

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



**ΟΙ ΕΤΗΣΙΕΣ ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ ΤΟΥ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟΥ "ΗJM -  
ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ - HELLENIC JOURNAL  
OF MEDICINE" ΓΙΑ 4 ΤΕΥΧΗ ΤΟ ΕΤΟΣ, ΕΙΝΑΙ ΓΙΑ ΙΑΤΡΟΥΣ  
40 ΕΥΡΩ ΚΑΙ ΓΙΑ ΙΔΡΥΜΑΤΑ - ΕΤΑΙΡΙΕΣ 100 ΕΥΡΩ.**

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

**e m a i l : m e d i c i n e @ v e g a c o m . g r**



### ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ

*Πρόεδρος*

**Ματίνα Παγώνη**

Συν. Διευθύντρια Ε.Σ.Υ.  
Αθήνα

*Αντιπρόεδροι*

**Χαράλαμπος Γώγος**

Καθηγητής Παθολογίας  
Πάτρα

**Απόστολος Χατζητόλιος**

Καθηγητής Παθολογίας  
Θεσσαλονίκη

*Γενικός Γραμματέας*

**Ιωάννης Κυριαζής**

Διευθυντής Ε.Σ.Υ.  
Αθήνα

*Ειδικός 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  
Αλεξανδρούπολη

**Χρήστος Σαββόπουλος**

Καθηγητής Παθολογίας  
Θεσσαλονίκη

Αθήνα, Ιανουάριος 2022

Αξιότιμες / Αξιότιμοι συνάδελφοι,

Θα θέλαμε να σας ενημερώσουμε σχετικά με τη δυνατότητα αποστολής του τεύχους του περιοδικού «Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση» εκτός της έντυπης μορφής και μέσω ηλεκτρονικής μορφής σε email λογαριασμό σας.

Τόσο η μορφή του περιοδικού «Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση» όσο και η Επιστημονική Εγκυρότητα των Άρθρων του περιοδικού θα παραμείνουν τα ίδια και στην ηλεκτρονική αποστολή μέσω email.

Σας παρακαλούμε πολύ, εφόσον επιθυμείτε τη παράλληλη αποστολή και μέσω email των επόμενων τευχών του περιοδικού «Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση», όπως συμπληρώσετε τα στοιχεία σας στην φόρμα που ακολουθεί και αποστείλετε τη φόρμα αυτή στα email: [medicine@vegacom.gr](mailto:medicine@vegacom.gr) ή [hjm@vegacom.gr](mailto:hjm@vegacom.gr)

Όνομα: \_\_\_\_\_  
Επώνυμο: \_\_\_\_\_  
Ειδικότητα: \_\_\_\_\_  
Τηλέφωνο: \_\_\_\_\_  
Email: \_\_\_\_\_

Σύμφωνα με το νέο Ευρωπαϊκό Κανονισμό περί προστασίας των προσωπικών σας δεδομένων (GDPR), συμπληρώνοντας τα στοιχεία αποστολής, ζητάμε την συναίνεσή σας, με τη διαβεβαίωση ότι τα στοιχεία σας δεν θα χρησιμοποιηθούν για οποιοδήποτε άλλα σκοπούς, ούτε θα μεταβιβαστούν σε τρίτους.

Μπορείτε να μας στείλετε και ένα email, χωρίς τη φόρμα, με το ονοματεπώνυμο σας, την ειδικότητά σας και τη διεύθυνση του email σας στο οποίο θα λαμβάνετε το ηλεκτρονικό αρχείο με το τεύχος του περιοδικού, παράλληλα με την έντυπη μορφή του.

Με εκτίμηση,  
Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση

# Η γνώμη σας είναι σημαντική για εμάς!

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



## 1. Πόσο εντατικά διαβάζετε τα αναφερόμενα εξειδικευμένα ιατρικά περιοδικά;

	*				**
	☹				☺
Εκδόσεις ΕΠΕ του ΗJM	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Άλλο Ιατρικό Περιοδικό	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Αναφέρατε Ονομασία Άλλου Ιατρικού Περιοδικού	_____				

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

## 2. Ποιο είναι το αγαπημένο σας περιοδικό;

Εκδόσεις ΕΠΕ του ΗJM

Άλλο Ιατρικό Περιοδικό (Αναφέρατε την ονομασία του άλλου Ιατρικού Περιοδικού) \_\_\_\_\_

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

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

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

	*				**
	☹				☺
Δυνατότητα γρήγορης απόκτησης νέων γνώσεων	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Επαγγελματική ποιότητα	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ποικιλία θεμάτων	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Καθημερινή συνάφεια	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Συντομία/ ευκολία ανάγνωσης άρθρου	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Επικαιρότητα	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Επισκόπηση ολόκληρου του κλάδου	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

\* Καθόλου ικανοποιημένοι

\*\* Πολύ ικανοποιημένοι

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

	*									**
	☹									☺
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

\* Εξαιρετικά απίθανο \*\* Εξαιρετικά πιθανό

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

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

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

	*					**
	☹					☺
Δυνατότητα γρήγορης απόκτησης νέων γνώσεων	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Επαγγελματική ποιότητα	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ποικιλία θεμάτων	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Καθημερινή συνάφεια	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Συντομία/ ευκολία ανάγνωσης άρθρου	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Επικαιρότητα	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Επισκόπηση ολόκληρου του κλάδου	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

\* Καθόλου ικανοποιημένοι



\*\* Πολύ ικανοποιημένοι

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

	*									**
	☹									☺
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

\* Εξαιρετικά απίθανο \*\* Εξαιρετικά πιθανό




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

	*	**			
					
Τρέχουσες γνώσεις από ολόκληρη την εσωτερική παθολογία	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ειδικές επισκοπήσεις της τελευταίας τεχνολογίας	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Εκπαιδευτική συμβολή στα καίρια σημεία του CME	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ένα κύριο θέμα ολόκληρου του τεύχους	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Αναφορές περιπτώσεων	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ανακοινώσεις της εταιρείας	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Διάφορα 1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Διάφορα 2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

\* Καθόλου σημαντικό

\*\* Εξαιρετικά σημαντικό

### 10. Πόσο ικανοποιημένοι είστε γενικά με τα ακόλουθα εξειδικευμένα περιοδικά ;

	*	**	***	
				
Εκδόσεις ΕΠΕ του ΗJM	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Άλλο Ιατρικό Περιοδικό:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

\_\_\_\_\_

\* Καθόλου ικανοποιημένοι

\*\* Πολύ

\*\*\* Δεν διαβάζω

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

Κατάρτιση	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Επιστημονικά προσανατολισμένο
Πιθανή επισκόπηση συμβολής	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Πιθανή εξειδικευμένη συμβολή
Μεγάλη ποικιλία θεμάτων	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Μια είς βάθος εξέταση των θεμάτων
Σχετικά με την περίπτωση	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Δεν σχετίζεται με την περίπτωση



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

### 12. Πως χρησιμοποιείτε τις τέσσερις εκδόσεις ΗJM;

Χρησιμοποιώ την έντυπη έκδοση

Χρησιμοποιώ την ηλεκτρονική έκδοση

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

Χρησιμοποιώ τον σύνδεσμο στον ιστότοπο ης ΕΠΕ

Χρησιμοποιώ την εφαρμογή του εκδότη απευθείας

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

Ως έντυπη μορφή

Ως διαδικτυακή έκδοση μέσω ιστοσελίδα του Εκδότη

Ως διαδικτυακή έκδοση μέσω μιας εφαρμογής

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

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

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

---

---

---



18. Τι ακριβώς θα σας έλειπε περισσότερο;

---

---

---

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

Δεν θα μου έλειπαν καθόλου       Θα μου έλειπαν πολύ  

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

---

---

---

## Προσωπικές ερωτήσεις

### 1. Φύλο

Άρσενικό  Θηλυκό

### 2. Ηλικία (έτη)

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

### 3. Με τι απασχολείστε;

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

### 4. Σε ποιόν από τους ακόλουθους επαγγελματικούς τομείς εργάζεστε;

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

### 5. Είμαι μέλος της Εταιρεία Παθολογίας Ελλάδος (ΕΠΕ)

Ναι  Όχι

### 6. Πόσο αγοράζετε τις εκδόσεις ΕΠΕ του ΗJM;

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

### 7. Πώς θα αξιολογούσατε την ιατρική σας δραστηριότητα;

Λιγότερο      Πολύ εξειδικευμένη  
εξειδικευμένη  
Πιο πρακτικά      Πιο επιστημονικά  
προσανατολισμένη      Προσανατολισμένη

Αθήνα, Ιανουάριος 2022

Αγαπητή/έ Φίλη/ε,

Το τριμηνιαίο ιατρικό περιοδικό «HJM» συμπλήρωσε ήδη το τριακοστό τρίτο χρόνο κυκλοφορίας του, με αποδέκτες 10.000 ιατρούς σ' όλη την χώρα (συμπεριλαμβανομένων της διανομής του περιοδικού HJM στα Ιατρικά Συνέδρια), με ετήσιο κόστος παραγωγής - εκτύπωσης - ταχυδρόμησης και των 4 τευχών, συνολικά, περίπου στα 80 Ευρώ.

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

Το ετήσιο κόστος Συνδρομής του περιοδικού (4 τεύχη)ανέρχεται στα 100 ευρώ για Ιδρύματα, Εταιρείες, στα 40 ευρώ για Ιατρούς, στα 30 ευρώ για Φοιτητές Ιατρικής, και για το εξωτερικό σε 100 ευρώ.

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

Με εκτίμηση,  
Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση

### 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](mailto:medicine@vegacom.gr), [hjm@vegacom.gr](mailto: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](http://www.vegacom.gr) - email: [chairman@vegacom.gr](mailto:chairman@vegacom.gr)

45 - 47, Ioustinianou Str. 166 74, Glyfada, Aixonii, 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 Αριστετελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, Διευθυντής Α' Προπαιδευτικής Πανεπιστημιακής Παθολογικής Κλινικής, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης ΑΧΕΠΑ

Βοηθός Συντάξεως

Ελένη Καρλάφτη

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

Editor In Chief

Matina Pagoni

Director of Internal Medicine Clinic, Hospital "G.Gennimatas" Athens

Head of Hospital Lipidemic Medical Office -Scientifically Responsible. "G.Gennimatas General Hospital " Athens

Managing Editor

Christos Savopoulos

Professor of Internal Medicine, 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](mailto: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. Μουρουγάκης (Ειδ. Παθολογίας, Θεσ/νίκη) Επιμέλεια Επαγγελματικών Θεμάτων Κωτούλας Σόλων (Ελευθ. Επαγγελματίας, Τρίκαλα) Επιμέλεια Θεμάτων Συναφών Ειδικοτήτων Κανέλλος Ηλίας (Ειδ. Καρδιολογίας, Θεσ/νίκη)

### Εκτύπωση-Βιβλιοδεσία LITHOS O.E.

Τιμή Τεύχους 1 λειτό € - 1 Eurocent 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.pathologias@hotmail.com](mailto:et.pathologias@hotmail.com). Παλαιότερα τεύχη του περιοδικού "H J M" καθώς και δημοσιευμένα Γραπτά Συμπόσια Ιατρικής μπορείτε να δείτε στην ιστοσελίδα της εταιρείας "VEGA E.C.M. Ε.Π.Ε.": [www.vegacom.gr](http://www.vegacom.gr) στην Ενότητα: Εκδόσεις - Συνέδρια.

ΑΠΑΓΟΡΕΥΕΤΑΙ η αναδημοσίευση, η αναπαραγωγή, ολική ή μερική ή περιληπτική ή κατά παράφραση ή διασκευή απόδοση του περιεχομένου του περιοδικού Η J M με οποιοδήποτε 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.



## 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](mailto:info@epe.edu.gr), [www.epe.edu.gr](http://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](mailto:eepe2014@gmail.com) / [eepe2014.blogspot.gr](http://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

# 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 Δημοκριτείου Πανεπιστημίου  
Θράκης, Αλεξανδρούπολη

## Mantzoros Christos

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

## Μηλιώνης Χαράλαμπος

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων,  
Ιωάννινα

## Bakris George

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

## Μπούρα Παναγιώτα

Καθηγήτρια Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Αριστοτελείου  
Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

## Ντουράκης Π. Σπυρίδων

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού  
Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα

## Παπάζογλου Δημήτριος

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Δημοκριτείου Πανεπιστημίου  
Θράκης, Αλεξανδρούπολη

## Παπάνας Νικόλαος

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Δημοκριτείου Πανεπιστημίου  
Θράκης, Αλεξανδρούπολη

## Παπανδρέου Χρήστος

Καθηγητής Παθολογίας - Ογκολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου  
Θεσσαλίας, Λάρισα

## Spyridopoulos Ioakim

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

## Συρίγος Ν. Κωνσταντίνος

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

## Tsakiris A. Dimitrios

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

## Τσάπας Απόστολος

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Αριστοτελείου Πανεπιστημίου  
Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

## Χατζητόλιος Απόστολος

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Αριστοτελείου Πανεπιστημίου  
Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

# HJM

# HJM

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ • HELLENIC JOURNAL OF MEDICINE

**ΕΠΙΒΕΒΑΙΩΣΗ ΤΗΣ ΤΑΧΥΔΡΟΜΙΚΗΣ  
ΔΙΕΥΘΥΝΣΕΩΣ ΤΩΝ ΣΥΝΔΡΟΜΗΤΩΝ  
ΤΟΥ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟΥ**

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

ΠΑΡΑΚΑΛΟΥΝΤΑΙ ΟΙ ΠΑΡΑΛΗΠΤΕΣ ΤΟΥ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟΥ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ  
HJM - HELLENIC JOURNAL OF MEDICINE

ΜΟΛΙΣ ΤΟ ΠΑΡΑΛΑΒΟΥΝ, ΝΑ ΕΠΙΒΕΒΑΙΩΣΟΥΝ  
ΣΤΟ **email: [medicine@vegacom.gr](mailto:medicine@vegacom.gr)**  
ΤΗΝ ΤΑΧΥΔΡΟΜΙΚΗ ΤΟΥΣ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΘΩΣ ΚΑΙ  
ΟΤΙ ΕΠΙΘΥΜΟΥΝ ΝΑ ΣΥΝΕΧΙΣΟΥΝ ΝΑ ΛΑΜΒΑΝΟΥΝ ΤΟ  
ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ ΣΤΗΝ ΕΝΤΥΠΗ ΜΟΡΦΗ ΤΟΥ.

Τ.132  
ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ-ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ  
2021

- 170-171 **Άρθρο Σύνταξης**  
Ματίνα Παγώνη
- 172-181 **Προβληματισμοί για βελτιστοποίηση της αντιθρομβωτικής αγωγής σε ασθενείς νοσηλευόμενους με COVID-19. Εμπειρία και απρόσμενες προκλήσεις ενός Κέντρου Αναφοράς της Βορείου Ελλάδος για την COVID-19.**  
Μιχαήλ Γκιώνης
- 182-187 **Κανόνες για τη νόσηση σε άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη**  
Αθανασία Παπαζαφειροπούλου
- 188-192 **Περίπτωση Οστεομαλακίας ως αποτέλεσμα βαριατρικής χειρουργικής επέμβασης.**  
Γεωργακοπούλου Γεωργία
- 193-197 **Ιδιαιτερότητες της Στεφανιαίας νόσου σε ασθενείς με Σακχαρώδη διαβήτη**  
Γερασίμου Μαρίνα
- 198-202 **Οξεία ηπατίτιδα Ε εκδηλούμενη ταυτόχρονα με κατανάλωση άγριου μανιταριού: Σύντομη ανασκόπηση και παρουσίαση ενδιαφέροντος περιστατικού**  
Ραφαήλ Γιαννάς

Ν.132  
OCTOBER-DECEMBER  
2021

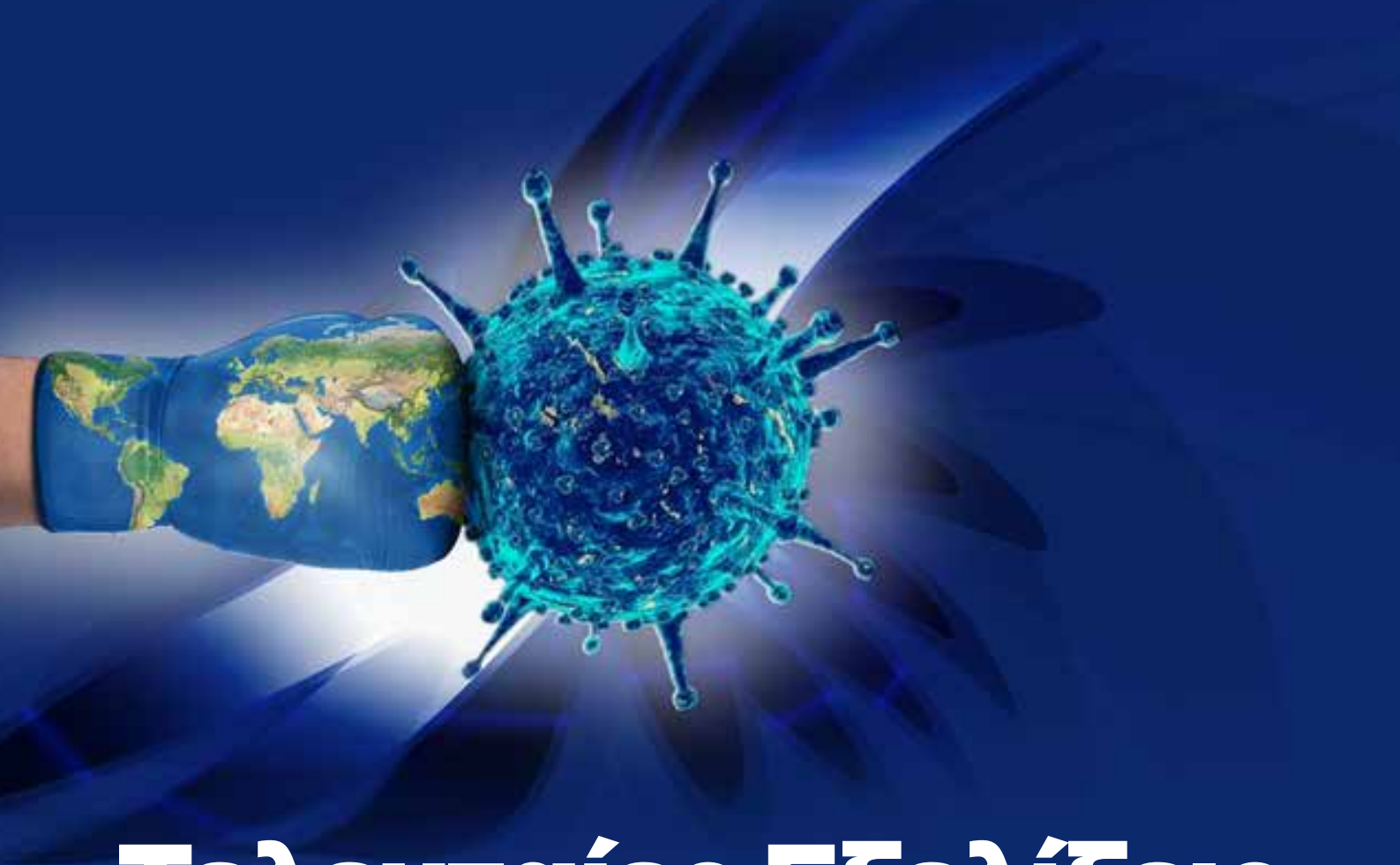
- 170-171 **Editorial**  
Matina Pagoni
- 172-181 **Concerns about optimizing anticoagulant therapy in patients treated with COVID-19. Experience and unexpected challenges of a Reference Center of Northern Greece for COVID-19**  
M. Gkionis
- 182-187 **Sick days rules for subjects with Diabetes Mellitus**  
Athanasia K. Papazafiropoulou
- 188-192 **Presentation case of Osteomalacia as a result of bariatric surgery**  
Georgakopoulou Georgia
- 193-197 **Peculiarities of Coronary Artery Disease in patients with Diabetes**  
M. Gerasimou
- 198-202 **Acute hepatitis E coincidental with wild mushroom ingestion: Brief overview and interesting case report presentation**  
Raphael Yannas

CONTENTS



Εταιρεία  
Παθολογίας Ελλάδος  
Internal Medicine Society  
of Greece

WEBINAR



# Τελευταίες Εξελίξεις στη Νόσο Covid-19

Τρίτη **15** Φεβρουαρίου 2022

18:30 - 20:30

ΔΩΡΕΑΝ ΕΓΓΡΑΦΗ

Εταιρεία Παθολογίας Ελλάδος



Πανελλήνιο Συνέδριο

# “**Ημέρες Παθολογίας**”



**24-26** ΙΟΥΝΙΟΥ  
2022

**Θεσσαλονίκη**

Δυνατότητα υποβολής περιλήψεων εργασιών

Περισσότερες πληροφορίες σύντομα στο [www.tmg.gr](http://www.tmg.gr)

# Άρθρο Σύνταξης Editorial



Αγαπητές και αγαπητοί Συνάδελφοι,

**Ε**υχόμαστε Χρόνια Πολλά, Καλή Χρονιά, να είστε υγιείς εσείς και οι οικογένειές σας στους δύσκολους καιρούς της πανδημίας που συνεχίζουμε να διανύουμε με το «5ο κύμα» από τη μετάλλαξη Όμικρον και στη χώρα μας!

Η ύλη του παρόντος τεύχους του περιοδικού μας περιλαμβάνει μία πρωτότυπη επίκαιρη εργασία, 2 ενδιαφέρουσες ανασκοπήσεις και 2 αναφορές Κλινικών Περιστατικών. Φιλοξενείται ως πρώτο άρθρο, η πρωτότυπη εργασία από μία COVID Κλινική ενός Κέντρου Αναφοράς της Βορείου Ελλάδος, αναφορικά με τους προβληματισμούς για τη βελτιστοποίηση της αντιθρομβωτικής αγωγής σε ασθενείς νοσηλευόμενους με COVID-19, βασισμένους στην εμπειρία των συναδέλφων διαφόρων Ειδικοτήτων που εμπλέκονται στη νοσηλεία των COVID-19 ασθενών. Στην εν λόγω εργασία, πέραν της αντιμετώπισης των τυχόν επιπλοκών από τους Συνάδελφους Αγγειοχειρουργούς, αναδεικνύεται η σημασία της συνεργασίας και της ολιστικής προσέγγισης στη βέλτιστη παροχή υπηρεσιών υγείας, κάτι που αποτελεί βασικό αξίωμα της Ειδικότητας της Παθολογίας. Στην κατεύθυνση μάλιστα αυτή η Εταιρεία Παθολογίας Ελλάδος θα μπορούσε να αναλάβει τον συντονισμό μίας καλά οργανωμένης και σχεδιασμένης πολυκεντρικής μελέτης, δεδομένου ότι και η εξαιολογία αποτελεί ένα δεύτερο θεμελιώδες αξίωμα της Παθολογίας, αλλά κυρίως διότι η νοσηλεία των COVID 19 ασθενών γίνεται κατ' εξοχήν σε Παθολογικές Κλινικές Πανελληνίως, με τη συνδρομή και άλλων συναφών ειδικοτήτων.

Φιλοξενούνται ακόμη 2 ενδιαφέρουσες ανασκοπήσεις, μία από το Διαβητολογικό Κέντρο ενός Νοσοκομείου της Αττικής σε συνεργασία με αντίστοιχο Κέντρο της Περιφέρειας, αναφορικά με τους κανόνες για τη νόσηση σε άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη και μία δεύτερη, από Καρδιολογική Κλινική Ε.Σ.Υ. της Περιφέρειας, αναφορικά με τις ιδιαιτερότητες της Στεφανιαίας νόσου σε ασθενείς με Σακχαρώδη διαβήτη. Στην πρώτη ανασκόπηση, περιγράφονται εκτενώς οι στρατηγικές αυτοδιαχείρισης που θα πρέπει να υιοθετούν τα άτομα με διαβήτη κατά τη διάρκεια νόσησης, ενώ γίνεται αναφορά και σε ενδεχόμενη τροποποίηση της ινσουλινοθεραπείας. Η δεύτερη πραγματεύεται τις ιδιαιτερότητες της παθοφυσιολογίας, αλλά της θεραπευτικής αντιμετώπισης της στεφανιαίας νόσου στους διαβητικούς. Οι ιδιαιτερότητες αυτές καθιστούν δύσκολή

την διαχείριση των ασθενών αυτών και πλέον οι θεράποντες ιατροί θα πρέπει να είναι εξοικειωμένοι και με τις δύο νοσολογικές οντότητες. Για τον λόγο αυτό άλλωστε, πολλές επιστημονικές εταιρείες όπως η Παθολογία, η Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία αλλά και προσφάτως και η Ελληνική Καρδιολογική Εταιρεία προχώρησαν στην ίδρυση ομάδων εργασίας Διαβήτη-Καρδιάς.

Τέλος την ύλη συμπληρώνουν 2 ενδιαφέροντα κλινικά περιστατικά, περίπτωση Οστεομαλακίας ως αποτέλεσμα βαριατρικής χειρουργικής επέμβασης και Οξεία ηπατίτιδα Ε εκδηλούμενη ταυτόχρονα με κατανάλωση άγριου μανιταριού, στην οποία επιχειρείται και μία σύντομη ανασκόπηση, παράλληλα με την παρουσίαση του ενδιαφέροντος αυτού περιστατικού.

Η ύλη ολοκληρώνεται με τη σελίδα των επίκαιρων και πλέον ενδιαφερόντων δημοσιευμένων άρθρων σε Διεθνή περιοδικά, καθώς και με τη σελίδα με τα επικείμενα Πανελλήνια και Διεθνή Συνέδρια και Ημερίδες. Στο σημείο αυτό θα ήθελα να σας ενημερώσω ότι με ομόφωνη απόφαση στο τελευταίο ΔΣ της, η Εταιρεία Παθολογίας Ελλάδος, αφουγκραζόμενη το μεγάλο κλινικό φόρτο των Συναδέλφων στην αντιμετώπιση της Πανδημίας, την υπέρογκη κόπωση και καταπόνησή τους, αλλά εκτιμώντας και τις ιδιαίτερες παρούσες συνθήκες αποφάσισε να μην προβεί στη διοργάνωση του Ετήσιου Πανελληνίου Συνεδρίου μας τον Φεβρουάριο, αλλά να οργανώσει αντ' αυτού -και στα πλαίσια της Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης και Μετεκπαίδευσης σε θέματα και πεδία της Παθολογίας-, ένα διαδικτυακό σεμινάριο στις 15/2/2021 με θεματολογία αποκλειστικά για την COVID-19 και τα νέα δεδομένα, καθώς και ένα υβριδικό πολυθεματικό Συνέδριο «Ημέρες Παθολογίας» στη Θεσσαλονίκη, 24-26/6/2021 στο οποίο θα υπάρχει και η δυνατότητα υποβολής περιλήψεων εργασιών και το οποίο προσδοκούμε να αποτελέσει προοίονό του Ετήσιου Πανελληνίου μας Συνεδρίου τον Φεβρουάριο του 2023 στην Αθήνα και την επιστροφή στην κανονικότητα! Θα υπάρξει αναλυτική ενημέρωση σε επόμενο τεύχος και από την ιστοσελίδα της Εταιρείας μας.

Καλή Χρονιά, με Υγεία

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

# ΑΡΘΡΑ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ

## Προβληματισμοί για βελτιστοποίηση της αντιθρομβωτικής αγωγής σε ασθενείς νοσηλευόμενους με COVID-19. Εμπειρία και απρόσμενες προκλήσεις ενός Κέντρου Αναφοράς της Βορείου Ελλάδος για την COVID-19.



Μιχαήλ Γκιώνης

Μιχαήλ Γκιώνης<sup>1</sup>, Βασιλική Μανάκη<sup>1</sup>, Γεωργία Καϊάφα<sup>2</sup>, Αθηνά Μύρου<sup>2</sup>, Παναγιώτα Τσάτσιου<sup>3</sup>, Λεμονιά Σκούρα<sup>3</sup>, Μιχαήλ Ανθόπουλος<sup>2</sup>, Χρήστος Σαββόπουλος<sup>2</sup>, Αδάμ Χατζηδάκης<sup>4</sup>, Ματίνα Παγώνη<sup>5</sup>, Κυριάκος Κτενίδης<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Αγγειοχειρουργική Κλινική ΑΠΘ, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

<sup>2</sup> Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

<sup>3</sup> Εργαστήριο Μικροβιολογίας και Βιοπαθολογίας, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

<sup>4</sup> Κλινική Ακτινολογίας και Επεμβατικής Ακτινολογίας, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

<sup>5</sup> Γ΄ Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Γ. Γεννηματάς», Αθήνα, Πρόεδρος Εταιρείας Παθολογίας Ελλάδος, Πρόεδρος Ένωσης Ιατρών Νοσοκομείων Αθήνας και Πειραιά (Ε.Ι.Ν.Α.Π)

Υπεύθυνος αλληλογραφίας

Μιχαήλ Γκιώνης

Επιμελητής Α΄, Πανεπιστημιακή Αγγειοχειρουργική Κλινική ΑΠΘ, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ

email: gkionismichalis@yahoo.com

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Εισαγωγή:** Η λοίμωξη COVID-19 κατέχει πλέον μορφή πανδημίας, με υψηλά ποσοστά νοσηρότητας και θνητότητας και βαθείες κοινωνικές, πολιτισμικές και οικονομικές επιπτώσεις σε ολόκληρο τον πλανήτη. Πέραν των αναπνευστικών διαταραχών, η λοίμωξη προδιαθέτει σε οξεία αρτηριακά ή/και φλεβικά συμβάματα, με ποσοστά που κυμαίνονται μεταξύ 20-30% στις κλινικές COVID, ενώ ξεπερνούν το 30% στις ΜΕΘ COVID. Η θρομβωτική διαμεσολαβούμενη εκ του συμπληρώματος μικροαγγειοπάθεια (ΤΜΑ) και η αντίσταση στην ηπαρίνη (HR) συμμετέχουν σε μεγάλο βαθμό στο δείκτη θνητότητας, που σχετίζεται με διαταραχές πήκτικότητας αυτών των ασθενών.

**Σκοπός:** να αξιολογηθούν οι τρέχουσες συνθήκες αντιπηκτικής αγωγής και να σκιαγραφηθεί η δόκιμη αντιθρομβωτική αγωγή, προκειμένου να ελαχιστοποιηθούν οι επιπλοκές εξαιτίας διαταραχών πήκτικότητας (οξεία θρομβωτικά συμβάματα και μείζονες αιμορραγίες, που απειλούν τη ζωή), ενώ ταυτόχρονα οι ασθενείς αυτοί λαμβάνουν επαρκή αντιθρομβωτική αγωγή.

**Υλικό και Μέθοδος:** Σε κλινική COVID του ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ μελετήσαμε σε διάστημα 3 μηνών, 53 ασθενείς νοσηλεύομενους για λοίμωξη COVID-19, αναφορικά με θρομβωτικές ή αιμορραγικές επιπλοκές σχετιζόμενες με πηκτικές διαταραχές, ενώ αυτοί ήδη λάμβαναν θεραπευτικές δόσεις αντιπηξίας. Το 45% (24/53) των νοσηλευομένων ασθενών ήταν γυναίκες, ενώ το 55% (29/53) άνδρες. Η ηλικία των ασθενών κυμαίνονταν μεταξύ 35 και 85 ετών (μέσος όρος 60 έτη) και όλοι μελετήθηκαν κλινικά, απεικονιστικά (όπου κρίθηκε αναγκαίο) και εργαστηριακά, 3-5 ώρες μετά τη χορήγηση της 1ης θεραπευτικής δόσης αντιπηκτικής αγωγής, όπως και 3-5 ώρες μετά τη χορήγηση θεραπευτικής αντιπηκτικής αγωγής την 7η ημέρα νοσηλείας τους. 46 ασθενείς έλαβαν αγωγή με Χαμηλού Μοριακού Βάρους Ηπαρίνη (XMBH), 4 έλαβαν XMBH + αντιαιμοπεταλιακό παράγοντα, 2 έλαβαν αγωγή με Fondaparinux και 1 με Dabigatran.

**Αποτελέσματα:** Α) Δείκτης Κλινικών Επιπλοκών 23% (12/53) [33% άνδρες, 66% γυναίκες]. Πιο συγκεκριμένα: θάνατος 3,7% (2/53), Φλεβοθρομβοεμβολή (ΦΘΕ) 5,6% (3/53), αυτόματες μείζονες αιμορραγίες απειλητικές για τη ζωή 7,5% (4/53), αρτηριακές θρομβώσεις 11,3% (6/53), ιατρογενείς αγγειακές κακώσεις 3,7% (2/53). Β) Εργαστηριακές Διαταραχές Αιμόστασης 67,9% (36/53). Συγκεκριμένα: αυξημένα επίπεδα D-Dimers (TMA) 26,4% (14/53), αυξημένα επίπεδα Ινωδογόνου (TMA) 18,8% (10/53), ελάττωση επιπέδων Anti-Xa (HR) 16,9% (9/53), αύξηση επιπέδων Anti-Xa (αιμορραγία) 1,8% (1/53), ελάττωση επιπέδων AT-III 13,2% (7/53), αύξηση επιπέδων AT-III 1,8% (1/53), αύξηση επιπέδων FVIII (HR) 13,2% (7/53).

**Συμπέρασμα:** Η επίτευξη του στόχου της δόκιμης αντιθρομβωτικής αγωγής για τους ασθενείς αυτούς παραμένει μια ανεκπλήρωτη ανάγκη για τον κλινικό ιατρό. Οι επιπλοκές από διαταραχές πηκτικότητας αποτελούν μείζον πρόβλημα για την επιβίωση των ασθενών αυτών, παρά την εμπειρική αναπροσαρμογή θεραπευτικής δοσολογίας στην αντιπηκτική αγωγή τους. Η εξατομικευμένη αντιπηξία σε καθημερινή βάση, με ικανές μεθόδους να αναγνωρίζουν τους ασθενείς με χαμηλή και υψηλή ανταπόκριση στην αντιπηκτική αγωγή και να προσαρμόζουν την κατάλληλη δοσολογία, πιθανώς αποτελεί μελλοντική στρατηγική μεγάλης σημασίας, ιδιαίτερα σε συνθήκες πανδημίας από τον ιό SARS-CoV-2.

## Concerns about optimizing anticoagulant therapy in patients treated with COVID-19. Experience and unexpected challenges of a Reference Center of Northern Greece for COVID-19

M. Gionis<sup>1</sup>, V. Manaki<sup>1</sup>, G. Kaiafa<sup>2</sup>, A. Myrou<sup>2</sup>, P. Tsatsiou<sup>3</sup>, L. Skoura<sup>3</sup>, M. Anthopoulos<sup>2</sup>, C. Savopoulos<sup>2</sup>, A. Chatzidakis<sup>4</sup>, M. Pagoni<sup>5</sup>, K. Ktenidis<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Vascular Surgery, AHEPA University Hospital, Aristotle University of Thessaloniki

<sup>2</sup> 1st Medical Propedeutic Department of Internal Medicine, AHEPA University Hospital, Aristotle University of Thessaloniki

<sup>3</sup> Laboratory of Microbiology & Biopathology, AHEPA University Hospital, Aristotle University of Thessaloniki

<sup>4</sup> Department of Radiology & Interventional Radiology, AHEPA University Hospital, Aristotle University of Thessaloniki

<sup>5</sup> 3rd Department of Internal Medicine, "G. Gennimatas" General Hospital of Athens

## SUMMARY

**Background:** COVID-19 became a global pandemic with widespread morbidity, mortality and profound social, cultural and financial impact. Apart respiratory disorders, infection predisposes to both arterial & venous thrombotic events with a 20-30% thrombotic rate in COVID-units, rising to over 30% in COVID- ICU patients, with Complement mediated Thrombotic Micro Angiopathy (TMA) and Heparin Resistance (HR) to strongly participate in mortality rate, related to coagulopathy complications.

**Purpose:** to evaluate the optimal antithrombotic strategy in order to diminish acute thromboembolic events and to annihilate, at the same time, life-threatening spontaneous hematomas.

**Materials & Methods:** In a COVID-Dept in AHEPA Hospital we studied 53 consecutive COVID-19 patients in a three-month period regarding thrombotic or hemorrhagic complications related to coagulation disorders while receiving therapeutic doses of antithrombotic agents. Females were 45% (24/53) and males were 55% (29/53). Patients' age varied between 35 and 85 years (media 60 yrs) and were studied through clinical, imaging (when needed) and laboratory exams 3-5 hrs after the administration of the 1st therapeutic dose of anticoagulant agent, as well as 3-5 hrs after the administration of therapeutic antithrombotic treatment on the 7th day of hospitalization. 46 patients received LMWH, 4 received LMWH+anti-PLT, 2 received Fondaparinux and 1 received Dabigatran, as antithrombotic agent.

**Results:** A) Clinical Complications Rate 23% (12/53), [33% males, 66% females]. More specifically: deaths 3,7% (2/53), VTE 5,6% (3/53), spontaneous life-threatening major bleedings 7,5% (4/53), arterial thrombotic events 11,3% (6/53), iatrogenic pseudoaneurysms 3,7% (2/53). B) Laboratory Coagulation Disorders 67,93% (36/53). In detail: elevated levels of D-Dimers (TMA) 26,4% (14/53), elevated levels of Fibrinogen (TMA) 18,8% (10/53), diminished levels of Anti-Xa (HR) 16,9% (9/53), elevated levels of Anti-Xa 1,8% (1/53), diminished levels of AT-III 13,2% (7/53), elevated levels of AT-III 1,8% (1/53), elevated levels of FVIII (HR) 13,2% (7/53).

**Conclusions:** Success in antithrombotic treatment in COVID-19 patients, is not yet easy to achieve. Complications due to coagulation disorders remain a major problem regarding survival rates of these patients. Individualized anticoagulation through assays, who recognize high and low responders to antithrombotic agents, is of major need in COVID-19 era and could represent a future antithrombotic strategy.

## 1.Εισαγωγή

Η COVID-19 λοίμωξη αποτελεί μια σοβαρή, σύνθετη και πολυπαραγοντική διαταραχή, η οποία σε σοβαρές περιπτώσεις εμφανίζεται με διάμεση πνευμονία εξελισσόμενη σε σύνδρομο οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας (ARDS), σήψη και πολυοργανική ανεπάρκεια. Η συχνότητα των θρομβωτικών επεισοδίων στους COVID-19 ασθενείς είναι 11,5% για τους μη νοσηλευόμενους στις ΜΕΘ και 29,4% για όσους γίνονται εισαγωγή στις ΜΕΘ, ενώ η θνητότητα για όσους εμφανίζουν Φλεβική Θρομβοεμβολή (ΦΘΕ) προσεγγίζει το 8-26%.<sup>1</sup>

Η ΦΘΕ είναι 7 φορές συχνότερη της Αρτηριακής Θρομβοεμβολής (ΑΘΕ) και οι ασθενείς είναι κυρίως άρρηνες, διαβητικοί, υπέρτασικοί με καρδιαγγειακά νοσήματα και ιστορικό προηγούμενης ΦΘΕ στο 3-5% αυτών. Η πνευμονική εμβολή, η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, η θρόμβωση καθετήρων, η δημιουργία θρόμβων στους καθετήρες περιτοναϊκής κάθαρσης είναι οι πιο συχνές εκδηλώσεις, ενώ το 71% των ασθενών πληροί τα κριτήρια διάχυτης ενδαγγειακής πήξης (ΔΕΠ). Λιγότερο συχνά είναι το έμφραγμα του μυοκαρδίου, το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ), η περιφερική αρ-

τηριακή εμβολή, τα σπληνικά έμφρακτα και η αορτική θρόμβωση. Η ΦΘΕ αυξάνει τον κίνδυνο θανάτου στους COVID-19 ασθενείς κατά 3 φορές, ενώ παραδόξως τα αιμορραγικά επεισόδια είναι χαμηλότερα (2-3%).<sup>1</sup>

Είναι ήδη γνωστό ότι η COVID-19 λοίμωξη αποτελεί μια υπερπηκτική κατάσταση (θρομβοφλεγμονή), η οποία οφείλεται σε περίπλοκο φυσιοπαθολογικό μηχανισμό: διαταραχή του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης 2 (ACE2), καταίγδα κυτταροκινών, αυξημένη καταστροφή αιμοπεταλίων-θρομβοπενία, απελευθέρωση εξωκυττάρων ουδετεροφιλικών παγίδων (NETS), ενδοθηλιακή βλάβη, καρδιομυοπάθεια, καρδιακές αρρυθμίες και πνευμονική συλλογή, καθώς και διείσδυση του SARS-CoV-2 ιού μέσω του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και προσβολή του εγκεφαλικού ιστού.<sup>1</sup> Η ΦΘΕ και η συστηματική αγγειίτιδα αποτελούν μέρος του κλινικού φαινοτύπου της λοίμωξης από COVID-19, όπου οι νοσοκίτες διατρέχουν τον κίνδυνο σοβαρής θρομβωτικής νεκρωτικής βλάβης των πνευμονικών τριχοειδών, σε συνδυασμό με χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων στην (θρομβοκυττοπενία) και αυξημένα επίπεδα στο πλάσμα προϊόντων αποδόμησης της ινικής (D-dimers)<sup>2</sup>.

Ωστόσο, όλοι οι COVID-19 ασθενείς δεν είναι ίδιοι. Υπάρχουν σημαντικές διαφορές, οι οποίες στηρίζονται σε παραμέτρους όπως η ηλικία, το ιστορικό προηγούμενης ΦΘΕ, ο Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) > 30 kg/m<sup>2</sup>, η νοσηλεία σε ΜΕΘ, οι υψηλοί δείκτες υπερπηκτικότητας, όπως το Ινωδογόνο > 800mg/dl και τα D-Dimers > 3000ng/ml.<sup>3</sup>

Με βάση τα ανωτέρω οι COVID-19 ασθενείς διακρίνονται σε χαμηλού, ενδιάμεσου, υψηλού και πολύ υψηλού κινδύνου και θεωρείται επιτακτική η ανάγκη χορήγησης θρομβοπροφύλαξης σε όλους τους νοσηλεύμενους COVID-19 ασθενείς, συνυπολογίζοντας πάντα τη νεφρική και ηπατική λειτουργία, καθώς και τις πιθανές αλληλεπιδράσεις με συγχρηγούμενα φάρμακα έναντι του SARS-CoV-2.<sup>4,5</sup> Παρ' όλα αυτά, το υψηλό ποσοστό ΦΘΕ που καταγράφηκε (13-56%) έγειρε σοβαρή ανησυχία αναφορικά με τον κίνδυνο θρόμβωσης, παρά τη χορήγηση προκαθορισμένης δόσης θρομβοπροφύλαξης σε αυτούς τους ασθενείς<sup>6</sup>, γεγονός που σύντομα οδήγησε στην εμπειρική διαβαθμισμένη δοσολογική αύξηση χορήγησης αντιπηξίας<sup>7</sup>. Η εμπειρική διαβάθμιση δοσολογίας της αντιπηκτικής αγωγής μπορεί να επιφέρει μείζονες επιπλοκές κατά τη νοσηλεία των ασθενών αυτών (όπως μείζονες αιμορραγίες που απειλούν τη ζωή τους) και για το λόγο αυτό η προσεκτική αξιολόγηση της σχέσης κόστους-οφέλους αναφορικά προς την επιλογή της αντιπηκτικής αγωγής, επιβάλλεται για τους ασθενείς

αυτούς.<sup>4</sup> Επίσης για τους ανωτέρω λόγους οι επίσημες κατευθυντήριες οδηγίες δε συστήνουν την εμπειρική διαβάθμιση δόσης αντιπηξίας για τους ασθενείς αυτούς<sup>8</sup>.

Ικανός αριθμός τυχαίοποιημένων μελετών (RCTs) έχουν ήδη διεξαχθεί προκειμένου να αξιολογηθεί η αντιθρομβωτική αγωγή αυτών των ασθενών σε σχέση με τη χορήγηση αντιπηκτικών, ινωδολυτικών, αντιαιμοπεταλιακών ή συνδυασμών των παραπάνω παραγόντων. Τα από του στόματος αντιπηκτικά, οι αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες και η θρομβοπροφύλαξη με Χαμηλού Μοριακού Βάρους Ηπαρίνη (XMBH) σε προκαθορισμένη δόση, θεωρούνται ως μικρότερης βαρύτητας θεραπεία που εστιάζει σε ασθενείς με κατόικον νοσηλεία. Η χορήγηση ενδιάμεσης δοσολογίας ή σε θεραπευτικές δόσεις αντιπηκτικών ή ινωδολυτικών παραγόντων από την άλλη, θεωρούνται μεγαλύτερης βαρύτητας θεραπείες που τελούν υπό έρευνα από RCTs.<sup>9</sup> Σύμφωνα με την τρέχουσα γνώση δεν καταγράφονται μείζονες παρενέργειες κατά τη συγχρήγηση ερευνητικών θεραπειών για τη λοίμωξη από COVID-19 και παρεντερικής αντιπηξίας.<sup>10</sup> Τα συμπτώματα από βαρεία λοίμωξη COVID-19 αφορούν κατά κύριο λόγο τον φαινότυπο για τη διαμεσολαβούμενη εκ του συμπληρώματος θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια (complement-mediated thrombotic microangiopathy - TMA), παρά την επαγόμενη από τη σήψη (Sepsis induced Coagulopathy- SIC) διαταραχή της αιμόστασης υπό τη μορφή της ΔΕΠ (disseminated intravascular coagulation - DIC). Συνεπώς, η σοβαρή COVID-19 λοίμωξη θα μπορούσε να αναθεωρηθεί υπό το πρίσμα της TMA. Οι αναστολείς συμπληρώματος C3 & C4 έχουν αναδείξει ευοίωνα έως τώρα αποτελέσματα<sup>11</sup>. Συγκεκριμένα, κατέδειξαν πως αναστέλλοντας την ενεργοποίηση του C3, εξασθενεί σημαντικά η αλυσιδωτή έκφραση της προφλεγμονώδους διεργασίας στον πνεύμονα<sup>12</sup>. Η αντίσταση στην Ηπαρίνη (Heparin Resistance - HR) είναι ήδη αποδεδειγμένη σε αυτούς τους ασθενείς και τεκμηριώνεται με τα αυξημένα επίπεδα του παράγοντα FIII και του Ινωδογόνου, τη χαμηλή συγκέντρωση της Ηπαρίνης λόγω δράσης των πρωτεϊνών οξείας φάσης και τη χαμηλή αντιθρομβίνη III<sup>13,14</sup>. Επιπλέον η HR αποτελεί κοινό φαινόμενο στους ασθενείς με COVID-19 λοίμωξη που νοσηλεύονται στις ΜΕΘ και για τους οποίους η προφυλακτική δόση αντιθρομβωτικής αγωγής είναι κατηγορηματικά ανεπαρκής πρακτική έναντι της πρόληψης οξέων θρομβωτικών συμβαμάτων<sup>15,16</sup>. Αξιωματικό είναι το ευρύ φάσμα ασθενών με παραλλαγές ανταπόκρισης στη χορήγηση XMBH 17, και ο σημαντικός αριθμός ασθενών που αποτυγχάνουν να επιτύχουν το θεραπευτικό στόχο των 0,3-0,7 IU/ml, όσον αφορά

τα επίπεδα anti-Xa (κυρίως υποθεραπευτική μορφή και λιγότερο ως υπερθεραπευτικά επίπεδα)<sup>17,18</sup>. Οι παγκόσμιες κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν τη μέτρηση επιπέδων anti-Xa (με φυσιολογικές τιμές 0,3-0,7 IU/ml) σε ασθενείς με HR και όχι των επιπέδων aPTT, αλλά δεν υπάρχει σύσταση για καταγραφή των anti-Xa επιπέδων σε ασθενείς που λαμβάνουν προφυλακτικές δόσεις ΧΜΒΗ<sup>19-21</sup>. Κατά συνέπεια, υψηλότερες δόσεις ΧΜΒΗ έχουν εμπειρικά συσταθεί ως θρομβοπροφύλαξη σ' αυτούς τους ασθενείς, ενώ μοναδικές αντενδείξεις στην αντιπηκτική αγωγή για τους νοσηλευόμενους COVID-19 ασθενείς είναι η ενεργός αιμορραγία, η κληρονομική ή επίκτητη αιμορραγική διάθεση, PLTs<25000/μL, επισκληρίδιος ή ραχιαία αναισθησία (διακοπή<4h πριν και έναρξη 12h μετά από την παρέμβαση), μη ελεγχόμενη σοβαρή Αρτηριακή Υπέρταση και το ισχαιμικό ΑΕΕ τις πρώτες 48 ώρες.<sup>22</sup>

Επιπρόσθετα, για COVID-19 ασθενείς, οι οποίοι διατρέχουν υψηλό κίνδυνο να εμφανίσουν DIC, έχει προταθεί το c-DIC-ISTH Score (compensated DIC-ISTH Score), το οποίο περιλαμβάνει τις παραμέτρους: επιβεβαιωμένη COVID-19 λοίμωξη, PLTs<100.000, παράταση PT> 3 φορές άνω του φυσιολογικού, D-Dimers > από το ανώτερο φυσιολογικό όριο, ATIII < από το κατώτερο φυσιολογικό όριο και πρωτεΐνη C κάτω από το κατώτερο φυσιολογικό όριο.<sup>22</sup>

### Σκοπός της Μελέτης:

Ο σκοπός της μελέτης είναι να αποτυπώσει τα τρέχοντα προβλήματα που προκύπτουν στην καθημερινή κλινική πράξη και να προτείνει μία δόκιμη μελλοντική αντιθρομβωτική στρατηγική, με σκοπό να ελαχιστοποιήσει κατά το δυνατό τόσο τα οξέα θρομβοεμβολικά επεισόδια, όσο και τις μείζονες αιμορραγίες που απειλούν την επιβίωση των ασθενών αυτών.

### Υλικό & Μέθοδος:

Περιγράφεται η εμπειρία που αποκτήθηκε σε COVID Κλινική του Κέντρου Αναφοράς του ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ, σκιαγραφώντας τα προβλήματα που προκύπτουν και τις προκλήσεις που πρέπει να αντιμετωπισθούν, μελετώντας ενδεικτικά σειρά 53 COVID-19 ασθενών, που νοσηλεύτηκαν στην εν λόγω Κλινική, στο διάστημα από 15/01/2021 έως και 15/04/2021. Για τη διενέργεια της μελέτης τηρήθηκαν όλες οι αρχές ηθικής και δεοντολογίας, ενώ δεν επιβαρύνθηκε οικονομικά κατά κανένα τρόπο το νοσηλευτικό ίδρυμα.

Οι 53 ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στην εργασία μελετήθηκαν αναφορικά με τις διαταραχές πηκτικότη-

τας, καθώς και τις επιπλοκές (θρομβωτικά ή αιμορραγικά συμβάματα) που αυτές πιθανώς επιφέρουν κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους, υπό την εμπειρική χορήγηση μέγιστης θεραπευτικής δόσης αντιθρομβωτικών παραγόντων.

43 από τους ασθενείς αυτούς νοσηλεύτηκαν σε Κλινική COVID και 10 σε ΜΕΘ COVID του ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ. Το 45% (24/53) των νοσούντων ήταν γυναίκες και το 55% (29/53) άνδρες. Η ηλικία των ασθενών κυμαίνονταν από τα 35 έως και τα 85 έτη (με μέσο όρο τα 60 έτη). Όλοι οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε κλινικό, απεικονιστικό (όπου κρίθηκε απαραίτητο) και εργαστηριακό έλεγχο 3-5 ώρες μετά τη χορήγηση της 1ης θεραπευτικής δόσης της αντιθρομβωτικής αγωγής, καθώς και 3-5 ώρες μετά τη χορήγηση της ίδιας αγωγής την 7η ημέρα της νοσηλείας τους στο Νοσοκομείο (όπου και αναμένεται η μέγιστη anti-Xa δράση του αντιπηκτικού σχήματος). 46 ασθενείς έλαβαν αγωγή με θεραπευτική δόση ΧΜΒΗ (enoxaparin), 4 έλαβαν -λόγω του ιστορικού τους- θεραπευτική δόση ΧΜΒΗ + αντιαμοπεταλιακό παράγοντα (enoxaparin+aspirin 100mg x1), 2 έλαβαν θεραπευτικές δόσεις Fondaparinux λόγω χαμηλού αριθμού αιμοπεταλίων και 1 συνέχισε την αντιθρομβωτική αγωγή που ήδη λάμβανε λόγω του ιστορικού του κατόικον, με θεραπευτικές δόσεις Dabigatran.

Σε όλους τους ασθενείς διενεργήθη πλήρης εργαστηριακός έλεγχος κατά την εισαγωγή τους. Οι βιολογικοί δείκτες πηκτικότητας, που ελέγχθηκαν σε 3 διαφορετικές χρονικές στιγμές κατά τη διάρκεια νοσηλείας τους [1. Κατά την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο (όλοι οι βιολογικοί δείκτες πηκτικότητας, εκτός των επιπέδων anti-Xa που δεν κρίθηκε σκόπιμο για τη συγκεκριμένη χρονική στιγμή), 2. 3-5 ώρες μετά τη χορήγηση της 1ης θεραπευτικής δόσης αντιπηξίας και τέλος, 3. 3-5 ώρες μετά τη χορήγηση της θεραπευτικής δόσης αντιπηξίας την 7η ημέρα νοσηλείας τους στο Νοσοκομείο (όπου και αναμένεται η μέγιστη anti-Xa δράση του αντιπηκτικού σχήματος)], ήταν οι εξής: D-Dimmers, Ινωδογόνο, anti-Xa, ATIII και FVIII. Η HR ορίσθηκε ως οποιαδήποτε περίπτωση ασθενούς όπου τα επίπεδα anti-Xa, παρά τη χορήγηση αντιπηκτικών σε θεραπευτικές δόσεις ήταν χαμηλότερα από 0,3 IU/ml και συχνά συνοδεύονταν ταυτοχρόνως από αφύσικα υψηλά επίπεδα FVIII. Επιπρόσθετα, αφύσικα υψηλά επίπεδα D-Dimmers και Ινωδογόνου θεωρήθηκαν ενδεικτικά ενός προθρομβωτικού status οφειλόμενου στην COVID-19 σχετιζόμενη ΤΜΑ. Όλες οι αιμοληψίες, ο κλινικός, απεικονιστικός και εργαστηριακός έλεγχος, καθώς και η συντηρητική ή επεμβατική αντιμετώπιση των επιπλοκών εξαιτίας διαταραχών πη-

κτικότητα (με ανοικτή αγγειοχειρουργική επέμβαση ή ενδαγγειακή τεχνική) διενεργήθησαν αποκλειστικά από τα μέλη της ομάδας μας.

### Αποτελέσματα:

**Ο Δείκτης Κλινικών Επιπλοκών** κατά το χρονικό διάστημα της μελέτης ανήλθε στο 23% (12/53 ασθενείς, εκ των οποίων 4 άνδρες (33%) και 8 γυναίκες (66%) και 10/12 ασθενείς νοσηλεύόμενοι σε ΜΕΘ COVID (Πιν. 1).

### Πίνακας 1

Δείκτης Κλινικών Επιπλοκών	23% (12/53)
Θάνατος	3.7% (2/53)
ΦΘΕ	5.6% (3/53)
Μείζονες αυτόματες αιμορραγίες απειλητικές για την ζωή	7.5% (4/53)
Οξεία αρτηριακά θρομβωτικά συμβάματα	11.3% (6/53)
Ιατρογενείς αγγειακές βλάβες	3.7% (2/53)

Πιο συγκεκριμένα:

2 ασθενείς (2/53: 3,7%) κατέληξαν κατά τη νοσηλεία τους στις ΜΕΘ COVID του Νοσοκομείου, εξαιτίας αυτόματης διάχυτης μαζικής αιμορραγίας και πολυοργανικής ανεπάρκειας.

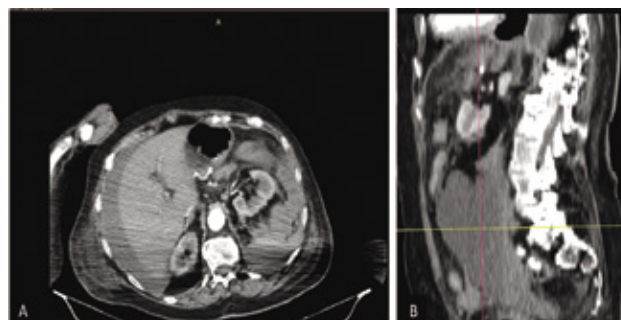
3 ασθενείς αντιμετώπισαν ΦΘΕ κατά τη νοσηλεία τους σε Κλινική COVID (3/53:5,6%), παρότι λάμβαναν ήδη από την εισαγωγή τους θεραπευτικές δόσεις ΧΜΒΗ.

4 ασθενείς ήρθαν αντιμέτωποι με αυτόματη μείζονα αιμορραγία που απείλησε τη ζωή τους (4/53: 7,5%) (Πιν. 1&2). Οι πρώτες 2 περιπτώσεις αφορούσαν ασθενείς με διάχυτη ενδομυϊκή αιμορραγία του ορθού κοιλιακού μυός και μυών του κοιλιακού τοιχώματος, που αντιμετωπίστηκαν επιτυχώς με εμβολισμό της άνω και κάτω υπογάστριας αρτηρίας καθώς και των περιφερικών τους κλάδων, σε συνδυασμό με χορήγηση αίματος και πλάσματος (Εικ. 1&2). Η 3η περίπτωση αφορούσε ασθενή με διάχυτη ενδομυϊκή αιμορραγία του λαγονοψοίτη μυός με συνοδό τεράστιο οπισθοπεριτοναϊκό αιμάτωμα, όπου εμβολίσθηκαν ανεπιτυχώς οι περιφερικοί κλάδοι της αριστερής έσω λαγονίου αρτηρίας και παρά τη συγχρόνη ταυτοχρόνως συμπτωκνωμένων ερυθρών και πλάσματος η ασθενής κατέληξε (Εικ. 3). Η 4η και τελευταία περίπτωση αφορούσε ασθενή της ΜΕΘ COVID, όπου εξαιτίας αυτόματου αιματώματος του αριστερού μηρού τέθηκε σε κίνδυνο τόσο η ζωή του, όσο και η βιωσιμότητα του σκέλους. Ο ασθενής αντιμετωπίστηκε επιτυχώς με εμβολισμό των περιφερικών κλάδων της εν τω βάθει αριστερής μηριαίας αρτηρίας (Εικ. 4).

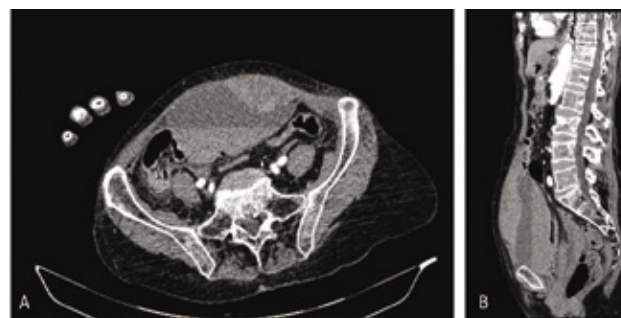
### Πίνακας 2

Εργαστηριακές Διαταραχές Πήξης	67,93% (36/53)
Αυξημένα επίπεδα D-Dimers (TMA)	26,4% (14/53),
Αυξημένα επίπεδα Ινωδογόνου (TMA)	18,8% (10/53)
Μειωμένα επίπεδα Anti-Xa (HR)	16,9% (9/53)
Αυξημένα επίπεδα Anti-Xa (αιμορραγία)	1,8% (1/53)
Μειωμένα επίπεδα AT-III (υπερπηκτικότητα)	13,2% (7/53)
Αυξημένα επίπεδα AT-III (αιμορραγία)	1,8% (1/53)
Αυξημένα επίπεδα FVIII (HR)	13,2% (7/53)

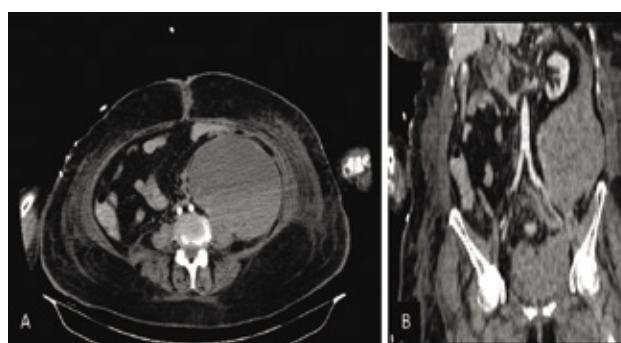
### Εικόνα 1: 1η περίπτωση ασθενή με διάχυτη ενδομυϊκή αιμορραγία του ορθού κοιλιακού



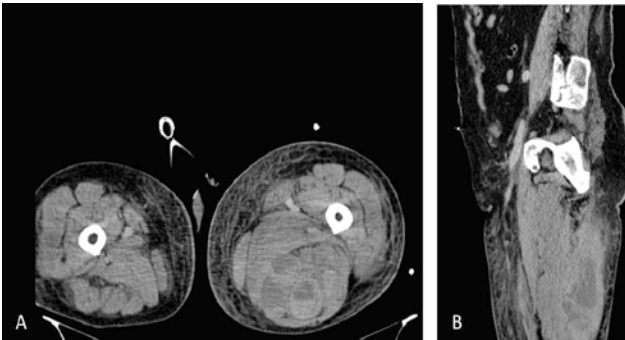
### Εικόνα 2: 2η περίπτωση ασθενή με διάχυτη ενδομυϊκή αιμορραγία του ορθού κοιλιακού και του κοιλιακού τοιχώματος



### Εικόνα 3: 3η περίπτωση διάχυτης ενδομυϊκής αιμορραγίας του λαγονοψοίτη σε ασθενή με τεράστιο οπισθοπεριτοναϊκό αιμάτωμα



#### Εικόνα 4: 4η περίπτωση ασθενή με εκτεταμένο ενδομυϊκό αιμάτωμα του αριστερού μηρού



6 ασθενείς ήρθαν αντιμέτωποι με οξεία αρτηριακά θρομβωτικά συμβάματα (Πιν. 1), με 4 εξ αυτών να νοσηλεύονται σε ΜΕΘ COVID και τους υπόλοιπους 2 σε Κλινική COVID καθ' όλη τη διάρκεια νοσηλείας τους (6/53: 11,3%). Τα περιστατικά αυτά εκδηλώθηκαν ως «σύνδρομο κυανών δακτύλων άνω άκρου» σε 3 περιπτώσεις, «σύνδρομο κυανών δακτύλων κάτω άκρου» σε 1 περίπτωση και σε 2 περιπτώσεις υπό μορφή ήπιου ισχαιμικού ΑΕΕ. Τυπικά, το σύνολο των 6 ασθενών εμφάνιζε ψηλαφητές περιφερικές σφύξεις σε όλα τα επίπεδα εξέτασης των άνω και κάτω άκρων, καθώς και στον τράχηλο άμφω, αλλά το πλέον ανησυχητικό γεγονός ήταν πως όλοι τους λάμβαναν θεραπευτικές δόσεις ΧΜΒΗ ήδη αρκετές ημέρες πριν την εμφάνιση του οξέος θρομβωτικού συμβάματος, ενώ 4 από αυτούς λάμβαναν ταυτόχρονα και αντιαιμοπεταλιακό παράγοντα (ασπιρίνη) ήδη από την εισαγωγή τους στο Νοσοκομείο, λόγω ιστορικού Περιφερικής Αποφρακτικής Αρτηριοπάθειας. Οι ασθενείς με σύνδρομο κυανών δακτύλων άνω ή κάτω άκρου (θρομβοεμβολισμός μικροκυκλοφορίας) αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά με την προσθήκη Ιλοπρόστης στο ήδη υπάρχον θεραπευτικό αντιθρομβωτικό τους σχήμα. 2 εξ'αυτών έλαβαν εξιτήριο σε καλή κλινική κατάσταση και ελεύθεροι ακρωτηριασμού, 1 ασθενής κατέληξε 24 ώρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων, εξαιτίας πολυοργανικής ανεπάρκειας (πιθανώς από μαζική θρομβοεμβολή) και 1 ασθενής υπεβλήθη σε κνημιαίο ακρωτηριασμό 30 ημέρες μετά το εξιτήριό του από το Νοσοκομείο και αφού είχε διακοπεί η αντιπηκτική αγωγή στο Ίδρυμα Αποκατάστασης όπου φιλοξενούνταν, λόγω αυτόματης (μη μαζικής) αιμορραγίας από την τραχειοστομία του.

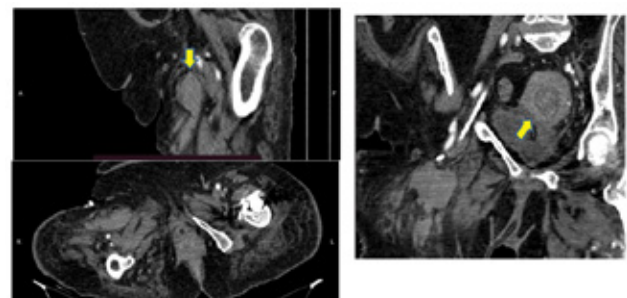
Το ιατρογενές αγγειακό τραύμα αφορούσε 2 περιπτώσεις ασθενών σε θάλαμο COVID (2/53: 3,7%). Η 1η περίπτωση αφορούσε ένα μετρίων διαστάσεων ψευδο-

ανεύρυσμα της αριστερής επιπολής μηριαίας αρτηρίας, το οποίο αντιμετωπίστηκε με ανοικτή επέμβαση από τους αγγειοχειρουργούς, κατόπιν ανεπιτυχούς προσπάθειας επιπωματισμού, (Εικ. 5), ενώ η 2η περίπτωση αφορούσε ένα πολύ μεγαλύτερων διαστάσεων ψευδοανεύρυσμα του αριστερού μηριαίου διχασμού, το οποίο αντιμετωπίστηκε επιτυχώς συντηρητικά, με επιπωματισμό και ελαστική περίδεση (Εικ. 6). Στο σημείο αυτό οφείλουμε να τονίσουμε ότι στις 2 αυτές περιπτώσεις ιατρογενούς αγγειακής βλάβης, οι ασθενείς αντιμετώπιζαν ταυτόχρονα ΦΘΕ υπό μορφή εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης + Πνευμονικής Εμβολής και θρομβοεμβολικό Παροδικό ΑΕΕ, ενώ λάμβαναν ήδη από την αρχή της νοσηλείας τους θεραπευτικές δόσεις ΧΜΒΗ + ασπιρίνη 100mgx1 και οι ιατρογενείς αγγειακές βλάβες προκλήθηκαν κατά τις προσπάθειες τοποθέτησης Κεντρικού Φλεβικού Καθετήρα (ΚΦΚ) σε επείγουσα βάση (Πιν. 1).

#### Εικόνα 5: Ασθενής με ψευδοανεύρυσμα της αριστερής επιπολής μηριαίας αρτηρίας που αντιμετωπίστηκε με ανοικτή αποκατάσταση



#### Εικόνα 6: Ασθενής με ψευδοανεύρυσμα του αριστερού μηριαίου διχασμού που αντιμετωπίστηκε συντηρητικά με επιπωματισμό



**Εργαστηριακές Διαταραχές Πήξης (Πιν. 2):** 67,93% (36/53). Πιο συγκεκριμένα, τα αποτελέσματά μας ανέδειξαν τα εξής (Πιν. 3):

1. Αφύσικα υψηλά επίπεδα D-dimers, ενδεικτικά για TMA (**Θρομβωτικός δείκτης**): 26.4% (14/53).
2. Αφύσικα χαμηλά επίπεδα anti-Xa, ενδεικτικά για HR (**Θρομβωτικός δείκτης**): 16.9% (9/53).
3. Αφύσικα υψηλά επίπεδα Ινωδογόνου, ενδεικτικά για TMA (**Θρομβωτικός δείκτης**): 18.8% (10/53).
4. Αφύσικα υψηλά επίπεδα FVIII, ενδεικτικά για HR (**Θρομβωτικός δείκτης**): 13.2% (7/53).
5. Αφύσικα υψηλά επίπεδα anti-Xa): 1.8% (1/53) (**Αιμορραγικός δείκτης**).

### Συζήτηση:

Η διαχείριση της αντιθρομβωτικής αγωγής στους COVID-19 ασθενείς εξελίσσεται σε ένα εξαιρετικά περίπλοκο πρόβλημα κατά τη διάρκεια της πανδημίας. Η εργασία μας αφορά την αξιολόγηση της εμπειρικής ουσιαστικά αντιθρομβωτικής αγωγής των ασθενών αυτών σε σχέση με τις επιπλοκές που η παθοφυσιολογία της COVID-19 λοίμωξης επιφέρει σε ορισμένους εξ' αυτών, οι οποίες επηρεάζουν σημαντικά την έκβαση της νοσηλείας τους, ενώ ταυτόχρονα περιγράφουμε τις ανάγκες για δόκιμη αντιθρομβωτική αγωγή που θα ελαχιστοποιεί τα ποσοστά μείζονων επιπλοκών και συγχρόνως θα παρέχει επαρκή αντιθρομβωτική θεραπεία σε κάθε ένα διαφορετικό ασθενή, **αναδεικνύοντας έτσι το μελλοντικό προφίλ της εξατομικευμένης δόκιμης αντιθρομβωτικής αγωγής.**

Η σημαντική κλινική εμπειρία που αποκομίσαμε μας εφιστά την προσοχή στην πρόκληση που καλούμεθα να αντιμετωπίσουμε, δεδομένου ότι η COVID-19 λοίμωξη, πέραν της οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας που δύναται να προκαλέσει, συχνά εμφανίζεται συγχρόνως και με σημαντικές διαταραχές της πηκτικής λειτουργίας υπό μορφή θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας και αντίστασης στην ηπαρίνη, που εκφράζονται στην καθημερινή κλινική πράξη είτε υπό μορφή οξέων αρτηριακών ή/και φλεβικών θρομβωτικών συμβαμάτων, είτε ως μείζονες αυτόματες ή/και ιατρογενείς αιμορραγίες. Τελευταίο όμως εξίσου σημαντικό, το γεγονός πως το ιατρογενές αγγειακό τραύμα είναι ευκολότερο να συμβεί υπό τις παραπάνω ιδιαίτερα απαιτητικές συνθήκες νοσηλείας και με όλες τις πιθανές επιπλοκές που αυτό δύναται να επιφέρει.

Τα παραπάνω χαρακτηριστικά της νόσου αναφορικά με τις διαταραχές πηκτικότητας σε συνδυασμό με τις συνθήκες καθημερινής κλινικής πράξης για τους ασθε-

νείς αυτούς, επιφέρουν τον υψηλό βαθμό νοσηρότητας και θνητότητας που μπορεί να εκδηλωθεί είτε ως εκτεταμένη θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια με ταυτόχρονη χαμηλή ανταπόκριση στην εμπειρική και με προκαθορισμένη δοσολογία για όλους τους ασθενείς αντιθρομβωτική αγωγή και τελικά πολυοργανική ανεπάρκεια και θάνατο, είτε ως μείζονες αυτόματες ή/και ιατρογενείς αιμορραγίες, που μπορούν να καταλήξουν σε υποογκαιμική καταπληξία και θάνατο. Στο Κέντρο μας, ο εμβολισμός των περιφερικών ενδομυικών αρτηριακών κλάδων διενεργήθη με χρήση μικροσφαιριδίων 100-300 μΜ, ως επείγουσα θεραπεία εκλογής στις περιπτώσεις αιμορραγίας όπως παραπάνω περιγράψαμε. Αξίζει εδώ να σημειωθεί ότι, η τυπική εικόνα ενεργούς εξαγγείωσης που απεικονίζεται στην αξονική αγγειογραφία (CTAngio), ποτέ δεν εμφανίσθηκε στην in vivo ψηφιακή αγγειογραφία (DSA) λόγω των διάχυτων αγγειακών τοιχωματικών ρήξεων της μικροκυκλοφορίας, που η COVID-19 λοίμωξη προκαλεί, με συνέπεια οι προσπάθειες εμβολισμού να γίνονται σύμφωνα με υποθετικά ανατομικά επίπεδα βλάβης, βασισμένα σε προηγηθείσα CTAngio και όχι με real time εικόνα ενεργούς εξαγγείωσης (πρακτικά εκτελώντας «βολή στο σκοτάδι»).<sup>23,24</sup> Η προσέγγισή μας είναι σύμφωνη και με άλλες πρόσφατες μελέτες στην περίοδο της πανδημίας, όπου ακόμη και χωρίς ενδείξεις ενεργού αιμορραγίας θα πρέπει να διενεργείται με προσοχή εκλεκτικός εμβολισμός.

Αναφορικά προς την εμπειρική αντιθρομβωτική θεραπεία στα οξέα θρομβωτικά επεισόδια της αρτηριακής μικροκυκλοφορίας, η ομάδα μας κατέγραψε ικανοποιητικά αποτελέσματα από τη χρήση Ιλοπρόστης σε συγχρηγήρηση με θεραπευτικές δόσεις ΧΜΒΗ και αντιαιμοπεταλιακού παράγοντα, καταγράφοντας την παρατήρηση ότι, οι διασωληνωμένοι ασθενείς που έλαβαν το παραπάνω σχήμα εμφάνισαν σε ικανό βαθμό και βελτίωση της αναπνευστικής τους λειτουργίας. Ελάχιστες μελέτες υπάρχουν με παρόμοια προσέγγιση, μία εξ αυτών των C J Moezinia και συν.<sup>25</sup> με ευεργετική επίδραση της Ιλοπρόστης σε 3 ασθενείς με σοβαρή COVID-19 λοίμωξη και οξεία περιφερική ισχαιμία και η δεύτερη των PI Johansson και συν.<sup>26</sup> με όφελος της έγχυσης Ιλοπρόστης σε διασωληνωμένους COVID-19 ασθενείς. Και στις 2 μελέτες η Ιλοπρόστη χορηγήθηκε iv για 5 συνεχείς ημέρες σε δοσολογία των 0.5 mg/kg/min με κλινική βελτίωση στην ισχαιμία (κλινικά και απεικονιστικά) και στην αναπνευστική τους λειτουργία, δεδομένα που είναι σύμφωνα και με τα αποτελέσματα της μελέτης μας.

Άλλωστε είναι γνωστό από τη βιβλιογραφία ότι η Ιλοπρόστη – συνθετικό ανάλογο της προστακυκλίνης- δια-

θέτει αγγειοδιασταλτικές και αντιουσσωρευτικές ιδιότητες και πιο συγκεκριμένα αναστέλλει τη συσσωρευση των αιμοπεταλίων, την ενεργοποίηση των λευκοκυττάρων, καταστέλλει την έκφραση μορίων προσκόλλησης, βελτιώνει την ενδοθηλιακή λειτουργία και ρυθμίζει τη φλεγμονώδη αντίδραση που σχετίζεται με τη συστηματική αθηροσκληρωτική διεργασία.<sup>27</sup>

Ο εργαστηριακός έλεγχος των βιολογικών δεικτών της πηκτικής λειτουργίας ανέδειξε έναν σημαντικά αυξημένο δείκτη προθρομβωτικού status, που προκαλεί ιδιαίτερα αυξημένη ανησυχία σχετικά με το ποιες είναι οι πραγματικές καθημερινές ανάγκες αντιπηξίας για κάθε έναν ξεχωριστά από αυτούς τους ασθενείς. **Η στρατηγική –ιδιαίτερα στην εποχή της πανδημίας- της εξατομικευμένης σε καθημερινή βάση αντιπηξίας καθ' όλη τη διάρκεια νοσηλείας τους (τόσο ενδονοσοκομειακά, όσο και κατ'οίκον), με τη χρήση εργαστηριακών μεθόδων ικανών να αναγνωρίσουν τους χαμηλής και υψηλής ανταπόκρισης στο αντιπηκτικό θεραπευτικό σχήμα ασθενείς, μπορεί να προσφέρει τη λύση του γρίφου, προκειμένου να ελαχιστοποιηθούν οι επιπλοκές απότοκες πηκτικών διαταραχών, ενώ ταυτοχρόνως οι ασθενείς αυτοί θα λαμβάνουν τη δόκιμη εξατομικευμένη και προσαρμοσμένη δοσολογία στις καθημερινές τους ανάγκες αντιθρομβωτική αγωγή, βελτιώνοντας έτσι σημαντικά τους δείκτες επιβίωσής τους. Επιπρόσθετα, καθίσταται πλέον ξεκάθαρο πως η εμπειρική διαβάθμιση υψηλότερων δόσεων αντιπηκτικών δε βελτιώνει πάντα στους ασθενείς αυτούς τους δείκτες νοσηρότητας και θνητότητας.**

**Μελέτες καλά σχεδιασμένες, πολυκεντρικές και με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών με τα καταληκτικά σημεία της μελέτης μας, θα μπορούσαν αναμφισβήτητα να συνεισφέρουν στη διαλεύκανση των προβληματισμών που αναδείχθηκαν στην κλινική πράξη αναφορικά με τη βελτιστοποίηση της αντιθρομβωτικής αγωγής σε ασθενείς νοσηλευόμενους με COVID-19. Στην κατεύθυνση αυτή η Εταιρεία Παθολογίας Ελλάδος θα μπορούσε να αναλάβει τον συντονισμό μίας εν λόγω μελέτης, δεδομένου ότι και η εξατομίκευση αποτελεί βασικό αξίωμα της Παθολογίας, αλλά κυρίως διότι η νοσηλεία COVID 19 ασθενών γίνεται κατ' εξοχήν σε Παθολογικές Κλινικές Πανελληνίως με τη συνδρομή και άλλων συναφών ειδικοτήτων.**

### Συμπεράσματα:

Απέχουμε ακόμη από την επίτευξη του στόχου της δόκιμης αντιθρομβωτικής θεραπείας για τους COVID-19 ασθενείς

TMA & HR ευθύνονται για μεγάλο μέρος του δείκτη θνητότητας των ασθενών αυτών

Η δόκιμη θεραπευτική αντιπηξία αποτελεί ακόμη αίτιο για τους ασθενείς αυτούς, αφού οι παραπάνω συνθήκες απαιτούν μεγάλες θεραπευτικές δόσεις αντιπηξίας, που ταυτόχρονα συχνά συνδέονται με θανατηφόρες επιπλοκές

Η εμπειρική αύξηση των αντιθρομβωτικών σχημάτων δε λειτουργεί πάντα ευεργετικά σε αυτούς τους ασθενείς

Η εξατομικευμένη σε καθημερινή βάση αντιθρομβωτική αγωγή θα μπορούσε να αναδείξει την κατεύθυνση μελλοντικά όσον αφορά την επίτευξη της δόκιμης αντιπηξίας.

### Βιβλιογραφία:

1. Gomez-Mesa JE, Galindo-Coral S, Montes M C, Martin AJ M. Curr Probl Cardiol 202;46(3):100742.doi: 10.1016/j.cpcardiol.2020.1007421.
2. Song, W.C, & FitzGerald, G.A. COVID-19, microangiopathy, hemostatic activation, and complement. J Clin Invest 2020; 130(8):3950-3.
3. Susen S, Tacquard CA, Godon A, et al. Prevention of thrombotic risk in hospitalized patients with COVID-19 and hemostasis monitoring. Crit Care 2020;24(1):364. doi: 10.1186/s13054-020-03000-7.
4. Moores L.K, Tritschler, T, Brosnahan, S, et al.. Prevention, diagnosis, and treatment of VTE in patients with coronavirus disease 2019: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest 2020;158:1143–63.
5. The COVID-19 Treatment Guidelines Panel's Statement on the Emergency Use Authorization of Convalescent Plasma for the Treatment of COVID-19 <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
6. Llitjos J.F., Leclerc M., Chochois C., et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. Thromb Haemost 2020;18:1743–6.
7. Spyropoulos A.C.. The management of venous Thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. Blood Adv 2020; 4:4028.
8. .National Institutes of Health. Antithrombotic therapy in patients with COVID-19. December 2020. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/adjunctive-therapy/antithrombotic-therapy>. Accessed 01/05/21.
9. Talasz A.H., Sadeghipour P., Kakavand H., A et al. Recent Randomized Trials of Antithrombotic Therapy for Patients With COVID-19: JACC State-of-the-Art Re-

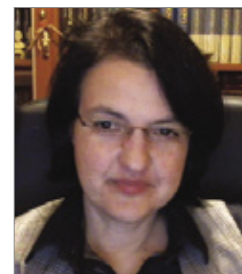
- view. *J Am Coll Cardiol*, 2020;77(15):1903-21.
10. Bikdeli B., Madhavan M.V., Jimenez D., et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75:2950–73.
  11. Gavriilaki E., & Brodsky R.A. Severe COVID-19 infection and thrombotic microangiopathy: success does not come easily. *Br J Haematol* 2020;189(6):e227-e230.
  12. Gavriilaki E., Asteris P. G., Touloumenidou T., et al. Genetic justification of severe COVID-19 using a rigorous algorithm. *Clinical immunology (Orlando, Fla.)*2021;226, 108726.
  13. Downie I, Liederman Z, Thiyagarajah K, Selby R, Lin Y. Pseudo heparin resistance caused by elevated factor VIII in a critically ill patient. *Can J Anaesth*. 2019;66:995-6.
  14. Beun R, Kusadasi N, Sikma M, Westerink J, Huisman A. Thromboembolic events and apparent heparin resistance in patients infected with SARS-CoV-2. *Int J Lab Hematol*. 2020;42 Suppl 1:19-20. doi:10.1111/ijlh.13230.
  15. White D, MacDonald S, Bull T, et al. Heparin resistance in COVID-19 patients in the intensive care unit. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;50(2):287-291. doi:10.1007/s11239-020-02145-0.
  16. Dutt T, Simcox D, Downey C, et al. Thromboprophylaxis in COVID-19: Anti-FXa-the Missing Factor? *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(3):455-7. doi:10.1164/rccm.202005-1654LE
  17. Stattin K, Lipcsey M, Andersson H, et al. Inadequate prophylactic effect of low-molecular weight heparin in critically ill COVID-19 patients. *J Crit Care*. 2020;60:249-52. doi:10.1016/j.jcrc.2020.08.026
  18. Trunfio M, Salvador E, Cabodi D, et al. Anti-Xa monitoring improves low-molecular-weight heparin effectiveness in patients with SARS-CoV-2 infection. *Thromb Res*. 2020;196:432-4. doi:10.1016/j.thromres.2020.09.039
  19. Smythe MA, Priziola J, Dobesh PP, Wirth D, Cuker A, Wittkowsky AK. Guidance for the practical management of the heparin anticoagulants in the treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41(01):165–86
  20. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. Parenteral anticoagulants: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141(02):e24S–e43S.
  21. Flaczyk A, Rosovsky R, Reed C, Bankhead-Kendall B, Bittner E, Chang M. Comparison of published guidelines for management of coagulopathy and thrombosis in critically ill patients with COVID 19: implications for clinical practice and future investigations. *Crit Care*. 2020;24(1):559. doi:10.1186/s13054-020-03273-y.
  22. Orsi F.A., De Paula EV, Santos F de O, et al. Guidance on diagnosis, prevention and treatment of thromboembolic complications in COVID-19: a position paper of the Brazilian Society of Thrombosis and Hemostasis and the Thrombosis and Hemostasis Committee of the Brazilian Association of Hematology, Hemotherapy and Cellular Therapy *Hematol Transfus Cell Ther*. 2020;42(4):300-8
  23. Lucatelli P, Rocco B., Nardis P. G., et al. Bleeding in COVID Patients: What We Have Understood So Far. *Cardiovasc Intervent Radiol*2021;44(4):666-668. doi: 10.1007/s00270-021-02775-8).
  24. Riu P., Albarello F., Di Stefano F., et al. Management of Spontaneous Bleeding in COVID-19 Inpatients: Is Embolization Always Needed? *J Clin Med* 2021;10(18):4119.doi: 10.3390/jcm10184119
  25. Moezinia C J, Ji-Xu A, Azari A, Horlick S, Denton C, Stratton R. Iloprost for COVID-19-related vasculopathy. *Lancet Rheumatol* 2020;2(10):E582-3.DOI: [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30232-0](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30232-0)
  26. Johansson PI, Bestle M, Sør-Jensen P, et al. The effect of prostacyclin (Iloprost) infusion at a dose of 1 ng/kg/min for 72 hours compared to placebo in mechanically ventilated patients with COVID-19: A structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*.2020;21(1):746.doi: 10.1186/s13063-020-04696-2
  27. Faggioli P M, Mumoli N, Mazzone A. Iloprost in COVID-19: The Rationale of Therapeutic Benefit (*Front. Cardiovasc. Med.*, 2021 | <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.649499>)

## Sick days rules for subjects with Diabetes Mellitus

Dimitrios Katsifis-Nezis<sup>1</sup>, Athanasia K. Papazafiropoulou<sup>1</sup>, Nikolaos Papanas<sup>2</sup>, Stavros Antonopoulos<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 1st Department of Internal Medicine and Diabetes Center, Tzaneio General Hospital of Piraeus, GR

<sup>2</sup> Diabetes Centre, 2nd Department of Internal Medicine, Democritus University of Thrace, Alexandroupolis, GR



Athanasia K. Papazafiropoulou

Address correspondence to:

**Athanasia K. Papazafiropoulou, MD, MSc, PhD,**

Zanni and Afentouli Street, Piraeus 18536, Greece

**Τηλ. επικοινωνίας: +30 697 996483**

**email: pathan@ath.forthnet.gr**

### ABSTRACT

Subjects with diabetes exhibit increased susceptibility to microbial infections. Diseases associated with fever raise serum glucose through certain hormones and inflammatory mediators, while hypoglycaemia complicates many gastrointestinal diseases. Management of diabetes mellitus during illness is an important but often neglected aspect of diabetes care. If not appropriately achieved, it may lead to acute complications, such as diabetic ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia. The present article outlines appropriate self-management strategies employed by people with diabetes during common illness. Modification of antidiabetic medication and calculation of supplemental insulin is further discussed.

**Keywords:** diabetes mellitus; sick day rules; hypoglycemia; diabetic ketoacidosis; hyperglycaemic hyperosmolar state

### Κανόνες για τη νόσηση σε άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη

Δημήτριος Κασιφής-Νέζης<sup>1</sup>, Αθανασία Παπαζαφειροπούλου<sup>1</sup>, Νικόλαος Παπάνας<sup>2</sup>, Σταύρος Αντωνόπουλος<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Α΄ Παθολογικό Τμήμα και Διαβητολογικό Κέντρο, ΓΝΠ «Τζάνειο»

<sup>2</sup> Διαβητολογικό Κέντρο, Β΄ Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη συχνά νοσούν από βακτηριακές λοιμώξεις. Κατά τη νόσηση παρατηρείται αύξηση των επιπέδων γλυκόζης λόγω της δράσης κυτταροκινών και φλεγμονωδών διαμεσολαβητών,

ενώ και η υπογλυκαιμία είναι συχνή όταν συνυπάρχουν γαστρεντερικές διαταραχές. Η διαχείριση του σακχαρώδους διαβήτη κατά τη διάρκεια της νόσησης αποτελεί σημαντική αλλά συχνά παραμελημένη πτυχή της φροντίδας του διαβήτη. Σε ανεπαρκή γλυκαιμική ρύθμιση ενδέχεται να εκδηλωθούν σε οξείες επιπλοκές όπως η διαβητική κετοξέωση, το υπεργλυκαιμικό υπερωσμωτικό κώμα και η υπογλυκαιμία. Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι η περιγραφή των στρατηγικών αυτοδιαχείρισης που θα πρέπει να υιοθετούν τα άτομα με διαβήτη κατά τη διάρκεια νόσησης. Επίσης, θα γίνει αναφορά στην ενδεχόμενη τροποποίηση της ινσουλινοθεραπείας.

**Λέξεις-κλειδιά:** σακχαρώδης διαβήτης, κανόνες για τη νόσηση, διαβητική κετοξέωση, υπεργλυκαιμικό υπερωσμωτικό κώμα

## Introduction

Diabetes mellitus (DM) is among the most common non-communicable diseases. The World Health Organization states that by 2030 approximately 8% of the population will suffer from diabetes.<sup>1</sup> This growing pandemic poses a public health challenge as well as an immense economic burden.<sup>1</sup>

There is evidence that infectious diseases are more prevalent in people with diabetes, and are characterised by increased morbidity and mortality.<sup>2-10</sup> Subjects with DM are 6 times more likely to be hospitalised during an influenza epidemic. Similarly, pneumonia and urinary tract infections are more prevalent in subjects with DM.<sup>9,10</sup> Several pathophysiologic mechanisms have been postulated to explain these phenomena. The hyperglycaemic environment enhances the virulence of microbes, impairs neutrophil chemotaxis, phagocytic activity and innate cell mediated immunity.<sup>3,11</sup> Therefore, pneumococcal and annual influenza vaccinations are an essential tool for the prevention of infections.

In DM, even a relatively mild illness can impair glucose control. Diseases, particularly those associated with fever, may raise serum glucose. This happens mainly due to the enhanced secretion of counter-regulatory hormones, namely epinephrine/ norepinephrine, cortisol, glucagon and growth hormone. These hormones, along with inflammatory mediators, oppose the action of insulin and promote glycogenolysis, gluconeogenesis and induce insulin resistance and ketogenesis.<sup>12</sup> On the other hand, lower glucose levels are encountered in the event of vomiting and diarrhoea. Anorexia, poor absorption of nutrients and delayed gastric emptying all contribute to hypoglycaemia risk.<sup>13</sup>

The aim of this review article was to summarise current knowledge on the management of diabetes during sick days.

## Diabetes and infection

DM is a chronic multi-system disease that, apart from its classical complications, is characterised by an immunosuppressive state.<sup>14-16</sup> Proposed pathogenic mechanisms include reduced T cell response, function of neutrophils and dysfunction of humoral activity.<sup>2,17-19</sup> Furthermore, DM subjects may exhibit glycosuria, gastrointestinal and urinary dysmotility, as well as lower productions of interleukins. Consequently, DM is associated with increased susceptibility to both rare and common infections. Gangrenous cholecystitis, rhinocerebral mucormycosis and malignant external otitis are particularly encountered in DM.<sup>14,20</sup>

Moreover, respiratory tract infections are more prevalent in people with diabetes, with *Streptococcus pneumoniae* and influenza virus as the most common causative agents.<sup>14</sup> DM is also an independent risk factor of H1N1 and COVID-19.<sup>21,22</sup>

Similarly, DM subjects are predisposed to urinary tract infection, and they are more likely to develop serious complications (perinephric abscess, renal abscess, emphysematous pyelonephritis and renal papillary necrosis).<sup>3,18</sup>

Lastly, furunculosis, subcutaneous abscesses and other soft tissue infections are more prevalent in DM. These infections may present along the course of the disease or even act as the presenting sign of diabetes. Moreover, foot infections (diabetic foot) are a major common chronic complication of diabetes with potentially sinister outcomes.<sup>23-25</sup>

There is a close link between DM and infection. Therefore, people with diabetes should be educated to identify the early sign and symptoms of infection and take appropriate measures.

## Management of DM during illness

### General recommendations

Managing DM during intercurrent illness is a crucial, but often neglected aspect of diabetes care. In acute illness, a combination of insulin deficiency and counter-regulatory hormone release results in increased gluconeogenesis, lipolysis and ketone body production.<sup>26</sup> If not appropriately managed, it may lead to severe complications, such as diabetic ketoacidosis, hyperosmolar hyperglycaemic state and hypoglycaemia. Therefore, DM subjects should develop appropriate problem-solving skills and strategies to self-manage sick days. Of major importance, anti-diabetic medication should not be stopped even if in the event of vomiting. In case subjects cannot take their medication, they have to discuss with their doctor whether they need to initiate insulin or adjust their insulin dose or other medicine. Furthermore, general rules require patients with DM to check their body weight, temperature, breathing rate, and pulse. If they lose weight and/or their temperature, breathing rate, and pulse increase, they have to contact their doctor.<sup>26</sup>

### Glucose testing and hydration

During illness, self-monitoring of blood glucose should occur at least every 2 to 4 hours, or more often if it is rising quickly, even through the night. To minimise the risk of hypoglycaemia, oral carbohydrate intake should be maintained. If solid food is not tolerated, carbohydrate containing fluids are recommended. Fluid intake of approximately 250 ml/hr is recommended to prevent dehydration.<sup>27</sup>

Subjects should drink 250 mL or more of sugar-free fluid (water, weak tea or herbal tea etc) every hour to prevent dehydration. If they are not able to eat food in their regular diet, they should try to eat and drink light food or fluids that contain 15 grams of carbohydrate.<sup>27</sup>

### Ketone bodies

Ketone bodies are synthesised in the liver.<sup>28</sup> They represent an alternative to glucose in case of insulin insufficiency and are important for the diagnosis and management of acute complications of diabetes. The American Diabetes Association states that patients with blood ketones >3 mmol/L require medical attention.<sup>28</sup> Nevertheless, isolated ketonuria or ketonaemia is not sufficient for the diagnosis of diabetic ketoacidosis. One can measure ketone bodies either in the urine or in capillary blood.<sup>29,30</sup>

### Insulin

During sick days, the ideal glucose levels range between

110-180 mg/dl.<sup>31</sup> Insulin treatment should never be withheld, and supplemental doses of rapid/fast acting insulin should be given for the correction of hyperglycaemia and ketosis. Supplemental insulin is calculated as a percentage of total daily doses (i.e. the sum of the units of insulin used per day).<sup>31</sup> If blood glucose is between 72-288 mg/dl and blood ketones very low, a 10% supplement dose is advised. When glucose is higher than 288 mg/dl, blood ketones will determine the dose.<sup>31</sup>

### Type 2 diabetes mellitus

Type 2 diabetes (T2D) is characterised by impaired insulin secretion frequently and insulin resistance.<sup>32</sup> Sick day management plan in T2D mellitus should be personalised. Intercurrent illness may lead to severe hypoglycaemia. More than half of subjects receive oral hypoglycemic agents, and so they should get familiarised with their medications and potential untoward effects.<sup>32</sup>

T2D subjects on oral treatment do not need to test their glucose very often, with the exception of conditions that might predispose to hypoglycaemia (nausea, vomiting etc). During an illness, T2D subjects should keep their glucose between 110 and 180 mg/dl, which may need testing glucose twice a day. Those on insulin, if glucose exceeds 270 mg/dl, have to perform a urine test for ketones and to contact their health-care provider.<sup>31,32</sup>

### Metformin

Metformin should be omitted in high risk of acute renal failure to reduce the risk of lactic acidosis. Although metformin does not induce hypoglycaemia, it may cause vomiting and diarrhoea and further decrease kidney function. Therefore, renal function should be carefully monitored during illness.<sup>33</sup>

Dehydration and lactic acidosis may occur with dehydration. Therefore, subjects should stop taking the drug and follow sick day rules.<sup>33</sup> Lactic acidosis may be commoner during intercurrent illness.<sup>34</sup>

### Sulfonylureas

Sulfonylureas may increase the risk of hypoglycaemia.<sup>35</sup> Frequent self-monitoring to identify drop of blood glucose should take place.

### Alpha-glucosidase enzyme inhibitors and thiazolidinediones

Alpha-glucosidase enzyme inhibitors and thiazolidinediones can induce ileus and fluid retention, respectively. Medical attention should be sought to confirm their continuation.<sup>27</sup> Thiazolidinediones are known to cause or exacerbate heart

failure by fluid retention. Patients must be advised to monitor closely signs and symptoms indicative of heart failure.<sup>27</sup>

### Incretin-mimetics

Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors (DDP-4) and glucagon-like peptide-1 analogues (GLP-1) are considered safe hypoglycaemic medications during acute illness. These drugs are generally well tolerated and can be continued. However, pancreatitis is considered a potential untoward effect of both medications, and so acute abdominal pain during illness should not escape our notice.<sup>35</sup>

### Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors

Sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT-2) inhibitors act by promoting glycosuria.<sup>36</sup> They also cause polyuria, and should therefore be omitted due to the risk of dehydration. Additionally, they have rarely been associated with euglycaemic ketoacidosis.<sup>37</sup> Due to the risk of dehydration and diabetic ketoacidosis during illness, T2D subjects should stop taking SGLT-2 inhibitors. In addition, renal function should be carefully monitored.<sup>33</sup>

### Insulin

In T2D, insulin therapy should not be stopped and regular self-monitoring of blood-glucose every 2-4 hours or continuous glucose monitoring should be encouraged.<sup>38</sup> Additionally, careful and frequent dose adjustments may be needed on an individualized basis.<sup>33</sup> In general, subjects on basal/bolus insulin regimen during an acute disease should be educated how to calculate and administer supplemental insulin doses. Those on basal only or premixed insulin regimen should be advised to contact their diabetes team.<sup>27</sup>

### Type 1 diabetes mellitus

Over the past decades, the incidence of type 1 diabetes (T1D) has been increasing.<sup>39</sup> In T1D, infections may lead to profound hyperglycaemia or even diabetic ketoacidosis.<sup>40,41</sup> This life-threatening condition presents with weakness, vomiting, dehydration, hyperventilation and fruity/acetone odoured breath. In the context of illness, fever, chills and chest pain may also occur. Serum glucose >250 mg/dl, positive ketones in the blood/or urine, along with such symptoms should prompt investigation for this condition and urgent hospitalisation.<sup>40-42</sup>

Management of T1D during intercurrent disease should be tailored to the individual needs of each subject. Nevertheless, there are some fundamental rules.<sup>40-42</sup> During illness insulin treatment should never be stopped. By contrast, dose increase and or extra bolus doses may be re-

quired. Glucose levels should be checked at least every 4 hours and maintained 110-180 mg/dl. Finally, plenty of non-sweet fluids should be consumed to avoid dehydration.<sup>31</sup>

Subjects with T1D should have test strips for monitoring blood sugar at home. Ideally, they should also have blood and urine ketone strips. If ketones are high, hospitalisation is usually required.<sup>40-42</sup>

### Insulin pump

T1D subjects on insulin pump therapy are more prone to diabetic ketoacidosis. Even a 2-3-hour interruption of the pump could lead to complications.<sup>27</sup> Therefore, insulin pump users must be educated to follow a simple algorithm before consulting their health care provider.<sup>27</sup>

When blood glucose is >300 mg/dl and ketones absent, a correction dose, as calculated by the insulin pump, should be given.<sup>31,42</sup> One must then measure glucose levels again one hour later. A glucose reduction of at least 50 mg/dl is expected, otherwise an insulin pump defect must be assumed. In that case, urgent correction with an insulin pen is needed. Moreover, if glucose does not fall by 50 mg/dl an hour after the administration of the additional dose, ketone bodies must be measured.<sup>31,42</sup> If these are negative, a pump-calculated correction dose may suffice; if they are positive, a 10-20% increase of the basal rate is advisable for 4 hours. In the event of extreme values or uncertainties, the diabetes team must be contacted.<sup>31,42</sup>

A slightly different algorithm should be followed, if glucose exceeds 300 mg/dl with ketones. If the latter are moderate and large, the correction dose by injection/pen should be increased by 10% and 20 %, respectively. One must then disconnect the set and program the given dose into the pump as he/she lets the insulin drip outside. Lastly, a 10-20% increase of the basal rate for 4 hours is needed.<sup>31,42</sup>

### Conclusions

DM management during illness is a challenging task, for both patient and health care provider.<sup>12,13,31,40-42</sup> Patients and their caregivers should be familiarised with therapeutic modifications during sick days. Special attention should be given to frequent blood glucose measurement, adequate hydration and the modification of oral hypoglycaemic agents and insulin dosage. Finally, during sick days, DM subjects must maintain frequent contact with the medical team.<sup>12,13,31,40-42</sup>

### References

- 1) Roglic G. World Health Organization. Global report on diabetes. World Health Organization 2016;978:6-86.

- 2) Kornum JB, Thomsen RW, Riis A, Lervang HH, Schønheyder HC, Sørensen HT. Diabetes, glycemic control, and risk of hospitalization with pneumonia: A population-based case-control study. *Diabetes Care* 2008;31:1541-5.
- 3) Alves C, Casqueiro J, Casqueiro J. Infections in patients with diabetes mellitus: A review of pathogenesis. *Indian J Endocrinol Metab* 2012;16:27.
- 4) Falguera M, Pifarre R, Martin A, Sheikh A, Moreno A. Etiology and outcome of community-acquired pneumonia in patients with diabetes mellitus. *Chest* 2005;128:3233-9.
- 5) Carey IM, Critchley JA, Dewilde S, Harris T, Hosking FJ, Cook DG. Risk of infection in type 1 and type 2 diabetes compared with the general population: A matched cohort study. *Diabetes Care* 2018;41:513-21.
- 6) Li S, Wang J, Zhang B, Li X, Liu Y. Diabetes mellitus and cause-specific mortality: A population-based study. *Diabetes Metab J* 2019;43:319-41.
- 7) McDonald HI, Nitsch D, Millett ERC, 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.
- 8) Simonsen JR, Harjutsalo V, Järvinen A, Kirveskari J, Forsblom C, Groop PH et al. Bacterial infections in patients with type 1 diabetes: A 14-year follow-up study. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2015;3:1-10.
- 9) Muller LMAJ, Gorter KJ, Hak E, Goudzwaard WL, Schellevis FG, Hoepelman AIM et al. Increased risk of common infections in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Infect Dis* 2005;41:281-8.
- 10) Boyko D J, Fihn SD, Scholes D, Chen CL, Normand EH, Yarbro P. Diabetes and the risk of acute urinary tract infection among postmenopausal women. *Diabetes Care* 2002; 25:1778-83
- 11) Dryden M, Baguneid M, Eckmann C, Corman S, Stephens J, Solem C et al. Pathophysiology and burden of infection in patients with diabetes mellitus and peripheral vascular disease: Focus on skin and soft-tissue infections. *Clin Microbiol Infect* 2015;21:27-32.
- 12) Laffel L. Sick-day management in type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000;29:707-23.
- 13) Brink S, Joel D, Laffel L, Lee WWR, Olsen B, Phelan H et al. Sick day management in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2014;15:193-202.
- 14) Balducci S, Sacchetti M, Haxhi J, Orlando G, D'Errico V, Fallucca S et al. Physical exercise as therapy for type II diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2014;32:13-23.
- 15) Joshi N, Caputo GM, Weitekamp MR, Karchmer AW. Infections in patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999;341:1906-12.
- 16) Lecube A, Pachón G, Petriz J, Hernández C, Simó R. Phagocytic activity is impaired in type 2 diabetes mellitus and increases after metabolic improvement. *PLoS One* 2011;6:6-11.
- 17) Lipsky BA, Tabak YP, Johannes RS, Vo L, Hyde L, Weigelt JA. Skin and soft tissue infections in hospitalised patients with diabetes: Culture isolates and risk factors associated with mortality, length of stay and cost. *Diabetologia* 2010;53:914-23.
- 18) Geerlings SE. Urinary tract infections in patients with diabetes mellitus: epidemiology, pathogenesis and treatment. *Int J Antimicrob Agents* 2008;31:54-7.
- 19) Calvet HM, Yoshikawa TT. Infections in diabetes. *Infect Dis Clin North A* 2001;15:407-21.
- 20) Jay CA, Solbrig MV. Neurologic infections in diabetes mellitus. *Handb Clin Neurol* 2014;126:175-94.
- 21) Miller AC, Subramanian RA, Safi F, Sinert R, Zehtabchi S, Elamin EM. Influenza A 2009 (H1N1) virus in admitted and critically ill patients. *J Intensive Care Med* 2012;27:25-31.
- 22) Singh AK, Gupta R, Ghosh A, Misra A. Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* 2020;14:303-10.
- 23) 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; 31:331-9.
- 24) Hokkam EN. Assessment of risk factors in diabetic foot ulceration and their impact on the outcome of the disease. *Prim Care Diabetes* 2009;3:219-24.
- 25) Fincke BG, Miller DR, Christiansen CL, Turpin RS. Variation in antibiotic treatment for diabetic patients with serious foot infections: A retrospective observational study. *BMC Health Serv Res* 2010;10:193.
- 26) Wallace TM, Matthews DR. Recent advances in the monitoring and management of diabetic ketoacidosis. *QJM - Mon J Assoc Physicians* 2004;97:773-80.
- 27) Australian Diabetes Educators Association. Clinical guiding principles for sick day management of adults with type 1 and type 2 diabetes. *Australian Diabetes Educators Association*, 2016.
- 28) American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2014. *Diabetes Care* 2014;37(suppl

- 1):1480.
- 29) Weber C, Kocher S, Neeser K, Joshi SR. Prevention of diabetic ketoacidosis and self-monitoring of ketone bodies: An overview. *Curr Med Res Opin* 2009;25:1197-207.
- 30) Laffel LMB, Wentzell K, Loughlin C, Tovar A, Moltz K, Brink S. Sick day management using blood 3-hydroxybutyrate (3-OHB) compared with urine ketone monitoring reduces hospital visits in young people with T1DM: A randomized clinical trial. *Diabet Med* 2006;23:278-84.
- 31) International Diabetes Federation. How to manage diabetes during an illness ? " SICK DAY RULES" What happens when people living with diabetes are When to contact a doctor ? General guidelines to manage diabetes during an illness Guidelines for People with Type 1 Diabetes. International Diabetes Federation, 2020.
- 32) American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care* 2020;43(suppl 1):14-31.
- 33) 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;8587:1-5.
- 34) Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;2017.
- 35) Lea-Henry TN, Baird-Gunning J. Medication management on sick days. *Aust Prescr* 2016;39:168-73.
- 36) Kalra S. Sodium glucose co-transporter-2 (SGLT2) inhibitors: a review of their basic and clinical pharmacology. *Diabetes Ther* 2014;5:355-66.
- 37) Gajjar K, Luthra P. Euglycemic diabetic ketoacidosis in the setting of sgl2 inhibitor use and hypertriglyceridemia: a case report and review of literature. *Cureus* 2019;11.
- 38) Home P, Riddle M, Cefalu WT, Bailey CJ, Bretzel RG, Prato S Del et al. Insulin therapy in people with type 2 diabetes: Opportunities and challenges. *Diabetes Care* 2014; 37:1499-508.
- 39) Dabelea D, Mayer-Davis EJ, Saydah S, Imperatore G, Linder B, Divers J et al. Prevalence of type 1 and type 2 diabetes among children and adolescents from 2001 to 2009. *JAMA* 2014;311:1778-86.
- 40) Nazarian-Samani Z, Sewell RDE, Lorigooini Z, Rafieian-Kopaei M. Medicinal Plants with multiple effects on diabetes mellitus and its complications: a systematic review. *Curr Diab Rep* 2018;18:72.
- 41) Azoulay E, Chevret S, Didier J, Neuville S, Barboteu M, Bornstain C et al. Infection as a trigger of diabetic ketoacidosis in intensive care unit patients. *Clin Infect Dis* 2001;32:30-5.
- 42) National Health Service. Supporting, Improving, caring managing diabetes during intercurrent illness in the community. 2013;. Available from: <http://trend-uk.org/wp-content/uploads/2017/02/TREND-consensus.pdf>. Last accessed 1st March 2021.

## Περίπτωση Οστεομαλακίας ως αποτέλεσμα βαριατρικής χειρουργικής επέμβασης



Γεωργακοπούλου Γεωργία

Γεωργακοπούλου Γεωργία<sup>1</sup>, Φέκας Αθανάσιος<sup>2</sup>, Γραββάνης Χρήστος<sup>2</sup>, Ζούλιας Μανώλης<sup>3</sup>, Παπαναστασίου Λαμπρινή<sup>2</sup>, Βογιακίη Σοφία<sup>3</sup>, Παγώνη Ματίνα<sup>3</sup>

1. Μονάδα Εντατικής Θεραπείας Μ.Ε.Θ. Ιπποκρατείου Νοσοκομείου Αθηνών
2. Γ' Παθολογική κλινική, ΓΝΑ Γ. Γεννηματάς, Αθήνα
3. Ενδοκρινολογική κλινική, ΓΝΑ Γ. Γεννηματάς, Αθήνα

Υπεύθυνος αλληλογραφίας

Γεωργακοπούλου Γεωργία

Τηλ. επικοινωνίας: +30 6977662296

email: ginastarwars@yahoo.gr

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Υλικά και Μέθοδοι:** Γυναίκα ηλικίας 45 ετών προσήλθε στο νοσοκομείο αιτιώμενη άλγος στο άνω τρίτημόριο της προσθίας επιφανείας του αριστερού μηρού από 6 μηνών τουλάχιστον με συνέπεια το σοβαρό περιορισμό των δραστηριοτήτων της. Είχε υποβληθεί σε δυσαπορροφητική βαριατρική επέμβαση προ 14 έτη. Έκτοτε υποβάλλεται σε παρεντερική χορήγηση σιδήρου και βιταμίνης Β12. Κατά την εισαγωγή της παρουσίαζε ωχρότητα, έντονο άλγος και ευαισθησία στην περιοχή του αριστερού μηρού, ενώ αδυνατούσε να ορθοστατήσει χωρίς υποβοήθηση. Από τον εργαστηριακό έλεγχο διαπιστώθηκε σιδηροπενική αναιμία (Hct=23,4%, φερριτίνη=4μg/L), 25OHvitD=3,9ng/cc, PTH=316,5pg/cc, Ca=8,6mg/dl, P=1,7mg/dl, αλβουμίνη=3,3gr/dl, ALP=173IU/L, Ca ούρων=0,03gr ημερησίως και P ούρων=0,26gr ημερησίως. Αρχικά αποκλείστηκε η πιθανότητα απώλειας αίματος από το ανώτερο πεπτικό με τη διενέργεια γαστροσκόπησης. Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκαν ακτινογραφία λεκάνης ισχίων, CT θώρακος, άνω κάτω κοιλίας, CT αριστερού μηρού, MRI αριστερού μηρού και DEXA οσφυϊκής μοίρας σπονδυλικής στήλης και αυχένα δεξιού μηριαίου οστού.

**Αποτελέσματα:** Εκ του απεικονιστικού ελέγχου διαπιστώθηκαν looser zones σε αριστερό ηβικό οστό, σύστοιχο ισχιακό οστό και άνω τρίτημόριο διάφυσης αριστερού μηριαίου οστού. Οι μελέτες με DEXA ανέδειξαν οστεοπόρωση. Η κλινική εικόνα ήταν συμβατή οστεομαλακία λόγω έλλειψης βιταμίνης D σε έδαφος δυσαπορροφητικής βαριατρικής επέμβασης. Χορηγήθηκε από του στόματος κιτρικό ασβέστιο 1,5 gr. ημερησίως, ενδοφλεβίως 1 α υδροξυχοληκαλσιφερόλη 2μgr ημερησίως και στη συνέχεια ενδομυϊκώς εργοκαλσιφερόλη 600.000 iu. Σε επανεξέταση 10 ημέρες μετά η ασθενής προσήλθε περιπατητική χωρίς ανάγκη αναλγησίας.

**Συμπέρασμα:** Η περίπτωση αυτή υπογραμμίζει τις πιθανές συνέπειες της βαριατρικής χειρουργικής στον οστικό μεταβολισμό και την ανάγκη τακτικής παρακολούθησης των ασθενών αυτών για την πρόληψη έλλειψης βιταμίνης D και οστεομαλακίας.

## Presentation case of Osteomalacia as a result of bariatric surgery

Georgakopoulou Georgia<sup>1</sup>, Fekas Athanasios<sup>2</sup>, Gravvanis Christos<sup>2</sup>, Zoulias Manolis<sup>3</sup>, Papanastasiou Labrini<sup>2</sup>, Vogiaki Sofia<sup>3</sup>, Pagoni Matina<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Intensive Care Unit General Hospital of Athens Hippocrates

<sup>2</sup> 3rd Internal Medicine Clinic, General Hospital of Athens "G.Gennimatas"

<sup>3</sup> Endocrinology Clinic G.Gennimatas Hospital

### SUMMARY

A forty five years old (45) woman came to the hospital complaining of pain in the upper third of the anterior surface of the left thigh from 6 months at least, resulting in a serious restriction of her activities. The personal history refers to a dysabsorptive bariatric surgery (ROUX-EN-Y Gastric bypass) 14 years ago. She has since been subjected to parenteral administration of iron and vitamin B12.

During her admission she was pale and also complained of intense pain and tenderness in the area of the left thigh, while she was unable to walk unassisted.

The lab tests revealed Hct 23,4% ferritin 4μg/L, Ca 8,6mg/dL, albumin 3,3 mg/dL, ALP 173 IU/L, PTH 316ng/cc, 25OHvitD 316 pg/cc, urine Ca = 0,03 gr daily, urine P = 0,26 gr daily.

The patient underwent to gastroscopy to exclude blood loss from the upper digestive tract, x-Ray of pelvis & hips, computed tomography of the chest, upper & lower abdomen, MRI of the lumbar spine. The gastroscopy was normal and the result of the biopsies was negative for malignancy. From the imaging control (X-ray pelvis, left thigh CT scan) looser zones were found in the left pubic bone, left sciatic bone and in the upper third of the left femoral bone diaphysis. DEXA scan has indicated osteoporosis. Clinical picture compatible with osteomalacia caused by deficiency of vit. D due to dysabsorptive bariatric surgery.

She was administered p.os. citric calcium 1,5gr daily, i.v. 1-α hydroxycholecalciferol 2μgr daily, i.m. ergocalciferol 600.000 iu. Ten days later the patient came back walking without assistance and without the need of analgesic medicine.

This case underlines the possible consequences of bariatric surgery on the bone metabolism and the need of periodical follow-up of these patients in order to prevent vit.D deficiency and osteomalacia.

## 1. Εισαγωγή

### 1.1 Βαριατρική Χειρουργική

Η ιστορία της χειρουργικής παρέμβασης για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας ξεκίνησε στα μέσα της δεκαετίας του 1950, ενώ η πρώτη δημοσίευση για τη γαστρική παράκαμψη (gastric bypass) έγινε το 1967. Το 1991 το NIH (National Institute of Health) συνέστησε τη βαριατρική χειρουργική ως λύση για την παχυσαρκία ασθενών με Δείκτη Μάζας Σώματος (BMI) άνω του 40 kg/m<sup>2</sup> ή 35-40 kg/m<sup>2</sup> με δύο σοβαρά συνοδά νοσήματα (αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτης, υπερλιπιδαιμία, αποφρακτική άπνοια ύπνου).

## 1.2 Κατηγορίες Βαριατρικών Επεμβάσεων

### 1. Επεμβάσεις γαστρικού περιορισμού:

Οι επεμβάσεις αυτές μειώνουν μόνο τη χωρητικότητα του στομάχου. Η κατηγορία αυτή περιλαμβάνει τις εξής επεμβάσεις:

- Λαπαροσκοπικός ρυθμιζόμενος γαστρικός δακτύλιος- Laparoscopic Adjustable Gastric Banding (LAGB)
- Κάθετη γαστρεκτομή "μανίκι" – Sleeve Gastrectomy (SG)

### 2. Δυσασποροφητικές επεμβάσεις:

Μειώνουν τη χωρητικότητα του στομάχου αλλά κυρίως την απορρόφηση των θρεπτικών συστατικών της

τροφής. Στην κατηγορία αυτή ανήκουν οι τεχνικές:

- Χολοπαγκρεατική εκτροπή και δωδεκαδακτυλικό παράθυρο - Biliopancreatic Diversion with Duodenal Switch (BPD/DS)

### **3. Τη γαστρική παράκαμψη κατά Roux en Y- Roux-en-Y Gastric Bypass (RYGBP):**

Συνδυασμός μείωσης της γαστρικής χωρητικότητας με περιορισμένη παράκαμψη του εντέρου (γαστρικό by-pass).

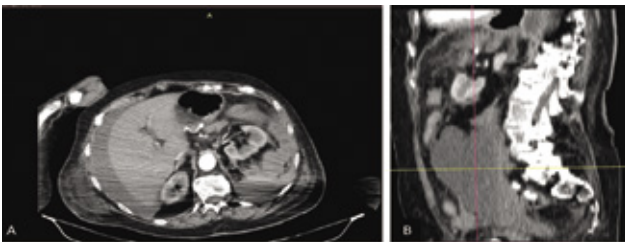
Η τεχνική αυτή αποτελεί μια ενδιάμεση επέμβαση που συνδυάζει χαρακτηριστικά και των δύο παραπάνω κατηγοριών.

**Η γαστρική παράκαμψη κατά Roux en-Y** είναι περισσότερο γνωστή σαν γαστρικό by-pass.

Στην επέμβαση αυτή ο στόμαχος διαιρείται λίγο κάτω από την καρδιοισοφαγική συμβολή με σκοπό τη δημιουργία ενός μικρού γαστρικού θυλάκου χωρητικότητας ~30 cc (νεοστόμαχος). Η αποκατάσταση του πεπτικού συστήματος γίνεται με αναστόμωση του γαστρικού θυλάκου με λεπτό έντερο. Ανάλογα με το μήκος του λεπτού εντέρου που παρακάμπτεται υπάρχουν διάφορες παραλλαγές του γαστρικού by-pass.

Όταν η παράκαμψη του λεπτού εντέρου είναι μεγάλη (by-pass μακράς έλικας Roux) η επέμβαση προκαλεί μεγαλύτερη δυσαπορρόφηση.

Στο κλασικό γαστρικό by-pass η εντερική παράκαμψη είναι περίπου 1,5 m.



### **1.3 Επιπλοκές**

**Διαφυγή από αναστομώσεις:** Είναι μια πρώιμη επιπλοκή που εμφανίζεται συνήθως τις πρώτες μέρες. Πρόκειται για σοβαρή επιπλοκή που δημιουργεί ενδοκοιλιακή λοίμωξη.

**Αναστομωτικό και δωδεκαδακτυλικό έλκος:** Μπορεί να εμφανιστεί στο 3-20% των ασθενών με γαστρικό by-pass. Εκδηλώνεται με την τυπική συμπτωματολογία του έλκους (πόνος) αλλά μπορεί να προκαλέσει γαστρορραγία ή διάτρηση.

**Στένωση της γαστρονηστιδικής αναστόμωσης:** Μπορεί να εμφανιστεί στο 1-12% των περιπτώσεων συνήθως μέσα στους πρώτους 3 μήνες μετά την επέμβαση ή να αποτελέσει απώτερη επιπλοκή ενός χρόνιου έλκους.

**Ατροφία και αλλοιώσεις γαστρικού βλεννογόνου:** Η παλινδρόμηση χολής και η απουσία τροφής στο απομονωμένο τμήμα του στομάχου προκαλεί γαστρίτιδα και ιστολογικές αλλοιώσεις που είναι αδύνατο να ελεγχθούν ενδοσκοπικά.

**Χολολιθίαση:** Η χοληδόχος κύστη γίνεται υποτονική λόγω της απουσίας τροφής στο 12δάκτυλο, με αποτέλεσμα τη συχνή δημιουργία λίθων. Οι περισσότεροι χειρουργοί αφαιρούν τη χοληδόχο κύστη στο γαστρικό by-pass, γιατί η μετέπειτα αντιμετώπιση της λιθίασης των χοληφόρων είναι προβληματική.

**Εσωτερικές κήλες και συμφύσεις:** Στο γαστρικό by-pass δημιουργούνται κενά στο μεσεντέριο λόγω της μετάθεσης του λεπτού εντέρου. Όταν τα ελλείμματα του μεσεντερίου δεν συγκλειστούν επιμελώς υπάρχει κίνδυνος δημιουργίας εσωτερικών κηλών. Οι κήλες αυτές είναι ιδιαίτερα επικίνδυνες γιατί μπορεί να προκαλέσουν στραγγαλισμό και νέκρωση του εντέρου. Οι ενδοκοιλιακές συμφύσεις μπορεί επίσης να προκαλέσουν επεισόδια εντερικής απόφραξης (ειλεού).

**Μεταβολικές διαταραχές, σύνδρομο dumping, αναιμία και οστεοπόρωση:** Η ταχεία διέλευση της τροφής στο έντερο διεγείρει την έκκριση εντεροορμονών και ινσουλίνης και προκαλεί επεισόδια αδιαθεσίας, διάρροιας και υπογλυκαιμίας μετά το γεύμα (dumping). Η δυσαπορρόφηση σιδήρου και βιταμίνης B12 μπορεί να προκαλέσει σοβαρή αναιμία, ενώ η δυσαπορρόφηση ασβεστίου και βιταμίνης D δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό και οστεοπόρωση.

### **1.4 Βαριατρική Επέμβαση- Έλλειψη Βιταμίνης D**

Η έλλειψη βιταμίνης D έχει αναφερθεί στο 90% των ασθενών προ και στο 100% των ασθενών μετά βαριατρικής επέμβασης. Η έλλειψη βιταμίνης D έχει ως αποτέλεσμα την μειωμένη εντερική απορρόφηση ασβεστίου και φώσφορου.

Η παρατεταμένη έλλειψη βιταμίνης D οδηγεί σε υπασβεστιαιμία και δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό με συνοδό φωσφατουρία.

Προοδευτικά: αφαλάτωση των οστών, απώλεια οστικής μάζας, οστεομαλακία.

Μετά από βαριατρική επέμβαση πρέπει να χορηγούνται 3000-6000 iu βιταμίνης D ημερησίως.

Στόχος : βιτ. D > 30 ng/ml.

## 2. Υλικά και Μέθοδοι

Γυναίκα ηλικίας 45 ετών προσήλθε στο νοσοκομείο αιτιώμενη άλγος στο άνω τριτημόριο της πρόσθιας επιφάνειας του αριστερού μηρού από 6 μηνών τουλάχιστον με συνέπεια τον σοβαρό περιορισμό των δραστηριοτήτων της.

Από το ατομικό αναμνηστικό αναφέρεται δυσαπορροφητική βαριατρική επέμβαση (ROUX-EN-Y gastric bypass) προ 14 ετών. Έκτοτε υποβάλλεται σε παρεντερική χορήγηση σιδήρου και βιταμίνης B12.

Κατά την εισαγωγή της παρουσίαζε ωχρότητα, έντονο άλγος και ευαισθησία στην περιοχή του αριστερού μηρού, ενώ αδυνατούσε να ορθοστατήσει χωρίς υποβοήθηση.

### 2.1 Παρακλινικός Έλεγχος-1

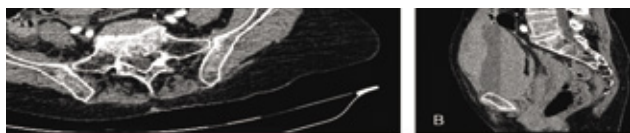
Εκ του εργαστηριακού ελέγχου ανεδείχθη Hct=23,4%, φερριτίνη=4μg/L, Ca=8,6mg/dl, P=1,7mg/dl, αλβουμίνη=3,3mg/dl, ALP=173IU/L, 25OHvitD=3,9pg/cc, PTH=316ng/cc, Ca ούρων=0,03gr ημερησίως, P ούρων=0,26gr ημερησίως.

Η ασθενής υπεβλήθη σε γαστροσκόπηση προς αποκλεισμό απώλειας αίματος από το ανώτερο πεπτικό, ακτινογραφία λεκάνης- ισχίων, αξονική τομογραφία θώρακος, άνω κάτω κοιλίας, μαγνητική τομογραφία οσφυϊκής μοίρας σπονδυλικής στήλης.

Η γαστροσκόπηση ανέδειξε οισοφάγο φυσιολογικό, καρδιακό στόμιο φυσιολογικό, ενώ θόλος, σώμα, πυλωρικό άντρο και πυλωρικό στόμιο είχαν αφαιρεθεί. Z-line στα 36εκ. από τον φραγμό των οδόντων. Εικόνα ως επί οισοφαγονηστιδικής αναστόμωσης με παρουσία και βραχείας τυφλής εντερικής έλικας. Επί της αναστόμωσης πολυποδοειδείς προβολές του βλεννογόνου από όπου ελήφθησαν βιοψίες.

Επισημαίνονται βιοψίες αρνητικές για κακοήθεια.

### Ακτινογραφία Λεκάνης - Ισχίων



Στο άνω τριτημόριο του αριστερού μηριαίου οστού απεικονίζεται λύση της οστικής συνεχείας με παρουσία ολίγων ακτινοδιαυγαστικών περιοχών. Στο αριστερό μηριαίο ελέγχεται επίσης γραμμοειδής ακτινοδιαυγαστική περιοχή με λύση της συνεχείας του φλοιού κατά το έσω τμήμα του άνω τριτημρίου αυτού.

### 2.2 Παρακλινικός Έλεγχος-2

Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε αξονική τομογραφία αριστερού μηρού, μαγνητική τομογραφία αριστερού μηρού, DEXA οσφυϊκής μοίρας σπονδυλικής στήλης και αυχένα δεξιού μηριαίου οστού.

Αξονική τομογραφία αριστερού μηρού : Γραμμοειδείς διακοπές οστικής συνεχείας με σκληρυντικά όρια ελέγχονται στο αριστερό ηβικό οστό, στο σύστοιχο ισχιακό και στο αρχικό τριτημόριο της διάφυσης του αριστερού μηριαίου οστού. Σημειώνεται επίσης ότι δίδεται η εντύπωση παρουσίας μικρής περιοστικής αντίδρασης στην έξω επιφάνεια του αριστερού μηρού.

Οι προαναφερθείσες αλλοιώσεις του αριστερού ηβιοισχιακού κλάδου και του σύστοιχου μηριαίου ενδεχομένως να αφορούν σε looser zones (περιοχές οστικής απορρόφησης-ψευδοκατάγματα), ευρήματα που σχετίζονται με την υποκείμενη νόσο.

## 3. Αποτελέσματα

Εκ του απεικονιστικού ελέγχου (ακτινογραφία λεκάνης ισχίων, αξονική τομογραφία αριστερού μηρού) διαπιστώθηκαν looser zones σε αριστερό ηβικό οστό, σύστοιχο ισχιακό οστό και άνω τριτημόριο διάφυσης αριστερού μηριαίου οστού.

Οι μελέτες DEXA ανέδειξαν οστεοπόρωση.

Η κλινική εικόνα ήταν συμβατή με οστεομαλακία λόγω έλλειψης βιταμίνης D σε έδαφος δυσαπορροφητικής βαριατρικής επέμβασης.

### 3.1 Κλινική Πορεία

Χορηγήθηκαν από του στόματος κιτρικό ασβέστιο 1,5gr. ημερησίως, ενδοφλεβίως 1 α-υδροξυχοληκαλσιφερόλη 2μgr ημερησίως και στη συνέχεια ενδομυϊκώς εργοκαλσιφερόλη 600.000 iu.

Σε επανεξέταση 10 ημέρες μετά η ασθενής προσήλθε περιπατητική χωρίς ανάγκη αναλγησίας.

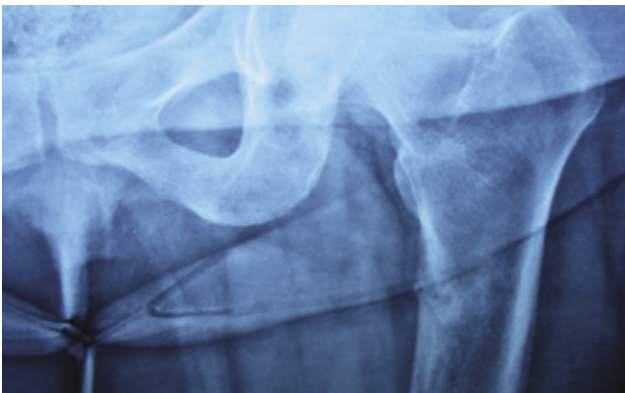
### Ακτινογραφία Λεκάνης - Ισχίων

→

## Προ Θεραπείας



## 1 Μήνα μετά την αγωγή



## 4. Συμπεράσματα

Η περίπτωση αυτή υπογραμμίζει τις πιθανές συνέπειες της βαριατρικής χειρουργικής στον οστικό μεταβολισμό και την ανάγκη τακτικής παρακολούθησης των ασθενών αυτών για την πρόληψη έλλειψης βιταμίνης D και οστεομαλακίας.

Στόχος της βαριατρικής χειρουργικής είναι η μεγιστοποίηση της απώλειας βάρους αποτρέποντας ταυτόχρονα τις ελλείψεις των μικροθρεπτικών συστατικών (βιτ.Α, βιτ. D, βιτ. Ε, βιτ. Β1, βιτ. Β12, φυλλικό οξύ, σίδηρος, ψευδάργυρος, χαλκός, σελήνιο).

Οι ανεπάρκειες αυτών των συστατικών μπορεί να προκύψουν με διάφορους μηχανισμούς που περιλαμβάνουν προ-εγχειρητική ανεπάρκεια, μειωμένη πρόσληψη τροφής, δυσαπορρόφηση.

Οι επεμβάσεις παράκαμψης, όπως η γαστρική παράκαμψη ROUX-en-Y gastric-bypass (RYGB), είναι γνωστό ότι προκαλούν δυσαπορρόφηση θρεπτικών συστατικών. Τα επίπεδα των βιταμινών, του σιδήρου και του ασβεστίου στο αίμα θα πρέπει να παρακολουθούνται συστηματικά και να χορηγούνται ανελλιπώς διατροφικά συμπληρώματα.

Χρειάζονται περαιτέρω μελέτες για να καθοριστούν η

κλινική σημασία αυτών των θρεπτικών ελλειμμάτων και οι θεραπευτικοί αλγόριθμοι αναπλήρωσης τους.

## 5. Βιβλιογραφία

1. Secondary hyperparathyroidism, vitamin D sufficiency, and serum calcium 5 years after gastric bypass and duodenal switch. *Obes Surg.* 2013 Mar;23(3):384-90. doi: 10.1007/s11695-012-0772-3.
2. High Incidence of Secondary Hyperparathyroidism in Bariatric Patients: Comparing Different Procedures. *Obes Surg.* 2018 Mar;28(3):798-804. doi: 10.1007/s11695-017-2932-y
3. Secondary Hyperparathyroidism in Patients with Biliopancreatic Diversion After 10 Years of Follow-up, and Relationship with Vitamin D and Serum Calcium. *Obes Surg.* 2018 Dec 6. doi: 10.1007/s11695-018-03624-3. [Epub ahead of print]
4. Optimization of Vitamin Supplementation After Roux-En-Y Gastric Bypass Surgery Can Lower Postoperative Deficiencies A Randomized Controlled Trial *Medicine (Baltimore)*. 2014 Nov; 93(25): e169
5. Hypocalcemia and osteomalacia after bariatric surgery. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2017 May-Aug;14(2):227-229. doi: 10.11138/ccmbm/2017.14.1.227. Epub 2017 Oct 25
6. Osteomalacia as a result of vitamin D deficiency. *Rheum Dis Clin North Am.* 2012 Feb;38(1):81-91, viii-ix. doi: 10.1016/j.rdc.2012.03.008. Epub 2012 Apr 12.
7. Bariatric surgery and bone disease: from clinical perspective to molecular insights. *Int J Obes (Lond)*. 2012 Nov;36(11):1373-9. doi: 10.1038/ijo.2012.115. Epub 2012 Jul 17
8. Vitamin D status 10 years after primary gastric bypass: gravely high prevalence of hypovitaminosis D and raised PTH levels. *Obes Surg.* 2014 Mar;24(3):343-8
9. Bariatric surgery: postoperative nutritional management UpToDate January 2019.
10. Vitamin, Mineral, and Drug Absorption Following Bariatric Surgery *Curr Drug Metab.* 2012 Nov; 13(9): 1345–1355.
11. The Long-term Effects of Gastric Bypass on Vitamin D Metabolism. *Ann Surg.* 2006 May; 243(5): 701–705.

## Ιδιαιτερότητες της Στεφανιαίας νόσου σε ασθενείς με Σακχαρώδη διαβήτη



Γερασίμου Μαρίνα

Σ. Μαντζούκας<sup>1</sup>, Μ. Γερασίμου<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ειδικός Καρδιολόγος, MD, MSc, Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων  
Γ. Χατζηκώστα, Ιωάννινα

<sup>2</sup> Ειδικευόμενη Ιατρός Ιατρικής Βιοπαθολογίας, MD, MSc, Μικροβιολογικό  
Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων Γ. Χατζηκώστα, Ιωάννινα

Υπεύθυνη αλληλογραφίας

**Γερασίμου Μαρίνα**

Στρατηγού Μακρυγιάννη 1, Ιωάννινα, Τ.Κ. 45500

**Τηλ. επικοινωνίας: +30 2651080434**

**email: marinagerasimou@gmail.com**

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι ένα μεταβολικό νόσημα που αποτελεί έναν από τους βασικότερους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Η παρούσα ανασκόπηση πραγματεύεται τις ιδιαιτερότητες της παθοφυσιολογίας αλλά της θεραπευτικής αντιμετώπισης της στεφανιαίας νόσου στους διαβητικούς ασθενείς. Οι ιδιαιτερότητες αυτές καθιστούν δύσκολη την διαχείριση των ασθενών αυτών και πλέον οι θεράποντες ιατροί θα πρέπει να είναι εξοικειωμένοι και με τις δύο νοσολογικές οντότητες. Για τον λόγο αυτό άλλωστε, πολλές επιστημονικές εταιρείες όπως η Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία αλλά και προσφάτως η Ελληνική Καρδιολογική Εταιρεία προχώρησαν στην ίδρυση ομάδων εργασίας Διαβήτη-Καρδιάς.

**Λέξεις-κλειδιά:** σακχαρώδης διαβήτης, στεφανιαία νόσος, θεραπευτικές ιδιαιτερότητες

### Peculiarities of Coronary Artery Disease in patients with Diabetes

S. Mantzoukis<sup>1</sup>, M. Gerasimou<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Cardiologist, MD, MSc, Cardiology Department, General Hospital of Ioannina G. Hatzikosta, Ioannina

<sup>2</sup> Medical Resident in Medical Biopathology, MD, MSc, Department of Microbiology, General Hospital of Ioannina G. Hatzikosta, Ioannina

### SUMMARY

Diabetes mellitus is a metabolic disease that is one of the major cardiovascular risk factors. The present review deals with the peculiarities of pathophysiology and treatment of coronary heart disease in diabetic patients. These peculiarities make it difficult to manage these patients and now the treating physicians should be familiar with both nosological entities. For this reason, many scientific companies such as the Hellenic Diabetes Society and recently the Hellenic Cardiological Society have set up working groups Diabetes - Heart.

**Key words:** diabetes mellitus, coronary heart disease, treatment peculiarities

## 1. Εισαγωγή

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) είναι ένα μεταβολικό νόσημα που χαρακτηρίζεται από διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων, των λιπών και των πρωτεϊνών που οφείλεται σε πλήρη, μερική ή σχετική έλλειψη ινσουλίνης. Στην τελευταία περίπτωση, τα επίπεδα ινσουλίνης μπορεί να είναι ακόμα και αυξημένα αλλά δεν ανταποκρίνονται στις αυξημένες ανάγκες του οργανισμού. Είναι μία νόσος η οποία αφορά εκατομμύρια ανθρώπους παγκοσμίως με το 95% αυτών να πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Εκτός από τα άτομα που έχουν διαγνωσθεί με σακχαρώδη διαβήτη πληθώρα άλλων ατόμων παρουσιάζουν οριακές διαταραχές του μεταβολισμού της γλυκόζης (όπως διαταραχή γλυκόζης νηστείας, επηρεασμένη ανοχή γλυκόζης ή ινσουλινοαντίσταση).<sup>1</sup> Η παραπάνω κατάσταση αφορά κυρίως, αλλά όχι αποκλειστικά χώρες με δυτικό τρόπο ζωής και διατροφής, δηλαδή διατροφή πλούσια σε λιπαρά με ελάχιστη έως καθόλου άσκηση. Αυτό έχει σαν συνέπεια να εμφανίζεται υπεργλυκαιμία, ινσουλινοαντίσταση και ανεπαρκής έκκριση ινσουλίνης από τα β – κύτταρα του παγκρέατος, γεγονότα που αποτελούν κύρια χαρακτηριστικά της παθογένειας του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

## 2. Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 και στεφανιαία νόσος

### 2.1 Παθογένεια στεφανιαίας νόσου στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2

Κύριο χαρακτηριστικό του ΣΔ τύπου 2 είναι η αντίσταση στην ινσουλίνη. Στους παχύσαρκους ασθενείς που αποτελούν την πλειονότητα των διαβητικών ασθενών παρατηρείται απελευθέρωση ελεύθερων λιπαρών οξέων και κυτοκινών από τον λιπώδη ιστό που οδηγούν σε μείωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη. Επίσης η αυξημένη απελευθέρωση ROS (reactive oxygene species) οδηγεί σε μείωση των μεταφορέων GLUT-4. Τα αυξημένα ελεύθερα λιπαρά οξέα εμποδίζουν την φωσφορυλίωση της ενδοθηλιακής συνθετάσης του μονοξειδίου του αζώτου (eNOS), με αποτέλεσμα την εμφάνιση ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας που αποτελεί όπως προαναφέρθηκε βασικό στοιχείο στην παθογένεια της αθηροσκλήρυνσης.<sup>2,5</sup> Επίσης οι ROS οδηγούν μέσω ενεργοποίησης του μεταγραφικού παράγοντα NF-Kb σε υπερέκφραση μορίων προσκόλλησης και κυτοκινών ενισχύοντας και την φλεγμονή που αποτελεί το δεύτερο σημαντικό στοιχείο στην παθογένεια της αθηρωμάτωσης.<sup>6</sup> Φαίνεται ότι και η ίδια η υπεργλυκαιμία προκαλεί μέσω των ίδιων μεταβολικών οδών (όπως και η ινσουλινοαντίστα-

ση) απελευθέρωση ελεύθερων ριζών οξυγόνου (αν και η υπεργλυκαιμία συμβάλλει περισσότερο στην εμφάνιση μικροαγγειακών παρά μακροαγγειακών επιπλοκών μέσω της παραγωγής τελικών προϊόντων γλυκοζύλιωσης, της προκαλούμενης ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και των προκαλούμενων αλλαγών στην δομή των λιποπρωτεϊνών).<sup>7-8</sup> Η ινσουλινοαντίσταση οδηγεί σε εξάντληση των β-κυττάρων και ανεπαρκή επίπεδα ινσουλίνης με αποτέλεσμα την διατήρηση της υπεργλυκαιμίας που ενισχύει τα παραπάνω φαινόμενα μέσω διαφόρων μηχανισμών.<sup>4</sup> Στους παχύσαρκους διαβητικούς ασθενείς τα μακροφάγα παρουσιάζουν μεγαλύτερη ευχέρεια στην μετατροπή τους σε αφρώδη κύτταρα. Επίσης η απελευθέρωση ελεύθερων λιπαρών οξέων από τον λιπώδη ιστό, οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή VLDL. Τα παραπάνω οδηγούν τους διαβητικούς ασθενείς να παρουσιάζουν ένα πρότυπο λιπιδίων, με αυξημένα τριγλυκερίδια, μειωμένη HDL και αυξημένα και μικρά μόρια LDL, που σαφώς σχετίζεται με την αθηρογένεση.<sup>9</sup> Τέλος, η αντίσταση στην ινσουλίνη και η υπεργλυκαιμία οδηγούν σε αυξημένη έκφραση παραγόντων πήξης ενισχύοντας έτσι τον ρόλο του σακχαρώδη διαβήτη στην αθηρωμάτωση και στις επιπλοκές αυτής.<sup>10-11</sup> Συμπερασματικά, οι αθηρωματικές πλάκες στους διαβητικούς ασθενείς χαρακτηρίζονται από μεγάλο νεκρωτικό πυρήνα και είναι πλούσιες σε στοιχεία φλεγμονής. Σημαντικό τους στοιχείο είναι η αυξημένη εναπόθεση ασβεστίου.<sup>12</sup>

### 2.2 Παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο στον σακχαρώδη διαβήτη

Οι παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο στους διαβητικούς ασθενείς είναι η υπέρταση, το κάπνισμα, η δυσλιπιδαιμία και το οικογενειακό ιστορικό όπως και στους μη διαβητικούς. Επιπλέον η ηλικία, το φύλο, η έλλειψη φυσικής δραστηριότητας και η παχυσαρκία αποτελούν παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο τόσο για στεφανιαία νόσο όσο και για σακχαρώδη διαβήτη. Όσον αφορά την αρτηριακή υπέρταση, η αντιυπερτασική αγωγή με στόχο αρτηριακή πίεση <130/80mmHg (αλλά όχι <120/70mmHg) θα πρέπει να περιλαμβάνει αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης ή ανταγωνιστή των υποδοχέων της αγγιοτενσίνης II. Φαίνεται ότι η αντιυπερτασική αγωγή πέρα από την βελτίωση του καρδιαγγειακού κινδύνου οδηγεί και σε αποτροπή επιδείνωσης ή και βελτίωση της αλβουμινουρίας και της διαβητικής νευροπάθειας και αμφιβληστροειδοπάθειας.<sup>13-15</sup> Το κάπνισμα και το οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου συνεισφέρουν στην εμφάνιση στεφανιαίας νόσου όπως και στους μη διαβητικούς. Όσον αφορά την δυσλιπιδαιμία, η επιθετική αντι-

μετώπιση της σχετίζεται με μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Πιο συγκεκριμένα μετά από χορήγηση στατίνης σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, παρατηρείται μείωση κατά 23% στην επίπτωση μείζονων καρδιαγγειακών συμβαμάτων εντός πενταετίας για κάθε μείωση της τάξης του 1mmol/L LDL.<sup>16-17</sup> Η αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 περιλαμβάνει την χρήση στατίνης με στόχο LDL<70mg/dl ή μείωση κατά 50% σε ασθενείς που αρχικά 70<LDL<135 (και δευτερεύοντα στόχο non-HDL<100 mg/dl) στους πολύ υψηλού κινδύνου ασθενείς και LDL<100mg/dl ή μείωση κατά 50% σε ασθενείς που αρχικά 100<LDL<200 (και δευτερεύοντα στόχο non-HDL<130 mg/dl) στους υψηλού κινδύνου ασθενείς. Σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 θα πρέπει να χορηγείται στατίνη όταν συνυπάρχει μικροαλβουμινουρία ή νεφρική βλάβη ανεξαρτήτως επιπέδων LDL.<sup>18</sup>

### 2.3 Ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της στεφανιαίας νόσου στον σακχαρώδη διαβήτη

Η στεφανιαία νόσος είναι η συχνότερη και σοβαρότερη μορφή μακροαγγειοπάθειας και η πρώτη αιτία θανάτου στους διαβητικούς ασθενείς. Πολλές φορές μάλιστα κατά την διάγνωση του διαβήτη, ήδη διαπιστώνεται σε μεγάλο ποσοστό στεφανιαία νόσος. Η στεφανιαία νόσος είναι συνήθως πιο εκτεταμένη σε σχέση με μη διαβητικούς ασθενείς καθώς προσβάλλει περισσότερα αγγεία και σε μεγαλύτερο βαθμό.<sup>19</sup> Μάλιστα προσβάλλονται και τα μικρού μεγέθους αγγεία του στεφανιαίου δικτύου. Οι στεφανιαίες αρτηρίες των διαβητικών παρουσιάζουν σημαντικές εναποθέσεις ασβεστίου στον μέσο χιτώνα και παρατηρείται πιο συχνά νόσο στελέχους.<sup>20-23</sup> Επίσης οι διαβητικοί ασθενείς με στεφανιαία νόσο παρουσιάζονται συνήθως χωρίς στηθάγχη (ή με άτυπο πόνο) οπότε χρειάζεται υψηλός βαθμός υποψίας κατά την εκτίμηση αυτών των ασθενών.<sup>24</sup> Η σιωπηλή ισχαιμία αποδίδεται κατά ένα μεγάλο βαθμό στην νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος.<sup>25</sup> Επίσης οι διαβητικοί ασθενείς με οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου παρουσιάζουν μεγαλύτερη θνητότητα. Σε κάποιο βαθμό στην θνητότητα αυτή συνεισφέρει και η προϋπάρχουσα διαβητική καρδιοπάθεια λόγω βλάβης των αγγείων της μικροκυκλοφορίας. Επίσης παρουσιάζουν μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας και καρδιογενούς καταπληξίας.<sup>16</sup>

### 2.4 Ιδιαιτερότητες αντιμετώπισης της στεφανιαίας νόσου στον σακχαρώδη διαβήτη

Οι διαβητικοί ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο θα πρέπει να λαμβάνουν την βέλτιστη δυνατή φαρμακευτική αγωγή που μπορεί να περιλαμβάνει β - αποκλειστή,

αναστολέα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, ασπιρίνη, στατίνη και καλό γλυκαιμικό έλεγχο (Κυρίως με υγιεινοδιαιτητικές παρεμβάσεις αλλά και φαρμακευτική αγωγή. Όσον αφορά την αντιδιαβητική αγωγή η εμπαγλιφλοζίνη, η καναγλιφλοζίνη και η λιραγλουτιδίη σχετίζονται με καλύτερη έκβαση σε ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου). Ο ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο θα πρέπει να λαμβάνουν διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή και κατά προτίμηση με ισχυρότερο αναστολέα P2Y12 από την κλοπιδογρέλη (π.χ. τικαγρελόρη ή πρασουγρέλη).<sup>26</sup> Η χρήση ινσουλίνης έναντι αντιδιαβητικών δισκίων προτείνεται ιδίως στην οξεία φάση των στεφανιαίων συνδρόμων όταν τα επίπεδα γλυκόζης είναι > 180mg/dl αλλά χρειάζεται προσοχή για την αποφυγή επεισοδίων υπογλυκαιμίας. Λιγότερο αυστηρά όρια όσον αφορά τα επίπεδα γλυκόζης εφαρμόζονται σε ηλικιωμένους, άτομα με μεγάλη διάρκεια νόσου, συννοσηρότητες και εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο.<sup>27,28</sup> Όσον αφορά την επιλογή επαναγγείωσης στους διαβητικούς ασθενείς, αυτή παρουσιάζει ιδιαιτερότητες λόγω της διάχυτης κατανομής των αθηρωματικών βλαβών, του αυξημένου ποσοστού επαναστενώσεων των ενδοπροθέσεων και του αυξημένου ποσοστού απόφραξης των φλεβικών μοσχευμάτων σε περίπτωση CABG.<sup>29</sup> Πιο συγκεκριμένα σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο θα πρέπει να γίνεται προσπάθεια επαναγγείωσης όταν υπάρχουν μεγάλες περιοχές ισχαιμίας, σημαντική νόσος στελέχους, νόσος εγγύς πρόσθιου κατιόντα ή πολυαγγειακή νόσος. Έτσι σε ασθενείς με νόσο ενός ή δύο αγγείων προτείνεται η διενέργεια αγγειοπλαστικής (εκτός αν η νόσος αφορά και το εγγύς τμήμα του πρόσθιου κατιόντα, οπότε εναλλακτική λύση αποτελεί η αορτοστεφανιαία παράκαμψη). Γενικά σε ασθενείς με νόσο στελέχους ή νόσο τριών αγγείων και SYNTAX score >22 προτείνεται η διενέργεια αορτοστεφανιαίας παράκαμψης ενώ σε SYNTAX score <22 μπορεί να πραγματοποιηθεί είτε αγγειοπλαστική είτε αορτοστεφανιαία παράκαμψη. Αξίζει να σημειωθεί ότι ασθενείς με νόσο στελέχους και SYNTAX score >33, θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με αορτοστεφανιαία παράκαμψη ενώ αποτελεί αντένδειξη η διενέργεια αγγειοπλαστικής. Σε διαβητικούς ασθενείς με νόσο τριών αγγείων η αορτοστεφανιαία παράκαμψη αποτελεί την πρώτη επιλογή και μάλιστα σε με SYNTAX score>22 αποτελεί αντένδειξη η διενέργεια αγγειοπλαστικής.<sup>30</sup> Η εμφανής προτίμηση στην επιλογή της αορτοστεφανιαίας παράκαμψης στους διαβητικούς ασθενείς οφείλεται στο γεγονός ότι η αορτοστεφανιαία παράκαμψη σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο επαναστένωσης, νέου εμφράγματος μυοκαρδίου, ανάγκης επαναιμάτω-

σης και μειωμένη θνησιμότητα σε σχέση με την αγγειοπλαστική.<sup>31,32</sup> Φυσικά στην λήψη της τελικής απόφασης μεταξύ αγγειοπλαστικής και αορτοστεφανιαίας παράκαμψης, σημαντικό ρόλο παίζουν και άλλοι παράγοντες όπως η λειτουργική κατάσταση του ασθενή, η παρουσία συννοσηροτήτων, η ανάγκη χειρουργικής αντιμετώπισης στον ίδιο χρόνο και άλλων παθήσεων (όπως στένωση αορτής) ανατομικά χαρακτηριστικά του ασθενή (όπως πορσελανοειδής αορτή), ενδεχόμενη αντένδειξη στην λήψη διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής καθώς και η άποψη του ασθενή και η άποψη της λεγόμενης 'ομάδας καρδιάς' (ιδίως σε ασθενείς υψηλού διεγχειρητικού κινδύνου) που αποτελείται από καρδιολόγο, καρδιοχειρουργό, επεμβατικό καρδιολόγο, αναισθησιολόγο και άλλους επιστήμονες.<sup>30,33</sup> Σε ασθενείς με STEMI προτείνεται η στρατηγική της πρωτογενούς αγγειοπλαστικής (με χρήση Drug Eluting Stent έναντι Bare Metal Stent) έναντι της θρομβόλυσης αν φυσικά τηρούνται οι κατάλληλοι χρονικοί περιορισμοί. Η αορτοστεφανιαία παράκαμψη μπορεί να προταθεί σε περιπτώσεις ασθενών με STEMI μόνο επί αδυναμίας επιδιόρθωσης της ένοχης βλάβης με αγγειοπλαστική και επί συνυπάρχουσας μεγάλης έκτασης ισχαιμούντος μυοκαρδίου.<sup>34, 35</sup> Σε όλους τους ασθενείς με NSTEMI θα πρέπει να προτιμάται η επεμβατική έναντι της συντηρητικής αντιμετώπισης και στην περίπτωση αγγειοπλαστικής να χρησιμοποιούνται νέας γενιάς Drug Eluting Stent έναντι Bare Metal Stent καθώς παρουσιάζουν μικρότερη πιθανότητα επαναστένωσης. Επίσης σε ασθενείς με NSTEMI, σταθεροποιημένη πολυαγγειακή νόσο και αποδεκτό περιεγχειρητικό κίνδυνο, συνίσταται η αορτοστεφανιαία παράκαμψη ενώ σε ασθενείς με NSTEMI, σταθεροποιημένη πολυαγγειακή νόσο και SYNTAX score  $\leq 22$ , ως εναλλακτική μέθοδος θα πρέπει να προτείνεται η αγγειοπλαστική.<sup>27</sup>

### 3. Συμπεράσματα

Οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη παρουσιάζουν ιδιαίτερες όσον αφορά την πιθανότητα εμφάνισης στεφανιαίας νόσου αλλά και την διαχείριση αυτής όταν εμφανιστεί. Οι θεράποντες ιατροί θα πρέπει να είναι εξοικειωμένοι και με τις δύο νοσολογικές οντότητες. Για τον λόγο αυτό άλλωστε, πολλές επιστημονικές εταιρείες όπως η Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία αλλά και προσφάτως η Ελληνική Καρδιολογική Εταιρεία προχώρησαν στην ίδρυση ομάδων εργασίας Διαβήτη-Καρδιάς.

### Βιβλιογραφία

- Whiting R, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2011;94(3): 311–321.
- Camici G, Schiavoni M, Francia P, Bachschmid M, Martin-Padura I, Hersberger M, et al. Genetic deletion of p66Shc adaptor protein prevents hyperglycemia-induced endothelial dysfunction and oxidative stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2007; 104(12): 5217–5222.
- Cosentino F, Eto M, De Paolis P, van der Loo B, Bachschmid M, Ullrich V, et al. High glucose causes upregulation of cyclooxygenase-2 and alters prostanoid profile in human endothelial cells: role of protein kinase C and reactive oxygen species. *Circulation*, 2003; 107(7): 1017–1023.
- Cosentino F, Hishikawa K, Katusic S, Lüscher F. High glucose increases nitric oxide synthase expression and superoxide anion generation in human aortic endothelial cells. *Circulation*, 1997; 96(1): 25–28.
- Flammer J, Anderson T, Celermajer S, Creager A, Deanfield J, Ganz P, et al. The Assessment of Endothelial Function. *Circulation*, 2012; 126(6): 753–767.
- Kim J, Montagnani M, Koh K, Quon J. Reciprocal Relationships Between Insulin Resistance and Endothelial Dysfunction. *Circulation*, 2006; 113(15): 1888–1904.
- Du L, Edelstein D, Dimmeler S, Ju Q, Sui C, Brownlee M. Hyperglycemia inhibits endothelial nitric oxide synthase activity by posttranslational modification at the Akt site. *Journal of Clinical Investigation*, 2001; 108(9): 1341–1348.
- Nishikawa T, Edelstein D, Du L, Yamagishi S, Matsumura T, Kaneda Y, et al. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature*, 2000; 404(6779): 787–790.
- Cannon P. Mixed Dyslipidemia, Metabolic Syndrome, Diabetes Mellitus, and Cardiovascular Disease: Clinical Implications. *The American Journal of Cardiology*, 2008; 102(12): 5L–9L.
- Grant J. Diabetes mellitus as a prothrombotic condition. *Journal of Internal Medicine*, 2007; 262(2): 157–172.
- Picard F, Adjedj J, Varenne O. Le diabète, une pathologie prothrombotique. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*, 2017; 66(6): 385–392.
- Yahagi K, Kolodgie D, Lutter C, Mori H, Romero E, Finn V, et al. Pathology of Human Coronary and Carotid Artery Atherosclerosis and Vascular Calcification in Diabetes Mellitus. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2017; 37(2): 191–204.
- Brunström M, Carlberg B. Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *BMJ*, 2016; 352: i717.
- Emdin A, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A.

- Blood Pressure Lowering in Type 2 Diabetes. *JAMA*, 2015; 313(6): 603.
15. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension. *Journal of Hypertension*, 2017; 35(5): 922–944.
  16. Beckman A, Creager A, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA*, 2002; 287(19): 2570–2581.
  17. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland E, Reith C, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *The Lancet*, 2010; 376(9753): 1670–1681.
  18. Reiner Z, Catapano L, De Backer G, Graham I, Taskinen R, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal*, 2011; 32(14): 1769–1818.
  19. Timmer R, Ottervanger P, de Boer J, Boersma E, Grines L, Westerhout M, et al. Primary Percutaneous Coronary Intervention Compared With Fibrinolysis for Myocardial Infarction in Diabetes Mellitus. *Archives of Internal Medicine*, 2007; 167(13): 1353.
  20. Alderman L, Corley D, Fisher D, Chaitman R, Faxon P, Foster D, et al. Five-year angiographic follow-up of factors associated with progression of coronary artery disease in the Coronary Artery Surgery Study (CASS). CASS Participating Investigators and Staff. *Journal of the American College of Cardiology*, 1993; 22(4): 1141–1154.
  21. Creager A, Lüscher F, Cosentino F, Beckman A. Diabetes and Vascular Disease. *Circulation*, 2003; 108(12): 1527–1532.
  22. Lemp F, Vander Zwaag R, Hughes P, Maddock V, Kroetz F, Ramanathan B, et al. Association between the severity of diabetes mellitus and coronary arterial atherosclerosis. *The American Journal of Cardiology*, 1987; 60(13): 1015–1019.
  23. Norhammar A, Malmberg K, Diderholm E, Lagerqvist B, Lindahl B, Rydén L, et al. Diabetes mellitus: the major risk factor in unstable coronary artery disease even after consideration of the extent of coronary artery disease and benefits of revascularization. *Journal of the American College of Cardiology*, 2004; 43(4): 585–591.
  24. Vinik I, Ziegler D. Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy. *Circulation*, 2007; 115(3): 387–397.
  25. Baweja S, Sandesara B, Ashraf J. Asymptomatic coronary artery disease in type II diabetes. *Missouri Medicine*, 2014; 111(1): 73–79.
  26. James S, Angiolillo J, Cornel H, Erlinge D, Husted S, Konrny F, et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *European Heart Journal*, 2010; 31(24): 3006–3016.
  27. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes J, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal*, 2017; 39(2): 119–177.
  28. Roffi M, Patrono C, Collet P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal*, 2016; 37(3): 267–315.
  29. Alderman L, Kip E, Whitlow L, Bashore T, Fortin D, Bourassa G, et al. Native coronary disease progression exceeds failed revascularization as cause of angina after five years in the bypass angioplasty revascularization investigation (BARI). *Journal of the American College of Cardiology*, 2004; 44(4): 766–774.
  30. Neumann J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning P, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal*, 2018; 40(2): 87–165.
  31. Mohr W, Morice C, Kappetein P, Feldman E, Stähle E, Colombo A, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *The Lancet*, 2013; 381(9867): 629–638.
  32. Abizaid A, Costa A, Centemero M, Abizaid S, Legrand M, Limet V, et al. Clinical and economic impact of diabetes mellitus on percutaneous and surgical treatment of multivessel coronary disease patients: insights from the Arterial Revascularization Therapy Study (ARTS) trial. *Circulation*, 2001; 104(5): 533–538.
  33. Aronson D, Edelman R. Coronary Artery Disease and Diabetes Mellitus. *Cardiology Clinics*, 2014; 32(3): 439–455.
  34. Naito R, Miyauchi K. Coronary Artery Disease and Type 2 Diabetes Mellitus. *International Heart Journal*, 2017; 58(4): 475–480.
  35. Ryden L, Standl E, Bartnik M, Berghe d, Betteridge J, de Boer J, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: full text: The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European Heart Journal Supplements*, 2007; 9(Suppl C): C3–C74.

## Οξεία ηπατίτιδα Ε εκδηλούμενη ταυτόχρονα με κατανάλωση άγριου μανιταριού: Σύντομη ανασκόπηση και παρουσίαση ενδιαφέροντος περιστατικού

Ραφαήλ Γιαννάς<sup>1</sup>, Ιωάννης Χατζηγεωργίου<sup>2</sup>, Μαρία Τζώρτζη<sup>2</sup>, Αναστασία Πολίτη<sup>3</sup>, Αδαμίδου Σωτηρούλα<sup>3</sup>, Στυλιάνα Αλεξάνδρου<sup>3</sup>, Αναστάσιος Διονυσακόπουλος<sup>3</sup>, Δώρα Μπλιώνα<sup>4</sup>, Αντρέ Γεωργαλλή<sup>5</sup>



Ραφαήλ Γιαννάς

- <sup>1</sup> Επιμελητής Β' Παθολογίας, Γενικό Νοσοκομείο Σύρου
- <sup>2</sup> Διευθυντές Παθολογίας, Γενικό Νοσοκομείο Σύρου
- <sup>3</sup> Ειδικευόμενος/η Ιατρός, Γενικό Νοσοκομείο Σύρου
- <sup>4</sup> Επιμελητής Β' Ακτινολογίας, Γενικό Νοσοκομείο Σύρου
- <sup>5</sup> Συντονίστρια Διευθύντρια Παθολογικού Τομέα, Γενικό Νοσοκομείο Σύρου

Υπεύθυνος αλληλογραφίας

**Ραφαήλ Γιαννάς**

Ερμούπολη, Σύρος

Τηλ. επικοινωνίας: +30 2281063664

email:rafaildoct@yahoo.gr

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ηπατίτιδα από τον ιό της ηπατίτιδας Ε είναι ένα συχνό αίτιο οξείας ηπατίτιδας στον αναπτυσσόμενο κόσμο, που εμφανίζεται όμως σπάνια στον αναπτυγμένο κόσμο, όπου η μετάδοση της σχετίζεται κυρίως με κατανάλωση χοίρειων προϊόντων και κυνηγιού. Στην Ελλάδα ελάχιστα περιστατικά οξείας ηπατίτιδας Ε έχουν αναφερθεί. Η δηλητηρίαση από μανιτάρι είναι σχετικά σπάνιο αίτιο οξείας ηπατικής βλάβης. Κάθε χρόνο αναφέρεται ένας σχετικά μικρός αριθμός περιστατικών δηλητηρίασης από βρώση μανιταριού στην Ελλάδα. Στην παρούσα εργασία παρουσιάζεται ένα περιστατικό ασθενούς που νοσηλεύτηκε λόγω οξείας ηπατίτιδας έπειτα από κατανάλωση άγριου αταυτοποιήτου μανιταριού. Από τον ορολογικό έλεγχο της ασθενούς διαπιστώθηκε τελικά οξεία λοίμωξη από τον ιό HEV.

**Λέξεις- κλειδιά:** μανιτάρι, δηλητηρίαση, οξεία ηπατίτιδα, HEV

### Acute hepatitis E coincidental with wild mushroom ingestion: Brief overview and interesting case report presentation

Raphael Yannas<sup>1</sup>, Ioannis Hadjigeorgiou<sup>2</sup>, Maria Tzortzi<sup>2</sup>, Anastasia Politi<sup>3</sup>, Adamidou Sotiroula<sup>3</sup>, Styliana Alexandrou<sup>3</sup>, Anastasios Dionysakopoulos<sup>3</sup>, Dora Bliona<sup>4</sup>, Andre Georgalli<sup>5</sup>

- <sup>1</sup> Registrar B' Pathology, Syros General Hospital
- <sup>2</sup> Pathology Director, Syros General Hospital
- <sup>3</sup> Pathology Resident, Syros General Hospital
- <sup>4</sup> Registrar B' Radiology, Syros General Hospital
- <sup>5</sup> Pathology Supervising Director, Syros General Hospital

## SUMMARY

Hepatitis from HEV is a common cause of acute hepatitis in the third world countries. However, it is rare in the industrialized countries, where its transmission is connected with the consumption of pig meat and wild animals. In Greece very few cases of acute hepatitis from HEV have been reported. Mushroom poisoning is a relatively rare cause hepatic failure. In Greece, every year a small number of cases of poisoning from mushroom consumption are reported.

In this paper is presented the case of a patient who was hospitalized due to acute hepatitis. She had consumed three days prior to the onset of symptoms a wild mushroom. Subsequently, a microbiology test indicated infection of acute hepatitis E, with a high title of IgM antibodies.

**Key words:** mushroom, poisoning, acute Hepatitis, HEV

## Ανασκόπηση

### Δηλητηρίαση από μανιτάρια:

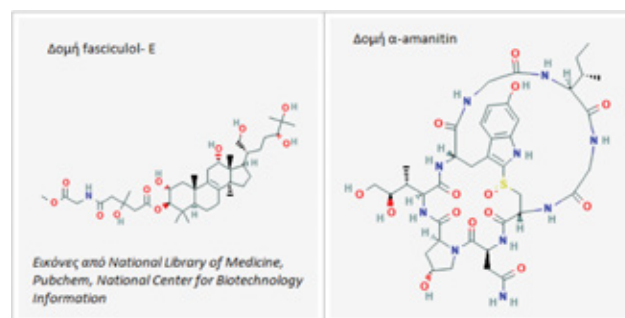
Μέχρι σήμερα έχουν καταγραφεί τουλάχιστον 140000 είδη μανιταριών παγκοσμίως, από τα οποία περίπου 2000 θεωρούνται ασφαλή για κατανάλωση από τον άνθρωπο. Πολλά μανιτάρια περιέχουν μια ποικιλία από τοξίνες με διαφορετικό μηχανισμό δράσης<sup>(1)</sup>. Μανιτάρια όπως αυτά του γένους *amanita* περιέχουν ισχυρές τοξίνες όπως τις αματοξίνες, φαλλοτοξίνες, βιροτοξίνες. Το είδος *amanita phalloides* είναι υπεύθυνο για τα περισσότερα περιστατικά δηλητηρίασης που καταλήγουν σε θάνατο. Η κυρίως τοξική ουσία είναι η αματοξίνη, η οποία έχει ηπατοτοξική δράση, δεσμευόμενη με την DNA-εξαρτώμενη RNA πολυμεράση Β του ηπατοκυττάρου, παρεμποδίζοντας έτσι τον σχηματισμό αγγελιοφόρου RNA, με αποτέλεσμα ηπατική νέκρωση και συνοδό οξεία ηπατική ανεπάρκεια<sup>(1),(2)</sup>

Θα μπορούσαμε να χωρίσουμε τα δηλητηριώδη μανιτάρια σε δύο κυρίως κατηγορίες: Αυτά που περιέχουν τοξίνες που μπορεί να προκαλέσουν οξεία ηπατική βλάβη, όπως οι αματοξίνες, νεφρική βλάβη όπως η ορελλανίνη, ή αιμόλυση όπως η μονομεθυδραζίνη, και σε αυτά που περιέχουν ουσίες που μπορεί να προκαλέσουν νευρολογική βλάβη ή έχουν παραισθησιογόνο δράση όπως η μουσκιμόλη, η μουσκαρίνη, το ιβοτενικό οξύ και η φιλοκυβίνη. Ορισμένα βέβαια μανιτάρια περιέχουν συνδυασμό τοξικών και παραισθησιογόνων ουσιών.

Η συμπτωματολογία μπορεί να ξεκινήσει 6-10 ώρες μετά την κατανάλωση δηλητηριώδους μανιταριού, με γαστρεντερικά συμπτώματα, εμετούς, διάρροια, πυρετό, όπως στην περίπτωση του *amanita phalloides*, έως και 36 ώρες- 20 ημέρες μετά την κατανάλωση μανιταριών

του γένους *cortinarius* με υπεύθυνη τοξίνη την ορελλανίνη που προκαλεί γαστρεντερικά συμπτώματα, ολιγουρία, ανουρία, που μπορεί να εξελιχθεί σε O.N.A. η οποία να χρήζει αιμοκάθαρσης. Η δράση των παραισθησιογόνων ουσιών είναι ταχύτερη, περίπου 30 λεπτά μετά την κατανάλωση τους, και διάρκειας 4- 12 ωρών. Μια λίστα μανιταριών που μπορεί να προκαλέσουν δηλητηρίαση και υπάρχουν στην Ελλάδα είναι η ακόλουθη:

Είδος μανιταριού	Μηχανισμός δράσης	Κύρια τοξίνη
<i>Amanita phalloides</i>	Ηπατική και νεφρική βλάβη	α- amanitin
<i>Amanita verna</i>	Ηπατική και νεφρική βλάβη	α- amanitin
<i>Amanita virosa</i>	Ηπατική και νεφρική βλάβη	α- amanitin
<i>Galerina marginata</i>	Ηπατική και νεφρική βλάβη	α- amanitin
<i>Galerina automnalis</i>	Ηπατική και νεφρική βλάβη	α- amanitin
<i>Lepiota castanea</i>	Ηπατική και νεφρική βλάβη	α- amanitin
<i>Lepiota subia carnata</i>	Ηπατική και νεφρική βλάβη	α- amanitin
<i>Lepiota helveola</i>	Ηπατική και νεφρική βλάβη	α- amanitin
<i>Lepiota pseudolilacea</i>	Ηπατική και νεφρική βλάβη	α-amanitin
<i>Lepiota bruneincarnata</i>	Ηπατική και νεφρική βλάβη	α- amanitin
<i>Hypholoma fasciculare</i>	Παράλυση, ηπατική, νεφρική, μυοκαρδιακή βλάβη	Fasciculol E



Αρκετά από αυτά τα μανιτάρια μπορεί εύκολα να αναγνωριστούν λανθασμένα ως εδώδιμα δεδομένου μάλι-

στα ότι η μορφολογία τους αλλάζει ανάλογα με το στάδιο της ανάπτυξης τους. Μάλιστα, για τα μανιτάρια του γένους *amanita* έχει αναφερθεί από όσους επιβίωσαν μετά την κατανάλωση τους ότι η γεύση τους είναι πολύ ευχάριστη. Όμως, αρκεί ακόμη και η βρώση ελάχιστης ποσότητας για να προκληθεί δηλητηρίαση, δυνητικά θανατηφόρα. Παλαιότερα η θνητότητα της τοξίνης  $\alpha$ -amanitinin έφτανε το 60 - 70%, τώρα όμως με την χορήγηση κατάλληλης θεραπευτικής αγωγής και υποστηρικτικής θεραπείας κυμαίνεται στο 15 - 20%.

Στη δηλητηρίαση από *amanita phalloides* προηγείται συμπτωματολογία που περιλαμβάνει γαστρεντερικές ενοχλήσεις, εμετούς, διάρροια, πιθανόν πυρετό, έναρξης 6- 24 ωρών μετά την κατανάλωση του μανιταριού. Ακολουθεί ένα ασυμπτωματικό στάδιο διαρκείας έως και δύο ημερών όπου υπάρχει παραπλανητική κλινική βελτίωση. Κατόπιν επέρχεται το τρίτο στάδιο με έναρξη 2- 4 ημέρες μετά την κατανάλωση του μανιταριού που χαρακτηρίζεται από οξεία ηπατική νέκρωση και συνοδό ηπατική ανεπάρκεια, με επιπλοκές που περιλαμβάνουν διαταραχές οξεοβασικής ισορροπίας, ηλεκτρολυτικές διαταραχές, διαταραχές πήξης<sup>(3)</sup>, υπογλυκαιμία, και τελικά πολυοργανική ανεπάρκεια, ολιγουρία ή ανουρία, κώμα και τελικά θάνατο.

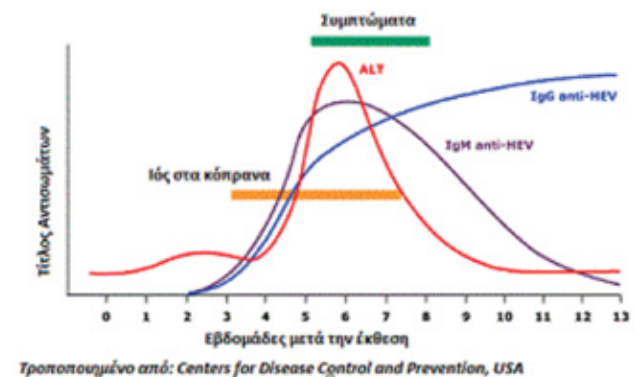
Αντίδοτο δεν υπάρχει. Θεραπευτικά εφαρμόζεται υποστηρικτική αγωγή. Εάν ο ασθενής έχει προσέλθει στο νοσοκομείο άμεσα μετά την κατανάλωση του ύποπτου μανιταριού ενδείκνυται η διενέργεια πλύσης στομάχου για απομάκρυνση τυχόν άπειπτου ακόμη υπολείμματος μανιταριού, καθώς και χορήγηση ενεργού άνθρακα. Θεραπευτικά έχουν χρησιμοποιηθεί το θιοκτικό οξύ ( $\alpha$ -λιπιϊκό οξύ), *ιν* πενικιλίνη σε δοσολογία 250 mg/kg/day σε συνεχή έγχυση και *ιν* χορήγησης μεθυλπρεδνιζολόνης σε δοσολογία 1 mg/kg/day, χωρίς όμως η αποτελεσματικότητά τους να έχει επιβεβαιωθεί από ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές<sup>(4),(5)</sup>.

Χορηγείται επίσης η σιλιμπινίνη (*silibinin*), η οποία συμβάλλει στην πρόληψη της ηπατοτοξικής βλάβης. Η δοσολογία είναι 20 mg/kg/day μοιρασμένο σε 4 εγχύσεις των 5 mg/kg η κάθε έγχυση και διαρκείας 2 ωρών κάθε μία. Το σχήμα επαναλαμβάνεται επί 5 ημέρες<sup>(6)</sup>. Επίσης χορηγείται *N*-ακετυλοκουστεϊνή σε δοσολογία 150 mg/kg σε 1 ώρα, 50 mg/kg σε 4 ώρες, και μετά 100 mg/kg σε 16 ώρες. Κατόπιν ακολουθεί συνεχής έγχυση 80 mg/kg ανά 12 ώρες, για τρεις ημέρες. Επί ταχείας εξέλιξης κεραυνοβόλου ηπατικής ανεπάρκειας, με συνοδό πολυοργανική ανεπάρκεια, μπορεί να χρειαστεί αιμοκάθαρση, και εφόσον η κατάσταση του ασθενούς συνεχίσει να επιδεινώνεται, μεταμόσχευση ήπατος.

## Ηπατίτιδα E:

Η ηπατίτιδα E είναι ιογενής λοίμωξη οφειλόμενη στον ιό HEV. Αναγνωρίστηκε για πρώτη φορά στο Αφγανιστάν, μετά από επιδημία ηπατίτιδας από άγνωστο αίτιο, σε στρατιώτες του Σοβιετικού στρατού, από τον ιατρό M.S. Balyan<sup>(7)</sup>.

Ο ιός ανήκει στο γένος *Hepevirus*, είναι σφαιρικός, μη ελυτροφόρος, περιβάλλεται από καψίδιο μορφής εικοσαέδρου και αποτελείται από διμερή μιας πρωτεΐνης 660 αμινοξέων. Έχουν αναγνωριστεί 4 γονότυποι του ιού που μολύνουν τον άνθρωπο (G1- G4), με 24 συνολικά υπότυπους. Οι γονότυποι G1 και G2 ενδημούν κυρίως στις χώρες της Ασίας και Αφρικής και Λατινικής Αμερικής, όπου παρουσιάζονται συχνά εξάρσεις της νόσου, ενώ οι γονότυποι G3 και G4 προκαλούν μεμονωμένα κρούσματα ηπατίτιδας σε χώρες της Ευρώπης και Βόρειας Αμερικής<sup>(8)</sup>. Προσβάλλονται συχνότερα οι άνδρες. Πηγές μετάδοσης συνιστούν το μολυσμένο νερό και τρόφιμα, και ξενιστές του ιού είναι διάφορα ζώα όπως πίθηκοι, χοίροι, πρόβατα, αρουραίοι, πτηνά. Στα ζώα ο ιός δεν προκαλεί νόσο. Για την μετάδοση στον άνθρωπο ενοχοποιείται κυρίως το όχι καλά ψημένο χοιρινό κρέας, αλλά και το κρέας άγριων ζώων (κυνήγι). Η νόσος είναι συνήθως αυτοπεριοριζόμενη και μάλιστα μπορεί να παραμείνει ασυμπτωματική ή να εκδηλωθεί μετά από περίοδο επώασης 15- 60 ημερών, με συμπτωματολογία γριππώδους συνδρομής, αδιαθεσία, πυρετό, ανορεξία, έμετο, άλγος δεξιού υποχονδρίου, που ακολουθείται από την ικτερική φάση. Πάντως, εμφανίζεται συχνότερα κεραυνοβόλος ηπατίτιδα, και μάλιστα με υψηλή θνητότητα, συγκριτικά με άλλες ηπατότροπες λοιμώξεις<sup>(8),(9)</sup>.



Στην Ευρώπη ανευρίσκεται κυρίως ο ορότυπος G3. Έχουν δημοσιευτεί αρκετές επιδημιολογικές μελέτες σε διάφορες Ευρωπαϊκές χώρες όπου διερευνάται ο επιπολασμός της νόσου μέσω της ανίχνευσης των IgG αντισωμάτων του HEV. Στις μελέτες αυτές όμως χρησιμοποιήθηκαν διαφορετικοί αντιγονικοί επίτοποι του ιού με αποτέλεσμα μειωμένη ευαισθησία. Έτσι τα αποτελέσματα αυτά δεν είναι συγκρίσιμα μεταξύ τους, και συνεπώς έχουν μειωμένη αξιοπιστία.

Ο αριθμός των περιστατικών οξείας ηπατίτιδας Ε στην Ευρώπη, που αναφέρονται στην βιβλιογραφία είναι μικρός: μέχρι το 2013 ανευρίσκονται 35 βιβλιογραφικές αναφορές. Στην Ελλάδα ανευρέθηκαν δύο γνωστές αναφορές, μία το 2007, και μία το 2009<sup>(9),(10)</sup>

Η θνητότητα κυμαίνεται μεταξύ 0,5- 3%, ποσοστό που αυξάνεται έως και στο 25% σε ευπαθείς ομάδες όπως νήπια και εγκύους. Χρονιότητα εμφανίζεται σχεδόν αποκλειστικά σε ανοσοκατεσταλμένους. Η νόσος αντιμετωπίζεται συντηρητικά. Ας σημειωθεί επίσης ότι ο ιός HEV προσβάλλει πολύ συχνά το νευρικό σύστημα με αναφερόμενες νευρολογικές βλάβες όπως σύνδρομο Guillain-Barre, πάρεση προσωπικού νεύρου, αταξία, εγκεφαλίτιδα, μηνιγγίτιδα<sup>(8)</sup>.

### Παρουσίαση Περιστατικού:

Η ασθενής, ετών 72, μόνιμη κάτοικος νησιού της Ελλάδας από ετών, με καταγωγή από χώρα της Δυτικής Ευρώπης, είχε παρουσιάσει αίσθημα κακουχίας, αρθραλγίες, μυαλγίες, ναυτία, έμετο και εμπύρετο έως 380C, από τριών ημερών. Από τον εργαστηριακό έλεγχο διαπιστώθηκε τρανσαμινασαιμία, οπότε η ασθενής διακομίστηκε στο νοσοκομείο μας.

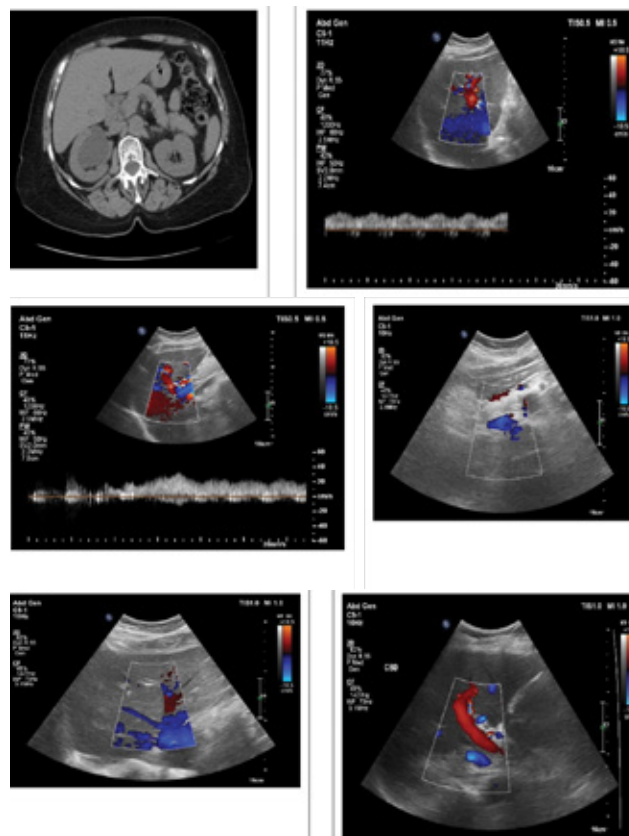
Κατά την κλινική εξέταση στα ΤΕΠ η ασθενής ήταν σε καλή κλινική κατάσταση, χωρίς εστιακή νευρολογική σημειολογία, με G.C.S. 15/15, χωρίς ακροαστικά ευρήματα από το αναπνευστικό, χωρίς κοιλιακό άλγος, με σημεία Murphy και Giordano αρνητικά. Από τα ζωτικά: Αρτηριακή πίεση 155/100 mmHg, σφύξεις 80 bpm, SpO2 96%, και ήταν απύρετη. Κατά την λήψη του ιστορικού ανέφερε ότι τρεις ημέρες προ της έναρξης της συμπτωματολογίας, η οποία είχε πλέον υποχωρήσει, είχε καταναλώσει άγριο αταυτοποίητο μανιτάρι. Από λοιπό ατομικό αναμνηστικό ανέφερε χολοκυστεκτομή, σκωληκοειδεκτομή και υστερεκτομή προ ετών. Από τον εργαστηριακό έλεγχο:

Από τον υπόλοιπο εργαστηριακό έλεγχο: Hct 35,8%, Hb

	1η ημέρα : (Κ. Υγείας)	2η ημέρα : (Νοσοκ. Σύρου)	3η ημέρα : (Νοσοκ. Σύρου)
SGOT (U/L)	2970	3730	3072
SGPT (U/L)	3600	4318	3769
ALP (U/L)	255	211	191
γ-GT (U/L)	228	214	184
TBIL (mg/dL)	3,3	3,79	4,45
DBIL (mg/dL)	3,26	2,39	3,02
LDH (U/L)	1625	1996	1407
D-Dimers (ng/mL)		4244	
INR		1,099	

11,99 g/dL, WBC 8760 K/uL, ουδετερόφιλα 64,7%, λεμφοκύτταρα 16,6%, μονοπύρνα 16,05%, αιμοπετάλια 115000, ουρία 22 mg/dL, κρεατινίνη 0,8 mg/dL, Na<sup>+</sup> 136 mmol/L, K<sup>+</sup> 4,1 mmol/L, CRP 42 ng/L, TKE 12mm/hr. Εστάλη επίσης

ιολογικός έλεγχος για HAV, HBV,HCV,CMV, Toxoplasma, ο οποίος ήταν αρνητικός για οξεία λοίμωξη. Επίσης εστάλη και έλεγχος για HEV λοίμωξη. Διενεργήθηκε αξονική τομογραφία κοιλίας, υπέρηχος κοιλίας και triplex σπληνοπυλαίου άξονα, όπου δεν διαπιστώθηκαν αποφρακτικό αίτιο χολόστασης, ούτε θρόμβωση σπληνοπυλαίου άξονα:



Εφόσον η ασθενής είχε αναφέρει κατανάλωση αταυτοποίητου άγριου μανιταριού με έναρξη συμπτωματολογίας τρεις ημέρες μετά την κατανάλωση του, σε συνεννόηση με το κέντρο δηλητηριάσεων έγινε έναρξη αγωγής με iv σιλιμπινίνη 350 mg σε διάρκεια 2 ωρών, με επανάληψη του σχήματος ανά δύο ώρες. Επίσης προστέθηκε και N-ακετυλοκυστεΐνη 10,5 gr iv σε μία ώρα, 3,5 gr σε τέσσερις ώρες, και 7,0 gr σε 16 ώρες. Η σιλιμπινίνη πρέπει να χορηγείται για πέντε ημέρες. Στο νοσοκομείο μας υπήρχε επαρκής ποσότητα για μία ημέρα, συνεπώς η ασθενής διακομίστηκε σε τριτοβάθμιο νοσοκομείο, λόγω και του κινδύνου πιθανής ανάπτυξης οξείας ηπατικής ανεπάρκειας, γνωστής επιπλοκής της δηλητηρίασης από μανιτάρι. Η ασθενής πάντως κατά την διάρκεια της νοσηλείας της παρέμεινε σε καλή κλινική κατάσταση, είχε μάλιστα αρχίσει η αποκλιμάκωση των τιμών των τρανσαμινασών. Συνολικά η ασθενής έλαβε την αγωγή με τα αντιδοξα για 7 ημέρες, οπότε οι τιμές των τρανσαμινασών έπεσαν κάτω από 500 U/L. Στο τριτοβάθμιο νοσοκομείο εστάλη συμπληρωματικός έλεγχος για

αυτοάνοση ηπατίτιδα, ο οποίος ήταν αρνητικός, καθώς και αντισώματα λεπτόσπειρας, που ήταν αρνητικά, οπότε αποκλείστηκε και η νόσος Weil.

Από την απάντηση του ελέγχου που είχε αποσταλεί για πιθανή οξεία λοίμωξη από ιό της ηπατίτιδας E, που λάβαμε λίγες μέρες μετά, διαπιστώθηκε πολύ υψηλός τίτλος IgM αντισωμάτων ηπατίτιδας E: 140 U/mL (θετικό: >24 U/mL), ενδεικτικός οξείας λοίμωξης από ηπατίτιδα E. Η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε από το εργαστήριο είναι η ELISA (Human anti-HEV IgM EIA kit). Η διαγνωστική μέθοδος αναφοράς για την ηπατίτιδα E είναι η PCR ανάστροφης τρανσκριπτάσης (RT-PCR) για την ανίχνευση HEV RNA, και σε σχέση με αυτήν αξιολογείται η ευαισθησία και η ειδικότητα των ELISA. Από την βιβλιογραφία προκύπτει ότι η διαγνωστική αξία των μεθόδων EIA (enzyme-linked immunosorbent assays) για IgM αντισώματα ποικίλει: αναφέρονται ενδεικτικά τιμές ευαισθησίας 26,7% και ειδικότητας 85,7% για IgM αντισώματα. Έχει βρεθεί ότι η ευαισθησία όλων των ορολογικών μεθόδων είναι μεγαλύτερη για τις συμπτωματικές παρά για τις ασυμπτωματικές λοιμώξεις από HEV<sup>(11),(12)</sup>. Σύμφωνα με τα προηγούμενα, εάν ο αρχικός έλεγχος είναι θετικός, η λοίμωξη επιβεβαιώνεται με διενέργεια διαφορετικής anti-IgM δοκιμασίας, εφόσον αυτό είναι δυνατό. Πράγματι, ο επαναληπτικός ιολογικός έλεγχος που εστάλη στην Αθήνα για HEV επιβεβαίωσε οξεία λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας E. Η ασθενής έλαβε εξιτήριο με τιμές εξόδου: SGOT 26 U/L, SGPT 24 U/L, TBIL 1,0 mg/dl.

### Συμπεράσματα:

Η οξεία ηπατίτιδα είναι μια νόσος που μπορεί να οφείλεται σε αρκετά αίτια, και συνεπώς χρειάζεται η λήψη καλού ιστορικού και όσο είναι δυνατόν η διενέργεια του κατάλληλου διαγνωστικού ελέγχου. Εφόσον υπάρχει κλινική υποψία ότι το αίτιο της ηπατίτιδας είναι δηλητηρίαση από μανιτάρι απαιτείται η άμεση έναρξη της ενδεικνυόμενης θεραπείας, λόγω του υψηλού κινδύνου κεραυνοβόλου ηπατικής ανεπάρκειας και θανάτου του ασθενούς. Λιγότερα συχνά αίτια ηπατίτιδας πρέπει και αυτά να διερευνώνται. Στην περίπτωση μας η ασθενής είχε θετικό ορολογικό έλεγχο με τίτλο IgM HEV αντισωμάτων σχεδόν εξαπλάσιο του ορίου θετικών για οξεία λοίμωξη, εύρημα ενδεικτικό οξείας λοίμωξης από ηπατίτιδα E. Ο επαναληπτικός ιολογικός έλεγχος για HEV επιβεβαίωσε την οξεία λοίμωξη από ιό της ηπατίτιδας E. Όπως έχει αναφερθεί, ελάχιστα άλλα περιστατικά οξείας λοίμωξης από ηπατίτιδα E έχουν αναφερθεί στην Ελλάδα<sup>(9),(10)</sup>. Απαιτείται συνεπώς εγρήγορση του κλινικού ιατρού.

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ:

1. Lima A., Fortes R.C., Garbi Novaes M.R.C., Percario S.: Poisonous mushrooms; a review of the most common intoxications. *Nutr. Hospitalaria* 2012; 27(2):402-408
2. Hall A.H., Spoerke D.G., Rumack B.H.: Mushroom Poisoning: Identification, Diagnosis and Treatment. *Pediatrics in Review*, vol 8 no.10, April 1987 p 291- 298
3. Sanz P, Reig R., Borrás L., Martínez J., Manez R., Corbella J.: Disseminated intravascular coagulation and mesenteric venous thrombosis in fatal amanita poisoning. *Human Toxicology* 1988; 7(2): 199- 201.
4. Tong T.C., Hernandez M., Richardson W.H., et al: Comparative treatment of alpha-amanitin poisoning with N- acetylcysteine, benzylpenicillin, cimetidine, thiocetic acid and silybinin a murine model. *Ann. Emerg. Medicine* 2007; 50(3): 282- 288.
5. Erden A., Esmeray K., Karagoz H., Karahan S., Gumuscu H., Basak M., et al: Acute liver failure caused by mushroom poisoning: a case report and review of the literature. *International Medical Case Reports Journal* 2013; 6 p85-90
6. [www.ifet.gr/drugs/ingredients/silibinin.Htm](http://www.ifet.gr/drugs/ingredients/silibinin.Htm)
7. Balayan M.S., Andjaparidze A.G., Savinskaya C.S., Ketiladze E.S., Braginsky D.M., Savinov A.P., et al: Evidence for a virus in non-A, non-B, hepatitis transmitted via the fecal-oral route. *Intervirology* 1983; 20: 23-31.
8. Κουτρομπή Χ., Σεβαστιανός Β.Α., Βρυώνη Γ., Τσακρής Α.: Ηπατίτιδα E, Μια αναδυόμενη λοίμωξη στην Ευρώπη. *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής*, 2013, 30(4) 436-448.
9. Χολογκίτας Ε., Κίττου Ν., Σάββας Σ., Μάνεσης Ε., Κοσκινάς Ι.: Οξεία ηπατίτιδα από τον ιό της ηπατίτιδας E. *Ιατρική* 2007, 91: 170- 174.
10. Καμαριά Φ., Δουλγέρης Η., Κολοκοτρώνη Δ., Κανσουζίδου Α.: Ταυτόχρονη λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας E και *Salmonella* Typhii. *Αρχεία Ελλ. Ιατρ.* 2009, 26: 115-118.
11. Zaki El- Sayed, Zaghoul El- Deen: Acute sporadic hepatitis E in children: diagnostic relevance of specific immunoglobulin M and immunoglobulin G compared with nested reverse transcriptase PCR. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2006; 48(1):16
12. Myint K. S., Endy T.P., Gibbons R.V., Laras K., Mammen P., Mammen J., Sedyaningsih E.R. et al.: Evaluation of diagnostic assays for Hepatitis E virus in outbreak settings. *Journal of clinical Microbiology*, Apr 2006, p 1581-1583. 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*

# Παροράματα Τεύχους 130



Στο τεύχος του περιοδικού αριθμός 130 /Απρίλιος - Ιούλιος 2021 , δημοσιεύθηκε άρθρο ανασκοπήσεως με λάθος σειρά ονομάτων συγγραφέων. Η ορθή σειρά των ονομάτων του άρθρου είναι η ακόλουθη:

## ΑΡΘΡΟ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ

### ΠΛΗΡΩΣ ΕΜΦΥΤΕΥΣΙΜΟΣ ΑΙΣΘΗΤΗΡΑΣ ΣΥΝΕΧΟΥΣ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ 90 ΗΜΕΡΩΝ

**Αντιγόνη Φουντούκη<sup>1,2</sup>, Δημήτριος Θεοφανίδης<sup>1</sup>, Απόστολος Χατζητόλιος<sup>3</sup>, Ελευθερία Ζτρίβα<sup>2</sup>, Γεώργιος Τσούτσας<sup>2</sup>, Γεωργία Καϊάφα<sup>2</sup>, Ελένη Καρλάφτη<sup>2</sup>, Τριαντάφυλλος Διδάγγελος<sup>2</sup>, Θωμάς Τέγος<sup>4</sup>, Χρήστος Σαββόπουλος<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>. Τμήμα Νοσηλευτικής, Διεθνές Πανεπιστήμιο της Ελλάδος, Θεσσαλονίκη.

<sup>2</sup>. Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική κλινική, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης.

<sup>3</sup>. Α΄ Καρδιολογική κλινική, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης.

<sup>4</sup>. Α΄ Νευρολογική κλινική, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης.

# Ανασκόπηση Διεθνούς Ιατρικού Τύπου International Medicine Review



**Hellenic Journal of Medicine**  
**2021: 132: 204-205**

Επιμέλεια:

**Δρ. Γκουγκουρέλας Ιωάννης**

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

## **Ρευματοειδής Αρθρίτιδα (ΡΑ)**

Όπως είναι γνωστό, η Ρευματοειδής Αρθρίτιδα (ΡΑ) σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα εκδήλωσης κακοήθειας σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό (HR=1.32, 1.03 – 1.68) (Raheel 2016), με συχνότερη την εμφάνιση λεμφώματος. Από την άλλη πλευρά, καθώς έχει αυξηθεί η χορήγηση ανοσοκατασταλτικών βιολογικών παραγόντων στην αντιμετώπιση της, η ανάπτυξη όγκων λόγω διαταραχής της ανοσοεπιτήρησης, αποτελεί ένα σοβαρό κίνδυνο, που δεν έχει διαλευκανθεί. Η συγκεκριμένη μελέτη, αποτελείται από ένα ιδιαίτερα σημαντικό μέγεθος δείγματος (περίπου 20.000 ασθενείς με ΡΑ υπό αγωγή με και με άλλους βιολογικούς παράγοντες (tocilizumab, abatacept, rituximab) εκτός από τους anti-TNF, με ένα σημαντικό χρονικό διάστημα παρακολούθησης (11 χρόνια) και διερευνάται ο κίνδυνος κακοήθειας. Ως ομάδα ελέγχου περιλαμβάνονται τόσο ασθενείς με συμβατικές θεραπείες όσο και ο γενικός πληθυσμός. Πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν ο κίνδυνος εμφάνισης διηθητικής κακοήθειας συμπαγούς οργάνου ή αιματολογική, εκφραζόμενο σε αναλογία ανά ανθρωποέτη και ως Hazard ratio σε σύγκριση με τα συμβατικά DMARDS και τον γενικό πληθυσμό. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν πως οι anti-TNF παράγοντες (είτε ως πρώτη είτε ως δεύτερη αγωγή) δεν οδηγούν σε αυξημένο κίνδυνο κακοήθειας σε σχέση με τα συμβατικά DMARD (HR=0.93, 0.85 – 1.01) ή με τον γενικό πληθυσμό και αυτό ισχύει για κάθε τύπο κακοήθειας. Μάλιστα, αποδείχθηκε πως υπάρχει μειωμένος κίνδυνος (στατιστικά σημαντικός) 17% για ανάπτυξη κακοήθειας τα πρώτα 2 χρόνια χορήγησης. Επίσης, όλοι οι non-TNF παράγοντες ήταν ασφαλείς, καθώς δεν υπήρχε αύξηση κινδύνου κακοήθειας, εκτός από abatacept που σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος (HR=2.15, 1.31 – 3.52). Επομένως, η μελέτη αποδεικνύει την ασφάλεια των βι-

ολογικών παραγόντων, τόσο anti-TNF όσο και non-TNF, σε σχέση με την εμφάνιση κακοήθειας σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Στους περιορισμούς που θα μπορούσαν να συζητηθούν για τη μελέτη, είναι η έλλειψη διερεύνησης και άλλων φλεγμονωδών νοσημάτων (τέθηκαν ως κριτήρια αποκλεισμού) και η έλλειψη διερεύνησης κακοήθειας σε συνδυαστική θεραπεία βιολογικών παραγόντων με συμβατικά DMARDS.

**Malignant Neoplasms in Patients With Rheumatoid Arthritis Treated With Tumor Necrosis Factor Inhibitors, Tocilizumab, Abatacept, or Rituximab in Clinical Practice. A Nationwide Cohort Study From Sweden**  
DOI: 10.1001/jamainternmed.2017.4332

## **Μελέτη ADVOCATE**

Στη μελέτη ADVOCATE συμμετείχαν 143 κέντρα παγκοσμίως και διήρκεσε από το 2017 έως το 2019. Σκοπός ήταν να μελετηθεί η δυνατότητα του anacoran, ενός μικρού μορίου αποκλειστή του υποδοχέα C5aR, να διατηρεί την ύφεση στις ANCA+ αγγειίτιδες, χωρίς τη χορήγηση κορτιζόνης. Πιο αναλυτικά, οι ερευνητές χώρισαν ισότιμα 331 ασθενείς με μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα ή αγγειίτιδα με κοκκιωμάτωση (Wegener) που έλαβαν αγωγή επαγωγής ύφεσης με ριτουξιμάμπη ή κυκλοφωσφαμίδη και συνέχισαν αγωγή συντήρησης είτε με 30mg anacoran (δύο ημερισίως) ή με το σταθμισμένο σχήμα tapering των κορτικοστεροειδών. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν η ύφεση της νόσου (σύμφωνα με τον δείκτη ενεργότητας BVAS στις 26 και 52 εβδομάδες μετά την έναρξη αγωγής συντήρησης ενώ δευτερευόν σημείο ήταν η σύγκριση του Glucocorticoid Toxicity Index (GTI). Το anacoran ήταν εφάμιλλο των κορτικοστεροειδών στις 26 εβδ. και αποτελεσματικότερο από αυτά στις 52 εβδ. Πιο συγκεκριμένα, τα ποσοστά διατήρησης

της ύφεσης ήταν 72 % και 70% στις 26 εβδ. ( $p=0.24$ ) και 65% και 55% στις 52 εβδ. ( $p=0.007$ ) για τις ομάδες του anacoran και των κορτικοστεροειδών αντίστοιχα. Οι ασθενείς της ομάδας του anacoran έλαβαν αθροιστικά 1.3g κορτιζόνης κατά μέσο όρο ενώ η ομάδα της συμβατικής θεραπείας 3.7g. Οι παρενέργειες, κυρίως μεταβολικές, ήταν περισσότερες στην ομάδα των κορτικοστεροειδών ενώ τα ποσοστά λοιμώξεων ήταν παρόμοια 13% και 15% αντίστοιχα, χωρίς να αναφέρονται λοιμώξεις από ενκαψωμένα μικρόβια. Το anacoran επεμβαίνει στη σύνδεση του C5a με τον υποδοχέα του χωρίς να διαταράσσει τη δράση του στον καταρράκτη του συμπληρώματος και το σχηματισμό του συμπλέγματος επίθεσης στη μεμβράνη (MAC). Η μελέτη αυτή χαρακτηρίζεται πρωτοποριακή γιατί αποδεικνύει ότι η αναστολή του συμπληρώματος μπορεί να ελέγξει τη ενεργότητα της αγγειιτιδικής νόσου αποφεύγοντας τις ανεπιθύμητες δράσεις των κορτικοστεροειδών, δίδοντας μια κατεύθυνση έρευνας για την ανακάλυψη παραγόντων που θα περιορίσουν τη χρήση τους.

**Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis-ADVOCATE Study.** N Engl J Med 2021; 384:599-609 DOI: 10.1056/NEJMoa2023386

---

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

---

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



**10/02/2022, 20:30 – 22:00 (Webinar), The Bright Side of the Moon,**  
Ινστιτούτο Μελέτης, Έρευνας  
& Εκπαίδευσης για το Σακχαρώδη Διαβήτη & τα Μεταβολικά Νοσήματα

- **11–4/03/2022, 66th Annual Meeting - Society of Thrombosis and Haemostasis Research,** Congress Center "Leipziger Messe", Leipzig, Germany, Society of Thrombosis and Haemostasis Research
- **31/03/2022, Διεπιστημονική Αντιμετώπιση Αγγειακών Εγκεφαλικών Επεισοδίων στην οξεία και υποξεία φάση,** Τμήμα Φυσικής Ιατρικής και Απκατάστασης ΓΝΑ "Γ. Γεννηματάς"
- **31/03-2/04, 36ο Βορειοελλαδικό Ιατρικό Συνέδριο (Υβριδικό Συνέδριο),** Porto Palace Hotel Θεσσαλονίκη, Ιατρική Εταιρεία Θεσσαλονίκης
- **13-15/05/2022, Εαρινές Ημέρες Ρευματολογίας,** Xenia Poros Image Hotel, Πόρος, Ελληνική Ρευματολογική Εταιρεία & Επαγγελματική Ένωση Ρευματολόγων Ελλάδος
- **2-4/04/2022, 71st Annual Scientific Session & Expo of the American College of Cardiology,** Walter E. Washington Convention Center, Washington, DC, USA, American College of Cardiology
- **4/05/2022, (Υβριδική Διεξαγωγή), Πρακτική διαχείριση των ασθενών με άνοια στην καθημερινότητα,** Divani Caravel Hotel, Αθήνα, Ελληνική Νευρολογική Εταιρεία
- **17-20/06/2022, 31st Scientific Meeting of the European Society of Hypertension (ESH) on "Hypertension and Cardiovascular Protection",** Megaron Athens International Conference Center, European Society of Hypertension
- **9-13/07/2022, ISTH 2022 Congress International Society ExCel London, London, England, U.K., International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH)**

# HJM Οδηγίες προς Συγγραφείς



## Πεδίο εφαρμογής και κάλυψης του περιοδικού HJM

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

## Διαδικασία αξιολόγησης άρθρων

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

## Γλώσσες

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

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

## Οδηγίες συγγραφής

### Τύποι άρθρων

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

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

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

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

### **Επιστολές προς τη Σύntαξη.**

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

### **Προετοιμασία άρθρων**

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

### **Μορφοποίηση άρθρων**

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

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

### **Κείμενο**

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

### **Ενδιαφέρουσες Περιπτώσεις**

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

### **Ευχαριστίες**

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

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

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

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