

**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  
ΣΤΟΥΣ ΑΡΙΘΜΟΥΣ ΤΗΛΕΦΩΝΩΝ: 210 8980461 - 697 2090020  
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, Οκτώβριος 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

Αθήνα, Οκτώβριος 2022

Αγαπητή/έ Φίλη/ε,

Το τριμηνιαίο ιατρικό περιοδικό «HJM» συμπλήρωσε ήδη το τριακοστό πέμπτο έτος 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.: 697 2090020 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, 697 2090020

url: [http:// www.vegacom.gr](http://www.vegacom.gr)

email: [medicine@vegacom.gr](mailto:medicine@vegacom.gr), [hjm@vegacom.gr](mailto:hjm@vegacom.gr)

### Εκδίδεται από την Εταιρία:

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

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

Έδρα Εταιρίας: 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, Aixon, Hellas.

Tel.: + 30 210 8980461, 697 2090020

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 ΗJΜ

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. Μουρουγλάκης (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 Συμψόσια Ιατρικής μπορείτε να δείτε στην ιστοσελίδα της εταιρίας "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.

©2022 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 Κρουμπολτζή  
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

τ.135  
ΙΟΥΛΙΟΣ-ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ  
2022

- 112 – 113 **Άρθρο Σύνταξης**  
Ματίνα Παγώνη
- 114 – 119 **Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2:  
Ο «σιωπηλός εκθρόνος» μέσα  
στην πανδημία COVID-19**  
Πετράκης Βασίλειος
- 119 – 121 **Ανοσολογική απόκριση σε υγειονομικό προσωπικό  
μετά τον εμβολιασμό με την 3η δόση του εμβολίου  
BNT162b2 (Pfizer-BioNTech)**  
Παναγιώτης Χριστοδούλου
- 122 – 128 **Αύξηση των καρδιακών τροπονινών (ctn):  
Αφορά πάντα τον καρδιολόγο?**  
Βασιλακόπουλος Βασίλειος
- 129 – 131 **Οπισθοπεριτοναϊκό αιμάτωμα σε ασθενή με COVID-19**  
Μαντζούκης Σταύρος
- 132 – 147 **Diet & Nutrition:  
Association between intake of non-sugar sweeteners  
and health outcomes: systematic review and meta-analyses  
of randomised and non-randomised controlled trials  
and observational studies**  
Ingrid Toews

ν.135  
JULY-SEPTEMBER  
2022

- 112 – 113 **Editorial**  
Matina Pagoni
- 114 – 119 **Diabetes Mellitus Type 2:  
the silent enemy during  
COVID-19 pneumonia.**  
Petrakis Vasiliou
- 119 – 121 **Immune response in healthcare workers after  
vaccination with the 3rd dose of the vaccine  
BNT162b2 (Pfizer-BioNTech)**  
Christodoulou Panagiotis
- 122 – 128 **Increase of cardium troponines (ctn):  
always concerns the cardiologist?**  
Vasilakopoulos Vasileios
- 129 – 131 **Retroperitoneal hematoma in COVID-19 patient**  
S. Mantzoukis
- 132 – 147 **Diet & Nutrition:  
Association between intake of non-sugar sweeteners  
and health outcomes: systematic review and meta-analyses  
of randomised and non-randomised controlled trials  
and observational studies**  
Ingrid Toews

CONTENTS

# Άρθρο Σύνταξης Editorial



Αγαπητές και αγαπητοί Συνάδελφοι,

Όπως είχαμε ήδη προαναγγείλει στο Πανελλήνιο Πολυθεματικό Συνέδριο τεσσάρων ημερών στη Θεσσαλονίκη, στις 23-26 Ιουνίου, η Εταιρεία Παθολογίας Ελλάδος (ΕΠΕ), συνεπής στις αρχές ίδρυσης και λειτουργίας της και αισθανόμενη την ανάγκη διαρκούς επικαιροποίησης των γνώσεων των Συναδέλφων Παθολόγων, ιδιαίτερα τώρα που φαίνεται να ελέγχεται η πανδημία Covid-19, διοργανώνει υβριδική πολυθεματική Επιστημονική Διημερίδα στο Ναύπλιο, “Ημέρες Παθολογίας”, στις 18-19/11/2022 με συμμετοχή διακεκριμένων παθολόγων και άλλων συναδέλφων πολλών ειδικοτήτων και υποειδικοτήτων της Παθολογίας, καθώς και με δραστηριοποίηση και ενεργό συμμετοχή και αρκετών νέων Παθολόγων σε επίκαιρα θέματα της Παθολογίας, όπως οι λοιμώξεις, οι εμβολιασμοί, η Αρτηριακή υπέρταση, το Εγκεφαλικό επεισόδιο, η επείγουσα και μάχιμη ιατρική στο Τμήμα Επειγόντων Παθολογικού Ιατρείου σε ημέρα εφημερίας Νοσοκομείου, αιματολογικά προβλήματα που συχνά καλείται να διαγνώσει και να αντιμετωπίσει ο Παθολόγος. Επίσης δίνει το βήμα και στο νοσηλευτικό προσωπικό, αναδεικνύοντας τη σημασία της συνεργασίας ιατρών και νοσηλευτών για τη βέλτιστη παροχή υγείας στους νοσηλευόμενους ασθενείς. Σας καλώ για τους παραπάνω λόγους και σας προτρέπω να το παρακολουθήσετε και να ανταλλάξουμε απόψεις, διασφαλίζοντας με τον τρόπο αυτό μία ακόμη επιτυχημένη και παραγωγική διημερίδα της Εταιρείας μας

Αναφορικά με το παρόν τεύχος, θα βρείτε ως πρώτο άρθρο, ανασκόπηση αναφορικά με το Σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, ως «σιωπηλού εχθρού» στην πανδημία COVID-19, στην οποία περιγράφεται η πτωχή πρόγνωση διαβητικών ασθενών με COVID-19 πνευμονία, λόγω της υψηλής μεταβλητότητας των επιπέδων της γλυκόζης κατά τη διάρκεια της νοσηλείας και των αυξημένων τιμών του λόγου ουδετροφίλων/λεμφοκυττάρων και της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) κατά την εισαγωγή, που φαίνεται να αποτελούν ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες για δυσμενή κλινική πρόγνωση και παρατεταμένη νοσηλεία.

Ακολουθεί πρωτότυπη εργασία αναφορικά με την Ανοσολογική απόκριση σε υγειονομικό προσωπικό μετά τον εμβολιασμό με την 3η δόση του εμβολίου BNT162b2 (Pfizer-BioNTech). Με βάση την παρούσα έρευνα σε προσωπικό του ΓΝ Άρτας, φαίνεται ότι η τρίτη δόση δρα ενισχυτικά και πολλαπλασιάζει τον τίτλο των αντισωμάτων σε όλες τις κατηγορίες των εμβολιασμένων. Η ανασκόπηση που ακολουθεί και αναφέρεται στην αύξηση των καρδιακών τροπονινών (ctn), απαντά ένα ερώτημα που συχνά προκύπτει στην καθ' ημέρα κλινική πράξη, δηλαδή εάν η αύξηση αυτή αφορά πάντα τον καρδιολόγο? Προκύπτει ότι πέραν του καθοριστικού ρόλου της τροπονίνης στη διάγνωση του εμφράγματος του μυοκαρδίου, πλήθος μη καρδιολογικών νόσων (νεφρική ανεπάρκεια, βλάβες ΚΝΣ, πνευμονική εμβολή, ΧΑΠ, κτλ.) προκαλούν την αύξησή της και οι αιτιολογικοί μηχανισμοί αυτών, καθώς και η αντιμετώπισή τους αποτελούν πρόκληση και για τον παθολόγο της καθ' ημέρα πράξης. Την ύλη των άρθρων συμπληρώνει ενδιαφέρουσα κλινική περίπτωση οπισθοπεριτοναϊκού αιματώματος σε ασθενή με COVID-19 και ενδιαφέρουσα αγγλόφωνη ανασκόπηση με τίτλο “Association between intake of non-sugar sweeteners and health outcomes: systematic review and meta-analyses of randomised and non-randomised controlled trials and observational studies» για επίκαιρα ζητήματα διατροφής που αφορούν επίσης τον Παθολόγο, Νοσοκομειακό και μη.

Η ύλη ολοκληρώνεται με μία συγκινητική Νεκρολογία, ως επικήδειος λόγος, εις την εξόδιον ακολουθία του Καθηγητού Ιωάννου Νανά. Μετά του τελευταίου ασπασμού.

Και βέβαια υπάρχουν οι καθιερωμένες σελίδες με την Ανασκόπηση του Διεθνούς Ιατρικού Τύπου (International Medicine Review) και αυτή που γίνεται αναφορά και στα προσεχή Συνέδρια που αφορούν τους Παθολόγους.

Με συναδελφικούς χαιρετισμούς,

Καλή Ακαδημαϊκή Χρονιά με υγεία

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

## Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2: Ο «σιωπηλός εχθρός» μέσα στην πανδημία COVID-19

Πετράκης Βασίλειος, Ραφαηλίδης Πέτρος, Παναγόπουλος Περικλής,  
Παπάζογλου Δημήτριος

Μονάδα Ειδικών Λοιμώξεων, Β' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική,  
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης, Δημοκρίτειο  
Πανεπιστήμιο Θράκης

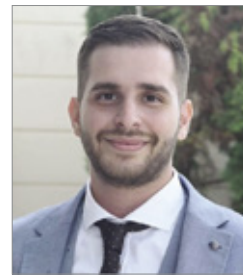
Υπεύθυνος αλληλογραφίας

Πετράκης Βασίλειος, MD, MSc

Μονάδα Ειδικών Λοιμώξεων/ Β ΠΠΚ, ΠΓΝ Αλεξανδρούπολης, Δράγανα 68132

Τηλ. επικοινωνίας: +30 2551351718

email: vasilispetrakis1994@gmail.com



Πετράκης Βασίλειος

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Παρά την διαθεσιμότητα αποτελεσματικών εμβολίων και αντικών παραγόντων υπάρχουν ομάδες ασθενών με αυξημένο κίνδυνο σοβαρής νόσησης όπως οι ηλικιωμένοι και οι ασθενείς με συννοσηρότητες όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η αρτηριακή υπέρταση και η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια. Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 έχει αναδειχθεί σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την πτωχή πρόγνωση ασθενών με COVID-19 πνευμονία. Η υψηλή μεταβλητότητα των επιπέδων της γλυκόζης κατά τη διάρκεια της νοσηλείας και οι αυξημένες τιμές του λόγου ουδετροφίλων/λεμφοκυττάρων και της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) κατά την εισαγωγή αποτελούν ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες για δυσμενή κλινική πρόγνωση και παρατεταμένη νοσηλεία. Η σχέση του σακχαρώδους διαβήτη και της SARS-CoV-2 λοίμωξης φαίνεται να είναι αμφίδρομη και οδήγησε στην εμφάνιση μιας σύγχρονης συνδημίας.

**Λέξεις-κλειδιά:** SARS-CoV-2, COVID-19, σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, HbA1c, NLR

## Diabetes Mellitus Type 2: the silent enemy during COVID-19 pneumonia.

Petrakis Vasilios, Rafailidis Petros, Panagopoulos Periklis, Papazoglou Dimitrios

Department of Infectious Diseases, 2nd University Department of Internal Medicine, University General Hospital of Alexandroupolis, Democritus University of Thrace

### SUMMARY

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) caused by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) was spread worldwide rapidly and declared by the World Health Organization (WHO) as a

pandemic. Comorbidities such as diabetes mellitus (DM) and its complications, cardiovascular disease (CVD), hypertension, chronic kidney disease and immunosuppression increase the possibility of severe COVID-19 pneumonia. Notably, in our department among those who died from severe pneumonia, more than 70% had DM or hypertension and DM was the main factor associated with prolonged hospitalization. Glucose variability and Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR) are also risk predictors of severe clinical outcome of COVID-19 pneumonia in type 2 DM hospitalised patients. Effective vaccines and antiviral drugs have modified and improved the clinical course of SARS-CoV-2 infection.

**Key words:** SARS-CoV-2, COVID-19, Diabetes Mellitus type 2, HbA1c, NLR

## 1. Εισαγωγή

Τον Δεκέμβριο του 2019 μία τοπική επιδημική έκρηξη από περιστατικά λοίμωξης κατωτέρου αναπνευστικού αγνώστου αιτιολογίας καταγράφηκε στην πόλη Wuhan της Κίνας [1]. Ο ιός που ταυτοποιήθηκε στα ρινοφαρυγγικά επιχρίσματα των ασθενών ανήκε στην οικογένεια των κορωνοϊών [2]. Ο νέος ιός έλαβε το όνομα Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) και η νόσος που προκαλείται από αυτόν coronavirus disease 2019 (COVID-19) [2]. Σύντομα ο ιός εξαπλώθηκε παγκοσμίως και οδήγησε στην εκδήλωση πανδημίας [3]. Σχεδόν τρία χρόνια μετά την έναρξη της πανδημίας περισσότερα από 600 εκατομμύρια άτομα έχουν μολυνθεί από τον ιό και πάνω από έξι εκατομμύρια απεβίωσαν [4]. Το φάσμα των κλινικών εκδηλώσεων της λοίμωξης είναι ευρύ και περιλαμβάνει από ασυμπτωματικές περιπτώσεις έως σοβαρές περιπτώσεις με βαρύτερη πνευμονία και δυσλειτουργία οργάνων [5].

Στη διάρκεια της πανδημίας αποκτήθηκαν πολλές γνώσεις και διενεργήθηκαν πολυάριθμα ερευνητικά πρωτόκολλα που ενίσχυσαν την θεραπευτική μας φάρμακα με αποτελεσματικά όπλα όπως τα εμβόλια και τα αντιικά φάρμακα τροποποιώντας σε σημαντικό βαθμό την κλινική πορεία και έκβαση της λοίμωξης. Ωστόσο, εξακολουθούν να υπάρχουν ομάδες ασθενών με αυξημένο κίνδυνο σοβαρής νόσησης όπως οι ηλικιωμένοι και οι ασθενείς με συνοσηρότητες όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η αρτηριακή υπέρταση, η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, η παχυσαρκία, οι νεοπλασίες, η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και τα νοσήματα με επακόλουθη ανοσοκαταστολή [6]. Μεταξύ των διαφόρων παραγόντων κινδύνου για δυσμενή κλινική έκβαση ο σακχαρώδης διαβήτης διαδραματίζει πρωταγωνιστικό ρόλο. Η επίπτωση του σακχαρώδους διαβήτη παγκοσμίως συνεχώς αυξάνεται και έτσι η κατανόηση της σχέσης του με τη λοίμωξη από τον ιό SARS-CoV-2 είναι επιτακτική [7]. Η σχέση αυτή

φαίνεται να είναι αμφίδρομη προκαλώντας μια σύγχρονη συνδημία [7]. Μελέτες έχουν αναδείξει τη γενικότερη συσχέτιση του σακχαρώδους διαβήτη με τον αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης λοιμώξεων μέσω μεταβολικών, παθοφυσιολογικών και ανοσολογικών αντιδράσεων που δημιουργούν το κατάλληλο υπόστρωμα [8]. Το ίδιο ισχύει και γενικά με την ομάδα των κορωνοϊών, καθώς οι διαβητικοί ασθενείς αποδείχθηκαν ευάλωτοι τόσο από τους Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) και SARS-CoV-1 που μας απασχόλησαν στο παρελθόν, όσο και από τον νεότερο SARS-CoV-2 [9].

## 2. Ο σακχαρώδης διαβήτης ως κύριος παράγοντας κινδύνου

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 έχει αναδειχθεί σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την πτωχή πρόγνωση ασθενών με COVID-19 πνευμονία. Έχουν ενοχοποιηθεί αρκετοί μηχανισμοί όπως η συνύπαρξη μικροαγγειακών και μακροαγγειακών επιπλοκών, ενώ η διαταραχή της ενεργοποίησης του συμπληρώματος και αποκοκκίωσης των ουδετεροφίλων και η ενισχυμένη προφλεγμονώδης ανοσιακή απόκριση έχουν συσχετιστεί με αυξημένα επίπεδα ιικού πολλαπλασιασμού και μειωμένη ιική κάθαρση [10]. Η σύγκριση της κλινικής έκβασης της COVID-19 πνευμονίας μεταξύ ασθενών με και χωρίς σακχαρώδη διαβήτη καταδεικνύει την αυξημένη συχνότητα σοβαρών μορφών της λοίμωξης στους διαβητικούς ασθενείς με σημαντικά υψηλότερες τιμές των φλεγμονωδών δεικτών όπως η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, η προκαλσιτονίνη, η φερριτίνη και τα Δ-διμερή [11]. Η επίπτωση του σακχαρώδους διαβήτη στους νοσηλευόμενους ασθενείς στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας από νωρίς στη διάρκεια της πανδημίας είναι ιδιαίτερα αυξημένη και σχετίζεται με δύο έως τρεις φορές υψηλότερο δείκτη θνησιμότητας [12].

Μια αναδρομική ανάλυση κατά τους πρώτους μήνες

της πανδημίας σε νοσηλευόμενους ασθενείς με COVID-19 πνευμονία στη Μονάδα Ειδικών Λοιμώξεων του Π.Γ.Ν. Αλεξανδρούπολης σε μια κοορτή 172 ασθενών ανέδειξε ως κυριότερες συννοσηρότητες τον σακχαρώδη διαβήτη και τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Η πλειοψηφία των ασθενών ήταν άρρενες (57%) με διάμεση ηλικία τα 61.1±15.8 έτη. Κλινικά και απεικονιστικά ευρήματα πνευμονίας ήταν παρόντα στο 81.4% των ασθενών, διασωληνώθηκε το 20.9% και απεβίωσε το 18.2%. Μεταξύ των ασθενών με πνευμονία οι συχνότερες συννοσηρότητες ήταν η αρτηριακή υπέρταση (38.4%), ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (20.9%) και η δυσλιπιδαιμία (20.9%). Περισσότεροι από το 70% των ασθενών που απεβίωσαν είχαν υπέρταση ή σακχαρώδη διαβήτη (77.4% και 71%, αντίστοιχα) (Πίνακας 1). Μεταξύ των επιβιωσάντων διαβητικοί ήταν το 8.5% και αρτηριακή υπέρταση είχε το 28,4%.

**Πίνακας 1. Κλινικά χαρακτηριστικά νοσηλευόμενων ασθενών με COVID-19 πνευμονία**

	Νοσηλευόμενοι ασθενείς με COVID-19 πνευμονία (n=172)	Ασθενείς που απεβίωσαν με COVID-19 πνευμονία (n=31)
Ηλικία, χρόνια	61.1 ± 15.8	69.2 ± 13.8
Φύλο, Άρρεν (n, %)	98 (57%)	18 (58%)
Συννοσηρότητες (n, %)		
Αρτηριακή Υπέρταση	66 (38.4%)	24 (77.4%)
Σακχαρώδης Διαβήτης	36 (20.9%)	22 (71%)
Στεφανιαία Νόσος	18 (10.5%)	11 (35.5%)
Δυσλιπιδαιμία	36 (20.9%)	16 (51.6%)
Χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια	21 (12.2%)	5 (16.1%)
Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια	11 (6.4%)	3 (9.7%)
Πνευμονία (n, %)	140 (81.4%)	
Διασωλήνωση (n, %)	36 (20.9%)	
Θάνατος (n, %)	31 (18.0%)	

Αρκετές μελέτες έχουν ταυτοποιήσει τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και τα καρδιαγγειακά νοσήματα σαν κύριους παράγοντες κινδύνου για την κλινική έκβαση ασθενών με COVID-19 πνευμονία, σε συνδυασμό με την προχωρημένη ηλικία [13]. Σε μία Κινεζική μελέτη (N=1099), μεταξύ 173 ασθενών με σοβαρή νόσο το 23.7% είχε υπέρταση και το 16.2% σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 [14]. Ομοίως, στην Ιταλία, μεταξύ 1591 νοσηλευόμενων ασθενών στην εντατική, 49% είχαν αρτηριακή υπέρταση, 21% καρδιαγγειακά νοσήματα και 17% σακχαρώδη διαβήτη [15]. Στις ΗΠΑ, η αρτηριακή υπέρταση ήταν η πιο συχνή καταγραφείσα συννοσηρότητα (49.7%), ακολουθούμενη από την παχυσαρκία (48.3%), τον σακχαρώδη διαβήτη (28.3%) και τα καρδιαγγειακά νοσήματα (27.8%) [16].

### 3. Ο σακχαρώδης διαβήτης οδηγεί σε παρατεταμένη νοσηλεία

Μελέτες συμπεριλαμβάνουν τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 μεταξύ των παραγόντων που σχετίζονται με παρατεταμένη νοσηλεία [17]. Σε μία αναδρομική μελέτη (N=136) που διεξήχθη στο νοσοκομείο Fangcang της Κίνας διαπιστώθηκε ότι η μακρύτερη διάρκεια νοσηλείας συσχετιζόταν με την παρουσία εμπυρέτου, την αμφοτερόπλευρη πνευμονία και τη νόσηση από σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 [18]. Οι Wang και συνεργάτες παρατήρησαν ότι οι συννοσηρότητες, ιδίως ο σακχαρώδης διαβήτης, αυξάνουν τον κίνδυνο για δυσμενή κλινική έκβαση και παρατεταμένη νοσηλεία [19]. Η συχνότητα του σε νοσηλευόμενους ασθενείς σε μονάδα εντατικής θεραπείας ήταν 72.2% έναντι 37.3% σε αυτούς που δεν διασωληνώθηκαν [19]. Οι ιογενείς λοιμώξεις προκαλούν απορρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα και επιδεινώνουν τις επιπλοκές του διαβήτη παρατείνοντας την περίοδο ανάρρωσης [20]. Άλλοι παράγοντες που έχουν συσχετιστεί με παρατεταμένη νοσηλεία είναι η χρόνια ηπατική νόσος, η νεφρική νόσος και η σοβαρή λεμφοπενία [21].

Κατά τη χρονική περίοδο Μάρτιος έως Δεκέμβριος 2020 250 ασθενείς με ήπια και μέτρια COVID-19 πνευμονία νοσηλεύτηκαν στη Μονάδα Ειδικών Λοιμώξεων του νοσοκομείου μας. Η αναδρομική ανάλυση των κλινικών δεδομένων ανέδειξε τον σακχαρώδη διαβήτη ως τον κυριότερο παράγοντα που οδήγησε σε παρατεταμένη νοσηλεία ( $p<0,001$ ), ενώ ακολούθησαν η στεφανιαία νόσος ( $p=0,002$ ) και η καρδιακή ανεπάρκεια ( $p=0,005$ ).

### 4. Ο ρόλος των αντιδιαβητικών φαρμάκων

Η μετφορμίνη, η πρώτη γραμμή θεραπείας για τη διαχείριση της υπεργλυκαιμίας σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, έχει συσχετιστεί με αντιφλεγμονώδεις επιδράσεις που θα μπορούσαν να βελτιώνουν την κλινική έκβαση ασθενών με COVID-19 πνευμονία [22]. Οι αναστολείς της διπεπτιλ-διπεπτιδάσης-4 θα μπορούσαν επίσης να δρουν συνεπικουρικά καθώς έχει φανεί να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της λειτουργίας των λεμφοκυττάρων, στην ενεργοποίηση των T-λεμφοκυττάρων και στη ρύθμιση των κυτταροκινών [23]. Μελέτες παρατήρησης έχουν δείξει μείωση στους δείκτες θνητότητας της COVID-19 πνευμονίας σε διαβητικούς ασθενείς θεραπευόμενους με μετφορμίνη κατ'αντιστοιχία με παλαιότερες μελέτες που αναδεικνύουν την πλειοτροπική και ευεργετική δράση της μετφορμίνης κατά τη διάρκεια μικροβιακών λοιμώξεων και σήψης [24]. Η αναδρομική ανάλυση σε διαθέσιμα κλινικά και εργαστηριακά δεδομένα 133 νοσηλευόμενων διαβητικών

ασθενών με COVID-19 πνευμονία στην κλινική μας κατά το πρώτο εξάμηνο της πανδημίας δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντική επίδραση των αντιδιαβητικών παραγόντων στην κλινική έκβαση.

### 5. Προγνωστικοί παράγοντες της κλινικής έκβασης σε διαβητικούς ασθενείς

Η υψηλή μεταβλητότητα των επιπέδων γλυκόζης και η αυξημένη αναλογία ουδετεροφίλων/λεμφοκυττάρων (NLR) αποτελούν σημαντικούς προγνωστικούς παράγοντες της κλινικής έκβασης της COVID-19 πνευμονίας [25]. Η αυξημένη μεταβλητότητα των επιπέδων γλυκόζης έχει συσχετιστεί με αυξημένο οξειδωτικό στρες, φλεγμονώδεις αντιδράσεις και ενεργοποίηση του ενδοθηλίου [26]. Επίσης αυξάνει τον κίνδυνο της υπογλυκαιμίας που θα μπορούσε να προκαλέσει καρδιαγγειακά συμβάματα και αυξάνει τον κίνδυνο θνητότητας [27]. Μελέτες έχουν αναδείξει την υψηλή μεταβλητότητα της γλυκόζης ως δυσμενή προγνωστικό παράγοντα της κλινικής έκβασης της COVID-19 πνευμονίας ανεξάρτητα από το διαβητικό status και την τιμή της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) [28]. Ο λόγος NLR έχει αποδειχθεί επίσης ένας χρήσιμος και ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας από την αρχή της πανδημίας. Μελέτες έχουν καταδείξει την ισχυρή συσχέτιση του λόγου NLR και της HbA1c και συχετίζουν την αυξημένη τιμή του NLR με διαταραχή στον μεταβολισμό της γλυκόζης και τον γλυκαιμικό έλεγχο [29].

Αναδρομική ανάλυση των κλινικών δεδομένων 300 διαβητικών ασθενών νοσηλευόμενων με COVID-19 πνευμονία στην κλινική μας κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους της πανδημίας ανέδειξε την υψηλή μεταβλητότητα της γλυκόζης κατά τη διάρκεια της νοσηλείας (79.5 vs. 44.5 for day 1-7,  $p < 0.001$ ; and 113.5 vs. 75 for day 1-day with maximum glucose value,  $p < 0.001$ ) και την υψηλή τιμή του NLR (10.65 vs. 6.85) και της HbA1c (10.1 vs 7.4) κατά την εισαγωγή ως στατιστικά σημαντικούς προγνωστικούς παράγοντες για δυσμενή κλινική έκβαση συγκρίνοντας ασθενείς με και χωρίς αναπνευστική ανεπάρκεια.

### 6. Επίλογος

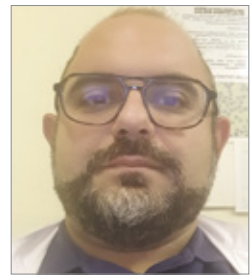
Οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 εξακολουθούν να αποτελούν μια ευάλωτη ομάδα για την λοίμωξη από τον ιό SARS-CoV-2. Ωστόσο, η διαθεσιμότητα αποτελεσματικών εμβολίων και η έγκαιρη έναρξη αντικής αγωγής έχει τροποποιήσει σημαντικά την κλινική πορεία και έκβαση της λοίμωξης και σε αυτή την ομάδα των ασθενών.

### Βιβλιογραφία

- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al.. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* (2020) 382(8):727–33.
- Wang B, Li R, Lu Z, Huang Y. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis. *Aging (Albany NY)* (2020) 12(7):6049–57.
- World health organization. Available at: [https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab_1).
- Bambra C, Riordan R, Ford J, Matthews F. The COVID-19 pandemic and health inequalities. *J Epidemiol Community Health* (2020) 74(11):964–8.
- Singer M, Clair S. Syndemics and public health: reconceptualizing disease in bio-social context. *Med Anthropol Q* (2003) 17(4):423–41.
- Holman N, Knighton P, Kar P, O'Keefe J, Curley M, Weaver A, et al.. Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* (2020) 8(10):823–33.
- Williams R, Karuranga S, Malanda B, Saeedi P, Basit A, Besançon S, et al.. Global and regional estimates and projections of diabetes-related health expenditure: Results from the international diabetes federation diabetes atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract* (2020) 162:108072.
- Knapp S. Diabetes and infection: is there a link?—a mini-review. *Gerontology* (2013) 59(2):99–104.
- Pelle MC, Zaffina I, Provenzano M, Moirano G, Arturi F. COVID-19 and diabetes—Two giants colliding: From pathophysiology to management. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Aug 19;13:974540.
- Chatterjee S., et al. COVID-19: the endocrine opportunity in a pandemic. *Minerva Endocrinol*. 2020;45(3):204–227.
- Lippi G., Sanchis-Gomar F., Henry B.M. Response to: is newly diagnosed diabetes a stronger risk factor than pre-existing diabetes for COVID-19 severity? *J Diabetes*. 2021;13(2):179–180.
- Scheen A.J., Marre M., Thivolet C. Prognostic factors in patients with diabetes hospitalized for COVID-19: findings from the CORONADO study and other recent reports. *Diabetes Metab*. 2020;46(4):265–271.
- Pititto BA, Ferreira SRG. Diabetes and Covid-19: more than the sum of two morbidities. *Rev Saude Publica* 2020; 54: 54
- Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Eng J Med* 2020; 382: 1708-1720

15. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA* 2020; 323: 1574-1581
16. Garg S, Kim L, Whitaker M, et al. Hospitalized rates and characteristics of patients with laboratory-confirmed Coronavirus Disease 2019 - COVID-NET, 14 States, March 1-30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69: 458-464
17. Wu S, Xue L, Legido-Quigley H, Khan M, Wu H, et al. (2020) Understanding factors influencing the length of hospital stay among non-severe COVID-19 patients: A retrospective cohort study in a Fangcang shelter hospital. *PLOS ONE* 15(10): e0240959
18. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *Jama*. 2020; 323: 1061-1069
19. Dooley KE, Chaisson RE. Tuberculosis and diabetes mellitus: convergence of two epidemics. *The Lancet infectious diseases*. 2009;9(12):737-46.
20. Kiernan K, Maclver NJ. Viral infection "interferes" with glucose tolerance. *Immunity*. 2018;49(1):6-8.
21. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *Jama*. 2020; 323: 1061-1069
22. Cameron A.R., Morrison V.L., Levin D., Mohan M., Forteach C., Beall C. Anti-inflammatory effects of metformin irrespective of diabetes status. *Circ Res*. 2016;119:652-665.
23. Klemann C, Wagner L, Stephan M, von Hörsten S. Cut to the chase: a review of CD26/dipeptidyl peptidase-4's (DPP4) entanglement in the immune system. *Clin Exp Immunol* 2016;185:1-21.
24. Zhang M, He JQ. Impacts of metformin on tuberculosis incidence and clinical outcomes in patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2020;76:149-59.
25. Chao W-C, Tseng C-H, Wu C-L, Shih S-J, Yi C-Y, Chan M-C. Higher glycemic variability within the first day of ICU admission is associated with increased 30-day mortality in ICU patients with sepsis. *Ann Intensive Care* 2020;10(1):17.
26. Toori KU, Qureshi MA, Chaudhry A, Safdar MF. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) in COVID-19: A cheap prognostic marker in a resource constraint setting. *Pak J Med Sci* 2021;37(5):1435-1439.
27. Yang AP, Liu JP, Tao WQ, Li HM. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol* 2020;84:106504.
28. Chan AS, Rout A. Use of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios in COVID-19. *J Clin Med Res* 2020;12(7):448-453.
29. Hussain M, Babar MZM, Akhtar L, Hussain MS. Neutrophil lymphocyte ratio (NLR): A well assessment tool of glycemic control in type 2 diabetic patients. *Pak J Med Sci* 2017;33(6):1366-1370.

## Ανοσολογική απόκριση σε υγειονομικό προσωπικό μετά τον εμβολιασμό με την 3 η δόση του εμβολίου BNT162b2 (Pfizer-BioNTech)



Παναγιώτης Χριστοδούλου

Αντόνι Δ.<sup>1</sup>, Χριστοδούλου Π.<sup>2</sup>, Αργυροπούλου Σ.<sup>3</sup>

- <sup>1</sup> Βιολόγος, Μικροβιολογικό/Βιοχημικό εργαστήριο ΓΝ Άρτας
- <sup>2</sup> Βιοπαθολόγος επιμελητής Β, Μικροβιολογικό/Βιοχημικό εργαστήριο ΓΝ Άρτας
- <sup>3</sup> Βιοπαθολόγος, Διευθύντρια, Μικροβιολογικό/Βιοχημικό εργαστήριο ΓΝ Άρτας

Υπεύθυνος αλληλογραφίας

**Παναγιώτης Χριστοδούλου**

Βασιλέως Κωνσταντίνου 53, Άρτα, Τ.Κ. 47100

Τηλ. επικοινωνίας: +30 6976434152

email: christodp17@gmail.com

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα τελευταία δύο χρόνια η Ελληνική κοινωνία έζησε τέσσερα κύματα της πανδημίας από τον SARS-CoV-2 και δύο περιόδους απαγόρευσης κυκλοφορίας. Η λύση η οποία υπάρχει αυτή τη στιγμή, πέρα από τις απαγορεύσεις και τα μέτρα προστασίας, είναι ο εμβολιασμός και για αυτό έχει ιδιαίτερη αξία η καταγραφή και επιτήρηση των αντισωμάτων έναντι του SARS-CoV-2, ώστε ο σχεδιασμός σε κάθε φάση της πανδημίας και στην εμφάνιση κάθε νέου στελέχους να βασίζεται σε εμπειριστατωμένα επιστημονικά δεδομένα. Με βάση λοιπόν την παρούσα έρευνα σε προσωπικό του ΓΝ Άρτας, φαίνεται ότι η τρίτη δόση δρα ενισχυτικά και πολλαπλασιάζει τον τίτλο των αντισωμάτων σε όλες τις κατηγορίες των εμβολιασμένων.

### Immune response in healthcare workers after vaccination with the 3rd dose of the vaccine BNT162b2 (Pfizer-BioNTech)

Antoni D.<sup>1</sup>, Christodoulou P.<sup>2</sup>, Argyropoulou S.<sup>3</sup>

- <sup>1</sup> Biologist, Microbiological/Biochemical laboratory of GN Artas
- <sup>2</sup> Biopathologist Consultant, Microbiological/Biochemical laboratory GN Artas
- <sup>3</sup> Biopathologist, Director, Microbiological/Biochemical Laboratory of GN Artas

## SUMMARY

In the last two years, Greek society has experienced four waves of SARS-CoV-2 pandemic and two periods of lockdown. The solution that is currently found, apart from prohibitions and protection measures, is the vaccination and therefore it is of particular value to record and monitor the titer of antibodies against SARS-CoV-2, so that the design in each phase of the pandemic to be based on thorough scientific data. Based on the present research in the staff of the General Hospital of Arta, it seems that the third dose has a strengthening effect and multiplies the titer of antibodies in all categories of vaccinated.

### Εισαγωγή

Τα τελευταία δύο χρόνια η ελληνική κοινωνία έζησε τέσσερα κύματα της πανδημίας από τον SARS-CoV-2, δύο περιόδους απαγόρευσης κυκλοφορίας, και πλέον βρίσκεται μπροστά στην έλευση της μετάλλαξης όμικρον. Ένα από τα πρώτα σκευάσματα που εντάχθηκαν στα συστήματα υγείας, ήταν το εμβόλιο BNT162b2 (Comirnaty, Tozinameran) των Pfizer-BioNTech, ένα εμβόλιο τρίτης γενιάς το οποίο βασίζεται στην τεχνολογία mRNA. Νέα στελέχη του ιού εμφανίστηκαν στην ακόλουθη περίοδο, μαζί με την επανεμφάνιση σκοταδιστικών και αναχρονιστικών απόψεων με το αντιεμβολιαστικό κίνημα, οπότε έχει ιδιαίτερη αξία να συνεχίσει η καταγραφή και επιτήρηση των αντισωμάτων έναντι του SARS-CoV-2 ώστε ο σχεδιασμός σε κάθε φάση της πανδημίας και στην εμφάνιση κάθε νέου στελέχους να βασίζεται σε εμπειριστωμένα επιστημονικά δεδομένα. Αυτή η ανάγκη γίνεται ακόμα πιο επιτακτική με την εμφάνιση της μετάλλαξης Όμικρον και τα ερωτηματικά που γεννώνται στο κατά πόσα και ποια από τα εμβόλια καλύπτουν το νέο στέλεχος. Τα μέχρι στιγμής επιδημιολογικά δεδομένα (Grupel et al. 2021, Müller et al. 2021, Michos et al. 2021) δείχνουν ξεκάθαρα ότι οι μεγαλύτερες ηλικίες, άνω των εξήντα παρουσιάζουν μικρότερη ανταπόκριση στην παραγωγή αντισωμάτων. Στο ίδιο πλαίσιο μια σειρά μελετών έδειξε πως τρεις μήνες μετά τη δεύτερη δόση υπήρχε σημαντική μείωση στον αριθμό των αντισωμάτων.

### Υλικό και μέθοδος

Ο προσδιορισμός των IgG anti-S-RBD αντισωμάτων πραγματοποιήθηκε στον ορό 81 συμμετεχόντων 3-4 βδομάδες μετά την χορήγηση της τρίτης δόσης του εμβολίου με τη μέθοδο Dimension® EXL™ SARS-CoV-2 IgG (CV2G) της Siemens Healthineers. Τα αποτελέσματα εκφράστηκαν σε μονάδες Index και τιμές >1000 θεωρήθηκαν θετικές.

Έγινε σύγκριση του τίτλου των αντισωμάτων μετά την 3η δόση με τους αντίστοιχους τίτλους που είχαν καταγραφεί 3-4 βδομάδες και 6 μήνες μετά την δεύτερη δόση.

### Αποτελέσματα

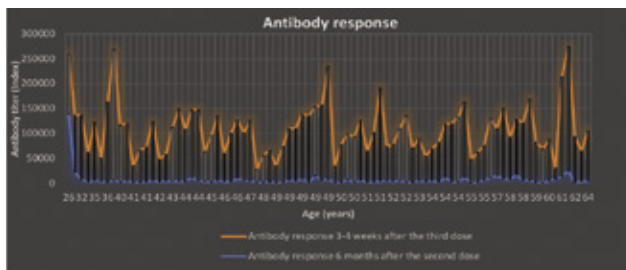
Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων στη μελέτη είναι:

- 53 γυναίκες και 28 άντρες που εμβολιάστηκαν με τρεις δόσεις του εμβολίου BNT162b2.
- Από τους συμμετέχοντες στη μελέτη, το 34,6% είχαν ιστορικό υποκείμενων ασθενειών, όπως η αρτηριακή υπέρταση και ο διαβήτης, και λάμβαναν θεραπεία (άσχετη με το COVID-19 και χωρίς ανοσοκατασταλτική αγωγή) κατά την έναρξη.
- Οι περισσότεροι συμμετέχοντες δεν κάπνιζαν ούτε κατανάλωναν αλκοόλ σε τακτική βάση. Μόνο το ~16% των ατόμων, κυρίως μεσήλικες, ήταν καπνιστές. Περίπου τα μισά άτομα, καταναμενημένα σε όλες τις ηλικιακές ομάδες, έπιναν αλκοόλ τακτικά.

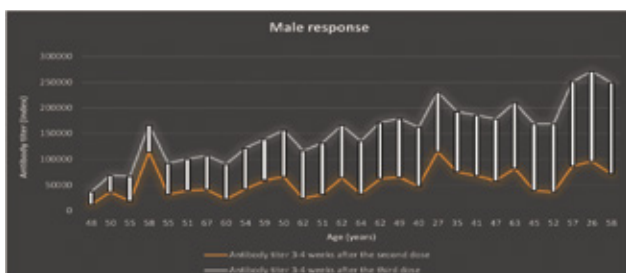
Στο επίπεδο της ανοσολογικής απόκρισης τα αποτελέσματα των ορολογικών δοκιμών φαίνονται στα γραφήματα 1, 2, 3. Σε προηγούμενη μελέτη σχετικά με τη δεύτερη δόση, ανταποκρίθηκαν εξίσου καλά και οι άνδρες και οι γυναίκες ενώ στην τρίτη δόση υψηλότεροι τίτλοι αντισωμάτων παρατηρήθηκαν στις γυναίκες. Μετά τους 6 μήνες ανοσοποίησης με το εμβόλιο (average antibody titer ~5000 Index) σε όλους τους συμμετέχοντες παρατηρήθηκε εντυπωσιακή αύξηση του τίτλου των αντισωμάτων (average antibody titer ~100000 Index) ανεξαρτήτου ηλικίας και φύλου. Ακόμα, οι μέγιστοι τίτλοι αντισωμάτων μετά την δεύτερη δόση ήταν της τάξης των 150000 Index συγκριτικά με την τρίτη δόση που έφτασαν τα 270000 Index. Είναι αξιοσημείωτο λοιπόν πως μετά την 3η δόση, σε όσους εργαζόμενους έγινε μέτρηση των αντισωμάτων, όλοι είχαν θετικό τίτλο, ενώ σε όλους

παρουσιάστηκε εντυπωσιακή αύξηση του τίτλου (τουλάχιστον εκατό φορές) ακόμα και σε όσους είχαν αρνητική μέτρηση στους 6 μήνες μετά την δεύτερη δόση.

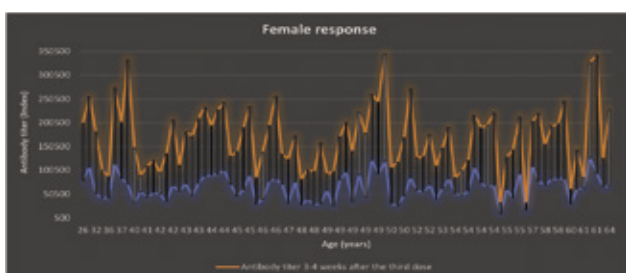
### Γράφημα 1. Καταγραφή της ενίσχυσης του τίτλου των IgG anti-S-RBD αντισωμάτων μετά από την τρίτη δόση του εμβολίου συγκριτικά με τους αντίστοιχους τίτλους 6 μήνες μετά την δεύτερη δόση σε συνάρτηση με την ηλικία του κάθε συμμετέχοντα



### Γράφημα 2. Καταγραφή της ενίσχυσης του τίτλου των IgG anti-S-RBD αντισωμάτων μετά από την τρίτη δόση του εμβολίου συγκριτικά με τους αντίστοιχους τίτλους 6 μήνες μετά την δεύτερη δόση σε συνάρτηση με την ηλικία των ανδρών.



### Γράφημα 3. Καταγραφή της ενίσχυσης του τίτλου των IgG anti-S-RBD αντισωμάτων μετά από την τρίτη δόση του εμβολίου συγκριτικά με τους αντίστοιχους τίτλους 6 μήνες μετά την δεύτερη δόση σε συνάρτηση με την ηλικία των γυναικών.



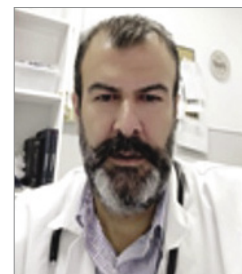
## Συζήτηση

Η καταγραφή των τίτλων αντισωμάτων επιβεβαιώνει τη διεθνή βιβλιογραφία στο γεγονός πως η τρίτη δόση είναι απαραίτητη για την επίτευξη ικανοποιητικού βαθμού ανοσίας, όχι μόνο στους ηλικιακά μεγαλύτερους, αλλά στο σύνολο των εμβολιασθέντων. Η χορήγηση της καλύπτει τα όποια κενά άφηγε η δεύτερη δόση και από ότι φαίνεται από τις οδηγίες και τα στοιχεία του CDC και του WHO, δημιουργεί ένα πιο συμπαγές τοίχος ανοσίας για τη μετάλλαξη Όμικρον.

## Βιβλιογραφία

- 1) Grupel, Daniel; Gazit, Sivan; Schreiber, Licita; Nadler, Varda; Wolf, Tamar; Lazar, Rachel et al. (2021): Kinetics of SARS-CoV-2 anti-S IgG after BNT162b2 vaccination. *InVaccine* 39 (38), pp. 5337–5340. DOI: 10.1016/j.vaccine.2021.08.025.
- 2) Michos, Athanasios; Tatsi, Elizabeth-Barbara; Filipatos, Filippos; Dellis, Charilaos; Koukou, Dimitra; Efthymiou, Vasiliki et al. (2021): Association of total and neutralizing SARS-CoV-2 spike -receptor binding domain antibodies with epidemiological and clinical characteristics after immunization with the 1st and 2nd doses of the BNT162b2 vaccine. *InVaccine*. DOI: 10.1016/j.vaccine.2021.07.067.
- 3) Müller, Lisa; André, Marcel; Moskorz, Wiebke; Drexler, Ingo; Walotka, Lara; Grothmann, Ramona et al. (2021): Age-dependent immune response to the Biontech/Pfizer BNT162b2 COVID-19 vaccination. *InClinical Infectious Diseases*. DOI: 10.1093/cid/ciab381.

## Αύξηση των καρδιακών τροπονινών (ctn): Αφορά πάντα τον καρδιολόγο?



**Βασιλακόπουλος Βασίλειος**

**Βασιλακόπουλος Βασίλειος<sup>1</sup>, Κανέλλος Ηλίας<sup>2</sup>,  
Λαμπρόπουλος Στυλιανός<sup>1</sup>, Σαββόπουλος Χρήστος<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Καρδιολογικό Τμήμα, Γ.Ν.Κοζάνης «Μαμάτσειο»

<sup>2</sup> Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική ΠΓΝ «ΑΧΕΠΑ»

Υπεύθυνος αλληλογραφίας

**Βασιλακόπουλος Βασίλειος**

Μ. Σιακαβάρα 6, Κοζάνη, Τ.Κ. 50100

**Τηλ. επικοινωνίας: +30 6973467796**

**email: v.vasilakopoulos@yahoo.gr**

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι τροπονίνες είναι ρυθμιστές της σύσπασης των μυών. Οι ισομορφές που βρίσκονται αποκλειστικά στα μυοκαρδιακά κύτταρα είναι οι cTnT, cTnI και cTnC. Η τροπονίνη C δεν χρησιμοποιείται ως καρδιακός δείκτης, ενώ η τροπονίνη I πλεονεκτεί ως προς την ειδικότητα σε σύγκριση με την T. Οι καρδιακές τροπονίνες (cTn) είναι βιοδείκτες εκλογής για τη διάγνωση μυοκαρδιακής βλάβης/νέκρωσης, αλλά δεν είναι ειδικοί δείκτες της αιτιολογίας της μυοκαρδιακής βλάβης/νέκρωσης. Η μεγάλη πρόκληση για τον καρδιολόγο της καθημερινής κλινικής πράξης είναι να εντοπίσει την αιτιολογική προέλευση της ισχαιμίας που προηγείται της αύξησης του επιπέδου των τροπονινών (cTn). Η αιτιολογική διάκριση της ισχαιμίας είναι αναγκαία για τη θεραπευτική προσέγγιση και τη θεραπεία της γενεσιουργού αιτίας. Πέραν του καθοριστικού ρόλου της τροπονίνης στη διάγνωση του εμφράγματος του μυοκαρδίου, πλήθος μη καρδιολογικών νόσων (νεφρική ανεπάρκεια, βλάβες ΚΝΣ, πνευμονική εμβολή, ΧΑΠ, κτλ.) προκαλούν την αύξησή της και οι αιτιολογικοί μηχανισμοί αυτών καθώς και η αντιμετώπισή τους αποτελούν πρόκληση και για τον παθολόγο της καθ' ημέρα πράξης.

**Λέξεις-κλειδιά:** τροπονίνη, μυοκαρδιακή βλάβη, έμφραγμα μυοκαρδίου.

## Increase of cardium troponines (ctn): always concerns the cardiologist?

**Vasilakopoulos V. <sup>1</sup>, Kanelos I. <sup>2</sup>, Lampropoulos S. <sup>1</sup>, Savopoulos C. <sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Kozani General Hospital- Cardiology Department

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

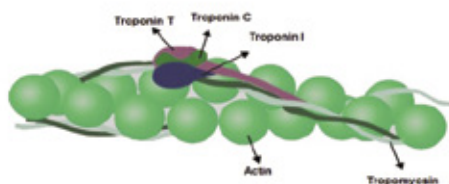
## SUMMARY

Troponins are regulators of muscle contraction. The isoforms found exclusively in myocardial cells are cTnT, cTnI and cTnC. Troponin C is not used as a cardiac marker, while troponin I has a specificity advantage over T. Cardiac troponins (cTn) are biomarkers of choice for the diagnosis of myocardial damage / necrosis, but are not specific markers of myocardial etiology. damage / necrosis. The big challenge for the cardiologist of daily clinical practice is to identify the etiological origin of ischemia that precedes the increase in troponin (cTn) level. The etiological distinction of ischemia is necessary for the therapeutic approach and the treatment of the causative cause. In addition to the crucial role of troponin in the diagnosis of myocardial infarction, a number of non-cardiac diseases (renal failure, CNS lesions, pulmonary embolism, COPD, etc.) cause its increase and the etiological mechanisms for their treatment and challenge the physician of the daily operation.

**Key words:** troponin, myocardial damage, myocardial infarction

## Εισαγωγή

Οι τροπονίνες είναι ρυθμιστές της σύσπασης των μυών. Αποτελούν σύνολο τριών δομικών πρωτεϊνών (ισομερή C, T και I) των σκελετικών και μυοκαρδιακών κυττάρων που ελέγχονται από τρία διαφορετικά γονίδια. Οι τροπονίνες εδράζονται στο μόριο της ακτίνης και ρυθμίζουν τη μυική σύσπαση (εικ.1). Κάθε 7 μόρια ακτίνης περιβάλλονται από ένα μόριο τροπομυοσίνης που στο άκρο του φέρει ένα μόριο τροπονίνης. Η μυική σύσπαση αρχίζει με την είσοδο ιόντων ασβεστίου στο κύτταρο και τη σύνδεσή τους με το ισομερές C. Το ισομερές I αποσυνδέεται από την ακτίνη αναστέλλοντας την παρεμποδιστική δράση του στην αντίδραση ακτίνης-μυοσίνης. Το ισομερές T ρυθμίζει τη λειτουργία του όλου συστήματος μέσω της ρυθμιστικής πρωτεΐνης τροπομυοσίνης. Οι τροπονίνες έχουν ισομορφές που βρίσκονται αποκλειστικά στα μυοκαρδιακά κύτταρα (cTnT, cTnI και cTnC) όμως η αναλογία μεταξύ σκελετικής και καρδιακής τροπονίνης είναι 60% για την τροπονίνη I, 90% για την T και πάνω από 90% για την C. Έτσι η τροπονίνη C δεν χρησιμοποιείται ως καρδιακός δείκτης, ενώ η τροπονίνη I πλεονεκτεί ως προς την ειδικότητα σε σύγκριση με την T.



Εικ.1 τύποι των τροπονινών

Οι συμβατικές καρδιακές τροπονίνες T και I (cTnT, cTnI) μπορούν να μετρήσουν μόνο μεγάλες αυξήσεις της τροπωμένης, που αντανακλούν μυοκαρδιακή νέκρωση (cut-off value >99th εκατοστιαία θέση της καμπύλης των φυσιολογικών τιμών). Οι υψηλής ευαισθησίας τροπονίνες4 (hs-cTn) ανιχνεύουν μικρότερη έκταση μυοκαρδιακής βλάβης, εκφράζονται σε ng/L (=pg/ml), έχουν ως ανώτερο φυσιολογικό όριο το 99ο εκατοστημόριο καμπύλης φυσιολογικών τιμών, που είναι το συνιστώμενο URL (upper reference limit) και τό οποίο είναι διαφορετικό ανάλογα με την κατασκευαστική Εταιρεία (π.χ. 14 pg/ml για την hs-cTnT).

## I. Αύξηση της τροπονίνης ισχαιμικής αιτιολογίας

Οι καρδιακές τροπονίνες (cTn) είναι βιοδείκτες εκλογής για τη διάγνωση μυοκαρδιακής βλάβης/νέκρωσης. Όμως δεν είναι ειδικοί δείκτες της αιτιολογίας της μυοκαρδιακής βλάβης/νέκρωσης, ενώ οι αυξημένες τιμές, ανεξάρτητα αιτίας, συσχετίζονται με ανεπιθύμητα κλινικά συμβάματα. Η μεγάλη πρόκληση για τον Καρδιολόγο της καθημερινής κλινικής πράξης είναι να εντοπίσει την αιτιολογική προέλευση της ισχαιμίας που προηγείται της αύξησης του επιπέδου των τροπονινών (cTn). Η αιτιολογική διάκριση της ισχαιμίας είναι αναγκαία για τη θεραπευτική προσέγγιση και τη θεραπεία της γενεσιουργού αιτίας. Η ισχαιμία του μυοκαρδίου μπορεί αδρά να διαιρεθεί σε δύο μεγάλες κατηγορίες:

I. Ισχαιμία αποφρακτικού τύπου (οξύ στεφανιαίο σύνδρομο- ACS) ή έμφραγμα τύπου 1 που συνοδεύεται από ρήξη

της αθηρωματικής πλάκας και σχηματισμό θρόμβου.

II. Ισχαιμία μη αποφρακτικού τύπου από αναντιστοιχία (mismatch) μεταξύ προσφοράς και απαιτήσεων του μυοκαρδίου σε οξυγόνο

### Ισχαιμία αποφρακτικού τύπου (έμφραγμα τύπου 1)

Στην κλινική πράξη η αύξηση των επιπέδων της τροπονίνης (δυναμικές αλλαγές αύξησης ή πτώσης) θα πρέπει να συνοδεύεται από ένα τουλάχιστον από τα παρακάτω κριτήρια:

- Προκάρδιο άλγος με χαρακτήρες στηθάγχης
- Ισχαιμικό ΗΚΓ (αλλαγές ST-T ή νεοεμφανιζόμενο LBBB ή ανάπτυξη παθολογικών κυμάτων Q). Στο NSTEMI (έμφραγμα μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του ST) η ερμηνεία της αυξημένης τροπονίνης θα πρέπει να γίνεται πάντα σε συδυασμό και με αξιολόγηση της πιθανότητας ύπαρξης της νόσου πριν τη διενέργεια της εξέτασης (pre-test probability).
- Απεικονιστική ισχαιμική διαταραχή κινητικότητας του τοιχώματος που δεν προϋπήρχε (διενέργεια echo μελέτης).
- Ανίχνευση ενδοστεφανιαίου θρόμβου στη στεφανιογραφία ή την νεκροψία.

### Ισχαιμία μη αποφρακτικού τύπου (mismatch)- (έμφραγμα τύπου 2)

Το οξύ έμφραγμα τύπου 2, είναι η νέκρωση μυϊκών κυττάρων της καρδιάς, εξ' αιτίας οξείας παρατεταμένης (πάνω από 20 λεπτά) ισχαιμίας του μυοκαρδίου, χωρίς όμως να υπάρχει θρόμβωση (μικρή ή μεγάλη, από αιμοπεταλιακό ή πλήρη θρόμβο), σε στεφανιαία αρτηρία. Αυτό οφείλεται:

I. Σε καταστάσεις που αφορούν τις στεφανιαίες αρτηρίες, χωρίς όμως θρόμβωση, π.χ. από σπασμό ή/και δυσλειτουργία του ενδοθηλίου της στεφανιαίας αρτηρίας, από διαχωρισμό του τοιχώματος της στεφανιαίας αρτηρίας κλπ.

II. Σε καταστάσεις ισχαιμίας άσχετες με τις στεφανιαίες αρτηρίες: Αυτές αφορούν 1) είτε σε αυξημένη ζήτηση οξυγόνου- αίματος, από τον καρδιακό μυ, π.χ. σε υπερτασική κρίση, σε επίπονη σωματική προσπάθεια, σε αυξημένη έκκριση αδρεναλίνης, σε λοίμωξη 2) είτε σε μειωμένη παροχή οξυγόνου- αίματος σ' αυτόν, π.χ. από υπόταση, από αναιμία ή αιμορραγία, από υποξαιμία, από βαρεία οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια, από βραδυαρρυθμία 3) είτε σε συνδυασμό των δύο, π.χ. σε ταχυαρρυθμία, σε σημαντική εγχείριση, σε βαρεία στένωση της αορτικής βαλβίδας, σε οξύ πνευμονικό οίδημα.

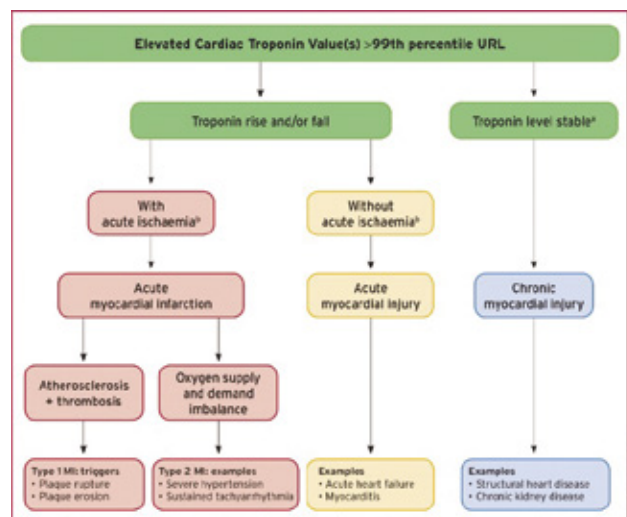
Το έμφραγμα τύπου 2 αποτελεί περίπου το 10% των εμφραγμάτων και εμφανίζεται κυρίως σε ηλικιωμένους, σε ανθρώπους με πολλές παθήσεις και συχνότερα σε γυναίκες. Συχνότερη αιτία του εμφράγματος τύπου 2 είναι η ταχυαρρυθμία και ακολουθούν η αναιμία, οι οξείες πνευμονοπάθειες, η βαρεία στένωση της αορτικής βαλβίδας και το οξύ πνευμονικό οίδημα. Τα συχνότερα συμπτώματα του εμφράγματος τύπου 2 είναι ο πόνος στον θώρακα η δύσπνοια και το αίσθημα ταχυαρρυθμίας. Στο οξύ έμφραγμα τύπου 2 στο ΗΚΓφημα φαίνεται πτώση του ST παρόμοια με του NSTEMI στο 97% περίπου των περιπτώσεων και μόνο στο 3% φαίνεται εικόνα STEMI.

Αυτός ο τύπος ισχαιμίας χαρακτηρίζεται από δυναμικές αλλαγές στην τιμή της τροπονίνης (άνοδος ή πτώση >20% σε διάστημα 3-6 ώρες από την αρχική μέτρηση) (οξεία μυοκαρδιακή βλάβη) ή σταθερά αυξημένες τιμές τροπονίνης σε διαδοχικές μετρήσεις (χρόνια μυοκαρδιακή βλάβη) απουσία σημείων και συμπτωμάτων μυοκαρδιακής ισχαιμίας και οφείλεται σε δομικές καρδιακές ή μη καρδιακές νόσους.

### II. Αύξηση της τροπονίνης μη ισχαιμικής αιτιολογίας

Ο μηχανισμός πρόκλησης της ισχαιμίας δεν είναι ξεκαθαρισμένος αλλά πιθανολογείται ότι στη μυοκαρδιακή βλάβη και απελευθέρωση της τροπονίνης συντελούν η αυξημένη φυσιολογική κυτταρική αντικατάσταση, η απόπτωση των μυοκαρδιακών κυττάρων, η παροδική αύξηση της διαπερατότητας του κυτταρικού τοιχώματος στις τροπονίνες, η κυτταρική απελευθέρωση προϊόντων αποδομής τροπονινών και η νέκρωση των μυοκυττάρων.

Όλα τα παραπάνω συνοψίζονται στον παρακάτω αλγόριθμο αιτιολογικής διάκρισης της ισχαιμίας (Εικ.2).



Εικ.2 Αλγόριθμος αιτιολογικής διάκρισης της ισχαιμίας.

## Μη καρδιακά αίτια αύξησης της τροπονίνης

### 1. Τροπονίνη & χρόνια νεφρική ανεπάρκεια

Συνήθως ανευρίσκεται αυξημένη σε ποσοστό 0,4- 38% (hs-TnI) και αυτό οφείλεται αν και δεν έχει αποδειχθεί στην αύξηση του μη δεσμευμένου κλάσματος των τροπονινών στο κυτταρόπλασμα των καρδιακών μυοκυττάρων.

Οι αυξημένες τροπονίνες στη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια εμφανίζουν σημαντική συσχέτιση με την καρδιακή αλλά και την ολική θνητότητα.

Συνίσταται η μέτρησή της στους ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια για τη διάγνωση του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου που στους συγκεκριμένους ασθενείς είναι σύνθητες (αξιολογείται αύξηση >20% στις 6-9 ώρες μετά την προσέλευση σε ασθενείς που έχουν χρονίως αυξημένα επίπεδα).

### 2. Τροπονίνη & βλάβες του ΚΝΣ

#### Υπαραχνοειδής αιμορραγία

Πρόσφατες μελέτες αναφέρουν την επίπτωση της μυοκαρδιακής βλάβης στο 20% -40% παρουσία υπαραχνοειδούς αιμορραγίας. Η πιο ευρέως αποδεκτή θεωρία που εξηγεί την αύξηση της τροπονίνης είναι αυτή της «υπόθεσης των κατεχολαμινών». Είναι πιθανό η οξεία εγκεφαλική βλάβη να οδηγήσει σε μαζική απελευθέρωση νορεπινεφρίνης από τις συμπαθητικές νευρικές απολήξεις στο μυοκαρδιακό διάμεσο χώρο, γεγονός το οποίο στη συνέχεια μπορεί να οδηγήσει σε νέκρωση μυοκυττάρων και συστολική δυσλειτουργία εκτός από τη βλάβη του ίδιου του συμπαθητικού νεύρου.

#### Ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ)

Μελέτες που επικεντρώθηκαν στην απελευθέρωση τροπονίνης κατά τη διάρκεια ισχαιμικών εγκεφαλικών συμβάντων κατέληξαν σε αντιφατικά αποτελέσματα, σε αντίθεση με τις μελέτες για την εγκεφαλική αιμορραγία. Τα επίπεδα τροπονίνης βρέθηκαν να αυξάνονται και είχαν προγνωστική σημασία σε ορισμένες μελέτες αλλά όχι σε κάποιες άλλες. Ως αποτέλεσμα η τροπονίνη δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί αξιόπιστα ως προγνωστικός δείκτης για την ισχαιμική εγκεφαλική νόσο. Οι προτεινόμενοι μηχανισμοί σχετικά με την απελευθέρωση τροπονίνης στην πρώιμη φάση της εγκεφαλικής ισχαιμίας περιλαμβάνουν τη δευτεροπαθή καρδιοεμβολική αρχής εγκεφαλική ισχαιμία (απότοκο πρωτοπαθούς μυοκαρδιακής βλάβης), την ανώμαλη ενεργοποίηση του κεντρικού νευρικού συστήματος σαν επακόλουθο της πρωτογενούς εγκεφαλικής ισχαιμίας και τις μορφές καρδιακής ανεπάρκειας που σχετίζονται με εγκεφαλική νόσο.

### 3. Τροπονίνη & πνευμονική εμβολή

Σε ασθενείς με πνευμονική εμβολή η τροπονίνη ανευρίσκεται αυξημένη σε ποσοστό 16% ως 47% (μετανάλυση 34 μελετών). Ο μηχανισμός μυοκαρδιακής νέκρωσης οφείλεται κυρίως σε απόπτωση των μυοκαρδιακών κυττάρων λόγω δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας. Η τροπονίνη έχει προταθεί ως καθοριστικός προγνωστικός παράγοντας κινδύνου που μπορεί να συμβάλει στην απόφαση εκτέλεσης θρομβόλυσης ή εμβολεκτομής.

### 4. Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια

Οι συνύπαρξη προδιαθεσικών παραγόντων καρδιαγγειακής νόσου και εν γένει οι καρδιακές συννοσηρότητες είναι συχνές στους ασθενείς με ΧΑΠ. Η αύξηση της τροπονίνης βρέθηκε να αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα της ανάγκης χρήσης μη επεμβατικού μηχανικού αερισμού και της θνητότητας σε ασθενείς που είχαν εισαχθεί με οξεία παρόξυνση της ΧΑΠ. Οι μυοκαρδιακές απαιτήσεις σε ενέργεια και οξυγόνο αυξάνονται κατά τη διάρκεια της οξείας επιδείνωσης. Το μεταφορτίο της αριστερής κοιλίας αυξάνεται παράλληλα με τις αρνητικότερες τιμές της ενδοθωρακικής πίεσης. Η επιδείνωση της πνευμονικής υπέρτασης, η υποξία και η υπερκαπνία συμβάλλουν επίσης στη βλάβη του μυοκαρδίου κατά τη διάρκεια της περιόδου οξείας επιδείνωσης.

### 5. Οξεία -μη καρδιακή- κριτική νόσος

Ο όρος «ασθενής με κριτική νόσο» αναφέρεται σε άτομα που νοσηλεύονται σε μονάδες εντατικής θεραπείας, ασθενείς οι οποίοι είναι συνήθως ηλικιωμένοι και με πολλαπλές συννοσηρότητες. Ωστόσο και «εύθραστοι» κατά κανόνα ηλικιωμένοι ασθενείς οι οποίοι διαμένουν μόνοι ή σε ιδρύματα και προσκομίζονται στα τμήματα επειγόντων με ανάγκη νοσηλείας μπορούν επίσης να ανήκουν σε αυτήν την κατηγορία. Μελέτες σε νοσηλευόμενους σε μονάδες εντατικής θεραπείας αναφέρουν ότι η τροπονίνη συχνά είναι αυξημένη σε αυτούς λόγω του αυξημένου καρδιακού έργου στο πλαίσιο αντιρρόπησης πολλαπλών συνυπαρχουσών παθήσεων. Αυτοί οι ασθενείς έχουν συνήθως υψηλότερα ποσοστά νοσηρότητας και θνητότητας.

### 6. Υψηλής έντασης άσκηση

Τα ανταγωνιστικά αθλήματα αντοχής αλλά και το τρέξιμο ακόμη και για μικρή απόσταση σε μη προπονημένα άτομα έχει προταθεί ότι σχετίζονται με αυξήσεις στους καρδιακούς βιοδείκτες, ειδικά των cTn, έως και κατά 78%. Η παθοφυσιολογία της αύξησης της τροπονίνης βασίζεται στο στρες που προκαλεί υπερέκκριση ελευ-

θέρων ριζών, οι οποίες με τη σειρά τους οδηγούν σε παροδική αύξηση της διαπερατότητας της μεμβράνης και σε διαρροή τροπονίνης από το κυττάρωμα. Η αφυδάτωση, η αιμοσυμπύκνωση και η τροποποίηση των παραμέτρων της οξεοβασικής ισορροπίας έχει θεωρηθεί επίσης ότι σχετίζονται με αυξημένη διαπερατότητα της μεμβράνης κατά την άσκηση. Η αύξηση της τροπονίνης δεν βρέθηκε να σχετίζεται με οποιαδήποτε λειτουργική βλάβη και δεν φαίνεται να υπάρχει προγνωστική αξία της αύξησης της τροπονίνης από την άσκηση.

## 7. Άμεσο καρδιακό τραύμα

Το άμεσο καρδιακό τραύμα μπορεί να προκαλέσει αύξηση της τροπονίνης λόγω της διαταραχής της ακεραιότητας των καρδιακών μυοκυττάρων. Οι Velhams et al μελέτησαν 333 ασθενείς με άμεση προκάρδια πλήξη για να εξετάσουν την προγνωστική αξία των επιπέδων τροπονίνης. Η σειριακή μελέτη του ΗΚΓ και των τιμών τροπονίνης και η επιλεκτική ηχοκαρδιογραφική εξέταση αποκάλυψαν ότι η συνδυαστική αξιολόγηση του ΗΚΓ και της cTnT είχε αρνητική προγνωστική αξία 100% στο αμβλύ τραύμα, ενώ η αντίστοιχη τιμή για τη cTnI ήταν 94%.

## 8. Τροπονίνη & χημειοθεραπεία

Τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα (ανθρακυκλίνες, κυκλοφωσφamide, πλατίνη) προκαλούν συστολική και διαστολική δυσλειτουργία καθώς και αρρυθμίες. Σε κάθε φάση της θεραπείας οποιαδήποτε αύξηση της τροπονίνης αποτελεί δείκτη καρδιακής τοξικότητας - βλάβης. Η χορήγηση εναλαπρίλης για 1 έτος σε αύξηση τροπονίνης 72 ώρες μετά υψηλή δόση χημειοθεραπείας μείωσε δραματικά τον κίνδυνο ανάπτυξης συστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας.

### Καρδιακά αίτια αύξησης της τροπονίνης εκτός των στεφανιαίων συνδρόμων

## 1. Τροπονίνη & καρδιακή ανεπάρκεια (heart failure)

Οι ασθενείς με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια / οξύ πνευμονικό οίδημα αποτελούν σημαντικό ποσοστό περιστατικών στο τμήμα επειγόντων περιστατικών. Τα επίπεδα τροπονίνης μπορεί να αυξηθούν χωρίς εμφανή ισχαιμία στην καρδιακή ανεπάρκεια. Αυτό το φαινόμενο αναφέρθηκε για πρώτη φορά από τους Misson και Calzolari. Σε μια άλλη μελέτη από την ίδια ομάδα διατυπώθηκε το συμπέρασμα ότι η δυσλειτουργία των μυοκυττάρων στη χρόνια βλάβη του μυοκαρδίου οδηγεί σε βλάβη των συστατικών πρωτεϊνών, οι οποίες στη συνέχεια υφίστανται διαρροή

(leakage) στην κυκλοφορία. Οι Sato et al έχουν αναφερθεί στη συσχέτιση δυσμενέστερης πρόγνωσης των ασθενών με μη-ισχαιμική καρδιακή ανεπάρκεια ανάλογη των επιπέδων cTnT εισαγωγής, παρότι αντιμετωπίστηκαν με τη βέλτιστη ιατρική υποστήριξη. Το γεγονός αποδόθηκε στη συνεχιζόμενη υποκλινική μυοκαρδιακή βλάβη που παρουσίαζε αυτή η υποομάδα. Η θετικότητα της δοκιμασίας τροπονίνης αναφέρθηκε ότι ήταν 10,4% και 92% χρησιμοποιώντας τα τυπικά και τα υψηλής ευαισθησίας kit προσδιορισμού cTnT αντίστοιχα σε 4053 ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια που συμμετείχαν στη δοκιμή Val-HeFT. Πολλές μελέτες έχουν αναφέρει ότι η τροπονίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως προγνωστικός δείκτης της θνητότητας, ειδικά όταν χρησιμοποιούνται kit υψηλής ευαισθησίας.

## 2. Τροπονίνη & οξεία μυοκαρδίτιδα

Η οξεία μυοκαρδίτιδα μπορεί να μιμείται το ΕΜ καθώς ο πόνος στο στήθος, οι τμηματικές ανωμαλίες κινητικότητας του τοιχώματος και η νέκρωση του μυοκαρδίου που υπαινίσσεται η αύξηση της τροπονίνης υπάρχουν και στις δύο συνθήκες. Η αύξηση της τροπονίνης συνήθως εμφανίζεται <1 μήνα από την έναρξη των συμπτωμάτων της νόσου. Το χρονικό διάστημα παραμονής των παθολογικών επιπέδων τροπονίνης εξαρτάται από τη σοβαρότητα της φλεγμονής.

## 3. Τροπονίνη & οξεία περικαρδίτιδα

Παρόλο που τροπονίνες δεν ανιχνεύονται στο περικάρδιο, αυτές μπορεί να αυξηθούν λόγω της εμπλοκής του επικαρδίου στη φλεγμονώδη διαδικασία. Επιπρόσθετα μυοκαρδιακή βλάβη κάποιου βαθμού μπορεί να λάβει χώρα με το μοτίβο απελευθέρωσης τροπονίνης σε οξεία περικαρδίτιδα να μιμείται εκείνο των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων. Σε αντίθεση με τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα, εδώ η αύξηση της τροπονίνης δεν συσχετίζεται με κακή πρόγνωση.

## 4. Τροπονίνη, αρρυθμίες & θεραπευτικές παρεμβάσεις

Η υπερκοιλιακή ή κοιλιακή ταχυκαρδία, η κολπική μαρμαρυγή με ταχεία κοιλιακή ανταπόκριση ή οποιαδήποτε άλλη ταχυκαρδία μπορεί να προκαλέσει αύξηση της τροπονίνης αυξάνοντας τις απαιτήσεις σε οξυγόνο του μυοκαρδίου, ακόμα και χωρίς επικαρδιακή αγγειακή στένωση. Η προσωρινή βλάβη των μυοκυττάρων λόγω των τοπικών αιμοδυναμικών παραμέτρων είναι ο μηχανισμός που ευθύνεται για αυτό το φαινόμενο.

Εμφύτευση ηλεκτροδίων βηματοδότη ή απινιδωτή

προκαλεί μικρή αύξηση τροπονίνης από μηχανικό τραύμα.

Πολλαπλές εκφορτίσεις απινιδωτή προκαλούν αύξηση της τροπονίνης στο 40-90% χωρίς αυτή να σχετίζεται με κακή πρόγνωση.

Αύξηση τροπονίνης μετά από ablation διαπιστώνεται στο 54-100% των περιπτώσεων εντός 24 ωρών. Η αύξηση είναι αναμενόμενη και δεν σχετίζεται με επιπλοκές.

Σε καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση χωρίς χρήση ρεύματος καταγράφεται αύξηση της τροπονίνης που επανέρχεται στα φυσιολογικά όρια εντός 30 ωρών από την ανάνηψη (διαφοροδιάγνωση από NSTEMI έμφραγμα).

## 5. Τροπονίνη & εξωκαρδιακή επέμβαση

Η αύξηση της τροπονίνης τις πρώτες ημέρες μετεγχειρητικά συσχετίστηκε με αυξημένη καρδιαγγειακή και συνολική θνητότητα. Η συσχέτιση υπήρχε ανεξάρτητα από ύπαρξη μυοκαρδιακής βλάβης (απουσία ισχαιμικών συμπτωμάτων και ΗΚΓ γραφικών αλλαγών) ή τυπικού οξέος εμφράγματος μυοκαρδίου.

### Συμπεράσματα

Αν και οι καρδιακές τροπονίνες έχουν γίνει αποδεκτές ως το πρότυπο στη διάγνωση και τη διαστρωμάτωση του κινδύνου των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων, η εσφαλμένη ερμηνεία των επιπέδων τους στο τμήμα επειγόντων περιστατικών ή σε άλλους χώρους του νοσοκομείου μπορεί να οδηγήσει σε σύγχυση όσον αφορά τη διάγνωση και την επιλογή κατάλληλων θεραπευτικών στρατηγικών. Οι ιατροί θα πρέπει να γνωρίζουν τις μη ισχαιμικές αιτίες της αύξησης της τροπονίνης, καθώς και την παθοφυσιολογία και τον κλινικό τους αντίκτυπο σε μια προσπάθεια να αποτρέψουν περιττές επεμβατικές και μη θεραπείες και εισαγωγές σε μονάδες αντιμετώπισης καρδιοπαθών.

### Βιβλιογραφία

- Braunwald E. Heart Disease, 5th edition. Saunders, Philadelphia, PA, 1997: 1202- 1204
- Filatov V, Katrukha A, Bulargina T, Gusev N. Troponin: structure, properties, and mechanism of functioning. *BIOCHEMISTRY C/C OF BIOKHIMIIA*. 1999;64:969-85.
- Ohtsuki I. Troponin: structure, function and dysfunction. *Regulatory mechanisms of striated muscle contraction*: Springer; 2007. p. 21-36
- High-sensitivity cardiac troponin in the distinction of acute myocardial infarction from acute cardiac non-coronary artery disease. Haaf P. et al. *Circulation*. 2012; 126: 31-40.
- J Geriatr Cardiol*. 2016 Jan; 13(1): 15–22.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012 ;33:2551-67.
- Rubini Gimenez M, Twerenbold R, Reichlin T, Karin W, Philip H, et al. (2014) Direct comparison of high-sensitivity-cardiac troponin I vs. T for the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 35(34): 2303-2311.
- Lankeit M, Friesen D, Aschoff J, Dellas C, Hasenfuss G, et al. (2010) Highly sensitive troponin T assay in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 31(15): 1836-1844.
- Giannitsis E, Muller-Bardorff M, Lehrke S, Wiegand U, Tölg R, et al. (2001) Admission troponin T level predicts clinical outcomes, TIMI flow, and myocardial tissue perfusion after primary percutaneous intervention for acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Circulation* 104(6): 630-635.
- Lualdi JC, Goldhaber SZ (1995) Right ventricular dysfunction after acute pulmonary embolism: pathophysiologic factors, detection, and therapeutic implications. *Am Heart J* 130(6): 1276-1282.
- Korff S, Katus HA, Giannitsis E (2006) Differential diagnosis of elevated troponins. *Heart* 92(7): 987-993.
- Mehta NJ, Jani K, Khan IA (2003) Clinical usefulness and prognostic value of elevated cardiac troponin I levels in acute pulmonary embolism. *Am Heart J* 145(5): 821-825.
- Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Kasper W, Hruska N, et al. (2002) Importance of cardiac troponins I and T in risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation* 106(10): 1263-1268.
- Meyer T, Binder L, Hruska N, Luthe H, Buchwald AB (2000) Cardiac troponin I elevation in acute pulmonary embolism is associated with right ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 36(5): 1632-1636.
- Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G (2007) Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation* 116(4): 427-433.
- Janata K, Holzer M, Laggner AN, Mullner M (2003) Cardiac troponin T in the severity assessment of patients with pulmonary embolism: cohort study. *BMJ* 326(7384): 312-313.
- Jimenez D, Uresandi F, Otero R, Lobo JL, Monreal M, et al. (2009) Troponin-based risk stratification of patients with acute nonmassive pulmonary embolism: systematic review and metaanalysis. *Chest* 136(4): 974-982.

18. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, Giuseppina L, Nicola C, et al. (2006) Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation* 114(23): 2474-2481.
19. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, et al. (2011) Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients. *Am J Cardiol* 107(9): 1375-1380.
20. Wrigley P, Khoury J, Eckerle B, Alwell K, Moomaw CJ, et al. Prevalence of Positive Troponin and Echocardiogram Findings and Association With Mortality in Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 48(5): 1226-1232.
21. Hijazi Z, Oldgren J, Andersson U, Connolly SJ, Ezekowitz MD, et al. (2014) Importance of persistent elevation of cardiac biomarkers in atrial fibrillation: a RE-LY substudy. *Heart* 100(15): 1193-1200.

## Οπισθοπεριτοναϊκό αιμάτωμα σε ασθενή με COVID-19

Σ. Μαντζούκας<sup>1</sup>, Μ. Γερασίμου<sup>2</sup>, Κ. Μπάκας<sup>1</sup>, Ό. Υγροπούλου<sup>1</sup>, Δ. Λεπίδα<sup>1</sup>, Ε. Κοσμά<sup>1</sup>, Α. Λιαρμακοπούλου<sup>1</sup>, Δ. Ρίζος<sup>1</sup>, Ο. Μουσαφίρη<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων  
Γ. Χατζηκώστα, Ιωάννινα

<sup>2</sup> Μικροβιολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων Γ. Χατζηκώστα, Ιωάννινα



Μαντζούκας Σταύρος

Υπεύθυνος αλληλογραφίας

**Μαντζούκας Σταύρος**

Στρατηγού Μακρυγιάννη 60, Ιωάννινα, Τ.Κ. 45445

Τηλ. επικοινωνίας: +30 2651080345

email: stavrosmantzoukis@gmail.com

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η νόσος COVID-19 σχετίζεται με υπερπηκτικότητα και οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολής. Η χορήγηση ωστόσο αντιπηκτικής αγωγής ωστόσο δεν είναι άμοιρη κινδύνων. Το αυτόματο οπισθοπεριτοναϊκό αιμάτωμα είναι μία σπάνια επιπλοκή της νόσου COVID-19 στην οποία εμπλέκεται η χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής. Η διάγνωση του απαιτεί υψηλό βαθμό υποψίας ενώ η αντιμετώπιση του περιλαμβάνει αρτηριακό εμβολισμό του υπεύθυνου αγγείου, χειρουργική αντιμετώπιση ή συντηρητική συνήθως θεραπεία με αντιμετώπιση της υπογκαϊμίας. Η έγκαιρη διάγνωση είναι προαπαιτούμενη για την καλή έκβαση του ασθενή όποιος τρόπος θεραπείας και αν ακολουθηθεί.

**Λέξεις-κλειδιά:** COVID-19, οπισθοπεριτοναϊκό αιμάτωμα, αντιπηκτική αγωγή

### Retroperitoneal hematoma in COVID-19 patient

S. Mantzoukis<sup>1</sup>, M. Gerasimou<sup>2</sup>, O. Ygropoulou<sup>1</sup>, D. Lepida<sup>1</sup>, E. Kosma<sup>1</sup>, A. Liarmakopoulou<sup>1</sup>, D. Rizos<sup>1</sup>, O. Mousafiri<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Intensive Care Unit, General Hospital of Ioannina G. Hatzikosta, Ioannina

<sup>2</sup> Department of Microbiology, General Hospital of Ioannina G. Hatzikosta, Ioannina

### SUMMARY

COVID-19 is associated with hypercoagulability and leads to an increased risk of thromboembolism. However, the administration of anticoagulant therapy is not without risks. Spontaneous retroperitoneal hematoma is a rare complication of COVID-19 disease involving anticoagulant therapy. Its diagnosis requires a high degree of suspicion and its treatment includes arterial embolism of the responsible vessel, surgery or usually conservative treatment. Early diagnosis is a prerequisite for the good outcome of the patient no matter what treatment is followed.

**Key words:** COVID-19, retroperitoneal hematoma, anticoagulant treatment

## Εισαγωγή

Η νόσος COVID-19 σχετίζεται με υπερπηκτικότητα και οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολής. Η χορήγηση ωστόσο αντιπηκτικής αγωγής ωστόσο δεν είναι άμοιρη κινδύνων. Το αυτόματο οπισθοπεριτοναϊκό αιμάτωμα είναι μία σπάνια επιπλοκή της νόσου COVID-19 στην οποία εμπλέκεται η χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής.

## Περιγραφή περίπτωσης

Ασθενής 54 ετών με ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης, υπερουριχαιμίας, κατάχρησης αλκοόλ και ανευρύσματος ανιούσης αορτής εισήχθη στην Μονάδα Λοιμώξεων του Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων λόγω οξεία αναπνευστικής ανεπάρκειας στα πλαίσια λοίμωξης από SARS-CoV2. Η αξονική τομογραφία θώρακα στην οποία υπεβλήθη ανέδειξε πολλαπλά διηθήματα στους πνεύμονες με περιφερική και περιπυλαία κατανομή καθώς και εικόνα θολής υάλου χωρίς ευρήματα πνευμονικής εμβολής. Ο ασθενής παρουσίασε βαθμιαία επιδεινωση της αναπνευστικής λειτουργίας και μετά από 2 ημέρες διασωληνώθηκε και μεταφέρθηκε στην ΜΕΘ-COVID. Ετέθη σε πρηνή θέση και μηχανική υποστήριξη της αναπνοής. Παράλληλα λόγω επιλοίμωξης με *A. baumannii* αντιμετωπίστηκε με αντιβιοτική αγωγή βάσει αντιβιογράμματος. Κατά την νοσηλεία του παρουσίασε επεισόδιο κοιλιακής μαρμαρυγής που ανατάχθηκε με ενδοφλέβια χορήγηση αμιοδαρόνης και ετέθη αγωγή με ενοξαπαρίνη (θεραπευτική δόση). Ο ασθενής μετά από 15 ημέρες αποδεσμεύτηκε από την μηχανική υποστήριξη και μεταφέρθηκε στην παθολογική κλινική για συνέχιση της νοσηλείας. Την τρίτη ημέρα νοσηλείας παρουσίασε οξύ κοιλιακό άλγος (με συνοδό κοιλιακή μαρμαρυγή με ταχεία κοιλιακή ανταπόκριση και μικρή πτώση αιματοκρίτη) και σε υπερχογράφημα κοιλίας αναδείχθηκε οπισθοπεριτοναϊκό αιμάτωμα. Ακολούθησε αξονική τομογραφία κοιλίας που ανέδειξε ευμεγέθες οπισθοπεριτοναϊκό αιμάτωμα από το ύψος του αριστερού οπίσθιου παρανεφρικού χώρου παρά την μέση γραμμή και κατά μήκος του λαγονοψώιτη μυ αριστερά έως την βουβωνική χώρα σύστοιχα. Χωρίς εξαγγείωση από μεγάλο αγγείο και πιθανή προέλευση από μικρούς περιφερικούς αρτηριακούς κλάδους. Ο ασθενής μετά και από αγγειοχειρουργική εκτίμηση αντιμετωπίστηκε συντηρητικά με χορήγηση παραγώνων αίματος. Ωστόσο επιδεινώθηκε αιμοδυναμικά με έκπτωση του επιπέδου συνείδησης και διασωληνώθηκε. Κατά την διασωλήνωση υπέστη ανακοπή που ανατάχθηκε ακολουθώντας τα ενδεδειγμένα πρωτόκολλα. Ο ασθενής μεταφέρθηκε στην

ΜΕΘ, ετέθη σε καταστολή μυοχάλαση, αναπνευστική και αιμοδυναμική υποστήριξη. Παρέμεινε άνυδρος (χωρίς σημεία απόφραξης των ουροφόρων οδών) και παρά την χορήγηση παραγώνων αίματος και πήξης και την διακοπή της αντιπηκτικής αγωγής, ο ασθενής απεβίωσε μετά από 48 ώρες.

## Συζήτηση

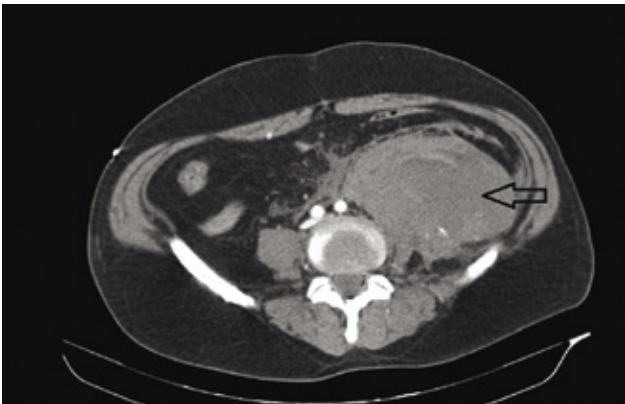
Η νόσος COVID-19 σχετίζεται με υπερπηκτικότητα, αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων καθώς και αυξημένη θνητότητα εξαιτίας αυτών. Ο αυξημένος κίνδυνος θρόμβωσης έχει αποδοθεί στην αλληλεπίδραση μεταξύ SARS-CoV-2 και του υποδοχέα αγγειοτενσίνης-2 των ενδοθηλιακών κυττάρων που ακολούθως οδηγεί σε απελευθέρωση κυτταροκινών, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και συστηματική φλεγμονή. Η χρήση προφυλακτικά αντιπηκτικής αγωγής στους ασθενείς με COVID-19 φαίνεται να σχετίζεται με μείωση της θνητότητας τους. Ωστόσο ο κίνδυνος αιμορραγίας (που μπορεί να οδηγήσει και στον θάνατο<sup>2</sup>) παραμένει με αποτέλεσμα να εγείρονται αμφιβολίες σχετικά με την δοσολογία και τον τρόπο χορήγησης της αντιπηκτικής αγωγής.<sup>1</sup> Στην διεθνή βιβλιογραφία υπάρχουν αρκετά περιστατικά οπισθοπεριτοναϊκής αιμορραγίας σε ασθενείς COVID-19 υπό αντιπηκτική αγωγή.<sup>3-7</sup> Η διάγνωση των περιστατικών αυτών απαιτεί υψηλό δείκτη υποψίας καθώς συνήθως έχουν ήπια συμπτώματα με αιφνίδια επιδείνωση όταν πλέον το αιμάτωμα έχει αυξηθεί σε μέγεθος και εκδηλώνεται με οξύ κοιλιακό άλγος, οσφυαλγία και αιμοδυναμική αστάθεια. Η διάγνωση επιβεβαιώνεται με αξονική τομογραφία με την χρήση σκιαγραφικού καθώς με αυτή την μέθοδο αναδεικνύεται η θέση και το μέγεθος του αιματώματος, το υπεύθυνο αγγείο και τυχόν επιπλοκές όπως συμπίεση παρακείμενων οργάνων. Η αντιμετώπιση περιλαμβάνει αρτηριακό εμβολισμό του υπεύθυνου αγγείου, χειρουργική αντιμετώπιση ή συντηρητική συνήθως θεραπεία με αντιμετώπιση της υπογκαιμίας. Η έγκαιρη διάγνωση είναι προαπαιτούμενη για την καλή έκβαση του ασθενή όποιος τρόπος θεραπείας και αν ακολουθηθεί.<sup>10</sup>

Συμπερασματικά, στους ασθενείς με COVID-19, θα πρέπει να υπάρχει υψηλός δείκτης υποψίας για αιμορραγικές επιπλοκές ιδίως σε ασθενείς που λόγω συννοσηροτήτων πρέπει να λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή. Η έγκαιρη διάγνωση μπορεί να οδηγήσει στην μείωση της θνητότητας εξαιτίας αυτών των επιπλοκών.

**Εικόνα 1: Οπισθοπεριτοναϊκο αιμάτωμα (αξονική τομογραφία-στεφανιαίο επίπεδο)**



**Εικόνα 2: Οπισθοπεριτοναϊκο αιμάτωμα (αξονική τομογραφία-εγκάρσιο επίπεδο)**



### Βιβλιογραφία

1. Chowdhury JF, Moores LK, Connors JM. Anticoagulation in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Oct 22;383(17):1675-1678. doi: 10.1056/NEJMcldc2028217. PMID: 33085867.
2. Botezatu C, Petruțescu M, Forminte M, Mastalier BS. Severe Bleeding Complications Resulting in Death Following Anticoagulant Treatment in COVID-19 Surgical Patients. *Chirurgia (Bucur).* 2020;115(6):798-806.
3. Reisi-Vanani V, Lorigooini Z, Dayani MA, Mardani M, Rahmani F. Massive intraperitoneal hemorrhage in patients with COVID-19: a case series. *J Thromb Thrombolysis.* 2021;52(1):338-344.
4. Ottewill C, Mulpeter R, Lee J, Shrestha G, O'Sullivan D, Subramaniam A, et al. Therapeutic anti-coagulation in COVID-19 and the potential enhanced risk of retroperitoneal hematoma. *QJM* 2021;1-3.
5. Patel I, Akoluk A, Douedi S, Upadhyaya V, Mazahir U, Costanzo E, et al. Life-threatening psoas hematoma due to retroperitoneal hemorrhage in a COVID-19 patient on enoxaparin treated with arterial embolization: a case report. *J Clin Med Res.* 2020;12:458-61.
6. Conci S, Ruzzenente A, Donadello K, Cybulski AJ, Pedrazzani C, Campagnaro T. Haemodynamic instability in a critically ill patient with COVID-19 pneumonia: searching over the chest - report of a clinical case and mini-review of the literature. *Case Rep Imag Surg.* 2020;3:1-3
7. Nakamura H, Ouchi G, Miyagi K, Higure Y, Otsuki M, Nishiyama N, et al. Case report: iliopsoas hematoma during the clinical course of severe COVID-19 in two male patients. *Am J Trop Med Hyg.* 2021;104:1018-21.
8. Mahboubi-Fooladi Z, Pourkarim Arabi K, Khazaei M, Nekooghadam S, Shadbakht B, Moharamzad Y, Sanei Taheri M. Parenteral Anticoagulation and Retroperitoneal Hemorrhage in COVID-19: Case Report of Five Patients. *SN Compr Clin Med.* 2021;3(10):2005-2010.
9. Javid A, Kazemi R, Dehghani M, Bahrami Samani H. Catastrophic retroperitoneal hemorrhage in COVID-19 patients under anticoagulant prophylaxis. *Urol Case Rep.* 2021;36:101568.
10. Yeoh WC, Lee KT, Zainul NH, Syed Alwi SB, Low LL. Spontaneous retroperitoneal hematoma: a rare bleeding occurrence in COVID-19. *Oxf Med Case Reports.* 2021;2021(9):omab081.

# Diet & Nutrition

---

## Association between intake of non-sugar sweeteners and health outcomes: systematic review and meta-analyses of randomised and non-randomised controlled trials and observational studies

Ingrid Toews<sup>1</sup>, Szimonetta Lohner<sup>2</sup>, Daniela Küllenberg de Gaudry<sup>1</sup>, Harriet Sommer<sup>1,3</sup>, Joerg J Meerpohl<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup> Institute for Evidence in Medicine (for Cochrane Germany Foundation), Medical Centre of the University of Freiburg, Faculty of Medicine, University of Freiburg, Breisacher Straße 153, 79110 Freiburg, Germany

<sup>2</sup> Cochrane Hungary, Clinical Centre of the University of Pécs, Medical School, University of Pécs, Pécs, Hungary

<sup>3</sup> Institute for Medical Biometry and Statistics, Medical Centre of the University of Freiburg, Faculty of Medicine, University of Freiburg, Freiburg, Germany

<sup>4</sup> Centre of Epidemiological and Statistical Research, Sorbonne Paris Cité, Inserm/Université Paris Descartes, Cochrane France, Paris, France

Correspondence to:

J J Meerpohl

Meerpohl@cochrane.de

(ORCID 0000-0002-1333-5403)

### SUMMARY

**Objective:** To assess the association between intake of non-sugar sweeteners (NSS) and important health outcomes in generally healthy or overweight/obese adults and children.

**Design:** Systematic review following standard Cochrane review methodology.

**Data sources:** Medline (Ovid), Embase, Cochrane CENTRAL, WHO International Clinical Trials Registry Platform, Clinicaltrials.gov, and reference lists of relevant publications.

**Eligibility criteria for selecting studies:** Studies including generally healthy adults or children with or without overweight or obesity were eligible. Included study designs allowed for a direct comparison of no intake or lower intake of NSS with higher NSS intake. NSSs had to be clearly named, the dose had to be within the acceptable daily intake, and the intervention duration had to be at least seven days.

**Main outcome measures:** Body weight or body mass index, glycaemic control, oral health, eating behaviour, preference for sweet taste, cancer, cardiovascular disease, kidney disease, mood, behaviour, neurocognition, and adverse effects.

**Results:** The search resulted in 13 941 unique records. Of 56 individual studies that provided data for this review, 35 were observational studies. In adults, evidence of very low and low certainty from a limited number of small studies indicated a small beneficial effect of NSSs on body mass index (mean difference -0.6, 95%

confidence interval  $-1.19$  to  $-0.01$ ; two studies,  $n=174$ ) and fasting blood glucose ( $-0.16$  mmol/L,  $-0.26$  to  $-0.06$ ; two,  $n=52$ ). Lower doses of NSSs were associated with lower weight gain ( $-0.09$  kg,  $-0.13$  to  $-0.05$ ; one,  $n=17\ 934$ ) compared with higher doses of NSSs (very low certainty of evidence). For all other outcomes, no differences were detected between the use and non-use of NSSs, or between different doses of NSSs. No evidence of any effect of NSSs was seen on overweight or obese adults or children actively trying to lose weight (very low to moderate certainty). In children, a smaller increase in body mass index z score was observed with NSS intake compared with sugar intake ( $-0.15$ ,  $-0.17$  to  $-0.12$ ; two,  $n=528$ , moderate certainty of evidence), but no significant differences were observed in body weight ( $-0.60$  kg,  $-1.33$  to  $0.14$ ; two,  $n=467$ , low certainty of evidence), or between different doses of NSSs (very low to moderate certainty).

**Conclusions:** Most health outcomes did not seem to have differences between the NSS exposed and unexposed groups. Of the few studies identified for each outcome, most had few participants, were of short duration, and their methodological and reporting quality was limited; therefore, confidence in the reported results is limited. Future studies should assess the effects of NSSs with an appropriate intervention duration. Detailed descriptions of interventions, comparators, and outcomes should be included in all reports.

**Systematic review registration:** Prospero CRD42017047668.

## Introduction

Growing concerns about health and quality of life have encouraged people to adapt healthy lifestyles and avoid the consumption of food rich in sugars, salt, or fat to prevent obesity and other non-communicable diseases. With increased consumer interest in reducing energy intake, food products containing non-sugar sweeteners (NSSs) rather than simple sugars (monosaccharides and disaccharides) have become increasingly popular.<sup>1</sup> Replacement of sugars with NSSs bears promise of health benefits primarily by reducing the contribution of sugars to daily calorie intake and thus reducing the risk of unhealthy weight gain.<sup>2-4</sup> However, evidence for health effects due to use of NSSs is conflicting. While some studies report an association between NSS use and reduced risk of type 2 diabetes, overweight, and obesity (thus suggesting a benefit for general health and the management of diabetes),<sup>5,6</sup> other studies suggest that NSS use could increase the risk of overweight, diabetes, and cancer.<sup>7</sup> Further investigations are needed to clarify the benefits and harms of NSS consumption. Therefore, the objective of our review was to investigate the health effects of NSSs in adults and children.

### Description of the exposure or intervention of interest

Most NSSs so far have been synthesised, but through research and development in food chemistry and processing, the number of natural NSS compounds is increasing.<sup>8</sup> NSSs differ from sugars not only in their taste properties, but also in how the body metabolises them<sup>9</sup> and how they in turn affect physiological processes.<sup>10</sup> NSSs are generally sweeter than sucrose, but contain far fewer or no calories. Each sweetener

is unique in its sweetness intensity, persistence of the sweet taste, coating of the teeth, and aftertaste effect.<sup>11</sup>

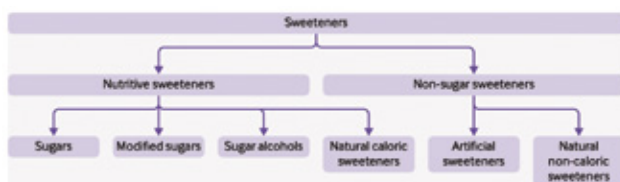
The definitions and terminology for NSSs vary. In some cases, the term “artificial sweeteners” is used as a synonym for NSSs, in other cases as a subcategory. In this systematic review, we use the term “NSSs” as a category including both artificial sweeteners and naturally occurring non-caloric sweeteners (fig 1). The term “NSSs” is also used by the CODEX Alimentarius (part of the Joint Food and Agriculture Organisation of the United Nations/World Health Organization Food Standards Programme), and this review was conducted in support of guidelines being developed by WHO. The range of NSSs approved in different countries varies. In the United States, for example, the Food and Drug Administration has approved six NSSs for consumption,<sup>12</sup> whereas the range of currently approved NSSs in the European Union is wider (eg, including cyclamate).<sup>13</sup> In general, current evidence supports the safety of several NSSs to be used in foods.<sup>14</sup> Recognised regulatory bodies have established acceptable daily intakes based on various safety studies. Other NSSs are currently declared as unsafe or have not yet been assessed.

Although many of the NSSs currently being used in foods have been declared safe for consumption at levels below the respective acceptable daily intakes, less is known regarding potential benefits and harms of NSSs within this range of intake, because evidence from studies and reviews is often limited and conflicting. WHO is developing guidance on the use of NSSs by adults and children based on the evidence generated by this systematic review. Following the guidance of the WHO Nutrition Guidance Expert Advisory Group Subgroup on Diet

and Health, this review seeks to comprehensively assess the association between commonly consumed NSSs and health by looking at the following research questions:

- In a general adult population, what are the effects of NSS consumption versus no consumption on relevant health outcomes?
- In a general adult population, what are the effects of higher versus lower NSS doses and more frequent versus less frequent NSS consumption on relevant health outcomes?
- In an overweight or obese adult population with explicit intentional weight loss, what are the effects of NSS consumption versus no consumption on relevant health outcomes?
- In a general child population, what are the effects of NSS consumption versus no consumption on relevant outcomes?
- In a general child population, what are the effects of higher versus lower NSS doses and more frequent versus less frequent NSSs consumption on relevant here outcomes?
- In a population of overweight and obese children with explicit intentional weight loss, what are the effects of NSS consumption versus no consumption on relevant outcomes?

**Fig 1 | Types of sweeteners of interest in context**



## Methods

In accordance with the WHO guideline development process,<sup>15</sup> we conducted a systematic review and meta-analyses according to the methodological recommendations of the Cochrane Collaboration.<sup>16</sup> Ethical approval was not required for this research.

### Inclusion criteria

The inclusion and exclusion criteria for this review were established prospectively and were based on their relevance for a WHO global guideline for NSS use by a generally healthy population. We included studies with a general, healthy population of adults ( $\geq 18$  years) or children ( $< 18$  years), including those with overweight or obesity. Studies that exclusively included overweight or obese adults or children who were specifically trying to lose weight (that is, weight loss studies) were also included and analysed separately.

We excluded studies including diseased populations, in vitro and animal studies. Studies with pregnant women were also excluded.

The interventions and exposures of interest included any type of NSSs, either as an individual intervention or in combination with other NSSs. Interventions or exposures described as “diet sodas,” “diet beverages,” or “diet soft drinks” were included when the sweeteners used in the products were NSSs and their type was sufficiently specified. We excluded studies that did not specify the type of sweetener. Studies that applied concomitant interventions were included as long as the interventions were similar and equally balanced between the intervention and comparator groups to establish fair comparisons. We included studies that reported to use NSSs within the acceptable daily intake as established by the Joint FAO (Food and Agriculture Organization of the United Nations)/ WHO Expert Committee on Food Additives, European Food Safety Authority, or the United States Food and Drug Administration (table 1), or did not report any information on dose. If the acceptable daily intake values differed between the regulatory bodies, we used the higher value as the threshold for inclusion in our review. Studies in which sweetener intake explicitly exceeded the acceptable daily intake were excluded. All studies had to have a minimum intervention duration of seven days.

We included studies that compared the intervention against the intake of any alternative intervention, for example, any other type of caloric or non-caloric sweetener, any type of sugar, no intervention, placebo, or plain water. The outcomes of interest included body weight, oral health, incidence of diabetes, eating behaviour. Secondary outcomes were preference for sweet taste, incidence of any type of cancer, incidence of cardiovascular disease, incidence of chronic kidney disease, incidence of asthma, incidence of allergies, mood, behaviour, and neurocognition.

We included all parallel grouped or crossover (quasi-)randomised controlled trials, and cluster randomised trials. In crossover randomised controlled trials, we considered both phases of the study because the effect of NSS intake is not expected to last long enough to bias the results from the second phase of crossover trials for the outcomes evaluated in this review. Furthermore, we included non-randomised controlled trials<sup>21</sup> as well as prospective and retrospective cohort studies, case-control studies, and cross sectional studies but analysed them separately. Studies with observational design were included because the possible long term effects of NSSs—for example, on the incidence of non-communicable diseases such as cancer—are generally difficult to assess in randomised controlled trials. We included unpublished and ongoing studies.

### Search methods for identification of studies

The search strategy for this review combined electronic search-

es and hand searching. For the electronic searches, no date or language restrictions were applied. A systematic literature search in the following databases was conducted last on 25 May 2017 (by SL): Medline, Medline in Process and Medline Daily Update, Embase, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). To identify ongoing or completed, but unpublished trials, the WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) search portal) as well as ClinicalTrials.gov were searched on 23 November 2017 (by IT). Search strategies are listed in the supplementary file 1. The reference lists of relevant systematic reviews were screened manually to identify further potentially relevant citations.

### Selection of studies

All titles and abstracts of records identified in the databases and other sources above were screened for eligibility by one researcher (DKdG, SL, or IT). Two review authors independently evaluated full texts of all potentially eligible studies for appropri-

ateness for inclusion without prior consideration of the results (DKdG, SL, IT). Any disagreements were resolved by discussion or feedback from a third author (JJM).

### Data extraction and management

Two review authors independently extracted data and cross checked the extracted information on study characteristics, and included participants, interventions, and reported outcomes using a piloted, standardised data extraction form in the online software Covidence (DKdG, SL, IT). Any differences related to the data extraction were resolved by rechecking the full text of the study or by discussion. If study data were only available from figures, data were extracted by use of the validated software Plot Digitizer (plotdigitizer.sourceforge.net).<sup>22</sup> When study data were ambiguous or data were not reported in a form that could be used for formal comparison, we contacted the corresponding and first author of the original publication via email.

**Table 1 | Amount of acceptable daily intake of non-sugar sweeteners (not exhaustive) as defined by regulatory bodies for the general population**

Non-sugar sweetener	Acceptable daily intake (mg intake per kg of body weight)		
	JECFAs <sup>17</sup>	European Food Safety Authority	US Food and Drug Administration
Acesulfame K	15	9 <sup>18</sup>	15
Advantame	5	5	32.8
Aspartame	40	40	50
Brazzein	—	Not approved	Not approved
Cyclamate	11	7	Not approved/Not approved
Neotame	0.3	0-2 <sup>19</sup>	0.30
Saccharin	15	5	15
Sucralose	5	15	5
Steviol glycosides	4	4 <sup>20</sup>	4
Thaumatococin	Not approved	Not specified	Not approved

JECFA=Joint Food and Agriculture Organization of the United Nations/WHO Expert Committee on Food Additives.

### Assessment of risk of bias

Two review authors independently assessed the risk of bias for each study. Any disagreements were resolved by discussion or a third author (JJM). For the risk of bias assessment of randomised controlled trials, we used the Cochrane risk of bias tool.<sup>23</sup> For non-randomised controlled trials, we used the ROBINS-I tool (risk of bias in non-randomised studies of interventions).<sup>24</sup> We planned to create funnel plots when data of 10 or more studies were available to assess the likelihood of dissemination bias. Since none of the meta-analyses included 10 studies or more, a thorough assessment of dissemination bias was not feasible. Data synthesis If not reported, we calculated the risk ratios and their respective 95% confidence intervals for randomised controlled trials, controlled clinical trials, and cohort studies, as well as odds ratios and their respective 95% confidence intervals for case-control studies. Mean differences

or standardised mean differences with 95% confidence intervals were calculated for continuous outcomes. We conducted meta-analyses if comparable outcome data from two or more studies were available. In these meta-analyses, we used the random effects model. When baseline and final values were given, we computed changes from baseline. We imputed any missing standard deviation values using an imputed correlation coefficient.<sup>25</sup> In this review, we used a correlation coefficient of zero. Statistical analyses were conducted by the statistical software R with the R package meta and metasens.<sup>26</sup>

### Sensitivity analyses

We tested the robustness of our results using sensitivity analyses. In forest plots, we reported results of analyses with the random effects model as our primary effect estimate. For all meta-analyses, we conducted sensitivity analyses using the

fixed effect model. In most sensitivity analyses with the fixed effect model, the effects were more precise (narrower 95% confidence intervals) and consequently statistically significant at times, compared with analyses using the random effects model. However, given the clinical heterogeneity of the included studies, these were judged to not be appropriate, and therefore the results are not reported in detail. We found only one study with low risk of bias; thus, an analysis of studies with a low risk of bias only was not feasible. Study populations were divided into participants aged 18 years and older and those aged younger than 18 years in sensitivity analyses so that the effect of NSSs on children only and adults only could be analysed.

### Assessment of the certainty of the evidence

We used the GRADE approach (grading of recommendations assessment, development, and evaluation) to assess the certainty of the evidence for the most relevant, available measures of all critical and important outcomes.<sup>27</sup> According to the GRADE approach, we classified the certainty of evidence in four categories: high, moderate, low, and very low certainty of evidence. The GRADE certainty assessment per outcome was documented in GRADE evidence profiles, together with the pooled effects for the interventions. We used GRADEpro GDT online software<sup>28</sup> to compile the evidence profiles. Assessments of the certainty of evidence for all outcomes were reviewed with the WHO Nutrition Guidance Expert Advisory Group Subgroup on Diet and Health as part of the WHO guideline development process. For the outcomes with available evidence from randomised controlled trials, additional evidence from non-randomised studies and observational studies can be found in the supplementary materials (supplementary file 1, table 1). If case-control studies and cross sectional studies provided the best available body of evidence, we presented this evidence in the main text. Presentation of the results in this systematic review is primarily structured according to age group (adults or children) and outcome. Within the each outcome, we presented the results for each PICO question separately (that is, population, intervention, comparator, and outcome), describing results of randomised controlled trials first, followed by those of non-randomised and observational studies.

### Patient and public involvement

No patients were involved in setting the research question or the outcome measures, nor were they involved in developing plans for design or implementation of this systematic review. No patients were asked to advise on interpretation or writing up of results. The results of this review will be disseminated to appropriate audiences. It was not evaluated whether the studies included in the review had any patient involvement.

## Results

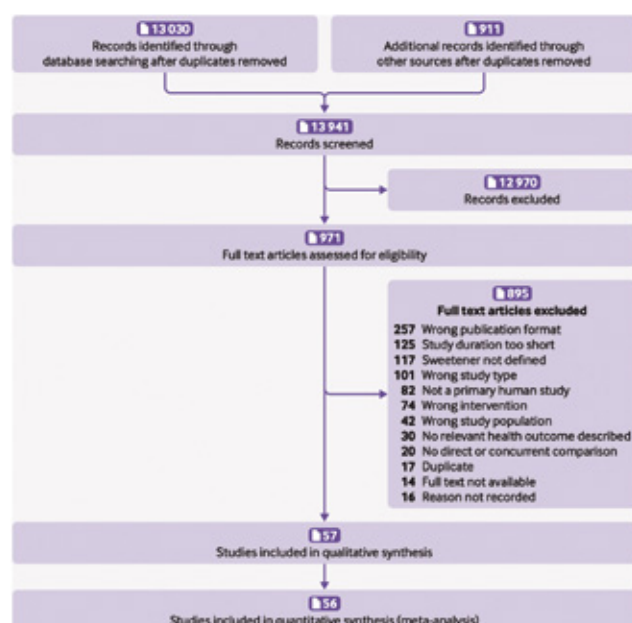
Details of the study selection are presented in figure 2. Key characteristics of all included studies are available in supplementary file 3.

Detailed results of the assessment of risk of bias in included randomised controlled trials (n=21) are summarised in supplementary file 1. Unclear reporting about random sequence generation and allocation concealment were the main reasons for unclear risk of bias in randomised controlled trials, while lack of blinding of participants and personnel was the main reason for high risk of bias. Other potential sources of bias were rarely suspected. The overall risk of bias assessment of controlled clinical trials and observational studies (n=35) was serious mainly due to suspected bias caused by confounding, and bias caused by classification of the intervention. The risk of bias assessment for individual non-randomised studies can be found in supplementary file 2.

### NSS intake and health outcomes in adults

We included 17 randomised controlled trials,<sup>18 29 30-44</sup> six controlled clinical trials,<sup>45-49</sup> five prospective or retrospective cohort studies,<sup>50-54</sup> 15 case-control studies,<sup>55-69</sup> and five cross sectional studies<sup>70-74</sup> in our assessment of the association between health outcomes and NSS intake in adults. We identified seven ongoing studies in adults<sup>75-81</sup> and one study awaiting classification.<sup>82</sup>

**Fig 2 | PRISMA (preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses) flowchart of included studies<sup>28</sup>**



### Body weight

In randomised controlled trials, we saw no significant differ-

ences in change in body weight between adults receiving NSSs compared with those receiving different sugars or placebo (mean difference 1.29 kg, 95% confidence interval -2.80 to 0.21; five studies, n=229, very low certainty of evidence; fig 3). Only one study used placebo as a comparator<sup>38</sup> while the other studies used caloric sweeteners as a comparator.<sup>34 37 39 40</sup> There seemed to be no consistent difference in effect between studies using aspartame,<sup>34 37 40</sup> stevia,<sup>38</sup> or a combination of sweeteners<sup>39</sup> as the intervention.

Subgroup analysis by body weight status suggested that NSS use by overweight or obese individuals (that is, those not trying to lose weight, mean body weight 86.87 kg) resulted in reduced body weight of 1.99 kg (95% confidence interval -2.84 to -1.14; three studies, n=146, duration of studies, four weeks to six months) but no change in individuals of normal weight (0.03 kg, -0.03 to 0.09; two, n=110; fig 3). As assessed in randomised controlled trials, change in body mass index was 0.6 units lower in adults receiving NSSs than in those receiving sucrose (95% confidence interval -1.19 to -0.01; two studies, n=174, low certainty of evidence). Otherwise, randomised controlled trials, non-randomised controlled trials, and observational studies comparing NSS use with no use and with insufficient data for a meta-analysis indicated no consistent difference between the intervention and control group in relation to difference in body weight and other measures of overweight and obesity (supplementary material file 1, table 1).

In one cohort study,<sup>50</sup> researchers assessed different levels of NSS intake and reported that weight gain was 0.09 kg lower in women consuming up to 5.8 g saccharin per day compared with women consuming more than 5.8 g saccharin per day (95% confidence interval -0.13 to -0.05; one study, outcome assessed in n=17 934, very low certainty of evidence). Two randomised controlled trials<sup>31 32</sup> investigated the effect of NSS intake in overweight populations trying to lose weight, although they did not provide enough data to conduct meta-analysis (standard error or standard deviation not reported). One study<sup>31</sup> showed no difference in body weight between the study groups (mean difference 0.10 kg, 95% confidence interval -0.31 to 0.11; n=163, low certainty of evidence). The other study<sup>32</sup> showed no significant differences between the study groups with regard to reduction in body weight, body mass index, or body fat.

### **Diabetes or glycaemic control**

In two randomised controlled trials, levels of fasting blood glucose were 0.16 mmol/L lower in the groups receiving aspartame or a combination of NSSs than in groups receiving sugar (95% confidence interval -0.26 to -0.06; two studies, n=52, very low certainty of evidence).<sup>37 39</sup> However, no differences were observed in plasma insulin levels (mean difference -1.60 pmol/L,

95% confidence interval -8.39 to 5.19; two, n=52) or in insulin resistance and  $\beta$  cell function as measured by the homeostatic model assessment of insulin resistance (HOMA-IR; -0.14, -0.38 to 0.10; two, n=66, very low certainty of evidence).<sup>37 39</sup> Additional markers for diabetes were reported by single studies only (supplementary material file 1, table 2).

### **Eating behaviour**

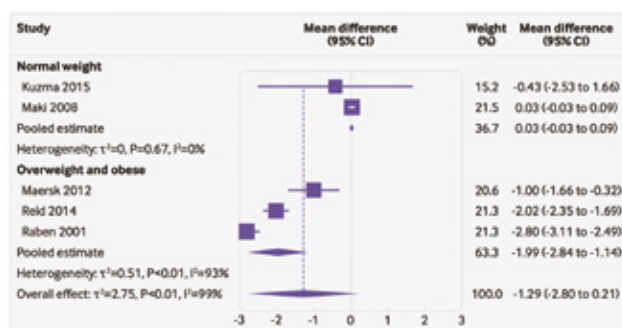
Energy intake and appetite—Pooled data from four randomised controlled trials<sup>18 39 41</sup> (n=318 at baseline) showed that mean daily energy intake was 1064.73 kJ lower in people receiving NSSs than in those receiving sugar (95% confidence interval -1867.03 to -262.44; four studies, n=278, very low certainty of evidence; fig 4). Subgroup analysis by study duration and type of sweetener used as the intervention indicated that this result was largely being driven by one study that lasted for 10 weeks and used a combination of aspartame, cyclamate, acesulfame K, and saccharin (mean difference -2597.00, 95% confidence interval -3125.35 to -2068.65; n=42). Studies of short duration (lasting four weeks) using aspartame as the intervention did not show a significant reduction (-598.94, 95% confidence interval -1445.24 to 247.36; three studies, n=276). In one randomised controlled trial,<sup>38</sup> researchers reported narratively (that is, without numerical data) that there were no significant differences in energy intake between the stevia and placebo groups. Data from two non-randomised controlled trials<sup>45 46</sup> (n=22) suggested no difference between the intervention and control groups for energy intake.

One randomised controlled trial<sup>29</sup> investigated the effect of NSSs on energy intake in overweight populations trying to lose weight. In this study, mean daily energy intake was reported to be 548 kJ lower in the group receiving NSSs than in the group avoiding NSSs (95% confidence interval -692.73 to -403.27; n=128). In addition, no significant differences were observed for self control with respect to eating (mean difference -0.20, 95% confidence interval -1.03 to 0.63; n=186, low certainty of evidence) or feelings of hunger (-0.20, -1.03 to 0.63; n=186, low certainty of evidence). In another randomised controlled trial,<sup>30</sup> researchers reported narratively that self reported appetite remained the same in groups receiving NSSs as well as those receiving no intervention over the study period of 12 weeks

Sugar intake and sweet preference—The pooled effect from three randomised controlled trials<sup>18 39 40</sup> showed that daily sugar intake was 89.71 g lower in adults receiving NSSs than in those receiving sugar (95% confidence interval -127.63 to -51.80; three studies, n=135, very low certainty of evidence; fig 5). All three studies included overweight or obese participants. Both studies by Reid<sup>18 40</sup> measured sugar intake by including the sucrose from the control intervention in their outcome measure.

Data from two non-randomised controlled trials<sup>46, 49</sup> and one cross sectional study<sup>72</sup> showed no differences in sugar intake between the intervention and control groups. Two randomised controlled trials<sup>31, 32</sup> investigated the effect of NSSs on preference for sweet taste or sugar intake in overweight populations trying to lose weight. The preference for sweet taste, as assessed by desire for sweets (measured on a 0-10 scale with higher values indicating increased desire), was slightly lower in the group receiving NSSs than in the group not receiving NSSs (mean difference  $-0.2$ , 95% confidence interval  $-0.34$  to  $-0.06$ ; one study,  $n=186$ , moderate certainty of evidence). Sugar intake was similar between the groups after three years of follow-up ( $-0.00$  g,  $-0.18$  to  $0.18$ ; one,  $n=186$ ).<sup>31</sup>

**Fig 3 | Effect of non-sugar sweetener intake on weight change (kg) in adults**



### Cancer

The risk for bladder or lower urinary tract cancer as assessed in meta-analysis of case control studies seemed to be similar in those exposed to sweeteners and those unexposed to sweeteners (odds ratio 1.03, 95% confidence interval 0.84 to 1.25; eight studies,  $n=4509$ , very low certainty of evidence; fig 6). The odds ratios for other types of cancer as reported in various observational studies suggested no difference in risk for different cancers except for ovarian cancer (0.61, 0.38 to 0.98; one case-control study,  $n=459$ ) and pancreatic cancer (0.19, 0.08 to 0.46, one case-control study,  $n=978$ ). The certainty of evidence for the risk of different types of cancers was very low.

We saw no association between consumption of higher doses of aspartame and incidence of the main subtypes of lymphoid cancers, non-Hodgkin lymphoma subtypes ( $P=0.69$ ), or non-lymphoid leukaemia, in two prospective cohort studies with up to 10 years of follow-up ( $n=473\ 984$ ). Similarly, no association was seen between consumption of higher NSS doses and lower urinary tract cancer ( $n=149$ , very low certainty of evidence) in one case-control study.<sup>66</sup>

### Blood pressure

Data from three randomised controlled trials showed that sys-

tolic and diastolic blood pressure were lower in people receiving NSSs than in those receiving sugar or placebo (systolic, mean difference  $-4.90$  mm Hg, 95% confidence interval  $-9.78$  to  $-0.03$ ; diastolic,  $-3.27$  mm Hg,  $-7.21$  to  $0.67$ ; three studies,  $n=202$  at baseline, very low certainty of evidence).<sup>37-39</sup> The effect seemed stronger in studies using caloric sweeteners as comparators<sup>37, 39</sup> than in those that used a non-caloric comparator.<sup>38</sup> In another randomised controlled trial, researchers reported narratively that there was no change in blood pressure in the study groups.<sup>29</sup>

No significant differences in systolic and diastolic blood pressure were reported in one randomised controlled trial assessing the effect of aspartame in overweight populations trying to lose weight.<sup>32</sup> After 12 weeks, the group differences in diastolic blood pressure were 6 mm Hg less in men and 1 mm Hg more in women when the aspartame group was compared with controls (not enough data for formal statistical comparison, very low certainty of evidence).

### Other outcomes

In studies comparing NSS intake with no intake, we found an increased risk of depression in one cohort study (odds ratio 1.14, 95% confidence interval 1.02 to 1.27;  $n=263\ 923$ ).<sup>51</sup> We also found no effects on the incidence of kidney disease (very low certainty of evidence),<sup>44</sup> mood (moderate certainty of evidence),<sup>18, 29, 40, 42</sup> behaviour (very low certainty of evidence),<sup>83</sup> neurocognition (low certainty of evidence),<sup>42</sup> or risk of adverse events (eg, skin reactions, loss of appetite, and headaches; risk ratio 0.65, 95% confidence interval 0.16 to 2.59; three studies,  $n=167$ , low certainty of evidence).<sup>29, 42, 44</sup> We identified no studies investigating the incidence of asthma or the incidence of allergies. In studies comparing different doses of NSS intake, evidence from one crossover randomised controlled trial<sup>36</sup> indicated a significant increase in depression in people consuming the higher aspartame dose compared with those consuming the lower dose (low certainty of evidence). The study reported significantly better results in participants receiving lower doses of aspartame with respect to neurocognition (low certainty of evidence), but no difference in adverse events for higher intake versus lower intake of aspartame (low certainty of evidence).<sup>36</sup> Similarly, in two randomised controlled trials,<sup>31, 32</sup> no significant differences in the risk for adverse events were observed between individuals receiving NSSs and those not receiving NSSs in overweight populations trying to lose weight (risk ratio 1.38, 95% confidence interval 0.58 to 3.28;  $n=204$ , low certainty of evidence). Detailed results on all outcomes are reported in supplementary file 1.

### NSS intake and health outcomes in children

Overall, we identified four randomised controlled trials,<sup>84-87</sup> two

non-randomised controlled trials,<sup>83, 88</sup> one case-control study,<sup>89</sup> and one cross sectional study<sup>70</sup> that contributed data to our review regarding the association between NSS intake and health outcomes in children. We identified one ongoing study in children.<sup>90</sup>

### Body weight

Two randomised controlled trials<sup>85, 91</sup> found a similar weight gain in children receiving sucralose and acesulfame K<sup>91</sup> or aspartame<sup>85</sup> and children receiving sucrose (mean difference -0.60 kg, 95% confidence interval -1.33 to 0.14; two studies, n=467, low certainty of evidence; fig 7). After exclusion of the oldest age group (13-21 years) from one study<sup>85</sup> in a sensitivity analysis, we saw no difference in effect (-0.50 kg, -1.43 to 0.42; two, n=722). Two randomised controlled trials<sup>87, 92</sup> reported a significantly smaller increase in body mass index z score in children receiving sucralose and acesulfame K91 or sucralose alone,<sup>87</sup> compared with children receiving sucrose (-0.15, -0.17 to -0.12; n=528, moderate certainty of evidence).

One randomised controlled trial<sup>92</sup> (n=641) reported no group differences in body fat measured by electrical impedance (mean difference -0.83% body fat, 95% confidence interval -2.12% to 0.46%), waist circumference (-0.50 cm, -1.73 to 0.73), skinfold thickness (-1.5 mm, -4.71 to 1.71), and waist-to-height ratio (-0.50%, -1.73 to 0.73). In one randomised controlled trial including overweight or obese children involved in a weight loss programme,<sup>86</sup> researchers reported a lower weight gain in children receiving aspartame than in children receiving placebo (-0.75 kg, -1.08 to -0.43; one study, n=57, low certainty of evidence).

### Dental health

In one non-randomised controlled trial,<sup>88</sup> mouth rinses with chlorhexidine were more effective than stevioside in decreasing plaque volume. Plaque volume was similar in the groups using water or stevioside (low certainty of evidence).

### Eating behaviour

Satiety, appetite, and energy intake—In one randomised controlled trial (n=141), children receiving NSSs versus those receiving sucrose had similar self reported satiety one minute after intake (odds ratio 0.77, 95% confidence interval 0.46 to 1.29) and 15 minutes after intake (1.44, 0.86 to 2.40).<sup>84</sup> Self reported appetite increase (risk ratio 0.84, 95% confidence interval 0.22 to 3.29) or appetite decrease (1.08, 0.44 to 2.63) were similar between the study groups in another randomised controlled trial (n=126).<sup>85</sup> According to evidence from a third randomised controlled trial, energy intake was lower in the sucralose group than in the sucrose group (mean difference 197.60 kJ, 95%

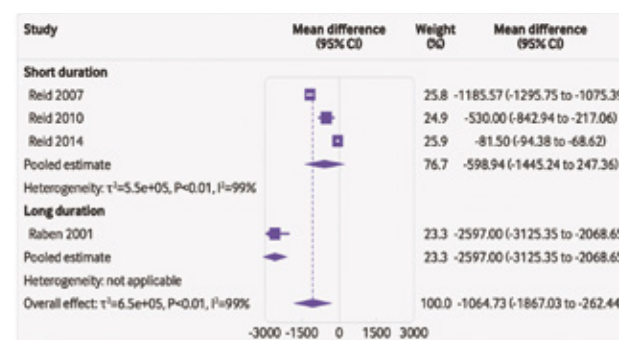
confidence interval -327.18 to 722.38; n=190, low certainty of evidence).<sup>87</sup> In one non-randomised controlled trial, mean daily energy intake was reported to be similar between the groups receiving aspartame or saccharin and significantly increased in the group that received sucrose.<sup>83</sup> Energy intake was 6711, 6640, or 7728 kJ daily with aspartame, saccharin, or sucrose in the preschool group, respectively, and 8100, 8284, and 9293 kJ for school age children, respectively. In one randomised controlled trial with overweight children involved in active weight loss, researchers assessed change in appetite as self reported adverse events, which were reported to be no different between the study groups (incidence rate ratio 0.94, 95% confidence interval 0.35 to 2.49; one study, n=55, very low certainty of evidence).<sup>86</sup>

Preference for sweet taste—One crossover non-randomised controlled trial<sup>83</sup> (n=47) reported significantly lower sugar intake in children receiving aspartame or saccharin than in children receiving sucrose (not enough data for formal statistical comparison, very low certainty of evidence). The effect seemed to be strongly related to the sugar content of the experimental diets.

### Diabetes

In one crossover non-randomised controlled trial,<sup>83</sup> researchers found a significantly higher increase in blood glucose in children of preschool age receiving aspartame compared with sucrose (mean difference 0.24 mmol/L, 95% confidence interval 0.09 to 0.39; n=25), a significantly higher increase in blood glucose in children of school age receiving saccharin compared with sucrose (0.65 mmol/L, 0.44 to 0.86; n=23), and a significantly lower increase in blood glucose in children of preschool age receiving aspartame compared with saccharin (-0.75 mmol/L, -0.95 to -0.64; n=23, very low certainty of evidence). In overweight children involved in active weight loss, blood glucose decreased less strongly in those receiving NSSs compared with those not receiving NSSs (0.3 mmol/L, 0.2 to 0.4; n=49, very low certainty of evidence).<sup>86</sup>

**Fig 4 | Effect of non-sugar sweetener intake on daily energy intake (kJ) by study duration (4 or 10 weeks)**



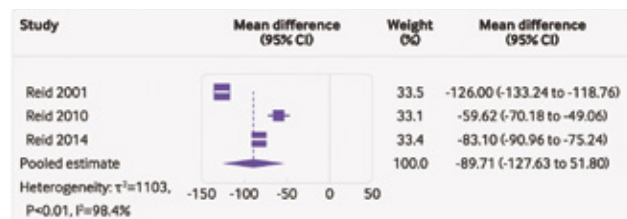
## Cancer

In one case-control study<sup>89</sup> (n=150), researchers reported no difference in risk for primary brain tumours when looking at aspartame intake from all sources (risk ratio 1.1, 95% confidence interval 0.5 to 2.6) or aspartame intake from diet drinks only (0.9, 0.3 to 2.4; very low certainty of evidence). Furthermore, no difference in risk of primary brain tumours was seen with different durations or frequencies of aspartame intake (very low certainty of evidence; see supplementary material file 1, table 4).

## Cardiovascular disease

In one randomised controlled trial,<sup>85</sup> total cholesterol concentration decreased strongly in sucrose groups but increased in the aspartame group (mean difference 0.44 mmol/L, 95% confidence interval 0.33 to 0.56; n=45). The change in triglyceride concentration (4.00, -0.50 to 8.50; n=45, unit of measurement not reported) and blood pressure (no numerical data reported, very low certainty of evidence) were similar between the study groups. Another randomised controlled trial<sup>86</sup> reported that in overweight children involved in active weight loss, systolic and diastolic blood pressure were similar in those receiving NSSs or placebo (systolic, mean difference 1.00 mm Hg, 95% confidence interval -0.95 to 2.95; diastolic, 1.00 mm Hg, -0.53 to 2.53; n=55, very low certainty of evidence).

**Fig 5 | Effect of non-sugar sweetener intake on daily sugar intake (g) in adults**



## Kidney disease

In randomised controlled trials, no differences were observed in concentrations of creatinine (an intermediate marker for kidney disease) between NSS intake and no intake in overweight children involved in weight loss studies (mean difference 0.002 mmol/L, 95% confidence interval -0.001 to 0.005; one, n=49, very low certainty of evidence).<sup>86</sup> Similarly, no corresponding difference was seen in children of healthy weight (0.003, -0.012 to 0.018; one, n=126 at baseline, very low certainty of evidence).<sup>85,86</sup> However, after exclusion of the oldest age group (13-21 years) in a sensitivity analysis, creatinine decreased more strongly in the sucrose group (0.011, 0.004 to 0.018; n=80).

## Other outcomes

In one non-randomised controlled trial, we found no difference

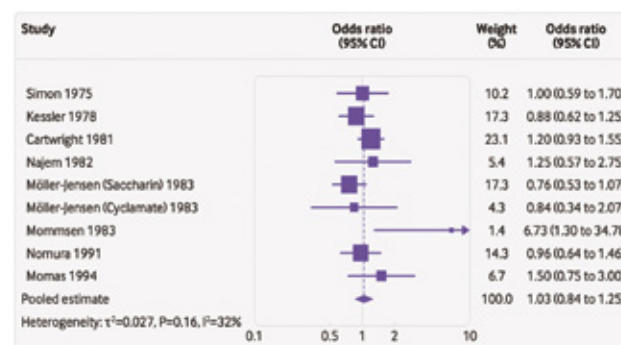
in effect between children receiving NSSs and those not receiving NSSs on self-rated mood states (very low certainty of evidence),<sup>83</sup> behaviour (very low certainty of evidence),<sup>83</sup> and cognitive performance (low certainty of evidence).<sup>83</sup> One randomised controlled trial<sup>87</sup> described significantly worse neurocognitive performance in tests of cognitive abilities in children receiving NSSs than in children receiving sugar (n=386). Another randomised controlled trial reported no difference in the occurrence of adverse events between children receiving NSSs and children not receiving NSSs (risk ratio 1.28, 95% confidence interval 0.86 to 1.91; n=126, low certainty of evidence).<sup>85</sup> However, in one randomised controlled trial, a higher risk of adverse effects in overweight children involved in active weight loss not receiving NSSs versus those receiving NSSs was observed (incidence rate ratio 1.37, 95% confidence interval 1.05 to 1.79; n=55, low certainty of evidence).<sup>86</sup> Overall, 103 adverse effects were noted in the intervention group and 113 in the control group. We identified no studies investigating the effect of NSS intake on incidence of asthma or allergies.

## Discussion

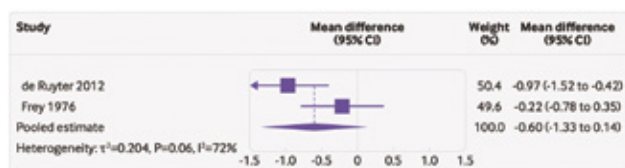
### Principal findings

This comprehensive systematic review covers a broad range of benefits and harms of NSSs in a generally healthy population of adults and children, following rigorous systematic review methods. Overall, we included 56 studies of adults and children, which assessed the associations and effects of NSSs on different health outcomes. For most outcomes, there seemed to be no statistically or clinically relevant difference between NSS intake versus no intake, or between different doses of NSSs. No evidence was seen for health benefits from NSSs and potential harms could not be excluded. The certainty of the included evidence ranged from very low to moderate, and our confidence in the reported effect estimates is accordingly limited.

**Fig 6 | Effect of non-sugar sweetener intake on risk (odds ratio) of bladder cancer. Odds ratio of less than 1=increased risk of cancer with non-sugar sweeteners**



**Fig 7 | Effect of non-sugar sweetener intake on risk (odds ratio) of bladder cancer. Odds ratio of less than 1=increased risk of cancer with non-sugar sweeteners**



### Strengths and weaknesses in relation to other studies

In a preparatory mapping review,<sup>93</sup> we identified 372 primary and secondary studies that investigated the effects of NSS intake on different health outcomes. However, the methodological and reporting quality of many publications was limited. Most studies did not contain enough information on the study design or lacked other reporting detail—that is, the sweetener used was not transparently reported, such that many the studies identified in the mapping review were not eligible for this systematic review. Studies included in this systematic review were rarely comparable with regard to their aim, design, and methods so that meaningful comparisons between them was challenging.

Although most studies reported sufficient detail for the population included, few reported sufficient information on the intervention, comparator, and outcomes. For example, comparisons of effects of different doses of sweeteners in children were not possible because most studies did not report the respective information on dose. Additionally, reported doses and outcomes measures were reported so differently that we could not assess the effect of dose on any outcome (eg, two studies<sup>83, 85</sup> reported dose of aspartame and assessed eating behaviour, but the outcome was measured as energy intake or as a decrease in appetite). Furthermore, outcomes of relevance for this review were often only measured indirectly with intermediate markers. Lastly, most included studies had small sample sizes and their study duration was often too short to infer any meaningful results in the longer term.

Several other systematic and narrative reviews have examined the effects of NSSs on various health outcomes.<sup>34, 56, 94-97</sup> The methodological and clinical inclusion and exclusion criteria used in these systematic reviews differed substantially from our criteria in the present study, resulting in a different pool of included studies. The data synthesis methods also differed from the ones used in the present review. Still, the reviews found similar results to our results: Brown and colleagues<sup>4</sup> found no strong clinical evidence for an effect of artificial sweeteners on metabolic effect in youths, whereas Cheungpasitporn and colleagues<sup>3</sup> found no effect of artificially sweetened soda on

chronic kidney disease. Greenwood and colleagues<sup>5</sup> reported no consistent association between artificially sweetened soft drinks and diabetes risk. Onakpoya and Heneghan<sup>95</sup> reported a non-significant reduction in systolic blood pressure and significant reductions in diastolic blood pressure and fasting blood glucose with steviol glycoside compared with placebo, but indicated that the evidence was not robust due to heterogeneity.

Wiebe and colleagues<sup>6</sup> reported a decrease in body mass index in people consuming foods and drinks containing non-caloric sweeteners compared with an increased body mass index in those consuming foods and drinks containing sucrose. The researchers further highlighted the lack of high quality research regarding non-caloric sweeteners. A systematic review by Azad and colleagues<sup>97</sup> found no statistically significant effect of non-nutritive sweeteners on body mass index, body weight, fat mass, waist circumference, and HOMA-IR. Overall, published systematic reviews rarely drew firm conclusions. Main methodological concerns were limitations in the literature search and the data analyses. By contrast to our review, most meta-analyses were not planned and conducted, and the authors summarised the individual study results narratively instead.

A few large prospective cohort studies<sup>98-102</sup> with long term follow-up investigated the association between NSS intake and different health outcomes. However, the NSSs being investigated were not sufficiently specified to match the inclusion criteria of this review. Still, their results indicate an increased risk of higher body mass index and type 2 diabetes with higher NSS consumption, or lower risk of cardiovascular disease with intake of artificially sweetened sodas compared with sugar sweetened sodas. These results partly conflict with the ones from the findings of this systematic review. Included studies investigated long term health outcomes for a relatively short duration—for example, cardiovascular health<sup>29, 33, 37-39, 44, 47, 48, 71, 72, 85, 86</sup> outcomes or diabetes<sup>3, 5, 37, 39, 44, 72, 83, 86</sup> investigated for six months or less. Long term studies with sufficient statistical power are key to investigating long term health outcomes such as incidence of diabetes or cardiovascular health. Hence, results of large, long term cohort studies should be verified by studies that specify the type of sweetener used.

The findings of our review might be biased by the fact that only one reviewer assessed inclusion of studies in the initial title and abstract screening phase. Hence, relevant references could have inadvertently not been included in this review. However, this possibility is unlikely because only clearly irrelevant references were excluded at this stage. Furthermore, we did not seek clarification with the study authors about whether our assessment of risk of bias in the individual studies was correct. In the statistical analyses, missing standard deviations for change in outcomes were imputed, and in some cases, approximation was used for

the analyses.<sup>103</sup> Therefore, the reliability of analyses of changes in outcomes might have been weakened by the unavailability of data and the use of imputed values and approximation.

Implications for clinicians and policy makers, unanswered questions, and future research

This review was prepared to inform a WHO guideline on NSS use. The guideline will provide information on implications for actions by health experts and policy makers. So far, several studies on the effects of NSSs on different health outcomes have been conducted. However, their methodological or reporting quality is mostly limited and often not sufficiently detailed to include their results in meta-analyses. Moreover, included studies differed substantially in their design (that is, choice of population, intervention, comparator, and outcome measures). Given these relevant differences between studies, a reliable review of the effects by type of sweetener or of the caloric effects versus non-caloric effects is challenging. Type of intervention and comparator might affect health outcomes differently and should be considered in future research.

We also recommend that future studies assess the effects of NSS use on health outcomes with an appropriate study duration. Study planning should consider the duration necessary for plausible, relevant effects to occur in the different outcomes of interest. Longer term studies are needed to assess effects on overweight and obesity, risk for diabetes, cardiovascular disease, and kidney disease. Type and dose of sweetener use should be reported precisely and transparently in all studies. Precise reporting of sweetener content (that is, type and amount of sweeteners) in ready-to-consume foods and beverages is highly desirable and could be helped by more detailed information on ingredients as provided by manufacturers. Consistent use of core outcome measures and consensus on timing and mode of assessment would further help researchers pool data across studies. In addition to studying the effects on NSS use in a general healthy population of adults and children, research should focus on diseased populations and other subgroups, including pregnant women and their offspring and people who use NSSs in amounts higher than average (such as those with diabetes).<sup>104</sup>

Most of the studies identified for this review used single sweeteners and the use patterns of sweeteners in the studies might differ from that in real life practice.<sup>105</sup> Therefore, the certainty in the evidence presented in this review might further be affected by indirectness. For example, NSSs can be consumed in different ways, including as a table top sweetener (that is, added to tea or coffee as a replacement for sugar) where the dose is freely determined by users themselves and might be higher than in that recorded the studies. Moreover, by contrast to many of our included studies that used a single NSS only, many food items have different types of NSSs that are combined to cover

different bitter or metallic aftertastes of individual sweeteners and provide an adequate sweetness. Future research might consider exploring the effects of different combinations of sweeteners in doses similar to real life use patterns and compare the effects of higher versus lower NSS doses. Development and research on NSSs is ongoing, and new alternatives to sugar are presented on a regular basis. Therefore, we also need data on the safety and benefits and harms of other sweeteners not assessed in this review for a comprehensive overview of the health effects of NSSs.

Results of observational studies on the health effects of NSSs should be interpreted with caution, and attention should focus on plausible residual confounding as well as reverse causality (such as a higher consumption of NSSs by overweight or obese populations aiming at weight management).<sup>106</sup> Appropriate long term studies that consider baseline consumption of sugar and NSSs<sup>105</sup> and have an appropriate comparator<sup>106</sup> should investigate whether NSSs are a safe and effective alternative to sugar, and results should be interpreted in light of these study design characteristics.<sup>105 106</sup>

## References

- 1 Sakurai M, Nakamura K, Miura K, et al. Sugar-sweetened beverage and diet soda consumption and the 7-year risk for type 2 diabetes mellitus in middle-aged Japanese men. *Eur J Nutr* 2014;53:251-8. doi:10.1007/s00394-013-0523-9
- 2 Miller PE, Perez V. Low-calorie sweeteners and body weight and composition: a meta-analysis of randomized controlled trials and prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr* 2014;100:765-77. doi:10.3945/ajcn.113.082826
- 3 Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, O'Corragain OA, Edmonds PJ, Kittanamongkolchai W, Erickson SB. Associations of sugar-sweetened and artificially sweetened soda with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Nephrology (Carlton)* 2014;19:791-7. doi:10.1111/nep.12343
- 4 Brown RJ, de Banate MA, Rother KI. Artificial sweeteners: a systematic review of metabolic effects in youth. *Int J Pediatr Obes* 2010;5:305-12. doi:10.3109/17477160903497027
- 5 Greenwood DC, Threapleton DE, Evans CE, et al. Association between sugar-sweetened and artificially sweetened soft drinks and type 2 diabetes: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Br J Nutr* 2014;112:725-34. doi:10.1017/S0007114514001329
- 6 Wiebe N, Padwal R, Field C, Marks S, Jacobs R, Tonelli M. A systematic review on the effect of sweeteners on gly-

- cemic response and clinically relevant outcomes. *BMC Med* 2011;9:123. doi:10.1186/1741-7015-9-123
- 7 Olivier B, Serge AH, Catherine A, et al. Review of the nutritional benefits and risks related to intense sweeteners [correction in: *Arch Public Health* 2015;73:49]. *Arch Public Health* 2015;73:41.
  - 8 Wong DWS. Mechanism and theory in food chemistry. 2nd ed. *Sweeteners*. Springer, 2018: 309-25.
  - 9 Sardarodiyani M, Hakimzadeh V. Artificial sweeteners. *Int J Pharm Tech Res* 2016;9:357-63.
  - 10 Ferrazzano GF, Cantile T, Alcidi B, et al. Is Stevia rebaudiana Bertoni a Non Cariogenic Sweetener? A Review. *Molecules* 2015;21:E38. doi:10.3390/molecules21010038
  - 11 Mortensen A. Sweeteners permitted in the European Union: safety aspects. *Food Nutr Res* 2006;50:104-16. doi:10.1080/17482970600982719.
  - 12 US Food and Drug Administration. Additional information about high-intensity sweeteners permitted for use in food in the United States: US Food and Drug Administration; 2017. <https://www.fda.gov/food/ingredientspackaginglabeling/foodadditivesingredients/ucm397725.htm>.
  - 13 Authority EFS. Sweeteners Brussels, Belgium. 2017. <http://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/sweeteners>.
  - 14 EFSA Panel on Dietetic Products NaA. Scientific opinion on the substantiation of health claims related to intense sweeteners and contribution to the maintenance or achievement of a normal body weight (ID 1136, 1444, 4299), reduction of post-prandial glycaemic responses (ID 4298), maintenance of normal blood glucose concentrations (ID 1221, 4298), and maintenance of tooth mineralisation by decreasing tooth demineralisation (ID 1134, 1167, 1283) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. Parma, Italy, 2011. <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.2903/j.efsa.2011.2229>
  - 15 World Health Organization. WHO handbook for guideline development. 2nd ed. World Health Organization, 2014.
  - 16 Higgins JPT, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Version 5.1.0. John Wiley & Sons, 2011.
  - 17 World Health Organization. Evaluations of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). 2017. <http://apps.who.int/food-additives-contaminants-jecfa-database/search.aspx>.
  - 18 Reid M, Hammersley R, Duffy M. Effects of sucrose drinks on macronutrient intake, body weight, and mood state in overweight women over 4 weeks. *Appetite* 2010;55:130-6. doi:10.1016/j.appet.2010.05.001
  - 19 Ebbeling CB, Feldman HA, Chomitz VR, et al. A randomized trial of sugar-sweetened beverages and adolescent body weight. *N Engl J Med* 2012;367:1407-16. doi:10.1056/NEJMoa1203388
  - 20 European Food Safety Authority. Revised exposure assessment for steviol glycosides for the proposed uses as a food additive. 2016. <http://www.efsa.europa.eu/de/efsajournal/pub/1972>.
  - 21 Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. John Wiley & Sons, 2008: 95-150. doi:10.1002/9780470712184.ch6.
  - 22 Jelacic Kadic A, Vucic K, Dosenovic S, Sapunar D, Puljak L. Extracting data from figures with software was faster, with higher interrater reliability than manual extraction. *J Clin Epidemiol* 2016;74:119-23. doi:10.1016/j.jclinepi.2016.01.002
  - 23 Nettleton JA, Lutsey PL, Wang Y, Lima JA, Michos ED, Jacobs DR Jr. Diet soda intake and risk of incident metabolic syndrome and type 2 diabetes in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Diabetes Care* 2009;32:688-94. doi:10.2337/dc08-1799
  - 24 Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ* 2016;355:i4919. doi:10.1136/bmj.i4919
  - 25 Hozo SP, Djulbegovic B, Hozo I. Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample. *BMC Med Res Methodol* 2005;5:13. doi:10.1186/1471-2288-5-13
  - 26 R Development Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, 2011.
  - 27 Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al, GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924-6. doi:10.1136/bmj.39489.470347.AD
  - 28 GRADEpro GDT. GRADEpro guideline development tool. McMaster University, 2015.
  - 29 Baird IM, Shephard NW, Merritt RJ, Hildick-Smith G. Repeated dose study of sucralose tolerance in human subjects. *Food Chem Toxicol* 2000;38(Suppl 2):S123-9. doi:10.1016/S0278-6915(00)00035-1
  - 30 Ballantyne CJ, Hammersley R, Reid M. Effects of sucrose added blind to the diet over eight weeks on body mass and mood in men. *Appetite* 2011;57:S3. doi:10.1016/j.appet.2011.05.118.
  - 31 Blackburn GL, Kanders BS, Lavin PT, Keller SD, Whitley J. The effect of aspartame as part of a multidisciplinary weight-control program on short- and long-term

- control of body weight. *Am J Clin Nutr* 1997;65:409-18. doi:10.1093/ajcn/65.2.409
- 32 Kandors BS, Lavin PT, Kowalchuk MB, Greenberg I, Blackburn GL. An evaluation of the effect of aspartame on weight loss. *Appetite* 1988;11(Suppl 1):73-84. doi:10.1016/S0195-6663(88)80050-3
- 33 Kim EJ, Kim MY, Kim JS, et al. Effects of fructooligosaccharides intake on body weight, lipid profiles, and calcium status among Korean college students. *FASEB J* 2011;25(Suppl 1).
- 34 Kuzma JN, Cromer G, Hagman DK, et al. No difference in ad libitum energy intake in healthy men and women consuming beverages sweetened with fructose, glucose, or high-fructose corn syrup: a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2015;102:1373-80. doi:10.3945/ajcn.115.116368
- 35 Lee BH, Kim EJ, Kim MY, et al. Effect of fructooligosaccharides on improvement of blood glucose, calcium status and habitual bowel movement among college students in Korea. *FASEB J* 2012;26(Suppl 1).
- 36 Lindseth GN, Coolahan SE, Petros TV, Lindseth PD. Neurobehavioral effects of aspartame consumption. *Res Nurs Health* 2014;37:185-93. doi:10.1002/nur.21595
- 37 Maersk M, Belza A, Stødkilde-Jørgensen H, et al. Sucrose-sweetened beverages increase fat storage in the liver, muscle, and visceral fat depot: a 6-mo randomized intervention study. *Am J Clin Nutr* 2012;95:283-9. doi:10.3945/ajcn.111.022533
- 38 Maki KC, Curry LL, Carakostas MC, et al. The hemodynamic effects of rebaudioside A in healthy adults with normal and low-normal blood pressure. *Food Chem Toxicol* 2008;46(Suppl 7):S40-6. doi:10.1016/j.fct.2008.04.040
- 39 Raben A, Moller AC, Vasilaras TH, et al. A randomized 10 week trial of sucrose vs artificial sweeteners on body weight and blood pressure after 10 weeks[abstr]. *Obes Res* 2001;9:86s.
- 40 Reid M, Hammersley R, Duffy M, Ballantyne C. Effects on obese women of the sugar sucrose added to the diet over 28 d: a quasi-randomised, single-blind, controlled trial. *Br J Nutr* 2014;111:563-70. doi:10.1017/S0007114513002687
- 41 Reid M, Hammersley R, Hill AJ, Skidmore P. Long-term dietary compensation for added sugar: effects of supplementary sucrose drinks over a 4-week period. *Br J Nutr* 2007;97:193-203. doi:10.1017/S0007114507252705
- 42 Spiers PA, Sabounjian L, Reiner A, Myers DK, Wurtman J, Schomer DL. Aspartame: neuropsychologic and neurophysiologic evaluation of acute and chronic effects. *Am J Clin Nutr* 1998;68:531-7. doi:10.1093/ajcn/68.3.531
- 43 van den Eeden SK. A randomized crossover trial of aspartame and sleep. *Am J Clin Nutr* 1991;53:30.
- 44 Warrington S, Lee C, Otabe A, et al. Acute and multiple-dose studies to determine the safety, tolerability, and pharmacokinetic profile of advantame in healthy volunteers. *Food Chem Toxicol* 2011;49(Suppl 1):S77-83. doi:10.1016/j.fct.2011.06.043
- 45 Naismith DJ, Rhodes C. Adjustment in energy-intake following the covert removal of sugar from the diet. *J Hum Nutr Diet* 1995;8:167-75. doi:10.1111/j.1365-277X.1995.tb00309.x.
- 46 Porikos KP, Hesser MF, van Itallie TB. Caloric regulation in normal-weight men maintained on a palatable diet of conventional foods. *Physiol Behav* 1982;29:293-300. doi:10.1016/0031-9384(82)90018-X
- 47 Stanhope K, Bremer A, Medici V, et al. Compared with aspartame, consumption of high fructose corn syrup-and sucrose-sweetened beverages increases triglycerides, cholesterol, non-HDL cholesterol, apolipoprotein-B uric acid in young men and women. *J Womens Health (Larchmt)* 2013;22:898-9.
- 48 Stanhope KL, Medici V, Bremer AA, et al. A dose-response study of consuming high-fructose corn syrup-sweetened beverages on lipid/lipoprotein risk factors for cardiovascular disease in young adults. *Am J Clin Nutr* 2015;101:1144-54. doi:10.3945/ajcn.114.100461
- 49 Tordoff MG, Alleva AM. Effect of drinking soda sweetened with aspartame or high-fructose corn syrup on food intake and body weight. *Am J Clin Nutr* 1990;51:963-9. doi:10.1093/ajcn/51.6.963
- 50 Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ, London SJ, Segal MR, Speizer FE. Patterns of weight change and their relation to diet in a cohort of healthy women. *Am J Clin Nutr* 1990;51:1100-5. doi:10.1093/ajcn/51.6.1100
- 51 Guo X, Park Y, Freedman ND, et al. Sweetened beverages, coffee, and tea and depression risk among older US adults. *PLoS One* 2014;9:e94715. doi:10.1371/journal.pone.0094715
- 52 Lim U, Subar AF, Mouw T, et al. Consumption of aspartame-containing beverages and incidence of hematopoietic and brain malignancies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:1654-9. doi:10.1158/1055-9965.EPI-06-0203
- 53 McCullough ML, Teras LR, Shah R, Diver WR, Gaudet MM, Gapstur SM. Artificially and sugar-sweetened carbonated beverage consumption is not associated with risk of lymphoid neoplasms in older men and women. *J Nutr* 2014;144:2041-9. doi:10.3945/jn.114.197475
- 54 Parker DR, Gonzalez S, Derby CA, Gans KM, Lasater TM,

- Carleton RA. Dietary factors in relation to weight change among men and women from two southeastern New England communities. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997;21:103-9. doi:10.1038/sj.ijo.0800373
- 55 Bosetti C, Gallus S, Talamini R, et al. Artificial sweeteners and the risk of gastric, pancreatic, and endometrial cancers in Italy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:2235-8. doi:10.1158/1055-9965.EPI-09-0365
- 56 Cabaniols C, Giorgi R, Chinot O, et al. Links between private habits, psychological stress and brain cancer: a case-control pilot study in France. *J Neurooncol* 2011;103:307-16. doi:10.1007/s11060-010-0388-1
- 57 Cartwright RA, Adib R, Glashan R, Gray BK. The epidemiology of bladder cancer in West Yorkshire. A preliminary report on non-occupational aetiologies. *Carcinogenesis* 1981;2:343-7. doi:10.1093/carcin/2.4.343
- 58 Gallus S, Scotti L, Negri E, et al. Artificial sweeteners and cancer risk in a network of case-control studies. *Ann Oncol* 2007;18:40-4. doi:10.1093/annonc/mdl346
- 59 Goodman MT, Morgenstern H, Wynder EL. A case-control study of factors affecting the development of renal cell cancer. *Am J Epidemiol* 1986;124:926-41. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a114482
- 60 Howe GR, Burch JD, Miller AB, et al. Artificial sweeteners and human bladder cancer. *Lancet* 1977;310:578-81. doi:10.1016/S0140-6736(77)91428-3
- 61 Iscovich J, Castelletto R, Estève J, et al. Tobacco smoking, occupational exposure and bladder cancer in Argentina. *Int J Cancer* 1987;40:734-40. doi:10.1002/ijc.2910400604
- 62 Kessler II, Clark JP. Saccharin, cyclamate, and human bladder cancer. No evidence of an association. *JAMA* 1978;240:349-55. doi:10.1001/jama.1978.03290040027017
- 63 Møller-Jensen O, Knudsen JB, Sørensen BL, Clemmesen J. Artificial sweeteners and absence of bladder cancer risk in Copenhagen. *Int J Cancer* 1983;32:577-82. doi:10.1002/ijc.2910320510
- 64 Momas I, Daurès JP, Festy B, Bontoux J, Grémy F. Relative importance of risk factors in bladder carcinogenesis: some new results about Mediterranean habits. *Cancer Causes Control* 1994;5:326-32. doi:10.1007/BF01804983
- 65 Najem GR, Louria DB, Seebode JJ, et al. Life time occupation, smoking, caffeine, saccharine, hair dyes and bladder carcinogenesis. *Int J Epidemiol* 1982;11:212-7. doi:10.1093/ije/11.3.212
- 66 Nomura AM, Kolonel LN, Hankin JH, Yoshizawa CN. Dietary factors in cancer of the lower urinary tract. *Int J Cancer* 1991;48:199-205. doi:10.1002/ijc.2910480208. doi:10.1002/ijc.2910480208
- 67 Simon D, Yen S, Cole P. Coffee drinking and cancer of the lower urinary tract. *J Natl Cancer Inst* 1975;54:587-91.
- 68 Yu Y, Hu J, Wang PP, et al. Risk factors for bladder cancer: a case-control study in northeast China. *Eur J Cancer Prev* 1997;6:363-9. doi:10.1097/00008469-199708000-00008
- 69 Mommsen S, Aagaard J, Sell A. A case-control study of female bladder cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1983;19:725-9. doi:10.1016/0277-5379(83)90005-6
- 70 Duran Agüero S, Oñate G, Haro Rivera P. Consumption of non-nutritive sweeteners and nutritional status in 10-16 year old students. *Arch Argent Pediatr* 2014;112:207-14.
- 71 Fernandes J, Arts J, Dimond E, Hirshberg S, Lofgren IE. Dietary factors are associated with coronary heart disease risk factors in college students. *Nutr Res* 2013;33:647-52. doi:10.1016/j.nutres.2013.05.013
- 72 Kuk JL, Brown RE. Aspartame intake is associated with greater glucose intolerance in individuals with obesity. *Appl Physiol Nutr Metab* 2016;41:795-8. doi:10.1139/apnm-2015-0675
- 73 Serra-Majem L, Ribas L, Inglès C, Fuentes M, Lloveras G, Salleras L. Cyclamate consumption in Catalonia, Spain (1992): relationship with the body mass index. *Food Addit Contam* 1996;13:695-703. doi:10.1080/02652039609374455
- 74 Wulaningsih W, Van Hemelrijck M, Tsilidis KK, Tzoulaki I, Patel C, Rohrmann S. Investigating nutrition and lifestyle factors as determinants of abdominal obesity: an environment-wide study. *Int J Obes (Lond)* 2017;41:340-7. doi:10.1038/ijo.2016.203
- 75 Friel JK. Effects of artificial sweeteners on gut microbiota and glucose metabolism. 2015. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02569762>
- 76 Huber T. Study of the reversibility of glucose intolerance caused by chronic aspartame consumption. 2015. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02520258>
- 77 Kyriazis G. Interactions of human gut microbiota with intestinal sweet taste receptors (ISTAR-micro). 2016. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03032640>
- 78 Mattes RD. Beverage consumption and fine motor control (LCS). 2016. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02928653>
- 79 Mattes RD. The effects of aspartame on appetite, body composition and oral glucose tolerance. 2016. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02999321>

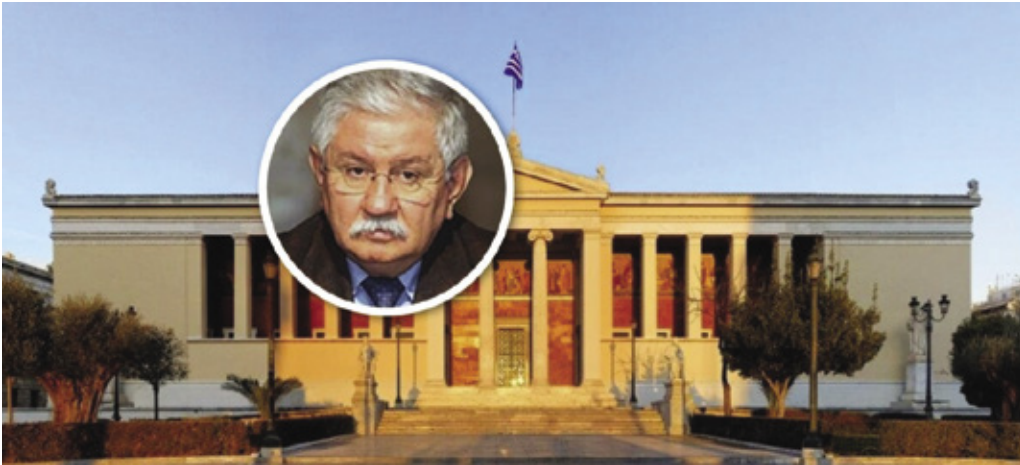
- 80 Sriphrapradang C. Sucralose effects on glucose metabolism and gut microbiota. 2016. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02650947>
- 81 Steffen LM. Sucralose, stevia, gut microbiome and glucose metabolism. 2016. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02800707>
- 82 Nilsson A. On the impact of common sweetening agents on glucose regulation, cognitive functioning and gut microbiota. 2015. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02580110>
- 83 Wolraich ML, Lindgren SD, Stumbo PJ, Stegink LD, Appelbaum MI, Kiritsy MC. Effects of diets high in sucrose or aspartame on the behavior and cognitive performance of children. *N Engl J Med* 1994;330:301-7. doi:10.1056/NEJM199402033300501
- 84 de Ruyter JC, Katan MB, Kuijper LD, Liem DG, Olthof MR. The effect of sugar-free versus sugar-sweetened beverages on satiety, liking and wanting: an 18 month randomized double-blind trial in children. *PLoS One* 2013;8:e78039. doi:10.1371/journal.pone.0078039
- 85 Frey GH. Use of aspartame by apparently healthy children and adolescents. *J Toxicol Environ Health* 1976;2:401-15. doi:10.1080/15287397609529442
- 86 Knopp RH, Brandt K, Arky RA. Effects of aspartame in young persons during weight reduction. *J Toxicol Environ Health* 1976;2:417-28. doi:10.1080/15287397609529443
- 87 Taljaard C, Covic NM, van Graan AE, et al. Effects of a multi-micronutrient-fortified beverage, with and without sugar, on growth and cognition in South African schoolchildren: a randomised, double-blind, controlled intervention. *Br J Nutr* 2013;110:2271-84. doi:10.1017/S000711451300189X
- 88 Zanela NL, Bijella MF, Rosa OP. The influence of mouthrinses with antimicrobial solutions on the inhibition of dental plaque and on the levels of mutans streptococci in children. *Pesqui Odontol Bras* 2002;16:101-6. doi:10.1590/S1517-74912002000200002
- 89 Gurney JG, Pogoda JM, Holly EA, Hecht SS, Preston-Martin S. Aspartame consumption in relation to childhood brain tumor risk: results from a case-control study. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1072-4. doi:10.1093/jnci/89.14.1072
- 90 Small DM. The effect of artificial sweeteners (AFS) on sweetness sensitivity, preference and brain response in adolescents. 2015. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02499705>
- 91 de Ruyter JC, Olthof MR, Kuijper LD, Katan MB. Effect of sugar-sweetened beverages on body weight in children: design and baseline characteristics of the Double-blind, Randomized INtervention study in Kids. *Contemp Clin Trials* 2012;33:247-57. doi:10.1016/j.cct.2011.10.007
- 92 de Ruyter JC, Olthof MR, Seidell JC, Katan MB. A trial of sugar-free or sugar-sweetened beverages and body weight in children. *N Engl J Med* 2012;367:1397-406. doi:10.1056/NEJMoa1203034
- 93 Lohner S, Toews I, Meerpohl JJ. Health outcomes of non-nutritive sweeteners: analysis of the research landscape. *Nutr J* 2017;16:55. doi:10.1186/s12937-017-0278-x
- 94 Bes-Rastrollo M, Schulze MB, Ruiz-Canela M, Martinez-Gonzalez MA. Financial conflicts of interest and reporting bias regarding the association between sugar-sweetened beverages and weight gain: a systematic review of systematic reviews. *PLoS Med* 2013;10:e1001578. doi:10.1371/journal.pmed.1001578
- 95 Onakpoya IJ, Heneghan CJ. Effect of the natural sweetener, steviol glycoside, on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *Eur J Prev Cardiol* 2015;22:1575-87. doi:10.1177/2047487314560663
- 96 Ulbricht C, Isaac R, Milkin T, et al. An evidence-based systematic review of stevia by the Natural Standard Research Collaboration. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 2010;8:113-27. doi:10.2174/187152510791170960
- 97 Azad MB, Abou-Setta AM, Chauhan BF, et al. Nonnutritive sweeteners and cardiometabolic health: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and prospective cohort studies. *CMAJ* 2017;189:E929-39. doi:10.1503/cmaj.161390
- 98 Chia CW, Shardell M, Tanaka T, et al. Chronic low-calorie sweetener use and risk of abdominal obesity among older adults: A cohort study. *PLoS One* 2016;11:e0167241. doi:10.1371/journal.pone.0167241
- 99 Drownowski A, Rehm CD. The use of low-calorie sweeteners is associated with self-reported prior intent to lose weight in a representative sample of US adults. *Nutr Diabetes* 2016;6:e202-02. doi:10.1038/nutd.2016.9
- 100 Fagherazzi G, Gusto G, Affret A, et al. Chronic consumption of artificial sweetener in packets or tablets and type 2 diabetes risk: evidence from the E3N-European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Study. *Ann Nutr Metab* 2017;70:51-8. doi:10.1159/000458769

- 101 Stepien M, Duarte-Salles T, Fedirko V, et al. Consumption of soft drinks and juices and risk of liver and biliary tract cancers in a European cohort. *Eur J Nutr* 2016;55:7-20. doi:10.1007/s00394-014-0818-5
- 102 de Koning L, Malik VS, Kellogg MD, Rimm EB, Willett WC, Hu FB. Sweetened beverage consumption, incident coronary heart disease, and biomarkers of risk in men. *Circulation* 2012;125:1735-41, S1. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.067017
- 103 Wan X, Wang W, Liu J, Tong T. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/ or interquartile range. *BMC Med Res Methodol* 2014;14:135. doi:10.1186/1471-2288-14-135
- 104 Lohner S, Toews I, Kuellenberg de Gaudry D, et al. Non-nutritive sweeteners for diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;11:CD012885.
- 105 Sylvetsky AC, Blau JE, Rother KI. Understanding the metabolic and health effects of low-calorie sweeteners: methodological considerations and implications for future research. *Rev Endocr Metab Disord* 2016;17:187-94. doi:10.1007/s11154-016-9344-5
- 106 Sievenpiper JL, Khan TA, Ha V, Viguiliouk E, Auyeung R. The importance of study design in the assessment of nonnutritive sweeteners and cardiometabolic health. *CMAJ* 2017;189:E1424-5. doi:10.1503/cmaj.733381

# Νεκρολογία

## Ως επικήδειος λόγος εις την εξόδιον ακολουθία του Ιωάννου Νανά.

Μετα του τελευταίου ασπασμού.



Ο θάνατος ! Το μυστήριο του θανάτου ! Το τελευταίον μυστήριο !

Σήμερα στις 12 το μεσημέρι η νεκρώσιμος ακολουθία εις τον κεκοιμημένον αδελφόν εν Χριστώ και εν εκκλησία Χριστού συνοδοιπόρον της ζωής μας και μέντορα μας ΙΩΑΝΝΗ ΝΑΝΑ του Νικολάου και της Ευτυχίας, γεννημένο στην Αγναντερή Λάρισας, δίπλα στον Όλυμπο.

Χτύπησε το τηλέφωνό μου. Ήταν ο αγαπημένος φίλος και συνάδελφος, ο Γιώργος ο Ξηνταρόπουλος. Ανήσυχος. Με ρώτησε αν έμαθα κάτι για τον Γιάννη ΝΑΝΑ. Άφησε να εννοηθεί ότι κάτι κακό συμβαίνει. Τηλεφώνησα αμέσως στον αδελφό του Γιάννη, τον Σεραφείμ. Περίμενα απάντηση διακριτικά.

Σε λίγο μου τηλεφωνεί ο πατήρ Αθανάσιος Παπασταύρου και μοιράζεται μαζί μου την είδηση του θανάτου του Γιάννη μας σε αυτοκινητιστικό δυστύχημα.

Η πραγματικότητα του θανάτου μας βυθίζει ενώπιον της βασάνου του νου και της καρδιάς εις την ματαιότητα των ανθρωπίνων.

Αιωνία η μνήμη αξιομακάριστε και αείμνηστε αδελφέ ημών.

Μάιος 1986. Μαζί με τον αγαπημένο συμφοιτητή Γεράσιμο Κοκκόλη και νυν πατέρα Επιφάνιο, στο Μοναστήρι της Κεχαριτωμένης στην Τροιζήνα, είμαστε στο Ζάππειο Μέγαρο, για την παρακολούθηση της εναρκτηρίου διαλέξεως, κατά την έναρξη του Πανελληνίου Ιατρικού Συνεδρίου με θέμα: ΟΞΥ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΟΝ ΟΙΔΗΜΑ. Ομιλητής Ιωάννης Νανάς.

Ο Γιάννης μόλις έχει επιστρέψει στην Ελλάδα από την Αμερική. Ντυμένος πολύ σεμνά με το σύνθηρες ντύσιμο – σακάκι των παιδιών του κατηχητικού. Είναι περίπου 39 ετών .

....Ανεξίτηλα καρφωμένη στο μυαλό μου η φράση του: «Αυτό, που βλέπουμε στην κλινική εικόνα του οξέος πνευμονικού οιδήματος, είναι η κορυφή του παγόβουνου».

Δεν την ξέχασα ποτέ αυτή την φράση του.

Μαζί του, με το δέος αυτής της πρώτης συνάντησης με το πρόσωπό του και την διάνοια του, καθότι και εγώ σε λίγο ξεκινώ την ειδικότητά μου στην Θεραπευτική Κλινική του Νοσοκομείου Αλεξάνδρα στο Πανεπιστήμιο Αθηνών υπό τον σεβαστόν ηγεμόνα στη σκέψη και αναζητητήν της αλήθειας καθηγητήν Σπυρίδωνα ΜΟΥΛΟΠΟΥΛΟ, θεία Πρόνοια, καθότι ούτε την λέξη διατριβή δεν γνώριζα, όχι ότι θα ετύχωνα στη συνέχεια και με τον τίτλο του διδάκτορος.

Με τον Γιάννη Νανά και την ομάδα του, την σύζυγό του Μαρία Αναστασίου – Νανά, τον αδελφό του Σεραφείμ, τον Τάσο Πογιατζή και νυν ιεραπόστολο και ασκητή της Αφρικής πατέρα Αναστάσιον (Ο ιεραπόστολος και ιατρός παθολογος πατηρ Αναστάσιος, εν παρθενία,ακτημοσύνη,υπακοη εις το Θειον Θέλημα ,απετέλεσε και αποτελεί την καρδιά και την διάνοια της πρωτοβουλίας του καθηγητου Ιωάννου ΝΑΝΑ εις την εκ του μηδενός προσπάθεια δημιουργίας δομών παροχής υπηρεσιών υγείας επι διεπιστημονικου υποβάθρου εις την Αφρικανική Ηπειρο και ηδη υπάρχουν νοσοκομεία στην ΟΥΓΚΑΝΤΑ, στην ΤΑΝΖΑΝΙΑ, στην ΜΑΔΑΓΑΣΚΑΡΗ. Συμμετειχα και εγω στην μοναδικη αυτή πνευματικη περιπέτεια υφιστάμενος το πολιτισμικο shock, την πολιτισμικη καταπληξία), τον Χρίστο Χαρίτο, τον Δημήτρη Κοντογιάννη, τον Μανώλη Αγαπητό, τον Αλέξανδρο Γουγουλάκη, τον Παναγιώτη Χέρα, την Κυριακή την Μουσουτζάνη, την Αγγελική Ράπτη,την Κατερίνα την Σιγανού, τον Βασίλη Τσίνα, τον Γιώργο τον Σταματόπουλο, τον Νίκο τον Αλεβιζάτο, τον Κώστα Κοσμά,τον Ευάγγελο Κωστή, τον Σταύρο Δράκο, τον Γιάννη Τεροβίτη, την Αθηνά Χαραλαμποπούλου, τον Γιώργο Αλεξόπουλο, και η συνέχεια παραμένει ατελείωτος και ζητώ συγγνώμη, διότι γράφω από μνήμης και σίγουρα έχω κενά... Κατεδύθημεν εις τα απύθμενα βάθη «του παγόβουνου», αναζητώντας την αποκάλυψη «του πυθμένος του βυθού», της καρδιακής ανεπάρκειας και των συμπαρομαρτούτων αιμοδυναμικών, ηλεκτρικών, κυκλοφορικών παραμέτρων.

Όρες ατέλειωτες στο πειραματικό εργαστήριο του νοσο-

κομείου Αλεξάνδρα. Ξεκινούσαμε το πρωί και τελειώναμε, αν τελειώναμε, την άλλη μέρα τα ξημερώματα. Ο Γιάννης μας «κερνούσε και πατσά», στους Παπανδρέου το οινομαγειρείον, στη κεντρική αγορά της οδού Αθηνάς .

Μοναδικές μνήμες και μέγιστη προσπάθεια να ισορροπήσουμε μεταξύ επαγγελματικής εξουθένωσης, ποικιλίας φιλοδοξιών, υπαρξιακών ερωτημάτων και αναζήτησης αληθείας.

Ο Γιάννης μας, ήταν και θρησκευτική και ερωτική ύπαρξη. Το μειδιάμα του αλησμόνητο, πολλές φορές μου ζητούσε να επαναλάβω τον αφορισμό μου και την εξομολόγησή μου ότι το κλίμα στην Θεραπευτική είναι ανέραστον.

Ακόμη και στα «δικά μας χριστιανικά περιβάλλοντα» η εισαγομένη από την Εσπερία εκτίμηση ότι κριτήριο επιτυχίας εις την ιατρική κοινότητα αποτελεί ο αριθμός των ιατρών οι οποίοι αυτοκτονούν ή διαζεύγνυται.

Και όλα αυτά τα εισέπραττες ανεπαισθήτως, ως καλός στρατιώτης συστρατευόμενος, όπως διασωθή ο τρούλος του Ναού της Θεραπευτικής Κλινικής του ΕΚΠΑ, με κλειδί τον καθηγητή Σπυρίδωνα ΜΟΥΛΟΠΟΥΛΟ, της Διάγνωσης, της Θεραπείας, της Έρευνας, της Εκπαίδευσης. Οι τέσσερις αυτές οντότητες, κύκλοι ομόκεντροι, δυναμικά επαναπροσδιοριζόμενοι στο εκάστοτε νυν, εις στο δὲ του χρόνου, όπως ακριβώς η σταγόνα της βροχής προσκρούει εις την επιφάνεια της θαλάσσης δημιουργώντας ομοκέντρους κύκλους δυναμικά περιβροχιζόμενους, καθιστώντας μας κατηχούμενους εν τη αληθεία εν διαρκή κατηχήσει.

1989. Ο Γιάννης μας παθαίνει αγγειακοεγκεφαλικό επεισόδιο. Θλιβερόν προνόμιον, να είμαι από τους γιατρούς της κλίνης όπου νοσηλεύεται. Αναπαύεται να του διαβάζω το απόδειπνο κάθε βράδυ. «Κρυπτογενές» για πάντα το συμβάν παρά την άκρα διερεύνηση του. Μας δίδασκε ακόμη και ως ασθενής. Μόνος του αξιοποιούσε το three way του... Προσκύνημα λαϊκό στο νοσοκομείο Αλεξάνδρα. Ο κόσμος στις σκάλες όρθιος και μέχρι την εισοδο του νοσοκομείου. Ξεχωριστή παρουσία, με τη συγκίνηση των ιδιαίτερων στιγμών, ο καθηγητής Γιώργος Δαΐκος να διερωτάται εξομολογούμενος εις επήκοον πάντων, «μα γιατί»;

Έφτασε και η Τιμία Κάρα του Αγίου Σεραφείμ Φαναριοφασάλων, συνοδευομένη υπό του Ηγουμενού και της συνοδείας του, προς παράκλησιν. Ευλογία για όλους μας.

Έγινε γρήγορα καλά ο Γιάννης μας. Μια μέρα ξεπρόβαλε, ενώ εφημέρευα, στην πόρτα της Μονάδος Εντατικής Θεραπείας και με πολλή χαρά τον άκουσα να μου εξομολογείται την αγωνία του για το πότε θα μπορούσε και πάλι να πραγματοποιήσει τους καθετηριασμούς του, στους ασθενείς μας, οι οποίοι έχουν ανάγκη στεφανιογραφιών, αγγειοπλαστικής, βηματοδότη, δεξιού καθετηριασμού, βιοψίας μυοκαρδίου, μεταμοσχεύσεων καρδιάς.

Η ΚΑΡΠΑ, η καρδιοπνευμονική αναζωογόνηση στα χερια

του καθηγητού Νανά, έκρυβε μέγιστη ελπίδα. Στη συνέχεια με level of evidence 1A καταδεικνύεται ότι Ο ΤΡΑΥΜΑΤΙΣΜΕΝΟΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΗΣ ΕΙΝΑΙ ΚΑΛΥΤΕΡΟΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΗΣ.

Με τα πρόσωπα των καθηγητών μας, ΙΩΑΝΝΟΥ ΝΑΝΑ, ΜΑΡΙΑΣ ΝΑΝΑ και ΣΕΡΑΦΕΙΜ ΝΑΝΑ, ταξιδεύουμε καθημερινώς στην παγκόσμια ιατρική κοινότητα ανταλλάσσοντας και μοιραζόμενοι την παγκόσμια ιατρική επιστήμη.

Μάθαμε πώς παράγεται η πρωτογενής γνώση και επιστήμη. Πώς διαμορφώνεται ένα ερευνητικό πρωτόκολλον βασικής έρευνας. Πώς μελετώνται τα αποτελέσματα. Πώς γράφεται η ιατρική εργασία και πώς δημοσιεύεται στα εγκυρότερα ιατρικά περιοδικά. Η κουλτούρα της Θεραπευτικής Κλινικής του ΕΚΠΑ έδιδεξεν το αυτόφωτον αντιμαμαχομένη το ετερόφωτον και την ιατρική δημοσιογραφία.

Ο Γιάννης ΝΑΝΑΣ, γνήσιον τέκνον της Σχολής ΜΟΥΛΟΠΟΥΛΟΥ, άφησε να εννοηθή, ό τι ,

σήμερα έχομεν την ιατρική, αλλά χάσαμε τον ιατρόν.

Η ιατρική εκπαίδευση, ως αναγκαίον κακόν μετεφέρθη, εξ ολοκλήρου, από τους διαδρόμους των νοσοκομείων εις τους διαδρόμους των ξενοδοχείων.

Ο θεράπων ιατρός, δεν είναι ειδικός για όλα, αλλά οφείλει να βλέπη αυτό που του δείχνει ο ειδικός.

Η ειδικότητα και η εξειδίκευση αποτελούν κυρίως ερευνητικά αντικείμενα.

Ως μάεστρος, ο θεράπων δεν ξέρει να παίζη όλα τα όργανα αλλά ξέρει να τα διευθύνη.

Ο καλύτερος μαθητής μας είναι αυτός που μας εμαθε τα λιγότερα.

Σε ένα ταξίδι του Γιάννη ΝΑΝΑ στην Αμερική, κατά την διάρκεια πολλών διαλόγων και προβληματισμών για το μέλλον της ιατρικής εκπαίδευσης στη πατρίδα μας και για το μέλλον της Θεραπευτικής Κλινικής ειδικότερα εις το Πανεπιστήμιον Αθηνών, παρακαλέσαμε τον Γιάννη ΝΑΝΑ να παραμείνει καθηγητής Θεραπευτικής. Επέστρεψε με μια ασήκωτη βαλίτσα, γεμάτη βιβλία «Θεραπευτικής».

Η συνέχεια επιβεβαίωσε, ό τι στα ψηλά βουνά οι χαράδρες είναι πάρα πολύ βαθιές και ό τι ο Θεός θαυμάζεται μόνον εν τοις Αγίοις Αυτού. Λόγος, αφιερωμένος ως παραμυθία εις τον καθηγητή Ιωάννη ΝΑΝΑ.

Διδάσκαλε Αγαθέ εν Χριστώ και εν Εκκλησία Χριστού, καλή αντάμωση και πάλι εις το Έσχατον Κάλλος του Παραδείσου.

Ως ελάχιστος των μαθητών σας

Γιάννης ΧΑΤΖΗΓΕΩΡΓΙΟΥ  
ΠΑΘΟΛΟΓΟΣ ΔΙΔΑΚΤΩΡ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ Ε.Σ.Υ.  
ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ ΣΥΡΟΥ

ΣΥΡΟΣ 1η ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΥ 2022

# Ανασκόπηση Διεθνούς Ιατρικού Τύπου International Medicine Review



**Hellenic Journal of Medicine**  
**2022: 135: 150–151**

Επιμέλεια:

**Δρ. Γκουγκουρέλας Ιωάννης**

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

---

## ΤΕΡΛΙΠΡΕΣΣΙΝΗ ΚΑΙ ΑΛΒΟΥΜΙΝΗ ΩΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΝΕΦΡΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΤΥΠΟΥ Ι

**Terlipressin plus Albumin for the Treatment of Type 1 Hepatorenal Syndrome. F. Wong and Others. N Engl J Med 2021; 384:818-828**

Η τερλιπρεσσίνη αποτελεί ένα συνθετικό ανάλογο της βασοπρεσσίνης με αγγειοσυσπαστική δράση τόσο στην σπλαγχνική, όσο και στην συστηματική κυκλοφορία. Η δράση αυτή συμβάλλει στη μείωση της ροής του αίματος στην πυλαία κυκλοφορία και συνεπώς στη μείωση της πυλαίας υπέρτασης, την κύρια αιτία των αιμοδυναμικών διαταραχών που σχετίζονται με την προχωρημένη κίρρωση. Η παραπάνω αναδιανομή του κυκλοφορόντος όγκου από την σπλαγχνική στην συστηματική κυκλοφορία αυξάνει τη νεφρική διήθηση, ενώ επιπρόσθετα ο αυξημένος δραστικός ενδαγγειακός όγκος μειώνει την αντισταθμιστική αγγειοσύσπαση στην νεφρική κυκλοφορία, βελτιώνοντας περεταίρω την αιμοδυναμική των νεφρών.

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της τερλιπρεσσίνης ελέγχθηκε σε μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, placebo-controlled μελέτη φάσης 3, η οποία έλαβε χώρα στην Αμερική και τον Καναδά από τον Ιούλιο του 2016 μέχρι τον Ιούλιο του 2019. Στη μελέτη αυτή έλαβαν μέρος 300 ασθενείς με προχωρημένη κίρρωση, ασκίτη και ηπατονεφρικό σύνδρομο τύπου Ι, οι οποίοι ταξινομήθηκαν τυχαία σε δύο ομάδες με αναλογία 2:1. Στην πρώτη ομάδα οι ασθενείς έλαβαν τερλιπρεσσίνη και αλβουμίνη, ενώ στη δεύτερη ομάδα οι ασθενείς έλαβαν placebo και αλβουμίνη, για 14 ημέρες. Η θεραπεία θεωρήθηκε επιτυχής εφόσον καταγράφηκε υποστροφή του ηπατονεφρικού συνδρόμου, η οποία ορίστηκε ως η πτώση της κρεατινίνης ορού σε επίπεδα από 1,5 mg/dl και κάτω σε δύο διαδοχικές μετρήσεις με χρονική διαφορά τουλάχιστον 2 ωρών μεταξύ τους, καθώς και η επιβίωση των ασθενών για τουλάχιστον 10 ημέρες χωρίς την ανάγκη εξωνεφρικής κάθαρσης.

Στο τέλος της μελέτης παρατηρήθηκε μεγαλύτερη ύφεση του ηπατονεφρικού συνδρόμου στους ασθενείς που έλαβαν τερλιπρεσσίνη και αλβουμίνη (32%) έναντι των ασθενών που έλαβαν placebo και αλβουμίνη (17%). Στο follow-up που ακολούθησε 90 ημέρες μετά την έναρξη της μελέτης, οι ασθενείς που έλαβαν τερλιπρεσσίνη έχρηζαν σε μικρότερο ποσοστό μεταμόσχευσης ήπατος (23%) από τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακό (29%). Παρόλα αυτά, η συνολική θνητότητα στο διάστημα αυτό ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα της τερλιπρεσσίνης (51%) έναντι της ομάδας του placebo (45%). Το εύρημα αυτό αποδόθηκε στις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες περιλαμβάν-

---

νον το κοιλιακό άλγος, τη ναυτία, τις διάρροιες και την οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια, οι οποίες εμφανίστηκαν με σημαντικά μεγαλύτερη συχνότητα στην ομάδα της τερλιπρεσσίνης από την ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Καταληκτικά, σε ενήλικες με κίρρωση και ηπατονεφρικό σύνδρομο τύπου 1, η τερλιπρεσσίνη ήταν πιο αποτελεσματική από το εικονικό φάρμακο στην βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας, αλλά η χρήση της σχετίστηκε με σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένης της οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας.

---

## **Αρχική θεραπεία με τετραπλό συνδυασμό αντιυπερτασικών φαρμάκων έναντι της τυπικής μονοθεραπείας σε ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση (QUARTET): Μια πολυκεντρική, διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη, φάσης 3 μελέτη**

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01922-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01922-X).

Το QUARTET αφορά μια πολυκεντρική, διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη, φάσης 3 μελέτη που πραγματοποιήθηκε από τον Ιούνιο του 2017 έως τον Αύγουστο του 2020 ανάμεσα σε 591 Αυστραλούς ενήλικες με αρτηριακή υπέρταση που είτε δεν ελάμβαναν θεραπεία είτε ελάμβαναν μονοθεραπεία και οι οποίοι ταξινομήθηκαν τυχαία σε δύο ομάδες με αναλογία 1:1. Από τους 591 συμμετέχοντες οι 300 έλαβαν θεραπεία με συνδυασμό 4 αντιυπερτασικών (37,5 mg ιρβεσαρτάνη, 1,25 mg αμλοδιπίνη, 0,625 mg ινδαπαμίδα και 2,5 mg βισοπρολόλη (1/4 της συνήθους δόσης)-ομάδα 1 και οι 291 μονοθεραπεία (ιρβεσαρτάνη 150 mg)-ομάδα 2. Η μέση ηλικία των συμμετεχόντων ήταν τα 59 χρόνια, είχαν πανομοιότυπο κλινικοεργαστηριακό προφίλ και ατομικό ιστορικό και ίδιο baseline μέσης αρτηριακής πίεσης, είτε με μη θεραπευμένη ΑΠ  $\geq 4$  εβδομάδες με κλινική ΑΠ  $\geq 140/90$  mmHg ή 24ωρη ΜΑΠ  $\geq 135/85$  mmHg ή υπό μονοθεραπεία για ΑΥΠ με ΑΠ κλινικής  $\geq 130/85$  mmHg ή 24ωρη ΜΑΠ  $\geq 125/80$  mmHg. Εξαιρέθηκαν ασθενείς με δευτεροπαθή ΑΥ, με αντενδείξεις χορήγησης στα φάρμακα της μελέτης, καθώς και γυναίκες που ελάμβαναν αντισύλληψη. Όλοι οι συμμετέχοντες αξιολογήθηκαν κατά την έναρξη της μελέτης, μετά από 6 εβδομάδες, και μετά από 12 εβδομάδες. Κάθε αξιολόγηση περιλάμβανε 1 μέτρηση της ΑΠ με επίβλεψη, 3 μετρήσεις χωρίς επίβλεψη καθώς και μια 24ωρη καταγραφή της ΑΠ σε συνδυασμό με κλινικοεργαστηριακό έλεγχο.

Η κύρια έκβαση στις 12 εβδομάδες ήταν πως η ΑΠ χωρίς επίβλεψη στο ιατρείο στην ομάδα 1 ήταν 121/71 mmHg και στην ομάδα 2 127/79 mmHg. Η μέση διαφορά στην ΣΑΠ ανάμεσα στην ομάδα 1 και 2 ήταν -6,9 mmHg ( $p < 0,01$ ). Τα δευτερεύοντα αποτελέσματα της ομάδας 1 έναντι της ομάδας 2 αφορούν: Μέση διαφορά στη ΔΑΠ την εβδομάδα 12: -5,8 mmHg ( $p < 0,0001$ ), έλεγχος ΑΠ < 140/90 mmHg την εβδομάδα 12: 76% έναντι 58% ( $p < 0,0001$ ), μέση διαφορά στην ΣΑΠ/ΔΑΠ την εβδομάδα 52: -7.8/-6 mm Hg ( $p < 0,0001$ ), κεφαλαλγία την εβδομάδα 12: 31% έναντι 25,4% ( $p < 0,08$ ) και τιμή κρεατινίνης ορού την εβδομάδα 12: 0,9 έναντι 0,85 mg/dl ( $p = 0,006$ ). Δεν υπήρξε διαφορά στις αποσύρσεις από τη θεραπεία που σχετίζονται με ανεπιθύμητες ενέργειες.

Τα πλεονεκτήματα αυτής της μελέτης είναι ότι παρέχει μια διπλή τυφλή αξιολόγηση αυτής της νέας στρατηγικής με επαρκή περίοδο παρακολούθησης σε σύγκριση με παλαιότερες έρευνες. Τα αποτελέσματα επιβεβαιώνουν την αποτελεσματικότητα στη μείωση της ΑΠ και την ικανοποιητική ανεκτικότητα και ασφάλεια στην πρώιμη διαχείριση της υπέρτασης, επιφέροντας δυναμικά πρόσθετη μείωση του κινδύνου μακροπρόθεσμα. Περαιτέρω μελέτες, ωστόσο, θα πρέπει να στοχεύουν στην αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ανεκτικότητας σε σύγκριση με τα επί του παρόντος συνιστώμενα σχήματα ως θεραπεία πρώτης γραμμής.

---

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

---

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



**Συνέδριο Εταιρείας Παθολογίας Ελλάδος – Ημέρες Παθολογίας  
στο Ναύπλιο, 18–19/11/2022,**  
FOUGARO ARTCENTER, Ναύπλιο, Εταιρεία Παθολογίας Ελλάδος

- **35° Πανελλήνιο Ετήσιο Συνέδριο της Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης & Εκπαίδευσης για τον Σακχαρώδη Διαβήτη (πρώην Δ.Ε.Β.Ε.), 9–12/11/2022,** Ξενοδοχείο Makedonia Palace, Θεσσαλονίκη, Ελληνική Εταιρεία Μελέτης και Εκπαίδευσης για τον Σακχαρώδη Διαβήτη
- **22° Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Υπέρτασης, 10–12/11/2022,** Ξενοδοχείο Divani Caravel, Αθήνα, Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.
- **10° Πανελλήνιο Συνέδριο Αγγειακών Εγκεφαλικών Νόσων 10–13/11/2022,** Ξενοδοχείο Hyatt Regency, Θεσσαλονίκη, Ελληνική Εταιρεία Αγγειακών Εγκεφαλικών Νόσων
- **3° Συνέδριο – Προσεγγίζοντας τον Σακχαρώδη Διαβήτη στον Καρδιοπαθή, 11–12/11/2022,** Ξενοδοχείο Golden Age, Αθήνα, Εταιρεία Μελέτης Διαβήτη και Καρδιαγγειακών Παθήσεων-Ε.ΔΙ.ΚΑ.
- **19<sup>η</sup> Πανελλήνια Επιστημονική Εκδήλωση: Καινοτομίες και Εξελίξεις στην Γαστρεντερολογία, 03–04/12/2022,** Ξενοδοχείο Divani Caravel, Αθήνα, Επαγγελματική Ένωση Γαστρεντερολόγων Ελλάδας
- **Ημερίδες Μεταβολισμού: Από την Τεκμηριωμένη Γνώση στην Ορθή Κλινική Πράξη, 15–17/12/2022,** Ξενοδοχείο Divani Caravel, Αθήνα, Ελληνικό Κολλέγιο Μεταβολικών Νοσημάτων (Ε.ΚΟ.ΜΕ.Ν.)
- **Διημερίδα «Διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση σε μη Alzheimer άνοιες» 17–18/12/2022,** Divani Caravel, Ελληνική Νευρολογική Εταιρεία

# HJM

HELLENIC JOURNAL  
OF MEDICINE

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ  
ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ

## πέρα από το χαρτί

- Έγκυρη ενημέρωση και διαδικτυακά
- Νέες κυκλοφορίες φαρμακευτικών σκευασμάτων
- Ανακοινώσεις - Επικαιρότητα από το χώρο του φαρμάκου
- Γράψτε μας στα email :  
medicine@vegacom.gr, hjm@vegacom.gr  
Ανεπιθύμητες Ενέργειες  
Φαρμακευτικών Σκευασμάτων
- Έγκυρη ενημέρωση για τον χώρο της Υγείας και του Φαρμάκου

Γράψτε μας τη γνώμη σας

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

### **Μορφοποίηση άρθρων**

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

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

### **Κείμενο**

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

### **Ενδιαφέρουσες Περιπτώσεις**

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

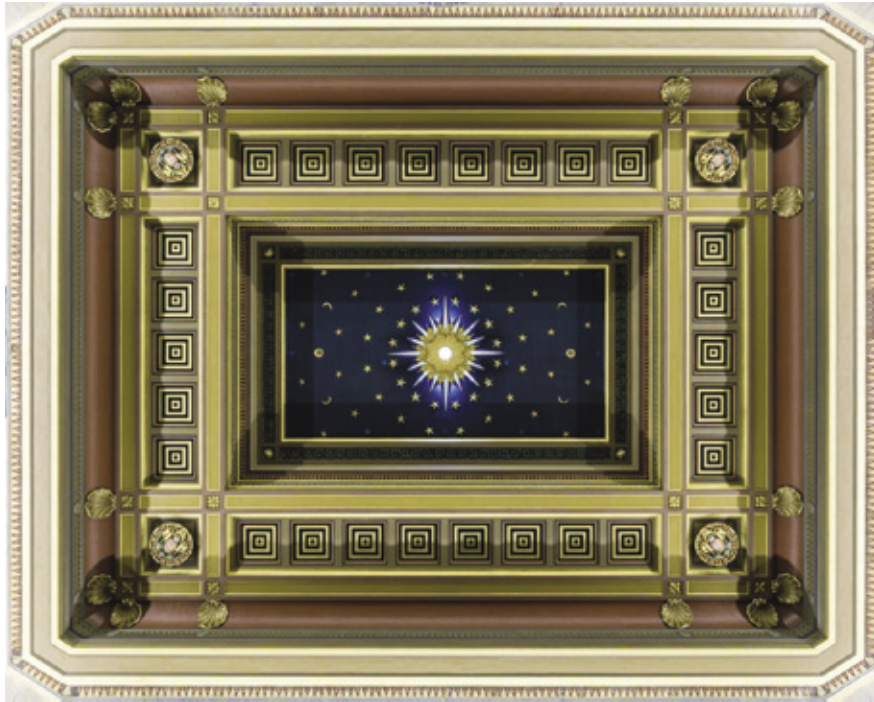
### **Ευχαριστίες**

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

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

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

**Η "ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ - ΗJM" θα δέχεται άρθρα μόνο με ηλεκτρονική υποβολή. Τα άρθρα θα πρέπει να υποβάλλονται, αποστέλλονται ως 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).**



## Ανακοίνωση

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

*e-mail υποβολής: [medicine@vegacom.gr](mailto:medicine@vegacom.gr)*

*Τηλέφωνα επικοινωνίας: 210 8980461 - 697 2090020*