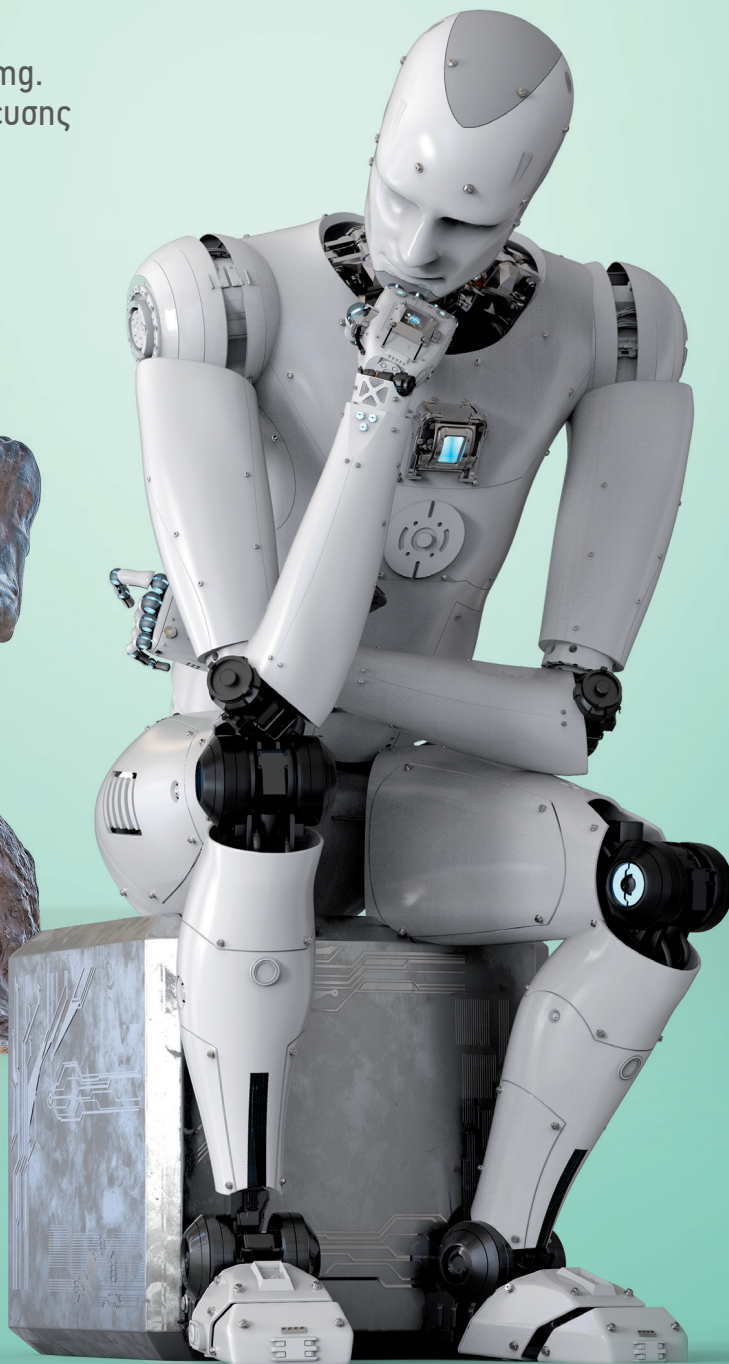




Retaform[®]

metformin HCl prolonged release tablets

Μετφορμίνη 500, 750 και 1000 mg.
Δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης



RET INS 01052020

Πριν τη συνταγογράφηση συμβουλευθείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

 **WinMedica**
Serving Health for Life

Οιδίποδος 1-3 & Παράδρομος Αττικής οδού 33-35, Χαλάνδρι Τ.Κ. 15238, Αθήνα,
Τηλ.: 210 7488821, Τηλ. Παραγγελιών: 210 7488 839, E-mail: info@winmedica.gr

www.winmedica.gr

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και
Αναφέρετε
ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για
ΟΛΑ τα φάρμακα
Συμπληρώνοντας την "ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ"

Εταιρεία
Παθολογίας
Ελλάδος



Πανελλήνιο Συνέδριο
Συνεχιζόμενης Εκπαίδευσης στην

Εσωτερική Παθολογία

26-28 Φεβρουαρίου 2021

Διαδικτυακό
Συνέδριο



Υπό την αιγίδα

Ιατρικός Σύλλογος Αθηνών



Πανελλήνιος Ιατρικός Σύλλογος



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



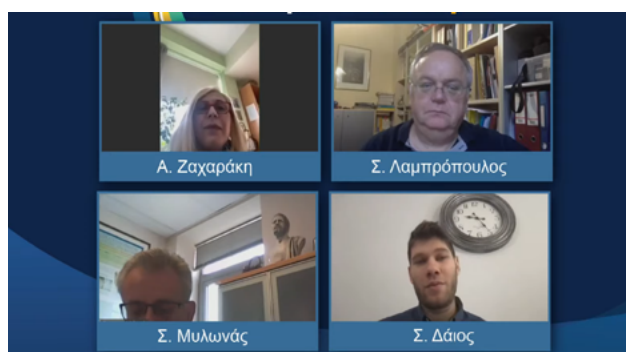
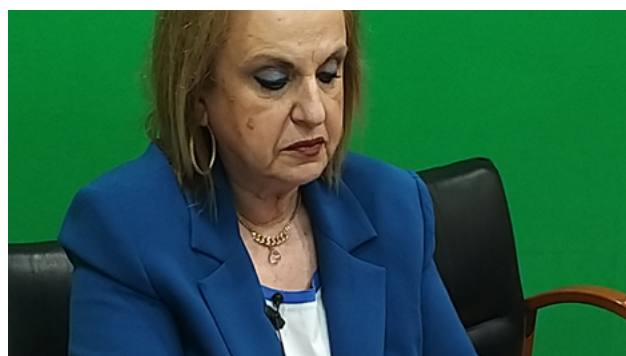
Πανελλήνιο Συνέδριο Συνεχιζόμενης Εκπαίδευσης στην

Εσωτερική Παθολογία

Με διεθνή συμμετοχή

26-28 Φεβρουαρίου 2021

6th Panhellenic Congress on Continuing Education in Internal Medicine
with International Participation, 26-28 February 2021, Athens Greece





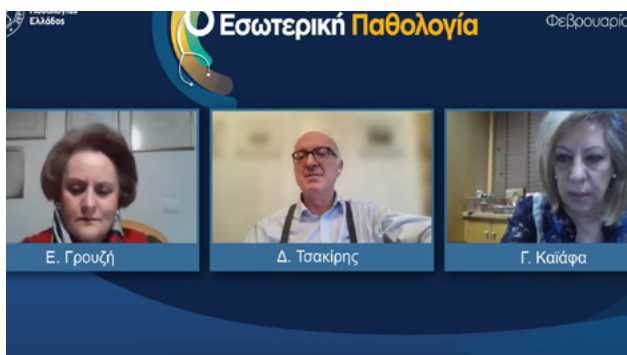
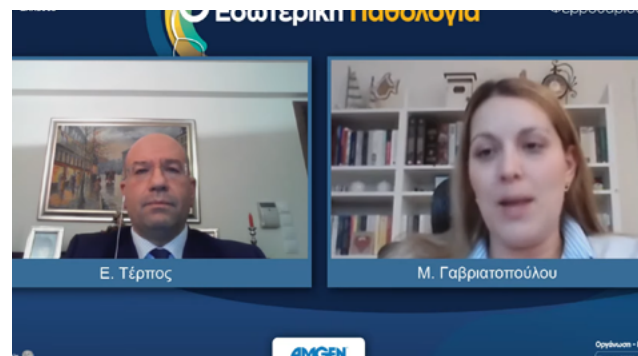
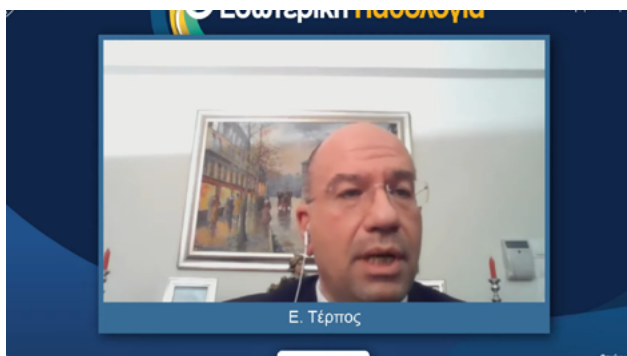
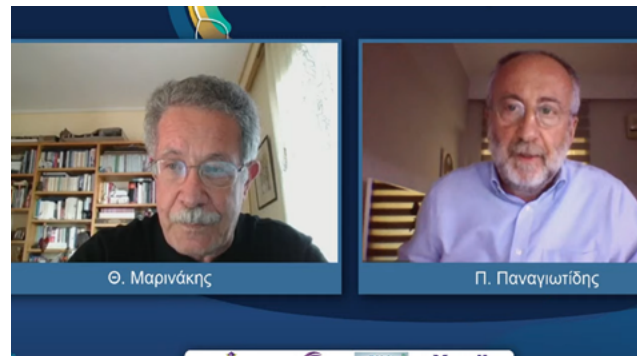
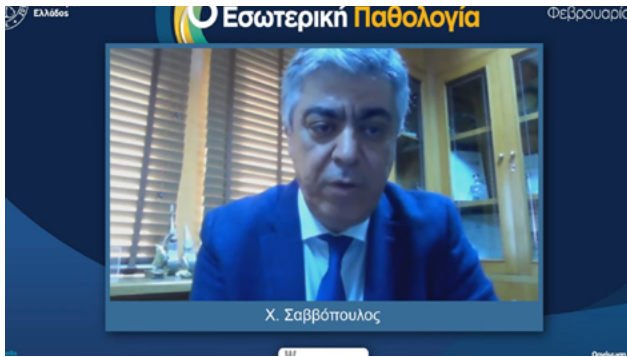
Πανελλήνιο Συνέδριο Συνεχιζόμενης Εκπαίδευσης στην

Εσωτερική Παθολογία

Με διεθνή συμμετοχή

6th Panhellenic Congress on Continuing Education in Internal Medicine
with International Participation, 26-28 February 2021, Athens Greece

26-28 Φεβρουαρίου 2021



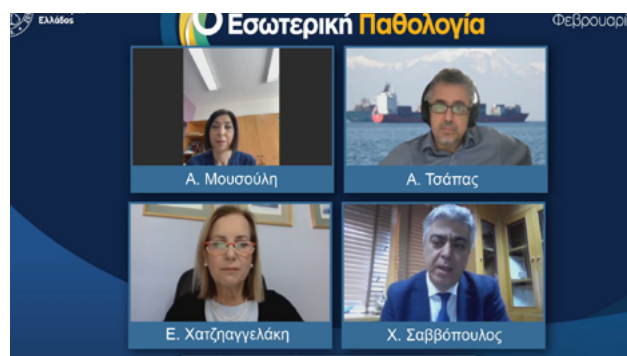
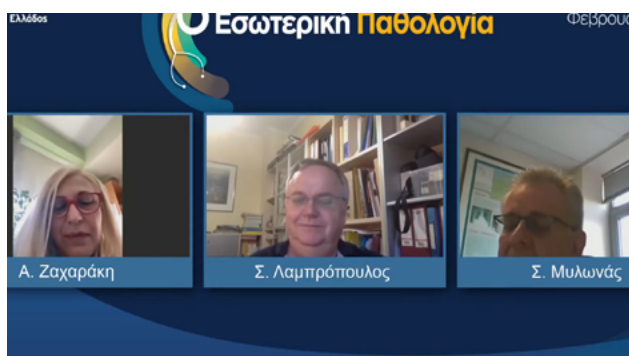
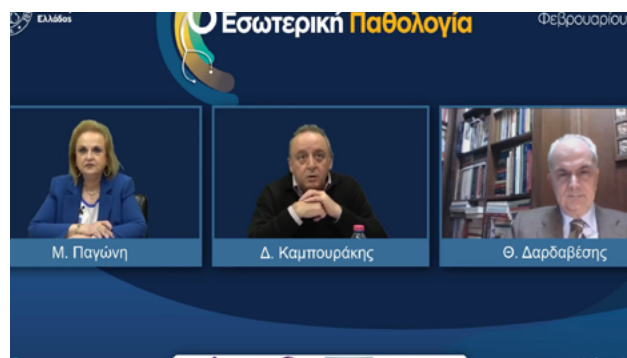
Πανελλήνιο Συνέδριο Συνεχιζόμενης Εκπαίδευσης στην

Εσωτερική Παθολογία

Με διεθνή συμμετοχή

6th Panhellenic Congress on Continuing Education in Internal Medicine
with International Participation, 26-28 February 2021, Athens Greece

26-28 Φεβρουαρίου 2021



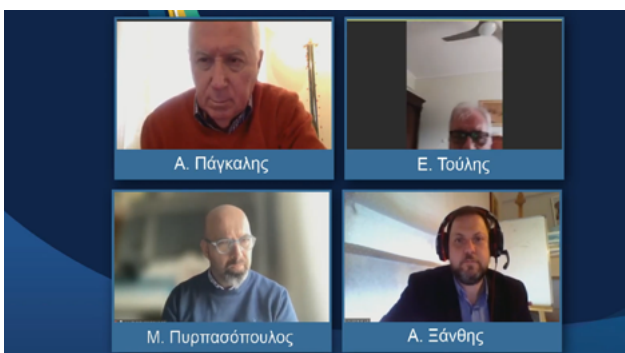
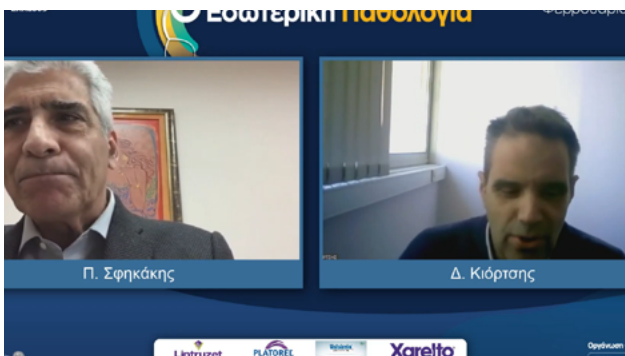
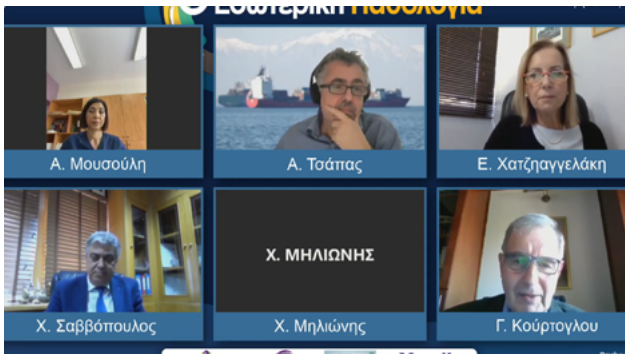
Πανελλήνιο Συνέδριο Συνεχιζόμενης Εκπαίδευσης στην

Εσωτερική Παθολογία

Με διεθνή συμμετοχή

6th Panhellenic Congress on Continuing Education in Internal Medicine
with International Participation, 26-28 February 2021, Athens Greece

26-28 Φεβρουαρίου 2021





Σύνολο εγγραφών
3.215

Ταυτόχρονη παρακολούθηση
Παρασκευή 26/02/2021
2.703

Ταυτόχρονη παρακολούθηση
Σάββατο 27/02/2021
2.352

Ταυτόχρονη παρακολούθηση
Κυριακή 28/02/2021
1.958

Σύνολο εγγραφών **3.215**

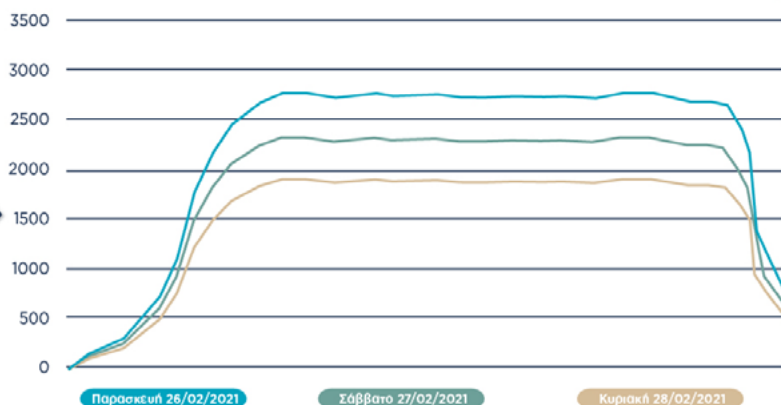
Ταυτόχρονη παρακολούθηση
Παρασκευή 26/02/2021 **2.703**

Ταυτόχρονη παρακολούθηση
Σάββατο 27/02/2021 **2.352**

Ταυτόχρονη παρακολούθηση
Κυριακή 28/02/2021 **1.958**

0 500 1000 1500 2000 2500 3000 3500

Ταυτόχρονη παρακολούθηση



6ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΣΥΝΕΧΙΖΟΜΕΝΗΣ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ ΣΤΗΝ ΕΣΩΤΕΡΙΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ | 26-28.02.2021

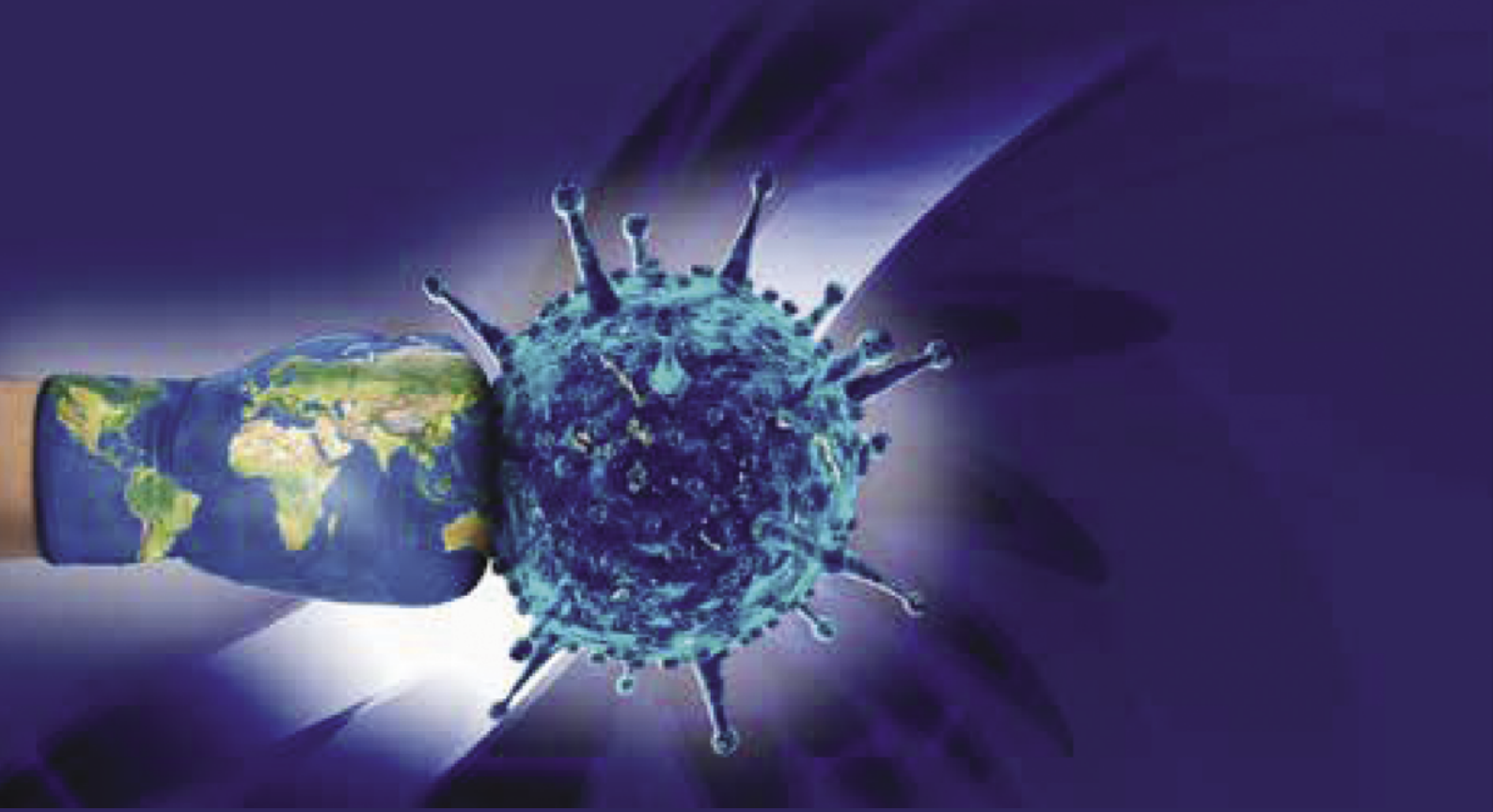
- **Παγώνη Ματίνα** Πρόεδρος Δ.Σ. Εταιρείας Παθολογίας Ελλάδος (Ε.Π.Ε.), Συντονίστρια Διευθύντρια Γ' Παθολογικής Κλινικής, Γ.Ν.Α. «Γ. Γεννηματάς» Επιστημονικά Υπεύθυνη Λιπιδαιμικού Ιατρείου, Γ.Ν.Α. «Γ. Γεννηματάς» Πρόεδρος Επιστημονικού Συμβουλίου Γ.Ν.Α. «Γ. Γεννηματάς», Πρόεδρος Ανωτάτου Πειθαρχικού Π.Ι.Σ., Πρόεδρος ΕΙΝΑΠ, Αντιπρόεδρος ΟΕΝΓΕ
- **Σαββόπουλος Χρήστος** 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)"
- **Καμπουράκης Δημήτριος** Δημοσιογράφος
- **Δαρδαβέσης Θεόδωρος** Κοσμήτωρ Σχολής Επιστημών Υγείας Α.Π.Θ., Καθηγητής Ιατρικής Σχολής Α.Π.Θ., Διευθυντής Εργαστηρίου Υγιεινής, Κοινωνικής - Προληπτικής Ιατρικής και Ιατρικής Στατιστικής Α.Π.Θ.
- **Τσακρής Αθανάσιος** Καθηγητής Μικροβιολογίας Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α., Διευθυντής Εργαστηρίου Μικροβιολογίας Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α
- **Σκουτέλης Αθανάσιος** Καθηγητής Παθολογίας - Λοιμώξεων, Διευθυντής Β' Παθολογικής - Λοιμωξιολογικής Κλινικής Νοσοκομείου «ΥΓΕΙΑ»
- **Ηλιοδρομίτης Ευστάθιος** Καθηγητής Καρδιολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, Διευθυντής Β' Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»
- **Μανώλης Αθανάσιος** Συντονιστής Διευθυντής Καρδιολογικής Κλινικής, Γ.Ν. «Ασκληπιείο» Βούλας
- **Γώγος Χαράλαμπος** Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Πατρών, Διευθυντής Παθολογικής και Λοιμωξιολογικής Κλινικής, Νοσοκομείο «Metropolitan General», Μέλος της Εθνικής Επιτροπής Εμπειρογνομόνων για την Covid-19
- **Ζεμπεκάκης Παντελής** Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Α.Π.Θ., Διευθυντής Α' Παθολογικής Κλινικής Α.Π.Θ., Π.Γ.Ν.Θ. «ΑΧΕΠΑ»
- **Τσιούφης Κωνσταντίνος** Καθηγητής Καρδιολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, Διευθυντής Α' Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής, Γ.Ν.Α. «Ιπποκράτειο»
- **Πουλημένος Λεωνίδας** Καρδιολόγος, Επιμελητής Α' Ε.Σ.Υ., Υπεύθυνος Αιμοδυναμικού Εργαστηρίου, Γ.Ν. Ασκληπιείο Βούλας.
- **Μουσουλή Αναστασία** Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος, Επιμελήτρια Α', Γ' Παθολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. «Γ. Γεννηματάς»
- **Τσάπας Απόστολος** Καθηγητής Παθολογίας - Σακχαρώδη Διαβήτη Ιατρικής Σχολής Α.Π.Θ., Διευθυντής Β' Παθολογικής Κλινικής, Υπεύθυνος Διαβητολογικού Κέντρου, Γ.Ν.Θ. «Ιπποκράτειο»
- **Χατζηαγγελάκη Ερυφίλη** Καθηγήτρια Παθολογίας - Μεταβολικών Νοσημάτων, Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Μονάδα Έρευνας & Διαβητολογικό Κέντρο Πανεπιστημίου Αθηνών, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»
- **Γράσσης Χαράλαμπος** Διευθυντής Καρδιολόγος, Γ.Ν.Α. «ΚΑΤ», Υπεύθυνος Τμήματος Προληπτικής Καρδιολογίας, Adjunct Professor of Medicine EUC Cyprus

- **Διδάγγελος Τριαντάφυλλος** Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας - Διαβητολογίας, Τμήμα Ιατρικής Α.Π.Θ., Υπεύθυνος Διαβητολογικού Κέντρου, Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. «ΑΧΕΠΑ»
- **Γαβριατοπούλου Μαρία** Παθολόγος - Ογκολόγος, Επίκουρη Καθηγήτρια Θεραπευτικής & Μεθοδολογίας Κλινικής Έρευνας, Ε.Κ.Π.Α.
- **Τέρπος Ευάγγελος** Καθηγητής Θεραπευτικής - Αιματολογίας Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α., Διευθυντής Μονάδας Αυτόλογης Μεταμόσχευσης ΑΑΚ, Μονάδα Πλασματοκυτταρικών Δυσκρασιών, Θεραπευτική Κλινική Ε.Κ.Π.Α., Γ.Ν.Α. «Αλεξάνδρα»
- **Αποστολοπούλου Μάρθα** Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής Α.Π.Θ., Επιμελήτρια Α΄ Ε.Σ.Υ., Γ.Ν.Θ. «Άγιος Πάυλος» Επιστημονικός Συνεργάτης Α΄ Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής Ιατρικής Σχολής Α.Π.Θ., Π.Γ.Ν.Θ. «ΑΧΕΠΑ».
- **Γκίκας Αχιλλέας** Καθηγητής Παθολογίας - Λοιμώξεων Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Κρήτης
- **Χατζητόλιος Απόστολος** 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), Αντιπρόεδρος Εταιρείας Παθολογίας Ελλάδος, Αντιπρόεδρος Επαγγελματικής Ένωσης Παθολόγων Ελλάδος



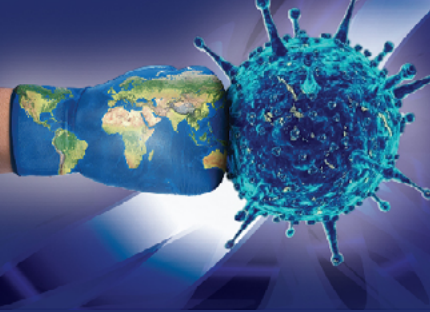
Εταιρεία
Παθολογίας Ελλάδος
Internal Medicine Society
of Greece

WEBINAR



Καρδιομεταβολικά Νοσήματα στην εποχή της νόσου Covid-19

13 Απριλίου 2021
18.30-20.30



Εταιρεία
Παθολογίας Ελλάδος
Internal Medicine Society
of Greece

WEBINAR

Καρδιομεταβολικά Νοσήματα στην εποχή της νόσου Covid-19

13 Απριλίου 2021
18:30-20:30

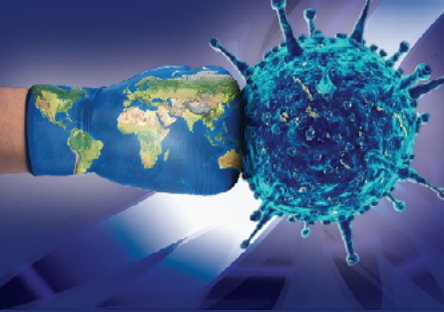
Καρδιομεταβολικά Νοσήματα στην εποχή της νόσου Covid-19

COVID-19: from viral aggression to systemic involvement

Early Stage
 Pulmonary symptoms (cough, sputum, dyspnea)
 Lung localization
 Immune system activation (Inflammatory activation (e.g. Ang II, Thrombotic activation))

Late Stage
 Multi-organ injury
 Systemic involvement (e.g. Myocardial infarction, Stroke, AKI, etc.)

Time: 13 April 2021

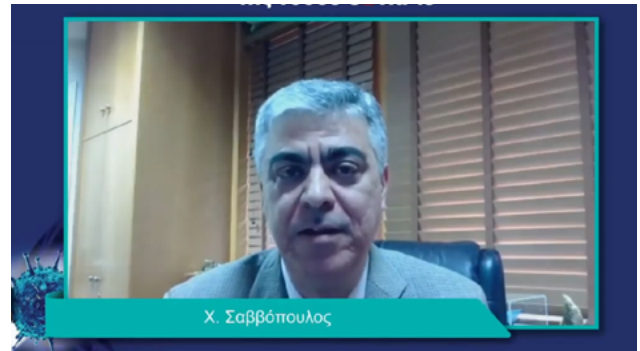


Εταιρεία
Παθολογίας Ελλάδος
Internal Medicine Society
of Greece

WEBINAR

Καρδιομεταβολικά Νοσήματα στην εποχή της νόσου Covid-19

13 Απριλίου 2021
18:30-20:30



Καρδιομεταβολικά
Νοσήματα στην εποχή
της νόσου Covid-19

Εταιρεία Παθολογίας Ελλάδος
Internal Medicine Society of Greece

13 Απριλίου 2021

Αθ. Μανώλης

Οι Πλειοτροπικές Δράσεις της Βιταμίνης D

- Έντονη αύξηση της απεργαζόμενης και ανεπάρκειας στα άτομα
- Παθητικότητα:** μείωση της παραγωγής παραθормονίου
- Επεί: ανοσοκαταστασιακή άμυνα και ανοσοβλαπτική λειτουργία
- Μείωρ: βελτίωση της αντίστασης και της νεφροπροστασίας στην καρδιακή ανεπάρκεια
- Νευρική: αύξηση της οσσοπρωκτικής ανθεκτικότητας και οστεομαλακίας
- Εκρηκτική: βελτίωση της λειτουργίας και της αντοχής
- Ανοσοποιητική: αλληλεπίδραση με τον ανοσοποιητικό φάσμα

Βελτιώνει την επίδοση στην αεροβική αντοχή	Βελτιώνει τον μεταβολισμό των λιπιδίων	Επηρεάζει την παραγωγή της βιταμίνης D
Επηρεάζει την παραγωγή της βιταμίνης D	Επηρεάζει την παραγωγή της βιταμίνης D	Επηρεάζει την παραγωγή της βιταμίνης D

Anderson DC, Kishner J, et al. *Am J Physiol* 2009; 297: R217-23. doi:10.1152/ajprenal.00027.2009

Καρδιομεταβολικά
Νοσήματα στην εποχή
της νόσου Covid-19

Εταιρεία Παθολογίας Ελλάδος
Internal Medicine Society of Greece

13 Απριλίου 2021

Ε. Τέρπος

Η αποτελεσματικότητα των εμβολίων έναντι της νόσου Covid-19: Η Ελληνική εμπειρία

Ευάγγελος Τέρπος,
Καθηγητής Αιματολογίας,
Θεραπευτική Κλινική, Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ



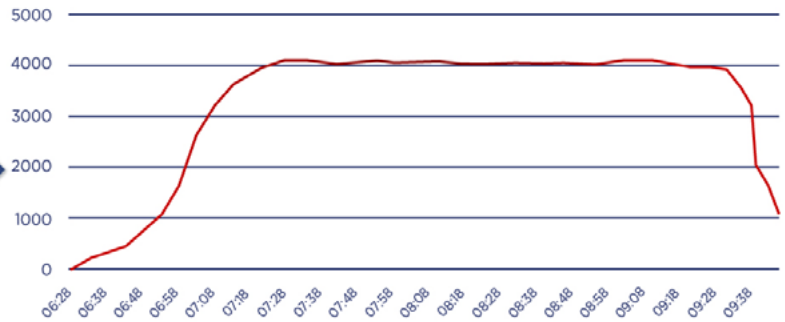
Σύνολο εγγραφών
4.012

Ταυτόχρονη παρακολούθηση
3.872

Σύνολο εγγραφών **4.012**

Ταυτόχρονη παρακολούθηση **3.872**

Ταυτόχρονη παρακολούθηση



WEBINAR «ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΣΤΗΝ ΕΠΟΧΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ COVID-19» | 13.04.2021

- **Αυτιάς Γεώργιος** Δημοσιογράφος
- **Κυριαζής Ιωάννης** Παθολόγος – Διαβητολόγος, Διευθυντής Παθολογικής Κλινικής & Διαβητολογικού Ιατρείου – Παχυσαρκίας, Γ.Ν.Α. «ΚΑΤ», Γραμματέας Δ.Σ. Εταιρείας Παθολογίας Ελλάδος, Πρόεδρος Δ.Σ. Εταιρείας Μελέτης Παραγόντων Κινδύνου για Αγγειακά Νοσήματα
- **Σαββόπουλος Χρήστος** 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)™
- **Τέρπος Ευάγγελος** Αιματολόγος, Καθηγητής Θεραπευτικής - Αιματολογίας, Διευθυντής Μονάδας Αυτόλογης Μεταμόσχευσης ΑΑΚ, Μονάδα Πλασματοκυτταρικών Δυσκρασιών, Θεραπευτική Κλινική Ε.Κ.Π.Α., Γ.Ν.Α. «Αλεξάνδρα»
- **Ολύμπιος Χριστόφορος** Συντονιστής Διευθυντής Καρδιολογικού Τμήματος, «Θριάσιο» Γ.Ν. Ελευσίνας
- **Διδάγγελος Τριαντάφυλλος** Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας - Διαβητολογίας, Τμήμα Ιατρικής Α.Π.Θ., Υπεύθυνος Διαβητολογικού Κέντρου, Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. «ΑΧΕΠΑ»
- **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» Επισημονικά 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

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
Τροποποίηση της Α3α / 10651 / 05-11-1991

Ιδρυτής - Ιδιοκτήτης - Εκδότης: Δημήτριος Ι. Γκρίλλας

Τηλ.: 210 8980461

url: <http://www.vegacom.gr>

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

Εκδίδεται από την Εταιρεία:

"VEGA E.C.M. Εκδοτική, Διαφημιστική, Εκθεσιακή, Μονοπρόσωπη Ε.Π.Ε."

Ιδρυτής - Ιδιοκτήτης - Πρόεδρος Δ.Σ.: Δημήτριος Ι. Γκρίλλας

Έδρα Εταιρείας: Ιουστινιανού 45-47, Γλυφάδα, Αιξωνή, 166 74

Founder - Owner - Publisher: Dimitrios I. Gkrillas

Founder - Owner - Chairman & CEO at "VEGA E.C.M. LTD"

www.vegacom.gr - email: chairman@vegacom.gr

45 - 47, Ioustinianou Str. 166 74, Glyfada, Aixoni, Hellas.

Tel.: + 30 210 8980461

Πρόεδρος Συντακτικής
Επιτροπής

Ματίνα Παγώνη

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

Διευθυντής Συντάξεως

Χρήστος Σαββόπουλος

Καθηγητής Παθολογίας Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, Διευθυντής Α' Προπαιδευτικής Πανεπιστημιακής Παθολογικής Κλινικής, 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 Savoroulos

Professor of Internal Medicine, Director of 1st Propeudeutic Internal Medicine Clinic, AXEPA University General 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 ΗJM

Υπεύθυνη Επικοινωνίας Περιοδικού Ανθή Παναγιώτη Αδαμοπούλου (Αθήνα) email: adamopoulou@vegacom.gr, Τηλ.: 210 8980461
Βιβλιογραφική Ενημέρωση - Ανασκόπηση Διεθνούς Ιατρικού Τύπου Ιωάννης Γκουγκουρέλας (Επιμελητής Β', Παθολογική Κλινική Γ.Ν.Θ. «Άγιος Δημήτριος») 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 Ηλιάς (Ειδ. Καρδιολογίας, Θεσ/νίκη)

Εκτύπωση-Βιβλιοδεσία LITHOS O.E.

Τιμή Τεύχους 1 λεπτό € - 1Eurocent ΕΤΗΣΙΕΣ ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ: Ιατροί 40€, Φοιτητές Ιατρικής 30€, Ιδρύματα - Εταιρείες 100€, 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.pathologies@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 η μερική ή η περιληπτική ή κατά παράφραση ή διασκευή απόδοση του περιεχομένου του περιοδικού Η J M με οποιονδήποτε τρόπο, μηχανικό, ηλεκτρονικό, φωτοτυπικό, ηχογράφησης ή άλλο, χωρίς προηγούμενη γραπτή άδεια του Εκδότη. Νόμος 2121/1993 και Κανόνες Διεθνούς Δικαίου που ισχύουν στην Ελλάδα.

©2021 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

Γαρούφαλλος 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 Δημοκρετίου 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 Δημοκρετίου Πανεπιστημίου
Θράκης, Αλεξανδρούπολη

Παπάνας Νικόλαος

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Δημοκρετίου 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 Βιόπολις Τ.Κ 41110-ΛΑΡΙΣΑ - Τηλ: 2310 994770 Fax: 2310994773
e-mail: eepe2014@gmail.com / eepe2014.blogspot.gr
HELLENIC PROFESSIONAL UNION OF INTERNISTS (H.P.U.I.)

ΕΚΤΕΛΕΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗΣ ΕΝΩΣΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΩΝ ΕΛΛΑΔΟΣ

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

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

ΟΜΑΔΕΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΥ ΤΟΜΕΑ

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

ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΗΣ Ανδρέας Πάγκαλης
ΜΕΛΗ Σοφία Αραμπατζή
Μπετίνα Κρουμπολτζ
Δημήτριος Αλεγκάκης
Σοφία Διαμαντίδου

Β' ΒΑΘΜΙΑΣ ΦΡΟΝΤΙΔΑΣ

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

Τ.130
ΑΠΡΙΛΙΟΣ-ΙΟΥΝΙΟΣ
2021

- 68-69 **Άρθρο Σύνταξης**
Ματίνα Παγώνη
- 70-79 **Άρθρα Ανασκόπησης**
Νόσος COVID-19 και σακχαρώδης διαβήτης
Αθανασία Παπαζαφειροπούλου
- 80-83 **Μηνιγγίτιδα απο Κρυπτόκοκκο: Σύντομη ανασκόπηση και παρουσίαση περιστατικού**
Ραφαήλ Γιαννάς
- 84-86 **Φυματίωση, ο μέγας μίμος!**
Παρουσίαση σπάνιου περιστατικού δερματικής φυματίωσης
Μαρία Δημητρίου
- 87-94 **Πλήρως εμφυτεύσιμος αισθητήρας συνεχούς καταγραφής γλυκόζης 90 ημερών**
Φουντούκη Αντιγόνη
- 95-100 **Χρήση του αναβαθμισμένου υβριδικού κλειστού συστήματος αντλίας ινσουλίνης στη διαχείριση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1: Παρουσίαση κλινικής περίπτωσης**
Τριαντάφυλλος Διδάγγελος

Ν.130
APRIL-JUNE
2021

- 68-69 **Editorial**
Matina Pagoni
- 70-79 **Review Articles**
COVID-19 disease and diabetes mellitus
Athanasia Papazafiropoulou
- 80-83 **Cryptococcal Meningitis: Brief Review and Case Presentation**
Raphael Yannas
- 84-86 **Tuberculosis, the great imitator! Presentation of a rare case of cutaneous tuberculosis**
Maria Demetriou
- 87-94 **Fully implanted 90 days continuous glucose monitoring sensor**
Antigoni Fountouki
- 95-100 **The use of hybrid closed-loop insulin pump system in type 1 diabetes management: A case-report**
Triantafyllos Didangelos

CONTENTS

Άρθρο Σύνταξης Editorial



Αγαπητές και αγαπητοί Συνάδελφοι,

Θα ήθελα να σας ευχρθώ «Καλό Καλοκαίρι», με το αισιόδοξο μήνυμα της αποκλιμάκωσης των νοσοκομείων μας από περιστατικά COVID-19, όπως παρατηρείται πανελληνίως και ελπίζουμε να παγιωποιηθεί, με την αύξηση του ποσοστού των εμβολιασθέντων και την δημιουργία ανοσίας αγέλης στη χώρα μας.

Σε συνέχεια του προηγούμενου τεύχους και της υπόσχεσής μας για πλούσιο φωτογραφικό υλικό από τα επιτυχημένα webinars της Εταιρείας μας που κορυφώθηκαν με το 6ο Πανελλήνιο Συνέδριό μας, μεγάλο μέρος του νυν τεύχους περιλαμβάνει φωτογραφικό υλικό με τους συμμετέχοντες στις διάφορες στρογγυλές τράπεζες των προαναφερόμενων εκδηλώσεων.

Επίσης με το νυν επετειακό νούμερο 130 τεύχος, συμπληρώνονται 35 χρόνια του περιοδικού μας "Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση". Με την παραπάνω αφορμή στο επετειακό τεύχος 130, γίνεται μια ριζική ανανέωση του περιοδικού μας, με εξ ολοκλήρου έγχρωμη εκτύπωση όλων των σελίδων του και σύγχρονη εικαστική αναβάθμιση της συνολικής του εμφάνισης.

Φιλοδοξία μας αποτελεί η περαιτέρω βελτίωση του περιοδικού μας, τόσο αισθητικά από πλευράς σύνταξης, όσο και ποιοτικά από πλευράς δημοσίευσης εργασιών, με σκοπό την όσο το δυνατό πιο γρήγορα, ένταξή του στην ηλεκτρονική βιβλιοθήκη pubmed. Στην κατεύθυνση αυτή, γίνεται προσπάθεια από όλο το ΔΣ της ΕΠΕ και ιδιαίτερα από την Συντακτική Επιτροπή του περιοδικού, να αξιοποιηθούν όσοι συνάδελφοι επιθυμούν να συνδράμουν στην επίτευξη του στόχου μας και ήδη καλωσορίζουμε τον συνάδελφο επίκουρο Καθηγητή Παθολογίας Λοιμωξιολογίας κ. Πέτρο Ραφανλίδη που θα ενισχύσει την προσπάθεια της Συντακτικής Επιτροπής από το επόμενο τεύχος.

Αναφορικά με την ύλη, στο παρόν τεύχος δημοσιεύεται άρθρο ανασκόπησης που περιγράφει εκτενώς την σχέση του COVID-19 και του Σακχαρώδους Διαβήτη και επιπλέον δημοσιεύεται σύντομη ανασκόπηση και παρουσίαση ενδιαφέροντος περιστατικού Μηνιγγίτιδας από Κρυπτόκοκκο. Ακόμη, στο τεύχος

περιλαμβάνεται άρθρο που αναλύει σπάνιο περιστατικό δερματικής φυματίωσης και άρθρο που περιγράφει τα οφέλη της χρήσης πλήρους εμφυτεύσιμου αισθητήρα συνεχούς καταγραφής γλυκόζης 90 ημερών. Συνάμα, στο παρόν τεύχος περιλαμβάνεται παρουσίαση κλινικής περίπτωσης για την χρήση αναβαθμισμένου υβριδικού κλειστού συστήματος αντλίας ινσουλίνης, στη διαχείριση του Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1.

Τέλος, στην ύλη περιλαμβάνεται ανασκόπηση του διεθνούς ιατρικού τύπου με επίκαιρα άρθρα-περιλήψεις δημοσιεύσεων και σελίδα των προσεχών Συνεδρίων και Επιστημονικών Εκδηλώσεων στην Ελλάδα και το εξωτερικό που αφορούν την Παθολογία και τις συναφείς ειδικότητες.

Η επόμενη διαδικτυακή εκδήλωση της Εταιρείας μας θα είναι με την κοινή συμμετοχή της Ελληνικής Καρδιολογικής Εταιρείας και της Εταιρείας Μελέτης Παραγόντων Κινδύνου για Αγγειακά Νοσήματα, που πρόκειται να πραγματοποιηθεί την Τετάρτη 9 Ιουνίου 2021 και ώρα 18:30- 21:00, με τίτλο «Εξελίξεις στις Καρδιο- Νεφρο- Μεταβολικές Παθήσεις στην εποχή του SARS-CoV-2» . Σας καλούμε να την παρακολουθήσετε και να συμμετέχετε ενεργά έτσι ώστε να αναδειχθεί όπως και στις προηγούμενες εκδηλώσεις μας, ο ρόλος και η συνεισφορά των Παθολόγων στην COVID-19 και των επιπλοκών της.

Για άλλη μία φορά θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους τους Παθολόγους για την άοκνη προσπάθειά τους και την επικαιροποίηση των γνώσεών τους στη διαχείριση της COVID-19 και να ευχηθώ ένα καλό, ασφαλές και με υγεία καλοκαίρι.

Με συναδελφικούς χαιρετισμούς,

Η Πρόεδρος
Δρ. 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

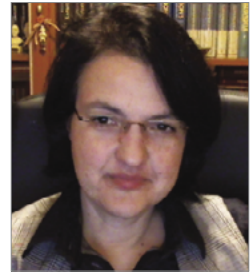
Νόσος COVID-19 και σακχαρώδης διαβήτης

Αθανασία Παπαζαφειροπούλου¹, Παναγιώτης Μαυρουδής², Νικόλαος Σεβδαλής¹,
Χρήστος Τσαγκάρης¹, Νικόλαος Παπάνας³, Σταύρος Αντωνόπουλος¹

¹ Α΄ Παθολογικό Τμήμα και Διαβητολογικό Κέντρο, Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά «Τζάνειο»

² Β΄ Παθολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά «Τζάνειο»

³ Διαβητολογικό Κέντρο Β΄ Παθολογικής Κλινικής, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης



Αθανασία Παπαζαφειροπούλου

Υπεύθυνος αλληλογραφίας

A. Παπαζαφειροπούλου, MD, MSc, PhD

Ζαννή & Αφεντούλη 1, Πειραιάς, Τ.Κ. 185 36

Τηλ. επικοινωνίας: +30 697 9969483

email: pathan@ath.forthnet.gr

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η νόσος COVID-19, που προκαλείται από τον νέο κορωνοϊό SARS-CoV-2, έχει λάβει διαστάσεις πανδημίας, θέτοντας σε άμεσο κίνδυνο ποικίλες ομάδες ατόμων με υποκείμενες νόσους, όπως τα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη. Το κλινικό της φάσμα είναι ευρύ: μπορεί να παρουσιαστεί με ήπια συμπτώματα αλλά και με σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, σύνδρομο πολυοργανικής ανεπάρκειας, οδηγώντας ακόμη και στον θάνατο. Τα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη, καθώς και με άλλα υποκείμενα νοσήματα (αρτηριακή υπέρταση, καρδιαγγειακές παθήσεις και παχυσαρκία), παρουσιάζουν υψηλή νοσηρότητα και θνησιμότητα, ενώ ταυτόχρονα ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί δυσμενή προγνωστικό δείκτη. Στην παρούσα ανασκόπηση συνοψίζονται τα υπάρχοντα και συνεχώς αυξανόμενα δεδομένα σχετικά με τις επιπτώσεις της λοίμωξης COVID-19 σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, οι υποκείμενοι μηχανισμοί, η αντιδιαβητική θεραπεία, ο αυστηρός γλυκαιμικός έλεγχος καθώς και οι απαραίτητες επιπλέον προφυλάξεις. Η κοινωνική αποστασιοποίηση και η αυστηρή υγιεινή κατέχουν σημαντικό ρόλο στα μέτρα πρόληψης της νόσου και στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη.

Λέξεις-κλειδιά: COVID-19, SARS-CoV-2, Σακχαρώδης διαβήτης, Κοινωνική αποστασιοποίηση, Μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτασίνης I

COVID-19 disease and diabetes mellitus

Athanasia Papazafirofoulou¹, Panagiotis Mavroudis², Nikolaos Sevdalis¹, Christos Tsagkaris¹,
Nikolaos Papanas³, Stavros Antonopoulos¹

¹ 1st Department of Internal Medicine and Diabetes Center, Tzaneio General Hospital of Piraeus, GR

² 2nd Department of Internal Medicine, Tzaneio General Hospital of Piraeus, GR

³ Diabetes Centre, 2nd Department of Internal Medicine, Democritus University of Thrace, Alexandroupolis, GR

SUMMARY

COVID-19, caused by the novel coronavirus SARS-CoV-2, is now a pandemic, having a direct impact on different patient groups with underlying chronic disorders, like those with diabetes mellitus (DM). COVID-19 presents either with mild and moderate symptoms or (in severe cases) with acute respiratory distress syndrome, multiple organ dysfunction syndrome and even death. Subjects with DM and other underlying chronic disorders (such as hypertension, cardiovascular disease and obesity) have significantly increased morbidity and mortality. Moreover, diabetes represents an adverse prognostic factor. This review summarises existing and accumulating data on the impact of COVID-19 in DM: underlying mechanisms, antidiabetic therapy, adequate glucose control, as well extra precautions required are being discussed. Social distancing and personal hygiene remain crucial.

Key words: COVID-19; SARS-CoV-2; Diabetes; Social distancing; Angiotensin I-converting enzyme

Εισαγωγή

Τον Δεκέμβριο του 2019 παρατηρήθηκε συρροή κρουσμάτων πνευμονίας άγνωστης μέχρι τότε προέλευσης στην πόλη Wuhan της Κίνας, με κύριο χαρακτηριστικό την υψηλή θνησιμότητα λόγω συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (acute respiratory distress syndrome, ARDS). Στις 11 Φεβρουαρίου 2020 ανακαλύφθηκε η αιτία της νόσου και αποδόθηκε από τη Διεθνή Επιτροπή Ταξινόμησης των ιών στον νεό κορωνοϊό SARS-CoV-2.¹ Ο ιός SARS-CoV-2 ανήκει στην οικογένεια των κορωνοϊών, όπως και ο κορωνοϊός του σοβαρού οξέος αναπνευστικού συνδρόμου (severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS-CoV) και ο κορωνοϊός του μεσανατολικού αναπνευστικού συνδρόμου (middle Eastern respiratory syndrome coronavirus, MERS-CoV). Η ονομασία τους προέρχεται από τις ακίδες, που μοιάζουν με στέμμα και καλύπτουν την επιφάνειά τους.¹

Τα δεδομένα δείχνουν ότι ο SARS-CoV-2 είναι πιο μολυσματικός από τους προαναφερθέντες ιούς, αριθμώντας 44.322.504 κρούσματα σε 217 χώρες παγκοσμίως καθώς και 1.173.189 θανάτους στις 28 Οκτωβρίου 2020.² Οι περισσότεροι ασθενείς με νόσο COVID-19 παρουσιάζουν συνήθως ήπια συμπτώματα, αλλά έχουν παρατηρηθεί σε υψηλό ποσοστό (κυρίως σε ευπαθείς ομάδες) πιο σοβαρές εκδηλώσεις με την εμφάνιση ARDS και συνδρόμου πολυοργανικής ανεπάρκειας (multiple organ dysfunction syndrome, MODS).^{3,4} Η θνησιμότητα της νόσου COVID-19 κυμαίνεται από 1,4% έως 4,3%, ανάλογα με τον εξεταζόμενο πληθυσμό.^{3,4}

Ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) και οι επιπλοκές του αποτελούν μian από τις κύριες αιτίες νοσηρότητας και

θνησιμότητας παγκοσμίως.³ Οι ασθενείς με ΣΔ διατρέχουν υψηλό κίνδυνο λοιμώξεων, ιδίως γρίπης και πνευμονίας.⁵ Για το λόγο αυτόν συνιστάται ο εμβολιασμός έναντι της πνευμονιοκοκκικής νόσου και ο ετήσιος εμβολιασμός έναντι του ιού της γρίπης σε όλους τους ασθενείς με ΣΔ ηλικίας άνω των 2 ετών. Είναι γνωστό ότι η χρόνια υπεργλυκαιμία που χαρακτηρίζει τους ασθενείς με ΣΔ εξασθενεί τη φαγοκυτταρική λειτουργία των ουδετερόφιλων, μακροφάγων και μονοκυττάρων, τη χημειοστακτική ικανότητα και βακτηριοκτόνο δράση των ουδετερόφιλων, και την κυτταρική ανοσία εν γένει.⁵ Κατά αντιστοιχία, η υπεργλυκαιμία έχει συνδεθεί με υψηλότερη νοσηρότητα και θνητότητα στους ασθενείς με ΣΔ που νοσούν κυρίως από βακτηριακές λοιμώξεις. Κατά τη διάρκεια των τριών τελευταίων πανδημιών, της γρίπης Influenza A 2009 (H1N1), του SARS-CoV και του MERS-CoV, ο ΣΔ απετέλεσε σημαντικό παράγοντα κινδύνου και η παρουσία του συνδέθηκε με υψηλά ποσοστά νοσηρότητας και θνησιμότητας.⁵

Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι να συνοψίσει τα βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με την επιδημιολογία της νόσου COVID-19 σε ασθενείς με ΣΔ, τους πιθανούς παθογενετικούς μηχανισμούς που συνδέουν τις δύο καταστάσεις και τις πιθανές επιδράσεις των αντιδιαβητικών φαρμάκων στην εξέλιξη της λοίμωξης.

Υλικό και Μέθοδος

Η παρούσα εργασία στηρίχθηκε σε ανασκόπηση της βιβλιογραφίας στις διεθνείς βάσεις δεδομένων PubMed και Scopus με τη χρήση των λέξεων ευρετηριασμού "Diabetes" και "COVID-19". Συμπεριλάβαμε μελέτες που

έχουν δημοσιευθεί σε περιοδικά στα αγγλικά ή τα ελληνικά. Αποκλείστηκαν μελέτες σε άλλη γλώσσα.

Παθοφυσιολογία της λοίμωξης COVID-19 σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη

Η ακριβής συσχέτιση και τα κοινά παθογενετικά μονοπάτια που συνδέουν τον ΣΔ και τη λοίμωξη COVID-19 δεν έχουν αποσαφηνισθεί ακόμα πλήρως. Μια πρόσφατη μελέτη που περιλάμβανε ασθενείς με λοίμωξη COVID-19 έδειξε ότι η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) και ο ΣΔ συνδέονταν με καθυστερημένη κάθαρση του SARS-CoV-2. Μελέτες που επικεντρώθηκαν σε προηγούμενες εξάρσεις άλλων κορωνοϊών παρέχουν επίσης χρήσιμα στοιχεία για την παθογένεια της λοίμωξης με SARS-CoV-2 σε ασθενείς με ΣΔ.

Σημαντικό ρόλο στην αυξημένη ευαισθησία σε λοιμώξεις των ατόμων με ΣΔ αποτελούν οι αλλαγές στη φυσική ανοσία, ενώ ταυτόχρονα η χυμική ανοσία παραμένει σχετικά ανεπηρέαστη. Επίσης, η παρουσία των επιπλοκών του ΣΔ προδιαθέτει σε λοιμώξεις.⁸ Η χρόνια χαμηλού βαθμού φλεγμονή που χαρακτηρίζει τον ΣΔ σε συνδυασμό με την υπεργλυκαιμία έχει δυσμενή επίδραση στην ανοσοαπόκριση: προκαλεί μειωμένη κινητοποίηση των πολυμορφοπύρηνων, επιδρά αρνητικά στη χημειοταξία και τη φαγοκυτταρική δραστηριότητα, και συνοδεύεται από διαταραχή στην έκκριση των κυτταροκινών (IL-1, IL-6), αλλά και γλυκοζυλίωση ανοσοσφαιρινών. Χαρακτηριστικά, η IL-6, το ινωδογόνο, η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη και τα D-διμερή επί COVID-19 αυξάνονται περισσότερο σε ασθενείς με ΣΔ σε σύγκριση με μη διαβητικούς ασθενείς.⁹

Προκειμένου να κατανοήσουν την απόκριση του ανοσοποιητικού συστήματος στο MERS-CoV σε άτομα με ΣΔ, οι Kulcsar et al.¹⁰ δημιούργησαν ένα διαγονιδιακό μοντέλο ποντικού που εξέφραζε τον ανθρώπινο υποδοχέα του ιού MERS-CoV, DPP4 (DPP4H/M) και του προκάλεσαν διαβήτη μέσω δίαιτας με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά. Τα διαβητικά ποντίκια DPP4 H/M εμφάνισαν βαρύτερη νόσο και βρέθηκε να έχουν μειωμένη ανοσοαπόκριση έπειτα από λοίμωξη, χαρακτηριστικά της οποίας ήταν η καθυστερημένη και μειωμένη πρόσληψη CD4+ T-λεμφοκυττάρων, μονοκυττάρων και μακροφάγων στον πνευμονικό ιστό.¹⁰ Εκτός από τη μειωμένη συνολική απόκριση των CD4+ T-λεμφοκυττάρων, τα νοσούντα διαβητικά ποντίκια παρουσίασαν επίσης πιο εμφανή απόκριση λεμφοκυττάρων Th17 με αυξημένα επίπεδα IL-17a, υποδεικνύοντας ότι η μεταβολή στα προφίλ κυτταροκινών θα μπορούσε εν μέρει να ευθύνεται για τη σοβαρότητα της νόσου.¹⁰ Αυτή η μελέτη συνάδει με προηγούμενες ενδείξεις ότι ο ΣΔ συνδέεται με ισχυρότερη απόκριση διαμεσολαβούμε-

νη από Th17 λεμφοκυττάρων με μειωμένη παρουσία ρυθμιστικών T κυττάρων, με αποτέλεσμα την υπέρμετρη και επιβλαβή φλεγμονώδη αντίδραση.^{10,11}

Ενδιαφέρον έχει προκαλέσει το εύρημα πως ορισμένοι ασθενείς με νόσο COVID-19 ανέπτυξαν ένα θανατηφόρο υπερφλεγμονώδες σύνδρομο, που μοιάζει με δευτερογενή αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστοκυττάρωση.^{11,12} Αυτό πιστεύεται ότι προκαλείται από προ-φλεγμονώδεις κυτταροκίνες, όπως οι ιντερλευκίνες 2, 6 και 12 (interleukin-2, IL-2 και IL-6, IL-12, αντίστοιχα), ο παράγοντας νέκρωσης όγκων-α (tumor necrosis factor-α, TNF-α) και η ιντερφερόνη-γ (interferon-γ, IFN-γ). Οι ασθενείς με νόσο COVID-19 συνήθως εμφανίζουν λεμφοπενία και, σε μικρότερο βαθμό, θρομβοπενία και λευκοπενία, οι οποίες είναι πιο εμφανείς σε περιπτώσεις βαρέως νοσούντων.^{11,12} Αυτά τα ευρήματα μπορούν να εξηγηθούν από αναφορές που υποστηρίζουν ότι ο SARS-CoV-2 εισβάλλει στα CD4+ και CD8+ T-λεμφοκύτταρα, επάγοντας την απόπτωση τους και εμποδίζοντας την ανοσοαπόκριση.^{11,12} Επίσης, αυξημένα επίπεδα προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών (συμπεριλαμβανομένων της IL-6 και της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης) καθώς και υπερπηκτικότητα με αυξημένα D-διμερή, συσχετίστηκαν με τη βαρύτητα του εκάστοτε περιστατικού. Στον ΣΔ τύπου 2, εκτός από την έντονη φλεγμονώδη διεργασία που συζητήθηκε προηγουμένως, μπορεί να διαταραχθεί η ισορροπία μεταξύ πήξης και ινωδολύσης, με αυξημένα επίπεδα παραγόντων πήξης και αναστολή του ινωδολυτικού συστήματος επιβαρύνοντας την πρόγνωση.¹³

Είναι πολύ πιθανό ότι η αυξημένη φλεγμονώδης διεργασία καθώς και η υπερπηκτικότητα συμμετέχουν στην ανάπτυξη του υπερφλεγμονώδους συνδρόμου και της ταχείας επιδείνωσης των ατόμων με COVID-19 επί ΣΔ.¹⁴ Ο Guo et al.¹⁵ συνέκριναν τις εργαστηριακές παραμέτρους μεταξύ 37 ασθενών με COVID-19 και ΣΔ και 137 ασθενών με COVID-19 χωρίς ΣΔ. Ο απόλυτος αριθμός των ουδετερόφιλων της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης, των D-διμερών, της φερριτίνης, η ταχύτητα καθίζησης των ερυθρών αιμοσφαιρίων, η ιντερλευκίνη-6 και το ινωδογόνο ήταν σημαντικά υψηλότερα στην ομάδα των ασθενών με ΣΔ.¹⁵ Παρόμοια αποτελέσματα προέκυψαν σε πολυκεντρική μελέτη 7337 κρουσμάτων ασθενών με COVID-19 στην Κίνα.¹⁶ Οι ασθενείς με ΣΔ είχαν σημαντικά υψηλότερο αριθμό λευκοκυττάρων και ουδετεροφίλων, υψηλούς δείκτες φλεγμονής και D-διμερή συγκριτικά με εκείνους χωρίς ΣΔ.¹⁶

Επιδημιολογία της νόσου COVID-19 σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη

Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι τα δεδομένα σχετικά με τον επιπολασμό του ΣΔ σε ασθενείς με COVID-19 μεταβάλλονται και διαφέρουν ανάλογα με τον υπό μελέτη πληθυσμό. Τρεις πρόσφατες μετα-ανάλυσεις έδειξαν ότι οι πιο συχνές συννοσηρότητες που απαντώνται σε ασθενείς με νόσο COVID-19 ήταν η ΑΥ και ο ΣΔ, ακολουθούμενες από τις καρδιαγγειακές παθήσεις και τις παθήσεις του αναπνευστικού συστήματος.^[17-19] Έπειτα από ανάλυση 8 μελετών με 46.248 ασθενείς, η πρώτη έδειξε επιπολασμό ΣΔ της τάξης του 8% (95% διάστημα εμπιστοσύνης: 6-11%).¹⁷ Η δεύτερη μετα-ανάλυση αποτελούσε ολοκληρωμένη συστηματική ανασκόπηση μελετών που δημοσιεύθηκαν έως τις 15 Φεβρουαρίου 2020 και περιλάμβανε δεδομένα 76.993 ασθενών από 10 διαφορετικές μελέτες.¹⁸ Σύμφωνα με αυτήν, ο επιπολασμός του ΣΔ σε άτομα με λοίμωξη από τον SARS-CoV-2 εκτιμήθηκε στο 7,87% (95% διάστημα εμπιστοσύνης: 6,57%-9,28%). Η τρίτη μετα-ανάλυση περιλάμβανε έξι μελέτες με 1.527 ασθενείς στην Κίνα.¹⁹ Τα ποσοστά ασθενών με ΑΥ, καρδιαγγειακή νόσο και ΣΔ με λοίμωξη COVID-19 ήταν 17,1%, 16,4% και 9,7%, αντίστοιχα. Ο αριθμός των νοσηντων από COVID-19 με συνυπάρχουσες καρδιαγγειακές παθήσεις, ΣΔ ή ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΑΕΕ), που χρειάστηκε να νοσηλευθούν σε μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ), ήταν περίπου διπλάσιος και τριπλάσιος αντίστοιχα.¹⁹

Ακόμη υψηλότερος επιπολασμός ΣΔ σε άτομα που είχαν έρθει σε επαφή με τον SARS-CoV-2 βρέθηκε σε μελέτες από τη Wuhan, το επίκεντρο της νόσου. Οι Zhou et al.²⁰ έδειξαν επί 191 ασθενών με COVID-19 ότι σχεδόν οι μισοί είχαν συννοσηρότητες: η ΑΥ ήταν η πιο συχνή (30%), ακολουθούμενη από το ΣΔ (19%) και την στεφανιαία νόσο (ΣΝ) (8%). Σε μια άλλη μελέτη με 85 ασθενείς, το 68,2% είχε μία ή περισσότερες συννοσηρότητες, με την ΑΥ (37,6%), τον ΣΔ (22,4%) και τη ΣΝ (11,8%) να είναι οι συχνότερες.²¹ Σε μελέτη των Wan et al.,²² επί 35 ασθενών νοσηλευόμενων με COVID-19, 31,9% είχαν υποκείμενη νόσο: ΑΥ (9,6%), ΣΔ (8,9%), καρδιαγγειακές παθήσεις (5,2%), και κακοήθεια (3,0%). Οι Guan et al.²³ ανέλυσαν δεδομένα από 1.590 νοσηλευόμενους με εργαστηριακά επιβεβαιωμένη διάγνωση COVID-19 από 575 νοσοκομεία στην Κίνα μεταξύ 11 Δεκεμβρίου 2019 και 31 Ιανουαρίου 2020. Η πιο διαδεδομένη συννοσηρότητα ήταν η ΑΥ (16,9%), ακολουθούμενη από το ΣΔ (8,2%).²³ Ο ΣΔ ήταν παράγοντας κινδύνου αυξάνοντας σχεδόν δύο φορές τη θνησιμότητας (αναλογία κινδύνου: 1,59, 95% διάστημα εμπιστοσύνης: 1,03-2,45). Η μελέτη των Yang et al.²⁴ σε 32 μη επιζώντες

από μια ομάδα 52 ασθενών σε ΜΕΘ με COVID-19, έδειξε ότι οι πιο συχνές συννοσηρότητες ήταν τα ΑΕΕ (22%) και ο ΣΔ (22%). Μια άλλη μελέτη, που περιλάμβανε 1.099 ασθενείς με COVID-19, έδειξε ότι για τους 173 ασθενείς με σοβαρή νόσο οι πιο συχνές συννοσηρότητες ήταν η ΑΥ (23,7%), ο ΣΔ (16,2%), η ΣΝ (5,8%) και τα ΑΕΕ (2,3%).²⁵ Σε μια τρίτη μελέτη, με 140 ασθενείς που εισήχθησαν στο νοσοκομείο με COVID-19, 30% έπασχαν από και 12% από ΣΔ, ενώ ο ΣΔ δεν φάνηκε να συνδέεται με μεγαλύτερη βαρύτητα της νόσου.²⁵

Σε μία ανασκόπηση 44.672 ασθενών με COVID-19, το κινεζικό κέντρο ελέγχου και πρόληψης νοσημάτων βρήκε 2,3% θνησιμότητα.²⁶ Ωστόσο, αυτή ανερχόταν στο 10,5% στους ασθενείς με καρδιαγγειακές παθήσεις, 7,3% στους ασθενείς με ΣΔ και στο 6% στους ασθενείς με ΑΥ.²⁶ Οι συγγραφείς πρότειναν ότι η πορεία της θεραπείας και η πρόγνωση ασθενών με COVID-19 θα πρέπει να χωρίζεται με βάση την παρουσία ή την απουσία συννοσηροτήτων σε τύπο Α, Β, C. Ο τύπος Α υποδηλώνει ασθενείς με COVID-19 με πνευμονία χωρίς συννοσηρότητες, τύπο Β ασθενείς με COVID-19 με πνευμονία και συννοσηρότητες και τύπο C ασθενείς με COVID-19 με πνευμονία και πολυοργανική ανεπάρκεια.²⁷

Επίσης, η παρουσία ΣΔ σε ασθενείς με COVID-19 έχει συσχετιστεί με χειρότερη έκβαση. Σε μελέτη από τη Wuhan, 42,3% από 26 θανάτους είχαν ως συννοσηρότητα τον ΣΔ.²⁹ Οι Wu et al.³⁰ έδειξαν σε 201 ασθενείς με νόσο COVID-19 ότι ο επιπολασμός του ΣΔ μεταξύ ασθενών που ανέπτυξαν ARDS, σε σύγκριση με εκείνους που δεν ανέπτυξαν, ήταν 19,0% και 5,1%, αντίστοιχα. Μια άλλη μελέτη που εκτίμησε τα κλινικά χαρακτηριστικά των θανάτων στην Κίνα διαπίστωσε υψηλή θνητότητα των ατόμων ΣΔ που νοσηνουν από COVID-19 (26,2%) σε σύγκριση με τη γενική θνητότητα (5,6%).³¹

Η Ιταλία ήταν η δεύτερη χώρα με τα υψηλότερα ποσοστά νοσηρότητας και θνητότητας από τη λοίμωξη COVID-19 μετά την Κίνα. Συγκεκριμένα, στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο της Πάδοβας, μεταξύ των 146 ασθενών με επιβεβαιωμένη νόσο COVID-19, 13 είχαν προϋπάρχοντα ΣΔ, που ισοδυναμεί με επιπολασμό της τάξης του 8,9% σε νοσηλευόμενους ασθενείς με COVID-19 (95% διάστημα εμπιστοσύνης: 5,3-14,6).³² Ακόμη υψηλότερος επιπολασμός ΣΔ καταγράφηκε σε δύο άλλες μελέτες. Το Istituto Superiore di Sanita ανέφερε ότι μεταξύ των 355 θανάτων που αποδόθηκαν στη λοίμωξη COVID-19 και είχαν διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με τις συννοσηρότητες, ο επιπολασμός του ΣΔ ήταν 35,5%.³³ Σε αναλογία, το 2018, ο επιπολασμός του ΣΔ μεταξύ Ιταλών πολιτών με το ίδιο ηλικιακό εύρος και κατανομή φύλου ήταν

20,3%. Έτσι, η αναλογία επιπολασμού ΣΔ μεταξύ ασθενών που πέθαναν από λοίμωξη SARS-CoV-2 σε σχέση με το γενικό πληθυσμό ήταν 1,75.^{34,35}

Η ανάλυση των 22.653 περιστατικών με COVID-19 από τις ΗΠΑ που αναφέρθηκαν στα Κέντρα Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) στις 28 Μαρτίου 2020 έδειξε ότι ο ΣΔ, η ΑΥ, η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ), η ΣΝ, το ΑΕΕ, η χρόνια νεφρική νόσος (ΧΝΝ) και το κάπνισμα είναι παράγοντες κινδύνου για σοβαρή νόσο ή θάνατο.²⁵ Επιπρόσθετα, μελέτη στις ΗΠΑ σε ασθενείς από 9 νοσοκομεία του Σιάτλ που εισήχθησαν στην ΜΕΘ με επιβεβαιωμένη σοβαρή λοίμωξη COVID-19 έδειξε ότι το 58% των ασθενών είχε ΣΔ.³⁶ Σε άλλη μελέτη σε 5.700 ασθενείς με COVID-19 που εισήχθησαν σε 12 νοσοκομεία της Νέας Υόρκης, οι συχνότερες συννοσηρότητες ήταν η ΑΥ (56,6%), η παχυσαρκία (41,7%) και ο ΣΔ (33,8%).³⁷ Τέλος, μια άλλη δημοσίευση που αναλύει δεδομένα σχετικά με τα ποσοστά νοσηλείας που σχετίζονται με τη λοίμωξη COVID-19 για ασθενείς που εισήχθησαν τον Μάρτιο του 2020, τον πρώτο μήνα διεξαγωγής σχετικών μελετών στις ΗΠΑ, έδειξε ότι οι πιο συχνές υποκείμενες νόσοι ήταν η ΑΥ (49,7%), η παχυσαρκία (48,3%), η ΧΑΠ (34,6%), ο ΣΔ (28,3%) και οι καρδιαγγειακές παθήσεις (27,8%).³⁸ Σε μελέτη παρατήρησης ασθενών της Wuhan της Κίνας μελετήθηκαν 7283 ασθενείς με νόσο COVID-19 και στην οποία ανεδείχθη ότι τα άτομα τα οποία κατέληξαν ήταν άτομα μεγαλύτερης ηλικίας, ανδρικού φύλου και με συννοσηρότητες, όπως η αρτηριακή υπέρταση, τα καρδιαγγειακά νοσήματα και ο ΣΔ.³⁹

Ο ΣΔ αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για λοίμωξη COVID-19 και, επιπλέον, σχετίζεται με την αυξημένη θνησιμότητα, όπως έχει επιβεβαιωθεί από μια πρόσφατη μετα-ανάλυση.⁴⁰ Μεταξύ 1.382 ασθενών, ο ΣΔ ήταν η δεύτερη συχνότερη συννοσηρότητα σε ασθενείς με λοίμωξη COVID-19, ενώ οι ασθενείς με ΣΔ είχαν σημαντικό αυξημένο κίνδυνο εισαγωγής στη ΜΕΘ (αναλογία κινδύνου: 2,79, 95% διάστημα εμπιστοσύνης: 1,85-4,22) και υψηλότερη θνησιμότητα (αναλογία κινδύνου: 3,21, 95% διάστημα εμπιστοσύνης: 1,82 -5,64).⁴⁰ Μια άλλη μετα-ανάλυση επί 60 μελετών με 51225 ασθενείς ανέδειξε ότι ο ΣΔ αποτελεί παράγοντα κακής πρόγνωσης ασθενών με COVID-19.⁴¹ Τέλος, στην τρέχουσα πανδημία COVID-19, αναφορές από την Κίνα, την Ιταλία και τις ΗΠΑ έδειξαν ότι η ηλικία είναι ένας σημαντικός παράγοντας νοσηρότητας και θνησιμότητας, εκτός από τον ΣΔ καθαυτό, με τους ηλικιωμένους ασθενείς με ΣΔ να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο για βαρεία νόσο και θάνατο.^{23,42,43}

Σε αυτές πρέπει να προστεθούν και τα πολύ πρόσφατα

Ελληνικά δεδομένα ασθενών με πνευμονία από COVID-19 στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης.⁴⁴ Η συχνότητα του ΣΔ ήταν συνολικά 20,9%: 71% στους θανόντες έναντι 8,5% στους επιζώντες ($p < 0.001$, λόγος κινδύνων 26.28, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 9.91-69.69).⁴⁴

Ο ρόλος του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης

Ο SARS CoV-2 φαίνεται ότι χρησιμοποιεί το μετατρεπτικό ένζυμο τη αγγειοτασίνης (ΜΕΑ) (angiotensin converting enzyme, ACE)2 ως υποδοχέα για την είσοδο του στα κύτταρα.⁴⁵ Αυτό το ένζυμο είναι ομόλογο του ACE1, το οποίο μετατρέπει την αγγειοτασίνη I σε αγγειοτασίνη II, και αποτελεί θεραπευτικό στόχο στην ΑΥ και την καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ).⁴⁵ Το ACE2 εκφράζεται ευρέως στους πνεύμονες, στο καρδιαγγειακό σύστημα, στο έντερο, στους νεφρούς, στο κεντρικό νευρικό σύστημα και στον λιπώδη ιστό.⁴⁶⁻⁴⁸ Συγκεκριμένα, η S-γλυκοπρωτεΐνη που βρίσκεται στην επιφάνεια του SARS-CoV2 συνδέεται με τον υποδοχέα ACE2, και την είσοδο του ιού στο κύτταρο η οποία με τη σειρά της προκαλεί μία έντονη φλεγμονώδη απόκριση αύξηση των επιπέδων των κυτταροκινών, και τελικά την πολυοργανική ανεπάρκεια που χαρακτηρίζει τη βαρεία νόσο COVID-19.⁴⁶⁻⁴⁸

Έχει βρεθεί ότι τα διαβητικά ποντίκια έχουν αυξημένη έκφραση του υποδοχέα ACE2 στον νεφρικό φλοιό, το ήπαρ και το πάγκρεας, αλλά όχι στους πνεύμονες.^{43,45} Μεταξύ άλλων, η πιογλιταζόνη και η λιραγλουτίνη σχετίζονται με την αύξηση του υποδοχέα ACE2 σε πειραματοζώα.^{46,47} Επιπλέον, είναι γνωστό ότι ο ΣΔ συνυπάρχει σε μεγάλη συχνότητα με ΑΥ, για την θεραπεία της οποίας χρησιμοποιούνται ως επί το πλείστον αναστολείς ΜΕΑ και αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης (angiotensin receptor blockers, ARBs).⁴⁵ Επομένως, θα μπορούσε κανείς να υποθέσει ότι οι αναστολείς του ΜΕΑ και οι ARB ενδέχεται να έχουν επιβλαβή επίδραση σε ασθενείς με νόσο COVID-19.⁴⁵ Οι αναστολείς του ΜΕΑ αναστέλλουν το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτασίνης οδηγώντας σε μειωμένα επίπεδα αγγειοτασίνης I, και μέσω της αρνητικής ανατροφοδότησης επάγουν την αύξηση των υποδοχέων του ACE2, ώστε να αλληλοεπιδράσουν με το μειωμένο υπόστρωμα της αγγειοτασίνης I.^{45,46} Επιπλέον, τα επίπεδα της αγγειοτασίνης II στο πλάσμα αυξάνονται με τη χρήση των ARBs.⁴⁷ Η αγγειοτασίνη II αποτελεί το υπόστρωμα του ACE2 και μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της έκφρασης του. Με βάση τα ανωτέρω δημιουργήθηκε η λανθασμένη θεώρηση ότι η αύξηση των υποδοχέων του ACE2 ενδέχεται να οδηγήσει σε αυξημένες

θέσεις σύνδεσης για τον SARS-CoV-2, διευκολύνοντας τη διείσδυση του στα κύτταρα.⁴⁷

Αντίθετα, η θεραπεία με ARBs ενδέχεται να έχει ευμενή επίδραση στη νόσο COVID-19, με βάση την παρατήρηση σε ζωικά μοντέλα ότι ο αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης μείωσε τις πνευμονικές βλάβες που προκλήθηκαν από τον SARS-CoV.⁴⁸ Μελέτη σε 112 ασθενείς, έδειξε ότι οι περισσότεροι θάνατοι συμβαίνουν δευτερογενώς από κεραυνοβόλο φλεγμονή, γαλακτική οξέωση και υπερπηκτικότητα, ενώ οι αναστολείς του MEA και η θεραπεία με ARBs δεν συσχετίστηκαν με νοσηρότητα ή θνησιμότητα.⁴⁸

Μια άλλη έρευνα σε 1.178 νοσηλευόμενους ασθενείς με COVID-19 στο κεντρικό νοσοκομείο της Wuhan έδειξε ότι οι αναστολείς του MEA και οι ARBs δεν σχετίζονται με τη σοβαρότητα ή τη θνησιμότητα.⁴⁶ Το ποσοστό των ασθενών με ΑΥ που λαμβάνουν αναστολείς του MEA και ARBs δεν διέφερε μεταξύ εκείνων με σοβαρές και μη σοβαρές λοιμώξεις (32,9% έναντι 30,7%, $p=0,645$) ούτε διέφερε μεταξύ επιζώντων και μη-επιζώντων (27,3% έναντι 33,0%, $p=0,34$).⁴⁶ Σε ανακοίνωση της η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία συστήνει στους ασθενείς να συνεχίσουν την αντι-υπερτασική τους θεραπεία και ότι δεν υπάρχουν κλινικά ή επιστημονικά στοιχεία ότι η θεραπεία με αναστολείς του MEA ή ARB θα πρέπει να διακοπεί λόγω της νόσου COVID-19.⁴⁹ Στις ανωτέρω συστάσεις συνηγορούν μελέτες από την Κίνα και την Ιταλία, οι οποίες έδειξαν ότι οι ασθενείς που λαμβάνουν MEA και ARBs και νοσούν από COVID-19 δεν παρουσιάζουν αυξημένη θνησιμότητα συγκριτικά με εκείνους που δεν λαμβάνουν αυτή την φαρμακευτική αγωγή.^{50,51}

Οι ACE-2 υποδοχείς εκφράζονται στα νησίδια του παγκρέατος και η λοίμωξη με SARS CoV-1 φάνηκε ότι προκαλεί υπεργλυκαιμία σε άτομα χωρίς ιστορικό ΣΔ, κατάσταση η οποία φάνηκε να διαρκεί έως και τρία χρόνια μετά την ίαση από SARS υποδεικνύοντας μια παροδική βλάβη των β-κυττάρων. Σε αυτό το πλαίσιο, είναι σημαντική η παρακολούθηση της επιπέδων σακχάρου στην οξεία φάση της COVID-19.⁵² Πράγματι, είναι εντυπωσιακό ότι, όπως μόλις αρχίζει να συζητείται και πρόσφατα ανασκοπήθηκε αλλού,⁵³ υπάρχει και η σπανιότερη περίπτωση νέο-εμφανιζόμενου ΣΔ έπειτα από COVID-19, το οποίο όμως ξεφεύγει του θέματος και επί του οποίου αναμένουμε νέα γνώση.

Αντιδιαβητική αγωγή και νόσος COVID-19

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την επίδραση των από στόματος αντιδιαβητικών φαρμάκων στην πορεία της νόσου COVID-19. Γενικά, οι αντιδιαβητικοί παράγο-

ντες σε ασθενείς με ήπια λοίμωξη COVID-19 θα πρέπει να αξιολογούνται σε εξατομικευμένη βάση και όπως σε όλες τις σοβαρές λοιμώξεις η θεραπεία με ινσουλίνη, ταχείας δράσης γευματικής ινσουλίνης και βασική ινσουλίνης, είναι η προτιμώμενη θεραπευτική επιλογή.

Η πιθανή αλληλεπίδραση του SARS-CoV2 με την κυτταρική διαμεμβρανική πρωτεΐνη διπεπτιδυλο-πεπτιδάση-4 (dipeptidyl peptidase-4, DPP-4) (CD26) δημιούργησε μεγάλο ενδιαφέρον, καθώς πολλά άτομα με ΣΔ λαμβάνουν τέτοια θεραπεία. Οι αναστολείς DPP4 στοχεύουν στην ενζυμική δραστηριότητα του DPP-4, μιας διαμεμβρανικής γλυκοπρωτεΐνης τύπου II, που εκφράζεται σε πολλούς ιστούς, συμπεριλαμβανομένων των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος.⁵⁴ Εκτός από την διάσπαση του κυκλοφορούντος γλυκαγονόμορφου πεπτιδίου 1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1), το DPP-4 ενεργοποιεί τα T-κύτταρα και επάγει τόσο την έκφραση του CD86 όσο και την οδό του πυρηνικού παράγοντα κβ (nuclear factor-κβ, NF-κβ), τελικά προωθώντας τη φλεγμονή.⁵⁵ Το DPP4 χρησιμεύει ως υποδοχέας για τον MERS-CoV, με τον ίδιο τρόπο όπως το ACE2 είναι ο υποδοχέας για τους SARS CoV και SARS CoV2.⁵⁵ Με βάση το τελευταίο, διατυπώθηκε η υπόθεση ότι ίσως οι αναστολείς DPP-4 παρέχουν προστασία έναντι του MERS-CoV. Ωστόσο, μια *in vitro* μελέτη με σιταγλιπτίνη, η βιλνταγλιπτίνη και σαξαγλιπτίνη απέτυχε να αναστείλει την είσοδο του MERS-CoV στα κύτταρα.⁵⁵ Μια νεότερη μελέτη, η οποία βασίστηκε σε μεθόδους βιο-πληροφορικής, έδειξε ότι η DPP4 δρα ως συν-υποδοχέας για την είσοδο του SARS-CoV2 στα κύτταρα και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σιταγλιπτίνη θα μπορούσε δυνητικά να χρησιμοποιηθεί στο φαρμακευτικό σχήμα για την αντιμετώπιση ασθενών με COVID-19 και ειδικά αυτών με ΣΔ, οι οποίοι έχουν ήδη υψηλότερη θνησιμότητα από τη νόσο.⁵⁶

Όσον αφορά τους νεότερους αντιδιαβητικούς παράγοντες, τα ανάλογα του υποδοχέα GLP-1 έχουν δείξει σημαντικά αντιφλεγμονώδη αποτελέσματα και φαίνεται να παρέχουν προστασία έναντι των λοιμώξεων του αναπνευστικού συστήματος⁵⁷ αλλά είναι ελάχιστα τα δεδομένα σχετικά με την επίδρασή τους σε ασθενείς με COVID-19.⁵⁸ Παρόμοια στοιχεία σχετικά με την επίδραση στη φλεγμονή είναι επίσης διαθέσιμα για τους αναστολείς του συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης 2 (sodium-glucose transport protein 2, SGLT-2).^{59,60} Ωστόσο, οι αναστολείς SGLT-2 θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με COVID-19, καθώς υπάρχει ο φόβος της ευγλυκαιμικής διαβητικής κετοξέωσης σε περίπτωση αφυδάτωσης. Τέλος, μια νέα τυχαίοποιημένη, παγκόσμια μελέτη, η μελέτη DARE-19, θα αξιολογήσει την ικανότητα

της δαπαγλιφλοζίνης να μειώσει τον κίνδυνο εξέλιξης της νόσου, των κλινικών επιπλοκών και του θανάτου από τη νόσο COVID-19 σε ασθενείς με ΣΔ και καρδιαγγειακούς, μεταβολικούς ή νεφρικούς παράγοντες κινδύνου λόγω της γνωστής ευνοϊκής επίδρασης που έχει αυτή η κατηγορία αντιδιαβητικών παραγόντων σε δείκτες φλεγμονής.^{59,60}

Η κλασική μεταφορμίνη φαίνεται να έχει πρόσθετες ευεργετικές επιδράσεις σε ιογενείς λοιμώξεις, ιδίως στον ιό της ηπατίτιδας C (Hepatitis C virus, HCV) ο οποίος (όπως ο SARS-CoV 2) είναι ιός ριβονουκλεϊκού οξέος (Ribonucleic acid, RNA).⁶¹ Η μεταφορμίνη μπορεί να είναι χρήσιμη στη μείωση της αντίστασης στην ινσουλίνη σε άτομα που έχουν μολυνθεί από αυτούς τους ιούς, βελτιώνοντας την κυτταρική απόκριση στις λοιμώξεις.⁶¹ Η πιογλιταζόνη είναι άλλος ένα κλασικός αντιδιαβητικό φάρμακο με πλειοτροπικές αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες.^{61,62} Σε μια τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή, η πιογλιταζόνη μείωσε το ιικό φορτίο HCV, ακόμη και σε άτομα που δεν έλαβαν ειδική αντιική θεραπεία. Επιπλέον, η πιογλιταζόνη είναι το φάρμακο εκλογής για το μη αλκοολική λιπώδη διήθηση του ήπατος.^{61,62} Τα δεδομένα αυτά ενθαρρύνουν την αισιοδοξία για την πιθανή ευεργετική επίδραση της μεταφορμίνης και της πιογλιταζόνης επί COVID-19.^{61,62}

Τέλος, η ανθελονοσιακή δραστική ουσία υδροξυχλωροκίνη έχει χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία των ασθενών με COVID-19, αλλά με αντικρουόμενα αποτελέσματα. Το φάρμακο αυξάνει το ενδοκυτταρικό pH και αναστέλλει την ενζυμική αποδόμηση της ινσουλίνης.^{63,64} Αφ' ετέρου, η υδροξυχλωροκίνη παρουσιάζει υπογλυκαιμική δράση και μάλιστα στην Ινδία χρησιμοποιείται ως τρίτη θεραπευτική επιλογή στη διαχείριση του ΣΔ.^{63,64} Επομένως, σε περίπτωση συγχρηγήσης υδροξυχλωροκίνης με άλλα αντιδιαβητικά φάρμακα, οι δοσολογίες των συγχρηγούμενων φαρμάκων ενδέχεται να χρειαστούν τροποποίηση, ιδιαίτερα σε ασθενείς που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο υπογλυκαιμίας.^{63,64}

Γλυκαιμικός έλεγχος

Ο επαρκής γλυκαιμικός έλεγχος αποτελεί σημείο αναφοράς στην αντιμετώπιση ασθενών με ΣΔ και COVID-19, καθώς συμβάλλει στη βελτίωση της έκβασής τους. Σε μελέτη με 1122 ασθενείς σε 88 νοσοκομεία των ΗΠΑ, οι πάσχοντες από COVID-19 με ΣΔ και σοβαρή υπεργλυκαιμία είχαν παρατεταμένη νοσηλεία και αξιοσημείωτα υψηλότερη θνησιμότητα από τους ασθενείς χωρίς ΣΔ και εκείνους με επαρκώς ρυθμισμένο ΣΔ.⁶⁵ Επίσης μελέτη στην Κίνα έδειξε ότι οι ασθενείς με καλύτερο γλυκαιμικό

έλεγχο (επίπεδα σακχάρου 70-180 mg/dL) παρουσίασαν χαμηλότερο ρυθμό θνησιμότητας σε σχέση με τους ασθενείς με ΣΔ και κακό γλυκαιμικό έλεγχο (>180mg/dL).⁶⁶

Οδηγίες για τα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη κατά τη διάρκεια της πανδημίας

Κατά τη διάρκεια της πανδημίας COVID-19, η αντιμετώπιση του ΣΔ ενδέχεται να αποβεί δύσκολη. Οι γενικές συστάσεις σχετικά με τη διαχείριση του διαβήτη αυτού καθαυτού και για ασθενείς με διαβήτη και νόσο COVID-19 έχουν δημοσιευθεί από την Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία.⁶⁴ Σε γενικές γραμμές, οι ασθενείς με ΣΔ συνιστάται να καταναλώνουν αρκετά υγρά για να αποφύγουν την αφυδάτωση, να διατηρούν επαρκή γλυκαιμικό έλεγχο και να παρακολουθούν τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα πιο συχνά, για να αποφύγουν υπογλυκαιμικά επεισόδια και κετοξέωση.⁶⁴⁻⁶⁸

Τέλος, πρέπει να δοθεί έμφαση στη βελτιστοποίηση της επικοινωνίας ιατρού-ασθενούς για τη διαχείριση του ΣΔ στην εποχή της κοινωνικής αποστασιοποίησης, της απομόνωσης και της καραντίνας.⁶⁴⁻⁶⁸ Εφόσον οι περισσότεροι ασθενείς έχουν πρόσβαση στην τεχνολογία, η επικοινωνία τους με τους ιατρούς και λοιπούς επαγγελματίες υγείας μπορεί να συνεχιστεί στο πλαίσιο της σύγχρονης ψηφιακής πραγματικότητας.⁶⁴⁻⁶⁹

Συμπεράσματα

Ο κίνδυνος νόσησης από COVID-19 και αυξημένης θνητότητας από αυτήν είναι αυξημένος στα άτομα με ΣΔ. Επίσης, ενδέχεται να απαιτηθεί τροποποίηση της αντιδιαβητικής αγωγής, ενώ ο επαρκής γλυκαιμικός έλεγχος εξακολουθεί να είναι απαραίτητος. Η επιστήμη αναζητά τις τυχόν επιπρόσθετες ευεργετικές δράσεις ορισμένων αντιδιαβητικών φαρμάκων (παλιότερων και νεότερων). Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται για την υιοθέτηση των μέτρων υγιεινής και κοινωνικής αποστασιοποίησης. Ευτυχώς, με τη σύγχρονη τεχνολογία, η επικοινωνία μεταξύ ασθενών και ιατρών καθίσταται δυνατή.

Βιβλιογραφία

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J et al. China novel coronavirus i, research t. a novel coronavirus from patients with pneumonia in China. N Engl J Med 2020;382:727-33.
2. Rauf A, bu-Inzeid T, Olatunde A, Khalil A, Alhumaydhi F, Tufail T et al. COVID-19 pandemic: epidemiology, etiology, conventional and non-conventional therapies. Int J Environ Res Public Health 2020;17:8155.
3. Williams R, Karuranga S, Malanda B, Saeedi P, Basit A,

- Besancon S et al. Global and regional estimates and projections of diabetes-related health expenditure: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract* 2020; 162:108072.
4. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;395:507-13.
 5. McDonald HI, Nitsch D, Millett ER, Sinclair A, Thomas SL. New estimates of the burden of acute community-acquired infections among older people with diabetes mellitus: a retrospective cohort study using linked electronic health records. *Diabet Med* 2014;31:606-14.
 6. Joshi N, Caputo GM, Weitekamp MR, Karchmer AW. Infections in patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999;341:1906-12.
 7. Chen X, Hu W, Ling J, Mo P, Zhang Y, Jiang Q et al. Hypertension and diabetes delay the viral clearance in COVID-19 patients. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040774> (Last accessed on 27th December 2020).
 8. Papadokostaki E, Tentolouris N, Liberopoulos E. COVID-19 and diabetes: What does the clinician need to know? *Primary Care Diabetes* 2020;14:558-63.
 9. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020;395:1033-4.
 10. Kulcsar KA, Coleman CM, Beck SE, Frieman MB. Comorbid diabetes results in immune dysregulation and enhanced disease severity following MERS-CoV infection. *JCI Insight*. 2019;4(20):e131774.
 11. Hodgson K, Morris J, Bridson T, Govan B, Rush C, Kethesasan N. Immunological mechanisms contributing to the double burden of diabetes and intracellular bacterial infections. *Immunology* 2015;144:171-85.
 12. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020;395:1033-4.
 13. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506.
 14. Maddaloni E, Buzzetti R. COVID-19 and diabetes mellitus: unveiling the interaction of two pandemics. *Diabetes Metab Res Rev* 2020;36:e3321.
 15. Guo W, Li M, Dong Y, Zhou H, Zhang Z, Tian C et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res. Rev* 2020;36:e3319.
 16. Zhu L, She Z-G, Cheng X, Qin J, Zhang X, Cai J et al. Association of blood glucose control and outcomes in patients with COVID-19 and pre-existing type 2 diabetes. *Cell Metab* 2020;]31:1068-77.
 17. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q et al. Prevalence of comorbidities and its effects in coronavirus disease 2019 patients: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2020;94:91-5.
 18. Emami A, Javanmardi F, Pirbonyeh N, Akbari A. Prevalence of underlying diseases in hospitalized patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Arch Acad Emerg Med* 2020;8:e35.
 19. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Xiqian W, Liu L et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol* 2020;109:531-8.
 20. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054-62.
 21. Du Y, Tu L, Zhu P, Mu M, Wang R, Yang P et al. Clinical features of 85 fatal cases of COVID-19 from Wuhan. A retrospective observational study. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201:1372-9.
 22. Wan S, Xiang Y, Fang W, Zheng Y, Li B, Hu Y et al. Clinical features and treatment of COVID-19 patients in northeast Chongqing. *J Med Virol* 2020;92:797-806.
 23. Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, Liang HR, Chen ZS, Li YM et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with Covid-19 in China: A nationwide analysis. *Eur Respir J* 2020;55:2000547.
 24. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020;8:475-81.
 25. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708-20.
 26. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *J Am Med Assoc* 2020;323:1239-42.
 27. Wang T, Du Z, Zhu, Cao Z, An Y, Gao Y et al. Comorbidities and multi-organ injuries in the treatment of COVID-19. *Lancet* 2020;395:e52.
 28. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan Y, Yang Y, Yan Y et al. Clinical characteristics of 140 patients infected by

- SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy* 2020;75:1730-41.
29. Deng SQ, Peng HJ. Characteristics of and public health responses to the coronavirus disease 2019 outbreak in China. *J Clin Med* 2020;9:575.
 30. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020;e200994.
 31. Leung C. Clinical features of deaths in the novel coronavirus epidemic in China. *Rev Med Virol* 2020;30:e2103.
 32. Longato E, Di Camillo B, Sparacino G, Saccavini C, Avogaro A, Fadini GP. Diabetes diagnosis from administrative claims and estimation of the true prevalence of diabetes among 4.2 million individuals of the Veneto region (North East Italy). *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2020;30:84-91.
 33. Istituto Superiore di Sanita: Report of characteristics of patients died positive for COVID-19 in Italy. Available at: https://www.epicentro.iss.it/en/coronavirus/bollettino/Report-COVID-2019_29_april_2020.pdf (Last accessed on 27th December 2020).
 34. Bonora E, Cataudella S, Marchesini G, Miccoli R, Vaccaro O, Fadini GP et al. Clinical burden of diabetes in Italy in 2018: a look at a systemic disease from the ARNO Diabetes Observatory. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2020;8:e001191.
 35. Istituto Superiore Di Sanita: COVID-19 Surveillance Group. Characteristics of COVID-19 patients dying in Italy: report based on available data on March 20th, 2020. Rome, Italy, 2020. Available at: <https://www.epicentro.iss.it/en/coronavirus/sars-cov-2-analysis-of-deaths> (Last accessed on 27th December 2020).
 36. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK et al. Covid-19 in critically ill patients in the Seattle region - case series. *N Engl J Med* 2020;382:2012022.
 37. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA* 2020;323:2052-9.
 38. Garg S, Kim L, Whitaker M, O'Halloran A, Cummings C, Holstein A et al. Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory-confirmed coronavirus disease 2019 - COVID-NET, 14 States, March 1-30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:458-64.
 39. Wang F, Cao J, Yu Y, Ding J, Eshak E, Liu K et al. Epidemiological characteristics of patients with severe COVID-19 infection in Wuhan, China: evidence from a retrospective observational study. *Int J Epidemiol* 2020;1-11.
 40. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *JAMA* 2020;323:1239-42.
 41. Mesas A, Cavero-Redondo I, Alvarez-Bueno C, Cabrera M, Maffei de Andrade S, Dominguez I et al. Predictors of in-hospital COVID-19 mortality: A comprehensive systematic review and meta-analysis exploring differences by age, sex and health conditions. *PLoS One* 2020;15:e0241742.
 42. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA* 2020;323:1775-6.
 43. Roncon L, Zuin M, Rigatelli G, Zuliani G. Diabetic patients with COVID-19 infection are at higher risk of ICU admission and poor short-term outcome. *J Clin Virol* 2020;127:104354.
 44. Petrakis V, Panagopoulos P, Papazoglou D, Papanas N. Diabetes mellitus and hypertension as major risk factors of mortality from Covid-19 pneumonia. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2020 Dec 9. [Online ahead of print].
 45. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med* 2020;46:586-90.
 46. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med* 2020;8:e21.
 47. Román-Pérez M, Outeiriño-Iglesias V, Moya CM, Santisteban P, González-Matías LC, Vigoet E et al. Activation of the GLP-1 receptor by liraglutide increases ACE2 expression, reversing right ventricle hypertrophy, and improving the production of SP-A and SP-B in the lungs of type 1 diabetes rats. *Endocrinology* 2015;156:3559-69.
 48. Peng YD, Meng K, Guan HQ, Leng L, Zhu RR, Wang BY et al. Clinical characteristics and outcomes of 112 cardiovascular disease patients infected by 2019-nCoV. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2020;48:E004.
 49. de Simone G. Position statement of the ESC council on hypertension on ACE-inhibitors and angiotensin

- receptor blockers. Available at: [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang) (Last accessed on 27th December 2020).
50. Li J, Wang X, Chen J, Zhang H, Deng A. Association of renin-angiotensin system inhibitors with severity of risk and death in patients with hypertension hospitalized for coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection in Wuhan China. *JAMA Cardiol* 2020;5:825-30.
 51. Mancia G, Rea F, Ludergrani M, Apolone G, Corrao G. Renin-angiotensin-aldosterone system blockers and the risk of Covid-19. *New Engl J Med* 2020;382:2431-40.
 52. Yang JK, Lin SS, Ji XJ, Guo LM. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol* 2010;47:193-9.
 53. Papachristou S, Stamatou I, Stoian AP, Papanas N. New-onset diabetes in COVID-19: time to frame its fearful symmetry. *Diabetes Ther* 2020 Dec 26:1-4. [Online ahead of print].
 54. Iacobellis G. COVID-19 and Diabetes: can DPP4 inhibition play a role? *Diabetes Diabetes Res Clin Pract* 2020;162:108125.
 55. Qian Z, Dominguez SR, Holmes KV. Role of the spike glycoprotein of human Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) in virus entry and syncytia formation. *PLoS One* 2013;8:e76469.
 56. Bardaweel S, Hajjo R, Sabbaah D. Sitagliptin: a potential drug for the treatment of COVID-19? *Acta Pharm* 2021;71:175-84.
 57. Rizzo M, Nikolic D, Patti AM, Mannina C, Montalto G, McAdamset BS et al. GLP-1 receptor agonists and reduction of cardiometabolic risk: Potential underlying mechanisms. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2018;1864:2814-21.
 58. Stoian AP, Papanas N, Prazny M, Rizvi AA, Rizzo M. Incretin-based therapies role in COVID-19 era: evolving insights. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2020;25:494-6.
 59. Amin EF, Rifaai RA, Abdel-Latif RG. Empagliflozin attenuates transient cerebral ischemia/reperfusion injury in hyperglycemic rats via repressing oxidative-inflammatoryapoptotic pathway. *Fundam Clin Pharmacol* 2020;34:548-58.
 60. Papachristou S, Penlioglou T, Stoian AP, Papanas N. COVID-19 and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: no fear to attempt? *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2020 Sep 10. [Online ahead of print].
 61. Penlioglou T, Papachristou S, Papanas N. COVID-19 and diabetes mellitus: may old anti-diabetic agents become the new philosopher's stone? *Diabetes Ther* 2020;7:1-3.
 62. Chojkier M, Elkhayat H, Sabry D, Donohue M, Buck M. Pioglitazone decreases hepatitis C viral load in overweight, treatment naive, genotype 4 infected patients: a pilot study. *PLoS One* 2012;7:e31516.
 63. Quatraro A, Consoli G, Magno M, Caretta F, Nardoza A, Ceriello A, et al. Hydroxychloroquine in decompensated, treatment-refractory noninsulin-dependent diabetes mellitus. A new job for an old drug? *Ann Intern Med* 1990;112:678-81.
 64. American Diabetes Association. COVID-19: if you do get sick, know what to do. Available at: <https://www.diabetes.org/blog/coronavirus-covid-19-know-what-to-do> (Last accessed on 27th December 2020).
 65. Bode B, Garrett V, Messler J, McFarland R, Crowe J, Booth R, Klonoff D. Glycemic characteristics and clinical outcomes of COVID-19 patients hospitalized in the United States. *J. Diabetes Sci Technol* 2020;14:818-21.
 66. Zhou J, Tan J. Diabetes patients with COVID-19 need better care. *Metabolism* 2020;107:154216.
 67. Bornstein SR, Rubino F, Khunti K, Mingrone G, Hopkins D, Birkenfeld AL et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8:546-50.
 68. Bornstein SR, Rubino F, Khunti K, Mingrone G, Hopkins D, Birkenfeld AL et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8:546-50.
 69. Papanas N, Papachristou S. COVID-19 and diabetic foot: will the lamp burn bright? *Int J Low Extrem Wounds* 2020;19:111.

Μηνιγγίτιδα απο Κρυπτόκοκκο: Σύντομη ανασκόπηση και παρουσίαση περιστατικού

Ραφαήλ Γιαννάς¹, Ιωάννης Χατζηγεωργίου², Γιαννικόπουλος Γεώργιος³,
Θάνος Φειδάκης⁴, Ανδρέας Νταλαούτης⁴, Ιωάννης Βούλτσος⁵, Αντρέ Γεωργαλλή⁶



Ραφαήλ Γιαννάς

1. Επιμελητής Β' Παθολογίας, Γενικό Νοσοκομείο Σύρου
2. Διευθυντής Παθολογίας, Γενικό Νοσοκομείο Σύρου
3. Διευθυντής Παθολογίας, Γενικό Νοσοκομείο Σύρου
4. Ειδικευόμενος Καρδιολογίας, Γενικό Νοσοκομείο Σύρου
5. Επιμελητής Β' Ακτινολογίας, Γενικό Νοσοκομείο Σύρου
6. Συντονίστρια Διευθύντρια Παθολογικού Τομέα, Γενικό Νοσοκομείο Σύρου

Υπεύθυνος αλληλογραφίας

Ραφαήλ Γιαννάς

Τηλ. επικοινωνίας: +30 2281063664

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η μηνιγγίτιδα από κρυπτόκοκκο (*Cryptococcus neoformans* και *Cryptococcus gattii*), είναι μια κλινική οντότητα συνηθέστερη σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς (π.χ. νοσούντες από HIV, ή υπό ανοσοκατασταλτική αγωγή λόγω μεταμόσχευσης) και εξαιρετικά σπάνια σε ανοσοεπαρκείς ασθενείς, με βαριά κλινική εικόνα, και υψηλή θνητότητα. Στην παρούσα εργασία παρουσιάζεται ένα ενδιαφέρον περιστατικό μηνιγγίτιδας από κρυπτόκοκκο σε ανοσοεπαρκή ασθενή που νοσηλεύτηκε αρχικά σε Δευτεροβάθμιο Νοσοκομείο.

Λέξεις-κλειδιά: Κρυπτόκοκκος, μηνιγγίτιδα, εγκέφαλος, εγκεφαλονωτιαίο

Cryptococcal Meningitis: Brief Review and Case Presentation

Raphael Yannas¹, Ioannis Hadjigeorgiou², Giannikopoulos Georgios³, Thanos Feidakis⁴,
Andreas Dalaoutis⁴, Ioannis Voultsos⁵, Andre Georgalli⁶

1. Registrar B' Pathology, Syros General Hospital
2. Pathology Director, Syros General Hospital
3. Pathology Director, Syros General Hospital
4. Cardiology Resident, Syros General Hospital
5. Registrar B' Radiology, Syros General Hospital
6. Pathology Supervising Director, Syros General Hospital

SUMMARY

Meningitis caused by *Cryptococcus neoformans* or *Cryptococcus gattii*, is a clinical entity more common in immunodeficient patients (i.e. HIV infection or under immunosuppressant treatment due to organ trans-

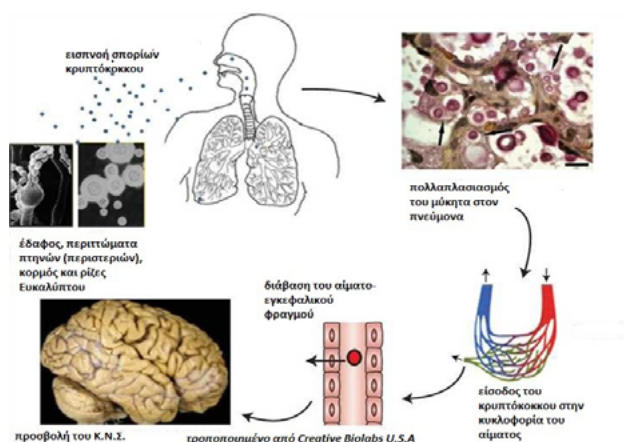
plant), and very rare in immunocompetent patients, with a serious clinical picture and high mortality. In this paper, also is presented an interesting case of cryptococcal meningitis in an otherwise healthy patient.

Key words: Cryptococcus, meningitis, cerebrum, cerebrospinal

Ανασκόπηση

Ο κρυπτόκοκκος είναι ένας μύκητας με παγκόσμια κατανομή, έχουν αναγνωρισθεί τουλάχιστον 70 ποικιλίες. Υπάρχουν πάντως δύο ποικιλίες κρυπτόκοκκου που είναι δυνητικά παθογόνοι για τον άνθρωπο: ο *Cryptococcus neoformans*, και ο *cryptococcus gatii*, και τέσσερις αντιγονικοί ορότυποι: A,B,C,D με βάση την αντιγονική ιδιότητα του ελύτρου⁽¹⁾. Μπορεί να προσβάλλει πληθώρα οργάνων ή συστημάτων, όπως πνεύμονες, αίμα, δέρμα, οστά, αρθρώσεις, προστάτη, κεντρικό νευρικό σύστημα. Ο *cryptococcus neoformans* ανευρίσκεται κυρίως στα περιτώματα πτηνών, συνήθεστερα περιστεριών και έχει παγκόσμια κατανομή, ενώ ο *cryptococcus gatii* έχει απομονωθεί στο ξύλο και στις ρίζες ευκαλύπτου (*eucalyptus calmodulensis*) και ενδημεί κυρίως σε τροπικές και υποτροπικές περιοχές⁽¹⁾. Οι άνθρωποι, αλλά και τα ζώα, μολύνονται με την εισπνοή σπορίων. Συνήθως δεν μεταδίδεται από άνθρωπο σε άνθρωπο. Δύο μόνο τέτοια περιστατικά έχουν αναφερθεί στην βιβλιογραφία.

Κατά κύριο λόγο διαγιγνώσκονται με λοίμωξη από κρυπτόκοκκο ανοσοκατεσταλμένοι ασθενείς, όπου υπάρχει δυσλειτουργία ή χαμηλός αριθμός T-λεμφοκυττάρων. Αυτό συμβαίνει κυρίως στη λοίμωξη από HIV, στην νόσο Hodgkin, στην σαρκοείδωση, στους ασθενείς που λαμβάνουν χρονίως θεραπεία με κορκοστεροειδή, στους μεταμοσχευθέντες, κλπ. Όμως ο *cryptococcus gatii* μπορεί να προκαλέσει λοίμωξη και σε ανοσοεπαρκείς ανθρώπους.⁽¹⁾ Έχει επίσης αναφερθεί ότι μια τρίτη ποικιλία, ο *cryptococcus laurentii*, έχει σπανίως παθογόνο δράση⁽²⁾.



Ο κρυπτόκοκκος εισέρχεται στον οργανισμό μέσω της αναπνευστικής οδού, με την εισπνοή των βασιδιοσποριδίων ή αφυδατωμένων κυττάρων του μύκητα. Εφόσον προσβληθεί το Κ.Ν.Σ. η συμπτωματολογία περιλαμβάνει κεφαλαλγία, πυρετό, αυχεναλγία, ναυτία, έμετο, φωτοφοβία, αποπροσανατολισμό, διαταραχές συμπεριφοράς, επιληπτικές κρίσεις. Είναι συχνή η εμφάνιση αυξημένης ενδοκράνιας πίεσης σε κρυπτοκοκκική μηνιγγίτιδα. Ο μηχανισμός έγκειται σε αδυναμία επαναρόφησης του εγκεφαλονωτιαίου υγρού μέσω των αραχνοειδών σωματίων, λόγω απόφραξης αυτών από την πολυσακχαριδική κάψουλα του κρυπτόκοκκου⁽⁵⁾. Αν η κατάσταση αυτή δεν αντιμετωπιστεί έγκαιρα, μπορεί να οδηγήσει σε μερικές ημέρες στον θάνατο. Πρέπει συνεπώς να μετράται η ενδοκράνια πίεση του ασθενούς, και να γίνεται παροχέτευση του Ε.Ν.Υ. εάν η πίεση αυτού είναι μεγαλύτερη από 25 cmH₂O.

Η θεραπεία της κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας σε ανοσοεπαρκείς ασθενείς συνίσταται σε ενδοφλέβια χορήγηση αμφοτερικίνης Β σε δοσολογία 0,7-1 mg/kg/day σε συνδυασμό με φλουκυτοσίνη σε δοσολογία 100mg/kg/day, για 6-10 εβδομάδες. Εναλλακτικά μπορεί να χορηγηθεί φλουκοναζόλη σε δοσολογία 800 mg/day, αντί για φλουκυτοσίνη. Το σχήμα αυτό χορηγούμενο για δύο εβδομάδες επιτυγχάνει 40% μείωση στη θνητότητα. Κατόπιν πρέπει να χορηγείται φλουκοναζόλη σε δοσολογία 400-800 mg/day για 10 εβδομάδες, η οποία ολοκληρώνεται με χορήγηση 200 mg/day φλουκοναζόλης ως θεραπεία συντήρησης για αποφυγή αναζωπύρωσης της λοίμωξης, για 6-12 μήνες. Σε περίπτωση παρουσίασης επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας υπάρχει η δυνατότητα χορήγησης λιπιδιακών σκευασμάτων αμφοτερικίνης Β. Η θνητότητα πάντως είναι υψηλή, έως και 30-40%, παρά την εφαρμογή του ενδεικνυόμενου θεραπευτικού σχήματος. Είναι επίσης δυνατόν να χρειασθεί η χειρουργική αφαίρεση μαζών κρυπτόκοκκου (κρυπτοκοκκώματα) από τον εγκέφαλο⁽⁶⁾ ⁽⁷⁾ ⁽⁸⁾

Όσον αφορά την επιδημιολογία, σύμφωνα με το Κέντρο για τον Έλεγχο και την Πρόληψη Ασθενειών των Η.Π.Α. (U.S. Center for Disease Control and Prevention), η επίπτωση της λοίμωξης από *cryptococcus neoformans*

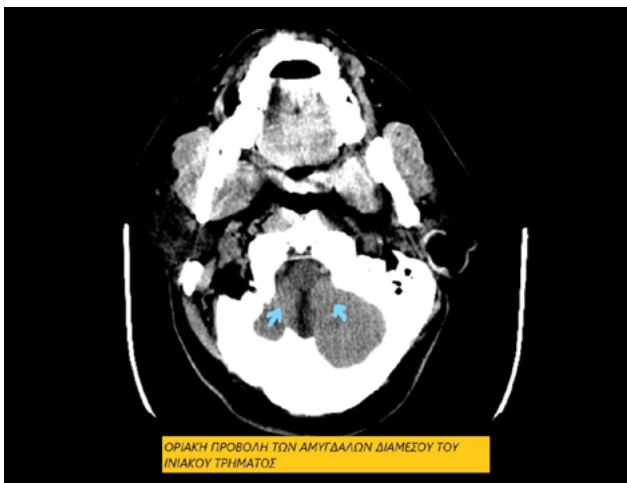
είναι περίπου 0,4-1,3 περιστατικά / 100000 υγιή άτομα του γενικού πληθυσμού / έτος, στις Η.Π.Α⁽³⁾. Μεταξύ των ασθενών που πάσχουν από HIV λοίμωξη είναι 2-7 περιστατικά / 1000 πάσχοντες από HIV λοίμωξη / έτος. Σημειώνεται ότι η κρυπτοκοκκική μηνιγγίτιδα υπολογίζεται σε περίπου 220000 περιστατικά στους πάσχοντες από HIV λοίμωξη ανά έτος παγκοσμίως, εκ των οποίων περίπου 180000 αποβιώνουν. Τα περισσότερα περιστατικά εντοπίζονται στην υπο-Σαχάρια Αφρική, όπου το AIDS ενδημεί⁽⁴⁾.

Παρουσίαση περιστατικού

Στις ανεπτυγμένες χώρες, μεταξύ των οποίων συγκαταλέγεται και η Ελλάδα δεν είναι συχνή η αντιμετώπιση περιστατικού κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας. Στο νοσοκομείο μας διακομίστηκε ένας ασθενής αλλοδαπός, από Ασιατική χώρα, ετών 44, με ελεύθερο ατομικό αναμνηστικό, λόγω αναφερόμενου από 20ημέρου αισθήματος κακουχίας, κεφαλαλγίας, φωτοφοβίας και διαλείποντος εμπυρέτου. Προ μερικών ημερών είχε εξεταστεί στο Τ.Ε.Π. άλλου νοσοκομείου με αρνητικό ορολογικό έλεγχο για ανίχνευση ιού γρίππης A+B, και υπέρηχο κοιλίας χωρίς παθολογικά ευρήματα. Είχε λάβει εμπειρική αντιβιοτική αγωγή, λεβοφλοξασίνη per os, χωρίς ουσιαστική βελτίωση. Διακομίστηκε από το νησί όπου κατοικούσε μόνιμα, μερικές ημέρες αργότερα στο νοσοκομείο μας για περαιτέρω διερεύνηση και αντιμετώπιση.

Κατά την εξέταση του στα Τ.Ε.Π. του νοσοκομείου μας ο ασθενής ήταν προσανατολισμένος σε χώρο και χρόνο, με G.C.S. 15/15, αφηλάφητους λεμφαδένες, υποτρίζοντες δεξιού κάτω πνευμονικού πεδίου, και χωρίς παθολογικά ευρήματα από την καρδιά και την κοιλία. Δεν παρουσίαζε αυχενική δυσκαμψία, και δεν είχε εστιακή νευρολογική σημειολογία. Ζωτικά σημεία: αρτηριακή πίεση 163/89 mmHg, σφύξεις 66bpm, SpO2 98%, απύρετος. Ελήφθη αιμοκαλλιέργεια, η οποία ήταν αρνητική.

Διενεργήθηκε αξονική τομογραφία εγκεφάλου, η



οποία ανέδειξε οριακή προβολή αμυγδαλών διαμέσου του ινιακού τρήματος, καθώς και αξονική τομογραφία θώρακος από την οποία δεν διαπιστώθηκαν αξιολογικά ευρήματα. Από τον εργαστηριακό έλεγχο κατά την εισαγωγή:

Η γενική ούρων ήταν χωρίς παρουσία πυοσφαιρίων,

Hct	40,4%	TKE	18 mm/hr	Alp	47 U/L
WBC	17460 K/uL	CRP	4 mg/L	CPK	184 U/L
Πολυμορφοπύρρηνα	87%	Urea	26 mg/dL	LDH	219 U/L
Λεμφοκύτταρα	7,5%	Creatinine	0,9 mg/dL	Φυλλικό	11 ng/ml
Μονοπύρρηνα	4,8%	Glucose	125 mg/dL	B12	789 pg/ml
PLT	283000 K/uL	SGOT	23 U/L	Φερριτίνη	297 ng/ml
DDimers	250 ng/ml	SGPT	62 U/L	TSH	0,251 μIU/ml
INR	1,35	γ-GT	63 U/L	Ca /δείκτες	Κ.φ.

και η καλλιέργεια ούρων ήταν στείρα. Από τα αέρια αίματος: pH 7,48, pCO₂ 34 mmHg, pO₂ 82 mmHg, lac 1,5 mmol/L, HCO₃⁻ 25,3 mmol/L. Ο έλεγχος για λοίμωξη από HBV, HCV και HIV ήταν επίσης αρνητικός. Στα πλαίσια της διερεύνησης του εμπυρέτου διενεργήθηκε οσφυονωτιαία παρακέντηση με τα εξής ευρήματα:

Ο ασθενής ετέθη σε αγωγή iv κεφτριαξόνη 2gr x 2, iv

Κύτταρα E.N.Y.	210/ μL
RBC	10/ μL
Giemsa: Πολυμορφοπύρρηνα	15%
Λεμφοκύτταρα	60%
Μονοπύρρηνα	20%
Ηωσινόφιλα	5%
Καλλιέργεια E.N.Y.	Στείρα
Gram χρώση	Αρνητική για μικροοργανισμούς
Επίπεδα γλυκόζης, λευκωμάτων, LDH	Ποσότητα ανεπαρκής

ακυκλοβίρη 750mg x 3 και per os δοξυκυκλίνη 100mg x 1.

Διενεργήθηκε βυθοσκόπηση, η οποία ανέδειξε οίδημα οπτικών θηλών άμφω. Προστέθηκε δεξαμεθαζόνη iv στην αγωγή του ασθενούς. Ο ασθενής ήταν απύρετος από την αρχή της νοσηλείας του, παρουσίασε όμως επι-

ληπτική κρίση, οπότε και προστέθηκε στην αγωγή του λεβετικεράμη iv, και αποφασίστηκε η διακομίδή του σε τριτοβάθμιο νοσοκομείο. Πράγματι ο ασθενής διακομίστηκε σε νοσοκομείο της Αθήνας, όπου διενεργήθηκε εκ νέου σφουονωτιαία παρακέντηση, οπότε και διαγνώστηκε λοίμωξη Κ.Ν.Σ. από κρυπτόκοκκο, συγκεκριμένα *cryptococcus neoformans*. Ο ασθενής ετέθη σε αγωγή iv αμφοτερικίνη Β και φλουκοναζόλη. Παρουσίασε status epilepticus, οπότε και διασωληνώθηκε. Μετά από αρκετών ημερών νοσηλεία, ο ασθενής κατέληξε. Από το ιστορικό του έγινε γνωστό ότι για ένα διάστημα διέμενε σε διαμέρισμα στο κέντρο της Αθήνας, περιοχή όπου είναι γνωστό ότι τα περβάζια των παραθύρων βρίθουν από περιττώματα περιστερών, οπότε υπάρχει μια πιθανή πηγή μόλυνσης του ασθενούς.

Συμπεράσματα

Η λοίμωξη από κάποια από τις παθογόνες ποικιλίες κρυπτόκοκκου είναι σπάνια σε ανοσοεπαρκείς ασθενείς. Ακόμη σπανιότερη είναι η λοίμωξη του Κ.Ν.Σ. με συνέπεια κρυπτοκοκκική μηνιγγίτιδα. Η θεραπεία απαιτεί συνδυασμό αντιμυκητιασικών φαρμάκων για μεγάλο χρονικό διάστημα που φθάνει έως και τους 12 μήνες, για αποφυγή αναζωπύρωσης της λοίμωξης. Στους ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, (κυρίως ασθενείς με HIV λοίμωξη απαιτείται ακόμη μεγαλύτερη διάρκεια θεραπείας. Πριν το 1950 η συστηματική λοίμωξη από κρυπτόκοκκο είχε 100% θνητότητα(7). Η ανακάλυψη πολυενικών αντιμυκητιασικών παραγόντων, ιδίως της αμφοτερικίνης Β έχει ως αποτέλεσμα η θεραπεία να μπορεί πλέον να επιτευχθεί σε ποσοστό 60-70% των ασθενών με κρυπτοκοκκική μηνιγγίτιδα. Παρ' όλα αυτά η θνητότητα παραμένει υψηλή, σε ποσοστό 30-40%, ακόμη και με την εφαρμογή του βέλτιστου θεραπευτικού σχήματος. Ο κλινικός ιατρός πρέπει να παραμένει σε εγρήγορση και να λαμβάνει υπ' όψιν την πιθανότητα κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας σε κάθε περίπτωση μη βακτηριακής μηνιγγίτιδας

Βιβλιογραφία

- 1) Chester R. Cooper Jr.: The Yeasts, 5th edition, 2011
- 2) Molina - Leyva Alejandro, Ruiz – Carrassosa Jose C., Leyva – Garcia Ana, Elahmed Husein: Cutaneous *Cryptococcus Laurentii* infection in an Immunocompetent child. International Journal of Infectious Diseases vol. 7, is. 12, Dec. 2013, p. 1232 – 1233.
- 3) MirzaS.A., PhelanM., RimlandD., Graviss E., Hamill R., Brandt M.E., et al : The changing Epidemiology of Cryptococcosis: an update from population – based active surveillance in two large metropolitan areas

- 1992 – 2000. *Clinical Infectious Diseases*, 2003, March 15;36(6) p. 789 – 794.
- 4) Rajasingham R., Smith R.M., Park B.J., Jarvis J.N., Govender N.R., Chiller T.M., et al: Global burden of HIV – associated cryptococcal meningitis: an updated analysis. *Lancet Infect. Dis.* 2017, May 5.
- 5) Sabiiti W., May R.C.: Mechanisms of infection by the human fungal pathogen *Cryptococcus Neoformans*. *Future Microbiol.* 2012 Nov; 7(11) p. 1297 – 1313.
- 6) Bratton E.W., El Hussein N., Chastain C.A., Lee M.S., Poole C., Sturmer T., et al : Comparison and temporal trends of three groups with cryptococcosis: HIV – infected, solid organ transplant, and HIV – negative. *Plos. One.* 2012 ; 7(8): e93582
- 7) Saag M., Graybill R.J., Larsen R.A., Pappas P.G., Perfect J.R., Powderly W.G., Sobel J.D., Dismukes W.E. : Practice Guidelines for the management of Cryptococcal Disease. *Clinical Infectious Diseases*, vol. 30, is.4, April 2000, p710 – 718.
- 8) Abassi M., Boulware J.R., Rhein J. : Cryptococcal Meningitis: Diagnosis and management Update. *Current Tropical Medicine Report* 2015, June 1; 2(2) p.90 – 99..

Φυματίωση, ο μέγας μίμος! Παρουσίαση σπάνιου περιστατικού δερματικής φυματίωσης

Μαρία Δημητρίου, Ειρήνη Λάμπρου, Μαργαρίτα Λυπεροπούλου, Βιργινία Παπαεμμανουήλ



Μαρία Δημητρίου

Μικροβιολογικό Εργαστήριο, Γενικού Αντικαρκινικού Νοσοκομείου «Μεταξά»

Υπεύθυνος αλληλογραφίας

Μ. Δημητρίου, Ιατρός Βιοπαθολόγος

Γρηγορίου Λαμπράκη 138 Πειραιάς, Τ.Κ. 18535

Τηλ. επικοινωνίας: +30 694 6421807

email: maria_thdemetriou@yahoo.gr

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Περιγράφεται περιστατικό σπάνιας δερματικής φυματίωσης, με άτυπη εντόπιση στο δέρμα. Η ασθενής (θήλυ, μεγάλης ηλικίας) προσήλθε στο νοσοκομείο με εντυπωσιακή βλάβη στην περιοχή του δεξιού μαστού. Η κλινική εικόνα οδήγησε σε υποψία καρκίνου του μαστού. Ωστόσο, οι ληφθείσες βιοψίες απέβησαν επανηλημμένως αρνητικές για κακοήθεια. Η διαγνωστική απάντηση τέθηκε κάποιες μέρες αργότερα από το μικροβιολογικό εργαστήριο με απομόνωση του βακίλλου σε καλλιέργεια και την μικροσκοπηση του δείγματος με οξεάντοχη χρωστική. Το αποτέλεσμα επιβεβαιώθηκε και από το κέντρο αναφοράς για φυματίωση. Η ασθενής έλαβε εξιτήριο από το αντικαρκινικό νοσοκομείο και μεταφέρθηκε σε νοσοκομείο αναφοράς για την αντιμετώπιση της φυματίωσης.

Λέξεις-κλειδιά: δερματική φυματίωση, έλκος, καρκίνος, χρόνια λοίμωξη, μυκοβακτηρίδιο, βιοψία, καλλιέργεια

Tuberculosis, the great imitator! Presentation of a rare case of cutaneous tuberculosis

Maria Demetriou, Erini Labrou, Margarita Lyberopoulou, Virginia Papaemmanuel

Laboratory of Microbiology, "Metaxa" Anticancer Hospital of Piraeus

SUMMARY

This is a rare case of cutaneous tuberculosis with atypical skin involvement. The patient (an elderly woman) arrived at the hospital with an impressive lesion at the area of the right breast. The clinical appearance misled the physicians to diagnose malignancy of the breast. However, the histologic examination did not reveal cancer. The diagnosis achieved by the microbiological department with the isolation of the bacilli in cultures

and with microscopy of the specimen with acid-fast staining. The result confirmed by the reporting center. The patient was transported from the anti-cancer hospital to a special hospital for treatment of tuberculosis.

Key words: cutaneous tuberculosis, ulcer, cancer, chronic infection, mycobacterium, biopsy, culture

Εισαγωγή

Η δερματική φυματίωση αποτελεί τη σπανιότερη εκδήλωση εξωπνευμονικής εντόπισης της νόσου¹. Η συχνότητά της κυμαίνεται από 1-2%. Η μεγαλύτερη πρόκληση τίθεται στη διαγνωστική προσπέλαση καθώς η δερματική φυματίωση έχει άτυπη κλινική εικόνα και μιμείται άλλες φλεγμονώδεις λοιμώδεις καταστάσεις αλλά και νεοπλασματικές εξεργασίες¹. Στο συγκεκριμένο περιστατικό η δερματική εντόπιση είναι ακόμη πιο άτυπη και ομοιάζει με καρκινική διήθηση. Η καλλιέργεια βιοπτικού υλικού συνεχίζει να αποτελεί την πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη τεχνική διάγνωσης, ωστόσο και νέες μέθοδοι έρχονται για να επιβεβαιώσουν τα αποτελέσματά της¹.

Παρουσίαση περιστατικού

Θήλυ ασθενής 79 ετών, πάσχουσα από άνοια, προσέρχεται από τους οικείους της σε αντικαρκινικό νοσοκομείο λόγω δύο εμφανών μαζών στο δεξιό μαστό, οι οποίες διηθούν το δέρμα, ενώ εμφανίζει και σύστοιχη λεμφαδενοπάθεια στη μασχαλιαία χώρα. Η ασθενής προτού προσέλθει στο νοσοκομείο, είχε παραπεμφθεί από ιδιώτη προκειμένου να υποβληθεί σε αξονική θώρακος. Στην αξονική απεικονίζονταν διογκωμένοι λεμφαδένες στη δεξιά μασχαλιαία χώρα σε συνολική έκταση 7 εκατοστών με κεντρική τήξη και ένας αποτιτανωμένος υποτροπιδικός λεμφαδένας βραχείας διαμέτρου της τάξης των 5 χιλιοστών. Επιπλέον απεικονίζονταν ήπιες βρογχεκτασίες στον δεξιό άνω λοβό, χωρίς υπεζωκοτική ή περικαρδιακή συλλογή. Δεν απεικονίζονταν διογκωμένοι λεμφαδένες στο μεσοθωράκιο και τις πνευμονικές πύλες. Η ασθενής εισάγεται στην κλινική μαστού με την υποψία προχωρημένης κακοήθειας και προγραμματίζεται διενέργεια βιοψίας μαστού (core biopsy). Το υλικό που αφαιρείται στέλνεται για παθολογοανατομική εξέταση η οποία αποβαίνει αρνητική για κακοήθεια. Παράλληλα βιοπτικό υλικό στέλνεται και στο μικροβιολογικό εργαστήριο όπου τοποθετείται σε ειδικό καλλιεργητικό μέσο, Löwenstein-Jensen (L-J), προς καλλιέργεια για μυκοβακτηρίδια αν και η αρχική χρώση Ziehl Neelsen (Z-N) δεν αναδεικνύει οξεάντοχο μικρόβιο. Η ασθενής προγραμματίζεται για δεύτερη αξονική θώρακα και ανοιχτή βιοψία όπου διενεργείται μερική μαστεκτομή. Το υλικό το οποίο αφορούσε τέσσερα κιτρινόφαια νηματοειδή ιστοτεμάχια στέλνεται στο παθολογοανατομικό εργαστήριο. Η μικροσκοπική εξέταση ανέδειξε πυκνές χρόνιες φλεγμονώδεις αθροίσεις με συμμετοχή

λεμφοκυττάρων, ιστιοκυττάρων και πολυμορφοπύρηνων γιγαντοκυττάρων με σχηματισμό κοκκιωμάτων επιθηλιοειδούς τύπου. Η ιστοχημική χρώση Ziehl Neelsen για ταυτοποίηση των κοκκιωμάτων απέβη αρνητική. Ωστόσο δεν ανευρίσκονται ούτε στοιχεία κακοήθους εξεργασίας μαζικού αδένου. Στο μικροβιολογικό εργαστήριο, σε έλεγχο των καλλιεργητικών υλικών που επωάζονταν για μυκοβακτηρίδια (L-J), μετά την πάροδο 2 εβδομάδων, αναπτύσσονται ύποπτες αποικίες. Οι αποικίες περιγράφονται ως άχρωμες, με τραχιά (ανθοκραμβοειδή) επιφάνεια, σαν ψίχουλα ψωμιού, συμβατές με μυκοβακτηρίδιο (Εικ.1). Ακολουθεί μικροσκοπικός έλεγχος κατόπιν εφαρμογής της οξεάντοχης χρώσης Ziehl Neelsen και παρατηρούνται άφθονα, έντονα κόκκινα βακτήρια σε πεδίο με μπλε απόχρωση, ελαφρώς κεκαμμένα (Εικ.2). Κατόπιν συνεννόησης με το μικροβιολογικό εργαστήριο του εθνικού κέντρου αναφοράς μυκοβακτηριδίων τα σωληνάκια L-J στέλνονται για περαιτέρω μοριακή ταυτοποίηση και έλεγχο ευαισθησίας. Από τη μοριακή ταυτοποίηση προκύπτει ότι πρόκειται για μυκοβακτηρίδιο και ότι το στέλεχος ανήκει στο γένος *Mycobacterium tuberculosis complex*. Από τον έλεγχο ευαισθησίας αναδεικνύεται στέλεχος ευαίσθητο στα αντιφυματικά φάρμακα ενώ δεν ανιχνεύονται μεταλλάξεις. Η ασθενής έλαβε εξιτήριο από το Αντικαρκινικό Νοσοκομείο και μεταφέρθηκε σε ειδικό νοσοκομείο για την αντιμετώπιση της φυματίωσης, ενώ η αρχική εστία παραμένει άγνωστη.

Συζήτηση

Πρόκειται για μία σπάνια περίπτωση δερματικής φυματίωσης η οποία αρχικώς κλινικά ομοιάζει με προχωρημένο δερματικό ελκωτικό καρκίνο μαστού μάλλον παραμελημένο.

Η φυματίωση είναι από τις παλαιότερες λοιμώδεις νόσους παγκοσμίως. Ανήκει σε μία ομάδα λοιμωδών νοσημάτων στα οποία έχει δοθεί ο τίτλος «Ο μεγάλος μίμος». Τα άλλα λοιμώδη νοσήματα είναι η σύφιλη, ο νόσος του Lyme, η Νοκαρδίαση κ.α. Καμία όμως λοίμωξη δεν είναι τόσο συχνή όσο η φυματίωση¹. Επιπλέον αποτελεί το κύριο αίτιο θανάτου σε περιπτώσεις συννοσηρότητας όπως σε ασθενείς με σύνδρομο επίκτητης ανοσοανεπάρκειας. Η δερματική εκδήλωση της νόσου είναι εξαιρετικά σπάνια αντιπροσωπεύοντας το 1-1,5% όλων των εξωπνευμονικών εκδηλώσεων¹. Η δερματική φυματίωση προκύπτει είτε από άμεσο ενοφθαλμισμό στο δέρμα, είτε αποτελεί αντίδραση στη παρουσία μυκοβακτηριδίου σε άλλο σημείο του

δέρματος, είτε είναι το αποτέλεσμα αιματογενούς διασποράς².

Οι κλινικές εκδηλώσεις της δερματικής φυματίωσης ποικίλουν. Όταν πρόκειται για άμεσο ενοφθαλμισμό, ο βακίλλος εισέρχεται μέσω του τραυματισμένου δέρματος. Έτσι στην πρωτοπαθή φυματίωση του δέρματος η λοίμωξη παρατηρείται συχνότερα στα εκτεθειμένα μέρη όπως το πρόσωπο ή τα άκρα³. Το έλκος αρχίζει σαν μία καφέ βλατίδα η οποία εξελκύνεται και τελικά καλύπτεται από μία εφελκίδα³. Στη μεταπρωτοπαθή φυματίωση που ονομάζεται κοινός λύκος, η προσβολή του δέρματος γίνεται μετά από αιματογενή ή λεμφογενή εξάπλωση. Συνήθως εντοπίζεται στο πρόσωπο ως ερυθρόφαιη ελαφρά επηρμένη και περιγεγραμμένη πλάκα που περιέχει μικρά οζίδια. Προχωρώντας η βλάβη μπορεί να γίνει λεπιδώδης, ατροφική με επιφανειακή εξέλκωση ή ουλοποίηση³. Θα μπορούσε επίσης να εντοπιστεί και στα άκρα³. Άλλη εκδήλωση δερματικής φυματίωσης είναι η μυρμηκιάδης φυματίωση. Πρόκειται για σπάνια ανώδυνη χωρίς λεμφαδενοπάθεια βλάβη εντοπιζόμενη στα άκρα, κυρίως στα χέρια. Η βλάβη είναι μονήρης, ερυθρόφαιη, υπερκερατωσική με μυρμηκιάδη επιφάνεια³. Μια άλλη περίπτωση δερματικής φυματίωσης είναι η επέκταση των βακίλλων από υποκείμενο λεμφαδένα ή οστό προς το υπερκείμενο δέρμα. Η κατάσταση ονομάζεται χοιράδωση. Οι πιο συχνές εντοπίσεις είναι η πλάγια επιφάνεια του λαιμού, η υπερκλειδιά και η μασχालαία χώρα. Εμφανίζεται ως διόγκωση που κλυδάζει, διαπυείται και τέλος εξελκύνεται³. Οι φυματίδες είναι οξείες ή χρόνιες δερματικές καταστάσεις που οφείλονται σε ανοσολογικές αντιδράσεις στη νόσο που εντοπίζεται σε κάποιο όργανο του σώματος³. Στο σκληρό ερύθημα ή νόσο του Bazin, οι βλάβες είναι σαν εκείνες του οζώδους ερυθήματος όμως σε αντίθεση με αυτό εξελκύνονται. Κύριο μέρος εντόπισης είναι η οπίσθια επιφάνεια της κνήμης. Η κατάσταση αποδίδεται σε κυκλοφορούντα ανοσοσυμπλέγματα⁴. Τέλος η βλατιδονεκρωτική φυματίδη είναι μια σπάνια κατάσταση που εμφανίζεται κυρίως σε νέους με ενεργό φυματίωση σε άλλη περιοχή του σώματος και πρόκειται για ανώδυνη, συμμετρική, ερυθρηματώδη, φλεγμονώδη βλάβη που εμφανίζεται στα άκρα⁵. Παρατηρείται ότι η εντόπιση της δερματικής φυματίωσης είναι κατά κύριο λόγο στα άκρα και στο πρόσωπο ενώ στο δικό μας περιστατικό η εντόπιση ήταν στο στήθος. Κοινός τόπος στις άνω περιπτώσεις είναι είτε ο προϋπάρχον δερματικός τραυματισμός, κάτι το οποίο δεν αναφέρθηκε στο ιστορικό της ασθενούς, είτε η ύπαρξη εστίας της νόσου, κάτι το οποίο επίσης δε βρέθηκε.

Λόγω του ποικίλου κλινικού φάσματος καθώς και της σπανιότητας της δερματικής εκδήλωσης ως μόνο κλινικό σημείο, απαιτείται υψηλός δείκτης υποψίας για την απόδοση των δερματικών βλαβών στη φυματίωση. Συνεπώς για να τεθεί η διάγνωση απαιτούνται βιοψίες για ιστοπαθολογική εξέταση καθώς και λήψη υλικού για καλλιέργεια και οξεάντοχη χρώση. Όταν είναι διαθέσιμη μοριακή ανίχνευση λαμβάνεται δείγμα και για

τεχνική PCR (Polymerase chain reaction) δηλαδή αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης⁶. Τα δείγματα πρέπει να λαμβάνονται υπό άσηπτες συνθήκες, να μεταφέρονται στα εργαστήρια όπου θα υπόκεινται σε επεξεργασία προκειμένου να χρωματιστούν με οξεάντοχη χρωστική Ziehl-Neelsen, ενώ παράλληλα επωάζονται σε ειδικά καλλιεργητικά μέσα όπως τα σωληνάρια Löwenstein-Jensen σε θερμοκρασίες 37ο C και 25ο C, και ελέγχονται κάθε εβδομάδα για την ανάπτυξη αποικιών⁷. Αν μετά την πάροδο 8 εβδομάδων δεν ανιχνευτεί ανάπτυξη τότε η καλλιέργεια θεωρείται ότι απέβη αρνητική⁷. Εάν παρατηρηθεί ανάπτυξη τότε βάφεται από το καλλιέργημα δείγμα με την οξεάντοχη χρωστική (Z-N)⁷. Η τεχνική ανίχνευσης με τη μοριακή μέθοδο της PCR, δίνει σαφώς γρηγορότερα αποτελέσματα ενώ εντοπίζει και μεταλλάξεις που σχετίζονται με την αντοχή του βακίλλου στα αντιφυματικά αντιβιοτικά⁷.

Συμπεράσματα

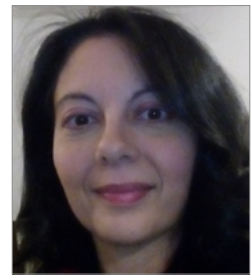
Στη φυματίωση έχει αποδοθεί, όχι άδικα, η ονομασία ο «μεγάλος μίμος». Όπως φάνηκε και στο συγκεκριμένο περιστατικό, η φυματίωση μπορεί να ομοιάζει με πολλές άλλες νόσους ειδικά όταν εντοπίζεται εξωπνευμονικά. Αποτελεί μείζων ζήτημα δημόσιας υγείας λόγω της εξαιρετικά μεγάλης μεταδοτικότητας. Ως εκ τούτου ο κλινικός ιατρός οφείλει να έχει πάντα κατά νου στη διαφορική του διάγνωση τη συγκεκριμένη λοίμωξη, κυρίως σε καταστάσεις που χρονίζουν, αφού όπως αποδεικνύεται περίτρανα, δεν πρόκειται για μία ξεχασμένη νόσο. Αρωγός στην ταυτοποίηση του παθογόνου της φυματίωσης αποτελεί πάντα το εργαστήριο το οποίο τόσο με την άμεση οξεάντοχη χρώση, όσο και με την καλλιέργεια και τη μοριακή αποτύπωση, θα θέσει τη διάγνωση.

Βιβλιογραφία

1. Jetley S, Jairajpuri Z, Pujani M, Khan S, Rana S. Tuberculosis "The Great Imitator": A usual disease with unusual presentations. *Indian J Tuberc.* 2017; 64(1): 54-59.
2. Van Zyl L, Du Plessis J, Viljoen J. Cutaneous tuberculosis overview and current treatment regimens. *Tuberculosis.* 2015; 95(6): 629-638.
3. Dias MFRG, Benardes Filho F, Quaresma MV, Nascimento LV, Nery JAC, Azulay DR. Update on cutaneous tuberculosis. *An Bras Dermatol.* 2014;89(6):925-38.
4. Sharon V, Goodarzi H, Chambers CJ, Fung MA, Armstrong AW. Erythema induratum of Bazin. *Dermatol Online J.* 2010; 16:1.
5. Jun R, Xiao-Kun L, Chao P, Xin-Sheng L, Xiao-Hui W, Xin Y, et al. Papulonecrotic Tuberculid with Positive Acid-fast Bacilli. *Indian J Dermatol.* 2013; 58:85.
6. Hill MK, Sanders CV. Cutaneous Tuberculosis. *Microbiol Spectr.* 2017; 5(1): TNM17-0010-2016.
7. Afsar I, Afsar FS. Evaluation of laboratory diagnosis for cutaneous tuberculosis. *Indian J Pathol Microbiol.* 2016; 59(3): 274-8.

Πλήρως εμφυτεύσιμος αισθητήρας συνεχούς καταγραφής γλυκόζης 90 ημερών

Αντιγόνη Φουντούκη^{1,2}, Δημήτριος Θεοφανίδης¹, Ελευθερία Ζτρίβα², Γεώργιος Τσούτσας², Γεωργία Καϊάφα², Ελένη Καρλάφτη², Τριαντάφυλλος Διδάγγελος², Απόστολος Χατζητόλιος³, Θωμάς Τέγος⁴, Χρήστος Σαββόπουλος²



Φουντούκη Αντιγόνη

¹ Τμήμα Νοσηλευτικής, Διεθνές Πανεπιστήμιο της Ελλάδος, Θεσσαλονίκη.

² Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική κλινική, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης.

³ Α΄ Καρδιολογική κλινική, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης.

⁴ Α΄ Νευρολογική κλινική, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης.

Υπεύθυνος αλληλογραφίας

Φουντούκη Αντιγόνη

Λέκτορας Εφαρμογών, Τμήμα Νοσηλευτικής, ΔΙΠΑΕ

Τηλ. επικοινωνίας: +30 699 7187958

email: antifountou@yahoo.gr

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η χρήση του μετρητή γλυκόζης (σακχαρόμετρο) βοήθησε σημαντικά στη θεραπεία του Σακχαρώδη Διαβήτη (ΣΔ), επιτυγχάνοντας τη δυνατότητα αυτοελέγχου και αυτορρύθμισης. Η ανάγκη σχολαστικότερης παρακολούθησης των ασθενών οδήγησε στην κατασκευή αισθητήρων επιφανειακής τοποθέτησης σύντομης διάρκειας, 7-14 ημερών, οι οποίοι αποδίδουν τιμές είτε σε πραγματικό χρόνο, είτε κατόπιν σάρωσης του αισθητήρα από τη συσκευή ανάγνωσης.

Ο αισθητήρας πλήρους εμφύτευσης Eversense της Senseonics, διάρκειας 90 ημερών, αποτελείται από έναν πλήρως εμφυτεύσιμο αισθητήρα, έναν πομπό και μία συσκευή ανάγνωσης, που είναι ουσιαστικά το κινητό τηλέφωνο του χρήστη. Ο αισθητήρας χρησιμοποιεί την τεχνική του φθορισμού για την αναγνώριση του επιπέδου της γλυκόζης. Ένα φθορίζον πολυμερές που είναι τοποθετημένο στην επιφάνεια του αισθητήρα υπολογίζει τα επίπεδα της γλυκόζης στο διάμεσο υγρό. Μία δίοδος εκπέμπουσα φως διεγείρει το πολυμερές, το οποίο στη συνέχεια ποσοτικοποιεί τη συγκέντρωση της γλυκόζης μέσω του παραγόμενου φωτός. Αυτό το φωτεινό σήμα μετατρέπεται σε μία τιμή γλυκόζης η οποία μεταδίδεται κάθε 5 λεπτά σε ένα κινητό τηλέφωνο με την προϋπόθεση ότι ο πομπός είναι τοποθετημένος επάνω στο σημείο εμφύτευσης. Με την τεχνική του φθορισμού, η τιμή της γλυκόζης δεν επηρεάζεται από φαρμακευτικά σκευάσματα όπως η παρακεταμόλη η οποία μεταβάλλει το αποτέλεσμα στους αισθητήρες επιφανειακής τοποθέτησης. Ο συγκεκριμένος αισθητήρας εμφανίζει ευαισθησία σε διαφορετικούς παράγοντες (μαννιτόλη, τετρακυκλίνη), οι οποίοι συνολικά είναι λιγότεροι από αυτούς που επηρεάζουν τους μέχρι τώρα χρησιμοποιούμενους αισθητήρες. Οι επιπλοκές είναι σπάνιες και περιλαμβάνουν τοπικές αντιδράσεις σύντομης διάρκειας. Σε κάθε περίπτωση η εξατομίκευση των αναγκών είναι απαραίτητη, προκειμένου να αποφασιστεί η επιλογή της κατάλληλης μεθόδου παρακολούθησης.

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με τον πλήρως εμφυτεύσιμο αισθητήρα συνεχούς καταγραφής γλυκόζης. Αναζητήθηκαν πληροφορίες κυρίως από βάσεις δεδομένων του διαδικτύου (Medline, Google Scholar).

Λέξεις-κλειδιά: ακχαρώδης διαβήτης, συνεχής καταγραφή γλυκόζης, εμφυτεύσιμος αισθητήρας, everSense, continuous glucose monitoring, CGM

Fully implanted 90 days continuous glucose monitoring sensor

Antigoni Fountouki^{1,2}, Dimitrios Theofanidis¹, Eleftheria Ztriva², George Tsoutsas², Georgia Kaiafa², Eleni Karlafti², Triantafyllos Didangelos², Apostolos Hatzitolios³, Thomas Tegos⁴, Christos Savopoulos²

¹. International Hellenic University, Department of Nursing.

². First Propedeutic Department of Internal Medicine, Aristotle University of Thessaloniki, AHEPA University Hospital of Thessaloniki. Greece

³. First Cardiology Department, Aristotle University of Thessaloniki, AHEPA University Hospital of Thessaloniki. Greece

⁴. First Neurology Department, Aristotle University of Thessaloniki, AHEPA University Hospital of Thessaloniki. Greece

SUMMARY

The use of the glucose meter contributed significantly to the treatment of Diabetes Mellitus, achieving the ability of self-control and self-regulation. The need for closer monitoring of diabetic patients led to the devise of short-term (7-14 days) surface placement sensors, which display values either in real time or after scanning the sensor via a reader.

Senseonics' 90-day Eversense full implanted device, consists of an implantable sensor, a transmitter and a reader, which is the user's mobile phone. The sensor uses the fluorescence technique to detect glucose levels. A fluorescent polymer placed on the surface of the sensor calculates glucose levels in the interstitial fluid. A light-emitting diode stimulates the polymer, which then quantifies the glucose concentration through the light produced. This light signal is converted to a glucose value which is transmitted every 5 minutes to a mobile phone provided that the transmitter is mounted on the implantation site. With the fluorescence technique, the glucose value is not affected by medications such as paracetamol which alter the effect on the surface mount sensors. Although this sensor is sensitive to certain substances such as mannitol and tetracyclines, yet it is generally less prone to being affected by drugs, when compared to other sensors. Complications are rare and involve short-term local reactions. In any case, patient's individual needs should be taken into account in order to decide on the choice of the appropriate monitoring method.

The purpose of this paper is the review the literature concerning the implantable continuous glucose monitoring sensors. For this purpose a search on Medline and Google Scholar was undertaken.

Key words: diabetes mellitus, continuous glucose monitoring, implantable sensor, everSense, continuous glucose monitoring, CGM

Εισαγωγή

Ο συνεχώς αυξανόμενος επιπολασμός του Σακχαρώδη Διαβήτη (ΣΔ) σε παγκόσμιο επίπεδο και οι επιπτώσεις αυτού¹, καθιστούν απαραίτητη την ανάπτυξη νέων τεχνολογιών που μπορούν να συμβάλλουν στη μείωση των επιπλοκών, αλλά κυρίως στη βελτίωση της ποιότητας ζωής. Μετά από μερικές δεκαετίες χρήσης του μετρητή γλυκόζης (το γνωστό «σακχαρόμετρο») ως μέσο ελέγχου των επιπέδων της γλυκόζης του αίματος από τους ίδιους τους διαβητικούς με τη λήψη τριχοειδικού αίματος, οι όροι της αυτοδιαχείρισης και του αυτοελέγχου είναι πλέον στενά συνυφασμένοι με τη θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών². Η αξιοποίηση του μετρητή γλυκόζης και η εξάντληση των δυνατοτήτων του, η περαιτέρω αναζήτηση μεθόδων σχολαστικότερης παρακολούθησης των ασθενών, αλλά και η συνεχής έρευνα σχετικά με το τεχνικό πάγκρεας, οδήγησε στην κατασκευή αισθητήρων συνεχούς καταγραφής της γλυκόζης, με επιφανειακή τοποθέτηση αλλά και πλήρους εμφύτευσης³.

Στην παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση γίνεται μία αναφορά στα μέχρι σήμερα χρησιμοποιούμενα συστήματα παρακολούθησης της γλυκόζης του αίματος με τη χρήση βιοαισθητήρων με έμφαση στον πλήρως εμφυτεύσιμο αισθητήρα ο οποίος αποτελεί ένα νεότερο τεχνολογικό επίτευγμα στην παρακολούθηση και θεραπεία του ΣΔ.

Τα συστήματα συνεχούς καταγραφής γλυκόζης (Continuous glucose monitoring systems -CGMS)

Ήδη από το 1999 έχουν χρησιμοποιηθεί οι πρώτοι αισθητήρες συνεχούς καταγραφής της γλυκόζης (Continuous Glucose Monitoring-CGM) στο διάμεσο υγρό με επιφανειακή τοποθέτηση⁴. Η παραμονή τους στον ασθενή διαρκεί 7-14 ημέρες και στη συνέχεια απαιτείται αλλαγή. Το επίπεδο της γλυκόζης ελέγχεται πολύ συχνά (ανά 1-5 λεπτά) και η τιμή εμφανίζεται είτε σε πραγματικό χρόνο (real time - rt), καλωδικά ή ασύρματα στη συσκευή καταγραφής, είτε μετά από σάρωση (τεχνολογία flash-intermittent scan) η οποία αποδίδει την τρέχουσα τιμή αλλά και το ιστορικό των τιμών μέχρι την προηγούμενη σάρωση σε μία μέγιστη χρονική διάρκεια 8 ωρών⁵.

Η χρήση αυτών των αισθητήρων τόσο σε ασθενείς με ΣΔ τύπου I αλλά και II, βελτίωσε τον γλυκαιμικό έλεγχο⁶, τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη⁷, τις υπογλυκαιμικές κρίσεις⁸ και την ποιότητα ζωής τους⁹. Επίσης έδωσε στους φροντιστές, κυρίως ανήλικων παιδιών, τη δυνατότητα της εξ' αποστάσεως παρακολούθησης καθώς υπάρχει η δυνατότητα τηλεμετάδοσης των δεδομένων πχ σε κινητό τηλέφωνο, με τη χρήση του διαδικτύου⁵.

Η λειτουργία τους βασίζεται στην ηλεκτροχημική οξείδωση της γλυκόζης¹⁰, η οποία όμως αποδείχθηκε ευάλωτη σε διάφορους ενδογενείς και εξωγενείς παράγοντες, με κυριότερο την παρακαταμόλη, οι οποίοι μπορούν να μεταβάλλουν την ευαισθησία του αισθητήρα με αποτέλεσμα την απόκλιση της τιμής από την αντίστοιχη του τριχοειδικού αίματος⁷.

Παρά το γεγονός ότι σε ορισμένες περιπτώσεις η χρήση του σακχαρόμετρου περιορίστηκε, εντούτοις δεν αντικαταστάθηκε πλήρως η χρήση του⁴. Τα μοντέλα πραγματικού χρόνου απαιτούν ανά 6ωρο βαθμονόμηση. Ακόμη και στις συσκευές που δεν απαιτείται βαθμονόμηση (τεχνολογίας flash) προτείνεται ο επανέλεγχος των υψηλών υπέρ ή υπογλυκαιμικών τιμών⁵. Επιπρόσθετα, η επίτευξη των προαναφερόμενων θετικών αποτελεσμάτων (γλυκαιμικός έλεγχος, γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη), απαιτούν τη χρήση του αισθητήρα τουλάχιστον για 6 ημέρες την εβδομάδα. Έχει παρατηρηθεί όμως πως η χρήση των συστημάτων συνεχούς καταγραφής περιορίζεται μετά την πάροδο του πρώτου έτους από την έναρξη της εφαρμογής¹¹.

Οι πλήρως εμφυτεύσιμοι αισθητήρες

Η τεχνολογία του φθορισμού

Η εξέλιξη στη συνεχή καταγραφή της γλυκόζης εστίαστηκε στην αξιοποίηση του φαινομένου του φθορισμού και στην κατασκευή ενός αισθητήρα πλήρους εμφυτεύσιμου, με μεγαλύτερη διάρκεια παραμονής στον ασθενή. Ο φθορισμός αντιπροσωπεύει μια ελπιδοφόρο εναλλακτική τεχνολογία στην ηλεκτροχημεία και τη φασματοσκοπία για την ακριβή ανάλυση της γλυκόζης και άλλων βιολογικών μορίων. Ο φθορισμός αναφέρεται στην εκπομπή του φωτός από μια ουσία αφότου αυτή απορροφήσει το φως. Αυτό το φαινόμενο εμφανίζεται όταν το εισερχόμενο φως «χτυπά» ένα μόριο ή μια δομή με τις ιδιότητες του φθορισμού και προάγει ένα ηλεκτρόνιο σε ένα πιο υψηλό ενεργειακό επίπεδο. Φθορισμοφόρο (Fluorophore) είναι ένα μόριο που απορροφά την ενέργεια ενός συγκεκριμένου μήκους κύματος και στη συνέχεια την αντανακλά σε ένα διαφορετικό μήκος κύματος¹².

Ένα διεγερμένο φθορισμοφόρο μπορεί να τεθεί σε αδράνεια όχι μόνο με την εκπομπή φωτός αλλά επίσης με τη μεταφορά ενέργειας μέσω θερμότητας, ή δόνησης, ή μεταφέροντας την ενέργεια σε κάποιο άλλο κοντινό φθορισμοφόρο. Κατόπιν της απορρόφησης ενός φωτονίου, ο φθορίζων δότης μεταφέρει την ενέργεια δυναμικού σε ένα δέκτη ο οποίος μετά θα εκπέμψει ένα πρωτόνιο χαμηλότερης έντασης και η διαδικασία αυτή είναι

γνωστή ως FRET (Forster Resonance Energy Transfer)¹².

Η FRET είναι η μεταφορά ενεργείας φθορισμού μέσω συντονισμού. Στην FRET το μόριο -δότης (donor) συνδέεται στο στόχο-δέκτη (acceptor). Αφού απορροφήσει ενέργεια μέσω ακτινοβολίας συντονίζεται με τον δέκτη ο οποίος απορροφά ενέργεια και εκπέμπει ακτινοβολία. Η FRET εξαρτάται από την απόσταση δότη-δέκτη και συμβαίνει όταν η απόσταση αυτή είναι μικρότερη από μια κρίσιμη απόσταση που είναι γνωστή ως ακτίνα Förster¹³.

Ένας φθορίζων μοριακός αισθητήρας γλυκόζης μπορεί να κατασκευαστεί ώστε να περιέχει έναν δέκτη για γλυκόζη, έναν φθορισμοφόρο δότη κι έναν υποδοχέα φθορίζουσας ενέργειας ή ηλεκτρονίων. Όταν επέρχεται προσκόλληση της γλυκόζης στον αισθητήρα, τότε ο μοριακός αυτός αισθητήρας, διέρχεται μιας δομικής αλλαγής η οποία απομακρύνει το φθορισμοφόρο δότη και τον φθορισμοφόρο δέκτη αρκετά μακριά, ή αλλιώς μειώνοντας τη μεταφορά ηλεκτρονίων προς το δότη. Η προσκόλληση γλυκόζης σε αυτόν τον τύπο υποδοχέα-μορίου μπορεί να μειώσει τη FRET, διακόπτοντας τις χηλικές ενώσεις μεταξύ του φθορισμοφόρου δότη και του δέκτη οδηγώντας σε μειωμένη μετακίνηση ηλεκτρονίων και επομένως σε αυξημένο φθορισμό¹².

Αντίστροφα σε έλλειψη γλυκόζης ο φθορισμοφόρος δότης και ο υποδοχέας αναπτύσσονται στερεοχημική και ηλεκτρονική αλληλεπίδραση με αποτέλεσμα την αυξημένη μεταφορά ηλεκτρονίων προς το φθορισμοφόρο δότη και κατά συνέπεια μειωμένο φθορισμό εξαιτίας του αυξημένου ποσού της FRET μεταξύ των δύο αυτών ομάδων¹².

Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα

Οι μέθοδοι υπολογισμού της γλυκόζης που βασίζονται στο φθορισμό, παρέχουν σημαντικά πλεονεκτήματα σε σχέση με τις υπόλοιπες εμπορικές διαθέσιμες τεχνολογίες μεταξύ των οποίων:

- Μεγαλύτερη ευαισθησία στον υπολογισμό της γλυκόζης σε περίπτωση χαμηλών επιπέδων.
- Η δυνατότητα κατασκευής αισθητήρα που λειτουργεί με ακρίβεια στο υπογλυκαιμικό εύρος χρησιμοποιώντας συνδεδεμένες πρωτεΐνες, με αποσύνδεση των στοιχείων σε αυτό το εύρος.
- Λιγότερη ανάγκη για βαθμονόμηση ως απάντηση σε τοπικές ιστικές αντιδράσεις γύρω από τον αισθητήρα
- Η έλλειψη ανάγκης για εμφύτευση αναμεταδότη ή πηγή ενέργειας για ασύρματη επικοινωνία των δεδομένων γλυκόζης.

Ως μειονεκτήματα μπορούν να αναφερθούν : Η τοπική ιστική καταστροφή ως απάντηση σε ξενιστή, η πιθανή το-

πική τοξικότητα από τις εμφυτευμένες οργανικές χρωστικές του αισθητήρα και η ευαισθησία στο τοπικό pH και στην παρουσία οξυγόνου¹².

Το σύστημα συνεχούς καταγραφής Eversense της εταιρείας Senseonics

Περιγραφή της συσκευής

Η συσκευή συνεχούς καταγραφής Eversense αποτελείται από έναν πλήρως εμφυτεύσιμο κυλινδρικό αισθητήρα, έναν πομπό και ένα λογισμικό (εικ.1), ώστε τα δεδομένα της καταγραφής να μεταφέρονται μέσω διαδικτύου σε μία κινητή συσκευή για να είναι δυνατή η ανάγνωσή τους¹⁴. Ο αισθητήρας χρησιμοποιεί ένα αβιοτικό φθορίζον πολυμερές που είναι τοποθετημένο στην επιφάνεια του αισθητήρα ώστε να υπολογίζει τα επίπεδα της γλυκόζης στο διάμεσο υγρό χρησιμοποιώντας την τεχνική του φθορισμού. Μία δίοδος εκπέμπουσα φως βρίσκεται στο εσωτερικό του αισθητήρα και διεγείρει το πολυμερές, το οποίο στη συνέχεια ποσοτικοποιεί την μεταβολή στην συγκέντρωση της γλυκόζης μέσω των μεταβολών του παραγόμενου φωτός⁴. Αυτό το φωτεινό σήμα μετατρέπεται σε μία τιμή γλυκόζης η οποία μεταδίδεται κάθε 5 λεπτά σε ένα κινητό τηλέφωνο¹⁴.

Εικ.1. Τα επιμέρους τμήματα του αισθητήρα Eversense της Senseonics²²



Ο αισθητήρας Eversense XL CGM υπολογίζει την τιμή της γλυκόζης στο διάμεσο υγρό και η χρήση του προβλέπεται μόνο για ενήλικες (άνω των 18 ετών). Παρέχοντας καταγραφή πραγματικού χρόνου, μπορεί να λειτουργήσει βοηθητικά στη θεραπεία του διαβήτη. Η συσκευή ανάγνωσης είναι ουσιαστικά το κινητό τηλέφωνο του χρήστη το οποίο λαμβάνει τις τιμές από τον μικρό πομπό που τοποθετείται επάνω στο δέρμα ακριβώς στο σημείο εμφύτευσης του αισθητήρα. Διαθέτει συναγερμούς υπέρ ή υπογλυκαιμίας καθώς και προειδοποιητικά σήματα της ανόδου ή της καθόδου της τιμής της γλυκόζης ώστε να προλαμβάνεται μία επερχόμενη κρίση υψηλής ή χαμηλής τιμής σακχάρου. Η εισαγωγή του αντενδείκνυται σε

ασθενείς στους οποίους είναι απαγορευμένη η χορήγηση δεξαμεθαζόνης καθώς ο αισθητήρας διαθέτει ένα δακτυλίδι σιλικόνης που περιέχει μία μικρή ποσότητα αυτής, ως αντιφλεγμονώδη παράγοντα, για την πρόληψη τοπικών αντιδράσεων. Ανάλογη είναι η προειδοποίηση και για τους ασθενείς που έχουν αλλεργία στη σιλικόνη¹⁴.

Σχετικά με την διενέργεια των ενέσεων ινσουλίνης ή την τοποθέτηση αντλίας ινσουλίνης, το σημείο στο οποίο εισάγεται η ινσουλίνη θα πρέπει να απέχει τουλάχιστον 10,16 εκατοστά από το σημείο εμφύτευσης του αισθητήρα. Επίσης η ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία μπορεί να προκαλέσει απορρύθμιση, ενώ η διενέργεια μαγνητικής εξέτασης θα πρέπει να αποφεύγεται. Η μάλαξη στο σημείο εμφύτευσης μπορεί να προκαλέσει ερεθισμό των ιστών. Το εύρος μέτρησης κυμαίνεται από 40-400 mg/dl¹⁴.

Παρά την εξελιγμένη τεχνολογία του εμφυτεύσιμου αισθητήρα, η χρήση του μετρητή γλυκόζης δεν μπορεί ακόμη να αντικατασταθεί πλήρως, καθώς απαιτείται καθημερινά βαθμονόμηση 2 φορές το 24ωρο. Μετά το πρώτο 24ωρο (που θεωρείται περίοδος «προθέρμανσης» του αισθητήρα), πραγματοποιούνται 4 μετρήσεις για τις επόμενες 24ώρες και στη συνέχεια απαιτούνται 2 μετρήσεις σε απόσταση 10-14 ώρες και σε χρονικά σημεία που δεν αναμένεται σημαντική αυξομείωση της γλυκόζης (χορήγηση ινσουλίνης, διατροφή)¹⁴.

Αξιολόγηση του συστήματος καταγραφής

Η μελέτη Precise II είχε ως σκοπό την αξιολόγηση της ακρίβειας του συστήματος. Έλαβε χώρα τον Ιανουάριο του 2016 και είχε διάρκεια 90 ημέρες. Ήταν μία μη-τυχαιοποιημένη προοπτική τυφλή μελέτη στην οποία συμμετείχαν 90 ασθενείς με διάγνωση ΣΔ τύπου I και II για τουλάχιστον 1 χρόνο. Οι ασθενείς προέρχονταν από 8 διαφορετικές περιοχές των ΗΠΑ και υπήρχε λεπτομερής περιγραφή των κριτηρίων αποκλεισμού στα οποία μεταξύ των άλλων συμπεριλαμβάνονταν τα καρδιακά νοσήματα, το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, η εγκυμοσύνη, αλλά και κάθε ασθένεια που θα επέβαλλε τη διενέργεια μαγνητική τομογραφίας κατά το διάστημα της έρευνας.

Η παρέμβαση περιελάμβανε 7 κλινικές επισκέψεις. Μία αρχική για τη γενικότερη αξιολόγηση των συμμετεχόντων (δημογραφικά στοιχεία, φυσική εξέταση, εργαστηριακός έλεγχος), 1 επίσκεψη για την εισαγωγή του αισθητήρα, 4 επισκέψεις για τον έλεγχο της ακρίβειας του αισθητήρα και μία τελευταία για την παρακολούθηση των συμμετεχόντων μετά από την αφαίρεσή του. Από τους συμμετέχοντες οι 75 έφεραν έναν αισθητήρα στο βραχίονα, ενώ 15 έφεραν 2, έναν σε κάθε βραχίονα, για τον έλεγχο της επίδρασης της άσκησης πίεσης επί αυτού

κατά τον ύπνο. Μετά από ένα 24ωρο άρχισαν να βαθμονομούν δύο φορές το 24ωρο. Κατά τη διάρκεια των επισκέψεων ελέγχου της ακρίβειας οι τιμές της καταγραφής συγκρίνονταν με αυτές που λάμβαναν με ένα κοινό σακχαρόμετρο. Σε όλες τις επισκέψεις ελέγχου, η παρακολούθηση και σύγκριση των τιμών πραγματοποιούνταν μέσα στο χρονικό διάστημα από τις 7 το πρωί έως τις 9 το βράδυ, για 4,5 ώρες για κάθε ασθενή κατά την πρώτη επίσκεψη και για 12,5 ώρες για κάθε ασθενή για τις υπόλοιπες τρεις επισκέψεις. Τα δείγματα λαμβάνονταν κάθε 5-15 λεπτά ανάλογα με την τιμή της γλυκόζης του κάθε ασθενή. Επίσης στην 2η,3η και 4η επίσκεψη οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε ελεγχόμενη πρόκληση υπέρ και υπογλυκαιμίας. Παράλληλα έγινε έλεγχος της ακρίβειας μετά από την εκτέλεση άσκησης στο χέρι που έφερε τον αισθητήρα, αλλά και της πιθανής επίδρασης 30λεπτης πίεσης στους ασθενείς που έφεραν δύο αισθητήρες¹⁵.

Στην παρούσα έρευνα, η μη στατιστικά σημαντική απόκλιση μεταξύ των τιμών της συνεχούς καταγραφής και του τριχοειδικού ελέγχου υπέδειξε την ακρίβεια και ασφάλεια της συσκευής. Επίσης δεν υπήρχε απόκλιση στις τιμές οφειλόμενη στην άσκηση ή στην πίεση επί του αισθητήρα¹⁵.

Αλληλεπίδραση με ενδογενείς και εξωγενείς παράγοντες

Ένα μειονέκτημα των μέχρι σήμερα αισθητήρων συνεχούς καταγραφής είναι η πιθανή επίδραση ορισμένων ενδογενών και εξωγενών παραγόντων, στην ακρίβειά τους. Το ασκορβικό οξύ, η ακεταμινοφαίνη, η ηπαρίνη, η μαλτόζη, η ξυλόζη και η μαννιτόλη, μπορούν να επηρεάσουν την ακρίβεια του αισθητήρα παρεμβαίνοντας στην ηλεκτροχημική και ενζυματική διαδικασία ποσοτικοποίησης της γλυκόζης. Συστήνεται ιδιαίτερα η αποφυγή της παρακεταμόλης από τους χρήστες των CGM, ενώ σε περίπτωση λήψης, καλό είναι να μη λαμβάνονται υπόψη οι τιμές της καταγραφής για 8 ώρες. Είναι όμως γεγονός ότι η βιταμίνη C αλλά και η παρακεταμόλη βρίσκονται συχνά σε μη συνταγογραφούμενα φάρμακα ή σε συνδυασμό με άλλες φαρμακευτικές ουσίες (πχ για τα συμπτώματα του κοινού κρυολογήματος) με αποτέλεσμα να μη το γνωρίζει και ο ίδιος ο ασθενής⁷.

Η διαφορετική τεχνολογία υπολογισμού της γλυκόζης του πλήρως εμφυτεύσιμου αισθητήρα (η οποία βασίζεται στο φθορισμό), φαίνεται ότι δεν επηρεάζεται από τους παράγοντες που μπορούν να μεταβάλλουν την ευαισθησία του επιφανειακού αισθητήρα. Οι Lorenz και συν. (2018), πραγματοποίησαν μία in vitro μελέτη κατά την οποία εξέτασαν την επίδραση 41 ενδογενών και εξωγενών παραγόντων στην ευαισθησία του εμφυτεύσιμου

αισθητήρα. Η έρευνά τους υποστήριξε ότι 8 παράγοντες μπορούν να θεωρηθούν ως πιθανοί να επηρεάσουν τη λειτουργία του φθορισμού (Lactate, L-Dopa, Piroxicam, Pralidoxime, Salicylic acid, Tetracycline, Ribose, Mannitol). Από τους προαναφερόμενους όμως παράγοντες μόνο η τετρακυκλίνη και η μαννιτόλη, αλληλεπίδρασαν με τον αισθητήρα, αν και δεν υπάρχει ανάλογη βιβλιογραφική αναφορά σε ασθενείς που φέρουν τον αισθητήρα και υποβάλλονται σε θεραπεία με τα συγκκριμένα φάρμακα⁷.

Αξίζει να σημειωθεί ότι η παρακεταμόλη και το ασκορβικό οξύ, δεν φάνηκε να επηρεάζουν τον αισθητήρα *eversense*, σε αντίθεση με επιβεβαιωμένες μελέτες (Basu et al¹⁶) όπου διαπιστώθηκε πως σε ορισμένα δι-αδεδομένα και πολύ αξιόπιστα συστήματα καταγραφής, ακόμη και μία δόση 1 gr παρακεταμόλης σε ασθενείς με γλυκόζη πλάσματος 90mg/dl, η τιμές στον καταγραφέα κυμαίνονταν από 85-400 mg/dl. Μεταξύ των ουσιών που δεν παρουσίασαν αλληλεπίδραση με τον εμφυτεύσιμο αισθητήρα στην έρευνα των Lorenz και συν., συμπεριλαμβάνονται επίσης η αμοξικιλίνη, η καφεΐνη, η ντοπαμίνη, η εφεδρίνη, η ηπαρίνη, η ιμπουπροφαίνη, η μετφορμίνη, η φρουκτόζη, η μαλτόζη, η σορβιτόλη, κ.α⁷. Σχετικά με τη χρήση της ασπιρίνης όμως, οι κατασκευαστές του αισθητήρα, επισημαίνουν ότι σε συστηματική θεραπευτική χορήγηση σε δόσεις μεγαλύτερες των 2000 mg, όπως συνηθίζεται στη θεραπεία ρευματικών νοσημάτων, μπορούν να προκύψουν ψευδώς χαμηλότερες τιμές ανάγνωσης¹⁴.

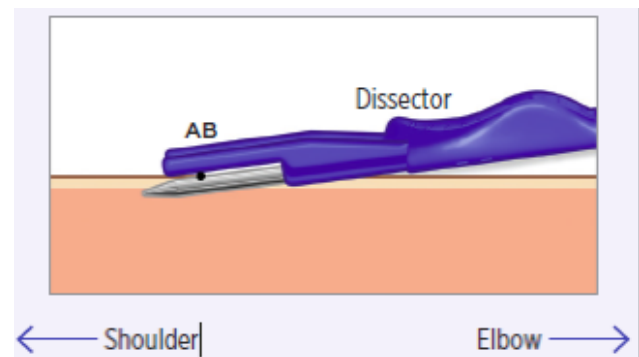
Τοποθέτηση και πιθανές επιπλοκές

Η αντίδραση στον ξενιστή μετά από την εμφύτευση ενός βιοαισθητήρα μπορεί να περιλαμβάνει τραυματισμό των ιστών, οξεία ή χρόνια φλεγμονή. Η οξεία φλεγμονή είναι μία αρχική, μη ειδική αντίδραση στον τραυματισμό των ιστών. Πολλοί παράγοντες μπορούν να προκαλέσουν την εμφάνιση οξείας φλεγμονής όπως ο θερμικός ή ο χημικός ερεθισμός, μικρόβια και ιοί αλλά και η ίδια η ύπαρξη ενός ξένου σώματος. Στην περίπτωση των εμφυτεύσιμων βιοαισθητήρων η οξεία φλεγμονή εμφανίζεται αμέσως μετά την τοποθέτηση και συνήθως διαρκεί 3-5 ημέρες. Η βελόνα εισαγωγής και η ύπαρξη του ξένου σώματος προκαλούν τραυματισμό που διεγείρει τη φλεγμονώδη διαδικασία. Φαίνεται πως η αντίδραση αυτή εξαρτάται από το μέγεθος του τραύματος που προκαλεί η βελόνα εισαγωγής. Η αύξηση της διαμέτρου της βελόνας εισαγωγής κατά 1 mm, μπορεί να τετραπλασιάσει την παρουσία των φλεγμονωδών κυττάρων. Στην περίπτωση των βιοαισθητήρων γλυκόζης το οίδημα που μπορεί να εμφανιστεί ως συνέπεια της αντίδρασης αυτής μπορεί να μεταβάλει την αξιοπιστία των ενδείξεων¹⁷.

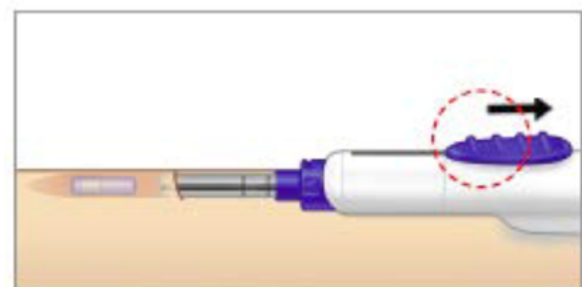
Στην έρευνα *precise II* οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατηρήθηκαν σε ορισμένους ασθενείς περιελάμβαναν τα εξής: Εκχύμωση ή ερύθημα 3 ημέρες μετά την αφαίρεση του αισθητήρα, μέτρια τοπική ευαισθησία στις δύο μέρες μετά την εισαγωγή, μέτριος πόνος την ημέρα της αφαίρεσης, μέτρια δυσχέρεια 18 ημέρες μετά την αφαίρεση, μυοσκελετικός πόνος 45 ημέρες μετά την εισαγωγή σε άρση βάρους, ήπιο αίσθημα καύσου και μωδιάσματος 9 ημέρες μετά την εισαγωγή και μία απώλεια συνείδησης κατά την εισαγωγή του αισθητήρα. Μόνο ένα περιστατικό χαρακτηρίστηκε ως σοβαρό κατά το οποίο η αφαίρεση ήταν αδύνατη με τη συνήθη τεχνική, γι' αυτό το λόγο και έγινε χειρουργική αφαίρεση με γενική νάρκωση¹⁵.

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του FDA, όπως αναφέρονται στην έκθεσή του για τον αισθητήρα *Eversense*, η τοποθέτησή του γίνεται από ιατρό¹⁸ (ή άλλον εκπαιδευμένο υγειονομικό¹⁹), με μία σύντομη χειρουργική διαδικασία. Ο αισθητήρας έχει μέγεθος 3,5 mm διάμετρο και 18,3 mm μήκος. Αρχικά, μετά από τοπική αναισθησία, πραγματοποιείται μία μικρή τομή (3-5mm) και στη συνέχεια δημιουργείται η θήκη με τη χρήση ειδικού τέμνοντος οδηγού (*blunt dissector* - εικ.2). Εν συνεχεία εισάγεται ο αισθητήρας με χρήση οδηγού εισαγωγής (*insertion tool* - εικ.3), η απασφάλιση από τον οποίο, τον τοποθετεί στο ακριβές σημείο εμφύτευσης¹⁹.

Εικ.2 Η δημιουργία της υποδόριας θήκης²²



Εικ.3 Η εισαγωγή του αισθητήρα²²



Σε ορισμένες χώρες, εισαγωγή του αισθητήρα γίνεται και από νοσηλευτές (nurse practitioners), αφού παρακολουθήσουν το ειδικό εκπαιδευτικό πρόγραμμα¹⁹. Ο νοσηλευτής έχει την ευθύνη για τη λήψη του ιστορικού και την ύπαρξη αντενδείξεων. Αρχικά ο νοσηλευτής παρακολουθεί τον ασθενή για τυχόν επιπλοκές στο σημείο εισαγωγής και εκπαιδεύει τον χρήστη για τη λειτουργία του συστήματος.

Ιδιαίτερης σημασίας είναι η σωστή βαθμονόμηση η οποία εκτός από τον σωστό χειρισμό της συσκευής, επιβάλλει την άριστη τεχνική λήψης τριχοειδικού αίματος για τον έλεγχο με το σακχαρόμετρο. Ο νοσηλευτής εκπαιδεύει τον διαβητικό ασθενή στη σωστή λήψη τριχοειδικού αίματος και τον ενημερώνει για τους παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν το αποτέλεσμα της μέτρησης στο σακχαρόμετρο, όπως η παραμονή υγρασίας στο δάκτυλο κατά τη διενέργεια του τρυπήματος¹⁴.

Η εφαρμογή εκπαιδευτικών προγραμμάτων από τους νοσηλευτές και η ύπαρξη νοσηλευτικής υποστήριξης αυξάνει την ικανοποίηση των ασθενών, την αυτοπεποίθησή τους και την ικανότητά τους στην αυτοδιαχείριση της ασθένειάς τους, όπως φαίνεται από την σχετική βιβλιογραφία σε θέματα που αφορούν το διαβήτη γενικότερα^{20,21}.

Συμπεράσματα

Ο φθορισμός αποτελεί μία νέα και πολλά υποσχόμενη μέθοδος στη βελτίωση της διαγνωστικής λειτουργίας των βιοαισθητήρων με χαρακτηριστικό παράδειγμα τον αισθητήρα γλυκόζης πλήρους εμφύτευσης ο οποίος κυκλοφόρησε στην Ευρώπη το 2016. Η θεραπευτική προσέγγιση του διαβήτη, έχει παρουσιάσει μεγάλη τεχνολογική ανάπτυξη με σκοπό τη βελτίωση της ποιότητας ζωής και την πρόληψη των επιπλοκών. Το περιεχόμενο όμως της θεραπευτικής προσέγγισης του κάθε ασθενούς θα πρέπει να είναι πλήρως εξατομικευμένο, προσαρμοσμένο στις ανάγκες του αλλά και στην προσωπικότητά του. Η χρήση σχολαστικών μεθόδων παρακολούθησης δεν αποτελεί πλεονέκτημα για όλους τους ασθενείς. Οι συναγερμοί και οι προειδοποιήσεις έχει αναφερθεί πως αυξάνουν το άγχος και δεν είναι επιθυμητοί από όλους. Επίσης οι νέοι ασθενείς πολλές φορές εμφανίζουν αντίδραση στη ρύθμισή τους και στην χρήση ενός συστήματος συνεχούς καταγραφής. Από την άλλη, οι γονείς νιώθουν μεγαλύτερη ασφάλεια όταν έχουν τη δυνατότητα να παρακολουθούν τα ανήλικα παιδιά τους από μακριά. Είναι εξαιρετικής σημασίας η ορθή αναγνώριση των αναγκών του κάθε ασθενή και η ωφέλειά από τη χρήση ενός συστήματος συνεχούς καταγραφής και κυρίως ενός εμφυτεύσιμου αισθητήρα, έτσι ώστε να ανταποκρίνεται σε

πραγματικές ανάγκες και να βελτιώνει τη ψυχολογία και την ποιότητα ζωής του.

Αξίζει να σημειωθεί ότι παρά τη μεγάλη τεχνολογική πρόοδο, η χρήση του σακχαρόμετρου εξακολουθεί να είναι απαραίτητη, για τη βαθμονόμηση, με αποτέλεσμα να υπάρχει ακόμη η ανάγκη για καθημερινά σκαριφήματα στο δάκτυλο και για το Eversense CGM αλλά και για τα περισσότερα μοντέλα αισθητήρων επιφάνειας.

Επίσης, είναι απαραίτητη η περαιτέρω έρευνα σχετικά με την εφαρμογή του εμφυτεύσιμου αισθητήρα στην παιδιατρική, στην εγκυμοσύνη αλλά και σε νοσηλευόμενους ασθενείς, τομείς στους οποίους δεν έχει αξιολογηθεί ακόμη η χρήση του.

Το μεγάλο κόστος, αποτελεί επίσης εμπόδιο στη χρήση των συστημάτων συνεχούς καταγραφής. Στην Ελλάδα ο αισθητήρας Eversense δεν κυκλοφορεί ακόμη. Επίσης, οι μη εμφυτεύσιμοι αισθητήρες έχουν σημαντικό κόστος, δεν καλύπτονται πάντα από το ασφαλιστικό ταμείο και απαιτούν παραγγελία που κατά διαστήματα υποβάλλεται σε περιορισμό λόγω μειωμένης εισαγωγής των αναλώσιμων αυτών συσκευών.

Η βελτίωση του βιοτικού επιπέδου και η ευμάρεια της εποχής, έχει σχετιστεί με τον αυξημένο επιπολασμό του σακχαρώδη διαβήτη. Ταυτόχρονα η αλματώδης τεχνολογική ανάπτυξη υποστηρίζει σημαντικά τη θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών με απώτερο στόχο το τεχνητό πάγκρεας.

Βιβλιογραφία

1. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2019 Nov;157:107843. DOI: 10.1016/j.diabres.2019.107843.
2. Schnell O, Hanefeld M, Monnier L. Self-monitoring of blood glucose: a prerequisite for diabetes management in outcome trials. *J Diabetes Sci Technol*. 2014;8(3):609-614. doi:10.1177/1932296814528134
3. Alcántara-Aragón V. Improving patient self-care using diabetes technologies. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2019;10:2042018818824215. Published 2019 Jan 28. doi:10.1177/2042018818824215
4. Κίτσιος Κ, Κώτσα Κ. Ο ρόλος της σε πραγματικό χρόνο καταγραφής της γλυκόζης στη ρύθμιση του σακχαρώδους διαβήτη. *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά* 2013; 26 (2): 97-104.
5. Adolffsson P, Parkin CG, Thomas A, Krinkel LG. Selecting the Appropriate Continuous Glucose Monitor-

- ing System - a Practical Approach. *Eur Endocrinol.* 2018; 14(1):24–29. doi:10.17925/EE.2018.14.1.24/
6. Lind M, Polonsky W, Hirsch IB. et al. Continuous glucose monitoring vs conventional therapy for glycemic control in adults with type 1 diabetes treated with multiple daily insulin injections: the GOLD randomized clinical trial. *JAMA.* 2017;317(4) :379–87.
 7. Lorenz C, Sandoval W, Mortellaro M. Interference Assessment of Various Endogenous and Exogenous Substances on the Performance of the Eversense Long-Term Implantable Continuous Glucose Monitoring System. *Diabetes Technol Ther.* 2018;20(5):344–352. doi:10.1089/dia.2018.0028
 8. Ólafsdóttir AF, Polonsky W, Bolinder J, et al. A Randomized Clinical Trial of the Effect of Continuous Glucose Monitoring on Nocturnal Hypoglycemia, Daytime Hypoglycemia, Glycemic Variability, and Hypoglycemia Confidence in Persons with Type 1 Diabetes Treated with Multiple Daily Insulin Injections (GOLD-3). *Diabetes Technol Ther.* 2018;20(4):274–284. doi:10.1089/dia.2017.0363
 9. Litchman ML, Allen NA. Real-Time Continuous Glucose Monitoring Facilitates Feelings of Safety in Older Adults With Type 1 Diabetes: A Qualitative Study. *J Diabetes Sci Technol.* 2017;11(5):988–995. doi:10.1177/1932296817702657
 10. Acciaroli G, Vettoretti M, Facchinetti A, Sparacino G. Calibration of Minimally Invasive Continuous Glucose Monitoring Sensors: State-of-The-Art and Current Perspectives. *Biosensors (Basel).* 2018;8(1):24. Published 2018 Mar 13. doi:10.3390/bios8010024
 11. Slattery D, Choudhary P. Clinical Use of Continuous Glucose Monitoring in Adults with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2017;19(S2):S55–S61. doi:10.1089/dia.2017.0051
 12. Klonoff DC. Overview of fluorescence glucose sensing: a technology with a bright future. *J Diabetes Sci Technol.* 2012;6(6):1242–1250. Published 2012 Nov 1. doi:10.1177/193229681200600602
 13. Τσιγαρίδας Σ. Κβαντικές Κηλίδες (QDs) & Εφαρμογές στη Βιοϊατρική, Σεμινάριο ΣΕΜΦΕ, διαθέσιμο στο : <https://slideplayer.gr/slide/2861075/>
 14. Eversense: User guide (for patients), διαθέσιμο στο : https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf16/P160048S006c.pdf
 15. Christiansen MP, Klaff LJ, Brazg R, et al. A Prospective Multicenter Evaluation of the Accuracy of a Novel Implanted Continuous Glucose Sensor: PRECISE II. *Diabetes Technol Ther.* 2018;20(3):197–206. doi:10.1089/dia.2017.0142
 16. Basu A, Veettil S, Dyer R, Peyser T, Basu R. Direct Evidence of Acetaminophen Interference with Subcutaneous Glucose Sensing in Humans: A Pilot Study. *Diabetes Technol Ther.* 2016;18 Suppl 2(Suppl 2):S243–S247. doi:10.1089/dia.2015.0410
 17. Wang Y, Vaddiraju S, Gu B, Papadimitrakopoulos F, Burgess DJ. Foreign Body Reaction to Implantable Biosensors: Effects of Tissue Trauma and Implant Size. *J Diabetes Sci Technol.* 2015;9(5):966–977. Published 2015 Aug 25. doi:10.1177/1932296815601869
 18. FDA Executive Summary Prepared for the March 29, 2018 meeting of the Clinical Chemistry and Clinical Toxicology Devices Panel P160048 Eversense Continuous Glucose Monitoring System Senseonics, Inc.
 19. Eversense. CGM Sensor insertion and removal instructions, διαθέσιμο στο : https://global.eversense-diabetes.com/sites/default/files/2020-02/LBL-1404-31201_Rev_A_Insertion_Tools_Kit_PL_ISR.pdf
 20. Newell EI. Patient satisfaction with education provided by the diabetes specialist nurse. *Journal of Diabetes Nursing.* 2018; 22(2):9-16
 21. Mouslech Z, Somali M, Sarantis L, Christos D, Alexandra C, Maria P, Mastorakos G, Savopoulos C, Hatzitolios AI. Significant effect of group education in patients with diabetes type 1. *Hormones (Athens).* 2018 Sep;17(3):397-403. doi: 10.1007/s42000-018-0054-0. Epub 2018 Aug 15.
 22. FDA Advisory Committee Meeting, Eversense® Continuous Glucose Monitoring System Sponsor Executive Summary, March 29, 2018, διαθέσιμο στο : <https://www.fda.gov/media/112142>

Χρήση του αναβαθμισμένου υβριδικού κλειστού συστήματος αντλίας ινσουλίνης στη διαχείριση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1: Παρουσίαση κλινικής περίπτωσης



Τριαντάφυλλος Διδάγγελος

Παρθένα Γιαννουλάκη^{1,2}, Ευαγγελία Κοτζακιουλάφη¹, Ελένη Καρλάφτη¹, Χρήστος Σαββόπουλος¹, Τριαντάφυλλος Διδάγγελος¹

¹ Διαβητολογικό Κέντρο, Ά Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Π.Γ.Ν.Θ. ΑΧΕΠΑ, Ιατρική Σχολή, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

² Τμήμα Διαιτολογίας-Διατροφής, Π.Γ.Ν.Θ. "ΑΧΕΠΑ"

Υπεύθυνος αλληλογραφίας

Τριαντάφυλλος Διδάγγελος

Σ.Κυριακίδη 1, 54636, Θεσσαλονίκη

Τηλ. επικοινωνίας: +30 231 0 994776

email: didang@auth.gr

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η πρόοδος στη θεραπευτική αντιμετώπιση του Σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 μόνο μέτρια βελτίωση έχει επιφέρει στη γλυκαιμία, την υγεία και την ποιότητα ζωής των ατόμων που πάσχουν από τη συγκεκριμένη νόσο. Τα υβριδικά κλειστά συστήματα αποτελούν την πιο πρόσφατη τεχνολογική προσθήκη στη θεραπευτική φάρετρα του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και βοηθούν στην επίτευξη της βέλτιστης γλυκαιμικής ρύθμισης.

Στο παρόν άρθρο περιγράφουμε την κλινική περίπτωση ασθενούς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 με 38 έτη διαβήτη, τις προκλήσεις της διαχείρισης της νόσου του και τη βελτίωση της γλυκαιμικής του ρύθμισης με ταυτόχρονη αναβάθμιση της ποιότητας ζωής του μετά τη χρήση του αναβαθμισμένου υβριδικού κλειστού συστήματος.

Λέξεις-κλειδιά: σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1, αναβαθμισμένο υβριδικό κλειστό σύστημα, αντλία συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης, χρόνος εντός στόχου

The use of hybrid closed-loop insulin pump system in type 1 diabetes management: A case-report

Parthena Giannoulaki^{1,2}, Evangelia Kotzakioulafi², Christos Savopoulos², Triantafyllos Didangelos²

¹ Diabetes Center, 1st Propeudetic Department of Internal Medicine, School of Health Sciences, Medical School, Aristotle University of Thessaloniki

² Department of Nutrition and Dietetics, University General Hospital of Thessaloniki AHEPA

SUMMARY

Advances in the treatment of type 1 diabetes have only modestly improved glycaemia, health and quality of life. Hybrid closed systems, the latest technological addition to the therapeutic quiver of type 1 diabetes, help to achieve optimal glycemic control.

In this article we describe a case report of a patient with type 1 diabetes and diabetes duration 38 years, also we mention the challenges of managing the disease, improving glycemic control and quality of life after using the advanced hybrid closed-loop system.

Key words: type 1 diabetes mellitus, advanced hybrid closed-loop system, insulin pump, time in range (TIR)

Εισαγωγή

Παρά την πρόσφατη σημαντική πρόοδο στη θεραπευτική αντιμετώπιση του Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1 (ΣΔ1), μόνο μέτρια βελτίωση έχει επιτευχθεί στη γλυκαιμία, την υγεία και την ποιότητα ζωής¹⁻³. Σε συνδυασμό με την καταγραφή των επιπέδων γλυκόζης υποδορίως με τη χρήση αισθητήρων, η εντατικοποιημένη ινσουλινοθεραπεία μέσω των πολλαπλών υποδόριων ενέσεων ινσουλίνης ή της αντλίας συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης αποτελούν τις βασικές θεραπευτικές επιλογές στη διαχείριση του ΣΔ1⁴.

Η εισαγωγή των συστημάτων συνεχούς καταγραφής γλυκόζης με τη χρήση αισθητήρων στην κλινική πράξη, ανέδειξε πιο αξιόπιστους δείκτες αξιολόγησης της γλυκαιμικής ρύθμισης από την εργαστηριακή εκτίμηση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης. Ένας τέτοιος δείκτης είναι ο χρόνος εντός στόχου (TIR=TimeInRange 70-180 mg). Ο συγκεκριμένος δείκτης είναι ένα αξιόπιστο μέτρο γλυκαιμικού ελέγχου και μοτίβων γλυκόζης και σχετίζεται καλά με τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη σε πολλές μελέτες, ενώ νεότερα επιστημονικά δεδομένα δείχνουν ότι ο αυξημένος χρόνος εντός στόχου συσχετίζεται με τον κίνδυνο επιπλοκών. Επιπρόσθετα, ο χρόνος κάτω από το στόχο (>70 mg/dl και >54mg/dl) και ο χρόνος πάνω από το στόχο (>180 mg/dl) αποτελούν χρήσιμοι παράμετροι επαναξιολόγησης της θεραπευτικής αγωγής⁵. Το 2019, δημοσιεύτηκαν οι συστάσεις των κλινικών στόχων για τον σακχαρώδη διαβήτη, μέσω της χρήσης συστημάτων συνεχούς καταγραφής γλυκόζης, οι οποίες είναι αποδεκτές από όλες τις Διεθνείς Επιστημονικές Διαβητολογικές Εταιρείες⁶ (εικόνα 1).

Εικόνα 1. Εύρος τιμών και στόχοι για διαβήτη τύπου 1 & τύπου 2

Πηγή: Battelino et al. 2019

Εύρη και Στόχοι για	Διαβήτης τύπου 1 ή τύπου 2
Εύρη γλυκόζης	Στόχοι % μετρήσεων (Ορατήμέρα)
Εύρος στόχου 70-180 mg/dL	Μεγαλύτερη από 70% (16ω 48λεπτά)
Κάτω από 70 mg/dL	Λιγότερη από 4% (58λεπτά)
Κάτω από 54 mg/dL	Λιγότερη από 1% (14λεπτά)
Πάνω από 180 mg/dL	Λιγότερη από 25% (8ω)
Πάνω από 250 mg/dL	Λιγότερη από 5% (1ω 12λεπτά)

Κάθε αύξηση 5% του χρόνου εντός εύρους στόχου (70-180 mg/dL) είναι κλινικά επωφελής.

Ωστόσο, η διατήρηση βέλτιστης γλυκαιμικής ρύθμισης με καθορισμό της δόσης ινσουλίνης από τον ίδιο τον ασθενή, παραμένει μία πρόκληση, ενώ οι στόχοι της γλυκόζης επιτυγχάνονται από μία μειοψηφία των ατόμων με ΣΔ1^{7,8}.

Αυτό πιθανώς συμβαίνει επειδή η επιτυχία των παραπάνω συστημάτων προϋποθέτει την ύπαρξη του «ιδανικού» ασθενούς, δηλαδή τον ασθενή, ο οποίος υπολογίζει με ακρίβεια τους υδατάνθρακες, τις οποίες καταναλώνει από τις τροφές, συμμορφώνεται με τους στόχους της διαχείρισης του διαβήτη και είναι ικανός να διαχειριστεί την τεχνολογία. Η πραγματικότητα όμως είναι διαφορετική. Η πλειοψηφία των ασθενών με ΣΔ1 δεν υπολογίζουν με ακρίβεια και συνέπεια τους υδατάνθρακες των γευμάτων τους, «παλεύουν» με τη διαχείριση της τεχνολογίας, ενώ αποτελεί καθημερινή πρόκληση η επίτευξη των στόχων της διαχείρισης του διαβήτη.

Τα κλειστά συστήματα με αυτόματη χορήγηση ινσουλίνης φαίνεται να βοηθούν στην αντιμετώπιση αυτής της πρόκλησης. Τα υβριδικά κλειστά συστήματα αφορούν την αυτοματοποίηση του βασικού ρυθμού και των διορθωτικών δόσεων ινσουλίνης, αφήνοντας στην κρίση του χρή-

στη μόνο τη χορήγηση της γευματικής δόσης ινσουλίνης⁹.

Το πρώτο εμπορικό υβριδικό κλειστό σύστημα, που κυκλοφορεί στην Ελλάδα από τον Ιανουάριο του 2021, είναι το σύστημα Minimed™ 780G με τεχνολογία Smartguard™ της εταιρείας Medtronic (MedtronicDiabetes, Northridge, CA, USA). Το συγκεκριμένο σύστημα προσαρμόζει αυτόματα την παροχή ινσουλίνης και διορθώνει τα υψηλά επίπεδα γλυκόζης κάθε 5 λεπτά όλο το 24ωρο, βάση των αναγκών του ασθενούς, καθώς προλαμβάνει και τα χαμηλά επίπεδα γλυκόζης. Επιπλέον, οι αυτόματες διορθώσεις αντισταθμίζουν τη μέτρηση των υδατανθράκων που δεν είναι ακριβής. Το σύστημα εναρμονίζεται με την προσπάθεια, η οποία έχει καταβληθεί όλα τα προηγούμενα χρόνια, της μίμησης κατά το δυνατόν, του φυσιολογικού τρόπου έκκρισης της ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος.

Παρουσίαση κλινικής περίπτωσης

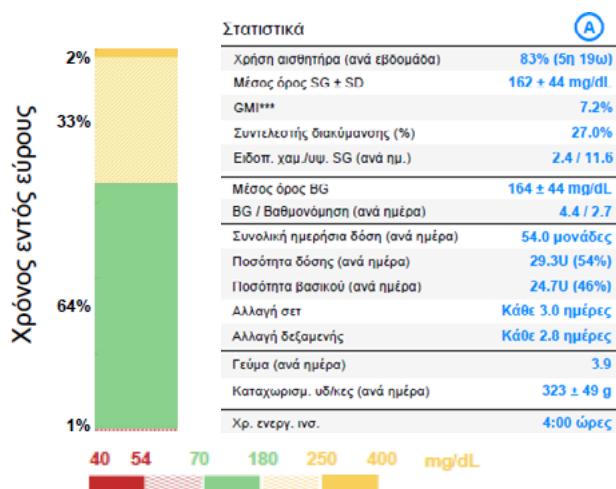
Άνδρας, 41 ετών, υπέρβαρος (ΔΜΣ=28) πάσχει από Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 1 από ηλικία 3 ετών (διάρκεια διαβήτη: 38 έτη), χωρίς χρόνιες επιπλοκές και παρακολουθείται στο Διαβητολογικό Κέντρο της Α΄ Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής, ΑΠΘ, του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης "ΑΧΕΠΑ". Όσον αφορά τη θεραπεία του, ο εν λόγω ασθενής την χρονική περίοδο 1983-2011 υποβαλλόταν σε εντατικοποιημένο σχήμα τεσσάρων υποδόριων ενέσεων ινσουλίνης (τρεις ταχείας και μία βραδείας διάρκειας). Τα τελευταία 11 χρόνια υποβάλλεται σε θεραπεία με αντλία συνεχούς χορήγησης ινσουλίνης σε συνδυασμό με σύστημα συνεχούς καταγραφής γλυκόζης υποδορίως με τη χρήση αισθητήρων.

Συγκεκριμένα, το χρονικό διάστημα 2011-2016, ακολουθούσε θεραπευτική αγωγή με αντλία συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης (ινσουλίνη Lispro) και σύστημα συνεχούς καταγραφής γλυκόζης με λειτουργία αναστολής σε χαμηλή γλυκόζη (≤ 70 mg/dl) (αντλία ινσουλίνης MiniMed Veo™ και σύστημα συνεχούς καταγραφής MiniMed Paradigm® REAL-Time, Medtronic). Το χρονικό αυτό διάστημα, ο ασθενής παρουσίαζε από πολύ καλή μέχρι μέτρια γλυκαιμική ρύθμιση, σύμφωνα με τις εργαστηριακές τιμές της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης, οι οποίες κυμαινόνταν μεταξύ 6,9 – 7,5%. Παρόλα αυτά, η διακύμανση των τιμών γλυκόζης αίματος, σύμφωνα με τα αναδρομικά δεδομένα του συστήματος συνεχούς καταγραφής γλυκόζης (CGM) ήταν πολύ μεγάλη, με κυριότερη αιτία, την παρουσία πολλών υπογλυκαιμικών επεισοδίων την εβδομάδα (≥ 5 περιστατικά). Παρά το γεγονός ότι η λειτουργία αναστολής σε χαμηλή γλυκόζη του συστήματος MiniMed Veo™ α-

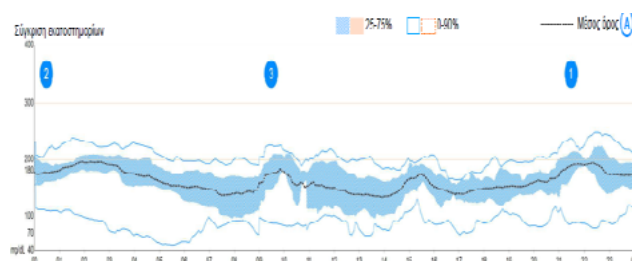
πέτρεπε από βαριά υπογλυκαιμία, οι καταγραφές έδειχναν την ύπαρξη ανεπίγνωστων υπογλυκαιμιών κατά τη διάρκεια της νύχτας.

Ως εκ τούτου, αποφασίστηκε το 2016, ο ασθενής να μπει σε αντλία συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης (ινσουλίνη Aspartme χρόνο δράσης 4 ώρες) και σύστημα συνεχούς καταγραφής γλυκόζης με λειτουργία αναστολής στην πρόβλεψη χαμηλής γλυκόζης (αντλία ινσουλίνης MiniMed™ 640G και σύστημα συνεχούς καταγραφής γλυκόζης με τεχνολογία SmartGuard™). Σύμφωνα, με τα τελευταία δεδομένα του συστήματος (εικόνα 2), βελτιώθηκε σημαντικά η διακύμανση των τιμών γλυκόζης αίματος (συντελεστής διακύμανσης = 27%), μειώθηκαν στο ελάχιστο οι υπογλυκαιμίες (χρόνος ≤ 70 mg/dl = 1%, χωρίς σοβαρή κλινική υπογλυκαιμία ≤ 54 mg/dl), με αποτέλεσμα ο ασθενής να αντιλαμβάνεται τα επεισόδια υπογλυκαιμίας και κατά τη διάρκεια της νύχτας. Ωστόσο, ο χρόνος εντός στόχου δεν ήταν ο ιδανικός (χρόνος εντός 70-180 mg/dl = 64%) λόγω της αύξησης του χρόνου της υπεργλυκαιμίας (χρόνος μεταξύ 180-250 mg/dl = 33% & χρόνος >250 mg/dl = 2%) (εικόνες 3 & 4), με δείκτη διαχείρισης γλυκόζης (GMI) 7,2%.

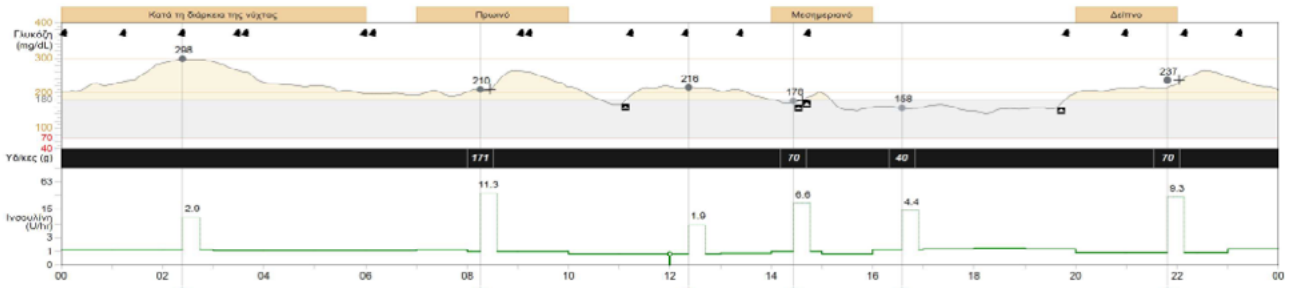
Εικόνα 2. Χρόνος εντός εύρους στόχων και σαιιστικά (σύστημα 640G)



Εικόνα 3. Προφίλ διακύμανσης γλυκόζης 2 εβδομάδων (σύστημα 640G)



Εικόνα 4. Ημερήσιο προφίλ γλυκόζης (σύστημα 640G)



Η αιτία της αύξησης του χρόνου υπεργλυκαιμίας αποδόθηκε στο γεγονός ότι ο ασθενής επέλεγε να κρατάει τα επίπεδα του σακχάρου σχετικά υψηλά για την αποφυγή βαριάς υπογλυκαιμίας, εξαιτίας του γεγονότος ότι το τελευταίο χρονικό διάστημα εργαζόταν ως διανομέας τροφίμων με ασταθές ωράριο και έντονη σωματική δραστηριότητα. Επιπλέον, δήλωσε στην διεπιστημονική ομάδα ότι είχε εξαντληθεί ψυχολογικά με τον χρόνο που έπρεπε καθημερινά να καταναλώνει για να διαχειριστεί τη γλυκαιμική του ρύθμιση.

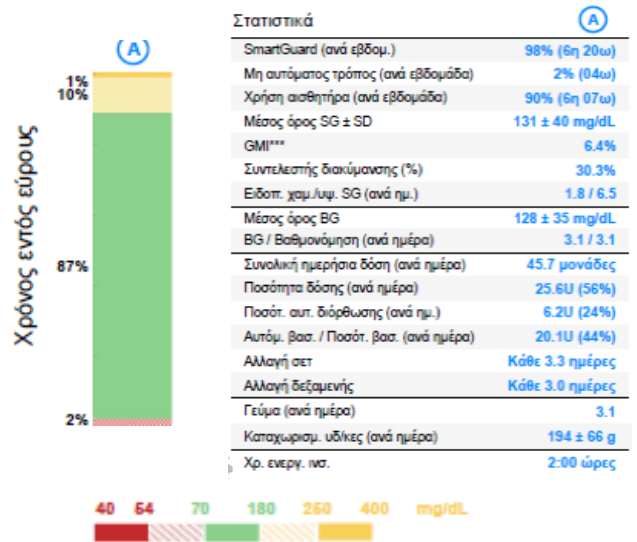
Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω, η ομάδα παρακολούθησης μετά τη σύμφωνη γνώμη του ασθενούς, πρότεινε τη χρήση του αναβαθμισμένου υβριδικού κλειστού συστήματος, αποσκοπώντας στην αναβάθμιση ποιότητας ζωής του με τη χρήση περισσότερων αυτοματισμών.

Από τον Μάρτιο του 2021, ο ασθενής χρησιμοποιεί το αναβαθμισμένο υβριδικό κλειστό σύστημα και συγκεκριμένα το σύστημα Minimed™ 780G (ινσουλίνη FastAspart™e χρόνο δράσης 2 ώρες) με τεχνολογία Smartguard™ της εταιρείας Medtronic (εικόνα 5). Από τις πρώτες εβδομάδες λειτουργίας του συστήματος, βελτιώθηκε ο χρόνος εντός στόχου (70-180 mg/dl = 87%) με ικανοποιητική διακύμανση (συντελεστή διακύμανση = 30,3%), μειώθηκε κατά πολύ ο χρόνος με τιμές γλυκόζης πάνω από 180 mg/dl (180-250 mg/dl = 10% και ≥ 250 mg/dl = 1%), διατηρώντας σε αποδεκτό επίπεδο τα συμβάντα υπογλυκαιμίας (≤ 70 mg/dl = 2%) και χωρίς υπογλυκαιμίες με τιμές γλυκόζης κάτω από 54 mg/dl. Ως εκ τούτου, ο δείκτης διαχείρισης γλυκόζης άγγιξε το 6,4% πετυχαίνοντας για πρώτη φορά ο ασθενής τον βέλτιστο γλυκαιμικό έλεγχο (εικόνες 6, 7 & 8).

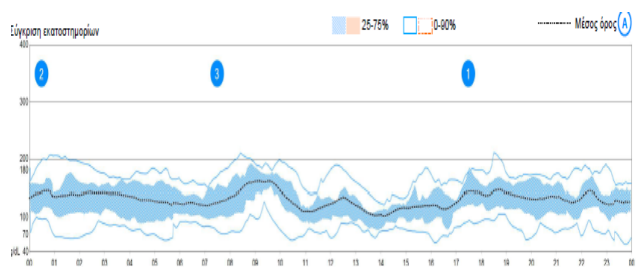
Εικόνα 5. Minimed™ 780G σύστημα με τεχνολογία Smartguard™



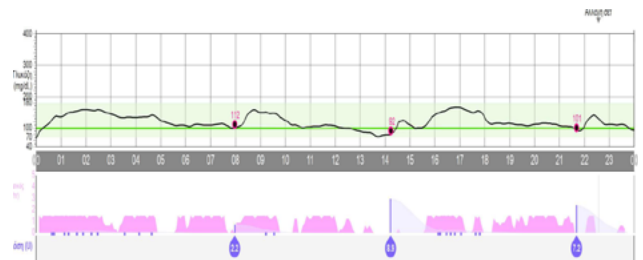
Εικόνα 6. Χρόνος εντός εύρους στόχων και σταιστικά (σύστημα 780G)



Εικόνα 7. Προφίλ διακύμανσης γλυκόζης 2 εβδομάδων (σύστημα 780G)



Εικόνα 8. Ημερήσιο προφίλ διακύμανσης γλυκόζης (σύστημα 780G)



Παράλληλα, ο ασθενής δηλώνει πολύ ικανοποιημένος από τη χρήση του συγκεκριμένου συστήματος γιατί δεν κουδουνίζουν συνεχώς οι συναγερμοί (χαμηλής- υψηλής γλυκόζης), το σύστημα κάνει λιγότερες αναστολές χορήγησης βασικού ρυθμού μειώνοντας το στρες για υπογλυκαιμία, ξεκινάει την ημέρα του με καλύτερες τιμές γλυκόζης αίματος, δεν αγχώνεται πλέον με τη χορήγηση διορθωτικών δόσεων ινσουλίνης, εφόσον υλοποιείται αυτοματοποιημένα από το σύστημα και δεν ανησυχεί για τον ακριβή υπολογισμό των υδατανθράκων του κάθε γεύματος. Επιπλέον, χρειάζεται πολύ λιγότερο χρόνο καθημερινά να διαχειριστεί τον διαβήτη του, επιτρέποντας του να είναι πιο χαλαρός και ήρεμος.

Συζήτηση

Μετα-αναλύσεις κλινικών μελετών έδειξαν βελτίωση της γλυκαιμίας με τη χρήση υβριδικών κλειστών συστημάτων σε σύγκριση με τα συστήματα χειροκίνητου καθορισμού δόσης ινσουλίνης^{10, 11}, ενώ μια πρόσφατη μετα-ανάλυση συμπέρανε ότι τα υβριδικά συστήματα κατατάσσονται στις καλύτερες τεχνολογίες διαχείρισης του διαβήτη για την επίτευξη του ιδανικού χρόνου εντός στόχου¹².

Τυχαιοποιημένες μελέτες έδειξαν γλυκαιμικό όφελος συγκρίνοντας το υβριδικό κλειστό σύστημα με αντλία συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης σε συνδυασμό με σύστημα συνεχούς καταγραφής γλυκόζης σε εξωτερικούς ασθενείς μετά από 3 και 6 μήνες παρακολούθησης^{13, 14}. Επιπλέον, μια τυχαιοποιημένη μελέτη 26 εβδομάδων που σύγκρινε το υβριδικό σύστημα με το εντατικοποιημένο σχήμα υποδόριων ενέσεων ινσουλίνης έδειξε βελτίωση στη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, τον χρόνο εντός στόχου και το αίσθημα ικανοποίησης της θεραπευτικής μεθόδου¹⁵.

Ωστόσο, πολλές μελέτες έχουν αποκλειστικά εστιάσει στα μεταβολικά αποτελέσματα, ανεξάρτητα από το γεγονός ότι ψυχολογικοί και γνωστικοί παράγοντες είναι σημαντικοί και μπορούν να επηρεάσουν τη γλυκαιμία. Εστιάζοντας προς αυτήν την κατεύθυνση, ορισμένες μελέτες κατέληξαν ότι η χρήση νεότερων τεχνολογιών στη διαχείριση του ΣΔ1, συμπεριλαμβανομένου του υβριδικού κλειστού συστήματος, σχετίζονται με τη μείωση του στρες της νόσου^{16, 17}. Σε ενήλικες με ΣΔ1, η ανεπαρκής ποιότητα ύπνου έχει συσχετιστεί με αυξημένο φόβο υπογλυκαιμίας, μεγαλύτερη διακύμανση γλυκόζης κατά τη διάρκεια της νύχτας και μειωμένη ινσουλινοευσαιθησία^{18, 19}. Πειραματική μελέτη συμπέρανε ότι μετά την πρόκληση στέρησης ύπνου παράγεται ένα παρατεταμένο επίπεδο γνωστικής δυσλειτουργίας²⁰. Γι' αυτόν τον λόγο, τα υβριδικά συστήματα φαίνεται να παρουσιάζουν επιπρόσθετα πλεονεκτήματα, εκτός από τη βελτίωση της γλυκαιμίας,

μειώνουν σημαντικά το ψυχολογικό και γνωστικό φορτίο που συνοδεύει η διαχείριση του ΣΔ1.

Το σύστημα Minimed™ 780G με τεχνολογία Smartguard™ λειτουργεί με αυτοματισμούς, με αποτέλεσμα να μην δίνει τη δυνατότητα στον χρήστη παρέμβασης στον βασικό ρυθμό, χορήγησης διορθωτικής δόσης ινσουλίνης, τροποποίησης της γευματικής δόσης ινσουλίνης που προτείνει το σύστημα και χορήγησης διαφορετικής επιλογής εφόδου της δόσης. Ενώ του επιτρέπει μόνο έναν στόχο γλυκόζης το 24ωρο και έναν στόχο προσωρινού βασικού ρυθμού. Εξ ορισμού, λοιπόν το άτομο με ΣΔ1 καταναλώνει λιγότερο χρόνο για τη γλυκαιμική του ρύθμιση σε σύγκριση με τις υπόλοιπες θεραπευτικές επιλογές.

Τα συστήματα καταγραφής της γλυκόζης υποδορίως με τη χρήση αισθητήρων έχουν βελτιωθεί σημαντικά ιδιαίτερα τα τελευταία χρόνια με αποτέλεσμα να δοθεί τεράστια ώθηση στην πραγματοποίηση και τελειοποίηση του "κλειστού κυκλώματος" χορήγησης ινσουλίνης. Επιπρόσθετα έχουν συμβάλει σημαντικά στην βελτίωση των αλγορίθμων χορήγησης ινσουλίνης με την αντλία. Ήδη οι περισσότερες αντλίες διαθέτουν λογισμικό πρόγραμμα, το οποίο με την βοήθεια των αισθητήρων και τον προσδιορισμό των υδατανθράκων, μπορεί να προτείνει τις γευματικές δόσεις ινσουλίνης. Η ομάδα μας σε δύο πρόσφατες εργασίες χρησιμοποίησε με καλά αποτελέσματα το σύστημα καταγραφής σε δύο δύσκολες ομάδες ασθενών. Στην μία συμμετείχαν διαβητικοί ασθενείς υπό αιμοκάθαρση²¹ και στην άλλη ασθενείς με ΣΔ τύπου 222.

Ωστόσο, η επιτυχία αυτού του συστήματος προϋποθέτει ο χρήστης να υπολογίζει με όση ακρίβεια είναι εφικτή, τους υδατάνθρακες κάθε γεύματος, να χορηγεί ινσουλίνη σε κάθε γεύμα με υδατάνθρακες, να μην παραπλανά το σύστημα εισάγοντας εικονικούς υδατάνθρακες για να κάνει διορθωτική δόση ινσουλίνης, να βαθμονομεί 2-3 φορές την ημέρα, να αντιδρά στους συναγερμούς της αντλίας και να ακολουθεί τις οδηγίες του συστήματος.

Συμπερασματικά, το αναβαθμισμένο υβριδικό κλειστό σύστημα είναι ένα σύστημα σχεδιασμένο για την πραγματική ζωή, που δίνει τη δυνατότητα επίτευξης βέλτιστου γλυκαιμικού ελέγχου, αναβαθμίζοντας την ποιότητα ζωής του ατόμου με ΣΔ1, μειώνοντας το χρόνο διαχείρισης της νόσου και το ψυχολογικό στρες που προκαλεί η εν λόγω διαχείριση.

Βιβλιογραφία

1. David, M., DCCT/Edic Research Group The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. *Diabetes Care* 2014,37 (1), 9-16.

2. Foster, N. C.; Beck, R. W.; Miller, K. M.; Clements, M. A.; Rickels, M. R.; DiMeglio, L. A.; Maahs, D. M.; Tamborlane, W. V.; Bergenstal, R.; Smith, E. J.; therapeutics, State of type 1 diabetes management and outcomes from the T1D Exchange in 2016–2018. *Diabetes Technology & Therapeutics* 2019,21 (2), 66-72.
3. Didangelos, T.; Iliadis, F., Insulin pump therapy in adults. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2011,93, S109-S113.
4. Γιαννουλάκη, Π., Διατροφική εκπαίδευση χρηστών αντλίας συνεχούς υποδόριας χορήγησης ινσουλίνης. *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά* 2015,28 (4), 301-307.
5. A. D. A. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care* 2021,44 (Supplement 1), S73-S84.
6. Battelino, T.; Danne, T.; Bergenstal, R. M.; Amiel, S. A.; Beck, R.; Biester, T.; Bosi, E.; Buckingham, B. A.; Cefalu, W. T.; Close, K., Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the international consensus on time in range. *Diabetes Care* 2019,42 (8), 1593-1603.
7. Beck, R. W.; Tamborlane, W. V.; Bergenstal, R. M.; Miller, K. M.; DuBose, S. N.; Hall, C. A., The T1D Exchange clinic registry. *Clinical Endocrinology & Metabolism* 2012,97 (12), 4383-4389.
8. McKnight, J.; Wild, S.; Lamb, M.; Cooper, M.; Jones, T.; Davis, E.; Hofer, S.; Fritsch, M.; Schober, E.; Svensson, J., Glycaemic control of Type 1 diabetes in clinical practice early in the 21st century: an international comparison. *Diabetic Medicine* 2015,32 (8), 1036-1050.
9. Thabit, H.; Hovorka, R., Coming of age: the artificial pancreas for type 1 diabetes. *Diabetologia* 2016,59 (9), 1795-1805.
10. Weisman, A.; Bai, J.-W.; Cardinez, M.; Kramer, C. K.; Perkins, B.; endocrinology, Effect of artificial pancreas systems on glycaemic control in patients with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of outpatient randomised controlled trials. *Lancet Diabetes & Endocrinology* 2017,5 (7), 501-512.
11. Bekiari, E.; Kitsios, K.; Thabit, H.; Tauschmann, M.; Athanasiadou, E.; Karagiannis, T.; Haidich, A.-B.; Hovorka, R.; Tsapas, A., Artificial pancreas treatment for outpatients with type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2018,361.
12. Pease, A.; Lo, C.; Earnest, A.; Kiriakova, V.; Liew, D.; Zoungas, S., Time in range for multiple technologies in type 1 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Care* 2020,43 (8), 1967-1975.
13. Kovatchev, B.; Anderson, S. M.; Raghinaru, D.; Kudva, Y. C.; Laffel, L. M.; Levy, C.; Pinsker, J. E.; Wadwa, R. P.; Buckingham, B.; Doyle, F., Randomized controlled trial of mobile closed-loop control. *Diabetes Care* 2020,43 (3), 607-615.
14. Brown, S. A.; Kovatchev, B. P.; Raghinaru, D.; Lum, J. W.; Buckingham, B. A.; Kudva, Y. C.; Laffel, L. M.; Levy, C. J.; Pinsker, J. E.; Wadwa, R., Six-month randomized, multicenter trial of closed-loop control in type 1 diabetes. *New England Journal of Medicine* 2019,381 (18), 1707-1717.
15. McAuley, S. A.; Lee, M. H.; Paldus, B.; Vogrin, S.; De Bock, M. I.; Abraham, M. B.; Bach, L. A.; Burt, M. G.; Cohen, N. D.; Colman, P., Six Months of Hybrid Closed-Loop Versus Manual Insulin Delivery With Fingerprick Blood Glucose Monitoring in Adults With Type 1 Diabetes: A Randomized, Controlled Trial. *Diabetes Care* 2020,43 (12), 3024-3033.
16. Sharifi, A.; De Bock, M. I.; Jayawardene, D.; Loh, M. M.; Horsburgh, J. C.; Berthold, C. L.; Paramalingam, N.; Bach, L. A.; Colman, P. G.; Davis, E.; therapeutics, Glycemia, treatment satisfaction, cognition, and sleep quality in adults and adolescents with type 1 diabetes when using a closed-loop system overnight versus sensor-augmented pump with low-glucose suspend function: a randomized crossover study. *Diabetes Technology & Therapeutics* 2016,18 (12), 772-783.
17. Polonsky, W. H.; Hessler, D.; Ruedy, K. J.; Beck, R., The impact of continuous glucose monitoring on markers of quality of life in adults with type 1 diabetes: further findings from the DIAMOND randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2017,40 (6), 736-741.
18. Martyn-Nemeth, P.; Phillips, S. A.; Mihailescu, D.; Farabi, S. S.; Park, C.; Lipton, R.; Idemudia, E.; Quinn, L., Poor sleep quality is associated with nocturnal glycaemic variability and fear of hypoglycaemia in adults with type 1 diabetes. *Advanced Nursing* 2018,74 (10), 2373-2380.
19. Rusu, A.; Bala, C.; Ciobanu, D.; Cerghezian, A.; Roman, G., Sleep quality and sleep duration, but not circadian parameters are associated with decreased insulin sensitivity in type 1 diabetes. *Chronobiology International* 2019,36 (8), 1148-1155.
20. Inkster, B. E.; Zammitt, N. N.; Ritchie, S. J.; Deary, I. J.; Morrison, I.; Frier, B., Effects of sleep deprivation on hypoglycemia-induced cognitive impairment and recovery in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2016,39 (5), 750-756.
21. Divani, M.; Georgianos, P. I.; Didangelos, T.; Iliadis, F.; Makeidou, A.; Hatzitolios, A.; Liakopoulos, V.; Grekas, D., Comparison of glycemic markers in chronic hemodialysis using continuous glucose monitoring. *American Journal of Nephrology* 2018,47 (1), 21-29.
22. Margaritidis, C.; Karlafti, E.; Kotzakioulafi, E.; Kantartzis, K.; Tziomalos, K.; Kaiafa, G.; Savopoulos, C.; Didangelos, T., Comparison of Premixed Human Insulin 30/70 to Biphasic Aspart 30 in Well-Controlled Patients with Type 2 Diabetes Using Continuous Glucose Monitoring. *Clinical Medicine* 2021,10 (9), 1982.

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

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



**2021 Meeting of the Working Group on Obesity, Diabetes and the high risk patients,
10-13/06/2021,**

Πολύγυρος Χαλκιδικής, European Hypertension Society

- **Διημερίδα: Επίκαιρα Θέματα στον Σακχαρώδη Διαβήτη. Θεραπευτική Αντιμετώπιση με την Νεότερη Τεχνολογία - Αντλίες, Ινσουλίνη, Συστήματα Καταγραφής Γλυκόζης, 11-12/06/2021, Θεσσαλονίκη, Εταιρεία Παθολογίας Ελλάδας**
- **2021 WINFOCUS WORLD e-CONGRESS. "Pandemic and beyond", 12-13/06/2021**
- **2ο Πανελλήνιο Συνέδριο Επαγγελματικής Ένωσης Παθολόγων, 24-27/06/2021, Αγριά Βόλου, Επαγγελματική Ένωση Παθολόγων**
- **Επιστημονική Εκδήλωση 2021, Αυτοάνοσα, Αυτοφλεγμονώδη, Ρευματικά, Μυοσκελετικά και Μεταβολικά Νοσήματα, 02-04/07/2021, Θεσσαλονίκη, Εταιρεία Ιατρικών Σπουδών**

Αγαπητοί συνάδελφοι,

Η Ελληνική Εταιρεία Εργοσπιρομετρίας, Άσκησης & Αποκατάστασης (ΕΛΕΡΓΑ) σε συνεργασία με την Εταιρεία Παθολογίας Ελλάδος (ΕΠΕ) οργανώνει το 29ο Σεμινάριο Άσκησης και Αποκατάστασης με τίτλο:

**«Άσκηση & Αποκατάσταση
κατά τη διάρκεια της Πανδημίας COVID-19»**
που θα πραγματοποιηθεί διαδικτυακά («webinar»)
στις **05 Ιουνίου 2021, 09:45 – 14:00**.

Με ιδιαίτερη χαρά σας προσκαλούμε να παρακολουθήσετε το Σεμινάριό μας που σκοπό έχει την βασική ενημέρωση και κατάρτιση των συμμετεχόντων στο ρόλο της Άσκησης και της Αποκατάστασης που αφορά τους ασθενείς που νοσούν από λοίμωξη COVID-19 είτε ενδονοσοκομειακά, είτε κατά την έξοδό τους από τη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας και το Νοσοκομείο (Σύνδρομο μετά από λοίμωξη COVID-19).

Η εγγραφή είναι δωρεάν.

Το σεμινάριο θα πραγματοποιηθεί μέσω της πλατφόρμας Webex. Δεν είναι απαραίτητη η δημιουργία λογαριασμού για την παρακολούθηση. Για να συνδεθείτε, ακολουθείστε το σύνδεσμο <https://uoa.webex.com/uoa/j.php?MTID=m5cb26c512f3dd10ef9607db295573a49>

Εάν δεν μπορείτε να ακολουθήσετε αυτόματα το σύνδεσμο, θα πρέπει να τον αντιγράψετε και να τον επικολλήσετε στο πρόγραμμα περιήγησης (browser) που χρησιμοποιείτε.

Εναλλακτικά, μπορείτε να συνδεθείτε χρησιμοποιώντας τους κωδικούς:

Meeting number (access code): 121 935 5067

Meeting password: t6kRmuYvx35

μέσω της ιστοσελίδας www.webex.com, αφού επιλέξετε 'Join a meeting'.

Η διαδραστικότητα του Webinar θα επιτευχθεί μέσω της on-line φόρμας υποβολής σχολίων, η οποία θα είναι διαθέσιμη καθ' όλη τη διάρκεια του Σεμιναρίου, έτσι ώστε να υποβάλλεται τα ερωτήματα σας στους Ομιλητές.

Για τυχόν διευκρινήσεις, μπορείτε να επικοινωνείτε με την ΕΛΕΡΓΑ (eleerga@gmail.com) ή την ΕΠΕ (info@epe.edu.gr).

Με εκτίμηση,
Η Οργανωτική Επιτροπή

Ανασκόπηση Διεθνούς Ιατρικού Τύπου International Medicine Review



Hellenic Journal of Medicine
2021: 130: 103-104

Επιμέλεια:

Γκουγκουρέλας Ιωάννης

Επιμελητής Β', Παθολογική Κλινική Γ.Ν.Θ. «Άγιος Δημήτριος»

Εμβόλια έναντι μεταλλαγμένων στελεχών. Πόση ανοσία είναι αρκετή;

Ο Anthony Fauci, διευθυντής του Εθνικού Ινστιτούτου Αλλεργίας και Λοιμωδών Νοσημάτων των ΗΠΑ (NIAID), δήλωσε στον αρχισυντάκτη του JAMA, σε ένα podcast στις 3 Φεβρουαρίου ότι ανεξάρτητα από την ανοσογονικότητα του κάθε εμβολίου «εξακολουθείτε να έχετε ένα σταθερό ανοσογόνο και έναν ιό που αλλάζει. Αργά ή γρήγορα, θα προκύψει ένας μεταλλαγμένος στέλεχος που θα αποφύγει την ανοσιακή απόκριση." Κάποιοι ερευνητές χρησιμοποιούν τον όρο « αντίσταση στα εμβόλια» για να περιγράψουν την μειωμένη αποτελεσματικότητα των υπαρχόντων εμβολίων σε ενδεχόμενα μεταλλαγμένα στελέχη του κορωνοϊού. Παρόλο που το φαινόμενο προσομοιάζεται με την αντοχή στα αντιβιοτικά, όπου οι αλλαγές συμβαίνουν σε άτομα που λαμβάνουν τα αντιβιοτικά, η αντιγονική διαφυγή από το SARS-CoV-2 συμβαίνει σε άτομα που δεν έχουν εμβολιαστεί. Οι μεταλλάξεις που ανησυχούν περισσότερο είναι στη πρωτεΐνη ακίδα που χρησιμοποιεί ο ιός για την είσοδο στα κύτταρα και στοχεύουν τα περισσότερα αντισώματα. Οι δοκιμές των εμβολίων Novavax, Janssen / Johnson & Johnson και AstraZeneca στη Νότια Αφρική, όπου η παραλλαγή B.1.351 αντιπροσωπεύει σχεδόν όλα τα κυκλοφορούντα στελέχη SARS-CoV-2, φαίνεται να δικαιολογούν αυτές τις ανησυχίες, καθώς διαπίστωσαν χαμηλότερη αποτελεσματικότητα σε σύγκριση με άλλες χώρες όπου το B.1.351 δεν ήταν κυρίαρχο. Ο Fauci δήλωσε «Ευτυχώς, οι τίτλοι εξουδετέρωσης που προκαλούνται από τον εμβολιασμό είναι ικανοί και ακόμη και με 6 φορές μειωμένη εξουδετερωτική ικανότητα ώστε ο ορός να μπορεί ακόμα να εξουδετερώσει αποτελεσματικά τον ιό». Εξάλλου οι τα αντισώματα δεν είναι ο μόνος ανοσιακός μηχανισμός

καθώς τα mRNA εμβόλια επάγουν και κυτταροτοξικά Τ λεμφοκύτταρα. Σε αντίθεση, τα εμβόλια της AstraZeneca δεν προστατεύουν από σοβαρή B.1.351 νόσο. Το κατά πόσον ο COVID-19 θα προσομοιάσει στη γρίπη ως μολυσματική ασθένεια για την οποία απαιτείται ετήσιος εμβολιασμός δεν είναι ακόμη γνωστό. Αν και είναι και οι δύο ιοί RNA, «το σκηνικό είναι τόσο διαφορετικό», δήλωσε ο Baylor. «Βρισκόμαστε σε πανδημία. Δεν είχαμε εμβόλιο. Αυτά [τα εμβόλια mRNA] είναι νέα τεχνολογία. Το άρθρο συνοψίζεται στο ελπιδοφόρο μήνυμα «Η τροποποίηση εμβολίων σε παραλλαγές στόχευσης δεν είναι δύσκολη. Για παράδειγμα, με τα εμβόλια mRNA Pfizer-BioNTech και Moderna, "είναι πολύ βολικό, γιατί, βασικά, το μόνο που κάνετε είναι να αλλάξετε ένα πρόγραμμα στον υπολογιστή για το τμήμα σύνθεσης αυτού και μπορείτε να αλλάξετε το εμβόλιο».

Rubin R. COVID-19 Vaccines vs Variants—Determining How Much Immunity Is Enough. JAMA. 2021;325(13):1241–1243. doi:10.1001/jama.2021.3370

Παρουσιάσεις σειριακών περιστατικών θρόμβωσης φλεβωδών κόλπων με θρομβοπενία σε ασθενείς μετά από εμβολιασμό με το Ad26.COV2.S εμβόλιο

Σε αυτήν τη σειρά 12 ασθενών, όλες ήταν γυναίκες, κάτω των 60 ετών, και είχαν έναρξη συμπτωμάτων που κυμαίνονταν από 6 έως 15 ημέρες μετά τον εμβολιασμό που απαιτούσε νοσηλεία. Σε 11 ασθενείς ανευρέθησαν με ανοσοπροσροφητικό προσδιορισμό (ELISA) αντισώματα έναντι του παράγοντα των αιμοπεταλίων- 4 (PF-4) που χαρακτηρίζουν την προκαλούμενη από ηπαρίνη θρομβοπενία (HIT) που συνοδεύεται από θρομβώσεις. Στην συγκεκριμένη καταγραφή, τα αποτελέσματα ήταν ο θάνα-

τος (n = 3), νοσηλεία σε μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) (n = 3), νοσηλεία εκτός ΜΕΘ (n = 2) και η κατ' οίκον παρακολούθηση (n = 4). Επτά ασθενείς είχαν τουλάχιστον 1 παράγοντα κινδύνου, συμπεριλαμβανομένης της παχυσαρκίας (n = 6), του υποθυρεοειδισμού (n = 1) και της από του στόματος χρήσης αντισυλληπτικών (n = 1). Καμία δεν είχε προηγούμενη έκθεση στην ηπαρίνη. Έντεκα ασθενείς παρουσίασαν αρχικά πονοκέφαλο. Μία ασθενής αρχικά παρουσίασε πόνο στην πλάτη και αργότερα εμφάνισε πονοκέφαλο. Από τις 12 ασθενείς, οι 7 είχαν επίσης ενδοεγκεφαλική αιμορραγία, 8 είχαν θρομβώσεις εκτός ΚΝΣ. Μετά τη διάγνωση της θρόμβωσης φλεβιδών κόλπων, 6 ασθενείς αρχικά έλαβαν θεραπεία με ηπαρίνη. Το ναδίρ αιμοπεταλίων κυμαινόταν από $9 \times 10^3 / \mu\text{L}$ έως $127 \times 10^3 / \mu\text{L}$. Σε αντίθεση με το κλασικό HIT στο οποίο η εξωγενής ηπαρίνη προκαλεί το σχηματισμό αντισωμάτων, στο αυτοάνοσο HIT, ένα ενδογενές πολυανιόν όπως τα πολυφωσφορικά και η θειική χονδροϊτίνη προκαλεί το σχηματισμό αντισωμάτων PF4. Η έλλειψη τυποποίησης στις λειτουργικές δοκιμασίες των αντισωμάτων HIT έναντι των αιμοπεταλίων μπορεί να οδηγήσει σε διαφορές στα αποτελέσματα από διαφορετικά εργαστήρια και απουσία ευρέως χρησιμοποιούμενης διαγνωστικής μεθόδου στη καθημέρα πράξη.

See I, Su JR, Lale A, et al. US Case Reports of Cerebral Venous Sinus Thrombosis With Thrombocytopenia After Ad26.COV-2.S Vaccination, March 2 to April 21, 2021. JAMA. Published

Περισσότερες επιλογές, λιγότερες θερμίδες.



Γνωρίζουμε πόσο σημαντικό είναι για τους καταναλωτές μας να έχουν επιλογές. Γι' αυτό επενδύουμε σε καινοτόμα προϊόντα με υπέροχη γεύση, με ή χωρίς ζάχαρη, με ή χωρίς καφεΐνη. Για να επιλέγουν οι ίδιοι την Coca-Cola που ταιριάζει με το δικό τους τρόπο ζωής!

Το αποτέλεσμα; Στην Ελλάδα, μειώσαμε τα τελευταία 10 χρόνια σχεδόν 20%* κατά μέσο όρο τις θερμίδες στο σύνολο των αναψυκτικών που διαθέσαμε στην αγορά, ενώ προσφέρουμε επιλογές με λίγες ή καθόλου θερμίδες για όλα τα βασικά μας αναψυκτικά. Και συνεχίζουμε!

*Η μείωση θερμίδων βασίζεται στις κατά μέσο όρο θερμίδες ανά 100ml που διαθέσαμε στην αγορά το 2005 συγκριτικά με το 2015, βάσει του συνολικού όγκου πωλήσεων αναψυκτικών.

Θερμίδες ανά κουτί 330ml:

Coca-Cola Αυθεντική Γεύση: 139 θερμίδες,
Coca-Cola Μηδέν Ζάχαρη, Μηδέν Θερμίδες: 1 θερμίδα,
Coca-Cola Χωρίς Θερμίδες, και με γλυκαντικό από το φυτό Στέβια: 0.3 θερμίδες,
Coca-Cola Light: 1 θερμίδα, Coca-Cola Μηδέν Ζάχαρη, Χωρίς Καφεΐνη: 1 θερμίδα.

RELVAR ELLIPTA

fluticasone furoate/vilanterol



RELVAR Ellipta

Φουροϊκή Φλουτικαζόνη/Βιλαντερόλη
92/22mcg & 184/22mcg



Πριν τη συνταγογράφηση συμβουλευτείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος η οποία είναι διαθέσιμη κατόπιν αιτήσεως στην εταιρεία. Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή. Τα προϊόντα αναπτύχθηκαν σε συνεργασία με την INNOVIVA. Παρακαλούμε επικοινωνήστε με την εταιρεία για επιβεβαίωση πλήρως ενημερωμένων δεδομένων, για οποιαδήποτε πληροφορία ή/και αναφορά Ανεπιθύμητων Ενεργειών στο τηλέφωνο 210 6882100. Το εμπορικό σήμα ανήκει ή έχει παραχωρηθεί στον Όμιλο Εταιρειών GSK. ©2021 Όμιλος εταιρειών GSK ή δικαιούχος του Ομίλου GSK.

GR-REL-4-04-2021

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και Αναφέρετε
ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για ΟΛΑ τα φάρμακα
Συμπληρώνοντας την «ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»

Τα προϊόντα δεν απεικονίζονται
σε πραγματικό μέγεθος.

Σύμβαση προώθησης



GlaxoSmithKline
Λ. Κηφισίας 266, 152 32 Χαλάνδρι, Αθήνα
Τηλ.: 210 6882100
www.glaxosmithkline.gr



Menarini Hellas

Menarini Hellas A.E.
Πλάτμου 16-18, 151 23 Αθήνα
Τ: 210 8316111, F.: 210 8317343
www.menarini.gr