανοητές από τους αναγνώστες και να υποστηρίζονται από βιβλιογραφία που παρέχεται εντός του κειμένου. Συντομογραφία ή οποιαδήποτε αναφορά που χρήζει επεξήγησης εντός κάθε εικόνας θα πρέπει να αναγράφεται στην σχετική λεζάντα ανά εικόνα.

Η "ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ - ΗJM" θα δέχεται άρθρα μόνο με ηλεκτρονική υποβολή. Τα άρθρα θα πρέπει να υποβάλλονται, αποστέλλονται ως συνημμένο αρχείο στη διεύθυνση e-mail της Γραμματείας του Περιοδικού: hjm@vegacom.gr ή medicine@vegacom.gr, με Θέμα «Υποβολή Άρθρου» και αναφορά του τίτλου του άρθρου. Ο υπεύθυνος για επικοινωνία συγγραφέας θα λάβει επιστολή από την Συντακτική Επιτροπή του Περιοδικού τόσο για την παραλαβή του άρθρου όσο και για την αποδοχή ή απόρριψη του. Για περισσότερες λεπτομέρειες σχετικά με τις οδηγίες μπορείτε να συνδεθείτε με την ιστοσελίδα της ΕΠΕ www.epbe.gr (Περιοδικό, Οδηγίες προς Συγγραφείς).



Εταιρεία Παθολογίας Ελλάδος Internal Medicine Society of Greece

Πανελλήνιο Συνέδριο
Συνεχιζόμενης Εκπαίδευσης στην

Εσωτερική Παθολογία

Με διεθνή
συμμετοχή

6th Panhellenic Congress on Continuing Education in Internal Medicine
with International Participation, Athens Greece

www.ims congress2020.gr

Το Συνέδριο αναβάλλεται για το φθινόπωρο, σε ημερομηνία
που θα καθορισθεί σύντομα, ανάλογα με τις εξελίξεις της παν-
δημίας COVID-19

Υπό την αιγίδα/ Endorsed by



Ιατρικός Σύλλογος Αθηνών
Athens Medical Association

Πανελλήνιος Ιατρικός Σύλλογος
Panhellenic Medical Association



Σε συνεργασία/In Collaboration with

Επαγγελματική Ένωση Παθολόγων Ελλάδος
Hellenic Professional Union of Internists

Χορήγηση Πιστοποιητικού Παρακολούθησης με Μόρια
Συνεχιζόμενης Εκπαίδευσης από τον Πανελλήνιο Ιατρικό Σύλλογο

The Congress will be accredited by the Panhellenic Medical Association
(CME-CPD Credits of Continuing Medical Education)