



www.demo.gr

Προοπτική για την Ελληνική Οικονομία

Στη DEMO, περισσότερο από 50 χρόνια, δημιουργούμε ποιοτικά φάρμακα «ισχυρής δράσης» για την Ελληνική Οικονομία. Με επίκεντρο την έρευνα, την καινοτομία και την υγιή επιχειρηματική ανάπτυξη, παράγουμε τα φαρμακευτικά μας προϊόντα στην Ελλάδα, στο μεγαλύτερο εργοστάσιο της ΝΑ Ευρώπης.

Συνεχίζουμε τις επενδύσεις στη χώρα και στους ανθρώπους, εξασφαλίζοντας εκατοντάδες θέσεις εργασίας και νέες ευκαιρίες απασχόλησης.

Αυτή είναι η δική μας δραστική ουσία:

Επενδύσεις στην Ανάπτυξη της Οικονομίας.



960+
εργαζόμενοι



59%
των εργαζομένων είναι
ηλικίας κάτω των 40 ετών



57.000 τ.μ.
συνολική έκταση



4
μονάδες παραγωγής



85+
χώρες
δραστηριοποίησης



82%
της ετήσιας παραγωγής
εξάγεται σε 5 ηπείρους



2.300+
εγκεκριμένα
σκευάσματα



21
βραβεία για την
επιχειρηματική πορεία και
την κοινωνική υπευθυνότητα

**Ελληνικά Φάρμακα
με Παγκόσμια Εμβέλεια**

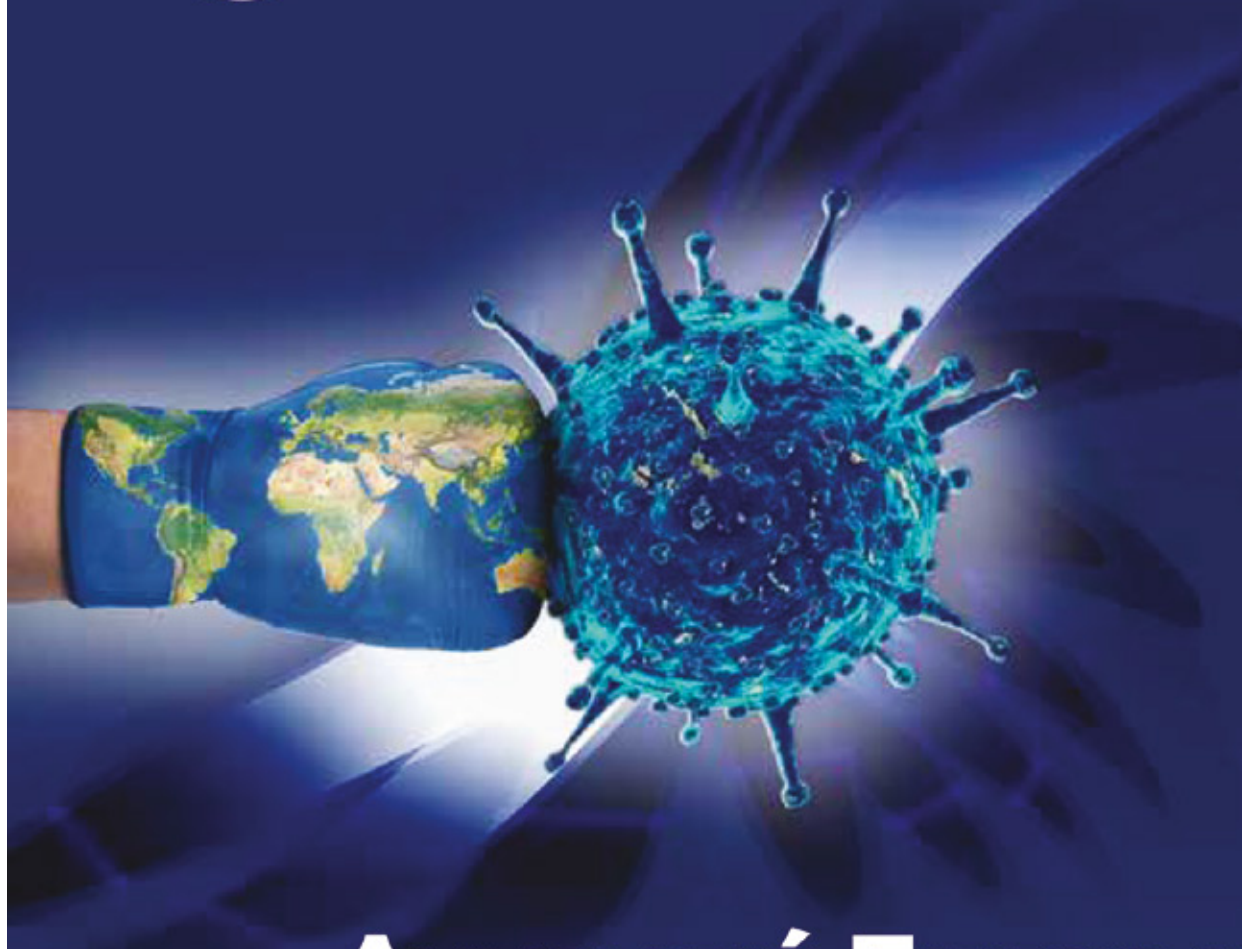


DEMO ABEE
ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ



Εταιρεία
Παθολογίας Ελλάδος
Internal Medicine Society
of Greece

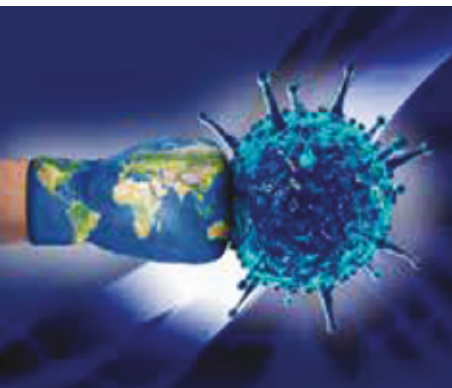
WEBINAR



Αγγειακά Εγκεφαλικά Επεισόδια & Covid-19: Θέσεις & Αντιπαραθέσεις

24 Ιουνίου 2020
18:30-20:20

ΔΩΡΕΑΝ ΕΓΓΡΑΦΗ



Αγγειακά Εγκεφαλικά Επεισόδια & Covid-19: Θέσεις & Αντιπαραθέσεις



Εταιρεία
Παθολογίας Ελλάδος
Internal Medicine Society
of Greece

24 Ιουνίου 2020

Συμμετέχοντες

Αυτιάς Γεώργιος

Δημοσιογράφος

Βέμμος Κωνσταντίνος

Παθολόγος, Ειδικός Εγκεφαλικών Επεισοδίων,
Συνεργάτης της Ελληνικής Εταιρείας
Καρδιοαγγειακής Έρευνας

Γαργαλιάνος Παναγιώτης

Διευθυντής Παθολογικής - Λοιμωξιολογικής
Κλινικής, Ιατρικό Κέντρο Αθηνών,
Πρόεδρος Ελληνικής Εταιρείας Λοιμώξεων

Γώγος Χαράλαμπος

Καθηγητής Παθολογίας
Ιατρικού Τμήματος Πανεπιστημίου Πατρών,
Διευθυντής Παθολογικής Κλινικής,
Π.Γ.Ν. Πατρών, Αντιπρόεδρος
Εταιρείας Παθολογίας Ελλάδος

Δημόπουλος Αθανάσιος - Μελέτιος

Πρύτανης ΕΚΠΑ, Καθηγητής Αιματολογίας-
Ογκολογίας, Διευθυντής Θεραπευτικής
Κλινικής Ιατρικής Σχολής Εθνικού και
Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Κορομπόκη Ελένη

Επιμελήτρια Β' Παθολογίας,
Θεραπευτική Κλινική ΕΚΠΑ,
Γ.Ν.Α. «Αλεξάνδρα»

Μανώλης Αθανάσιος

Συντονιστής Διευθυντής Καρδιολογικής
Κλινικής, Γ.Ν. «Ασκληπείο» Βούλας

Παγώνη Ματίνα

Πρόεδρος Δ.Σ. Εταιρείας Παθολογίας
Ελλάδος (Ε.Π.Ε.), Συντονίστρια
Διευθύντρια Γ' Παθολογικής Κλινικής,
Γ.Ν.Α. «Γ. Γεννηματάς»,
Επιστημονικά Υπεύθυνη Λιπιδαιμικού Ιατρείου,
Γ.Ν.Α. «Γ. Γεννηματάς»,
Πρόεδρος Επιστημονικού Συμβουλίου
Γ.Ν.Α. «Γ. Γεννηματάς»,
Πρόεδρος Ανωτάτου Πειθαρχικού Π.Ι.Σ.,
Πρόεδρος ΕΙΝΑΠ, Αντιπρόεδρος ΟΕΝΓΕ

Σαβδόπουλος Χρήστος

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής
Α.Π.Θ., Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική,
Π.Γ.Ν. «ΑΧΕΠΑ», European Society
Hypertension Center of Excellence,
Μονάδα Αυξημένης Φροντίδας
(Μ.Α.Φ. - Stroke Unit)

Τέρπος Ευάγγελος

Καθηγητής Θεραπευτικής-Αιματολογίας,
Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Διευθυντής Μονάδας
Αυτολόγης Μεταμόσχευσης ΑΑΚ,
Γ.Ν.Α. «Αλεξάνδρα», Πρόεδρος Τμήματος
Πλασματοκυτταρικών Δυσκρασιών
Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας,
Πρόεδρος Ιατρικής Εταιρείας Μελέτης της
Βιολογίας και Θεραπείας του Καρκίνου

Χατζητόλιος Απόστολος

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής
Α.Π.Θ., Διευθυντής Α' Προπαιδευτικής
Παθολογικής Κλινικής, Π.Γ.Ν. «ΑΧΕΠΑ»,
European Society Hypertension Center of
Excellence, Μονάδα Αυξημένης Φροντίδας
(Μ.Α.Φ. - Stroke Unit), Αντιπρόεδρος
Εταιρείας Παθολογίας Ελλάδος,
Αντιπρόεδρος Επαγγελματικής Ένωσης
Παθολόγων Ελλάδος



Ματίνα Παγώνη

Πρόεδρος της 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 Αθηνών - Πειραιά / Ε.Ι.Ν.Α.Π., Πρόεδρος Ανωτάτου Πειθαρχικού Συμβουλίου Πανελληνίου Ιατρικού Συλλόγου - Π.Ι.Σ., Αντιπρόεδρος ΟΕΝΓΕ

Γιώργος Αυτιάς

Δημοσιογράφος, Συντονιστής του webinar



Αθανάσιος - Μελέτιος Δημόπουλος

Πρύτανης του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Καθηγητής Αιματολογίας Ογκολογίας, Διευθυντής Θεραπευτικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο "Αλεξάνδρα"

Ανθούλα Καρολίνα Ακινόσογλου

Επ. Καθηγήτρια Παθολογίας, Λοιμωξιολόγος Παθολογική Κλινική Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Πατρών-Τμήμα Λοιμώξεων Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Πατρών, Ρίο Πάτρα.

Ματίνα Παγώνη – Γιώργος Αυτιάς



Εταιρεία
Παθολογίας Ελλάδος
Internal Medicine Society
of Greece

WEBINAR

Λοιμώξεις & Covid-19

27 Μαΐου 2020
19:00-21:00



Ματίνα Παγώνη – Γιώργος Αυτιάς



Ματίνα Παγώνη – Γιώργος Αυτιάς

Χαράλαμπος Γώγος

Καθηγητής Παθολογίας Λοιμωξιολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Πατρών Διευθυντής Πανεπιστημιακής Παθολογικής Κλινικής και Τμήματος Λοιμώξεων Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Πατρών, Ρίο, Πάτρα, Αντιπρόεδρος Εταιρείας Παθολογίας Ελλάδος.

Η γνώμη σας είναι σημαντική για εμάς!

Συμπλήρωση και αποστολή του ερωτηματολογίου μέσω email: medicine@vegacom.gr ή ταχυδρομικώς:
Περιοδικό "Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση", Ιουστινιανού 45-47, Γλυφάδα, 166 74.



1. Πόσο εντατικά διαβάζετε τα αναφερόμενα εξειδικευμένα ιατρικά περιοδικά;

	*				**
	☹				☺
Εκδόσεις ΕΠΕ του ΗJM	☐	☐	☐	☐	☐
Άλλο Ιατρικό Περιοδικό	☐	☐	☐	☐	☐
Αναφέρατε Ονομασία					
Άλλου Ιατρικού Περιοδικού					

* Δεν διαβάζω καθόλου ** Διάβασα από την αρχή μέχρι το τέλος

2. Ποιο είναι το αγαπημένο σας περιοδικό;

- ☐ Εκδόσεις ΕΠΕ του ΗJM
- ☐ Άλλο Ιατρικό Περιοδικό (Αναφέρατε την ονομασία του άλλου Ιατρικού Περιοδικού) _____

3. Γιατί το περιοδικό το οποίο επιλέξατε είναι το αγαπημένο σας περιοδικό;

4. Πόσο ικανοποιημένοι είστε από το αγαπημένο σας ιατρικό περιοδικό σε σχέση με τις ακόλουθες πτυχές:

	*				**
	☹				☺
Δυνατότητα γρήγορης απόκτησης νέων γνώσεων	☐	☐	☐	☐	☐
Επαγγελματική ποιότητα	☐	☐	☐	☐	☐
Ποικιλία θεμάτων	☐	☐	☐	☐	☐
Καθημερινή συνάφεια	☐	☐	☐	☐	☐
Συντομία/ ευκολία ανάγνωσης άρθρου	☐	☐	☐	☐	☐
Επικαιρότητα	☐	☐	☐	☐	☐
Επισκόπηση ολόκληρου του κλάδου	☐	☐	☐	☐	☐

* Καθόλου ικανοποιημένοι

** Πολύ ικανοποιημένοι

5. Πόσο πιθανό είναι να προτείνετε το αγαπημένο σας εξειδικευμένο περιοδικό;

*									**
☹									☺
☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

* Εξαιρετικά απίθανο ** Εξαιρετικά πιθανό

6. Αξιολογήστε ένα εξειδικευμένο ιατρικό περιοδικό της επιλογής σας. Εξειδικευμένο Ιατρικό Περιοδικό – Αναφέρατε ονομασία Ιατρικού Περιοδικού:

7. Πόσο ικανοποιημένοι είστε από αυτό το εξειδικευμένο περιοδικό σε σχέση με τις ακόλουθες πτυχές:

	*				**
	☹				☺
Δυνατότητα γρήγορης απόκτησης νέων γνώσεων	☐	☐	☐	☐	☐
Επαγγελματική ποιότητα	☐	☐	☐	☐	☐
Ποικιλία θεμάτων	☐	☐	☐	☐	☐
Καθημερινή συνάφεια	☐	☐	☐	☐	☐
Συντομία/ ευκολία ανάγνωσης άρθρου	☐	☐	☐	☐	☐
Επικαιρότητα	☐	☐	☐	☐	☐
Επισκόπηση ολόκληρου του κλάδου	☐	☐	☐	☐	☐

* Καθόλου ικανοποιημένοι

** Πολύ ικανοποιημένοι

8. Πόσο πιθανό είναι να συστήσετε το επιλεγμένο εξειδικευμένο Ιατρικό Περιοδικό σε συναδέλφους ή φίλους;

*									**
☹									☺
☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

* Εξαιρετικά απίθανο ** Εξαιρετικά πιθανό

9. Πόσο σημαντικό είναι για εσάς το ακόλουθο περιεχόμενο σε ένα εξειδικευμένο ιατρικό περιοδικό;

κώ	περιοδικό;	*	**
Τρέχουσες γνώσεις από ολόκληρη την εσωτερική παθολογία	☐	☐	☐
Ειδικές επισκοπήσεις της τελευταίας τεχνολογίας	☐	☐	☐
Εκπαιδευτική συμβολή στα καίρια σημεία του CME	☐	☐	☐
Ένα κύριο θέμα ολόκληρου του τεύχους	☐	☐	☐
Αναφορές περιπτώσεων	☐	☐	☐
Ανακοινώσεις της εταιρείας	☐	☐	☐
Διάφορα 1	☐	☐	☐
Διάφορα 2	☐	☐	☐
	☐	☐	☐

* Καθόλου σημαντικό

** Εξαιρετικά σημαντικό

10. Πόσο ικανοποιημένοι είστε γενικά με τα ακόλουθα εξειδικευμένα περιοδικά :

Εκδόσεις ΕΠΕ του ΗJM ☒ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

Άλλο Ιατρικό Περιοδικό: ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

* Καθόλου ικανοποιημένοι ** Πολύ *** Δεν διαβάζω

11. Πώς μοιάζει ένα ιδανικό εξειδικευμένο ιατρικό περιοδικό για εσάς;

Κατάρτιση	○ ○ ○ ○ ○	Επιστημονικά προ- σανατολισμένο
Πιθανή επισκό- πηση συμβολής	○ ○ ○ ○ ○	Πιθανή εξειδικευ- μένη συμβολή
Μεγάλη ποικιλία θεμάτων	○ ○ ○ ○ ○	Μια εἰς βάθος εξέ- ταση των θεμάτων
Σχετικά με την περίπτωση	○ ○ ○ ○ ○	Δεν σχετίζεται με την περίπτωση



Τώρα περνάμε στα τέσσερα τεύχη του περιοδικού HJM τα οποία εκδίδονται κάθε χρόνο

12. Πως χρησιμοποιείτε τις τέσσερις εκδόσεις ΗJM;

☐ Χρησιμοποιώ την έντυπη έκδοση

☐ Χρησιμοποιώ την ηλεκτρονική έκδοση

**14. Πώς θα θέλατε να χρησιμοποιείτε την έκδοση ΗJM της ΕΠΕ στο μέλλον;
(Δυνατότητα πολλαπλής επιλογής)**

- ☐ Ως έντυπη μορφή
- ☐ Ως διαδικτυακή έκδοση στην ιστοσελίδα του Εκδότη
- ☐ Ως διαδικτυακή έκδοση μέσω μιας εφαρμογής

13. Εάν έχετε πρόσβαση στις εκδόσεις ΕΠΕ του ΗJM στο διαδίκτυο, ποια διαδικτυακή έκδοση χρησιμοποιείτε;

☐ Χρησιμοποιώ τον σύνδεσμο στον ιστότοπο της ΕΠΕ

☐ Χρησιμοποιώ την εφαρμογή του εκδότη απευθείας

15. Πώς πιστεύετε ότι οι εκδόσεις ΕΠΕ του ΗJM διαφέρουν θετικά από άλλα περιοδικά;

16. Πώς πιστεύετε ότι οι εκδόσεις ΕΠΕ του ΗJM διαφέρουν θετικά από άλλα Ιατρικά Περιοδικά;

18. Τι ακριβώς θα σας έλειπε περισσότερο;

17. Πόσο θα σας έλειπαν οι εκδόσεις ΕΠΕ του ΗJM εάν δεν υπήρχαν πλέον;

Δεν θα μου έλειπαν καθόλου ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ Θα μου έλειπαν πολύ

19. Πώς θα μπορούσαν να βελτιωθούν οι εκδόσεις ΕΠΕ του ΗJM;

Προσωπικές ερωτήσεις

1. Φύλο

☐ Άρσενικό ☐ Θηλυκό

2. Ηλικία (έτη)

☐ Κάτω των 30 ☐ 31-40 ☐ 41-50
☐ 51-60 ☐ Άνω των 60

3. Με τι απασχολείστε;

☐ Φοιτητής/τρια ☐ Καθηγητής Ιατρικής -
☐ Νοσηλευτής/τρια ☐ Πανεπιστημιακός
☐ Γιατρός με ☐ Διοίκηση/Διαχείριση
μετεκπαίδευση ☐ Διευθυντής
☐ Διευθυντής Κλινικής ☐ Κέντρου Υγείας
☐ Ειδικευόμενος/η ☐ Αγροτικό Ιατρείο
γιατρός ☐ Ιδιωτικό Ιατρείο
☐ Διάφορα: _____

4. Σε ποιόν από τους ακόλουθους επαγγελματικούς τομείς εργάζεστε;

☐ Κλινική - Δημόσιο ☐ Αγροτικό Ιατρείο
☐ Νοσοκομείο ☐ Κέντρο Υγείας
☐ Εξωτερικά Ιατρεία ☐ Ιδιωτικό Ιατρείο
☐ Νοσοκομείου
☐ Ιδιωτικό Νοσοκομείο

5. Είμαι μέλος της Εταιρείας Παθολογίας Ελλάδος (ΕΠΕ)

☐ Ναι ☐ Όχι

6. Πόσο αγοράζετε τις εκδόσεις ΕΠΕ του ΗJM;

☐ Έχω αγοράσει και τις 4 εκδόσεις του περιοδικού ΗJM ως πλήρη ετήσια συνδρομή.
☐ Είδα τεύχος του περιοδικού στο Νοσοκομείο, Κλινική, Κέντρο Υγείας, Ιδιωτικό Ιατρείο.
☐ Άλλο: _____

7. Πώς θα αξιολογούσατε την ιατρική σας δραστηριότητα;

Λιγότερο ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ Πολύ εξειδικευμένη
εξειδικευμένη
Πιο πρακτικά ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ Πιο επιστημονικά
προσανατολισμένη ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ Προσανατολισμένη

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, Aixon, 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 Ενημέ-
ρωση 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, 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 Περιδοικού
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 Research
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.126
ΑΠΡΙΛΙΟΣ-ΙΟΥΝΙΟΣ
2020

- | | |
|---------|---|
| 66-67 | Άρθρο Σύνταξης
Ματίνα Παγώνη |
| 68-74 | Άρθρα Ανασκόπησης
Νευροπεπτίδιο Υ: Βιοδείκτης ή δείκτης πρόβλεψης στην Αρτηριακή Υπέρταση στους παχύσαρκους;
Ελένη Καρλάφτη |
| 75-81 | Το Μικροβίωμα στο Διαβητικό Πόδι
Μαρία Δημητρίου |
| 82-90 | Βιταμίνη D - Μια κρίσιμη ανασκόπηση στα νεότερα δεδομένα
Αθηνά Μύρου |
| 91-97 | Ο ρόλος του νοσηλευτή στη φροντίδα του Σακχαρώδη Διαβήτη
Μαρία Πουμπουρίδου |
| 98-100 | Ασκεπής στεφανιαίος κόλπος και αριστερή εμμένουσα άνω κοίλη φλέβα: μια σπάνια και ιδιαίτερη ανατομική ανωμαλία
Σταύρος Μαντζούκης |
| 101-102 | Ανασκόπηση Διεθνούς Ιατρικού Τύπου
Αλέξανδρος Σαραντόπουλος |
| 103-104 | Προσεχή Συνέδρια, Επιστημονικές Εκδηλώσεις στην Ελλάδα και το Εξωτερικό, στην Παθολογία και τις συναφείς Ειδικότητες
Μάρθα Αποστολοπούλου |

Ν.126
APRIL-JUNE
2020

- | | |
|---------|---|
| 66-67 | Editorial
Matina Pagoni |
| 68-74 | Review Articles
Neuropeptides Y: Biomarker or predictor of hypertension in obesity?
Eleni Karlafti |
| 75-81 | The microbiome of diabetic foot
Maria Demetriou |
| 82-90 | Vitamin D - a review of the current literature
Athena Myrou |
| 91-97 | The role of a nursing in the care of diabetes mellitus: a review
Maria Poupouridou |
| 98-100 | Unroofed coronary sinus and persistent left superior vena cava - a rare cardiac abnormality
Mantzoukis Stavros |
| 101-102 | International Medical Review
Alexandros Saradopoulos |
| 103-104 | Coming National or International Congress and Meetings in Internal Medicine or Subspecialties
Martha Apostolopoulou |

CONTENTS

Άρθρο Σύνταξης Editorial



Αγαπητοί Συνάδελφοι,

Μέχρι σήμερα, η πανδημία COVID-19 καταμετρά πάνω από 6 εκατομμύρια κρούσματα με σχεδόν 450.000 θανάτους παγκοσμίως. Οι Παθολόγοι στα Νοσοκομεία κάθε Νομού της Χώρας μας, με τη συνεπικουρία των εξειδικευμένων συναδέλφων μας στη Λοιμωξιολογία στα Νοσοκομεία Αναφοράς στα μεγάλα Αστικά Κέντρα των Διοικητικών Περιφερειών της Ελλάδας, αναμφίβολα «σήκωσαν» το κύριο βάρος στη μάχη αυτή κατά του ιού SARS-CoV-2. Η έλλειψη ειδικής για τη νόσο θεραπείας και η εν δυνάμει βαριά κλινική εικόνα, οδήγησε στην πειραματική χορήγηση φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση λοιμωδών, αυτοφλεγμονοδών, αιματολογικών, αυτοάνοσων συνδρόμων και νοσημάτων. Η χορήγηση τους βασίσθηκε αφενός στην αποτελεσματικότητά τους σε πληθυσμούς που είχαν νοσήσει νωρίτερα από το συγκεκριμένο ιό, όπως η Κίνα και υπήρχε σχετική εμπειρία και αφετέρου πραγματοποιήθηκε στα πλαίσια παρεμβατικών πολυκεντρικών κλινικών μελετών με τη συμμετοχή ιατρών διαφόρων ειδικοτήτων.

Η πρώτη και δύσκολη φάση εκτιμώ παρήλθε επιτυχώς για τη χώρα μας με βάση τα νούμερα και τις στατιστικές σε σύγκριση με τις λοιπές χώρες και έχουμε περάσει στη φάση της επανεκκίνησης που φαντάζει επίσης δύσκολη, αλλά πλέον είμαστε καλύτερα διαβασμένοι και προετοιμασμένοι στη διαχείριση ασθενών με COVID 19. Στη χρονική αυτή συγκυρία ολόκληρο το ΔΣ της Εταιρείας Παθολογίας Ελλάδος (ΕΠΕ) έχει συστρατευτεί ως το πλέον υπεύθυνο θεσμικό όργανο στην ενημέρωση, πρόληψη και αντιμετώπιση της νόσου με αναφορές δεδομένων για την COVID 19 στο προηγούμενο 125ο τεύχος του περιοδικού μας και με τον προγραμματισμό τριών (3) webinars με καταξιωμένους ομιλητές και σχολιαστές στα κύρια και «καυτά» θέματα (hot topics) αναφορικά με τη διαχείριση ασθενών με λοίμωξη από SARS-CoV-2 και των επιπλοκών της. Το πρώτο πραγματοποιήθηκε με απόλυτη επιτυχία τον περασμένο μήνα (2850 εγγραφές, 2107 συμμετοχές) και έτυχε ιδιαίτερης αναφοράς από τον διακεκριμένο Δημοσιογράφο κ. Γ. Αυτιά στα μέσα προβολής, δεδομένου ότι συντόνιζε υπό την Προεδρεία μου τη θεματολογία της δίωρης και πλέον συνεδρίας (υπάρχει στο νυν τεύχος σχετικό φωτογραφικό υλικό).

Στην κατεύθυνση αυτή θα ήθελα να ενθαρρύνω τη συνεχή επικοινωνία των συναδέλφων παθολόγων με την ΕΠΕ για την επικαιροποίηση των αναγκαίων κλινικών πρακτικών σε ότι αφορά την πολυδιάστατη παρουσία της ειδικότητάς μας στη διαχείριση χρόνιων νοσημάτων και επιπλοκών αυτών στην COVID 19 και στο δεύτερο webinar που θα πραγματοποιηθεί στις 24/6 και θα αφορά τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (ΑΕΕ) και το χειρισμό ασθενών με ΑΕΕ στην COVID 19 (πρόγραμμα της εκδήλωσης και οδηγίες δωρεάν εγγραφής, θα βρείτε στη σχετική καταχώρηση, επίσης στο νυν τεύχος).

Έχει προγραμματισθεί επίσης και ένα 3ο webinar για τον μήνα Ιούλιο (15/07/2020 στις 19:00-21:00), αναφορικά με τις Καρδιαγγειακές Παθήσεις & την Covid-19 με επίσης δωρεάν εγγραφή και παροχή σχετικού πιστοποιητικού παρακολούθησης.

Αναφορικά με τη σύνθεση ύλης του τρέχοντος τεύχους του περιοδικού μας, φροντίσαμε να υπάρξει μία ενδιαφέρουσα σύνθεση που περιλαμβάνει ανασκοπήσεις και ενδιαφέρουσες κλινικές περιπτώσεις. Επιπρόσθετα, στα πλαίσια βελτίωσης έτι περαιτέρω της συνολικής εικόνας του περιοδικού μας, η Συντακτική Επιτροπή υιοθέτησε πρόταση του Αντιπροέδρου της ΕΠΕ, Καθηγητού κ. Απ. Ι. Χατζητόλιου και σας παρέχει στις πρώτες σελίδες ένα ερωτηματολόγιο αναφορικά με τα κριτήρια επιλογής ενός ιατρικού περιοδικού και τις προσδοκίες των αναγνωστών από τη σύνθεσή του, με την παράκληση να το συμπληρώσετε και να το αποστείλετε μέσω email: medicine@vegacom.gr ή ταχυδρομικώς προς το περιοδικό "Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση" Ιουστινιανού 45 - 47 Γλυφάδα - Αιξωνή, 166 74, βοηθώντας την προσπάθειά μας να το βελτιώσουμε και να το εντάξουμε σύντομα στην ηλεκτρονική βιβλιοθήκη του PubMed.

Η σύνθεση της υπόλοιπης ύλης του τρέχοντος τεύχους περιλαμβάνει δημοσίευση στα αγγλικά επίκαιρης ανασκόπησης σύνοψης και κατανόησης του ρόλου του ΝΡΥ στην παχυσαρκία και την ΑΥ και πιο συγκεκριμένα, στην ΑΥ στους παχύσαρκους.

Δημοσιεύονται παράλληλα δύο ακόμη επίκαιρες και ενδιαφέρουσες ανασκοπήσεις, η πρώτη αναφορικά με το ρόλο του μικροβιώματος του δέρματος, τη σημασία της ποικιλομορφίας του μικροβιακού πληθυσμού, καθώς και την εμπλοκή του στη λοίμωξη και εξέλιξη του έλκους του διαβητικού ποδιού, και η δεύτερη αναφορικά με τις δράσεις της πολυσυζητημένης βιταμίνης D με παροχή νεότερων δεδομένων στην κατεύθυνση αυτή.

Με δεδομένο ότι η ειδικότητά μας απαιτεί στενή συνεργασία ιατρικού και νοσηλευτικού προσωπικού σε ασθενείς με χρόνια νοσήματα, φιλοξενούμε μία σχετική ανασκόπηση με σκοπό να αναδείξει τη σημαντική προσφορά του νοσηλευτή στην αντιμετώπιση του Σακχαρώδη Διαβήτη (ΣΔ).

Περιγράφεται τέλος κλινική ενδιαφέρουσα περίπτωση που αφορά σπάνια και ιδιαίτερη ανατομική ανωμαλία, όπως αυτή του ασκεπούς στεφανιαίου κόλπου και της αριστερής εμμένουσας άνω κοίλης φλεβός, με σκοπό να αναδειχθεί η σημασία της υπερηχοκαρδιογραφίας στη διάγνωση της συγκεκριμένης ανωμαλίας που σε συνδυασμό και με την ύπαρξη κλινικής συμπτωματολογίας θα καθορίσει την απόφαση για θεραπεία αυτής.

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 και στη δεύτερη αυτή φάση επανεκκίνησης της χώρας μας εν μέσω θερινής και τουριστικής εποχής που για την Ελλάδα αποτελεί και έναν από τους κύριους πόρους εθνικού εισοδήματος (> 30% του ΑΕΠ).

Σας εύχομαι καλό καλοκαίρι, να είστε καλά, να προσέχετε, να έχετε δύναμη και πίστη στον αγώνα των καιρών.

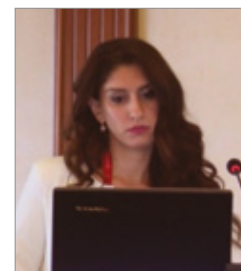
Με εκτίμηση
Για το Διοικητικό Συμβούλιο

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.
Αντιπρόεδρος ΟΕΝΓΕ

Neuropeptides Y: Biomarker or predictor of hypertension in obesity?

Karlafti E.^{1,3}, Didangelos T.¹, Baltatzi M.¹, Polychronopoulos G.¹, Koliakos G.², Fyntanidou B.³, Savopoulos C.¹



Eleni Karlafti

¹ 1st Propedeutic Internal Medicine Clinic, AHEPA University Hospital of Thessaloniki, Aristotle University of Thessaloniki, Greece.

² Department of Biological Chemistry, Aristotle University of Thessaloniki, Greece

³ Emergency Department of AHEPA University Hospital, Thessaloniki, Aristotle University of Thessaloniki, Greece

Corresponding author

Eleni Karlafti,

St. Kiriakidi 1, 54636, Thessaloniki

Contact tel: +30 6974659421

email: linakarlafti@hotmail.com

SUMMARY

Obesity is a modern disease that tends to become a pandemic. Its pathophysiology is multifactorial and often the involved mechanisms are overlapped, while they are not fully specified. The phenomenon of maintaining energy homeostasis consists of the central and the peripheral part and their interaction is mainly processed through neuropeptides. Depending on their function, neuropeptides are classified to either appetizing or anorectics, and moreover, to either central or lateral. The major central orexigenic peptide is the neuropeptide Y (NPY), which plays a primary role in energy homeostasis, mainly by regulating thermogenesis in adipose tissue. Furthermore, beyond the regulation of thermogenesis, NPY participates in the regulation of many other physiological functions of the human body, while the level of NPY could result the contribution of overactive Sympathetic Nervous System (SNS) in the pathogenesis of arterial hypertension (HTN) in obese people. The aim of this review is to summarize and fully understand the role of NPY in obesity and arterial hypertension and in particular in hypertension in obese people.

Key words: NPY, obesity, hypertension

Νευροπεπτίδιο Y: Βιοδείκτης ή δείκτης πρόβλεψης στην Αρτηριακή Υπέρταση στους παχύσαρκους;

Καρλάφτη Ε.^{1,3}, Διδάγγελος Τ.¹, Μπαλτατζή Μ.¹, Πολυχρονόπουλος Γ.¹, Κολιάκος Γ.², Φυντανίδου Β.³, Σαββόπουλος Χ.¹

¹ Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, ΑΧΕΠΑ, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

² Τμήμα Βιολογικής Χημείας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

³ Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών, ΑΧΕΠΑ, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

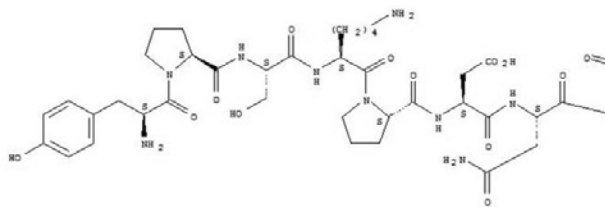
Η παχυσαρκία αποτελεί μία σύγχρονη νόσο που τείνει να λάβει διαστάσεις πανδημίας. Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που εμπλέκονται είναι περίπλοκοι και αλληλεπικαλυπτόμενοι, ενώ ταυτόχρονα δεν είναι πλήρως διευκρινισμένοι. Ο μηχανισμός διατήρησης της ενεργειακής ομοιοστασίας αποτελείται από την κεντρική και την περιφερική μοίρα και η επικοινωνία τους γίνεται, κυρίως μέσω των νευροπεπτιδίων. Τα νευροπεπτίδια διακρίνονται ανάλογα με τη δράση τους σε ορεξιογόνα και ανορεξιογόνα, κεντρικά και περιφερικά. Το σημαντικότερο κεντρικό ορεξιογόνο πεπτίδιο είναι το νευροπεπτίδιο Υ (NPY), το οποίο διαδραματίζει πρωτεύοντα ρόλο στον μηχανισμό της ενεργειακής ομοιοστασίας, κυρίως μέσω ρύθμισης της θερμογένεσης στον λιπώδη ιστό. Παράλληλα το NPY, πέραν της ρύθμισης της θερμογένεσης, συμμετέχει στη ρύθμιση πολλών φυσιολογικών λειτουργιών του ανθρώπινου οργανισμού, ενώ τα επίπεδα του NPY πιθανόν να αντανakλούν την συμμετοχή της αυξημένης δραστηριότητας του Συμπαθητικού Νευρικού Συστήματος (ΣΝΣ) στην παθογένεση της Αρτηριακής Υπέρτασης (ΑΥ) στην παχυσαρκία. Σκοπός αυτής της ανασκόπησης είναι η σύνοψη και κατανόηση του ρόλου του NPY στην παχυσαρκία και την ΑΥ και πιο συγκεκριμένα, στην ΑΥ στους παχύσαρκους.

Λέξεις-κλειδιά: NPY, παχυσαρκία, αρτηριακή υπέρταση

NPY

NPY constitutes a central orexigenic, which, along with the peptide YY (PYY) and the pancreatic polypeptides belong to the "family" of the pancreatic peptides. The pancreatic peptides are distributed both in the central and the peripheral nervous system.¹ (Fig.1).

Fig-1: NPY chemical structure



There have been identified five subtypes of NPY receptors which are connected with G proteins. These subtypes are Y1, Y2, Y4, Y5 and y6.²

NPY expression and food intake regulation

Centrally, NPY is translated in many places like hypothalamus, amygdaloid nucleus, hippocampus, nucleus tractus solitaries (NST) and spinal cortex.³ High concentration of NPY is mainly found in adrenal glands.⁴ In periphery, NPY is found in various positions and that indicate the diverse role of NPY. This role is not limited to the regulation of energy homeostasis but also extends to other functions.⁵

Control of the homeostasis of energy is firstly determined

by the secretion of NPY, leptin, insulin, ghrelin and secondarily by the secretion of other peripheral neuropeptides.⁶ Leptin and insulin penetrate the blood-brain barrier and suspend the neuronal activity of NPY/AgRP (agouti-related peptide) neurons. At the same time, insulin and ghrelin boost the neuronal activity of pre-opium-melanocortine/ cocaine and amphetamine regulated transcript (POMC/CART) whose role is to suspend food intake.^{7,8} On the other hand, ghrelin which is secreted by the stomach and the duodenum, activates the NPY/AgRP neurons in the Arcuate nucleus of hypothalamus (ARC), boosting this way the food intake.⁹

NPY's composition and secretion increases during periods of energy shortage. This shortage can be caused by a reduction in the amount of food ingested or by a high demand on energy. ARC's neurons produce NPY so that the energy balance can be restored during these periods of energy shortage.¹⁰ On the other hand, in the case of obesity caused by a volitional increase of one's amount of food ingested, (not compensatory) there hasn't been noticed increased activity if the ARC neurons which produce NPY. Contrary, there is evidence of a decrease of this activity, most probably resulting from our organism's effort to reduce unnecessary energy storage.¹¹

One main route through which the NPY of ARC and DMH (dorsomedial hypothalamus) regulates the energy balance via the Sympathetic Nervous System (SNS), is the regulation of thermogenesis and the effect both in the white adipose tissue (WAT) and the brown adipose tissue (BAT).⁵

NPY co-exists within the terminal neuron with Norepinephrine (NE) and adenosine triphosphate in the SNS's postganglionic fibers throughout the body, and is released in amounts proportional to the intensity of the excitation of SNS.¹² The increase of NPY in the hypothalamus suppresses the release of catecholamines, primarily of NE through the SNS, and therefore reduces the lipolysis related to the cyclic AMP (cAMP)- A protein kinase (PKA) via β -adrenergic receptors. On the other hand, NPY which exists in the peripheral, stimulates lipogenesis, where the ERK (Extracellular Regulated Kinases) mediate. The reduction of SNS tone is counterbalanced by catecholamines, particularly by adrenalin, which stimulates adipogenesis, probably by regulating NPY.¹³

Obesity is characterised by the large number and the hypertrophy of WAT cells, especially in visceral fat, but also by the alterations of SNS activity, which includes increase of lipid storage and decrease of acidosis.¹⁴

Peripherally, NPY binds to Y1, Y2 and Y5 receptors and acts on β -adrenergic receptors (β_1 , β_2 , β_3), amplifying their connection with G-proteins, a fact that leads to inhibition of adenylyl cyclase (AC) and cAMP production. The reduced levels of cAMP inhibit PKA phosphorylation, which activates the hormone-sensitive lipase (HSL). At the same time, PKA's reduced activity inhibits the phosphorylation of a group of proteins (peri), which control the amount of lipolysis.¹⁵

As for the effect of NPY on BAT, this is performed via reduction of SNS tone and thermogenesis control. Increasing levels of NPY in hypothalamus reduce SNS tone -especially reducing NE's activity- and, consequently, the signaling of cAMP-PKA is via β -adrenergic receptors inhibited. Reduced lipolysis is responsible for the reduction of fatty acid storage in BAT and, also, the reduction of expression and secretion of UCP1 protein, a fact that causes decrease in thermogenesis.¹⁶

Given the fact that NPY controls the production of adipose tissue, in combination with the fact that NPY levels are increased in ARC, in exposure to chronic stress¹⁷ and under circumstances of long-term, high fat content diets, we can come to a conclusion that increasing NPY levels in ARC contribute to obesity development, since they promote food intake and energy costs reduction.¹⁰

In the peripheral nervous system, NPY is expressed in sympathetic neurons, myenteric Auerbach's plexus and submucosal nerve plexus of intestine nervous system. NPY is also synthesized and released by pancreatic islet cells via Y1 receptor and inhibits the glucose-induced insulin secretion. High NPY levels are observed after SNS stimulation and in patients suffering from pancreatic endocrine tumors,

carcinoid tumors, neurogenic tumors, including neuroblastoma and pheochromocytoma. In gastrointestinal system, NPY causes reduction of fluid and electrolyte secretion and, also, reduction of stomach and small intestine movement. Intravascular administration of NPY in visceral circulation is related to vasoconstriction, something that can't be reversed with α - or β -blockers administration.¹⁸

Hypertension and obesity

The mechanisms through which obesity causes blood hypertension have been studied both on human, as well as on experimental models (animals). It seems that there is a variety of mechanisms in blood pressure (BP) variability, such as derivatives of fatty tissue, neuro-hormone mechanisms, metabolic functions and multiple other factors.¹⁹

More specifically, hypothalamus, hemodynamic changes -such as Sodium retention- and also kidney structural changes, renin-angiotensin- aldosterone system (RAAS), increased SNS stimulation, low sensitivity of baroreceptors' reflex, high levels of free fatty acids in plasma and increase of activity of high levels of angiotensin in plasma contribute to the pathophysiological mechanism. Furthermore, hyperinsulinemia and increased insulin resistance, hyperleptinemia and increased leptin resistance, neuropeptides such as NPY, ghrelin and adiponectin, corticosteroids, vascular endothelium dysfunction, high levels of endothelin-1 and reduced carbon monoxide (CO) synthesis play a role in Hypertension (HTN) of obese people. Consequently, high BP in obesity is the result of the combination or even duplication of the factors described above.¹⁹

Is there a link between NPY and obesity Hypertension?

According to recent studies, it seems that NPY plays a role in central cardiovascular system regulation, since researches performed both on human and on experimental mice prove that central and peripheral NPY is involved in the development and maintenance of HTN.²⁰

In particular, researches performed on human show that NPY levels in plasma are higher in people with HTN, even in non-dippers (less than 10% drop in blood pressure during sleep).²¹ The same applies to mice with essential HTN. Researches performed on experimental mice with HTN, show that NPY's neural network is thicker and NPY levels are higher compared to mice with normal BP. The increase of NPY neural network's neurosis increases with age and precedes development of HTN.²² Specifically, it's been proved that the expression of Y2 receptors in mice increases during the early phase of HTN development.²³

NPY injection in posterior hypothalamic nucleus and/or into cerebral ventricles, in mice with HTN, seems to be enhancing high BP.²² Meanwhile, administration of NPY's Y1 antagonist (BRC-672) caused drop in BP.²⁴

It has been noticed in rats with essential HTN, that the activity of NPY receptors and α_2 adrenergic receptors is decreased presynaptically. This fact leads to reduced retrograde regulation of NE and NPY release, during periaarterial neuron stimulation.²⁵ These data suggest that increase of SNS tone combined with changes in presynaptic NE and NPY inhibition in sympathetic neurons could be a significant factor contributing in development and maintenance of HTN.²²

Data from last decade attach a new role to NPY and its effect on cardiovascular system. It seems that NPY stimulates the proliferation of cells of vascular smooth muscle fibers. This action was initially found to be performed via Y1 receptors, even in lower NPY levels than the ones causing vasoconstriction.^{26,27}

Specifically, sympathetic nerves innervating blood vessels, synthesize, store and release NE, NPY and adenosine triphosphate (ATP). ATP mediates rapid phase, NE mediates in the intermediate phase and NPY mediates in the long-term phase of SNS induced vasoconstriction. Stimulation of the periaarterial nerve promotes Na^+ entry into presynaptic neuron and leads to neuron depolarization and Ca^{++} entry into presynaptic neuron. High levels of Ca^{++} facilitate vesicle fusion, that contain NE, NPY and ATP, which are released in the synaptic cleft. Thus, NE, NPY and ATP subsequently stimulate respectively α_1 , Y1 and P2X postsynaptic receptors, which are placed in cells of vascular smooth muscle. Stimulation of these receptors resulted in vasoconstriction. NE, NPY and ATP (and several other transmitters) also have the ability to stimulate the corresponding presynaptic receptors (A_2 , Y2 and P2Y) achieving negative retrograde regulation of their release.²²

Furthermore, vasoconstriction caused by NPY itself or NPY together with other vasopressors (such as NE and vasopressin) is stronger in the arteries of mice with HTN compared to mice with normal BP.²⁸ It has been noticed that the response of vessels and BP to NPY increases at the same time with HTN development, in mice with HTN.²⁹ Meanwhile, NPY controls the release of NE from SNS neurons and catecholamine neurons, centrally, via negative retrograde regulation.³⁰

A study has proven that during paroxysms in pheochromocytoma, NPY levels increase simultaneously with catecholamine levels increase. This fact shows there is a link between NPY and secondary HTN.³¹ The amount of NPY

receptors in hypothalamus of mice with HTN is reduced, something that can be a reflex regulation of high NPY levels. This reduced receptors' number might be responsible for increased catecholamine secretion, which leads to BP increase.³² The inhibitory NPY action on NE secretion is performed via Y1R.³³

High NPY levels are directly involved in increase of BP in obese people with HTN, by causing vasoconstriction via Y1 receptors.³⁴ High NPY levels present in obesity and other situations characterized by increased SNS activity, such as anxiety, body exercise, cardiac failure, myocardial ischemia, toxic and hemorrhagic shock. Unlike, catecholamines, NPY is not responsible for basic vascular tone, but its vasoconstrictive properties increase in stress situations, reinforcing NE's activity, causing vasoconstriction and BP reinstatement. Therefore, increased SNS activity reinforces NPY's vasoconstrictive activity, and subsequently, NPY reinforces vessels' sensitivity in catecholamines.^{20,35,36}

NPY is related with hypoglycemia, due to reduced insulin, that causes SNS tone increase and BP increase.³⁷ Subcutaneous NPY administration in rats causes sequential increase of NPY in plasma, adrenals and upper cervical ganglia. This fact shows that release, biosynthesis and storage of NPY are increased after hypoglycemic stress. It has been noticed that NPY seems to play a significant role in HTN associated to insulin decrease.²²

Intravenous NPY administration causes renal vasoconstriction, which is associated to HTN^{38,39} and certainly NPY's effect is stronger on the efferent than on the afferent arteriole.^{40,41} NPY seems to be strongly involved in the degree of HTN in patients with Chronic Kidney Disease, under hemodialysis.⁴²

High NPY levels in plasma are related with fluid excess degree and mean arterial pressure. During stress situations, such as fluid excess, NPY release creates a vicious circle: NPY aggravates HTN and increases cardiac load, therefore risk of cardiac failure. Inductively, cell stress increases and SNS is stimulated.⁴³

NPY is associated with ischemic strokes and their outcome.^{44,45} It is also associated with atherosclerosis, whereas total cholesterol and triglyceride levels increase and HDL levels decrease.⁴⁶

Genetic studies also associate NPY with high BP.⁴⁷ Carriers of T1128C NPY gene polymorphism are proved to have an increased risk of HTN, related with myocardial infarction and ischemic strokes.⁴⁸⁻⁵⁰

Based on several studies, both atrial and ventricular myocardium cells contain high amounts of NPY. In experimental animals, NPY has also been detected in the endings

of nerves which innervate myocardium and coronary arteries.^{26,51} Thus, NPY participates in myocardial function both indirectly- increasing afterload through vasoconstriction- and directly-mediating in coronary vessels constriction and myocardial cells contraction. Other studies mention that NPY stimulates myocardial cells' hypertrophy in experimental animals, probably via its participation in hypertrophy observed in HTN.⁵¹⁻⁵³

Furthermore, studies show that NPY plasma levels are increased after acute coronary syndromes and cardiac failure. These levels are positively associated with the degree of cardiac failure and mortality. On the contrary, NPY levels in insufficient cardiac muscle seem to be strongly reduced compared to NPY levels in normal cardiac muscle. The same thing happens to NE levels, a fact which proves that NPY levels follow SNS activity.²⁶

In conclusion, it seems that NPY contributes to the development and maintenance of HTN, both directly and indirectly, mainly via SNS stimulation. Also, NPY promotes HTN target organs damage (such as brain, heart, kidneys and vessels) both via SNS, RAAS and indirectly.

References

1. Chambers AP, Wodds SC. The role of Neuropeptide Y in Energy Homeostasis. *Handb Exp Pharmacol*. 2012;(209):23-45.
2. Wraith A, Törnsten A, Chardon P, Harbitz I, et al. Evolution of the neuropeptide Y receptor family: gene and chromosome duplications deduced from the cloning and mapping of the five receptor subtype genes in pig. *Genome Res*. 2000;10:302-10.
3. De Quidt ME, Emson PC. Distribution of neuropeptide Y-like immunoreactivity in the rat central nervous system-II. Immunohistochemical analysis. *Neuroscience*. 1986;18:545-618.
4. Schutz B, et al. VIP and NPY expression during differentiation of cholinergic and noradrenergic sympathetic neurons. *Ann. N. Y. Acad. Sci*. 1998; 865: 537-541.
5. Kim Loh, Herbert Herzog, and Yan-Chuan Shi. Regulation of energy homeostasis by the NPY system. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2015;26(3):125-135.
6. Asakawa, A. et al. Ghrelin is an appetite-stimulatory signal from stomach with structural resemblance to motilin. *Gastroenterology*. 2001; 120: 337-345.
7. Jong-Woo Sohn. Network of hypothalamic neurons that control appetite. *BMB Rep*. 2015; 48(4): 229-233.
8. Shi, Y.C. et al. Arcuate NPY controls sympathetic output and BAT function via a relay of tyrosine hydroxylase neurons in the PVN. *Cell Metab*. 2013;17: 236-248
9. Sainsbury, A. and Zhang, L. Role of the arcuate nucleus of the hypothalamus in regulation. *Mol Cell Endocrinol*. 2010 ;25;316(2):109-19.
10. Singer K, Morris DL, Oatmen KE, Wang T, DelProposto J, Mergian T, Cho KW, Lumeng CN: Neuropeptide Y is produced by adipose tissue macrophages and regulates obesity-induced inflammation. *PLoS One*. 2013; 8:57929.
11. Cone R, Elmquist J. Neuroendocrine control of energy stores. In *Williams Textbook of Endocrinology*. 11th Edition, Saunders Elsevier, Philadelphia 2008; 1538-1542.
12. Altarejos JY, Montminy M: CREB and the CRTC co-activators: sensors for hormonal and metabolic signals. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2011, 12:141-151.
13. Wei Zhang, Mark A Cline and Elizabeth R Gilbert. Hypothalamus-adipose tissue crosstalk: neuropeptide Y and the regulation of energy metabolism Zhang et al. *Nutrition & Metabolism*. 2014;11:27.
14. Townsend K, Tseng YH: Brown adipose tissue: recent insights into development, metabolic function and therapeutic potential. *Adipocyte*. 2012; 1:13-24
15. Bray GA: Obesity—a state of reduced sympathetic activity and normal or high adrenal activity (the autonomic and adrenal hypothesis revisited). *Int J Obes*. 1990; 14(3):77-91.
16. Dumont Y, Martel JC, Fournier A, et al. Neuropeptide Y and neuropeptide Y receptor subtypes in brain and peripheral tissues, *Prog. Neurobiol*. 1992;38: 125-167.
17. Kanatani A, Ishihara A, Asahi S, Tanaka T, Ozaki S, Ihara M. Potent neuropeptide Y Y1 receptor antagonist, 1229U91: blockade of neuropeptide Y-induced and physiological food intake. *Endocrinology*. 1996;137:3177-3182.
18. Sousa-Ferreira L, Garrido M, Nascimento-Ferreira I, et al. Moderate long-term modulation of neuropeptide Y in hypothalamic arcuate nucleus induces energy balance alterations in adult rats. *PLoS One*. 2011;6(7):22333
19. Guo XW, Wang XL, Gao ZL. Effect of NPY and neurotensin on diurnal rhythm of blood pressure and target organ damage for essential hypertension. *Zhonghua Xin Xue Guan Za Zhi* 2005;33:1006-1009.
20. Thomas C. Westfall, Heather Macarthur, Mirnela Byku, Chun-Lian Yang, Jessica Murray. Interactions of Neuropeptide Y, Catecholamines, and Angiotensin at the Vascular Neuroeffector Junction. *Advances in Pharmacology* 2013;68:115-139.
21. Marques FZ, Campain AE, Davern PJ, Yang YH, Head GA, Morris BJ. Global identification of the genes and pathways differentially expressed in hypothalamus in early and established neurogenic hypertension. 2011;43(12):766-771.
22. Tseng, A., Inglis, A., Selbie, L. A., Moriarty, M., & Potter, E. K.

- Neuropeptide Y analog with selective antagonism of effects mediated by postjunctional Y1 receptors. *European Journal of Pharmacology*. 1994; 265–271.
23. Tsuda, K., Isuca, S., Goldstein, M., Nishio, I., Masuyama, Y. Modulation of noradrenergic transmission by neuropeptide Y and presynaptic alpha 2-adrenergic receptors in the hypothalamus of spontaneously hypertensive rats. *Japanese Heart Journal*. 1992; 33:229–238.
 24. Jacques D, Sader S, Perreault C, Abdel-Samad D. NPY and NPY receptors: presence, distribution and roles in the regulation of the endocardial endothelium and cardiac function. In: *NPY Family of Peptides in Neurobiology, Cardiovascular and Metabolic Disorders: from Genes to Therapeutics*. Zukowska Z, Feuerstein G. Birkhauser Verlag, Switzerland, 2006; 71-78.
 25. Feuerstein G, Lee E. Neuropeptide Y and the heart: implication for myocardial infarction and heart failure.. In: *NPY Family of Peptides in Neurobiology, Cardiovascular and Metabolic Disorders: from Genes to Therapeutics*. Zukowska Z, Feuerstein G. Birkhauser Verlag, Switzerland, 2006 ;113-119.
 26. Gradin, K., Li, J.-Y., Anderson, O., Simonsen, A. Enhanced neuropeptide Y immunoreactivity and vasoconstriction in mesenteric small arteries from spontaneously hypertensive rats. *Journal of Vascular Research*. 2003; 40, 252–265.
 27. Zukowska-Grojec, Z., Golczynska, M., Shen, G. H., Torress-Duarte, A., Haass, M., Wahlestedt, C., et al. Modulation of vascular function by neuropeptide Y during development of hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Pediatric Nephrology*. 1993; 7: 845–852.
 28. Westfall, T. C. Beneficial therapeutic interventions via manipulation of presynaptic modulatory mechanisms. In D. Powis & S. Bonn (Eds.), *Neurotransmitter release and its modulation*. Cambridge: Cambridge University Press. 1995; 17: 328–346.
 29. Donoso V, Miranda R, Briones R, et al. Neuropeptide Y is released from human mammary and radial vascular biopsies and is a functional modulator of sympathetic co-transmission. *J Vasc Res* 2004;41:387-399.
 30. Vonend O, Okonek A, Stegbauer J et al. Renovascular effects of sympathetic cotransmitters ATP and NPY are age-dependent in spontaneously hypertensive rats. *Cardiovasc Res* 2005; 66: 345–352.
 31. Hall J.E., Brands M.W., Hildebrandt D.A., Kuo J, Fitzgerald S. Role of sympathetic nervous system and neuropeptides in obesity hypertension. *Braz J Med Biol Res*. 2000;33(6): 605-618.
 32. Pons J, Lee E, Li L, et al. Neuropeptide Y; multiple receptors and multiple roles in cardiovascular diseases. *Curr Opin Inv D*. 2004;5 957-962.
 33. Donosa V, Delpiano AM, Huidobro-Toro P. Physiological and pathophysiological perspectives of the NPY family of peptides. In: *NPY Family of Peptides in Neurobiology, Cardiovascular and Metabolic Disorders: from Genes to Therapeutics*. Zukowska Z, Feuerstein G. Birkhauser Verlag, Switzerland. 2006; 65-73.
 34. Edvinsson L, Ekblad E, Hakanson R, et al. Neuropeptide Y potentiates the effect of various vasoconstrictor agents on rabbit blood vessels. *Br J Pharmacol* 1984;83:519-525.
 35. Han, S. P., Chen, X., Wu, Y. M., Naes, L., Westfall, T. C. Elevated neuropeptide Y gene expression and release during hypoglycemic stress. *Peptides*. 1997; 18: 1335–1340.
 36. Bischoff A, Michel C. Renal effects of neuropeptide Y. *Pflugers Arch*. 1998;435:443-453.
 37. Winaver J, Abassi Z. Role of neuropeptide Y in the regulation of kidney function. In: *NPY Family of Peptides in Neurobiology, Cardiovascular and Metabolic Disorders: from Genes to Therapeutics*. Zukowska Z, Feuerstein G. Birkhauser Verlag, Switzerland. 2006; 123-129.
 38. Denton M, Luff E, Shweta A, et al. Differential neural control of glomerular ultrafiltration. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2004;31:380-386
 39. Bischoff A, Sticka-Verfurth M, Michel C. Renovascular and tubular effects of neuropeptide Y and discriminated by PP56 in anaesthetized rats. *Pflugers Arch*. 1997;434:57-62.
 40. Eurin J, Barthélemy C, Masson F et al. Release of neuropeptide Y and hemodynamic changes during surgical removal of human pheochromocytomas. *Regul Pept*. 2000; 86:95–102.
 41. Odar-Cederlo f, I., Ericsson, F., Theodorsson, E., & Kjellstrand, C. M. Is neuropeptide Y a contributor to volume-induced hypertension? *American Journal of Kidney Diseases*. 1998; 31: 803–808.
 42. Edvinsson L. Neuropeptide Y and the cerebral circulation. In: *NPY Family of Peptides in Neurobiology, Cardiovascular and Metabolic Disorders: from Genes to Therapeutics*. Zukowska Z, Feuerstein G. Birkhauser Verlag, Switzerland. 2006 ; 105-111.
 43. Chen H, Cheung T. Peripheral and central administration of neuropeptide Y in a rat middle cerebral artery occlusion stroke model reduces cerebral blood flow and increases infarct volume. *Brain Res* 2002;927:138-143.
 44. Xie F, Zhang R, Yang C, Xu Y, Wang N, Sun L, Liu J, Sun L, Wei R, Ai J. Long-term neuropeptide Y administration in the periphery induces abnormal baroreflex sensitivity and obesity in rats. *Cell Physiol Biochem*. 2012;29(1-2):111-20.

45. Katsuya, T., Higaki, J., Zhao, Y., Miki, T., Mikami, H., Serikawa, T., et al. A neuropeptide y locus on chromosome 4 cosegregates with blood pressure in the spontaneously hypertensive rat. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1993; 192: 261–267.
46. Renner, W., Grammer, T., Hoffmann, M. M., Nauck, M. S., Winkelmann, B. R., Boehm, B. O., et al. Association analysis of the polymorphism T1128 C in the signal peptide of the neuropeptide Y in a Swedish hypertensive population. *Journal of Hypertension*. 2004; 22: 2398–2399.
47. Zhuo JL. Neuropeptide Y T1128C polymorphism: an independent predictor of hypertensive and cardiovascular diseases? *J Hypertens*. 2004;22(7):1251-3.
48. Feuerstein G, Lee E. Neuropeptide Y and the heart: implication for myocardial infarction and heart failure. In: *NPY Family of Peptides in Neurobiology, Cardiovascular and Metabolic Disorders: from Genes to Therapeutics*. Zukowska Z, Feuerstein G. Birkhauser Verlag, Switzerland. 2006 ;113-119.
49. Wallerstedt, S. M., Skrtic, S., Eriksson, A. L., Ohlsson, C., Hedner, T. Association analysis of the polymorphism T1128C in the signal peptide of neuropeptide Y in a Swedish hypertensive population. *Journal of Hypertension*. 2004; 22: 1277–1281.
50. Nyquist-Battie C, Cochran K, Sands A, et al. Development of neuropeptide Y and tyrosine hydroxylase immunoreactive innervation in postnatal rat heart. *Peptides* 1994;15:1461-14690.
51. Jonsson-Rylancer C, Nordlander M, Svindland A, et al. Distribution of neuropeptide Y Y1 and Y2 receptors in the postmortem human heart. *Peptides*. 2003;24:255-262.
52. Herring N. Autonomic control of the heart: going beyond the classical neurotransmitters. *Exp Physiol*. 2015;354–358.
53. Millar C, Schluter D, Zhou J, et al. Neuropeptide Y stimulates hypertrophy of adult ventricular cardiomyocytes. *Am J Physiol* 1994;266:1271-1277.

Το Μικροβίωμα στο Διαβητικό Πόδι

Μ. Δημητρίου¹, Ν. Παπάνας²

¹ Μικροβιολογικό Εργαστήριο Ε.Α.Ν.Π. ΜΕΤΑΞΑ

² Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Δημοκριτείου Πανεπιστημίου Θράκης, Αλεξανδρούπολη, Ιατρείο Διαβητικού Ποδιού, Διαβητολογικό Κέντρο, Β' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Π.Γ.Ν.Α



Μαρία Δημητρίου

Υπεύθυνη αλληλογραφίας

Μαρία Δημητρίου

Γρηγορίου Λαμπράκη 138 Πειραιάς, Τ.Κ. 18535

Τηλ. επικοινωνίας: +30 6946421807

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το διαβητικό πόδι αποτελεί μία από τις συχνότερες και δυσκολότερες στην αντιμετώπιση επιπλοκή του σακχαρώδους διαβήτη, η οποία επηρεάζει αρνητικά την ποιότητα ζωής του ασθενούς. Ιδιαίτερως τα χρόνια έλκη επιδρούν αρνητικά στην καθημερινότητα των ασθενών πολύ περισσότερο σε σχέση με τις υπόλοιπες επιπλοκές. Ένα έλκος επιπλεγμένο με λοίμωξη, αν δεν αντιμετωπιστεί έγκαιρα και ορθά, θα οδηγήσει με ακρίβεια στην απώλεια του άκρου. Ο ακρωτηριασμός αποτελεί την ύστατη ιατρική λύση αυξάνοντας κατακόρυφα το κόστος περίθαλψης καθιστώντας τον ασθενή ανάπηρο. Δυστυχώς ακόμα υπάρχει ελάχιστη κατανόηση της οικολογίας τέτοιων λοιμώξεων και έτσι ο τρόπος διαχείρισής τους καθυστερεί την επούλωση. Τα τελευταία χρόνια η ιατρική κοινότητα έχει στρέψει την προσοχή της στο μικροβίωμα και το ρόλο του στην εξέλιξη διαφόρων νοσημάτων. Παρόλα αυτά, το μικροβίωμα του δέρματος μόλις πολύ πρόσφατα άρχισε να απασχολεί την ερευνητική κοινότητα προκειμένου να συσχετιστεί με την έκβαση ενός έλκους διαβητικού ποδιού. Άλλωστε, η συνεχής μεταβολή των παροδικών αποικιστών της δερματικής επιφάνειας καθώς και οι μηχανισμοί επικοινωνίας μεταξύ αυτών και του ξενιστή χρήζουν επιμελούς διερεύνησης. Η παρούσα βραχεία ανασκόπηση συζητά το ρόλο του μικροβιώματος του δέρματος, τη σημασία της ποικιλομορφίας του μικροβιακού πληθυσμού καθώς και την εμπλοκή του στη λοίμωξη και εξέλιξη του έλκους του διαβητικού ποδιού. Γίνεται επίσης καταγραφή και ερμηνεία των νέων τεχνικών απομόνωσης των μικροβίων.

Λέξεις-κλειδιά: διαβητικό πόδι, μικροβίωμα, λοιμώξεις, καλλιέργειες, μοριακές τεχνικές

The microbiome of diabetic foot

M. Demetriou¹, N. Papanas²

¹ Microbiology Laboratory, Anticancer Hospital of Piraeus Metaxa

² Diabetic Foot Clinic, Diabetes Centre, Second Department of Internal Medicine, Democritus University of Thrace, University Hospital of Alexandroupolis

SUMMARY

Diabetic foot is one of the most common and most difficult to treat complications of diabetes, which negatively affects patients' quality of life. Especially chronic ulcers have a much worse impact on patients' daily life than the other complications. If not treated in a timely manner and correctly, an ulcer complicated with infection may lead to limb loss. Amputation is the last medical solution; it increases the cost of medical care and incapacitates the patient. Unfortunately, there is still little understanding of the ecology of such infections, and so their current management delays healing. In recent years, the medical community has turned its attention to the microbiome and its role in the development of various diseases. However, skin microbiome has only recently begun to attract interest in association with the outcomes of diabetic foot ulcers. Moreover, the continuous change of the transient colonists of the skin surface, as well as the communication mechanisms between them and the host, need meticulous investigation. This brief review discusses the role of skin microbiome, the importance of microbial population diversity, as well as its involvement in infection and progression of diabetic foot ulcers. Additionally, new microbial isolation techniques are presented and interpreted.

Key words: diabetic foot, microbiome, infections, cultures, molecular techniques

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι λοιμώξεις αποτελούσαν πάντα ένα τεράστιο πρόβλημα δημόσιας υγείας. Όταν όμως οι λοιμώξεις επιπλέκουν χρόνια νοσήματα τότε το πρόβλημα μεγιστοποιείται. Οι χρόνιες λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων των ελκών που χρονίζουν, αποτελούν το 60-80% όλων των ανθρώπινων λοιμώξεων¹. Το κόστος αυτών των χρόνιων λοιμώξεων στερεί ένα μεγάλο ποσό από τον κρατικό προϋπολογισμό που προορίζεται για την υγεία². Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί ένα χρόνιο νόσημα το οποίο στις μέρες μας έχει πάρει διαστάσεις επιδημίας³. Μία από τις κυριότερες και πιο δύσκολες στην αντιμετώπιση επιπλοκές είναι αυτή του διαβητικού ποδιού^{3,4}. Το διαβητικό πόδι άλλωστε αποτελεί το αίτιο του 40-60% των μη τραυματικών ακρωτηριασμών του κάτω άκρου^{4,5}. Ενδεικτικό της σοβαρότητας του προβλήματος είναι το εντυπωσιακό νούμερο ακρωτηριασμών λόγω διαβήτη που λαμβάνει χώρα στις ΗΠΑ και αυτό είναι πάνω από 80.000 ετησίως τη στιγμή που και στο Ηνωμένο Βασίλειο πραγματοποιούνται πάνω από εκατό ακρωτηριασμοί κάθε εβδομάδα σε διαβητικούς ασθενείς^{6,7}. Τα λίγα μέχρι πρότινος μικροβιολογικά δεδομένα, σχετικά με τα αληθή παθογόνα αίτια των λοιμώξεων του διαβητικού ποδιού καθώς και τα περιορισμένα δεδομένα σχετικά με το εύρος της φυσιολογικής χλωρίδας και των παροδικών αποικιστών του δέρματος δε βοήθησαν επαρκώς στην ουσιαστική αντιμετώπιση του διαβητικού ποδιού. Παραδοσιακά οι

μικροβιολογικές μελέτες των ελκών διαβητικού ποδιού αναλώθηκαν στο ρόλο των εύκολων στην απομόνωση και ταυτοποίηση μικροβιακών στελεχών όπως είναι ο *Staphylococcus aureus* και η *Pseudomonas aeruginosa*⁸. Χωρίς να υποτιμάται ο ρόλος των συγκεκριμένων βακτηρίων αποδείχτηκε ότι το ζήτημα ήταν αρκετά πιο πολύπλοκο. Η αυξημένη βακτηριακή ποικιλομορφία φαίνεται να σχετίζεται με τη δημιουργία βιομεμβράνης. Ακόμη και μικροβιακά στελέχη τα οποία συνήθως δεν είναι παθογόνα, ή είναι χαμηλής λοιμογόνου δύναμης ώστε να συντηρηθούν από μόνα τους μία χρόνια λοίμωξη, μπορεί να συσσωρευτούν συμβιωτικά εντός αυτής της βιομεμβράνης και να οδηγούν τελικά σε χρόνια λοίμωξη. Αγνοώντας αυτά τα δεδομένα μέχρι πρότινος, καταναλώθηκαν τόνοι αντιβιοτικών και υπήρξε δυσκολία στην επιτυχή έκβαση κυρίως επιπλεγμένων λοιμώξεων που χρόνιζαν με δυσάρεστα τελικά αποτελέσματα⁹. Ωστόσο, η αλματώδης ανάπτυξη της κλινικής μικροβιολογίας, της βιοτεχνολογίας και της βιοπληροφορικής τα τελευταία έτη, με την εισαγωγή νέων και γρήγορων μοριακών τεχνικών στην ταυτοποίηση και παρατήρηση των παθογόνων φαίνεται να οδηγεί στην αυγή μια νέας εποχής δίνοντας απαντήσεις και λύνοντας μυστήρια⁹. Η στροφή των επιστημόνων στο μικροβίωμα και τον πρωταγωνιστικό ρόλο που φαίνεται να παίζει από τις πρώτες κιόλας μελέτες καθώς και η χρήση ολοένα περισσότερο ειδικών μοριακών μοντέλων, δίνουν τη δυνατότητα να ταυτοποιηθούν τα υπεύθυνα βα-

κτήρια γρηγορότερα, ευνοώντας την έγκαιρη αξιολόγηση, την εφαρμογή ειδικής αγωγής και τη επανεκτίμηση της κατάστασης σε πιο σύντομο χρονικό διάστημα.

2. ΤΟ ΔΕΡΜΑΤΙΚΟ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ

Το ανθρώπινο δερματικό μικροβίωμα έχει χαρακτηριστεί ως το «μικροβιακό αποτύπωμα» του κάθε ανθρώπου λόγω των διαφορών που εμφανίζει στον καθένα¹⁰. Όταν αναφερόμαστε όμως σε αυτό, δεν εννοούμε μόνο το σύνολο των μικροβίων της επιδερμίδας, αλλά και το μικροβιακό πληθυσμό στις βαθύτερες στιβάδες του δέρματος. Παρά τις διαφορές που μπορεί να υπάρχουν στον καθένα ξεχωριστά, το δερματικό μικροβίωμα μπορεί να είναι εντυπωσιακά παρόμοιο από άτομο σε άτομο. Η διαφορά στον μικροβιακό πληθυσμό βρίσκεται κυρίως στην εξωτερική στιβάδα του δέρματος (επιδερμίδα), σε σχέση με το ιδίως δέρμα (χόριο) και την υποδερμίδα. Το μικροβιακό φορτίο της επιδερμίδας είναι περισσότερο δυναμικό και μεταβάλλεται συχνότερα σε σχέση με την πιο σταθερή μικροβιακή κοινότητα του χορίου¹⁰. Αυτό άλλωστε υποδηλώνει και τη σημασία της λήψης υλικού από τις βαθύτερες στιβάδες του έλκους και όχι επιφανειακά. Το δερματικό μικροβίωμα της επιδερμίδας δεν παραμένει σταθερό αλλά επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες όπως η ηλικία, το φύλο, ο τρόπος ζωής, η ανατομική περιοχή, η γενετική προδιάθεση, η ύπαρξη διαβήτη, η κακή γλυκαιμική ρύθμιση κ.α. Η επικρατούσα μικροβιακή δερματική κοινότητα είναι μοναδική σε σύνθεση και λειτουργία. Έρχεται δε άμεσα σε επαφή με την ανοσολογική απόκριση του ξενιστή. Αυτή η επικοινωνία σε επίπεδο μικροπεριβάλλοντος με τις συνεχείς προσαρμοστικές αλλαγές του μικροβιακού πληθυσμού είναι αντικείμενο τρεχουσών μελετών και μπορεί να διαφωτίσει τον ιατρικό κόσμο σε σχέση με τις λοιμώξεις των ελκών του διαβητικού ποδιού και ειδικά τις χρόνιες¹⁰. Οι μελέτες πάνω στο δερματικό μικροβίωμα σε σχέση με τα έλκη διαβητικού ποδιού, θα πρέπει να απαντήσουν σε 3 βασικά ερωτήματα. Ποιο είναι το μικροβιακό φορτίο σε κάθε περίπτωση λοίμωξης, ποια η μικροβιακή ποικιλότητα (μικροβιακό ρεπερτόριο) που εμπλέκεται και ποια είναι τα παθογόνα στελέχη που τελικά ευθύνονται για την εξέλιξη σε λοίμωξη και την μετάπτωση σε χρόνια λοίμωξη. Τα μέχρι πρότινος δεδομένα σε σχέση με τα παθογόνα στα επιπλεγμένα με λοίμωξη έλκη καταδεικνύουν την εμπλοκή κυρίως αερόβιων θετικών κατά gram κόκκων, με τους σταφυλοκόκκους και τους στρεπτοκόκκους να είναι τα κυρίαρχα παθογόνα¹¹. Ειδικά ο *S. aureus* δεδομένων και των θεραπευτικών προβλημάτων που προκαλεί, είναι το πιο καλά μελετημένο παθογόνο¹¹. Επικρατεί κυρίως

στα οξέα έλκη τα οποία είναι συνήθως μονομικροβιακής αιτιολογίας¹¹. Σε χρόνια έλκη η λοίμωξη είναι πολυμικροβιακής αιτιολογίας με κυρίαρχα παθογόνα τους θετικούς κατά gram κόκκους (*S. aureus*), τα αρνητικά κατά gram βακτήρια όπως εντεροβακτηριακά (*E.coli*, *K.pneumoniae*, *P.mirabilis*) και αζυμωτικά (*P. aeruginosa*) καθώς και αναερόβια (*Bacteroides*)¹². Τα ευρήματα αυτά αφορούν μελέτες που έχουν γίνει με τις κλασικές μικροβιολογικές τεχνικές της καλλιέργειας. Με τη μέθοδο αυτή όμως υποεκτιμήθηκαν κάποια μικρόβια έναντι κάποιων άλλων. Συγκεκριμένα είχαμε μια επικράτηση του γένους των *Staphylococcus* spp. έναντι των *Propionibacterium* spp. και των *Corynebacterium* spp. Προκειμένου να μετριάσει αυτή η κατάσταση εφαρμόστηκαν από ερευνητές σύγχρονες τεχνικές και συγκρίθηκαν τα δεδομένα¹³.

3. ΚΛΑΣΙΚΕΣ ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΑΠΟΜΟΝΩΣΗΣ ΠΑΘΟΓΟΝΩΝ-ΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΕΣ

3.1 Λήψη δείγματος με βαμβακοφόρο στυλεό για διενέργεια απλής καλλιέργειας

Ο πιο ευρέως διαδεδομένος τρόπος λήψης υλικού προς διερεύνηση παθογόνων είναι ο βαμβακοφόρος στυλεός. Πρόκειται για την πιο εύκολη μη επεμβατική και φτηνή μέθοδο. Ακόμη και στις μέρες μας αποτελεί την πιο συνηθισμένη τακτική¹⁴. Απαραίτητες προϋποθέσεις για τη λήψη καλλιέργειας είναι αρχικά η κλινική διάγνωση λοίμωξης του έλκους. Η διάγνωση κατευθύνεται από την ύπαρξη ενός ή παραπάνω από τα κλασικά σημεία λοίμωξης: ερύθημα, οίδημα, πυώδης έκκριση. Εν συνεχεία ακολουθεί μικροβιολογικά ορθός τρόπος λήψης σύμφωνα με τις κατευθυντήριες μικροβιολογικές οδηγίες οι οποίες ωστόσο αναφέρουν ρητά την χαμηλής αξίας καλλιεργητικό αποτέλεσμα. Δείγμα λαμβάνεται από το τραύμα κατόπιν καθαρισμού με φυσιολογικό ορό. Ο στυλεός πρέπει να περιστραφεί πέντε φορές στην επιφάνεια του έλκους με έμφαση στα σημεία τα οποία έχουν εμφανή σημεία φλεγμονής¹⁵. Ωστόσο, μελέτες έδειξαν ότι η μέθοδος του βαμβακοφόρου στυλεού προς διενέργεια απλής καλλιέργειας τραύματος δεν είναι αξιόπιστη και χρειάζεται μεγάλη εμπειρία ως προς την ερμηνεία της. Το μεγαλύτερο πρόβλημα έγκειται στα ψευδώς θετικά απομονωθέντα, τα οποία είναι φυσιολογική χλωρίδα ή παροδικοί αποικιστές¹⁶. Έτσι οι καλλιέργειες στυλεού έχουν υψηλή ευαισθησία και αρνητική προγνωστική αξία¹⁶. Με άλλα λόγια οι αρνητικές καλλιέργειες είναι χρήσιμες στο να αποκλείσουν τη λοίμωξη από κάποιο παθογόνο¹⁶. Οι θετι-

κές καλλιέργειες όμως δεν εξασφαλίζουν την απομόνωση του αληθινού παθογόνου λόγω των εντυπωσιακά χαμηλών ποσοστών ειδικότητας της μεθόδου. Αυτό συμβαίνει διότι όπως αναφέρθηκε και παραπάνω απομονώνονται και η φυσιολογική χλωρίδα αλλά και οι παροδικοί αποικισμοί¹⁶.

3.2. Λήψη ιστοτεμαχίου προς διενέργεια ποσοτικής ιστικής καλλιέργειας

Ο χρυσός κανόνας λήψης καλλιέργειας τραύματος σύμφωνα με τα μικροβιολογικά πρωτόκολλα, είναι η λήψη ιστικού τεμαχίου, προς διενέργεια ποσοτικής ιστικής καλλιέργειας¹⁵. Κατά τη διαδικασία αυτή αφού προηγηθεί νεαροποίηση των προσβεβλημένων ιστών, συλλέγεται ιστός μεγέθους τουλάχιστον 1-2 cm (με στόχο την απόδοση περίπου 500 mg ιστού). Απαιτείται άμεση μεταφορά στο εργαστήριο σε κλειστό αποστειρωμένο περιέκτη¹⁶. Η παρουσία υψηλού αριθμού βακτηρίων δηλαδή άνω των 10⁵ αποικιών ανά γραμμάριο ιστού, είναι αποδεικτική της απομόνωσης των αληθινών παθογόνων που ευθύνονται για τη λοίμωξη¹⁷. Νεότερα δεδομένα καταδεικνύουν πως ακόμα και αυτή η μέθοδος που θεωρείται εκλογής για την αποκάλυψη των αιτιοπαθογόνων είναι εκτός από χρονοβόρα και κοπιαστική, περιορισμένων δυνατοτήτων. Πέραν του χρόνου που απαιτείται για την επώαση, την απομόνωση και τον έλεγχο της ευαισθησίας που αποβαίνει εις βάρος της έναρξης στοχευμένης αντιμικροβιακής θεραπείας, είναι δυνατόν να απομονωθούν λιγότεροι από τους αληθείς μικροοργανισμούς που βρίσκονται πραγματικά στο δείγμα^{17,18,19}. Μελέτες που έχουν γίνει πάνω στο ανθρώπινο μικροβίωμα έδειξαν ότι μόνο το 30% αυτού έχει καλλιεργηθεί μέχρι τώρα²⁰. Επιπλέον βακτήρια τα οποία βρίσκονται σε χαμηλό φορτίο είναι αδύνατον να απομονωθούν στην κλασική καλλιέργεια λόγω βακτηριακής υπερανάπτυξης αυτών που υπερέχουν σε συγκέντρωση^{21,22}.

4. ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ

Οι σύγχρονες τεχνικές είναι χρήσιμα εργαλεία που μπηγαν στο εργαστήριο μόλις τα τελευταία χρόνια με την αλματώδη ανάπτυξη της βιοπληροφορικής και της βιοτεχνολογίας²².

4.1. Culturomics

Η εξέλιξη σε επίπεδο καλλιέργειας είναι το culturomics. Κάποιοι μικροοργανισμοί είναι πιο απαιτητικοί και χρειάζονται ιδιαίτερες συνθήκες καλλιέργειας για να αναπτυχθούν και συγκεκριμένους τροφικούς παράγοντες²³. Με την εισαγωγή στα σύγχρονα κλινικά μικροβιολογικά εργαστήρια των λεγόμενων έξυπνων επωαστικών κλιβάνων όπως το MALDI-TOF (matrix-assisted laser desorption/

ionization time-of-flight), αυξάνεται η δυνατότητα απομόνωσης μεγαλύτερης ποικιλότητας μικροβίων που εμπλέκονται σε λοίμωξη, σε λιγότερο χρόνο και με μεγαλύτερη ακρίβεια. Αυτό βρήκε εφαρμογή και στη διερεύνηση της μικροχλωρίδας στο διαβητικό πόδι²⁴. Πιο συγκεκριμένα σε μελέτη νοσηλευόμενων ασθενών με λοίμωξη έλκους διαβητικού ποδιού αναλύθηκε το μικροβιακό φορτίο με τη χρήση culturomics. Μετά την προκαταρκτική ταυτοποίηση με το MALDI-TOF ακολούθησε μοριακή ταυτοποίηση με την τεχνολογία του 16S rRNA²⁴. Κάπου εδώ αξίζει να αναφερθεί ότι γενικά η συγκεκριμένη τεχνολογία βοήθησε στη σύγκριση του ανθρώπινου μικροβιώματος μεταξύ υγιών και μη ατόμων. Ωστόσο δεν κατάφερε να απαντήσει σε ένα πυρηνικό ερώτημα. Στο κατά πόσο οι διαφορές που παρατηρούνται στο μικροβίωμα αποτελούν το αίτιο ή είναι το αποτέλεσμα της νόσου²². Στη συνέχεια παρακολουθήθηκε η πρόοδος του έλκους και έγινε συσχέτιση διαφόρων παραμέτρων. Μεταξύ αυτών ήταν η παρουσία συγκεκριμένων μικροβιακών στελεχών και η απουσία άλλων. Τα πιο συχνά μικρόβια ήταν και πάλι οι gramθετικοί αερόβιοι κόκκοι, ακολουθούμενοι από αερόβια gram αρνητικά βακτήρια και τέλος υποχρεωτικώς αναερόβια βακτήρια. Ασθενείς οι οποίοι εμφάνιζαν μικροβιακή ποικιλομορφία και μάλιστα επικράτηση στελεχών όπως πηκτάση αρνητικών σταφυλοκόκκων (*S. lugdunensis*, *S. epidermis*) και κάποιων συγκεκριμένων μικροβίων όπως *E. cloacae*, *P. mirabilis* και *E. faecalis* σχετίστηκαν με καλύτερη έκβαση του έλκους²⁴. Όσον αφορά στον *S. lugdunensis* αυτό θα μπορούσε να ερμηνευτεί γνωρίζοντας ότι παράγει το ένζυμο lugdunin, το οποίο έχει βρεθεί ότι μειώνει σημαντικά τη φορεία του *S. aureus*²⁴. Αντιθέτως η παρουσία των μικροβιακών στελεχών *S. aureus* και *Finnegoldia magna* (θετικός κατά gram αναερόβιος κόκκος), σχετίστηκαν με χειρότερη πορεία. Επιπλέον σε βάθος επανελέγχου ενός μηνός βρέθηκε ότι η παρουσία *Enterococcus faecalis* σχετιζόταν σημαντικά με βελτίωση του έλκους. Αντίστοιχα φάνηκε ότι η συνύπαρξη ορισμένων συνδυασμών μικροβιακών στελεχών είχε καλύτερη έκβαση σε σχέση με άλλους²⁴. Επιπλέον παρατηρήθηκαν στελέχη τα οποία αποτελούν μέρος του μικροβιώματος του εντέρου. Αυτά αποτελούσαν την πλειονότητα των απομονωθέντων. Ένα μικρότερο ποσοστό δεν είχε εμφανιστεί ξανά στις κλασικές τεχνικές ενώ ταυτοποιήθηκαν και 5 νέα είδη μικροβιακών στελεχών²⁴. Τέλος φάνηκε ότι το μικροβίωμα του έλκους ακόμη και χωρίς λοίμωξη είναι δυναμικό και διαμορφώνεται συνεχώς καθώς αλλάζουν οι επικρατούσες συνθήκες (έκταση, βάθος, διάρκεια διαβήτη, ύπαρξη φιλούμενου έλκους και ανατομική περιοχή στην οποία εδράζεται)²⁴.

4.2 Ταξινόμηση βακτηρίων με την υπομονάδα 16S ριβοσωματικού RNA

Το σύστημα ταξινόμησης 16S rRNA αποτελείται από 1500 βάσεις νουκλεοτιδίων οι οποίες είναι κοινές σε όλα τα βακτήρια. Επιπλέον περιλαμβάνει και 9 μεταβλητές περιοχές οι οποίες είναι διαφορετικές και χρησιμεύουν στην ταυτοποίηση και διαχωρισμό των βακτηρίων²². Προκειμένου να ταυτοποιηθεί ένα μικρόβιο ακολουθεί η σύγκριση των αλληλουχιών του με αλληλουχίες αναφοράς αποθηκευμένες σε βάσεις δεδομένων. Για τη σύγκριση του «μικροβιακού ρεπερτορίου» όπως δηλαδή στην περίπτωση του δερματικού και όχι μόνο ανθρώπινου μικροβιώματος, οι ερευνητές ελέγχουν τις συνολικές διαφορές στη σύνθεση των μικροβίων της κοινότητας²². Αυτό που φάνηκε με τη βοήθεια του συστήματος 16S rRNA είναι μια πιο ευρεία κοινότητα βακτηρίων από τις κλασικές μεθόδους καλλιέργειας. Η μελέτη του Gardner και συνεργατών είναι αποκαλυπτική για τις διαφορές στον επικρατούντα πληθυσμό μικροβίων μεταξύ των κλασικών καλλιεργειών και των νέων τεχνικών. Κατά τη μελέτη συγκρίθηκαν τα απομονωθέντα μικροβιακά στελέχη από ασθενείς με πολύ συγκεκριμένα κριτήρια όπως αυστηρώς νευροπαθητικά έλκη χωρίς λοίμωξη με την τεχνική της κλασικής ιστικής καλλιέργειας και την τεχνική 16S rRNA¹⁹. Προφανώς ο κανόνας της καλλιέργειας ελκών μόνο επιπλεγμένων με λοίμωξη εδώ παρακάμτεται αυστηρά και μόνο για ερευνητικούς σκοπούς, για τον έλεγχο του μικροβιώματος αυτών. Με την ανεξάρτητη της καλλιέργειας τεχνική φάνηκε ότι οι υποχρεωτικώς αναερόβιοι μικροοργανισμοί είναι διπλάσιοι και αυτό κλινικά μεταφράζεται σε μελλοντικά δυσχερή αντιμετώπιση της επερχόμενης λοίμωξης λόγω της υψηλής λοιμογονικότητάς τους¹⁹. Σε μεγάλη αναδρομική μελέτη (910 ελκών) όπου έγινε χρήση της τεχνικής 16S rRNA τα πιο άφθονα μείζονα φύλα μικροβίων που απομονώθηκαν ανήκαν στα Firmicutes (64%), ακολουθούμενα από Proteobacteria (26%), Actinobacteria (9.6%) και Bacteroidetes (1%)²⁶. Ο *Staphylococcus* ήταν παρόν σε 31% ελκών με επικράτηση του *S. aureus* σε ποσοστό 48% και *S. epidermidis* σε ποσοστό 35%²⁶.

4.3 Αλληλούχιση επόμενης γενιάς (Next Generation Sequencing)

Η αλληλούχιση επόμενης γενιάς (NGS) είναι μια νέα τεχνολογία με τη βοήθεια της οποίας γίνεται εφικτός ο προσδιορισμός αλληλουχιών του DNA. Επιπλέον όταν ένας μεγάλος αριθμός τμημάτων του DNA μπορεί να αλληλουχιθεί ταυτόχρονα στην ίδια αντίδραση τότε μιλάμε για τη λεγόμενη μαζική, παράλληλη αλληλούχιση ή

πυροαλληλούχιση (pyrosequencing)²². Οι τεχνικές αυτές εξελίσσονται πλέον τόσο ραγδαία που ήδη η πυροαλληλούχιση είναι η παλαιότερη από τις νέες αυτές τεχνικές. Όσο πιο πρόσφατη η συσκευή αλληλούχισης τόσο πιο μεγάλη είναι η απόδοση στον προσδιορισμό του DNA²². Σε μελέτη ασθενών με επιπλεγμένο με λοίμωξη έλκος διαβητικού ποδιού έγινε λήψη ιστοτεμαχίων προς διενέργεια ποσοτικής ιστικής καλλιέργειας και παράλληλα σύγκριση με την τεχνολογία της αλληλούχισης DNA. Αναλύθηκαν τόσο τα μικροβιολογικά δεδομένα όσο και η κλινική έκβαση του έλκους. Αυτό που φάνηκε ήταν ότι η διάρκεια του έλκους προ της εμφάνισης λοίμωξης είναι χρήσιμη στην επιλογή αντιμικροβιακού σχήματος²⁶. Ο *Staphylococcus* spp. αναδεικνύεται και πάλι το πιο συχνά απομονωθέν βακτήριο με παρουσία σε σχεδόν ένα τρίτο των υπό μελέτη περιπτώσεων, ακολουθούμενος από το *Corynebacterium* spp. Αυτό έρχεται σε συμφωνία με τα δεδομένα που προκύπτουν από την ανασκόπηση της σύγχρονης βιβλιογραφίας ασχέτως ταυτοποιητικής προσέγγισης (μοριακής ή κλασικής καλλιεργητικής) όπου διαπιστώνεται ότι το κυρίαρχο παθογόνο είναι ο *S. aureus*²⁷. Τα υπόλοιπα κυρίαρχα παθογόνα είναι το *Corynebacterium* spp., ο *Streptococcus* spp., και τα αναερόβια της οικογένειας Clostridiales²⁶. Αυτά ωστόσο εμφανίζονται κυρίως στα πλαίσια πολυμικροβιακής λοίμωξης και επιπλέον τα πιο πολλά αντιβιοτικά πρώτης γραμμής είναι δραστικά και σε αυτά²⁶.

4.4 Μεταγονιδιωματική ανάλυση

Η μεταγονιδιωματική είναι η ανάλυση της γονιδιακής σύστασης μιας κοινότητας μικροβίων με τη βοήθεια υπολογιστικών μεθόδων οι οποίες επιτρέπουν την ανάγνωση των γονιδίων των παθογόνων²². Η εποχή της μεταγονιδιωματικής μπορεί να αποκαλύψει ποια γονίδια είναι υπεύθυνα για τη λοιμογόνο δράση των μικροβίων ενώ απαντά σε ερωτήματα όπως ποια είδη μικροβίων επικρατούν στη μικροχλωρίδα μιας περιοχής αλλά και σε τι ποσότητα²². Η εφαρμογή αυτής της τεχνολογίας στο διαβητικό πόδι μπορεί να επιτρέψει μια πιο λεπτομερή εικόνα των μικροοργανισμών που επικρατούν, αλλά κυρίως «τι είναι ικανοί να προκαλέσουν» καθώς και «ποιος» μικροοργανισμός προκαλεί «τι». Επιπλέον μπορούν να ταυτοποιηθούν αλληλουχίες κωδικοποίησης πρωτεϊνών από τις οποίες μπορούν να συναχθούν οι βιολογικές λειτουργίες του μικροβίου όπως η παθογένεια, η μολυσματικότητα, η ευαισθησία στα αντιβιοτικά και διάφορες μεταβολικές οδοί. Δεδομένα που απαιτούνται για την κατανόηση λειτουργιών υψηλού επιπέδου²⁸. Η τεχνική της μεταγονιδιωματικής, έχει τη δυνατότητα να αποκαλύψει κλινικά σημαντι-

κούς βιοδείκτες. Αυτοί έχουν συγκεκριμένο ρόλο στην επούλωση του έλκους καθώς και στην εξέλιξη των επιπλοκών. Έτσι σε μελέτη 100 χρόνιων νευροπαθητικών ελκών χωρίς λοίμωξη με την τεχνική της μεταγονιδιωμικής φάνηκαν τα εξής όσον αφορά στο μικροβίωμα των ελκών. Τα στελέχη του *S. aureus* είναι σαφώς παρόντα και εμπλέκονται αποκλειστικά με έλκη που δεν επουλώνονται. Πιο συγκεκριμένα το γονιδίωμα του *S. aureus* ήταν παρόν σε έλκη με πτωχή έκβαση ενώ παρόντα ήταν και γονίδια αντοχής σε αντιβιοτικά και γονίδια που κωδικοποιούν σταφυλοκοκκικές εντεροτοξίνες. Αυτά δρουν ως υπεραντιγόνα οδηγώντας σε υπερβολική ανοσολογική αντίδραση τον ξενιστή διεγείροντας την έκπτυξη ενός κλώνου *T* λεμφοκυττάρων³⁰. Επιπλέον φάνηκε ότι η ύπαρξη κάποιων περιβαλλοντικών παθογόνων εντός της βιομεμβράνης του έλκους, όπως *Alcaligenes faecalis* (αρνητικός κατά gram κόκκος) ο οποίος συνήθως δεν είναι παθογόνος διεγείρει την παραγωγή κυτταροκινών και παραγόντων που επιδρούν θετικά στην επούλωση των ελκών. Αυτός ο παράγοντας δεν ήταν δυνατόν να μελετηθεί με την κλασική καλλιέργεια. Το ίδιο ισχύει και για τα *Corynebacterium* species. Ακόμα πιο συγκεκριμένα το *C. striatum* φαίνεται να είναι ένα αναδυόμενο ανθεκτικό παθογόνο που μπορεί να εμπλέκεται σε πιο διεισδυτική λοίμωξη του διαβητικού ποδιού όπως η οστεομυελίτιδα. Τέλος και με αυτή την τεχνολογία φάνηκε ότι τα αναερόβια μικρόβια υποεκτιμούνται με τις κλασικές καλλιέργειες απομόνωσης²⁸.

5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Πολλά ερωτήματα εγείρονται σχετικά με το κατά ποσό όλα αυτά τα νέα δεδομένα αποτελούν απαραίτητη γνώση στην κατανόηση και αντιμετώπιση των λοιμώξεων στο διαβητικό πόδι. Μήπως όλη αυτή η πληθώρα πληροφοριών οδηγήσει τελικά σε υπερδιάγνωση, υπερχορήγηση αντιβιοτικών και υπερθεραπεία; Εξυπακούεται ότι κάθε πληροφορία μπορεί να είναι τόσο χρήσιμη όσο και επικίνδυνη αν δεν ερμηνευτεί σωστά. Ωστόσο φαίνεται να ανοίγονται νέες και θαυμαστές προοπτικές στον τρόπο ερμηνείας και πρόβλεψης της εξέλιξης του έλκους με λοίμωξη. Η πεπερασμένη ύπαρξη αντιβιοτικών δεν αφήνει περιθώρια παρά για στροφή προς ανεύρεση απαντήσεων στα ίδια τα μικρόβια. Με τη βοήθεια των νέων τεχνικών απομόνωσης ήδη έχουν σχηματιστεί τα πρώτα συμπεράσματα που αποδεικνύουν ότι η επικράτηση συγκεκριμένου μικροβιακού πληθυσμού σε σχέση πάντα και με παραμέτρους που αφορούν στον εκάστοτε ασθενή, οδηγεί σε συγκεκριμένη έκβαση. Ένα σημαντικό ερώτημα που εγείρεται για την κλινική πράξη σε σχέση

με τις νέες μικροβιολογικές πρακτικές διερεύνησης των ελκών είναι το αν τελικά η ανάλυση του μικροβιώματος θα μπορούσε να προβλέψει ποιο διαβητικό πόδι με έλκος αλλά χωρίς λοίμωξη, θα είχε τελικά μεγαλύτερες πιθανότητες να εκδηλώσει λοίμωξη. Αν μπορέσουν οι επιστήμονες να αποδώσουν την επικράτηση συγκεκριμένων μοτίβων μικροβιώματος σε συγκεκριμένη εξέλιξη του έλκους δηλαδή αν συσχετιστεί η ύπαρξη συγκεκριμένου μικροβιακού πληθυσμού και μικροβιακού φορτίου με πιθανότητα εκδήλωσης λοίμωξης τότε θα μιλάμε για ανατροπή ακόμα και βασικών αρχών που ισχύουν μέχρι τώρα. Θα μπορούσε να τεθεί δηλαδή υπό αμφισβήτηση ακόμη και η μη αναγκαιότητα καλλιέργειας ελκών χωρίς λοίμωξη καθώς και η μη χορήγηση αντιβιοτικών σε κλινικά ανεπίπλεκτα έλκη. Μία τέτοια ανακάλυψη θα φέρει τεράστια αλλαγή στις μέχρι τώρα πρακτικές και θα οδηγήσει σε αναγκαία αναθεώρηση των ισχυουσών οδηγιών.

Βιβλιογραφία

1. Costerton JW, Lewandowski Z, Caldwell DE, Korber DR, Lappin-Scott HM. Microbial biofilms. *Annu Rev Microbiol.* 1995;49:711–745.
2. Smith A. Etiology of the Problem Wound. In: Sheffield PJ, Fife CE, Smith A. *Wound Care Practice.* 2004; pp. 3–48.
3. Apelqvist J, Tennvall GR. The Global Impact. Counting the costs of the diabetic foot. *Diabetes Voice.* 2005; 50: Special Issue: 8-10.
4. Frykberg RG. Epidemiology of the diabetic foot: ulcerations and amputations. *Adv. Wound Care.* 1999; 12: 139-41.
5. Ahmad N, Thomas GN, Gill P, Chan C, Torella F. Lower limb amputation in England: prevalence, regional variation and relationship with revascularisation, deprivation and risk factors. A retrospective review of hospital data. *J R Soc Med.* 2014; 107(12):483-9.
6. Ahmad N, Thomas GN, Gill P, Torella F. The prevalence of major lower limb amputation in the diabetic and non-diabetic population of England 2003-2013. *Diab Vasc Dis Res.* 2016; 13(5):348-53.
7. Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. *JAMA.* 2005;293(2):217–28.
8. Dowd SE, Wolcott RD, Sun Y, McKeehan T, Smith E, Rhoads D. Polymicrobial nature of chronic diabetic foot ulcer biofilm infections determined using bacterial tag encoded FLX amplicon pyrosequencing (bTEFAP) *PLoS One.* 2008; 3(10): e3326.
9. Lavigne JP, Sotto A, Dunyach-Remy C, Lipsky BA. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2015; 4(1):38-49. *New Molecular Techniques to Study the Skin Microbiota of Diabetic Foot Ulcers.*

10. Bay L, Barnes CJ, Fritz BG, Thorsen J, Restrup MEM, Rasmussen L et al. Universal Dermal Microbiome in Human Skin. *mBio*. 2020; 11;11(1)
11. Citron DM, Goldstein EJ, Merriam CV, Lipsky BA, Abramson MA. Bacteriology of moderate-to-severe diabetic foot infections and in vitro activity of antimicrobial agents. *J Clin Microbiol* 2007; 45(9): 2819-2828.
12. Ghotaslou R, Memar MY, Alizadeh N. Classification, microbiology and treatment of diabetic foot infections. *J Wound Care*. 2018; 27(7):434-441.
13. Byrd AL, Belkaid Y, Segre JA. The human skin microbiome. *Nat Rev Microbiol* 2018;16(3): 143-155
14. Macías Hernández AE, Alvarez JA, Cabeza de & Vaca F, et al. Microbiology of the diabetic foot: is the swab culture useful? *Gac Med Mex*. 2011;147:117-124
15. Ελληνική Μικροβιολογική Εταιρεία. Λήψη, επεξεργασία, άμεση αναζήτηση, καλλιέργεια και αξιολόγηση κλινικών δειγμάτων για παθογόνα (βακτήρια, μύκητες, παράσιτα). Κλινικό φροντιστήριο. 6ο Εθνικό Συνέδριο Κλινικής Μικροβιολογίας και Νοσοκομειακών Λοιμώξεων Αθήνα, 27, 28 Φεβρουαρίου, 1η Μαρτίου 2013. Ξενοδοχείο Royal Olympic σελ.133-134
16. Demetriou M, Papanas N, Panopoulou M, Papatheodorou K, Bounovas A, Maltezos E. Tissue and swab culture in diabetic foot infections: neuropathic versus neuroischemic ulcers. *Int J Low Extrem Wounds*. 2013; 12(2):87-93.
17. Δημητρίου Μ. Μελέτη παθογόνων μικροοργανισμών σε λοιμώξεις διαβητικού ποδιού. Διδακτορική Διατριβή. Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Ακαδημαϊκό έτος 2017-2018, Αλεξανδρούπολη: 66,90-99.
18. Oates A, Bowling FL, Boulton AJ, McBain AJ. Molecular and culture-based assessment of the microbial diversity of diabetic chronic foot wounds and contralateral skin sites. *J Clin Microbiol*. 2012; 50(7):2263-71.
19. Gardner SE, Hillis SL, Heilmann K, Segre JA, Grice EA. The neuropathic diabetic foot ulcer microbiome is associated with clinical factors. *Diabetes*. 2013; 62(3):923-30.
20. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* 2005; 308:1635-1638.
21. Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. *Lancet* 2003; 361:512-9.
22. Γύπας Φ, Μεντής Α-Φ. Τεχνικές μελέτης των φυσιολογικών μικροχλωρίδων του ανθρώπου - μεταγονιδιωματική. Δελτίον Ελληνικής Μικροβιολογικής Εταιρείας. 2014; 59(2): 7-16
23. Lagier JC, Dubourg G, Million M, Cadoret F, Bilen M, Fenollar F, et al. Culturing the human microbiota and culturomics. *Nat Rev Microbiol*. 2018; 16:540-550.
24. Jneid J, Cassir N, Schuldiner S, Jourdan N, Sotto A, Lavigne J Pet al. Exploring the Microbiota of Diabetic Foot Infections With Culturomics. *Front Cell Infect Microbiol*. 2018; 8:282.
25. Zipperer A, Konnerth MC, Laux C, Berscheid A, Janek D, Weidenmaier C, et al. Human commensals producing a novel antibiotic impair pathogen colonization. *Nature* 2016; 535, 511-516.
26. Wolcott RD, Hanson JD, Rees EJ, Koenig LD, Phillips CD, Wolcott RA et al. Analysis of the chronic wound microbiota of 2,963 patients by 16S rDNA pyrosequencing. *Wound Repair Regen* 2016; 24(1):164-74
27. Malone M, Johani K, Jensen SO, Gosbell IB, Dickson HG, Hu H et al. Next generation DNA sequencing of tissues from infected diabetic foot ulcers. *E. BioMedicine* 2017; 21:142-149
28. Malone M, Gosbell IB, Dickson HG, Vickery K, Espedido BA, Jensen SO. Can molecular DNA-based techniques unravel the truth about diabetic foot infections? *Diabetes Metab. Res. Rev*. 2017;33(1).
29. Kalan LR, Meisel JS, Loesche MA, Horwinski J, Soaita I, Chen X et al. Strain- and species-level variation in the microbiome of diabetic wounds is associated with clinical outcomes and therapeutic efficacy. *Cell Host Microbe*. 2019; 25 (5), 641-655.e5
30. Ortega E, Abriouel H, Lucas R, Galvez A. Multiple roles of *Staphylococcus aureus* enterotoxins: pathogenicity, superantigenic activity, and correlation to antibiotic resistance. *Toxins (Basel)* 2010; 2, 2117-2131.

Βιταμίνη D - Μια κρίσιμη ανασκόπηση στα νεότερα δεδομένα

Μύρου Αθηνά¹, Παπαδόπουλος Γεώργιος¹, Σώμαλη Μαρία¹, Μούσλεχ Ζαδάλλα-Τσαντ¹, Χατζητόλιος Ι. Απόστολος¹

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



Αθηνά Μύρου

Υπεύθυνη συγγραφέας

Αθηνά Μύρου

Αίγινας 5, Τ.Κ. 55534, Θεσσαλονίκη

Τηλ. επικοινωνίας: +30 6949867515

email: taniamyrou@gmail.com

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Ο ορισμός της έλλειψης βιταμίνης D είναι ακόμα αμφιλεγόμενος και κατά τα άλλα δύσκολος, διότι οι διαθέσιμες εργαστηριακές τεχνικές είναι ανακριβείς στον υπολογισμό της και πρωτίστως δεν είναι εναρμονισμένες. Τουλάχιστον επικρατεί η άποψη ότι τιμές 25-OH-Βιταμίνη-D κάτω από 12ng/ml χρήζουν θεραπείας, ενώ τιμές πάνω από 20ng/ml είναι κατά κανόνα επαρκείς και δεν απαιτούν θεραπεία υποκατάστασης.

Σκοπός: Το παρόν άρθρο είναι μια ανασκόπηση στις δράσεις της πολυσυζητημένης βιταμίνης D.

Υλικό και μέθοδος: Το υλικό της ανασκόπησης αποτέλεσαν επιστημονικά συγγράμματα και άρθρα δημοσιευμένα σε επιστημονικά περιοδικά με κριτές. Η αναζήτηση έγινε σε έγκριτες επιστημονικές βάσεις, όπως το PubMed, το Science Direct και το Scopus, χρησιμοποιώντας ως λέξεις κλειδιά: Vitamin D and cardiovascular disease, Vit. D and diabetes, Vit. D and bones, Vit. D and cancer. Τα κριτήρια επιλογής των άρθρων και των βιβλίων ήταν η γλώσσα (αγγλική και ελληνική), η χρονολογία δημοσίευσης (έως 2020) και το είδος των ερευνών (κλινικές και απεικονιστικές μελέτες, αναφορές περιστατικών και συστηματικές ανασκοπήσεις).

Συμπέρασμα: Καθώς γνωρίζουμε καλά τις δράσεις της Βιταμίνης D στον μεταβολισμό του οστίτη ιστού, υπάρχουν όλο και περισσότερες ενδείξεις πως η ορμόνη δρα και σε άλλους ιστούς. Διάφορες μελέτες συσχέτισης περιγράφουν την έλλειψη της Βιταμίνης D ως παράγοντα κινδύνου για πολυάριθμες παθολογικές καταστάσεις. Για μερικές σημαντικές ασθένειες υπάρχουν πλέον τυχαιοποιημένες και ελεγχόμενες μελέτες παρέμβασης:

- **Βιταμίνη D και Οστά.** Στη μελέτη ViDA που πραγματοποιήθηκε με περισσότερους από 5.000 συμμετέχοντες, καθώς και σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση δεν διαπιστώνεται ότι η βιταμίνη D μειώνει την συχνότητα των καταγμάτων σε ενήλικες (>50 ετών) χωρίς υποκείμενη πάθηση των οστών.
- **Βιταμίνη D και Καρδιαγγειακές παθήσεις.** Η μελέτη VITAL με πάνω από 25.000 ενήλικες (>50 ετών), δεν έδειξε διαφορές στην εμφάνιση σημαντικών καρδιαγγειακών παθήσεων με την χορήγηση 2.000 IU Vit. D. Στη μετα-ανάλυση επίσης, δεν βρέθηκε καμία επίδραση στον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης.
- **Βιταμίνη D και Κακοήθειες.** Στη προαναφερθείσα μελέτη VITAL δεν φάνηκε κάποια μείωση της εμφάνισης καρκίνου, καθώς και σε άλλες μικρότερες μελέτες παρέμβασης που αφορούν κακοήθειες του γαστρεντερικού συστήματος δεν βρέθηκαν αξιοσημείωτες αλλαγές στην πιθανότητα υποτροπής ή στα έτη επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου.

- **Βιταμίνη D και Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ).** Έπειτα από 2,5 έτη χορήγησης 4.000 IU βιτ. D σε σχεδόν 2.500 ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο ΣΔ 2 δεν διαπιστώθηκε μείωση στην συχνότητα εμφάνισης ΣΔ 2.

Λέξεις-κλειδιά: Βιταμίνη D και Οστά, Βιταμίνη D και Καρδιαγγειακές παθήσεις, Βιταμίνη D και Κακοήθειες, Βιταμίνη D και Σακχαρώδης Διαβήτης

Vitamin D – a review of the current literature

Myrou Athena¹, Papadopoulos Georgios¹, Somali Maria¹,
Mousleh Zadalla-Chad¹, Hatzitolios I. Apostolos¹

1st Propedeutic Internal Medicine Clinic, AHEPA University Hospital of Thessaloniki,
Aristotle University of Thessaloniki, Greece

SUMMARY

Introduction: The definition of vitamin D deficiency is still controversial and difficult, due to the inaccuracy of the available laboratory tests and the lack of standardization across these measurement procedures. Nevertheless, the general consensus is that 25-OH-Vitamin-D levels below 12ng/ml need to be addressed, whereas levels above 20ng/ml are usually sufficient and do not require substitution treatment.

Aim: The present paper is a review literature upon vitamin D.

Material-methods: Publications' research was performed in PubMed NLM, ScienceDirect and Scopus database using as keywords: "Vitamin D and cardiovascular disease" AND "Vitamin D and bones" AND "Vitamin D and cancer" AND "Vitamin D and diabetes". Both English and Greek language reports were included, while all type of papers (clinical and imaging studies, case reports, systematic review) were examined for relevance.

Results/conclusions: Even though we are well aware of the effects of Vitamin D in the bone metabolism, there is growing evidence that the hormone affects other tissues as well. Various correlation studies have described Vitamin D deficiency as a risk factor for numerous pathological conditions.

Key words: Vitamin D and cardiovascular disease, Vitamin D and diabetes, Vitamin D and bones, Vitamin D and cancer

Εισαγωγή

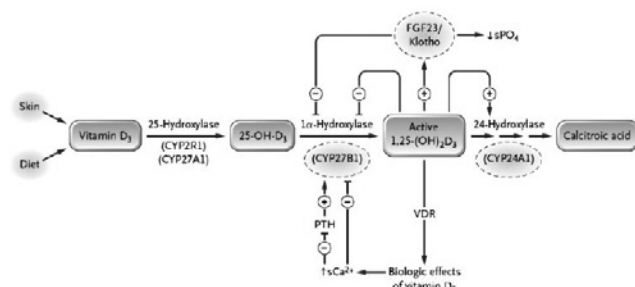
Επί του παρόντος

Τα τελευταία χρόνια επεκτείνεται ολοένα και περισσότερο η συζήτηση για την βιταμίνη D. Σοβαρή έλλειψη βιτ. D προσβάλλει το μυοσκελετικό σύστημα. Στα παιδιά συνδέεται με ραχίτιδα και στους ενήλικες με οστεομαλακία. Καθώς διαπιστώνεται υψηλός επιπολασμός μειωμένων επιπέδων βιτ. D στον γενικό πληθυσμό, κερδίζει έδαφος η άποψη για δράσεις της βιταμίνης πέραν του μυοσκελετικού συστήματος, με θετικές επιδράσεις στο καρδιαγγει-

ακό σύστημα, σε ψυχιατρικές και νευρολογικές παθήσεις, σε φλεγμονές και σε κακοήθειες. Για αυτόν τον λόγο "κάνει καριέρα" η βιταμίνη D ως "πανάκεια" και "ορμόνη-θαύμα" σε αμέτρητες παθήσεις.

Η βιταμίνη D₃ (χοληκαλσιφερόλη) συντίθεται μέσω της επίδρασης της υπεριώδους ακτινοβολίας του ήλιου [UVB (280-320 nm)] στο δέρμα. Η βιταμίνη D₃ αποτελεί μια προορμόνη και με ενζυματική υδροξυλίωση παράγεται 25-υδροξύ-βιταμίνη-D₃ (25-OH-βιταμίνη-D) στο ήπαρ. Στη συνέχεια, υπό την επίδραση της παραθορμόνης και του FGF-23(fibroblast growth factor-23) παράγεται 1,25-δι-

δροξύ-βιταμίνη-D3 (καλσιφερόλη) στους νεφρούς, η οποία αποτελεί την ενεργή και δραστική μορφή της βιταμίνης D. Καθώς η 1,25-βιταμίνη-D μπορεί να παραχθεί τοπικά και σε άλλους ιστούς, θεωρείται πιο ενδεδειγμένη εργαστηριακή παράμετρος η τιμή της 25-OH-βιταμίνη-D για την αξιολόγηση των επιπέδων βιταμίνης D στον οργανισμό.



Τι ονομάζουμε έλλειψη στη Βιταμίνη D

Καθώς παλαιότερα θεωρούνταν συχνά τιμές 25-OH-βιταμίνη-D <30ng/ml (<70nmol/l) ανεπαρκείς (ακόμη και σήμερα σε πολλά εργαστήρια μέτρησης της βιταμίνης D), πλέον το όριο αυτό αμφισβητείται. Ανάλογα με τον ορισμό, αλλά και τις διαφορετικές μεθόδους μέτρησης, περιγράφηκε ήδη πριν από χρόνια σε μια μελέτη ανασκόπησης στο New England journal of Medicine, ότι περίπου το 20-100% των Αμερικανών, Καναδών και Ευρωπαίων ενηλίκων πολιτών, εμφάνιζαν έλλειψη βιταμίνης D.¹ Το μεγάλο εύρος τιμών δείχνει πως οι τιμές αυτές δεν είναι και πολύ βοηθητικές. Σχετικά αποδεκτό είναι το γεγονός ότι η έλλειψη της βιταμίνης D σχετίζεται με μειωμένη έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία. Επιπρόσθετοι λόγοι αποτελούν η παχυσαρκία, διάφορα σύνδρομα εντερικής δυσαπορρόφησης, ο σκούρος τόνος χρώματος της επιδερμίδας και η χρήση αντηλιακών σκευασμάτων με υψηλό δείκτη προστασίας.²

Σε συνεδριάσεις εμπειρογνομόνων διαπιστώθηκε εκ νέου πως κλινικά σημαντική έλλειψη Βιταμίνης D που μπορεί να εκδηλωθεί με ραχίτιδα ή οστεομαλακία, εμφανίζεται σε τιμές 25-OH-βιταμίνη-D <12ng/ml (<30 nmol/l), ενώ συγκεντρώσεις μεταξύ 20 και 50 ng/ml (50-125nmol/l) θεωρούνται επαρκείς για την υγεία των οστών στους ενήλικες.³

Υπάρχει όμως ένας ακόμη σχετικός προβληματισμός στον ορισμό της έλλειψης της βιταμίνης D: η δύσκολη εργαστηριακή διάγνωση. Κατά βάση επικρατεί ομοφωνία πως ο προσδιορισμός της ολικής 20-OH-βιταμίνης-D (20-OH-βιταμίνη-D₂ και 20-OH-βιταμίνη-D₃) αποτελεί προτεινόμενη μέθοδο για την αξιολόγηση των επιπέδων βιταμίνης D ενός ατόμου. Προβληματική ωστόσο είναι η μέτρηση των επιπέδων βιταμίνης D: Ο ανοσοπροσδιορισμός ανεπαρκεί σε ευαισθησία και ειδικότητα, με αποτέλεσμα πολλά ψευδώς χαμηλά επίπεδα, ενώ η μέτρηση

με την υποτιθέμενη ακριβέστερη LC-MS μέθοδο υπερεκτιμάει την τιμή της βιταμίνης D. Δεν έχει εξασφαλιστεί ακόμη ο πολυπόθητος εναρμονισμός.^{3,4} Επομένως, τα εργαστηριακά ευρήματα αξιολογούνται πάντα με βάση την κλινική εικόνα σε συνδυασμό με άλλες παραμέτρους όπως τα επίπεδα ασβεστίου, φωσφόρου, παραθορμόνης και νεφρικής λειτουργίας.

Κλινική συσχέτιση

Η οριακή τιμή στον ορισμό της έλλειψης βιταμίνης D εξακολουθεί να είναι αμφισβητήσιμη. Ωστόσο, επικρατεί η άποψη ότι τιμές 25-OH-βιταμίνη-D κάτω από 12ng/ml χρήζουν θεραπείας, ενώ τιμές πάνω από 20ng/ml είναι κατά κανόνα επαρκείς και δεν απαιτούν θεραπεία υποκατάστασης. Ουσιαστικά, οι κλινικοί ιατροί οφείλουν πάντα να γνωρίζουν ότι οι σύγχρονες μέθοδοι μέτρησης είναι επιρρεπείς σε σφάλματα και γι' αυτό, ειδικά οι οριακές τιμές, θα πρέπει να αξιολογούνται με προσοχή.

Τα δεδομένα σχετικά με τις συγκεντρώσεις της βιταμίνης D στη Μεσόγειο είναι ανομοιογενή. Ενώ η επικρατούσα άποψη για τους ευρωπαϊκούς μεσογειακούς πληθυσμούς ήταν για δεκαετίες ότι η έκθεση στον ήλιο παρέχει αρκετή βιταμίνη D, πρόσφατα δεδομένα παρατήρησης από αυτήν την περιοχή έδειξαν πολύ υψηλό επιπολασμό έλλειψης βιταμίνης D στον γενικό πληθυσμό.¹⁶

Ονοματολογία, Σκευάσματα, Μονάδες Μέτρησης της Βιταμίνης D

Βιταμίνη D (Calciferol), ή **ΒιταμίνηD₃** (Cholecalciferol) ή **ΒιταμίνηD₂** (Ergocalciferol).

25-hydroxy vitamin D₃, Calcifediol, 25(OH)-cholecalciferol, 25(OH)Vitamin D₃, Calcidiol, Calcilol).

25-hydroxy vitamin D₂, Ercolciol, 25(OH)-ergocalciferol, 25(OH)Vitamin D₂

Alfacalcidol, 1α-hydroxy vitamin D₃, 1α(OH)Vitamin D₃ και

Calcitriol, 1,25-dihydroxy vitamin D₃, 1,25-(OH)₂ VitaminD₃.

Κατηγορίες των επιπέδων της βιταμίνης D, 25(OH)D, (ng/ml)

Συγκέντρωση Βιταμίνης D	IOM, WHO, EFSA*	The Endocrine Society (USA)
Μεγάλη έλλειψη		<10
Έλλειψη	<10	<20
Ανεπάρκεια	10-20	20-30
Επάρκεια	20-40	30-50
Τοξικότητα	≥ 100	>100

* IOM: Institute of Medicine (USA), WHO: World Health Organization, EFSA: European Food Safety Authority

Πιθανές πλειοτροπικές δράσεις της Βιταμίνης D

Αν και γνωρίζουμε καλά την σημασία της βιταμίνης D στον μεταβολισμό των οστών, του ασβεστίου και του φωσφόρου, αντιμαχόμενες είναι οι απόψεις για τις εξωσκελετικές της δράσεις. Πολυάριθμοι ιστοί δείχνουν να εκφράζουν τον πυρηνικό υποδοχέα της βιταμίνης D. Επιπλέον, πέραν από την παρουσία του υποδοχέα, διαπιστώθηκε επίδραση στην κυτταρική λειτουργία από την βιταμίνη D σε πολλές κυτταρικές σειρές.⁵ Τέτοιου είδους πειραματικά στοιχεία μας φέρνουν κοντά σε πλειοτροπικές δράσεις της βιταμίνης D πέρα από τον μεταβολισμό των οστών, όπως για παράδειγμα στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, στη μυϊκή ισχύ, στη λειτουργικότητα των αγγείων και στην έκκριση ινσουλίνης. Σε αυτό βασίστηκαν τα τελευταία χρόνια πολυάριθμες μελέτες που προσπάθησαν να συσχετίσουν την έλλειψη της βιταμίνης D με αυξημένο κίνδυνο για παθήσεις όπως καρκίνο, σακχαρώδη διαβήτη και καρδιαγγειακά νοσήματα.² Στην αξιολόγηση μελετών συσχέτισης θα πρέπει όμως να λάβουμε υπόψη ότι δεν επιτρέπονται αιτιολογι-

κές συσχετίσεις. Για την καλύτερη απάντηση του ερωτήματος, έγιναν τυχαιοποιημένες και ελεγχόμενες μελέτες παρέμβασης, των οποίων τα αποτελέσματα δημοσιεύτηκαν τα τελευταία χρόνια. Τα συμπεράσματα των νεότερων τυχαιοποιημένων μελετών θα αναλυθούν στην συνέχεια.

Βιταμίνη D και οστά

Βάση μελετών παρατήρησης βρέθηκε συσχετισμός μεταξύ χαμηλών επιπέδων βιταμίνης D και αυξημένου κινδύνου πτώσης και οστεοπορωτικών καταγμάτων. Στα πλαίσια της μελέτης ViDa, εξετάστηκε η επίδραση της χορήγησης 100.000 IU βιταμίνης D₃/μήνα στην πιθανότητα καταγμάτων και πτώσης σε 5.108 υγιείς ενήλικες μεταξύ 50 και 84 ετών. Τα επίπεδα της βιταμίνης D βρέθηκαν κατά μέσο όρο 63 nmol/l εκ των οποίων το 30% των ασθενών με επίπεδα 25-OH-βιταμίνη-D κάτω από 50 nmol/l. Δεν φάνηκαν ωστόσο διαφορές τόσο στην πιθανότητα πτώσης όσο και στο ποσοστό καταγμάτων μεταξύ των ομάδων που έλαβαν εικονικό φάρμακο και βιταμίνη D αντίστοιχα. (πιν.1)⁶

Πιν. 1: Περίληψη των αναφερόμενων στο κείμενο τυχαιοποιημένων, ελεγχόμενων μελετών

Μελέτη	Τελική έκβαση	Παρέμβαση	Ομάδα ελέγχου	Αριθμός ασθενών	Αποτέλεσμα
Khaw et al. 2017	Πρόληψη πτώσης και κατάγματος	100 000 IU Vit. D ₃ /μήνα	Placebo	5.108	Καμία στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων που έλαβαν το φάρμακο και το εικονικό φάρμακο: Πτώση: AK 0,99; 95%-ΔΕ 0,92-1,07; Κάταγμα: AK 1,19; 95%-ΔΕ 0,94-1,5
Manson et al. 2019	Εμφάνιση καρδιαγγειακών παθήσεων και καρκίνου	2000 IU Vit. D ₃ / ημέρα	Placebo	25.871	Καμία στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων που έλαβαν το φάρμακο και το εικονικό φάρμακο: Καρδιαγγειακές παθήσεις: AK 0,97; 95%-ΔΕ 0,85-1,12; Καρκίνος: AK 0,96; 95%-ΔΕ 0,88-1,06
Lappe et al. 2017	Εμφάνιση καρκίνου	100 000 IU Vit. D ₃ /μήνα	Placebo	2.303	Καμία στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων που έλαβαν το φάρμακο και το εικονικό φάρμακο: Καρκίνος: AK 0,70; 95%-ΔΕ 0,47-1,02
Urashima et al. 2019	Επιβίωση χωρίς υποτροπή της νόσου σε γαστρεντερικό καρκίνο	2000 IU Vit. D ₃ / ημέρα	Placebo	417	Καμία στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων που έλαβαν το φάρμακο και το εικονικό φάρμακο: Επιβίωση χωρίς εμφάνιση υποτροπής: AK 0,76; 95%-ΔΕ 0,50-1,14

Μελέτη	Τελική έκβαση	Παρέμβαση	Ομάδα ελέγχου	Αριθμός ασθενών	Αποτέλεσμα
Ng et al. 2019	Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου σε μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνο	Mfolfox6 + Bevacizumab + 4000 IU Vit. D ₃ ημερησίως	Mfolfox6 + Bevacizumab + 400 IU Vit. D ₃ ημερησίως	139	Κανένα σημαντικό πλεονέκτημα της λήψης υψηλής δόσης βιταμίνης D στην συνολική επιβίωση(κατά μέσο όρο 24,3 έναντι 14,3 μήνες, p=0,43) και επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου(κατά μέσο όρο 13,0 έναντι 11,0 μήνες,p=0,07); Σε μελέτη πολλαπλών μεταβλητών στατιστικά σημαντική διαφορά με AK 0,64; 95%-ΔΕ 0-0,90
Pittas et al. 2019	Εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη	4000 IU Vit. D ₃ / ημέρα	Placebo	2.423	Καμία στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων που έλαβαν το φάρμακο και το εικονικό φάρμακο: Εμφάνιση Σακχαρώδη Διαβήτη: AK 0,88; 95%-ΔΕ 0,75-1,04
AK= Αναλογία κινδύνου; 95-ΔΕ= 95% διάστημα εμπιστοσύνης					

Παρόμοια αποτελέσματα φάνηκαν και σε μια μεγάλη μετα-ανάλυση των Zhao et al. Σε αυτήν την περίπτωση η ανάλυση συμπεριλάμβανε 33 τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες με 51.145 συμμετέχοντες άνω των 50 ετών, που έλαβαν Placebo-ελεγχόμενα ασβέστιο ή και βιταμίνη D. Τελική έκβαση της μελέτης ήταν η εμφάνιση καταγμάτων ισχίου. Στο επόμενο βήμα ελέγχθηκαν λοιπά άλλα κατάγματα. Και αυτή η μελέτη δεν μπόρεσε να αποδείξει κάποια θετική επίδραση της λήψης βιταμίνης D ή και ασβεστίου στην πιθανότητα εμφάνισης κατάγματος σε υγιείς ενήλικες.⁷ Σε αυτό ταιριάζει και η σύσταση της US Preventive Services Task Force, να μην χορηγείται γενικά η βιταμίνη D για την πρόληψη καταγμάτων.⁸ Ωστόσο, η Task Force και οι συντάκτες αυτού του άρθρου διευκρινίζουν πως αυτή η σύσταση δεν ισχύει για άτομα που εμφανίζουν ήδη οστεοπόρωση, που έχουν εμφανή έλλειψη στην βιταμίνη D ή που έχουν αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων. Αυτή η ομάδα επωφελείται πιθανότατα ήδη από την χορήγηση βιταμίνης D (για παράδειγμα τουλάχιστον 800-2.000 IU ημερησίως) και χωρίς προηγηθείσα μέτρηση των επιπέδων βιταμίνης D.

Υπάρχει όμως ομοφωνία στο ότι η βιταμίνη D έχει απευθείας δράση στους μύες και τα οστά και σε ηλικιωμένους ασθενείς, σε κίνδυνο για έλλειψη βιταμίνης D, η χορήγηση 800-1000 IU την ημέρα (προτιμώνται οι ημερήσιες και ανάλογες εβδομαδιαίες δόσεις), βελτιώνει αφενός τη μυϊκή μάζα και λειτουργία και αφετέρου την απορρόφηση ασβεστίου, και έχει "αντιοστεοαπορροφητικό" όφελος, με αποτέλεσμα μείωση των πτώσεων και των καταγμάτων.¹⁶

Βιταμίνη D και καρδιαγγειακές παθήσεις

In vitro μελέτες δείχνουν θετικές επιδράσεις της 1,25-OH-βιταμίνη-D στα κύτταρα του ενδοθηλίου, του μυοκαρδίου και στα λεία μυϊκά κύτταρα.⁹ Για παράδειγμα οι υποδοχείς της βιταμίνης D προκαλούν αρτηριακή υπέρταση και συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας, όπως στα Cyp27b1-knockout mice.⁴ Επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν χαμηλή επίπτωση καρδιαγγειακών θανάτων σε περιοχές με μεγάλη έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία. Τα αποτελέσματα αυτά καταδεικνύουν κάποια επίδραση της βιταμίνης D στην εμφάνιση καρδιαγγειακών παθήσεων. Για την εξέταση της επίδρασης της χορήγησης βιταμίνης D στις καρδιαγγειακές παθήσεις, πραγματοποιήθηκε η VITAL μελέτη, της οποίας τα αποτελέσματα δημοσιεύτηκαν το 2019 στο New England journal of Medicine. Πρόκειται για μια τυχαιοποιημένη, placebo- ελεγχόμενη μελέτη με 25.871 συμμετέχοντες ηλικίας άνω των 50 ετών, οι οποίοι έλαβαν σε ένα μέσο διάστημα 5,3 ετών 2.000 IU βιταμίνη D₃ ή το εικονικό φάρμακο αντίστοιχα. Οι τελικές υπό έρευνα εκβάσεις της μελέτης ήταν η εμφάνιση σχετικών καρδιαγγειακών παθήσεων (έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικό επεισόδιο ή και θάνατο από καρδιαγγειακά αίτια), τις οποίες εμφάνισαν 396 άτομα από την ομάδα που έλαβε υποκατάσταση και 409 άτομα που έλαβαν το εικονικό φάρμακο (p=0,69). Εξίσου και σε μια ανάλυση υποομάδων, όπου ο μέσος όρος των επιπέδων βιταμίνης D των συμμετεχόντων ήταν <20 ng/ml(12%), δεν φάνηκαν σημαντικές διαφορές. Συνεπώς, δεν παρα-

τηρήθηκε κάποιο σημαντικό πλεονέκτημα κατά τη χορήγηση βιταμίνης D.¹⁰

Όσον αφορά την πιθανή επίδραση της βιταμίνης D στην αρτηριακή πίεση, μια μετα-ανάλυση από 46 τυχαιοποιημένες μελέτες (4.541 ασθενείς, διάρκεια θεραπείας τουλάχιστον 4 εβδομάδες) δεν έδειξε κάποια επίδραση τόσο στη συστολική (Δράση 0,0 mmHg; 95%-ΔΕ -0,8-0,8; p=0,97) όσο και στη διαστολική πίεση (Δράση 0,1 mmHg; 95%-ΔΕ -0,6-0,5; p=0,84). Εξίσου ίδια αποτελέσματα για μια καλύτερη θεραπευτική προσέγγιση έδωσε και η ανάλυση υποομάδων.¹¹

Κλινική συσχέτιση

Σε καμία ως τώρα μελέτη παρέμβασης δεν βρέθηκε θετική επίδραση στην σχετική καρδιαγγειακή έκβαση.

Δεν προτείνεται η αναπλήρωση με βιταμίνη D με στόχο την πρόληψη ή τη θεραπεία της καρδιαγγειακής νόσου. Τα δεδομένα που προέρχονται από μελέτες παρατήρησης και τυχαιοποιημένες μελέτες παρέμβασης είναι αντικρουόμενα. Επομένως, όπως και στο γενικό πληθυσμό και ανάλογα με την ηλικία >800 IU ημερησίως αθροιστικά από την έκθεση στον ήλιο, τη διατροφή ή τα διατροφικά συμπληρώματα είναι η προτεινόμενη απαιτούμενη ποσότητα βιταμίνης D, ώστε να μην παρατηρείται έλλειψη βιταμίνης D. Δεν συνιστάται η αναπλήρωση σε άτομα με επάρκεια βιταμίνης D για πρόληψη ή θεραπεία της νόσου.¹⁶

Βιταμίνη D και κακοήθεια

Πολλές ελπίδες στηρίχτηκαν στην χορήγηση βιταμίνης D για την πρόληψη του καρκίνου. Πάνω σε αυτό υπάρχουν αρκετά δεδομένα από placebo-ελεγχόμενες μελέτες. Στα πλαίσια της προαναφερόμενης μελέτης VITAL για τις καρδιαγγειακές παθήσεις, εξετάστηκε και η εμφάνιση κακοήθων όγκων ή και θάνατος. Αλλά ακόμα και σε σχέση με την εμφάνιση καρκίνου δεν βρέθηκε κάποια θετική επίδραση της λήψης βιταμίνης D. Σε 793 συμμετέχοντες στην ομάδα που έλαβαν βιταμίνη D και 824 που έλαβαν το εικονικό φάρμακο, εμφάνισαν κακοήθεια (πιν.1, p=0,47). Αυτό ταυτίζεται με μια μελέτη σε 2.303 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ηλικίας άνω των 50 ετών που έλαβαν είτε 2000 IU βιταμίνης D₃ και 1,5 g ασβέστιο την ημέρα, είτε το εικονικό φάρμακο για 4 χρόνια. Και εδώ δεν βρέθηκαν διαφορές σχετικά με την εμφάνιση καρκίνου μεταξύ των δυο ομάδων (πιν.1). Ωστόσο, οι γυναίκες που έλαβαν βιταμίνη D και ασβέστιο εμφάνισαν μεγαλύτερη συχνότητα νεφρολιθίας καθώς και αυξημένα επίπεδα ασβεστίου.¹²

Δυο ακόμη τυχαιοποιημένες placebo-ελεγχόμενες μελέτες εξέτασαν στοχευμένα τα πλεονεκτήματα της χορήγησης βιταμίνης D σε ασθενείς με ορθοκολικό καρκίνο καθώς και άλλων καρκίνων του γαστρεντερικού σωλήνα

ως προς τα έτη ελευθέρως νόσου και υποτροπής. Στα πλαίσια της μελέτης AMA-TERASU χορηγήθηκε σε 417 ασθενείς μεταξύ 30 και 90 ετών με καρκίνο του γαστρεντερικού συστήματος, από την στιγμή της χειρουργικής αφαίρεσης του όγκου, είτε 2000 IU βιταμίνης D₃ ημερησίως είτε εικονικό φάρμακο. Η πενταετής επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου έφτασε το 77% στην ομάδα που έλαβε βιταμίνη D και το 69% στην ομάδα που έλαβε το εικονικό φάρμακο και δεν διέφερε σημαντικά (πιν.1).¹³ Η SUNSHINE μελέτη εξέτασε την αποτελεσματικότητα αυξημένης χορήγησης βιταμίνης D₃ 4000 IU ημερησίως έναντι 400 IU ημερησίως σε 139 ασθενείς με μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνο συμπληρωματικά με την κλασική χημειοθεραπεία (mFOLFOX6 και Bevacizumab). Σε αυτήν την περίπτωση έφτασε η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου τους 13 (4000 IU βιτ. D₃) μήνες έναντι των 11 (400 IU βιτ. D₃) μηνών (μη σημαντική διαφορά).¹⁴

Κλινική συσχέτιση

Παρά τις υψηλές προσδοκίες, δεν αποδείχτηκε θετική επίδραση της βιταμίνης D στην επιβίωση ή στην θεραπεία των καρκινοπαθών ασθενών σε καμία μελέτη.

Δεν προτείνεται η αναπλήρωση με βιταμίνη D με στόχο την πρόληψη ή τη θεραπεία νεοπλασιών. Τα δεδομένα που προέρχονται από μελέτες παρατήρησης και τυχαιοποιημένες μελέτες παρέμβασης, είναι μάλλον αρνητικά για την πρόληψη, αλλά υπάρχουν ενδείξεις για καλύτερες εκβάσεις και λιγότερες υποτροπές όταν επιτυγχάνονται επίπεδα >30 ng/ml. Επομένως, >1000 IU ημερησίως αθροιστικά από την έκθεση στον ήλιο, τη διατροφή ή τα διατροφικά συμπληρώματα είναι η προτεινόμενη απαιτούμενη ποσότητα βιταμίνης D, ώστε να υπάρχει επάρκεια βιταμίνης D. Προς το παρόν, δε συνιστάται η αναπλήρωση σε άτομα με επάρκεια βιταμίνης D για πρόληψη ή θεραπεία της νόσου.¹⁶

Βιταμίνη D και αυτοάνοσα νοσήματα

Δεν προτείνεται καθολική αναπλήρωση σε άτομα υψηλού κινδύνου με στόχο την πρόληψη της νόσου ή σε άτομα που πάσχουν από αυτοάνοσα νοσήματα. Τα δεδομένα από μελέτες παρατήρησης και τυχαιοποιημένες μελέτες παρέμβασης προτρέπουν να αποφεύγεται η ανεπάρκεια βιταμίνης D σε άτομα υψηλού κινδύνου. Επομένως και ανάλογα με την ηλικία 800-2000 IU ημερησίως, αθροιστικά από την έκθεση στον ήλιο, τη διατροφή ή τα διατροφικά συμπληρώματα είναι η προτεινόμενη απαιτούμενη ποσότητα βιταμίνης D, ώστε να μην συντελεί η έλλειψη βιταμίνης D στην αύξηση του κινδύνου εμφάνισης της νόσου. Δεν συνιστάται η αναπλήρωση σε άτομα με επάρκεια βιταμίνης D για πρόληψη ή θεραπεία της νόσου.¹⁶

Βιταμίνη D και Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 1 (ΣΔ1)

Τα τελευταία χρόνια ενοχοποιήθηκε η έλλειψη βιταμίνης D ως πιθανός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη σακχαρώδη διαβήτη σύμφωνα με μελέτες, λόγω αυξημένης αντίστασης στην ινσουλίνη και περιορισμένης λειτουργίας των β παγκρεατικών κυττάρων.

Σε μελέτες παρατήρησης έχει διαπιστωθεί ότι άτομα με ΣΔ1 και καλό γλυκαιμικό έλεγχο έχουν υψηλότερα επίπεδα βιταμίνης D από άτομα με φτωχό γλυκαιμικό έλεγχο. Μόνο μικρής κλίμακας μελέτες παρέμβασης με βιταμίνη D είναι διαθέσιμες στον ΣΔ1. Αυτές οι μελέτες κατέληξαν σε αντικρουόμενα αποτελέσματα. Μάλιστα σε μία πρόσφατη μελέτη, η συμπτωματική διαβητική νευροπάθεια συσχετίστηκε με χαμηλές συγκεντρώσεις βιταμίνης D (<20 ng/ml), αλλά και με μετρίως αυξημένες (>40ng/ml) δείχνοντας μια μη γραμμική αλλά πιθανώς σχήματος -U συσχέτιση των συγκεντρώσεων της βιταμίνης D με τη συμπτωματική διαβητική νευροπάθεια. Οι κλινικές μελέτες αναπλήρωσης για την πρόληψη του ΣΔ1 δεν έχουν επαρκή σχεδιασμό ώστε να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα.

Δεν προτείνεται καθολική αναπλήρωση σε άτομα υψηλού κινδύνου με στόχο την πρόληψη της νόσου ή σε άτομα που πάσχουν από ΣΔ1. Τα δεδομένα που προέρχονται από μελέτες παρατήρησης και τυχαιοποιημένες μελέτες παρέμβασης, προτρέπουν να αποφεύγεται η ανεπάρκεια βιταμίνης D σε άτομα υψηλού κινδύνου για εμφάνιση ΣΔ1. Επομένως και ανάλογα με την ηλικία 1000-2000 IU ημερησίως αθροιστικά από την έκθεση στον ήλιο, τη διατροφή ή τα διατροφικά συμπληρώματα είναι η προτεινόμενη απαιτούμενη ποσότητα βιταμίνης D, ώστε να μην συντελεί η έλλειψη βιταμίνης D στην αύξηση του κινδύνου για εμφάνιση της νόσου. Δεν συνιστάται η αναπλήρωση σε άτομα με επάρκεια βιταμίνης D για πρόληψη ή θεραπεία της νόσου.¹⁶

Βιταμίνη D και Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 (ΣΔ2)

Μια πρόσφατη τυχαιοποιημένη, placebo-ελεγχόμενη κλινική μελέτη εξέτασε την επίδραση της χορήγησης 4000 IU βιτ. D₃ ημερησίως στην επίπτωση του διαβήτη σε ομάδα 2.423 ενηλίκων με αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (2 στα 3 κριτήρια: γλυκόζη νηστείας= 100-125mg/ml, καμπύλη σακχάρου μετά από χορήγηση 75 g γλυκόζης: 140-199 mg/ml, HbA1c=5.7-6.4%). Τελική έκβαση αποτελούσε η εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη. Μετά από θεραπεία διάρκειας 2,5 ετών δεν φάνηκε σημαντική διαφορά στην επίπτωση του σακχαρώδη διαβήτη μεταξύ της ομάδας που έλαβε βιταμίνη D και εκείνης που έλαβε το εικονικό φάρμακο. (πιν.1, p=0,12)¹⁵

Μια πρόσφατη μελέτη με διάρκεια παρακολούθησης 31 έτη συσχέτισε τα επίπεδα 25(OH)D σε νεαρή ηλικία με το μελλοντικό κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔ2. Μια μετα-ανάλυση που περιέλαβε 10 τυχαιοποιημένες μελέτες αναπλήρωσης με βιταμίνη D σε ασθενείς με προδιαβήτη δεν έδειξε όφελος στους δείκτες αντίστασης στην ινσουλίνη και στις τιμές πριν και μετά τη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης. Ωστόσο σε μια υποομάδα συμμετεχόντων με αρχικά επίπεδα βιταμίνης D<20ng/ml οι τιμές γλυκόζης στο δίωρο μετά από δοκιμασία ανοχής γλυκόζης μειώθηκαν, δείχνοντας ότι σε ασθενείς υψηλού κινδύνου με ανεπάρκεια βιταμίνης D, η αναπλήρωση μπορεί να είναι επωφελής. Μια τυχαιοποιημένη διπλά-τυφλή μελέτη χορήγησης βιταμίνης D(SUNNY) σε 275 ασθενείς με ΣΔ2 και καλή γλυκαιμική ρύθμιση διαπίστωσε όφελος από τη χορήγηση βιταμίνης D για 6 μήνες μόνο στα άτομα που είχαν σοβαρή έλλειψη. Οι μετα-ανάλυσεις των μελετών αναπλήρωσης σε άτομα με ΣΔ2 είναι αντιφατικές.¹⁶

Δεν προτείνεται καθολική αναπλήρωση με στόχο την πρόληψη ή τη θεραπεία του ΣΔ2. Τα δεδομένα που προέρχονται από μελέτες παρατήρησης και τυχαιοποιημένες μελέτες παρέμβασης, προτρέπουν να αποφεύγεται η ανεπάρκεια βιταμίνης D σε άτομα που πάσχουν από ΣΔ2. Επομένως και ανάλογα με την ηλικία 1500-2000 IU ημερησίως (για ηλικίες από 50-70 έτη) αθροιστικά από την έκθεση στον ήλιο, τη διατροφή ή τα διατροφικά συμπληρώματα είναι η προτεινόμενη απαιτούμενη ποσότητα βιταμίνης D. Δεν συνιστάται η αναπλήρωση σε άτομα με επάρκεια βιταμίνης D για πρόληψη ή θεραπεία της νόσου.¹⁶

Ενδείκνυται ο έλεγχος των επιπέδων της βιταμίνης D στο γενικό πληθυσμό;

Δεν ενδείκνυται ο έλεγχος των συγκεντρώσεων της βιταμίνης D στο γενικό πληθυσμό. Αν υπάρχει συννοσηρότητα προτείνουμε περαιτέρω έλεγχο όπως για σύνδρομο δυσαπορρόφησης, βαριατρική χειρουργική κλπ. Ο έλεγχος, εκτός της 25(OH) βιταμίνης D, πρέπει να περιλαμβάνει και τη μέτρηση της παραθορμόνης (PTH) καθώς και των επιπέδων ασβεστίου, φωσφόρου, λευκωματίνης και κρεατινίνης.¹⁶

Ενδείξεις μέτρησης της 25(OH)Βιταμίνης D (Υποψήφιοι για screening)

- Ραχίτιδα
- Οστεομαλακία
- Οστεοπόρωση
- Χρόνιες παθήσεις των Νεφρών
- Ηπατική ανεπάρκεια

- **Σύνδρομο Δυσανορρόφησης:** Κυστική ίνωση, Φλεγμονώδεις παθήσεις του εντέρου, Νόσος του Crohn, Βαριατρική χειρουργική, Ακτινική εντερίτιδα
- **Πρωτοπαθής Υπερπαραθυρεοειδισμός**
- **Φάρμακα:** Αντιεπιληπτικά, Κορτικοστεροειδή, Φάρμακα κατά του AIDS, Αντιμυκητιασικά πχ Κετοконаζόλη, Χολεστυραμίνη
- **Έγκυες και θηλάζουσες**
- **Ηλικιωμένοι με ιστορικό πτώσεων**
- **Ηλικιωμένοι με ιστορικό καταγμάτων χαμηλής βίας**
- **Παχύσαρκα παιδιά & ενήλικες (ΔΜΣ > 30 Kg/m²)**
- **Κοκκιωματώδεις νόσοι:** Σαρκοειδωση, Φυματίωση, Ιστοπλάσμωση, Κοκκιδιομυκητίαση, Βηρυλλίωση, Μερικά λεμφώματα
- **Ολική θυρεοειδεκτομή** (ειδικότερα με συνυπάρχοντα αφαίρεση τραχηλικών λεμφαδένων-λεμφαδενικός καθαρισμός)

Συμπέρασμα

Ο ενθουσιασμός για την βιταμίνη D συνεχίζει ακατάπαυστα, παρόλο που τα δεδομένα όλων των νεότερων μελετών παρέμβασης σχετικά με την πρόληψη σημαντικών παθήσεων της κοινότητας όπως σακχαρώδη διαβήτη, καρκίνου και καρδιαγγειακών παθήσεων δεν είχαν τα επιθυμητά αποτελέσματα. Για αυτό, από τη δική μας πλευρά δεν υπάρχει λόγος για την προληπτική χορήγηση βιταμίνης D.

Κατευθυντήριες γραμμές για τη πρόσληψη βιταμίνης D σε ενήλικες και ηλικιωμένους

Συνιστώμενη πρόσληψη βιταμίνης D (IU ανά ημέρα)

Επιστημονική Αρχή και/ή χώρα (έτος)	Ηλικία			
	20 ετ.	50 ετ.	65 ετ.	>75 ετ.
Νέες κατευθυντήριες γραμμές*				
Institute of Medicine /USA (2010)	600	600	600	600
Australia-New Zealand (2013)	600	600	600	600
Deutschland (Germany) (2012)	800	800	800	800
Nordic countries (2012)	400	400	400	800
World Health Organization-Food and Agriculture Organization of the United Nations (2003/2014)	200	200	200	200

Συνιστώμενη πρόσληψη βιταμίνης D (IU ανά ημέρα)

Επιστημονική Αρχή και/ή χώρα (έτος)	Ηλικία			
	20 ετ.	50 ετ.	65 ετ.	>75 ετ.
Νέες κατευθυντήριες γραμμές*				
UK (Scientific Advisory Committee on Nutrition) (2016)	400	400	400	400
Netherlands (2012)	400	400	800	800
Belgium (2009)	400	400	400	800
France (Société Française de Nutrition) (2012)	200	200	400-600	400-600
Endocrine Society (USA) (2011)	600-2000	600-2000	600-2000	800-2000
European Food Safety Authority (draft version) (2016)	600	600	600	600

Βιβλιογραφία

1. M. F. Holick, "Medical progress: Vitamin D deficiency," New England Journal of Medicine, vol. 357, no. 3. Massachusetts Medical Society, pp. 266–281, 19-Jul-2007, doi: 10.1056/NEJMr070553.
2. M. F. Holick et al., "Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline," Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, vol. 96, no. 7. pp. 1911–1930, 01-Jul-2011, doi: 10.1210/jc.2011-0385.
3. A. Giustina et al., "Controversies in Vitamin D: Summary Statement from an International Conference," J. Clin. Endocrinol. Metab., vol. 104, no. 2, pp. 234–240, Nov. 2018, doi: 10.1210/jc.2018-01414.
4. R. Bouillon et al., "Skeletal and Extraskeletal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions," Endocr. Rev., vol. 40, no. 4, pp. 1109–1151, Aug. 2019, doi: 10.1210/er.2018-00126.
5. C. J. Rosen et al., "The nonskeletal effects of vitamin D: An endocrine society scientific statement," Endocr. Rev., vol. 33, no. 3, pp. 456–492, Jun. 2012, doi: 10.1210/er.2012-1000.
6. K. T. Khaw et al., "Effect of monthly high-dose vitamin D supplementation on falls and non-vertebral fractures: secondary and post-hoc outcomes from the randomised, double-blind, placebo-controlled ViDA trial," Lancet Diabetes Endocrinol., vol. 5, no. 6, pp. 438–447, Jun. 2017, doi: 10.1016/S2213-8587(17)30103-1.

7. J. G. Zhao, X. T. Zeng, J. Wang, and L. Liu, "Association between calcium or Vitamin D supplementation and fracture incidence in community-dwelling older adults a systematic review and meta-analysis," *JAMA - Journal of the American Medical Association*, vol. 318, no. 24, American Medical Association, pp. 2466–2482, 26-Dec-2017, doi: 10.1001/jama.2017.19344.
8. D. C. Grossman et al., "Vitamin D, calcium, OR combined supplementation for the primary prevention of fractures in community-dwelling adults us Preventive Services Task Force recommendation statement," *JAMA - J. Am. Med. Assoc.*, vol. 319, no. 15, pp. 1592–1599, Apr. 2018, doi: 10.1001/jama.2018.3185.
9. E. Gouveri, N. Papanas, A. I. Hatzitolios et al., "Hypovitaminosis D and peripheral arterial disease: emerging link beyond cardiovascular risk factors." *Eur J Intern Med* 23(8):674-81, July 2012, doi: 0.1016/j.ejim.2012.07.001.
10. J. A. E. Manson et al., "Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease," *N. Engl. J. Med.*, vol. 380, no. 1, pp. 33–44, Jan. 2019, doi: 10.1056/NEJMoa1809944.
11. L. A. Beveridge et al., "Effect of vitamin D supplementation on blood pressure a systematic review and meta-analysis incorporating individual patient data," *JAMA Intern. Med.*, vol. 175, no. 5, pp. 745–754, May 2015, doi: 10.1001/jamainternmed.2015.0237.
12. J. Lappe et al., "Effect of Vitamin D and calcium supplementation on cancer incidence in older women: A randomized clinical trial," *JAMA - J. Am. Med. Assoc.*, vol. 317, no. 12, pp. 1234–1243, Mar. 2017, doi: 10.1001/jama.2017.2115.
13. M. Urashima et al., "Effect of Vitamin D Supplementation on Relapse-Free Survival Among Patients With Digestive Tract Cancers: The AMATERASU Randomized Clinical Trial," *JAMA*, vol. 321, no. 14, pp. 1361–1369, Apr. 2019, doi: 10.1001/jama.2019.2210.
14. K. Ng et al., "Effect of High-Dose vs Standard-Dose Vitamin D3 Supplementation on Progression-Free Survival Among Patients With Advanced or Metastatic Colorectal Cancer: The SUNSHINE Randomized Clinical Trial," *JAMA*, vol. 321, no. 14, pp. 1370–1379, Apr. 2019, doi: 10.1001/jama.2019.2402.
15. A. G. Pittas et al., "Vitamin D supplementation and prevention of type 2 diabetes," *N. Engl. J. Med.*, vol. 381, no. 6, pp. 520–530, Aug. 2019, doi: 10.1056/NEJMoa1900906.
16. Ενδοκρινολογική Εταιρεία 2019. Θεραπευτικές οδηγίες χορήγησης της βιταμίνης D στο γενικό πληθυσμό.

Ο ρόλος του νοσηλευτή στη φροντίδα του Σακχαρώδη Διαβήτη



Πουμπουρίδου Μαρία

Πουμπουρίδου Μαρία¹, Μύρου Αθηνά², Σαββόπουλος Χρήστος³,
Χατζητόλιος Ι. Απόστολος⁴

¹. Νοσηλεύτρια MSc, Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική ΠΓΝΘ «ΑΧΕΠΑ»

². Παθολόγος - Εντατικολόγος, MD, PhD, Επιμελήτρια ΕΣΥ,
Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική ΠΓΝΘ «ΑΧΕΠΑ»

³. Καθηγητής Παθολογίας, Ιατρικής Σχολής Α.Π.Θ., Α' Προπαιδευτική Παθολογική
Κλινική ΠΓΝΘ «ΑΧΕΠΑ»

⁴. Καθηγητής Παθολογίας, Ιατρικής Σχολής Α.Π.Θ., Διευθυντής Α' Προπαιδευτικής
Παθολογικής Κλινικής ΠΓΝΘ «ΑΧΕΠΑ»

Υπεύθυνη συγγραφέας

Αθηνά Μύρου

Αίγινας 5, Τ.Κ. 55534, Θεσσαλονίκη

Τηλ. επικοινωνίας: +30 6949867515

email: taniamyrou@gmail.com

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Οι διαστάσεις επιδημίας που έχουν λάβει η παχυσαρκία, η προοδευτική γήρανση του πληθυσμού, η ελλιπής ικανότητα αυτοελέγχου των ασθενών με Σακχαρώδη Διαβήτη (ΣΔ), η οικονομική ανέχεια που χαρακτηρίζει την χώρα μας τα τελευταία χρόνια, καθώς επίσης και οι έντονοι ρυθμοί ζωής έχουν δώσει στον ΣΔ διαστάσεις παγκόσμιας πανδημίας. Οι ασθενείς με ΣΔ πρέπει να αντιμετωπίζονται ολιστικά και τον ρόλο του βοηθού – συνοδοιπόρου στο δύσκολο αυτό «ταξίδι» με τον ΣΔ, εκτός από τον ιατρό, την οικογένεια παίζει και ο νοσηλευτής, ο οποίος καλείται να βοηθήσει, να ενημερώσει και να εκπαιδεύσει τους ασθενείς.

Σκοπός: Σκοπός του συγκεκριμένου άρθρου είναι να αναδείξει τη σημαντική προσφορά του νοσηλευτή στην αντιμετώπιση του ΣΔ.

Υλικό-Μεθοδολογία: Για την ολοκλήρωση αυτού του άρθρου έγινε αναζήτηση σε έγκριτες επιστημονικές βάσεις, όπως το PubMed, το Science Direct και το Scopus, βάσει των σχετικών λέξεων-κλειδών.

Συμπεράσματα: Μετά τον ιατρό, ο νοσηλευτής διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην αντιμετώπιση του ΣΔ. Βοηθά τους ασθενείς να κατανοήσουν τη νόσο τους, να αναγνωρίζουν τα συμπτώματά της, να λαμβάνουν τις επιπλοκές και τέλος εκπαιδεύει τους ασθενείς τόσο στην ορθή χορήγηση της ινσουλίνης, όσο και στον γλυκαιμικό έλεγχο.

Λέξεις-κλειδιά: Σακχαρώδης Διαβήτης, ινσουλίνη, νοσηλευτής, γλυκαιμικός έλεγχος

The role of a nursing in the care of diabetes mellitus: a review

Poumpouridou Maria¹, Myrou Athena², Savopoulos Christos³, Hatzitolios I. Apostolos⁴

¹. Nursing MSc, 1st Propedeutic Internal Medicine Clinic, AHEPA University Hospital of Thessaloniki, Aristotle University of Thessaloniki, Greece

². Internal Medicine-Intensive Care, Md, PhD, 1st Propedeutic Internal Medicine Clinic, AHEPA University Hospital of Thessaloniki, Aristotle University of Thessaloniki, Greece

³. Professor, 1st Propedeutic Internal Medicine Clinic, AHEPA University Hospital of Thessaloniki, Aristotle University of Thessaloniki, Greece

⁴. Dr (Internal Medicine), Professor, 1st Propedeutic Internal Medicine Clinic, AHEPA University Hospital of Thessaloniki, Aristotle University of Thessaloniki, Greece

SUMMARY

Introduction: Epidemic dimensions of Obesity, the progressive aging of the population, coupled with the lack of self-control of patients with Diabetes Mellitus (DM), the economic poverty that characterizes our country in recent years as well as the intense life rhythms are responsible for the great increase in the occurrence of DM and the ominous outcome. A global, holistic approach must be taken to patients with DM involving the role of doctor, family and nurse who is called to help, inform and educate the patients.

Purpose: The purpose of this article is to highlight the important contribution of the nurse to the treatment of diabetes mellitus.

Material - Methodology: Two individual researchers conducted internet search in PubMed, ScienceDirect and Scopus medical databases using PubMed Mesh terms "[Diabetes Mellitus, insulin, nursing care, glycemic control.]"

Conclusions: Nurse plays an important role in treatment of diabetes mellitus. Helps patients to recognize the symptoms of the disease, to prevent complications of DM and finally the nurse educates the patient on proper insulin administration in order to have a better glycemic control.

Key words: Diabetes Mellitus, Insulin, Nursing Care, glycemic control

Εισαγωγή

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης είναι ένα μεταβολικό νόσημα με διάρκεια ζωής πάνω από 3.500 χρόνια. Οι πρώτες αναφορές στον ΣΔ εμφανίζονται το 1500 π.Χ. σε Αιγυπτιακό πάπυρο, γνωστό ως «Πάπυρος Ebers» ως «νόσος με πολυουρία, χωρίς πόνους, με λιποσαρκία».

Χρόνια αργότερα, το 120–200 μ.Χ., ο Αρεταίος είναι ο πρώτος που ονομάζει τη νόσο «Διαβήτη», ενώ το 2ο αιώνα μΧ ο Γαληνός, αναφέρει ότι η νόσος οφείλεται σε νεφρική δυσλειτουργία. Πρώτη δοκιμή στη χορήγηση ινσουλίνης έγινε το 1922 σε ένα δεκατετράχρονο αγόρι, τον Leonard Thompson, ενώ περίπου το 1950 εμφανίζονται τα πρώτα αντιδιαβητικά δισκία.^{1,2,3}

Ο ΣΔ χαρακτηρίζεται από υπεργλυκαιμία, συνέπεια διαταραχών στην έκκριση ινσουλίνης, στη δράση της ή και

στα δυο μαζί. Συνέπεια αυτής της διαταραχής είναι η δυσλειτουργία διαφόρων οργάνων, ιδιαίτερα των οφθαλμών, νεύρων, νεφρών, καρδιάς και αγγείων.⁴

Ο αριθμός των νοσούντων από ΣΔ είναι τόσο μεγάλος, ώστε η ασθένεια χαρακτηρίζεται παγκόσμια πανδημία.⁵

Συμφώνα με τα τελευταία στοιχεία της IDF ο αριθμός των νοσούντων από ΣΔ για το 2018 ήταν 425εκ., ενώ το 2045 ο αριθμός αυτός αναμένεται να ξεπεράσει τα 629εκ.⁶

Πρωταρχικό ρόλο στην καλή ρύθμιση του ΣΔ παίζει ο ίδιος ο ασθενής και η προθυμία του να υιοθετήσει έναν υγιεινοδιαιτητικό τρόπο ζωής που θα συμβάλει στη σωστή γλυκαιμική ρύθμιση.

Αρωγοί στην προσπάθειά του αυτή είναι η οικογένεια του και το ιατρονοσηλευτικό προσωπικό.

Τον «διάλογο» επικοινωνίας ασθενή–ιατρού αποτελούν οι

νοσηλευτές, οι οποίοι επιπλέον ασχολούνται με την καθημερινή και λεπτομερή φροντίδα των ασθενών, της οικογένειάς και της κοινότητας για τη πρόληψη, διατήρηση και αποκατάσταση της υγείας σε όλο το φάσμα των φυσιολογικών ψυχοκοινωνικών λειτουργιών της και εσωκλείουν στους κόλπους της επιστήμης τους τομείς όπως η πρόληψη, η θεραπεία, η αποκατάσταση και η εκπαίδευση.⁷

Στα πλαίσια της πρόληψης, ο νοσηλευτής ενημερώνει τον ασθενή για τους επιβαρυντικούς παράγοντες της ασθένειάς του και πως να τους αποφύγει. Στον τομέα της θεραπείας, φροντίζει για την ενημέρωση σχετικά με τη φύση της ασθένειας, την αποφυγή επιπλοκών, τη φαρμακευτική αγωγή που πρέπει να ακολουθηθεί και την εκπαίδευση τεχνικών και δεξιοτήτων σε ασθενείς και συγγενείς, διάφορων χρήσιμων τεχνικών, όπως η χορήγηση ινσουλίνης. Με όμοιο τρόπο ενεργεί και στα πλαίσια της αποκατάστασης.⁸

Ο ρόλος του νοσηλευτή στην εκπαίδευση ασθενών με Σακχαρώδη Διαβήτη

Ως Αγωγή Υγείας, ορίζεται «η μετάδοση πληροφοριών που αφορούν την υγεία» και κατ' επέκταση την ασθένεια και τη βελτίωσή της.

Ο ορισμός διατυπώνει στην ουσία το βασικό της στόχο, που είναι η μετάδοση πληροφοριών, η αλλαγή της συμπεριφοράς και η υιοθέτηση ενός υγιεινοδιαιτητικού τρόπου ζωής και τέλος να καταστήσει το άτομο υπεύθυνο για την ατομική του φροντίδα υγείας.⁹

Απαραίτητη προϋπόθεση για έναν νοσηλευτή-εκπαιδευτή είναι η άρτια εκπαίδευση και η ολοκληρωμένη γνώση του αντικειμένου του.

Χαρακτηριστικά που πρέπει να διαθέτει ο νοσηλευτής είναι η υπομονή, η μεταδοτικότητα, η διάθεση, η κριτική ικανότητα, ειδικές γνώσεις και δεξιότητες καθώς επίσης και η δεξιότητα του στη λεκτική επικοινωνία.

Ο νοσηλευτής θα πρέπει να λάβει υπ' όψιν κάποιους παράγοντες που θα τον βοηθήσουν στην σωστή οργάνωση του εκπαιδευτικού προγράμματος, όπως: η ηλικία, η φυσική κατάσταση, η παρουσία οργανικών παθήσεων, η οικογενειακή κατάσταση, η ευκολία πρόσβασης στον χώρο εκπαίδευσης και στις μονάδες υγείας.¹⁰

Στη σύγχρονη εποχή, ο νοσηλευτής έχει στη φάρετρα του πολλά μέσα προκειμένου να υλοποιήσει τον τελικό του σκοπό, που είναι η σωστή ενημέρωση των ασθενών.

Κάποια από αυτά τα μέσα είναι η ατομική διδασκαλία, η χρήση έντυπου υλικού, η χρήση μέσων μαζικής επικοινωνίας, η χρήση του διαδικτύου, διάφορα οπτικοακουστικά μέσα και τέλος η εκπαιδευτική τηλεόραση.

Παρά τις μεγάλες ελλείψεις που παρατηρούνται στο χώρο της υγείας, οι νοσηλευτές με την υπομονή και την φι-

λοτιμία τους, διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην έκβαση της υγείας των ασθενών. Η παρουσία τους στο χώρο του νοσοκομείου είναι 24ώρη και η επικοινωνία με τους ασθενείς βοηθά να κατανοήσουν τη φύση της ασθένειας και να οδηγήσουν τον ασθενή στην βέλτιστη αντιμετώπιση της νόσου, με σκοπό την πρόληψη επιπλοκών.

Ο ρόλος του νοσηλευτή στην πρόληψη & αντιμετώπιση επιπλοκών του Σακχαρώδη Διαβήτη

Οι επιπλοκές του ΣΔ διαχωρίζονται σε μικροαγγειακές και μακροαγγειακές.

Στις μικροαγγειακές επιπλοκές ανήκουν:

1. Διαβητική Αμφιβληστροειδοπάθεια, αφορά στο 21% των ασθενών με ΣΔ και αποτελεί κύρια αιτία τύφλωσης στους ενήλικους ασθενείς.¹¹⁻¹²
2. Διαβητική Νεφροπάθεια, η οποία προσβάλλει το 18% των ασθενών και είναι κύρια αιτία νεφροπάθειας τελικού σταδίου που απαιτεί αιμοδιύλυση και χρήζει μεταμόσχευσης νεφρού.¹³⁻¹⁴
3. Διαβητική Νευροπάθεια, απασχολεί το 12% των ασθενών με ΣΔ και τους οδηγεί σε ακρωτηριασμό των κάτω άκρων.¹⁵⁻¹⁶

Στον αντίποδα των μικροαγγειακών επιπλοκών βρίσκονται οι μακροαγγειακές, οι οποίες προσβάλλουν μεγάλα αγγεία. Σε αυτή την κατηγορία ανήκουν:

1. Τα Αγγειακά Εγκεφαλικά Επεισόδια, που παρουσιάζονται 2-4 φορές πιο συχνά από ό,τι στον υγιή πληθυσμό και σχετίζονται με την καρδιαγγειακή θνησιμότητα.¹⁷
2. Καρδιαγγειακή Νόσος, αφορά στον θάνατο του 80% των ασθενών με ΣΔ.¹⁸
3. Περιφερική Αγγειακή Νόσος.

Άλλες επιπλοκές είναι η κατάθλιψη, η σεξουαλική δυσλειτουργία και η περιοδοντική νόσος.

Κύριος ρόλος του νοσηλευτή είναι η σωστή ενημέρωση και εκπαίδευση των ασθενών για την πρόληψη των επιπλοκών αυτών. Δυστυχώς όμως, από τη μια πλευρά το χαμηλό μορφωτικό επίπεδο, το σοκ από τα δυσάρεστα νέα της ανακοίνωσης της ασθένειας και το γεγονός ότι ο ΣΔ είναι αρχικά μια «αθόρυβη» νόσος και όταν εκδηλωθεί υπάρχουν ήδη εγκατεστημένες επιπλοκές, καθιστούν την πρόληψη έργο πολύ δύσκολο.

Η συζήτηση με τους ασθενείς και η ανάδειξη της σημαντικότητας της υιοθέτησης ενός υγιεινοδιαιτητικού τρόπου ζωής βασισμένο στη μεσογειακή διατροφή, αποφεύγοντας το κάπνισμα και την κατανάλωση αλκοόλ, η ένταξη της άσκησης στην καθημερινότητα των ασθενών, η διατήρηση των τιμών

γλυκόζης σε φυσιολογικά επίπεδα, ο συχνός έλεγχος της HbA1C, η τήρηση της φαρμακευτικής αγωγής και η ορθή χορήγηση ινσουλίνης αποτελούν κύριο μέλημα του νοσηλευτή.

Ο ρόλος του νοσηλευτή στην πρόληψη & αντιμετώπιση καρδιαγγειακών επιπλοκών του ΣΔ - Οξεία φάση ΑΕΕ

Στις μακροαγγειακές επιπλοκές και κυρίως σε αυτές που ανήκουν στα καρδιαγγειακά νοσήματα και κυρίως στα Αγγειακά Εγκεφαλικά Επεισόδια, ο ρόλος του νοσηλευτή είναι πιο «ενεργός» και πολυδιάστατος.

Αφορά τόσο στην οξεία φάση του ΑΕΕ, στην φάση ανάνηψης, στην φάση της αποκατάστασης και στην φροντίδα ασθενών μετά την εκδήλωση του ΑΕΕ.¹⁹

Ο ρόλος του νοσηλευτή και η συνεργασία του με την ομάδα υποδοχής και αντιμετώπισης του ΑΕΕ κατά τη διάρκεια της οξείας φάσης είναι ζωτικής σημασίας για την πορεία και την αποκατάσταση του ασθενή γιατί είναι και αυτή που θα καθορίσει την επιτυχία της θεραπείας.

Ο νοσηλευτής κατά τη διάρκεια της οξείας φάσης θα πρέπει να παρακολουθεί στενά τον ασθενή και να πράττει τα παρακάτω:

- Τοποθέτηση του ασθενή με τον κατάλληλο τρόπο στη μια πλευρά.
- Ανύψωση του κρεβατιού σε θέση ημι-Fowler.
- Ανασκήμα των προστατευτικών κιγκλιδωμάτων του κρεβατιού για παροχή ασφάλειας.
- Παρακολούθηση και καταγραφή ανά τακτά χρονικά διαστήματα των ζωτικών σημείων.
- Τοποθέτηση ελαστικών καλτσών (αν χρειάζεται)
- Έλεγχος των παροχετεύσεων (αν υπάρχουν καθετήρες)
- Αλλαγή θέσης του ασθενή ανά δύο ώρες, πάντοτε υποστηρίζοντας το σώμα του, ώστε να διατηρείται ευθειασμένο.
- Διατήρηση των αεροφόρων οδών ανοιχτών.
- Καθαρισμός του στόματος και συχνές αναρρόφησης για εξασφάλιση ανοιχτού αεραγωγού.
- Πραγματοποίηση τακτικών κινητικών ασκήσεων.
- Παρακολούθηση και καταγραφή:
 - I. Αναπνευστικής δυσχέρειας, όπως δύσπνοια ή κυάνωση.
 - II. Επιπέδου συνείδησης.
 - III. Οποιασδήποτε ανεξέλεγκτης μυϊκής κατάστασης, όπως σπασμών.
 - IV. Ανάγκης για αναρρόφηση των ανωτέρων οδών.
 - V. Ερυθρότητας του δέρματος πάνω από οστά που εξέχουν.¹⁹

Ο ρόλος του νοσηλευτή στην πρόληψη & αντιμετώπιση καρδιαγγειακών επιπλοκών του ΣΔ - φροντίδα ασθενών σε αφασία μετά από ΑΕΕ

Οι ασθενείς με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο συχνά παρουσιάζουν αφασία ή διαταραχή του λόγου.

Παρουσιάζουν δυσκολία στο να σχηματίζουν σκέψεις ή να εκφράζονται με τρόπους συνειδητά σωστούς. Αυτό είναι απογοητευτικό και προκαλεί φόβο και στους ίδιους και στην οικογένειά τους.

Οι δύο τύποι αφασίας είναι οι εξής:

1. Δεκτική αφασία σημαίνει ότι ο ασθενής δεν αντιλαμβάνεται – δεν κατανοεί τα λεκτικά ερεθίσματα.
2. Εκφραστική αφασία σημαίνει ότι ο ασθενής δεν μπορεί να εκφράσει τις σκέψεις του με σωστό τρόπο. Ο ασθενής σε αφασία κάνει λάθη στην επιλογή των λέξεων και των εκφράσεων. Χρησιμοποιεί λέξεις με λάθος έννοια. Μπορεί επίσης να χρησιμοποιήσει λέξεις βλάσφημες, αυτόματα και χωρίς πρόθεση.

Ο σωστά εκπαιδευμένος νοσηλευτής, μπορεί να βοηθήσει τον ασθενή με το:

- Να είναι πολύ υπομονετικός και ενθαρρυντικός στις προσπάθειες του ασθενούς να μιλήσει.
- Να χρησιμοποιεί πίνακα με εικόνες, τις οποίες ο ασθενής μπορεί να υποδείξει.
- Να μιλά με μικρές προτάσεις.
- Να χρησιμοποιεί χειρονομίες για να εξηγήσει τη σημασία των λέξεων.
- Να μιλά συχνά ως έχει για να τον βοηθά να ασκείται.¹⁹

Ο ρόλος του νοσηλευτή στην πρόληψη & αντιμετώπιση καρδιαγγειακών επιπλοκών του ΣΔ - φροντίδα ασθενών στη φάση ανάνηψης μετά από ΑΕΕ

Η ανάνηψη από το εγκεφαλικό επεισόδιο συχνά είναι μια πολύ άσχημη εμπειρία για τον ασθενή.

Ο ασθενής έχει ανάγκη από εμψύχωση και δύναμη για να μπορέσει να ξεπεράσει το πρόβλημά του.

Είναι γνωστό ότι η ταχύτητα της ανάνηψης, στις περισσότερες περιπτώσεις, εξαρτάται από το κουράγιο και την υπομονή των νοσηλευτών.

Εάν ο ασθενής είναι ικανός να αυτοεξυπηρετηθεί, αφήνεται να το κάνει, στο βαθμό που μπορεί.

Οι ασθενείς πρέπει να ενθαρρύνονται να κάνουν όσο περισσότερα πράγματα μπορούν μόνοι τους.

Οι ενέργειες αποκατάστασης περιλαμβάνουν:

- Την βοήθεια στην κένωση του εντέρου και της ουροδόχου κύστης.
- Την προσοχή και φροντίδα στο δέρμα για να αποφευχθεί η λύση της συνέχειάς του.
- Την ενθάρρυνση του ασθενούς με εγκεφαλικό επεισόδιο

να επικοινωνεί.

- Την βοήθεια κατά την κινητοποίηση του ασθενούς, ώστε να αποφεύγονται τυχόν πτώσεις.
- Την διατήρηση μιας επικοινωνιακής και ενθαρρυντικής στάσης, καθ' όλη τη διάρκεια της νοσηλείας.¹⁹

Ο ρόλος του νοσηλευτή στην πρόληψη & αντιμετώπιση καρδιαγγειακών επιπλοκών του ΣΔ - φροντίδα ασθενών στη φάση της αποκατάστασης μετά από ΑΕΕ

Ο νοσηλευτής που εργάζεται με ασθενείς που βρίσκονται σε πρόγραμμα αποκατάστασης πρέπει να είναι ευέλικτος και δημιουργικός.

Ο ρόλος του νοσηλευτή είναι να βοηθήσει τον ασθενή να επιτύχει το καλύτερο δυνατό επίπεδο ευεξίας, όπως αυτό ορίζεται από τον ασθενή.

Είναι πολύ σημαντικό να μην είναι επικριτικός και να μην επιβάλλει τις δικές του αξίες και στάσεις στον ασθενή.

Ο νοσηλευτής αποκατάστασης πρέπει να είναι ικανός να συνεργάζεται με τα άλλα μέλη της ομάδας.

Εκτός από τον ιατρό μέλη της ομάδας αποτελούν οι εργοθεραπευτές, οι φυσιοθεραπευτές, οι λογοθεραπευτές, οι ψυχολόγοι, οι σύμβουλοι επαγγελματικής αποκατάστασης και οι κοινωνικοί λειτουργοί. Είναι αυτοί που θα συνεργαστούν με τον ασθενή και την οικογένειά του για να βοηθήσουν στην επίλυση τόσο των ψυχοκοινωνικών όσο και των οργανικών προβλημάτων.

Ο νοσηλευτής συντελεί στην επίβλεψη του ασθενούς όσον αφορά στη σωστή εφαρμογή των ασκήσεων και των δραστηριοτήτων, σύμφωνα με τις οδηγίες των παραπάνω θεραπειών και ενισχύει την διδασκαλία τους. Προγραμματίζονται συστηματικές συναντήσεις έτσι ώστε τα μέλη να συνεργάζονται για την φροντίδα του ασθενούς και να εκτιμούν την πρόοδο της αποκατάστασής του.

Η φιλοσοφία της αποκατάστασης στην νοσηλευτική στηρίζεται στην αναγνώριση της ανάγκης των ασθενών για ανεξαρτησία.

Οι νοσηλευτές πρέπει να μπορούν να κρίνουν πότε ο ασθενής μπορεί να προσπαθήσει να κάνει κάτι μόνος του και να αναγνωρίζουν πότε η απογοήτευσή του φθάνει σε επίπεδο στο οποίο πρέπει να βοηθήσουν.

Οι παρεμβάσεις εφαρμόζονται με τέτοιο τρόπο που ενθαρρύνουν τον ασθενή να κάνει όσο το δυνατόν περισσότερα για τον εαυτό του. Επιβραβεύονται ακόμη και για μικρές επιτυχίες ή προσπάθειες στο επίπεδο αυτό-φροντίδας.

Ο ασθενής παρακολουθείται για υπερβολική κόπωση. Γι' αυτό οι δραστηριότητές του προγραμματίζονται με βάση τον βαθμό κόπωσης του ασθενούς.

Οι φυσιοθεραπευτές και οι εργασιοθεραπευτές δουλεύουν

μαζί με τον ασθενή που χρήζει αποκατάστασης για να τον βοηθήσουν να προσαρμοσθεί έτσι ώστε να εκτελεί τις δραστηριότητες.

Οι νοσηλευτές πρέπει να αναπτύξουν ιδιότητες και δεξιότητες, πέρα από αυτές που απαιτούνται στην παραδοσιακή νοσηλευτική, ήτοι:

1. Γνώσεις
2. Υπομονή
3. Τόλη κατά την προσφορά της απαιτούμενης βοήθειας.
4. Αισιοδοξία και θετική στάση.
5. Προγραμματισμό
6. Συντονισμό
7. Αποτελεσματικότητα ως δάσκαλοι και εκπαιδευτές.
8. Συμμαχική στρατηγική προς τον ασθενή και την οικογένειά του.¹⁹

Οι σκοποί της νοσηλευτικής φροντίδας κατά την αποκατάσταση συνοψίζονται στις παρακάτω ενέργειες και πράξεις:

- Διατήρηση στη ζωή του ασθενή που βρίσκεται σε κώμα
- Βοήθεια στην αναγνώριση των παραγόντων που συνέβαλαν στο ΑΕΕ
- Μείωση των αναγκών σε οξυγόνο.
- Πρόληψη εξέλιξης της υπέρτασης.
- Εκτίμηση υποκείμενης καρδιακής νόσου.
- Εξασφάλιση της φυσικής και ψυχολογικής υποστήριξης του ασθενούς που είναι υποψήφιος για χειρουργική παρέμβαση.
- Εκπαίδευση του ασθενούς για συχνή παρακολούθηση της Α.Π.
- Διατήρηση υγρών και θρεπτικού ισοζυγίου.
- Αντιμετώπιση της δυσλειτουργίας κρανιακών νεύρων.
- Φροντίδα ασθενούς με ημιπάρεση για να κατορθωθεί η μέγιστη λειτουργία και να προληφθούν οι δευτεροπαθείς ανικανότητες και παραμορφώσεις.
- Προετοιμασία του ασθενή ώστε να εκτελεί καθημερινές δραστηριότητες, όσο πιο ανεξάρτητα γίνεται.
- Εκπαίδευση της οικογένειας και του ασθενούς για την υιοθέτηση τρόπων αντιμετώπισης της κατάστασης.¹⁹

Ο ρόλος του νοσηλευτή στην εκπαίδευση, πρόληψη & αποκατάσταση των επιπλοκών στα κάτω άκρα.

Τα διαβητικά έλκη – διαβητικό πόδι αποτελούν μείζον πρόβλημα των ασθενών με ΣΔ.

Κάθε έτος 2-3% των διαβητικών ασθενών εμφανίζει έλκος.^{20,21}

Περισσότερο από 15% των διαβητικών ασθενών θα εμφανίσουν χρόνια έλκος κατά τη διάρκεια της ζωής τους²², με μέσο χρόνο επώλωσης τους 6 μήνες²³ και ετήσιο κόστος

6.143€²⁴, ενώ το 28% των ασθενών θα οδηγηθεί σε ακρωτηριασμό.²⁵ Αξίζει να σημειωθεί ότι στην Ελλάδα πραγματοποιούνται περίπου 3.000–5.000 ακρωτηριασμοί ετησίως.²⁶

Τα διαβητικά έλκη αποτελούν κύρια αιτία νοσηλείας των ασθενών με ΣΔ, ενώ στον Δυτικό κόσμο είναι πιο συχνά στους άνδρες.²⁸

Ως επιβαρυντικοί παράγοντες ενοχοποιούνται: περιφερική αγγειακή νόσος, περιορισμός αρθρικής κινητικότητας, δομικές παραμορφώσεις στο πόδι, αλλοίωση μαλακών μορίων του πέλματος, αυτόνομη νευροπάθεια, τραυματισμοί, αυτοτραυματισμοί, χρήση στενών παπουτσιών και τέλος το κάπνισμα.²⁸

Η σταδιοποίηση των ελκών γίνεται βάση της έκτασης της βλάβης στο δέρμα, ενώ έχει επικρατήσει και ένας χρωματικός κωδικός, που αφορά στην εκάστοτε βλάβη.²⁸

Έτσι στο μαύρο χρώμα δέρματος αντιστοιχεί νεκρωτικός ιστός, στο κίτρινο χρώμα τυλώδης ιστός, σε μελανή απόχρωση κάτω από υγιές δέρμα έχουμε λεπτό στρώμα τυλώδους ιστού (αιμάτωμα) ενώ για κόκκινο και ροζ χρώμα έχουμε κοκκώδη – επιθηλιακό ιστό.²⁸

Η κλινική εξέταση του διαβητικού ποδιού γίνεται με κινητικές δοκιμασίες (βάδιση στις πτέρνες, μυϊκή ισχύς, τενόντια αντανακλαστικά, κινητικότητα αρθρώσεων) και με αισθητικές δοκιμασίες (πόνος, αφή–πίεση, παλλαισθησία–δονήσεις, ψυχρό–θερμό).²⁸

Οι κυριότερες λοιμώξεις των διαβητικών ποδιών είναι: κυτταρίτιδα, σηπτική αρθρίτιδα, απόστημα, έλκος, οστεομυελίτιδα και τέλος αρθροπάθεια Charcot.²⁸

Οι τεχνικές που πρέπει να γνωρίζει το νοσηλευτικό προσωπικό και αφορούν στην περιποίηση των διαβητικών ελκών είναι οι παρακάτω: απαραίτητη κρίνεται η υγιεινή των χεριών πριν από κάθε διαδικασία περιποίησης όπως επίσης και η χρήση γαντιών και αποστειρωμένου πεδίου, τα υλικά θα πρέπει να βρίσκονται κοντά στον ασθενή, αποφεύγοντας έτσι τη διασπορά μικροβίων, ενώ απαραίτητως θα πρέπει να ακολουθεί αποστείρωση των εργαλείων που χρησιμοποιούνται (λαβίδες, κοχλιάρια, ψαλίδια, ειδικές πένσες για κοπή των νυχιών).²⁸

Κατά τη διάρκεια της περιποίησης θα πρέπει να γίνεται απομάκρυνση του τυλώδους ιστού, η οποία μας βοηθά στην αξιολόγηση της πραγματικής διάστασης της βλάβης του δέρματος, χωρίς αυτό να αποτελεί εμπόδιο στην ανάπτυξη νέου επιθηλίου. Με αυτόν τον τρόπο επιταχύνουμε την επιθηλιοποίηση και μειώνουμε τις πιέσεις που ασκούνται στα πέλματα.²⁸

Ένα από τα μεγαλύτερα λάθη που γίνονται κατά τη διαδικασία περιποίησης διαβητικών ελκών είναι η χρήση ιωδιούχου ποβιδόνης, η οποία κρίνεται απαγορευτική. Ο καθαρισμός των ελκών πρέπει να γίνεται αποκλειστικά με φυσιολογικό ορό. Μόνο σε περιπτώσεις όπου συνυπάρχει λοίμωξη, επιτρέπεται η χρήση ιωδιούχου ποβιδόνης, γιατί η χρήση της κρίνεται τοξική και καθυστερεί τους μηχανισμούς επουλώσης.²⁸

Κάθε επαγγελματίας υγείας οφείλει να γνωρίζει και να συμβουλεύει τους διαβητικούς ασθενείς για κάποιες αρχές, που θα τον βοηθήσουν στην αποφυγή ανάπτυξης διαβητικών ελκών.

Κάποιες από αυτές τις συμβουλές είναι οι παρακάτω:

• Δεν περπατάμε ποτέ ξυπόλυτοι ή μόνο με τις κάλτσες μας, ακόμα και μέσα στο σπίτι. Στην παραλία ή στη θάλασσα φοράμε παπούτσια θαλάσσης.

• Φοράμε άνετα παπούτσια με χοντρό πάτο. Προτιμούμε να φοράμε αθλητικά παπούτσια, όχι παπούτσια με τακούνια.

• Προτιμούμε να αγοράζουμε καινούρια παπούτσια στο τέλος της ημέρας και όχι πρωινές ώρες. Φοράμε τα καινούργια παπούτσια για 1-2 ώρες/24ωρο στην αρχή.

• Ελέγχουμε κάθε βράδυ τα παπούτσια για τυχόν μικροαντικείμενα στο εσωτερικό τους (π.χ. πετραδάκια, κέρματα, καρφιά, κ.λ.π.) ή για χαλασμένες ραφές και πάτους.

• Δεν φοράμε σφιχτές κάλτσες. Προτιμούμε κάλτσες χωρίς εσωτερικές ραφές, μάλλινες ή ειδικές κάλτσες που μας προτείνει εξειδικευμένος ιατρός ή νοσηλεύτρια.

• Πλένουμε τα πόδια μας καθημερινά και τα στεγνώνουμε προσεκτικά. Προσέχουμε και στεγνώνουμε ιδιαίτερα τις περιοχές ανάμεσα στα δάχτυλα, προσπαθώντας να μην τα απομακρύνουμε πολύ μεταξύ τους.

• Δεν χρησιμοποιούμε πολύ ζεστό νερό για το μπάνιο. Το χλιαρό νερό, θερμοκρασίας 37ο C, είναι το καταλληλότερο.

• Αποφεύγουμε να τοποθετούμε τα πόδια μας πολύ κοντά σε φωτιά και θερμάστρες και δεν τα αφήνουμε πολύ ώρα στον ήλιο (υπάρχει κίνδυνος σοβαρών εγκαυμάτων).

• Καταπολεμούμε τη ξηρότητα του δέρματος των ποδιών κυρίως με ειδικούς αφρούς ή ενυδατικές κρέμες.

• Κόβουμε τα νύχια σε ευθεία γραμμή με το δέρμα. Είναι πιο ασφαλές να χρησιμοποιούμε λίμα και να λιμάρουμε τα νύχια, παρά να τα κόβουμε οι ίδιοι με νυχοκόπτη ή ψαλιδάκι. Δεν κόβουμε ποτέ νύχια που έχουν μεγαλώσει μέσα στο δέρμα.^{19,28}

Όπως για τα περισσότερα «δεινά» της υγείας, έτσι και για τα διαβητικά έλκη, σημαντικό ρόλο παίζει το κάπνισμα, καθώς περισσότερο από το 50% με διαβητικό πόδι διατέλεσε "ενεργός καπνιστής", 32% είναι ενεργοί καπνιστές ενώ το 75% των ισχαιμικών ελκών σχετίζονται με το κάπνισμα.²⁹

Συμπέρασμα

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης αποτελεί μείζων πρόβλημα υγείας της σύγχρονης κοινωνίας και με τον συνεχώς αυξανόμενο αριθμό ασθενών μπορεί να χαρακτηριστεί ως «Παγκόσμια Πανδημία» όπως ομολογούν οι παγκόσμιες οργανώσεις που ασχολούνται με αυτόν.

Νόσος με «ακριβές επιπλοκές» σύμφωνα με τα οικονομικά στοιχεία που δίνονται από την Εθνική Σχολή Δημόσιας Διοίκησης, οι οποίες όμως μπορούν να προληφθούν με σωστή γλυκαιμική ρύθμιση και υιοθέτηση ενός υγιεινοδιαιτητικού τρόπου ζωής, με βάση τη Μεσογειακή Διατροφή, την ένταξη της άσκησης στην καθημερινότητα όχι μόνο του νοσούντος πληθυσμού αλλά και του υγιούς.

Σημαντικό ρόλο στην αντιμετώπιση των επιπλοκών του Σακχαρώδη Διαβήτη αποτελούν οι μονάδες υγείας και το ιατρονοσηλευτικό προσωπικό που πρέπει να αντιμετωπίζει τον ασθενή ως ολιστική οντότητα κάτι που αποτελεί αξίωμα στην Παθολογία και όλες οι ενέργειες να γίνονται το συντομότερο δυνατόν. Έτσι, εξασφαλίζουμε στους ασθενείς καλύτερη υγεία και ένα μέλλον με συνυπάρχων τον διαβήτη, με λιγότερες όμως επιπλοκές και μικρότερο κόστος τόσο σε προσωπικό, όσο και σε κοινωνικό επίπεδο.

Βιβλιογραφία

- Algaonker SS, "Diabetes mellitus as seen in Ancient Ayurvedic Medicine", *Insulin and Metabolism*, Indian Press, p:1-19, Jan 1972.
- Aarhus C. On causes and symptoms of chronic diseases (1856). Translated by Adam CF. London 2. Sydenham Society, p:138,1856.
- DT Karamitsos, "The first clinical use of insulin", *Diabetes*, 5 CH Best, p: 65-67,1956.
- American Diabetes Association, *Diabetes Care*, 32: 62-67, 2009.
- International Diabetes Federation, 7th Edition, 2015.
- International Diabetes Federation, 8th Edition, 2017.
- SK Diwan S, Nikhil Jaiswal, AK Wanjari, SN Mahajan. "Blood pressure response to treadmill testing among medical graduates: the right time to intervene." *Indian Heart J*, 57(3):237-240, 2005.
- Sachin M. Navare and Paul D. "Acute cardiovascular response to exercise and its implications for exercise testing." *J Nucl Cardiol*, 10(5):521-528, 2003.
- Στεφανάδης, Χριστόδουλος Ι. " Παθήσεις της καρδιάς" Τόμος Ι// τόμος ΙΙ, Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ.Πασχαλίδης, σ.1344, 2009.
- Raftopoulos B, Raftopoulos A, Kotrotsiou E, Paralikas T. "A counselling approach of the nurse educator." *Nosileftiki*, 42(1): 97-109, 2003.
- Rayman G, Malik RA, Metcalfe J, Sharma AK. "Reduced skin capillary size in the feet of insulin dependent diabetic patients." *Diabetic microangiopathy*, 46(9): 1381-8, 1990.
- Fong DS et al. *Diabetes Care*, 26 (Suppl. 1): S:99 -S:102, 2003.
- UK Prospective Diabetes Study Group. "Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38". *BMJ*, 318(7175): 29, 1999.
- Molltch ME et al. "Standarts of medical care". *Diabetes Care*. Sup. 1: S:94 – S:98, 2018.
- Kannel WB, D'Agostino R B, Wilson P W, et al. "Diabetes, fibrinogen and risk of cardiovascular disease: the Framingham experience." *Am Heart*. 120(3):672-676, 1990.
- RICHARD I.G. HOLT, CLIVE S. COCKRAM, ALLAN FLYVB-JERG, BARRY J. GOLDSTEIN. "Congestive heart failure." *Textbook of diabetes* 4th Edition, part 8, p 684-698, 2010.
- Jeremy Holmes, Sean Mc Gill, Paul Kind, Julia Bottomley, Steve Gillam, Moira Murphy. "Health related quality of life in type 2 diabetes (T2ARDIS-2), British Diabetes Association, vol. 3 sup. 1, p. S47-S51, 2000.
- Mayfield JA et al. "Preventive Foot Care in People with Diabetes 1." *Diabetes Care*, 26 (sup. 1): S:78 – S:79, 2003.
- Σαχίνη-Καρδάση Α. Πάνου Μ. "Παθολογική και Χειρουργική Νοσηλευτική." *Νοσηλευτικές Διαδικασίες*, Εκδόσεις ΒΗΤΑ. 3ος Τόμος, 2η έκδοση, 2009.
- B. Borssen, T. Bergenheim, F. Lithner. "The epidemiology of foot lesions in diabetic patients aged 15-50 years." *Diabetic medicine*, p.327-350, 1990.
- S Kumar, H A Ashe, L N Parnell, D J Fernando, et al. "The prevalence of foot ulceration and its correlates in type 2 diabetic patients: a population-based study." *Diabet. Med.* 11(5):480-4, 1994.
- Palumbo PJ, O' Fallon WM, Osmundson PJ, Zimmerman BR. "Progression of peripheral occlusive arterial disease in diabetes mellitus. What factors are predictive?" *Arch Int Med* 151:717-21, 1991.
- S O Oyibo, E B Jude, I Tarawneh, et al. "The effects of ulcer size and site, patient's age, sex and duration of diabetes on the outcome of diabetic foot ulcers." *Diabet Med.* 18(2):133-8, 2001.
- Αθανασιάδης Κ., Κυριακόπουλος Ι. "Ετήσιο κόστος διαβητικού ποδιού", *Εθνική Σχολή Δημόσιας Διοίκησης*, 2008.
- Bakker K, Foster AGM, Von Hontum WH, Riley PC. "Diabetes and FOOT Care: Time to Act." *International Diabetes Federation*, Brussels, 2003.
- Καραγιάννη Δ., Μανές Χ. " Σακχαρώδης Διαβήτης, Ακρωτηριασμοί, Επιδημιολογία, Κόστος. Ελληνικά Διαβητολογικά χρονικά: 16, 1: 28-34, 2009.
- Caroline A. Abbott, Rayaz A. Malik, Ernest R.E. van Ross, et al. "Prevalence and Characteristics of Painful Diabetic Neuropathy in a Large Community-Based Diabetic Population in the U.K." *Diabetes Care* 34(10):2220-2224, 2011.
- Nicolaas C. Schaper, Jan Apelqvist, Karel Bakker. "The International Consensus and Practical Guidelines on the Management and Prevention of the Diabetic Foot." *International Consensus on the Diabetic foot*. Noordwijkerhout, the Netherlands, 2007.
- Skoutas D., Papanas N., G S Georgiadis et al. "Risk factors for reamputation in patients with diabetic foot lesions." *Int J Low Extrem Wounds*, 8(2):69-74, 2009.

Ασκεπής στεφανιαίος κόλπος και αριστερή εμμένουσα άνω κοίλη φλέβα: μια σπάνια και ιδιαίτερη ανατομική ανωμαλία



Μαντζούκης Σταύρος

Σ. Μαντζούκης¹, Μ. Γερασίμου²

¹: Καρδιολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων

Γ. Χατζηκώστα, Ιωάννινα

²: Μικροβιολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων

Γ. Χατζηκώστα, Ιωάννινα

Υπεύθυνος αλληλογραφίας

Μαντζούκης Σταύρος

Στρατηγού Μαρκυγιάννη 1, Ιωάννινα, Τ.Κ. 45500

Τηλ. επικοινωνίας: +30 2651080811

email: stavrosmantzoukis@gmail.com

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο ασκεπής στεφανιαίος κόλπος είναι μια σπάνια ανατομική ανωμαλία που χαρακτηρίζεται από επικοινωνία μεταξύ του στεφανιαίου κόλπου και του αριστερού κόλπου λόγω μερικής ή πλήρους απουσίας της οροφής του στεφανιαίου κόλπου. Είναι μια σπάνια περίπτωση ελλείμματος του μεσοκοιλιακού διαφράγματος και συχνά συνυπάρχει με εμμένουσα αριστερή άνω κοίλη φλέβα. Η διάγνυσή της συγκεκριμένης ανατομικής ανωμαλίας είναι αρκετά σημαντική καθώς αυτή σχετίζεται με εγκεφαλικές εμβολές και αποστήματα που οφείλονται στην αριστερά προς δεξιά επικοινωνία. Η συγκεκριμένη περίπτωση ασθενούς αναδεικνύει την σημασία της υπερηχοκαρδιογραφίας στην διάγνωση της συγκεκριμένης ανωμαλίας αλλά και τον καθοριστικό ρόλο της ύπαρξης συμπτωματολογίας στην απόφαση για θεραπεία αυτής.

Λέξεις-κλειδιά: ασκεπής στεφανιαίος κόλπος, αριστερή εμμένουσα άνω κοίλη φλέβα, υπερηχοκαρδιογραφία

Unroofed coronary sinus and persistent left superior vena cava - a rare cardiac abnormality

S. Mantzoukis¹, M. Gerasimou²

¹: Cardiologist, General Hospital of Ioannina G. Hatzikosta, Ioannina

²: Medical Resident in Medical Biopathology, Department of Microbiology, General Hospital of Ioannina G. Hatzikosta, Ioannina

SUMMARY

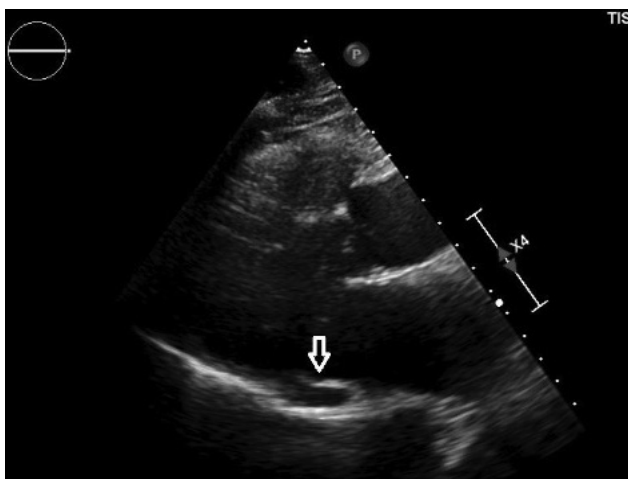
Unroofed coronary sinus is a rare cardiac anatomical abnormality characterized by communication between the coronary sinus and the left atrium due to partial or complete absence of coronary roof. It is a rare case of atrial septal defect and often coexists with persistent left superior vena cava. The diagnosis of this anatomical abnormality is quite important as it is related to cerebral embolism and abscesses due to left to right shunt. This case report highlights the importance of echocardiography in the diagnosis of this specific abnormality but also the decisive role of the existence of symptoms in the decision for its treatment.

Key-words: unroofed coronary sinus, persistent left superior vena cava, echocardiography

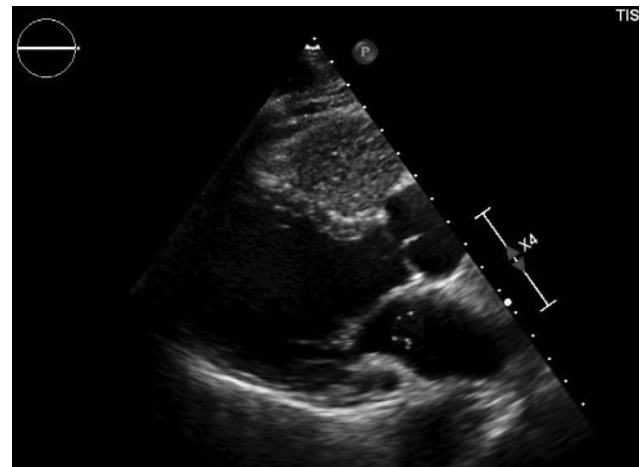
Περιγραφή περίπτωσης

Άνδρας 60 ετών ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης προσήλθε στο υπερηχοκαρδιογραφικό εργαστήριο του Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων για προγραμματισμένο υπερηχοκαρδιογραφικό έλεγχο στα πλαίσια αρτηριακής υπέρτασης. Η υπερηχοκαρδιογραφική εξέταση αποκάλυψε την ύπαρξη διατεταμένου στεφανιαίου κόλπου (Εικόνα 1). Ακολούθως, η έγχυση φυσιολογικού ορού από φλεβοκαθετήρα του αριστερού άνω άκρου αποκάλυψε την παρουσία εμμένουσας αριστερής άνω κοίλης φλέβας λόγω διαφυγής φυσαλίδων στον αριστερό κόλπο, ένα εύρημα σύμφωνο με παρουσία ασκεπούς στεφανιαίου κόλπου (Εικόνα 2). Αξίζει να σημειωθεί η συνύπαρξη του υποπλαστικής οπίσθιας μιτροειδικής γλωχίνας με ήπια ανεπάρκεια. Δεδομένου ότι ο ασθενής ήταν ασυμπτωματικός (χωρίς σημεία υπερφόρτωσης της δεξιάς κοιλίας) αποφασίστηκε η συντηρητική θεραπεία.

Εικόνα 1: Μερικώς ασκεπής στεφανιαίας κόλπος



Εικόνα 2: Διαφυγή φυσαλίδων φυσιολογικού ορού στον αριστερό κόλπο



Συζήτηση

Ο ασκεπής στεφανιαίος κόλπος είναι μια σπάνια ανατομική ανωμαλία που χαρακτηρίζεται από επικοινωνία μεταξύ του στεφανιαίου κόλπου και του αριστερού κόλπου λόγω μερικής ή πλήρους απουσίας της οροφής του στεφανιαίου κόλπου. Είναι μια σπάνια περίπτωση ελλείμματος του μεσοκοιλιακού διαφράγματος και συχνά συνυπάρχει με εμμένουσα αριστερή άνω κοίλη φλέβα (σε ποσοστό 75%)¹ και άλλες συγγενείς ανωμαλίες όπως η ανώμαλη εκβολή πνευμονικών φλεβών ή τετραλογία Fallot.² Υπάρχουν τέσσερεις τύποι αυτής της ανωμαλίας. Οι τύποι I και II αφορούν τον πλήρως ασκεπή στεφανιαίο κόλπο με ή χωρίς εμμένουσα αριστερή άνω κοίλη φλέβα και οι τύποι III και IV τον μερικώς ασκεπή στεφανιαίο κόλπο στο μέσο ή στα τελικά άκρα αντίστοιχα.³ Οι κλινικές εκδηλώσεις ποικίλλουν (ανάλογα με το μέγεθος του ελλείμματος και το μέγεθος της αριστερο-δεξιάς επικοινωνίας) από πλήρη

απουσία συμπτωμάτων έως την εμφάνιση δύσπνοιας και σημείων υπερφόρτισης όγκου της δεξιάς κοιλίας.⁴ Η διάγνωσή της συγκεκριμένης ανατομικής ανωμαλίας είναι αρκετά σημαντική καθώς αυτή σχετίζεται με εγκεφαλικές εμβολές και αποστήματα που οφείλονται στην αριστερά προς δεξιά επικοινωνία.⁵ Η υπερηχοκαρδιογραφία και ιδιαίτερα η υπερηχοκαρδιογραφία με τη χρήση μέσων ηχοαντίθεσης, είναι χρήσιμη μέθοδος για την ανίχνευση αυτών των ανωμαλιών που είναι συχνά ασυμπτωματικές.⁶⁻⁷ Χειρουργική αποκατάσταση του ελλείμματος απαιτείται μόνο επί ύπαρξης συμπτωματολογίας. Αυτός είναι άλλωστε και ο λόγος που στον ασθενή της παραπάνω περίπτωσης αποφασίστηκε η απλή παρακολούθηση του σε βάθος χρόνου.

Βιβλιογραφία

1. Brancaccio G, Miraldi F, Ventriglia F, Michielon G, Di Donato M, De Santis M. Multidetector-row helical computed tomography imaging of unroofed coronary sinus. *Int J Cardiol.* 2003; 91(2-3):251-253.
2. Takahashi H, Kaminishi Y, Saito T, Misawa Y. Anatomical repair of partially unroofed coronary sinus syndrome through the coronary sinus orifice. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2005; 11(3):208-210.
3. Kirklin W, Barratt-Boyes G. Cardiac surgery. John Wiley & Sons, New York; 1986
4. Kwon SH, Oh JH, Kim SJ. Partially unroofed coronary sinus found incidentally in adult patient. *Archives of cardiovascular diseases.* 2011; 104(3):202-203
5. Ootaki Y, Yamaguchi M, Yoshimura N, Oka S, Yoshida M, Hasegawa T. Unroofed coronary sinus syndrome: diagnosis, classification, and surgical treatment. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003; 126(5):1655-6.
6. Hahm JK, Park YW, Lee JK, Choi JY, Sul JH, Lee SK. Magnetic resonance imaging of unroofed coronary sinus: three cases. *Pediatr Cardiol.* 2000; 21(4):382-387.
7. Yali Y. Echocardiographic diagnosis of unroofed coronary sinus syndrome *Heart* 2011; 97:A208.

Ανασκόπηση Διεθνούς Ιατρικού Τύπου International Medicine Review



Hellenic Journal of Medicine
2020: 126: 101 - 102

Επιμέλεια:
Αλέξανδρος Σαραντόπουλος
Παθολόγος - Ανοσολόγος

Θεραπευτικός αλγόριθμος στη COVID-19

Μέχρι σήμερα, η πανδημία COVID-19 καταμετρά πάνω από 6 εκατομμύρια κρούσματα με σχεδόν 400.000 θανάτους. Η έλλειψη ειδικής για τη νόσο θεραπείας και η εν δυνάμει βαριά κλινική εικόνα, οδήγησε στην πειραματική χορήγηση φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση λοιμωδών, αυτοφλεγμονωδών, αιματολογικών, αυτοάνοσων συνδρόμων και νοσημάτων. Η χορήγηση τους πραγματοποιήθηκε στα πλαίσια παρεμβατικών πολυκεντρικών κλινικών μελετών με τη συμμετοχή ιατρών διαφόρων ειδικοτήτων.

Η συστηματική αξιολόγηση των παραπάνω μελετών επέτρεψε την ευρεία τεκμηρίωση θεραπευτικής αποτελεσματικότητας τόσο ανά φάρμακο όσο και επί συνδυασμών. Παράλληλα, ανέδειξε επιμέρους θεραπευτικές παραμέτρους όπως διάρκεια χορήγησης των επίμαχων σκευασμάτων καθώς και συσχέτιση βέλτιστης αποτελεσματικότητας σε διαδοχικές φάσεις της ορομετατροπής (παραγωγή αντισωμάτων) ανάλογα με το κλινικο-εργαστηριακό προφίλ νόσου (IgG, IgM, εργαστηριακές, κλινικές και απεικονιστικές παραμέτρους).

Οι συγγραφείς του άρθρου επιχειρούν για πρώτη φορά την εννιαία αποτύπωση θεραπευτικού αλγορίθμου ενσωματώνοντας όλες τις τρέχουσες θεραπείες της COVID-19. Αξίζει να σημειωθεί πως εκτός από τα φάρμακα, η μέλετη περιλαμβάνει και θεραπευτικές παρεμβάσεις που αποδείχθηκαν ιδιαίτερα ωφέλιμες στην αντιμετώπιση της COVID-19 επαγόμενου SIRS (χορήγηση πλάσματος).

Στα γενικά συμπεράσματα της μελέτης επισημαίνεται η ανάγκη συνεργασίας ιατρών διαφόρων ειδικοτήτων στην αντιμετώπιση της COVID-19.

Galluccio F, Ergonenc T, Garcia Martos A, et al.
Treatment Algorithm for COVID-19: A Multidisciplinary Point of View Clin Rheumatol. 2020 May 29;1-8.

Θεραπεία με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης 2 (ACE2-inh) ασθενείς με COVID-19

Είναι γνωστό πως η χρόνια θεραπεία με α-MEA (ACEI και ARBs) συνοδεύεται από ομοιοστατική αύξηση της έκφρασης του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης 2 (ACE2). Η παρατήρηση πως ο νέος κορονοϊός χρησιμοποιεί αυτό ακριβώς το μόριο ως κύριο συνδέτη για την είσοδο του στα κύτταρα, οδήγησε στον εύλογο προβληματισμό για το προφίλ ασφάλειας που συνοδεύει τη μακροχρόνια θεραπεία με α-MEA στην εποχή της COVID-19 πανδημίας. Εκπονήθηκαν άμεσα μεμονωμένα πρωτόκολλα τροποποίησης/διακοπής θεραπείας με α-MEA. Ο σχετικά χαμηλός βαθμός τεκμηρίωσης αυτών των μελετών οδήγησε στη διατύπωση αδρών συμπερασμάτων σχετικά με την επίδραση της θεραπείας τόσο στη μολυσματικότητα του ιού, όσο και στην πρόγνωση της νόσου. Εντούτοις η συστηματική καταγραφή όλων των επιδράσεων που συνοδεύουν τη θεραπεία με α-MEA ανέδειξε δυναμικά προστατευτικές παράπλευρες δράσεις. Ορισμένες δε από αυτές δοκιμάζονται ως πιθανές θεραπευτικές παρεμβάσεις σε κλινικές μελέτες.

Στο σημείο αυτό αξίζει να σημειωθεί ότι: 1. Οι α-MEA αποτελούν ιδιαίτερα αποτελεσματική θεραπεία στην αντιμετώπιση επιπλεγμένης υπέρτασης, 2. αποτελούν σκευάσματα ευρείας χρήσης. 3. Η αναστροφή της αυξημένης έκφρασης του υποδοχέα ACE2 απαιτεί μακροχρόνια διακοπή των α-MEA και αντικατάστασή τους με άλλα φάρμακα δεύτερης επιλογής.

Κομβικό σημείο στην παραπάνω έρευνα αποτελεί η κλινική μελέτη BRACE CORONA καθώς βασίζεται στη συγκριτική αξιολόγηση δεδομένων για την εξαγωγή συμπερασμάτων. Η μελέτη εκπονείται από 34 κέντρα της Βραζιλίας και στοχεύει στην ένταξη 500 περίπου ασθενών. Στα κριτήρια επιλογής

περιλαμβάνονται α) επιβεβαιωμένη COVID-19, και β) μακροχρόνια θεραπεία με α-MEA. Προβλέπεται η τυχαιοποίηση των ασθενών σε δυο ομάδες, μια συνέχειας της αγωγής με α-MEA και μια προσωρινής διακοπής για 30 ημέρες. Με αυτή τη μελέτη αυτή επιχειρείται η ευρείας κλίμακας συλλογή δεδομένων που θα επιτρέψει τόσο τη μεμονωμένη στοιχειοθέτηση όσο και τη συγκριτική στάθμιση του προφίλ ασφαλείας κάθε μίας από τις δυο παρεμβάσεις στη θεραπεία με α-MEA, COVID-19 ασθενών.

Σε πρόσφατη ανακοίνωση της, η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Υπέρτασης διευκρινίζει πως από τα μέχρι στιγμής δεδομένα δε στοιχειοθετείται αντένδειξη της COVID-19 στη θεραπεία με α-MEA.

Μέχρι στιγμής λοιπόν, η θεραπεία με α-MEA δεν τροποποιείται σε ασθενείς με COVID-19. Οι Παθολόγοι (ειδικοί και ειδικευόμενοι) οφείλουν να ελέγχουν συστηματικά τις σχετικές πηγές ώστε να ακολουθούν επίσημες οδηγίες τεκμηριωμένης γνώσης.

Kuster GM, et al.

SARS- CoV2: should inhibitors of the renin-angiotensin system be withdrawn in patients with COVID-19?

Eur. Heart J. 2020.

BRACE CORONA investigators

Continuing Versus Suspending Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers: Impact on Adverse Outcomes in Hospitalized Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)--The BRACE CORONA Trial.

Am Heart J. 2020 May 13;226:49-59.

Kuster GM, Osswald S.

Switching antihypertensive therapy in times of COVID-19: why we should wait for the evidence.

Eur Heart J. 2020 May 14;41(19):1857.

Προσεχή Συνέδρια, Επιστημονικές Εκδηλώσεις στην Ελλάδα και το Εξωτερικό, στην Παθολογία και τις συναφείς Ειδικότητες

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



**13ο Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιομεταβολικών
Παραγόντων Κινδύνου, 03-06/9/2020,**
Ξενοδοχείο Elite City Resort στην Καλαμάτα, Εταιρεία Μελέτης
Παραγόντων Κινδύνου για Αγγειακά Νοσήματα (Ε.Μ.Πα.Κ.Α.Ν.)

- **7th Official Pre ESH Congress Satellite Symposium – Update on Difficult to Control Hypertension and Related co Morbidities, 11-12/09/2020,** Αμφιθέατρο Ιδρύματος Βασίλη και Ελίζας Γουλανδρή, Αθήνα, European Society of Hypertension
- **18ο Πανελλήνιο Διαβητολογικό Συνέδριο, 16-19/09/2020,** Ξενοδοχείο Hilton, Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία
- **7th AHOS 2020-Aegean Hematology Oncology Symposium, 17-20/09/2020,** Athos Palace Hotel, Χαλκιδική, Balkan Myeloma Study Group
- **12η Ηπατογαστρεντερολογική Εκδήλωση, 18-20/09/2020,** Συνεδριακό Κέντρο Διάσελο, Μέτσοβο, Ινστιτούτο Εσωτερικής Παθολογίας & Ηπατο-Γαστρεντερολογίας (ΙνΕΠΗΓ)
- **56th Annual Meeting-European Association for the study of Diabetes, 21-25/09/2020,** Reed Messe Vienna, Βιέννη, Αυστρία
- **2020 Meeting of the Working Group on Obesity, Diabetes and the High-Risk Patients, 24-27/09/2020,** Blue Lagoon Princess, Χαλκιδική, European Society of Hypertension
- **ALPIC 2020 – Advanced Learning on Platelets & Thrombosis International Course, 25-27/09/2020,** Kalavrita Canyon Hotel, Καλάβρυτα, European and Mediterranean League Against Thrombotic Diseases (EMLTD)
- **35ο Βορειοελλαδικό Ιατρικό Συνέδριο, 15-17/10/2020,** Porto Palace Hotel, Θεσσαλονίκη, Ιατρική Εταιρεία Θεσσαλονίκης
- **18η Πανελλήνια Επιστημονική Εκδήλωση ΕΠ.Ε.Γ.Ε. – «Πλάνες & Λάθη στη Γαστρεντερολογία», 24-25/10/2020,** Ξενοδοχείο Divani Caravel – Αθήνα, Επαγγελματική Ένωση Γαστρεντερολόγων Ελλάδας

- **ESO-WSO Conference 2020, 7-9/11/2020**, Austria Center, Vienna, joint European Stroke Organisation and World Stroke Organization Conference (ESO-WSO 2020)
- **20ο Πανελλήνιο Συνέδριο Υπέρτασης, 19-21/11/2020**, Divani Caravel Hotel, Αθήνα, Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης
- **19th European Congress of Internal Medicine, 18-21/03/2021**, FYCMA – Trade Fair and Congress Center of Málaga, Malaga, Spain, European Federation of Internal Medicine-EFIM

Webinars

- **15/07/2020 στις 19:00-21:00, Καρδιαγγειακές Παθήσεις & Covid-19**, Εταιρεία Παθολογίας Ελλάδος
- **ESO-WSO CONFERENCE 2020 Large Clinical Trials - Webinar**
- **11-21/06/2020, #EHA25VIRTUAL PROGRAM ONLINE 25th Congress of EHA**, European Hematology Association
- **12-16/06/2020, 80th Scientific Sessions: A Virtual Experience**, American Diabetes Association
- **24 /06/2020 στις 18:30-20:40, Αγγειακά Εγκεφαλικά Επεισόδια & Covid-19: Θέσεις & Αντιπαραθέσεις**, Εταιρεία Παθολογίας Ελλάδος
- **26-27/06/2020, Webinar- Καρδιολογία του Αύριο, Σακχαρώδης Διαβήτης και Καρδιά**, Ελληνικό Κολλέγιο Καρδιολογίας
- **03-04/07/2020, E-SCHOOL: 13ο Θερινό Σχολείο, Σύγχρονες Κατευθυντήριες Οδηγίες στη Διαχείριση του Καθημερινού Ασθενή**, Ελληνική Εταιρεία Αθηροσκλήρωσης
- **12-14/07/2020 ISTH 2020 Virtual Congress, Experience the ISTH 2020 Congress**, International Society on Thrombosis and Hemostasis