



# Liptruzet<sup>®</sup>

(ezetimibe and atorvastatin) tablets

Για περισσότερες συνταγογραφικές πληροφορίες συμβουλευτείτε  
την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.



**MSD**

Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας:  
Merck Sharp & Dohme Ltd, Ηνωμένο Βασίλειο  
Τοπικός Αντιπρόσωπος στην Ελλάδα:  
MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.  
Αγ. Δημητρίου 63, 174 56, Άλιμος  
Τηλ. 210 9897300, [dproc\\_greece@merck.com](mailto:dproc_greece@merck.com)



Συμπρώθηση από την εταιρεία:  
**BIANEX Α.Ε.**  
ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ  
Γραφεία επιστημονικής ενημέρωσης:  
Αθήνα: Οδός Τατσοῦ, 146 71, Νέα Ερυθραία  
Τηλ: 210 8009111, [mailbox@vianex.gr](mailto:mailbox@vianex.gr)

CARD-1211503-0000 7/2/17-LIP-02/17

# Ανακοινώσεις Ε.Π.Ε.

## 16th European Congress of Internal Medicine 2017- European Federation of Internal Medicine - EFIM, Milan, Italy, 31/8/2017 - 2/9/2017.

### 16ο Ευρωπαϊκό Συνέδριο Παθολογίας 2017, Διοργάνωση: Ευρωπαϊκή Εταιρεία Παθολογίας, Μιλάνο, Ιταλία, 31/8/2017 - 2/9/2017

*Αγαπητοί Συνάδελφοι,*

Στις 31 Αυγούστου έως 2 Σεπτεμβρίου 2017 πραγματοποιήθηκε το «16th European Congress of Internal Medicine 2017» της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Παθολογίας (European Federation of Internal Medicine -EFIM) στο Μιλάνο.

Κατά την διάρκεια του Συνεδρίου στις 31/8, πραγματοποιήθηκε η Γενική Συνέλευση της EFIM στην οποία συμμετείχε και η Εταιρεία Παθολογίας Ελλάδος (Ε.Π.Ε.). Στα θέματα ημερήσιας διάταξης περιλαμβάνονταν και η αποδοχή ως ισότιμου μέλους EFIM της Εταιρείας Παθολογίας της F.Y.R.O.M. με το ψευδεπίγραφο όνομα "Macedonian Society of Internal Medicine". Αμέσως υπήρξε παρέμβαση και στοιχειοθετημένη ένσταση του παρευρισκόμενου εκπροσώπου της ΕΠΕ Α' Αντιπροέδρου του ΔΣ, καθηγητή Απόστολου Χατζητόλιου αναφορικά με το όνομα ένταξης της Εταιρείας Παθολογίας της γείτονος χώρας με αναφορά και στο από 26/5/2017 σχετικό έγγραφο (email) της ΕΠΕ που δεν είχε απαντηθεί. Συγχρόνως, ο κ. Χατζητόλιος κατέθεσε στον Πρόεδρο της EFIM, Prof. Runólfur Pálsson, έγγραφο με την απαίτηση της ΕΠΕ να δοθεί από την EFIM έγγραφη απάντηση για το θέμα που δημιουργήθηκε. Ήδη, το ΔΣ της ΕΠΕ που συνεδρίασε στις 8/9/2017 απεφάσισε την αποστολή από τον Πρόεδρο καθηγητή Μαλτέζο, της από 11/9/2017 επιστολής προς την EFIM επί της οποίας αναμένεται απάντηση.

Επίσης, κατά την διάρκεια των εργασιών του Συνεδρίου, στον εκθεσιακό χώρο υπήρχε τραπέζι της Ε.Π.Ε με ενημερωτικό έντυπο υλικό για το προσεχές «4ο Πανελλήνιο Συνέδριο Συνεχιζόμενης Εκπαίδευσης στην Εσωτερική Παθολογία με Διεθνή συμμετοχή» της Εταιρείας μας, το οποίο θα πραγματοποιηθεί στις 21-25 Φεβρουαρίου 2018 στην Θεσσαλονίκη. Για το Συνέδριο αυτό υπήρξε επίσημη ενημέρωση των αντιπροσωπειών των Εταιρειών Παθολογίας των άλλων Ευρωπαϊκών χωρών και της EFIM, από τον κ. Χατζητόλιο ενώ ήδη απεστάλη στις 11/9/2017 επίσημη πρόσκληση της ΕΠΕ προς την EFIM, που θα θέσει το Συνέδριο μας υπό την αιγίδα της και θα εκπροσωπηθεί σε αυτό.

*Colleagues,*

We were briefed by our colleague, President of the Hellenic Professional Union of Internists, Mr. Toulis, who represented us at the 3rd EFIM Day on 17 March 2017 in Brussels, that a discussion was held regarding the possible inclusion of Skopje's Internal Medicine Society in EFIM. Mr. Toulis, with his intervention, expressed the view that the Internal Medicine Society of Greece does not oppose the accession of the Skopje Society to EFIM, but this should be done with the official name of the state in texts, maps and other official documents as FYROM.

The same view was expressed in a private discussion with EFIM President, Mr Pallson, in the presence of EFIM Secretary Mrs. Anneta Trajkovka, explaining that there is no personal or substantive problem with FYROM Colleagues Internists but given that there is problem of naming of our neighboring country, at a political and national level, it is not possible to accept another name for the Internal Medicine Society of the neighboring country other than FYROM.

Therefore, after discussing this issue with the Board of Directors, we would also like to express officially - with our institutional status - the above view regarding the acceptance of the FYROM Internal Medicine Society in EFIM. With colleague greetings

*The President*  
E. Maltezos

*The General Secretary*  
D. Papazoglou

31 August 2017, Milan

*Dear Mr President and members of EFIM Board*

IMSG which is one of the constituting members of EFIM wishes to request your written reply to the issue which has been raised earlier during the General Assembly with regard the acceptance of the candidate Society of Internal Medicine of FYROM under a different and not recognized by International Organizations name.

We strongly believe that the name FYROM which is official to communication with the European Union, the United Nations Organization and NATO should also be used by EFIM.

This is not the first time that we raise this issue, as we have already expressed our strong objection during the 3<sup>rd</sup> Summit of EFIM in Brussels -by our representative Dr Toulis- and by an officially sent e-mail to EFIM, on 26/5/2017(attached). Sadly we haven't had the expected written reply.

We find difficult to understand it and of course we reject any thoughts that political motives drive decisions in scientific organizations.

However this remains to be proved and we will look forward to it.

We will be more than happy to welcome our neighbors Society under the official name of their country which is FYROM -and not Macedonia- and expect EFIM to welcome them under this name.

We will be more than happy to welcome our neighbors Society under the official name of their country which is FYROM -and not Macedonia- and expect EFIM to welcome them under this name.

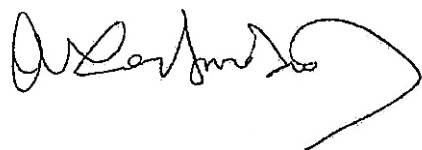
We would find impossible to accept a different approach and we trust that our colleagues in EFIM will show the necessary respect international loyalty and scientific deontology.

Apostolos I. Hatzitolios

Vice President of Internal Medicine Association of Greece

Proffessor of Internal Medicine

Aristotle University of Thessaloniki





## INTERNAL MEDICINE SOCIETY OF GREECE

Stilp. Kyriakidi 1 (AHEPA Hospital) – P.C. 54636 Thessaloniki

Tel: 2313 303480– Fax: 2310994773

VAT Number: 998209271 – I' Thessaloniki's

Email: [et.pathologias@hotmail.com](mailto:et.pathologias@hotmail.com)



### BOARDS MEMBERS

Alexandroupoli 11/9/2017

Prot. Num. 467

*President* Dear President,

**Efstratios Maltezos**

Prof. of Internal Medicine  
Alexandroupoli

I was informed by Vice-President of IMSG, Prof. A.I. Hatzitolios on the 16<sup>th</sup> successful outcome of the EFIM Congress in Milan and I would like to congratulate you and the Organizing Committee of the Congress.

*A' Vice - President*

**Apostolos Hatzitolios**

Prof. of Internal Medicine  
Thessaloniki

Additionally I consider that you would agree on the successful presence of IMSG with a stand in the Congress (you might find all the relevant photographic material with the colleagues and the Secretariat of EFIM). Also I am sure that you would agree with regard the announcement of our 4<sup>th</sup> Panhellenic Congress of Continuing Education in Internal Medicine with International Participation in Thessaloniki, 22-25/2/2018 to the Colleagues of the EFIM and all the other National Associations of other Countries.

*B' Vice - President*

**George Dalekos**

Prof. of Internal Medicine  
Larisa

As to the above mentioned Congress of ours, that is the only official Congress organized by IMSG (to avoid any misconception) we would like to be under the endorsement of EFIM as well as the EFIM to be represented by the President participating on one hand by a stand which is going to promote its work and on the second hand (to participate) with a round table or speakers with appropriate topics of your choice.

*General Secretary*

**Dimitrios Papazoglou**

Assoc. Prof.  
of Internal Medicine  
Alexandroupoli

Seizing the opportunity, we would like to state our Intention to participate as IMSG in the forthcoming Congress of EFIM in 2018.

*Treasurer*

**Christos Savopoulos**

Assoc. Prof.  
of Internal Medicine  
Alexandroupoli

Furthermore, Prof. Hatzitolios has informed me on the relevant discussion with regard to the potential admission of Internal Medicine Society of a neighboring country (F.Y.R.O.M. and not Macedonia), you might find attached document Prof. Hatzitolios both had over to the General Assembly personally to you and a previous document that had been sent from IMSG to EFIM.

*Members*

**Christos Koutras**

Director National  
Health System  
Veroia

I look forward to hearing your response on the for mentioned documents in order to inform our colleagues, members of IMSG

**George Liamis**

Assis. Prof.  
of Internal Medicine  
Ioannina

Best regards

**Stefanos Mylonas**

Director National  
Health System  
Trikala

**Dimitrios Skoutas**

PhD. of Internal Medicine  
Thessaloniki

For the Board of Directors

President

Maltezos Efstratios



General Secretary

Papazoglou Dimitrios



1. EFIM Congress - Από τα αριστερά Ταμίας ΕΠΕ, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας Χρ. Σαββόπουλος, Πρόεδρος της EFIM, Prof. R. Pálsson, Α' Αντιπρόεδρος ΕΠΕ, Καθηγητής Παθολογίας Α. Χατζητόλιος, President Elect, Prof. N. Montano, Μέλος του ΔΣ της ΕΠΕ και Χ. Κούτρας
2. EFIM Congress- Από τα αριστερά Ταμίας ΕΠΕ, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας Χρ. Σαββόπουλος, Γραμματέας της EFIM, Aneta.Trajkonaska, Α' Αντιπρόεδρος ΕΠΕ, Καθηγητής Παθολογίας Α. Χατζητόλιος
3. EFIM Congress- Από τα αριστερά Πρόεδρος της ΕΙΝΑΠ και Μέλος της Συντονιστικής Ομάδος Νοτίου Ελλάδος της ΕΠΕ, κα. Ματίνα Παγώνη, Α' Αντιπρόεδρος ΕΠΕ, Καθηγητής Παθολογίας Α. Χατζητόλιος
4. EFIM Congress - Τραπέζι της ΕΠΕ στον εκθεσιακό χώρο του Συνεδρίου



# HJM

# Hellenic Journal of Medicine

# Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση

**Τριμηνιαίο Περιοδικό της Εταιρείας Παθολογίας Ελλάδος**

**Ιδιοκτήτης-Εκδότης: Δημήτριος Ι. Γκρίλλας**

Τηλ.: 210 8980461, Facsimile: 210 8986265

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

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

**Εκδίδεται από την Εταιρία:  
“VEGA E.C.M. Εκδοτική, Διαφημιστική,  
Εκθεσιακή, Μονοπρόσωπη Ε.Π.Ε.”**

**Πρόεδρος Δ.Σ.: Δημήτριος Ι. Γκρίλλας**

Έδρα Εταιρίας: Ιουστινιανού 45-47, Γλυφάδα, 166 74

**Owner - Publisher: Dimitrios I. Gkrillas  
President and 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. 16674, Glyfada, Hellas Tel. +30 210 8980461

**Πρόεδρος Συντακτικής  
Επιτροπής**

Ευστράτιος Μαλτέζος  
Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Δημοκριτείου Πανεπιστημίου Θράκης,  
Διευθυντής Β' Παθολογικής Κλινικής Π.Γ. Νοσοκομείου Αλεξανδρουπόλεως.

**Διευθυντής Συντάξεως**

Περικλής Παναγόπουλος  
Επ.Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής  
Δημοκριτείου Πανεπιστημίου Θράκης, Π.Γ.Νοσοκομείο Αλεξανδρουπόλεως, Συντονι-  
στής Ομάδας Εργασίας Ε.Π.Ε., για το περιοδικό "Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση".

**Editor In Chief**

Efstratios Maltezos, MD.  
Professor of Internal Medicine, Medical School Democritus University of Thrace.  
University General Hospital of Alexandroupolis.

**Managing Editor**

Pericles Panagopoulos MD.  
Assistant Professor in Internal Medicine, Medical School Democritus University of  
Thrace, University General Hospital of Alexandroupolis.

**Εκτύπωση-Βιβλιοδεσία** LITHOS O.E.

**Τιμή Τεύχους** 1 λεπτό Ευρώ - 1Eurocent **Ετήσιες Συνδρομές:** Ιατροί 20 ευρώ Ιδρύματα - Εταιρείες 50 ευρώ

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 τού περιοδικού "H J M" καθώς και δημοσιευμένα Γραπτά Συμπόσια Ιατρικής μπορείτε να δείτε στην ιστοσελίδα της εταιρίας "VEGA E.C.M. Ε.Π.Ε.": [www.vegacom.gr](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 H J M με οποιονδήποτε τρόπο, μηχανικό, ηλεκτρονικό, φωτοτυπικό, ηχογράφησης ή άλλο, χωρίς προηγούμενη γραπτή άδεια του Εκδότη. Νόμος 2121/1993 και Κανόνες Διεθνούς Δικαίου που ισχύουν στην Ελλάδα.

©2016 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.



## Ανακοίνωση

### ΜΕΤΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΕΠΒΕ ΣΕ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ ΕΛΛΑΔΟΣ (Ε.Π.Ε.)

Αγαπητές και Αγαπητοί συνάδελφοι,

Με τη συμπλήρωση εννέα (9) ετών λειτουργίας από την ίδρυσή της, η **Εταιρεία Παθολογίας Βορείου Ελλάδος** (Ε.Π.Β.Ε.) βρίσκεται σε ένα νέο καθοριστικό σταθμό, καθώς με πρόσφατη απόφαση του Πρωτοδικείου Θεσσαλονίκης μετατρέπεται σε επιστημονικό σωματείο Πανελλήνιας εμβέλειας με τίτλο **Εταιρεία Παθολογίας Ελλάδος** (Ε.Π.Ε.). Η Εταιρεία έγινε επίσης δεκτή ως μέλος της European Federation of Internal Medicine (E.F.I.M.) και εκπροσωπεί τους Έλληνες Παθολόγους στην Ευρώπη, ενώ συνεργάζεται στενά με την Επαγγελματική Ένωση Παθολόγων Ελλάδος με στόχο την προάσπιση των επαγγελματικών δικαιωμάτων των Παθολόγων.

Η Εταιρεία μας διοργανώνει πλέον ως Εταιρεία Παθολογίας Ελλάδος (Ε.Π.Ε.) και μέλος της E.F.I.M το **3ο Πανελλήνιο Συνέδριο Συνεχιζόμενης Εκπαίδευσης στην Εσωτερική Παθολογία με διεθνή συμμετοχή** που θα γίνει από 22-26 Φεβρουαρίου 2017 στη Θεσσαλονίκη (ξενοδοχείο Grand Palace).

Εκφράζοντας ακόμη μία φορά τις ευχαριστίες του Διοικητικού Συμβουλίου για τη θερμή ανταπόκριση και ουσιαστική συμμετοχή σας, η οποία καθιέρωσε το Συνέδριο στην Ιατρική Επιστημονική Κοινότητα, σας περιμένουμε τον ερχόμενο Φεβρουάριο στη Θεσσαλονίκη για ένα ακόμα πιο αναβαθμισμένο και μεγαλύτερο Συνέδριο, αντίστοιχο της σημασίας και του εύρους της Ειδικότητας της Παθολογίας.

Με συναδελφικούς χαιρετισμούς,

Για το Δ.Σ. της Ε.Π.Ε.

Ο Πρόεδρος

**Ευστράτιος Σ. Μαλτέζος**

Καθηγητής Παθολογίας Δ.Π.Θ.

Ο Α΄ Αντιπρόεδρος

**Απόστολος Ι. Χατζητόλιος**

Καθηγητής Παθολογίας Α.Π.Θ.



## Συντακτική Επιτροπή

### Αλφαβητικώς

#### **Αλεξανδρίδης Θεόδωρος**

Καθηγητής Παθολογίας - Ενδοκρινολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Πατρών, Πάτρα

#### **Γώγος Χαράλαμπος**

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Πατρών, Πάτρα

#### **Δαούσης Δημήτριος**

Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Πατρών, Πάτρα

#### **Δημόπουλος Μελέτιος - Αθανάσιος**

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

#### **Ελισάφ Σ. Μωυσής**

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Ιωάννινα

#### **Ηλιοδρομίτης Ευστάθιος**

Καθηγητής Παθολογίας Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα

#### **Καλφαρέντζος Φώτιος**

Καθηγητής Χειρουργικής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Πατρών, Πάτρα

#### **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

#### **Κωλέττης Μ. Θεόφιλος**

Καθηγητής Καρδιολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Ιωάννινα

#### **Απόστολος Χατζητόλιος,**

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

#### **Mantzoros Christos**

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

#### **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.

#### **Μπασούκας Δ. Ιωάννης**

Αναπληρωτής Καθηγητής Δερματολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Ιωάννινα

#### **Μπούρα Παναγιώτα**

Καθηγήτρια Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

#### **Νάκος Χ. Γεώργιος**

Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Ιωάννινα

#### **Νταλέκος Γεώργιος**

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Λάρισα

#### **Ντουράκης Π. Σπυρίδων**

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα

#### **Παπανδρέου Χρήστος**

Καθηγητής Παθολογίας - Ογκολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Λάρισα

#### **Παπαδάκη Ελένη**

Καθηγήτρια Κλινικής Αιματολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Κρήτης, Ηράκλειο Κρήτης

#### **Πετρίκκος Γεώργιος**

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα

#### **Σιαφάκας Νικόλαος**

Καθηγητής Πνευμονολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Κρήτης, Ηράκλειο Κρήτης

#### **Spyridopoulos Ioakim**

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

#### **Στεφανάδης Χριστόδουλος**

Καθηγητής Καρδιολογίας Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα

#### **Tsakiris A. Dimitrios**

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

#### **Τσαταλάς Κωνσταντίνος**

Καθηγητής Αιματολογίας Ιατρικής Σχολής Δημοκριτείου Πανεπιστημίου Θράκης, Αλεξανδρούπολη

#### **Τσατσούλης Α. Αγαθοκλής**

Καθηγητής Παθολογίας - Ενδοκρινολόγος Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Ιωάννινα

#### **Χίτογλου - Μακέδου Αρετή**

Καθηγήτρια Βιοπαθολογίας Ιατρικής Σχολής Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

# Η J M



EST. 1996

Συνεδριακή - Εκθεσιακή Εταιρία  
Ιατρικά Συνέδρια - Συμπόσια - Ημερίδες  
Congress - Event - Exhibitions - Conferences



Πρόεδρος και Διευθύνων Σύμβουλος  
Δημήτριος Ι. Γκρίλλας



Γλυφάδα-Χαλάνδρι (Γραφεία Βορείων Προαστίων)  
Εδρα Εταιρίας: Ιουστινιανού 45-47 Γλυφάδα 16674  
Τηλ.: 210 8980461 Fax: 210 8986265  
www.vegacom.gr, e-mail: info@vegacom.gr



## Εταιρεία Παθολογίας Ελλάδος

Στιλπ. Κυριακίδη 1 Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ Τ.Κ. 546 36  
Θεσσαλονίκη  
Τηλ.: 2310 993480 Fax: 2310 994918, 23730 23745  
e-mail: epbe@epbe.gr / www.epbe.gr

Internal Medicine Society  
of Greece

### ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ ΕΛΛΑΔΟΣ

<b>Πρόεδρος</b>	Ευστράτιος Ματζέζος (Πανεπιστημιακός, Αλεξανδρούπολη)
<b>Α' Αντιπρόεδρος</b>	Απόστολος Χατζητόλιος (Πανεπιστημιακός, Θεσσαλονίκη)
<b>Β' Αντιπρόεδρος</b>	Γεώργιος Νταλέκος (Πανεπιστημιακός, Λάρισα)
<b>Γενικός Γραμματέας Ταμίας</b>	Δημήτριος Παπάζογλου (Πανεπιστημιακός, Αλεξανδρούπολη) Χρήστος Σαββόπουλος (Πανεπιστημιακός, Θεσσαλονίκη)
<b>Μέλη Δ.Σ.</b>	Γεώργιος Λιάμης (Πανεπιστημιακός, Ιωάννινα) Στέφανος Μυλωνάς (Διευθυντής ΕΣΥ, Τρίκαλα) Σπυρίδων Μπακατσέλος (Διευθυντής ΕΣΥ, Θεσσαλονίκη) Δημήτριος Σκούτας (Ελεύθερος Επαγγελματίας, Θεσ/νίκη)

### ΟΜΑΔΕΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ Ε.Π.Ε.

**Αγγειακών Εγκεφαλικών Επεισοδίων & Θρομβοεμβολικών Νόσων:** Μπλιώνης Χαράλαμπος, Ντάιος Γεώργιος  
**Αγγειολογίας - Υπέρχων:** Παπάνας Νικόλαος  
**Αγωγής Υγείας & Ενημερωτικών Εκδηλώσεων για το κοινό:** Μανές Χρήστος, Φωτιάδης Σπύρος  
**Αναπνευστικών & Αλλεργικών Παθήσεων:** Δανιηλίδης Μιχαήλ  
**Ανοσολογίας - Ρευματικών Νοσημάτων:** Μπούρα Παναγιώτα, Σκένδρος Παναγιώτης  
**Αρτηριακής Υπέρτασης:** Ζεμπεκάκης Παντελεήμων, Μακαρίτσας Κωνσταντίνος  
**Γηριατρικής:** Κούρτογλου Γεώργιος, Τρακατέλλη Χριστίνα  
**Επαγγελματικών Θεμάτων & Δεοντολογίας:** Κωτούλας Σόλων, Τούλης Ευάγγελος  
**Δυσλιπιδαιμιών:** Ελισάφ Μωυσής, Άθυρος Βασίλειος  
**Λοιμώξεων:** Κούτρας Χρήστος, Μεταλλίδης Συμεών  
**Νοσημάτων Ήπατος:** Σινάκος Εμμανουήλ, Χολόγκιτας Ευάγγελος  
**Παχυσαρκίας - Καπνίσματος - Διαταραχών Ύπνου:** Αποστολοπούλου Μάρθα, Δημητρούλα Χαρίκλεια  
**Περιοδικού:** Κώτσας Βασίλειος  
**Προπτυχιακής, Μεταπτυχιακής, Δια Βίου Εκπαίδευσης & Θεμάτων Ειδικευομένων:** Τσάπας Απόστολος  
**Σακχαρώδη Διαβήτη:** Ηλιάδης Φώτιος



## Επαγγελματική Ένωση Παθολόγων Ελλάδος (Ε.Ε.Π.Ε)

ΕΔΡΑ: Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λαρίσης-Πανεπιστημιακή  
Παθολογική Κλινική Βιόπολις Τ.Κ 41110-ΛΑΡΙΣΑ  
Τηλ.: 2310 994770 Fax: 2310994773  
e-mail: eepe2014@gmail.com / eepe2014.blogspot.gr

Hellenic Professional Union  
of Internists (H.P.U.I.)

### ΕΚΤΕΛΕΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗΣ ΕΝΩΣΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΩΝ ΕΛΛΑΔΟΣ

<b>Πρόεδρος</b>	Ευάγγελος Τούλης (Ελεύθερος Επαγγελματίας, Θεσσαλονίκη)
<b>Αντιπρόεδρος</b>	Απόστολος Χατζητόλιος (Πανεπιστημιακός, Θεσ/νίκη)
<b>Γεν. Γραμματέας</b>	Σόλων Κωτούλας (Ελεύθερος Επαγγελματίας, Τρίκαλα)
<b>Αναπλ. Γεν. Γραμματέας</b>	Παναγιώτης Χαλβατσιώτης (Πανεπιστημιακός, Αθήνα)
<b>Ταμίας</b>	Δημήτριος Βήτος (Ελεύθερος Επαγγελματίας, Καρδίτσα)
<b>Υπεύθυνος Δημοσίων Σχέσεων, Τύπου &amp; Ενημέρωσης</b>	Σπυρίδων Κόκκινος (Ελεύθερος Επαγγελματίας, Ναύπλιο)
<b>Υπεύθυνος Διοικητικών &amp; Νομικών Θεμάτων</b>	Σπυρίδων Ντουράκης (Πανεπιστημιακός, Αθήνα)
<b>Υπεύθυνος Εκδηλώσεων &amp; Κινητοποίησης</b>	Μάριος Πυρπασόπουλος (Ελεύθερος Επαγγελματίας, Χαλκιδική)
<b>Υπεύθυνος Ευρωπαϊκών &amp; Διεθνών Σχέσεων</b>	Αχιλλέας Γκίκας (Πανεπιστημιακός, Κρήτη)

### ΒΟΗΘΟΙ ΣΥΝΤΑΞΕΩΣ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟΥ ΗΨΜ

**Επιμέλεια Σελίδας Συνεδρίων:**  
Αποστολοπούλου Μάρθα ( Ιατρός ΕΣΥ,Θεσσαλονίκη)  
**Επιμέλεια Θεμάτων ειδικότητας:**  
Κουλαρά Παυλίνα (Ειδικευόμενη Παθολογίας, Θεσσαλονίκη)  
**Επιμέλεια Ειδήσεων από το Διαδίκτυο:**  
Κακαλέτσος Νικόλαος (Ειδικευόμενος Παθολογίας, Θεσσαλονίκη)  
**Επιμέλεια Επαγγελματικών Θεμάτων:**  
Κωτούλας Σόλων (Ελεύθερος Επαγγελματίας, Τρίκαλα)  
**Βιβλιογραφική ενημέρωση:**  
Τζιόμαλος Κωνσταντίνος (Πανεπιστημιακός, Θεσσαλονίκη)  
**Επιμέλεια θεμάτων συναφών ειδικοτήτων:**  
Κανέλλος Ηλίας (Ειδικευόμενος Καρδιολογίας, Θεσσαλονίκη)  
**Επιμέλεια Ειδήσεων Υγειονομικού Ενδιαφέροντος  
Ελληνικού & Διεθνούς Ημερησίου & Περιοδικού Τύπου -  
Διαδίκτυο:** Φωτιάδης Σπύρος (Ελεύθερος Επαγγελματίας,  
Θεσσαλονίκη)

# Olmesartan ή... Olmesartan;



Η ουσία είναι μία!

**Olmesartan/Mylan**

**Olmesartan + Hydrochlorothiazide/Mylan**

Έρθε το πρώτο  
**γενόσημο ολμεσαρτάνης**  
με την εγγύηση  
της Mylan!

MYL OLME\_06-03/17 • INFORMAL Adv.

Η διαφήμιση είναι σύμφωνη με την ισχύουσα νομοθεσία – Υπουργική Απόφαση ΔΥΓ3(α)/32221(ΦΕΚ 1049Β/29-04-2013) και τον κώδικα δεοντολογίας του ΣΦΕΕ. Πριν τη συνταγογράφηση συμβουλευθείτε την πλήρη Περιλήψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.

Για περισσότερες πληροφορίες: **Generics Pharma Hellas Ε.Π.Ε.**  
Αγίου Δημητρίου 63, 174 56 Άλιμος • Τηλ.: 210 99.36.410 • Fax: 210 99.56.410 • [Info@mylan.gr](mailto:Info@mylan.gr)  
Φαρμακοεπαγρύπνηση: Fax:210 99.47.377 • [email:pharmacovigilance@mylan.gr](mailto:email:pharmacovigilance@mylan.gr)

 **Mylan**  
Seeing  
is believing

Τεύχος 115  
Ιούλιος-  
Σεπτέμβριος  
2017

- Σελ. 112-123 **Άρθρα Ανασκόπησης**  
**Σύγχρονες απόψεις στην πρωτοπαθή χολική κίρρωση**  
Ελεάνα Γκαμπρέλα
- Σελ. 124-130 **Υπονατρίαση σχετιζόμενη με υποθυρεοειδισμό**  
Γεώργιος Λιάμης
- Σελ. 131-138 **Δέκα συχνά σφάλματα κατά την προσέγγιση ασθενών με υπονατρίαση**  
Ανδρομάχη Μακρή
- Σελ. 139-141 **Ανασκόπηση Διεθνούς Ιατρικού Τύπου**
- Σελ. 145-146 **Προσεχή Συνέδρια, Επιστημονικές Εκδηλώσεις στην Ελλάδα και το Εξωτερικό, στην Παθολογία και τις συναφείς Ειδικότητες**

Contents

Number 115  
July-  
September  
2017

- Pg. 112-123 **Review Articles**  
**Current aspects of primary biliary cholangitis**  
Gkamprela Eleanna
- Pg. 124-130 **Hypothyroidism-associated hyponatremia**  
Liamis George
- Pg. 131-138 **Ten common pitfalls in the evaluation of patients with hyponatremia**  
Makri Andromahi
- Pg. 139-141 **International Medicine Review**
- Pg. 145-146 **Coming National or International Congress and Meetings in Internal Medicine or Subspecialties**

# Σύγχρονες απόψεις στην πρωτοπαθή χολική κίρρωση



**Ε. Γκαμπρέλα**

Ε. Γκαμπρέλα, Β. Παπαδημητρόπουλος, Σ.Π. Ντουράκης

Β' Παθολογική Κλινική και Ομώνυμο Εργαστήριο, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιπποκράτειο Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών

### Υπεύθυνος επικοινωνίας:

Γκαμπρέλα Ελεάνα

Β' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική  
Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών "Ιπποκράτειο"

Βασ. Σοφίας 114, 11527

**Τηλ. 213 2088129**

**FAX 213 2088639**

**e-mail: gkamprela.el@gmail.com**

### Περίληψη

Η πρωτοπαθής χολική κίρρωση (ΠΧΚ), ή «πρωτοπαθής χολαγγειίτιδα» σύμφωνα με την πρόσφατη μετονομασία της, είναι χρόνια φλεγμονώδης χολοστατική νόσος, η οποία χαρακτηρίζεται από καταστροφή των μικρών ενδοπατικών χοληφόρων με προοδευτική ανάπτυξη ίνωσης στο ήπαρ και σε όψιμα στάδια κίρρωσης. Χαρακτηριστικό ορολογικό εύρημα της νόσου είναι τα αντιμιτοχονδριακά αντισώματα, τα οποία ανευρίσκονται σε περίπου 95% των ασθενών. Οι ασθενείς εμφανίζουν συνήθως κόπωση και κνησμό, συμπτώματα τα οποία μπορούν να παρουσιαστούν ανεξάρτητα με τη σοβαρότητα της νόσου. Η φυσική πορεία της ΠΧΚ έχει αλλάξει σημαντικά με τη χρήση του αρκτοδεοξυχολικού οξέος αλλά και την εξέλιξη των διαγνωστικών μεθόδων, με αποτέλεσμα η επιβίωση των ασθενών που έχουν καλή ανταπόκριση στο φάρμακο να πλησιάζει αυτή του γενικού πληθυσμού. Όμως, περίπου 40% των ασθενών με ΠΧΚ δεν απαντά στη θεραπεία με αρκτοδεοξυχολικό οξύ, ενώ μπορεί να ανταποκριθεί σε νέες θεραπείες δεύτερης γραμμής. Η σύγχρονη έρευνα που διεξάγεται στους ορμονικούς πυρηνικούς υποδοχείς των ηπατοκυττάρων έχει δημιουργήσει νέους ορίζοντες στη στοχευμένη θεραπεία της ΠΧΚ. Για τους ασθενείς με μη-αντιρροπούμενη κίρρωση η μεταμόσχευση ήπατος αποτελεί τη θεραπεία εκλογής με εξαιρετικά αποτελέσματα. Στόχος της ανασκόπησης αυτής είναι η κατανόηση της επιδημιολογίας, της παθογένεσης, της κλινικής εικόνας και της διάγνωσης της νόσου καθώς και η επισήμανση των σύγχρονων θεραπευτικών επιλογών.

**Λέξεις ευρετηρίου:** πρωτοπαθής χολική κίρρωση, πρωτοπαθής χολαγγειίτιδα, χολόσταση, αρκτοδεοξυχολικό οξύ

# Current aspects of primary biliary cholangitis

E. Gkamprela, V. Papadimitropoulos, S. P. Dourakis

Second Department of Internal Medicine and Homonymous Laboratory, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, "Hippokration" General Hospital of Athens

## Summary

Primary biliary cirrhosis or primary biliary cholangitis (PBC), according to the recent change of its nomenclature, is a chronic inflammatory cholestatic disease which is characterised by the destruction of the small intrahepatic bile ducts and the gradual development of liver fibrosis and potential cirrhosis at a later stage. The serological hallmark of the disease is the antimitochondrial antibody (AMA), which is identified in about 95% of patients with PBC. These patients have usually fatigue and pruritus but both of them occur independently of the severity of the disease. The natural history of PBC has changed dramatically after the use of ursodeoxycholic acid (UDCA) and the development of new diagnostic methods and has resulted, in patients with good response to UDCA, in an increase of the survival which is similar to general population. However, about 40% of patients with PBC, do not respond well to UDCA and would probably benefit from the new second line therapies. The current research, which is focused on nuclear receptor hormones in hepatocytes, has created new horizons in the targeted therapy of PBC. Liver transplant though remains the therapy of choice for the decompensated cirrhosis with excellent results. The aim of this review is the understanding of the epidemiology, the pathogenesis, the clinical picture and the diagnosis of PBC, as well as the introduction of the current therapeutic choices.

**Key words:** Primary biliary cirrhosis, primary biliary cholangitis, cholestasis, ursodeoxycholic acid

## Εισαγωγή

Η πρωτοπαθής χολική κίρρωση (Primary Biliary Cholangitis-PBC) είναι προοδευτική αυτοάνοση ηπατική νόσος, η οποία χαρακτηρίζεται από χρόνια κοκκιωματώδη λεμφοκυτταρική φλεγμονή και καταστροφή των μικρών ενδοηπατικών χοληφόρων και οδηγεί σε περιπυλαία φλεγμονή, ίνωση και σε όψιμα στάδια κίρρωση (1). Ο πρώτος ασθενής με πρωτοπαθή χολική κίρρωση (ΠΧΚ) περιγράφηκε το 1851 από τους Addison και Gull. Παρουσία-

ζε εικόνα χρόνιας ενδοηπατικής χολόστασης, χωρίς εμφανή μηχανική απόφραξη από τα μεγάλα χοληφόρα, ενώ ο όρος πρωτοπαθής χολική κίρρωση χρησιμοποιήθηκε πρώτη φορά 100 χρόνια μετά, το 1950 από τον Ahrens για να περιγράψει ομάδα ασθενών, καθ' υπερκοχήν γυναίκες μέσης ηλικίας, με χρόνια ενδοηπατική χολόσταση και συνοδό ηπατοσπληνομεγαλία, ίκτερο, κνησμό, υπερλιπιδαιμία και ξανθώματα (2). Όμως, από το 1959, η πατριάρχης της Ηπατολογίας Dame Sheila Sherlock ήταν αντίθετη με τον όρο «κίρρωση», αφού παρατήρησε

ότι κατά τη διάγνωση αρκετοί από τους ασθενείς δεν είχαν εικόνα κίρρωσης, ούτε κλινικά και ούτε στην ιστολογική εξέταση του ήπατος (3). Πρότεινε μάλιστα τον όρο "μη πυώδης καταστρεπτική χολαγγειίτιδα" (Primary non suppurative destructive cholangitis) που όμως δεν έγινε ευρέως αποδεκτός. Ειδικά από το 1965 και μετά, η ανεύρεση ειδικών αντιμιτοχονδριακών αντισωμάτων (AMA) στον ορό βελτίωσε τη δυνατότητα διάγνωσης σε πολύ πρώιμα στάδια, ενώ μετά τη χρήση του αρκτοδεοξυχολικού οξέος η πρόγνωση στα δύο τρίτα των ασθενών, πλησιάζει την επιβίωση του γενικού πληθυσμού. Επιπλέον, η λέξη «κίρρωση» αποτελεί είδος στίγματος για τους ασθενείς αυτούς. Έτσι, προτάθηκε το 2014 από την Ευρωπαϊκή Ηπατολογική Εταιρεία (European Association of Study of the Liver-EASL) και τις αντίστοιχες εταιρείες σε Αμερική και Ασία, η μετονομασία της λέξης «κίρρωσης» σε «χολαγγειίτιδα» (primary biliary cholangitis) (4). Παρόλο που ο όρος αυτός δεν είναι αντιπροσωπευτικός της παθοφυσιολογίας της νόσου, επιλέχθηκε λόγω της απλότητάς του και της δυνατότητας διατήρησης του ακρωνυμίου PBC για να αποφευχθούν οι συγχύσεις στη διεθνή βιβλιογραφία. όμως, στην Ελληνική γλώσσα, η ακριβής μετάφραση του όρου («πρωτοπαθής χολαγγειίτιδα των χοληφόρων») δεν είναι δόκιμος. Έτσι, επίσημα δεν έχει ανακοινωθεί ακόμα το νέο όνομα της νόσου. Όροι όπως «πρωτοπαθής χολαγγειίτιδα» και «πρωτοπαθής ενδοπατική χολαγγειίτιδα» μάλλον προκαλούν σύγχυση στον κλινικό ιατρό με την πρωτοπαθή σκληρυντική χολαγγειίτιδα καθώς και τη λοιμώδη χολαγγειίτιδα. Ίσως ο όρος «πρωτοπαθής κοκκιωματώδης χολαγγειίτιδα» που προτάθηκε από τους Kamath και συνεργάτες να είναι πιο ακριβής και εύχρηστος, αν και σε προχωρημένα ιστολογικά στάδια της νόσου δε διαπιστώνονται κοκκίωματα (4, 5).

## 2. Επιδημιολογία

Η ΠΧΚ προσβάλλει κυρίως γυναίκες μέσης ηλικίας μεταξύ 40 με 59 ετών (γυναίκες: άνδρες = 10:1) (6-8). Σε συστηματική ανασκόπηση επιδημιολογικών μελετών από την Ευρώπη, Βόρειο Αμερική, Ασία και Αυστραλία οι Boonstra και συνεργάτες έδειξαν ότι η επίπτωση της νόσου κυμαίνεται από 0,33 έως 5,8/ 100.000 πληθυσμό, με το 92% να αφορά σε γυναίκες, ενώ ο επιπολασμός βρίσκεται μεταξύ 1,91- 40,20 ανά 100.000 άτομα. Τόσο

η επίπτωση όσο κι ο επιπολασμός της ΠΧΚ αυξάνονται τα τελευταία χρόνια, αν και δεν είναι ακόμα σαφές αν αυτό αντανακλά αληθινή αύξηση των ασθενών ή καλύτερες τεχνικές στη διάγνωση και στην καταγραφή των ασθενών (9). Επίσης, έχουν παρατηρηθεί σημαντικές γεωγραφικές διαφορές στη συχνότητα εμφάνισης της νόσου, με τη μεγαλύτερη να παρατηρείται στις Ηνωμένες Πολιτείες και στη Βόρειο Ευρώπη, γεγονός που ενισχύει τη σημασία των περιβαλλοντικών συνθηκών στην παθογένεση της ΠΧΚ. Ταυτόχρονα, πρέπει να ληφθούν υπόψη και άλλοι παράγοντες όπως οι καλύτερες διαγνωστικές τεχνικές και η πρόσβαση σε ειδικές μονάδες υγείας που θα μπορούσαν να εξηγήσουν τις μεγάλες γεωγραφικές διαφορές που παρατηρούνται στις επιδημιολογικές μελέτες (10-12).

Η νόσος έχει αυξημένη συχνότητα σε οικογένειες γεγονός που υποδεικνύει το σημαντικό ρόλο των γενετικών παραγόντων. Το ποσοστό αντιστοιχίας στους μονοζυγωτικούς διδύμους είναι 63% (13), ενώ οι αδερφές γυναίκες με PBC έχουν 14 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν τη νόσο σε σχέση με το γενικό πληθυσμό (14).

Επίσης, σημαντικό ρόλο διαδραματίζουν διάφοροι περιβαλλοντικοί παράγοντες όπως τοξίνες, το κάπνισμα, βακτήρια, ιοί, βαφές νυχιών και μαλλιών. Η ΠΧΚ σε διάφορες μελέτες έχει συσχετιστεί με ιστορικό υποτροπιαζουσών ουρολοιμώξεων, με πιο συχνό παθογόνο το *E.coli* (14-17). Άλλα μικρόβια που επίσης έχουν συσχετιστεί με την ΠΧΚ είναι τα *Mycobacterium gordonae* και *Novosphingobium aromaticivorans*.

Έχει εκφραστεί η υπόθεση ότι αντιγονικοί επίτοποι των βακτηριδίων θα μπορούσαν μέσω «μοριακής μίμησης» να προκαλούν διασταυρούμενη αντίδραση με τον επίτοπο των ειδικών την ΠΧΚ, AMA αντισωμάτων. Αντίθετα η νόσος έχει αρνητική συσχέτιση με την κατανάλωση αλκοόλ και τη χρήση αντισυλληπτικού χαπιού (14, 18).

Διάφορες αυτοάνοσες διαταραχές, όπως οι αυτοάνοσες θυρεοειδοπάθειες, το σύνδρομο Raynaud και το σύνδρομο Sjogren, παρατηρούνται πιο συχνά στους ασθενείς με ΠΧΚ. Συνήθως αλλά όχι πάντα, προηγούνται της έναρξης της ΠΧΚ. Επίσης, σε αρκετές μελέτες έχει αποδειχθεί ισχυρή συσχέτιση με τα αντιγόνα του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (HLA) και ειδικά τα DR 7 και DR 8 (19, 20).



### 3. Παθογένεση

Η παθοφυσιολογία της νόσου δεν έχει κατανοηθεί πλήρως. Από διάφορες μελέτες έχει υποστηριχθεί η άποψη ότι λαμβάνει χώρα σαφής ενεργοποίηση της κυτταρικής και χυμικής ανοσίας εναντίον των ενδολοβιακών χοληφόρων. Ειδικά τα CD4+ και CD8+ T κύτταρα ανευρίσκονται αυξημένα στον ιστό και στο αίμα των ασθενών με ΠΧΚ, εναντίον διαφόρων μιτοχοδριακών και πυρηνικών αντιγόνων, συμπεριλαμβανομένου του συμπλέγματος E2 component of pyruvate dehydrogenase complex (PDC-E2) που είναι και ο κύριος στόχος των AMA αντισωμάτων (21, 22). Η συνεχής ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος προκαλεί χρόνια φλεγμονή των επιθηλιακών κυττάρων των χοληφόρων η οποία οδηγεί σε καταστροφή και απώλεια των μικρών χοληφόρων και χολόσταση. Έτσι, τα υδρόφοβα και κυτταροτοξικά χολικά οξέα συσσωρεύονται στο ήπαρ προκαλώντας ηπατοκυτταρική βλάβη και απόπτωση, ενώ ταυτόχρονα ενεργοποιούν άμεσα το ηπατοκύτταρο να εκκρίνει προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, οι οποίες προκαλούν περαιτέρω φλεγμονή και ίνωση των γύρω ιστών (7).

Βασικό ρόλο στο μεταβολισμό των χολικών οξέων, και κατ' επέκταση στην ανάπτυξη νέων θεραπευτικών επιλογών για την ΠΧΚ, διαδραματίζουν ο υποδοχέας Farnesoid X Receptor (FXR) και ο ινωδοδοβλαστικός αυξητικός παράγοντας - 19 (Fibroblast Growth Factor- 19, FGF-19). Ο FXR

αποτελεί ορμονικό πυρηνικό υποδοχέα, όπου προσδένονται τα χολικά οξέα με αποτέλεσμα την καταστολή της σύνθεσής τους. Σε καταστολή της σύνθεσης των χολικών οξέων επίσης καταλήγει και η έκκριση της ρυθμιστικής πρωτεΐνης FGF-19 από τα εντεροκύτταρα του τελικού ειλεού (7).

### 4. Κλινική εικόνα

Τα κλινικά χαρακτηριστικά της ΠΧΚ φαίνονται στον Πίνακα 1 (23, 24). Τα πιο συχνά συμπτώματα αποτελούν η κόπωση και ο κνησμός, ενώ η εμφάνιση των συμπτωμάτων αυτών κατά τη διάγνωση έχει συσχετιστεί με χειρότερη εξέλιξη της νόσου και με μεγαλύτερο ποσοστό μη ανταπόκρισης στη θεραπεία με αρκτοδεοξυχολικό οξύ (urso-deoxycholic acid -UDCA (25).

Πολλές φορές, οι ασθενείς επισκέπτονται πρώτα το δερματολόγο λόγω του έντονου κνησμού που εντοπίζεται κυρίως στις παλάμες και στα πέλματα, είναι πιο έντονος κατά τις νυχτερινές ώρες και αποδίδεται στην αυξημένη συγκέντρωση της autotaxin. Το δέρμα τους μπορεί να έχει εκδορές (δρυφάδες) και υπέρχρωση.

Ο ίκτερος εκδηλώνεται στα όψιμα στάδια της νόσου, ενώ η τιμή της χολερυθρίνης αποτελεί βασικό προγνωστικό δείκτη ανταπόκρισης στη θεραπεία και επιβίωσης. Άλλα ευρήματα μπορεί να είναι η υπερλιπιδαιμία, η οποία όμως δεν αυξάνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο και η αύξηση της ανοσοσφαιρίνης IgM.

**Πίνακας 1. Κλινικά χαρακτηριστικά πρωτοπαθούς χολικής κίρρωσης**

Κλινικά Χαρακτηριστικά	Επίπτωση	Μηχανισμός
Κόπωση	20-85%	Εναπόθεση μαγγανίου σε εγκέφαλο, ↑κυταροκινών
Κνησμός	20-75%	Χολόσταση, autotaxin ↑
Ίκτερος	10-60%	Χολόσταση
Ξανθώματα	15-50%	Υπερχοληστερολαιμία
Οστεοπόρωση	35%	Διαταραχή οστικής αναδιαμόρφωσης λόγω μεταβολικών αλλαγών ΠΧΚ
Δυσλιπιδαιμία	>75%	↓χολικής έκκρισης χοληστερόλης, τοξικές επιδράσεις χολερυθρίνης

## 5. Διάγνωση

Συνήθως, η διάγνωση της ΠΧΚ ακολουθεί τη διαπίστωση στον εργαστηριακό έλεγχο ασυμπτωματικών ατόμων αύξησης της αλκαλικής φωσφατάσης (ALP) και της γ-γλουταμυλ-τρανσπεπτιδάσης (γGT). Η αύξηση των χολοστατικών αυτών ενζύμων είναι απαραίτητη για τη διάγνωση. Οι αμινοτρανσφεράσες του ορού μπορεί να είναι φυσιολογικές ή και λίγο αυξημένες, αν και αυτό δεν αποτελεί χαρακτηριστικό της νόσου.

Η χολερυθρίνη είναι φυσιολογική στα πρώιμα στάδια, ενώ αυξημένη τιμή πρέπει να εγείρει υποψίες για προχωρημένη νόσο ή για άλλη αιτιολογία.

Η παρουσία των AMA σε ασθενή με αυξημένη ALP και γGT είναι διαγνωστική της ΠΧΚ. Τα αντισώματα αυτά είναι θετικά στο 95% ασθενών με ΠΧΚ, ενώ ανευρίσκονται σε ποσοστό <1% στο γενικό πληθυσμό (26).

Στόχο των AMA αποτελεί οικογένεια μιτοχονδριακών ενζύμων, τα 2-oxo-acid dehydrogenase complexes, συμπεριλαμβανομένου και του PDC-E2, που ανευρίσκονται στην εσωτερική μεμβράνη των μιτοχονδρίων και ρόλος τους είναι η κατάλυση της οξειδωτικής αποκαρβοξυλίωσης των κετοξέων. Τίτλος AMA > 1/40 θεωρείται θετικός, όμως το ποσοστό θετικότητας των AMA δε σχετίζεται με τη σοβαρότητα της νόσου. Αντιθέτως, τα AMA παραμένουν θετικά και μετά τη μεταμόσχευση ήπατος, σε απουσία της νόσου (27, 28).

Άλλα αυτοαντισώματα που επίσης ανευρίσκονται στην ΠΧΚ είναι τα αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA). Συγκεκριμένα τα anti-Sp100 και anti-grp210 έχουν μεγάλη ειδικότητα για την ΠΧΚ και μπορεί να είναι βοηθητικά όταν τα AMA είναι αρνητικά. Η παρουσία τους σχετίζεται με πιο επιθετική νόσο (29, 30).

Σύμφωνα με τις οδηγίες του EASL, η διάγνωση της ΠΧΚ προϋποθέτει δύο από τα παρακάτω κριτήρια: 1) Τίτλο AMA >1:40 2) Αλκαλική φωσφατάση (ALP) >1.5 φορές της ανώτερης φυσιολογικής τιμής (ΑΦΤ) για περισσότερο από 24 εβδομάδες και 3) συμβατά ιστολογικά ευρήματα στη βιοψία ήπατος, όπως μη πυώδης χολαγγειίτιδα και καταστροφή των μικρών και μεσαίων ενδοηπατικών χοληφόρων (31).

Η βιοψία δεν είναι απαραίτητη για τη διάγνωση της ΠΧΚ και μπορεί να αποφευχθεί στις περιπτώσεις χολοστατικού συνδρόμου με θετικά AMA.

Όμως είναι πολύ βοηθητική όταν τα AMA είναι αρνητικά, όταν υπάρχει μικτή εικόνα χολόστασης και ηπατοκυτταρικής βλάβης (για τον αποκλεισμό συνδρόμου αλληλοεπικάλυψης με αυτοάνοση ηπατίτιδα) ή στα πλαίσια άλλων συννοσηροτήτων όπως είναι η μη-αλκοολική στεατοηπατίτιδα.

Η χαρακτηριστική για τη νόσο έντονη φλεγμονώδη διήθηση από λεμφοκύτταρα, πλασματοκύτταρα, μακροφάγα και πολυμορφοπύρνα γύρω από τα χοληφόρα που σχηματίζουν κοκκίωμα, δεν απαντάται σε μεγάλο ποσοστό ασθενών. Κατά καιρούς έχουν προταθεί διάφορα ιστολογικά συστήματα ταξινόμησης.

Το πλέον ευρέως χρησιμοποιούμενο είναι το σύστημα κατά Ludwig : στάδιο 1=πυλαία φλεγμονή, επιθηλιακά κοκκίωμα 2=επέκταση σε περιπυλαία διαστήματα 3=πυλαίο-πυλαίο διαφραγμάτια 4=κίρρωση (32). Οι απεικονιστικές μέθοδοι του ήπατος στόχο έχουν να αποκλείσουν την εξωηπατική χολόσταση και να αξιολογήσουν την παρουσία προχωρημένης ίνωσης και πυλαίας υπέρτασης. Ειδικά, η μαγνητική χολαγγειοπαγκρεατογραφία (MRCP) απαιτείται ώστε να αποκλειστεί η πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα (ΠΣΧ), όταν υπάρχει κλινική υποψία (1).

## 6. Θεραπεία

Στόχο της θεραπείας της ΠΧΚ αποτελεί η αναστροφή της βλάβης, η υποχώρηση των συμπτωμάτων, η βιοχημική και ιστολογική βελτίωση, η αποφυγή προόδου της νόσου σε ηπατική ίνωση και η πρόληψη των επιπλοκών της χρόνιας χολόστασης, συμπεριλαμβανομένου του κνησμού, της κόπωσης, της οστεοπόρωσης και της δυσαπορρόφησης των λιποδιαλυτών βιταμινών.

Το UDCA αποτελεί τη θεραπεία πρώτης γραμμής και έως πρόσφατα αποτελούσε το μόνο εγκεκριμένο φάρμακο για την ΠΧΚ. Τα διαθέσιμα φάρμακα πρώτης και δεύτερης γραμμής συνοψίζονται στον Πίνακα 2.

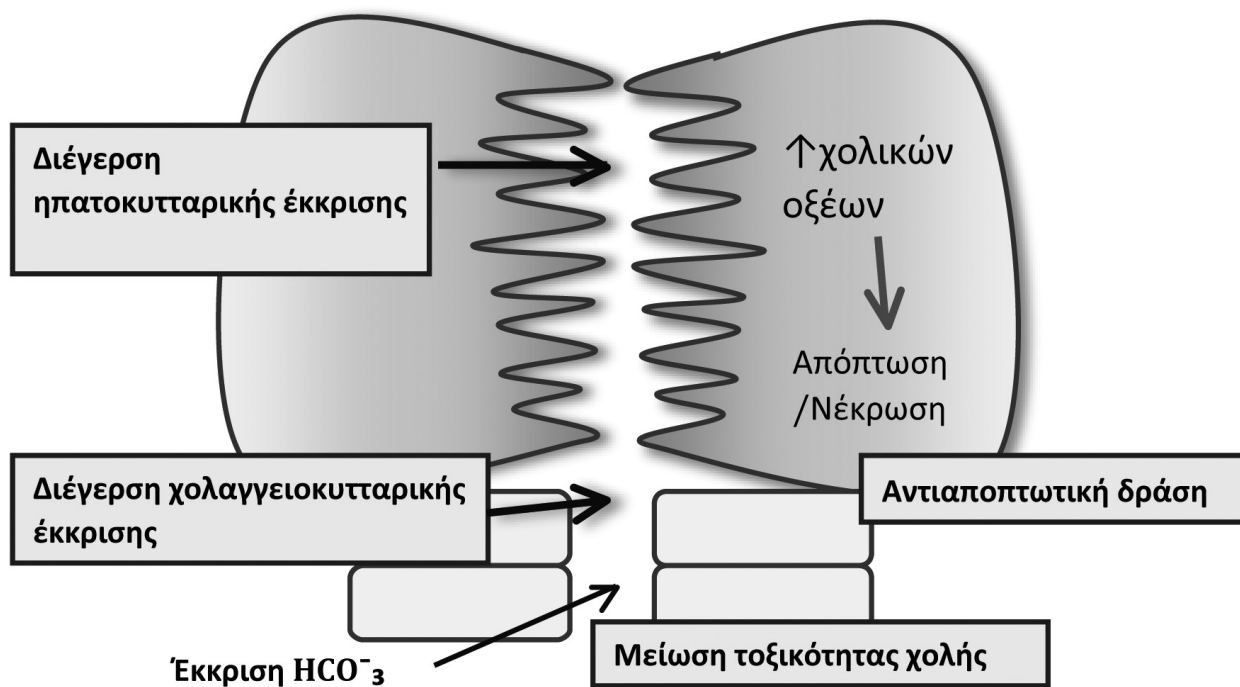
### 6.1 Αρκτοδεοξυχολικό οξύ

Το UDCA είναι φυσικό συστατικό της ανθρώπινης χολής αποτελώντας το 1-3% του συνόλου των ενδογενών χολικών οξέων του οργανισμού. Τα άτομα που λαμβάνουν εξωγενώς UDCA σε θεραπευτικές δόσεις (13-15mg/Kg/ημ) μπορούν να αυξήσουν την περιεκτικότητά του στη χολή στο 40%

Πίνακας 2. Φαρμακευτική θεραπεία για την πρωτοπαθή χολική κίρρωση		
Φάρμακο	Μηχανισμός δράσης	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Αρκτοδεοξυχολικό Οξύ	Προστασία χολαγγειοκυττάρων, χολοεκκριτική δράση	Διάρροια, κεφαλαλγία, ναυτία
Βουδεσονίδη	Αντιφλεγμονώδης δράση, ειδικά σε ηπατίτιδα +/- σύνδρομο αλληλεπικάλυσης	Ναυτία, δυσπεψία, μικρότερη συστηματική τοξικότητα από άλλα κορτικοστεροειδή, όχι στην κίρρωση
Φιμπράτες	Ενεργοποίηση PPARα	Μυαλγία, ραβδομύλυση, αύξηση ηπατικών ενζύμων
Obeticholic acid	Ψύνθεσης και εντερικής απορρόφησης χολικών οξέων	Κνησμός

των συνολικών χολικών οξέων. Το γεγονός αυτό συνοδεύεται από σημαντικές ευεργετικές επιδράσεις σε χολοστατικά σύνδρομα δρώντας με κάποιον απ τους ακόλουθους μηχανισμούς: 1) αναστολή εντερικής απορρόφησης χολικών οξέων 2) αύξηση της έκκρισης χολικών οξέων με τη χολή,

3) εξουδετέρωση τοξικών ουσιών από τα ηπατοκύτταρα, 4) αντιφλεγμονώδης δράση και 5) διέγερση έκκρισης υγρού πλούσιου σε διττανθρακικά από τα χολαγγειοκύτταρα που προστατεύει τα κύτταρα από τα τοξικά υδρόφοβα χολικά οξέα (33). (Σχήμα 1)



Σχήμα 1. Δράσεις αρκτοδεοξυχολικού οξέος στο ηπατοκύτταρο και το χολαγγειοκύτταρο (34) (από Beuers et al. τροποποιημένο)

Το UDCA αποτελεί τη θεραπεία πρώτης γραμμής για όλους τους ασθενείς με ΠΧΚ εφόρου ζωής, εκτός αν αναπτυχθεί δυσανεξία στο φάρμακο η οποία είναι σπάνια. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που συνοδεύουν το φάρμακο είναι μαλακές κενώσεις (2-9%), κεφαλαλγία και ήπια αύξηση σωματικού βάρους και γενικά σπάνια οδηγούν σε διακοπή του φαρμάκου (35).

Τα οφέλη του UDCA συνίστανται στη βελτίωση της ηπατικής βιοχημείας, την καθυστέρηση της ιστολογικής εξέλιξης της νόσου και της ανάπτυξης πυλαίας υπέρτασης, καθώς και τη βελτίωση του χρόνου επιβίωσης στη χωρίς μόσχευμα περίοδο αλλά και στη συνολική επιβίωση, εάν η έναρξη του φαρμάκου γίνει σε πρώιμα στάδια (36-39). Όμως, το UDCA δεν επιδρά στα συμπτώματα της νόσου όπως ο κνησμός και η κόπωση.

Από τους πιο σημαντικούς προγνωστικούς παράγοντες στην εξέλιξη της ΠΧΚ είναι η βιοχημική ανταπόκριση στο UDCA.

Από διάφορες μελέτες συνάγεται το συμπέρασμα ότι το 40% περίπου των ασθενών δε θα έχει επαρκή απάντηση στο UDCA (40). Κατά καιρούς έχουν αναπτυχθεί διάφορα κριτήρια ανταπόκρισης που περιλαμβάνουν την ALP με ή χωρίς την τιμή της χολερυθρίνης, της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) και της λευκωματίνης (Πίνακας 3) (40-45).

Όποιος και αν είναι όμως ο ορισμός της ανταπόκρισης στη θεραπεία, είναι εμφανές ότι η πτώση των τιμών των βιοχημικών εξετάσεων στα φυσιολογικά επίπεδα είναι αναμφισβήτητος παράγοντας επιβίωσης χωρίς την ανάγκη ηπατικής μεταμόσχευσης.

**Πίνακας 3. Κριτήρια ανταπόκρισης στη θεραπεία με UDCA**

Προέλευση	Βιοχημική ανταπόκριση	Χρόνος αξιολόγησης
Barcelona (40)	↓ALP κατά 40% ή ΦΤ	1 χρόνος
Mayo Clinic (41)	ALP < 2 x ΑΦΤ και/ή Mayo score < 4.5	2 χρόνια
Paris I (42)	ALP < 3 ΑΦΤ και ALT < 2 x ΑΦΤ, και χολερυθρίνη < 1 mg/dl	1 χρόνος
Paris II (43)	ALP < 1 x ΑΦΤ και ALT < 1,5 x ΑΦΤ, και χολερυθρίνη < 1 mg/dl	1 χρόνος
Rotterdam (44)	ΦΤ χολερυθρίνης και αλβουμίνης	χρόνος
Toronto (45)	ALP < 1,67 x ΑΦΤ	2 χρόνια

ALP: αλκαλική φωσφατάση, ALT: αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης, ΑΦΤ: ανώτερη φυσιολογική τιμή, Mayo score The Mayo Risk score = 0.04 (Age) + 10.87 Loge (Bilirubin) - 22.53 Loge (Albumin) + 12.38 Loge (Prothrombin time) + 10.86 (Edema score). An edema score of 0=no edema without diuretics, 1 = edema with diuretics and 0.5 = otherwise.

## 6.2 Σύγχρονες επιλογές για δεύτερης γραμμής θεραπεία

Οι ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται ή δεν μπορούν να ανεχτούν το UDCA πρέπει είτε να παραπέμπονται σε ειδικά κέντρα για τη συμμετοχή τους σε κλινικά πρωτόκολλα είτε να αντιμετωπίζο-

νται με τις δεύτερης γραμμής θεραπείες με ή χωρίς το συνδυασμό με UDCA, που είναι η βουδεσονίδη, οι φιμπράτες και το obeticholic acid (OCA). Τα δύο πρώτα υπάρχουν στην αγορά εδώ και χρόνια αλλά δεν έχουν πάρει ειδική έγκριση για την ΠΧΚ, ενώ το τελευταίο έλαβε πρόσφατα έγκριση από τον

Food and Drug Administration (FDA) και κυκλοφορεί στις ΗΠΑ.

### 6.2.1 Βουδεσονίδη

Η βουδεσονίδη είναι στεροειδές που δρα ως ισχυρός αγωνιστής των γλυκοκορτικοειδικών και των πυρηνικών υποδοχέων xenobiotic pregnane X (PXR), το οποίο μεταβολίζεται κυρίως μέσω του ήπατος, ενώ έχει περιορισμένη συστηματική δράση, γεγονός που μειώνει τις συστηματικές παρενέργειες των κορτικοστεροειδών, όπως η επιδείνωση ή πρόκληση οστεοπόρωσης. Σε μικρές μελέτες, η βουδεσονίδη βοηθά στη βιοχημική και ιστολογική βελτίωση, όταν συγχρησιάζεται με UDCA (46, 47), αλλά αντενδείκνυται στους ασθενείς με κίρρωση λόγω διαταραχής του ηπατικού μεταβολισμού της. Το διάστημα διεξάγεται μελέτη φάσης III μελέτη (BUC- 56 study) η οποία θα διαφωτίσει καλύτερα το ρόλο της στην ΠΧΚ.

### 6.2.2 Φιμπράτες

Οι φιμπράτες ενεργοποιώντας τους ειδικούς πυρηνικούς υποδοχείς peroxisome proliferators-activated receptor-α (PPARα), που τροποποιούν την έκφραση ενζύμων σημαντικών στο μεταβολισμό των λιπιδίων, είναι ασφαλή και καλά ανεκτά φάρμακα σε μικρές μελέτες ασθενών με ΠΧΚ (48). Σε προοπτική πολυκεντρική μελέτη των μακροχρόνιων αποτελεσμάτων του συνδυασμού UDCA και μπεζαφιμπράτης, διαπιστώθηκε σημαντική βελτίωση της ALP και του Mayo risk score αλλά χωρίς σημαντική διαφορά στην επιβίωση των ασθενών (49). Επίσης, είναι πιθανό οι φιμπράτες να σχετίζονται και με βελτίωση του κνησμού, κάτι που δε συναντάται στις υπόλοιπες κατηγορίες φαρμάκων της ΠΧΚ (48).

### 6.2.3 Obeticholic acid (OCA)

Το Obeticholic acid (OCA) αποτελεί ημισυνθετικό ανάλογο του χηνοδεοξυχολικού οξέος (CDCA), το οποίο συνδέεται με τον υποδοχέα FXR (πυρηνικός υποδοχέας που εκφράζεται σε ήπαρ, έντερο, νεφρούς και επινεφρίδια) 100 φορές πιο ισχυρά από ότι το CDCA, με αποτέλεσμα τη μείωση της σύνθεσης των χολικών οξέων. Επίσης, το φάρμακο έχει και αντιφλεγμονώδεις καθώς και αντιινωτικές ιδιότητες. Πρόσφατα, το OCA εγκρίθηκε από τον FDA, μετά τα ευεργετικά αποτελέσματα που έδει-

ξε σε φάσης III μελέτη και αποτελεί πλέον φάρμακο δεύτερης γραμμής για την ΠΧΚ σε ασθενείς χωρίς ανταπόκριση ή ανοχή στο UDCA. Βασική ανεπιθύμητη ενέργεια αποτελεί ο κνησμός, που όμως φαίνεται να περιορίζεται με μικρότερες δόσεις του φαρμάκου (50, 51).

Κατά καιρούς, έχουν δοκιμαστεί διάφοροι άλλοι παράγοντες με μικρή ή καμία αποτελεσματικότητα, όπως η μεθοτρεξάτη, η αζαθειοπρίνη, η κυκλοσπορίνη A, η μυκοφеноλόλη, η κολχικίνη, η d- πενικιλ-λαμίνη, η θαλιδομίδη και η λαμβουδίνη (7).

## 6.3 Αντιμετώπιση συμπτωμάτων

Η κόπωση και ο έντονος κνησμός αποτελούν τα βασικά συμπτώματα που επιδρούν αρνητικά στην ποιότητα ζωής των ασθενών με ΠΧΚ. Η θεραπεία με UDCA δεν είναι αποτελεσματική ακόμα και στα άτομα που παρουσιάζουν βιοχημική ανταπόκριση. Η κόπωση εμφανίζεται αρκετά συχνά, σε ποσοστό που φθάνει το 70%, και περιορίζει τη δυνατότητα των ατόμων να εργαστούν, προκαλεί κατάθλιψη και αυξημένη θνητότητα (52-54). Η αιτία της κόπωσης δεν είναι σαφής αλλά πιθανολογείται ότι η χρόνια χολόσταση έχει ως αποτέλεσμα τη συσσώρευση ουσιών, ικανές να διέλθουν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και να προκαλέσουν εκφυλιστικές αλλοιώσεις στον εγκέφαλο. Οι νευρολογικές επιπλοκές της ΠΧΚ είναι η μειωμένη συγκέντρωση και μνήμη και οι διαταραχές του ύπνου και του αυτόνομου συστήματος με υπόταση και μυϊκή δυσλειτουργία. Η μοδαφινίλη, η οποία έχει πάρει έγκριση για τις διαταραχές του ύπνου, βοηθάει στην αντιμετώπιση της κόπωσης αλλά όχι για μεγάλο χρονικό διάστημα (55). Επίσης, το υποστηρικτικό περιβάλλον και οι ομάδες υποστήριξης συμβάλλουν σημαντικά στη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών.

Ο κνησμός αποτελεί το δεύτερο πιο συχνό σύμπτωμα στην ΠΧΚ και η σοβαρότητά του μπορεί να κυμαίνεται από ήπιο κνησμό έως έντονο και εξουθενωτικό, που μπορεί να οδηγήσει σε αϋπνία, κατάθλιψη έως και αυτοκτονικό ιδεασμό. Όπως και με την κόπωση, η εμφάνιση του κνησμού μπορεί να εμφανιστεί σε οποιοδήποτε στάδιο της νόσου και δε σχετίζεται με την ενεργότητά της. Όμως, οι ασθενείς που εμφανίζονται με κνησμό κατά τη διάγνωση έχουν πιο επιθετική νόσο και χειρότερη επιβίωση από αυτούς που ο κνησμός εμφανίζεται σε όψιμα στάδια (56, 57). Η αιτία του κνησμού είναι ακόμα

άγνωστη. Διάφοροι μηχανισμοί που έχουν προταθεί είναι η συσσώρευση και εναπόθεση των χολικών οξέων στο δέρμα και η έκκριση ισταμίνης, ουσίας P, λυσοφωσφατιδικού οξέος ή/και autotoxin (57).

Οι θεραπευτικές επιλογές που υπάρχουν για την αντιμετώπιση του κνησμού έχουν διαφορετική αποτελεσματικότητα. Όπως προαναφέρθηκε, το UDCA δεν ανακουφίζει τον κνησμό και γι' αυτό κάθε θεραπεία δίνεται παράλληλα με αυτό. Πρώτης γραμμής φάρμακο για την αντιμετώπιση του κνησμού είναι η χολεστυραμίνη, ανιοντική ανταλλακτική ρητίνη που δεσμεύει τα αρνητικά φορτισμένα χολικά οξέα και αυξάνει την απέκκρισή τους με τα κόπρανα, βελτιώνοντας τον κνησμό στους περισσότερους ασθενείς (58). Λόγω των δεσμευτικών της ικανοτήτων η χολεστυραμίνη πρέπει να χορηγείται μακριά από τα άλλα φάρμακα, σε δόση 4 g, έως τέσσερις φορές τη μέρα, ενώ προκαλεί συχνά δυσκολιότητα. Επίσης, το αντιβιοτικό ριφαμπικίνη σε δόση 150-600 mg/ημ. Μπορεί να είναι αποτελεσματικό για την ανακούφιση του κνησμού στην ΠΧΚ (58). Στις ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου έχουν αναφερθεί η χολοστατική ηπατίτιδα, η νεφροτοξικότητα και η αιμολυτική αναιμία.

Η μπεζαφιμπράτη στα 400mg/ ημ και η ονδασετρόνη έχουν δείξει κάποια καλά αποτελέσματα σε μικρές μελέτες. Οι ανταγωνιστές των οπιοειδών ναλοξόνη και ναλτρεξόνη και η σερτραλίνη (75-100mg) έχουν επίσης δείξει κάποια αποτελεσματικότητα (59). Τα αντισταμινικά που συχνά χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση του κνησμού, δε βοηθούν στην ΠΧΚ. Τέλος η πλάσμαφαίρεση και η ρινοχολική παροχέτευση είναι αποτελεσματικές για τον ανθεκτικό στη φαρμακευτική θεραπεία κνησμό, αλλά αποτελούν επεμβατικές και ακριβές μέθοδοι που δε χρησιμοποιούνται ευρέως (60).

## 6.4 Αντιμετώπιση επιπλοκών

### 6.4.1 Οστεοπόρωση

Οι περισσότεροι ασθενείς με ΠΧΚ παρουσιάζουν οστεοπενία, ενώ το 20-44% έχουν οστεοπόρωση και κατ' επέκταση μεγαλύτερο κίνδυνο απ' ότι ο γενικός πληθυσμός για παθολογικά κατάγματα (61). Οι παράγοντες κινδύνου είναι το θήλυ φύλο, η μεγάλη ηλικία και η προχωρημένη χολοστατική νόσος (62). Η δυσαπορρόφηση της βιταμίνης D που προκαλείται από τη χολόσταση, μπορεί να συμβάλλει στην οστεοπενία αλλά οι μηχανισμοί της μειωμένης

οστικής πυκνότητας στην ΠΧΚ είναι πιο περίπλοκοι, συμπεριλαμβάνοντας αυξημένη απορρόφηση του οστού και μειωμένη οστεοβλαστική δραστηριότητα. Η διάγνωση, όπως και στο γενικό πληθυσμό, πρέπει να γίνεται με τη μέτρηση της οστικής πυκνότητας (DEXA) κατά τη διάγνωση της ΠΧΚ και ακολούθως κάθε έτος (κατά το EASL) ή κάθε 2-4 έτη (κατά την Αμερικάνικη Εταιρεία Μελέτης Ήπατος) (1, 31, 63). Η θεραπεία περιλαμβάνει τη συμπληρωματική χορήγηση ασβεστίου 1000-1500 mg/ημ. και βιταμίνης D 400-800 IU/ημ. σε όλους τους ασθενείς με χολοστατική νόσο. Οι ασθενείς με οστική πυκνότητα < -2,5 ή παθολογικό κατάγμα και οστεοπενία πρέπει να αξιολογούνται για τη χρήση διφωσφονικών, ενώ συνιστάται η αποφυγή τους σε ασθενείς με οισοφαγικούς ή γαστρικούς κισσούς (31, 64).

### 6.4.2 Υπερλιπιδαιμία

Οι ασθενείς με ΠΧΚ εμφανίζουν υπερλιπιδαιμία σε ποσοστό >75% (24), ως αποτέλεσμα διάφορων πολύπλοκων διεργασιών εξαιτίας της χολόστασης. Παρότι η χοληστερόλη μπορεί να είναι αρκετά υψηλή, δε σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων και γι' αυτό δε χρειάζεται φαρμακευτική αντιμετώπιση (65, 66). Η υπερχοληστερολαιμία που απαντάται στη χολόσταση οφείλεται σε αύξηση της λιποπρωτεΐνης-X, η οποία ίσως έχει αντιθηρωματογόνες ιδιότητες (67). Όμως, η χορήγηση στατινών είναι ασφαλής σε ασθενείς με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο όπως είναι οι πάσχοντες από μεταβολικό σύνδρομο, σακχαρώδη διαβήτη, η αρτηριακή υπέρταση κτλ. (68). Το UDCA, οι φιβράτες και το OCA έχουν συσχετιστεί με μικρή αύξηση των λιπιδίων του πλάσματος.

### 6.4.3 Δυσαπορρόφηση βιταμινών

Οι ασθενείς με ΠΧΚ μπορεί να έχουν μειωμένη έκκριση χολικών οξέων, γεγονός που οδηγεί σε δυσαπορρόφηση των λιπών και των λιποδιαλυτών βιταμινών. Ανεπάρκεια βιταμίνης A, που είναι απαραίτητη για τη νυχτερινή όραση, υπάρχει στο 1/3 των ασθενών με προχωρημένη νόσο, ενώ ανεπάρκεια της βιταμίνης D υπάρχει στο 13-33% και συμβάλλει στη διαταραχή του οστικού μεταβολισμού. Ανεπάρκεια της βιταμίνης K αναφέρεται στο 8-23% των ασθενών και έχει ως αποτέλεσμα την διαταραχή παραγωγής των παραγόντων πήξης. Η ανεπάρκεια της βιταμίνης E απαντάται σε πολύ λίγους ασθενείς (69).

## 7. Πρόγνωση - Παρακολούθηση

Πριν από την ευρεία χρήση των βιοχημικών και ανοσολογικών δεικτών της ΠΧΚ καθώς και την ανακάλυψη του UDCA, η διάγνωση της νόσου γινόταν συνήθως σε πολύ προχωρημένο στάδιο και η μέση επιβίωση ήταν 6-10 χρόνια. Με την χρήση του UDCA όμως σε πρώιμα στάδια, οι ασθενείς που έχουν καλή ανταπόκριση (Πίνακας 3) αναμένεται να έχουν επιβίωση παρόμοια με του γενικού πληθυσμού (70). Το άρρεν φύλο, η μικρή ηλικία και η προχωρημένη ίνωση είναι κακοί δείκτες ανταπόκρισης στη θεραπεία με UDCA. Οι ασθενείς, που δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία και η ηπατική νόσος εξελίσσεται σε μη αντιρροπούμενη κίρρωση, πρέπει να αξιολογούνται για μεταμόσχευση ήπατος. Το Mayo risk score, που διατίθεται στο διαδίκτυο, αποτελεί το πλέον διαδεδομένο εργαλείο πρόγνωσης της νόσου, συνδυάζοντας την ηλικία, τη χολερυθρίνη τη λευκωματίνη, το χρόνο προθρομβίνης και το βαθμό των οιδημάτων υπολογίζοντας την επιβίωση σε διάστημα 7 ετών. Τιμή του score  $\geq 7,8$  θεωρείται ο κατάλληλος χρόνος για την παραπομπή του ασθενούς σε μεταμοσχευτικό κέντρο

για αξιολόγηση (71). Επίσης, σε πρόσφατη μελέτη, συστήνεται η ελαστογραφία ως σημαντικός δείκτης για τη διάγνωση της σοβαρής ίνωσης και κίρρωσης. Επιπλέον, απόλυτη τιμή της ηπατικής δυσκαμψίας  $>9,6$  KPa και προοδευτική αύξησή της  $>2.1$  KPa είναι παράγοντες κακής πρόγνωσης (72).

## 8. Συμπέρασμα

Η ΠΧΚ είναι χρόνια χολοστατική νόσος που μπορεί να καταλήξει προοδευτικά σε ηπατική ίνωση. Τα πιο συχνά συμπτώματα είναι η κόπωση και ο κνησμός, ενώ τα συμπτώματα της μη αντιρροπούμενης ηπατικής κίρρωσης εμφανίζονται σε όψιμα στάδια. Το UDCA αποτελεί την πρώτη γραμμής θεραπεία και η πρόγνωση στους ασθενείς που ανταποκρίνονται στο φάρμακο είναι πολύ καλή. Οι σύγχρονες ανακαλύψεις της αλληλεπίδρασης των χολικών οξέων με τους διάφορους πυρηνικούς υποδοχείς έχουν οδηγήσει σε πολλά υποσχόμενες στοχευμένες θεραπείες. Οι μελλοντικές έρευνες θα εστιάζουν πάνω σ' αυτόν τον τομέα, στον έλεγχο της κόπωσης και του κνησμού κ και στις μη επεμβατικές τεχνικές παρακολούθησης της νόσου.

## Βιβλιογραφία

1. Purohit T, Cappell MS. Primary biliary cirrhosis: Pathophysiology, clinical presentation and therapy. *World J Hepatol.* 2015;7(7):926-41.
2. Ahrens EH, Jr., Payne MA, Kunkel HG, Eisenmenger WJ, Blondheim SH. Primary biliary cirrhosis. *Medicine (Baltimore).* 1950;29(4):299-364.
3. Sherlock S. Primary billiary cirrhosis (chronic intrahepatic obstructive jaundice). *Gastroenterology.* 1959;37:574-86.
4. Beuers U, Gershwin ME, Gish RG, Invernizzi P, Jones DE, Lindor K, et al. Changing nomenclature for PBC: From 'cirrhosis' to 'cholangitis'. *Hepatology.* 2015;62(5):1620-2.
5. Kamath PS, Poterucha JJ, Ludwig J. Primary biliary cirrhosis by another name is still PBC. *J Hepatol.* 2015;63(5):1066-7.
6. Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, Kaplan M, Bergasa NV, Heathcote EJ. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology.* 2009;50(1):291-308.
7. Carey EJ, Ali AH, Lindor KD. Primary biliary cirrhosis. *Lancet.* 2015;386(10003):1565-75.
8. Kaplan MM. Primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med.* 1996;335(21):1570-80.
9. Boonstra K, Beuers U, Ponsioen CY. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis: a systematic review. *J Hepatol.* 2012;56(5):1181-8.
10. Griffiths L, Dyson JK, Jones DE. The new epidemiology of primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis.* 2014;34(3):318-28.
11. Watson RG, Angus PW, Dewar M, Goss B, Sewell RB, Smallwood RA. Low prevalence of primary biliary cirrhosis in Victoria, Australia. *Melbourne Liver Group. Gut.* 1995;36(6):927-30.
12. Gershwin ME, Selmi C, Worman HJ, Gold EB, Watnik M, Utts J, et al. Risk factors and comorbidities in primary biliary cirrhosis: a controlled interview-based study of 1032 patients. *Hepatology.* 2005;42(5):1194-202.
13. Selmi C, Mayo MJ, Bach N, Ishibashi H, Invernizzi P, Gish RG, et al. Primary biliary cirrhosis in monozygotic and dizygotic twins: genetics, epigenetics, and environment. *Gastroenterology.* 2004;127(2):485-92.
14. Corpechot C, Chretien Y, Chazouilleres O, Poupon R. Demographic, lifestyle, medical and familial factors

- associated with primary biliary cirrhosis. *J Hepatol*. 2010;53(1):162-9.
15. Morreale M, Tsirigotis M, Hughes MD, Brumfitt W, McIntyre N, Burroughs AK. Significant bacteriuria has prognostic significance in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol*. 1989;9(2):149-58.
  16. Juran BD, Lazaridis KN. Environmental factors in primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis*. 2014;34(3):265-72.
  17. Smyk DS, Rigopoulou EI, Bogdanos DP. Potential Roles for Infectious Agents in the Pathophysiology of Primary Biliary Cirrhosis: What's New? *Curr Infect Dis Rep*. 2013;15(1):14-24.
  18. Prince MI, Ducker SJ, James OF. Case-control studies of risk factors for primary biliary cirrhosis in two United Kingdom populations. *Gut*. 2010;59(4):508-12.
  19. Li M, Zheng H, Tian QB, Rui MN, Liu DW. HLA-DR polymorphism and primary biliary cirrhosis: evidence from a meta-analysis. *Arch Med Res*. 2014;45(3):270-9.
  20. Mullarkey ME, Stevens AM, McDonnell WM, Loubiere LS, Brackensick JA, Pang JM, et al. Human leukocyte antigen class II alleles in Caucasian women with primary biliary cirrhosis. *Tissue Antigens*. 2005;65(2):199-205.
  21. Hirschfield GM, Gershwin ME. The immunobiology and pathophysiology of primary biliary cirrhosis. *Annu Rev Pathol*. 2013;8:303-30.
  22. Patel A, Seetharam A. Primary Biliary Cholangitis: Disease Pathogenesis and Implications for Established and Novel Therapeutics. *J Clin Exp Hepatol*. 2016;6(4):311-8.
  23. Leuschner U. Primary biliary cirrhosis--presentation and diagnosis. *Clin Liver Dis*. 2003;7(4):741-58.
  24. Longo M, Crosignani A, Battezzati PM, Squarcia Giusani C, Invernizzi P, Zuin M, et al. Hyperlipidaemic state and cardiovascular risk in primary biliary cirrhosis. *Gut*. 2002;51(2):265-9.
  25. Quarneri C, Muratori P, Lalanne C, Fabbri A, Menichella R, Granito A, et al. Fatigue and pruritus at onset identify a more aggressive subset of primary biliary cirrhosis. *Liver Int*. 2015;35(2):636-41.
  26. Frazer IH, Mackay IR, Jordan TW, Whittingham S, Marzuki S. Reactivity of anti-mitochondrial autoantibodies in primary biliary cirrhosis: definition of two novel mitochondrial polypeptide autoantigens. *J Immunol*. 1985;135(3):1739-45.
  27. Nakamura M. Clinical significance of autoantibodies in primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis*. 2014;34(3):334-40.
  28. Dubel L, Farges O, Bismuth H, Sebagh M, Homberg JC, Johanet C. Kinetics of anti-M2 antibodies after liver transplantation for primary biliary cirrhosis. *J Hepatol*. 1995;23(6):674-80.
  29. Nakamura M, Kondo H, Mori T, Komori A, Matsuyama M, Ito M, et al. Anti-gp210 and anti-centromere antibodies are different risk factors for the progression of primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2007;45(1):118-27.
  30. Gatselis NK, Zachou K, Norman GL, Gabeta S, Papamichalis P, Koukoulis GK, et al. Clinical significance of the fluctuation of primary biliary cirrhosis-related autoantibodies during the course of the disease. *Autoimmunity*. 2013;46(7):471-9.
  31. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol*. 2009;51(2):237-67.
  32. Ludwig J, Dickson ER, McDonald GS. Staging of chronic nonsuppurative destructive cholangitis (syndrome of primary biliary cirrhosis). *Virchows Arch A Pathol Anat Histol*. 1978;379(2):103-12.
  33. Poupon R. Ursodeoxycholic acid and bile-acid mimetics as therapeutic agents for cholestatic liver diseases: an overview of their mechanisms of action. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2012;36 Suppl 1:S3-12.
  34. Beuers U, Trauner M, Jansen P, Poupon R. New paradigms in the treatment of hepatic cholestasis: from UDCA to FXR, PXR and beyond. *J Hepatol*. 2015;62(1 Suppl):S25-37.
  35. Hempfling W, Dilger K, Beuers U. Systematic review: ursodeoxycholic acid--adverse effects and drug interactions. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18(10):963-72.
  36. Angulo P, Batts KP, Therneau TM, Jorgensen RA, Dickson ER, Lindor KD. Long-term ursodeoxycholic acid delays histological progression in primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 1999;29(3):644-7.
  37. Combes B, Carithers RL, Jr., Maddrey WC, Lin D, McDonald MF, Wheeler DE, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 1995;22(3):759-66.
  38. Corpechot C, Carrat F, Bonnand AM, Poupon RE, Poupon R. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on liver fibrosis progression in primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2000;32(6):1196-9.
  39. Poupon RE, Balkau B, Eschwege E, Poupon R. A multicenter, controlled trial of ursodiol for the treatment of primary biliary cirrhosis. UDCA-PBC Study Group. *N Engl J Med*. 1991;324(22):1548-54.
  40. Pares A, Caballeria L, Rodes J. Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic Acid. *Gastroenterology*. 2006;130(3):715-20.
  41. Momah N, Silveira MG, Jorgensen R, Sinakos E, Lindor KD. Optimizing biochemical markers as endpoints for clinical trials in primary biliary cirrhosis. *Liver Int*. 2012;32(5):790-5.
  42. Corpechot C, Abenavoli L, Rabahi N, Chretien Y, Andreani T, Johanet C, et al. Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2008;48(3):871-7.
  43. Corpechot C, Chazouilleres O, Poupon R. Early primary biliary cirrhosis: biochemical response to treatment and prediction of long-term outcome. *J Hepatol*. 2011;55(6):1361-7.
  44. Kuiper EM, Hansen BE, de Vries RA, den Ouden-Muller JW, van Ditzhuijsen TJ, Haagsma EB, et al. Improved



- prognosis of patients with primary biliary cirrhosis that have a biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology*. 2009;136(4):1281-7.
45. Kumagi T, Guindi M, Fischer SE, Arenovich T, Abdalian R, Coltescu C, et al. Baseline ductopenia and treatment response predict long-term histological progression in primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(10):2186-94.
  46. Rautiainen H, Karkkainen P, Karvonen AL, Nurmi H, Pikkarainen P, Nuutinen H, et al. Budesonide combined with UDCA to improve liver histology in primary biliary cirrhosis: a three-year randomized trial. *Hepatology*. 2005;41(4):747-52.
  47. Leuschner M, Maier KP, Schlichting J, Strahl S, Herrmann G, Dahm HH, et al. Oral budesonide and ursodeoxycholic acid for treatment of primary biliary cirrhosis: results of a prospective double-blind trial. *Gastroenterology*. 1999;117(4):918-25.
  48. Lens S, Leoz M, Nazal L, Bruguera M, Pares A. Bezafibrate normalizes alkaline phosphatase in primary biliary cirrhosis patients with incomplete response to ursodeoxycholic acid. *Liver Int*. 2014;34(2):197-203.
  49. Hosonuma K, Sato K, Yamazaki Y, Yanagisawa M, Hashizume H, Horiguchi N, et al. A prospective randomized controlled study of long-term combination therapy using ursodeoxycholic acid and bezafibrate in patients with primary biliary cirrhosis and dyslipidemia. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(3):423-31.
  50. Nevens F, Andreone P, Mazzella G, Strasser SI, Bowlus C, Invernizzi P, et al. A Placebo-Controlled Trial of Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis. *N Engl J Med*. 2016;375(7):631-43.
  51. de Vries E, Beuers U. Management of cholestatic disease in 2017. *Liver Int*. 2017;37 Suppl 1:123-9.
  52. Newton JL, Gibson GJ, Tomlinson M, Wilton K, Jones D. Fatigue in primary biliary cirrhosis is associated with excessive daytime somnolence. *Hepatology*. 2006;44(1):91-8.
  53. Bjornsson E, Kalaitzakis E, Neuhauser M, Enders F, Maetzel H, Chapman RW, et al. Fatigue measurements in patients with primary biliary cirrhosis and the risk of mortality during follow-up. *Liver Int*. 2010;30(2):251-8.
  54. Cauch-Dudek K, Abbey S, Stewart DE, Heathcote EJ. Fatigue in primary biliary cirrhosis. *Gut*. 1998;43(5):705-10.
  55. Ian Gan S, de Jongh M, Kaplan MM. Modafinil in the treatment of debilitating fatigue in primary biliary cirrhosis: a clinical experience. *Dig Dis Sci*. 2009;54(10):2242-6.
  56. Talwalkar JA, Souto E, Jorgensen RA, Lindor KD. Natural history of pruritus in primary biliary cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2003;1(4):297-302.
  57. Beuers U, Kremer AE, Bolier R, Elferink RP. Pruritus in cholestasis: facts and fiction. *Hepatology*. 2014;60(1):399-407.
  58. Tandon P, Rowe BH, Vandermeer B, Bain VG. The efficacy and safety of bile Acid binding agents, opioid antagonists, or rifampin in the treatment of cholestasis-associated pruritus. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(7):1528-36.
  59. Browning J, Combes B, Mayo MJ. Long-term efficacy of sertraline as a treatment for cholestatic pruritus in patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(12):2736-41.
  60. Pusl T, Denk GU, Parhofer KG, Beuers U. Plasma separation and anion adsorption transiently relieve intractable pruritus in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol*. 2006;45(6):887-91.
  61. Raszeja-Wyszomirska J, Miazgowski T. Osteoporosis in primary biliary cirrhosis of the liver. *Prz Gastroenterol*. 2014;9(2):82-7.
  62. Guanabens N, Pares A, Ros I, Caballeria L, Pons F, Vidal S, et al. Severity of cholestasis and advanced histological stage but not menopausal status are the major risk factors for osteoporosis in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol*. 2005;42(4):573-7.
  63. Pares A, Guanabens N. Osteoporosis in primary biliary cirrhosis: pathogenesis and treatment. *Clin Liver Dis*. 2008;12(2):407-24; x.
  64. Zein CO, Jorgensen RA, Clarke B, Wenger DE, Keach JC, Angulo P, et al. Alendronate improves bone mineral density in primary biliary cirrhosis: a randomized placebo-controlled trial. *Hepatology*. 2005;42(4):762-71.
  65. Allocca M, Crosignani A, Gritti A, Ghilardi G, Gobatti D, Caruso D, et al. Hypercholesterolaemia is not associated with early atherosclerotic lesions in primary biliary cirrhosis. *Gut*. 2006;55(12):1795-800.
  66. Solaymani-Dodaran M, Aithal GP, Card T, West J. Risk of cardiovascular and cerebrovascular events in primary biliary cirrhosis: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(11):2784-8.
  67. Sorokin A, Brown JL, Thompson PD. Primary biliary cirrhosis, hyperlipidemia, and atherosclerotic risk: a systematic review. *Atherosclerosis*. 2007;194(2):293-9.
  68. Cash WJ, O'Neill S, O'Donnell ME, McCance DR, Young IS, McEneny J, et al. Randomized controlled trial assessing the effect of simvastatin in primary biliary cirrhosis. *Liver Int*. 2013;33(8):1166-74.
  69. Phillips JR, Angulo P, Petterson T, Lindor KD. Fat-soluble vitamin levels in patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(9):2745-50.
  70. Corpechot C, Carrat F, Bahr A, Chretien Y, Poupon RE, Poupon R. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on the natural course of primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology*. 2005;128(2):297-303.
  71. Kim WR, Wiesner RH, Therneau TM, Poterucha JJ, Porayko MK, Evans RW, et al. Optimal timing of liver transplantation for primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 1998;28(1):33-8.
  72. Corpechot C, Carrat F, Poujol-Robert A, Gaouar F, Wendum D, Chazouilleres O, et al. Noninvasive elastography-based assessment of liver fibrosis progression and prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2012;56(1):198-208.

# Υπονατριαιμία σχετιζόμενη με υποθυρεοειδισμό

Γεώργιος Λιάμης, Θεοδόσιος Φιλιππάτος, Άγγελος Λιόντος, Μωσής Ελισάφ  
B' Παθολογική Κλινική Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων



Γεώργιος Λιάμης

## Υπεύθυνος επικοινωνίας:

Γεώργιος Λιάμης

Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας

Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

**e-mail: gliamis@cc.uoi.gr**

## Περίληψη

Ο υποθυρεοειδισμός θεωρείται ως μία από τις αιτίες της υπονατριαιμίας, έτσι ο προσδιορισμός της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης είναι υποχρεωτικός κατά την αξιολόγηση των ασθενών με μειωμένα επίπεδα νατρίου (< 135 mmol/L). Ο κύριος μηχανισμός για την πρόκληση υπονατριαιμίας σε ασθενείς με χρόνια υποθυρεοειδισμό είναι η μειωμένη ικανότητα της αποβολής ελεύθερου ύδατος διαμέσου των αυξημένων επιπέδων αντιδιουρητικής ορμόνης, τα οποία αποδίδονται κυρίως στην ελάττωση της καρδιακής παροχής που προκαλείται από τον υποθυρεοειδισμό. Ωστόσο, πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι η υπονατριαιμία που προκαλείται από υποθυρεοειδισμό είναι μάλλον σπάνια και κατά πάσα πιθανότητα παρουσιάζεται μόνο σε σοβαρό υποθυρεοειδισμό και μυξοίδημα. Άλλες πιθανές αιτίες και παράγοντες οι οποίοι επάγουν υπονατριαιμία (π.χ. φάρμακα, λοιμώξεις, επινεφριδιακή ανεπάρκεια) θα πρέπει να αναζητούνται σε ασθενείς με ήπιο/μέτριο υποθυρεοειδισμό. Η θεραπεία του υποθυρεοειδισμού και ο περιορισμός της πρόσληψης υγρών είναι συνήθως επαρκή μέτρα για την αντιμετώπιση της ήπιας υπονατριαιμίας σε ασθενείς με υποθυρεοειδισμό. Ασθενείς με πιθανή υπονατριαιμική εγκεφαλοπάθεια πρέπει να αντιμετωπίζονται επειγόντως σύμφωνα με τις ισχύουσες κατευθυντήριες γραμμές με τη χορήγηση υπέρτονου χλωρονατριούχου διαλύματος.

# Hypothyroidism-associated hyponatremia

Liamis G, Filippatos TD, Lontos A, Elisaf MS

Second Division of Internal Medicine School of Medicine, University of Ioannina 45 110 Ioannina, Greece

## Summary

Hypothyroidism is one of the causes of hyponatremia, thus thyroid-stimulating hormone determination is mandatory during the evaluation of patients with reduced serum sodium levels. The main mechanism for the development of hyponatremia in patients with chronic hypothyroidism is the decreased capacity of free water excretion due to elevated antidiuretic hormone levels, which are mainly attributed to the hypothyroidism-induced decrease in cardiac output. However, recent data suggest that the hypothyroidism-induced hyponatremia is rather rare and probably occurs only in severe hypothyroidism and myxedema. Other possible causes and superimposed factors of hyponatremia (e.g. drugs, infections, adrenal insufficiency) should be considered in patients with mild/moderate hypothyroidism. Treatment of hypothyroidism and fluid restriction are usually adequate for the management of mild hyponatremia in patients with hypothyroidism. Patients with possible hyponatremic encephalopathy should be urgently treated according to current guidelines.

## Εισαγωγή

Ο υποθυρεοειδισμός αποδίδεται συνήθως σε υποκείμενη θυρεοειδική νόσο (πρωτοπαθής υποθυρεοειδισμός), ενώ σπανιότερα μπορεί να οφείλεται σε διαταραχές του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης (δευτεροπαθής ή τριτοπαθής υποθυρεοειδισμός) (1, 2, 3, 4). Ο υποθυρεοειδισμός θεωρείται ως ένα από τα αίτια υπονατριάμιας και ο προσδιορισμός της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH) είναι υποχρεωτικός κατά την εκτίμηση των ασθενών με μειωμένα επίπεδα νατρίου (< 135 mmol/L) (5, 6, 7). Επιπρόσθετα, ο αποκλεισμός του υποθυρεοειδισμού είναι μία από τις προϋποθέσεις για τη διάγνωση του συνδρόμου της απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης (SIADH) (6, 7, 8)

## Πιθανοί μηχανισμοί της υπονατριάμιας σε ασθενείς με υποθυρεοειδισμό

Οξύς υποθυρεοειδισμός παρατηρείται συνήθως

σε ασθενείς με διαφοροποιημένο θυρεοειδικό καρκίνο (θηλώδες και θυλακιώδες) που υποβάλλονται σε προετοιμασία για θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο, ενώ ταυτόχρονα διακόπτεται η χορήγηση θυροξίνης. Σε αυτές τις περιπτώσεις, ο πιο σημαντικός μηχανισμός της υπονατριάμιας είναι ο μειωμένος ρυθμός σπειραματικής διήθησης που μπορεί να μειώσει άμεσα την απέκκριση ελεύθερου ύδατος καθώς προκαλείται μείωση της προσφοράς ύδατος στα τμήματα αραίωσης των νεφρών (9, 10). Επιπρόσθετα, στη θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο, η συνιστώμενη αυξημένη πρόσληψη υγρών καθώς και η σχετιζόμενη με τη θεραπεία ναυτία και το πιθανό άγχος των ασθενών {τα οποία είναι πολύ ισχυρά ερεθίσματα για την έκκριση της αντιδιουρητικής ορμόνης (ADH)} συμβάλλουν στην εμφάνιση της υπονατριάμιας.(10).

Ο κύριος μηχανισμός της υπονατριάμιας σε ασθενείς με χρόνια υποθυρεοειδισμό είναι η μειω-

μένη ικανότητα αποβολής ελεύθερου ύδατος που οφείλεται σε αυξημένα επίπεδα ADH. Η αύξηση των επιπέδων της ADH αποδίδεται κυρίως στη μείωση της καρδιακής παροχής που προκαλείται από τον υποθυρεοειδισμό, η οποία διεγείρει τους ταυροδοδοχείς του καρωτιδικού κόλπου και επάγει την απελευθέρωση της ADH (11, 12, 13, 14). Έτσι, η υπονατρίαμια στην πλειονότητα των υποθυρεοειδικών ασθενών είναι αποτέλεσμα της αδυναμίας να κατασταλεί η έκκριση της ADH προκαλώντας μειωμένη απέκκριση ύδατος (3, 15).

Ωστόσο, η μειωμένη καρδιακή παροχή δεν είναι ο μοναδικός πιθανός μηχανισμός της υπονατρίαμιας σε τουλάχιστον μερικούς ασθενείς με χρόνια υποθυρεοειδισμό. Ένας άλλος παράγοντας που συμβάλλει στα αυξημένα επίπεδα ADH σε ασθενείς με μυξοίδημα, είναι η συσσώρευση βλεννοπολυσακχαριδών που οδηγεί σε κατακράτηση υγρών και μείωση του δραστικού αρτηριακού όγκου αίματος που είναι ένα μη-ωσμωτικό ερέθισμα για την έκκριση ADH (16, 17). Μερικοί ασθενείς με υποθυρεοειδισμό εμφανίζουν αυξημένη συγκέντρωση νατρίου στα ούρα, εύρημα περισσότερο συμβατό με SIADH και όχι με μείωση της καρδιακής παροχής (σε αυτές τις περιπτώσεις η συγκέντρωση νατρίου στα ούρα είναι χαμηλή) (18). Τέλος, η μείωση των επιπέδων του νατρίου στον υποθυρεοειδισμό μπορεί να οφείλεται στη μειωμένη ικανότητα απέκκρισης ύδατος εξαιτίας του μειωμένου ρυθμού σπειραματικής διήθησης και της χαμηλής πρόσληψης διαλυτών ουσιών (νατρίου και πρωτεϊνών) που συχνά παρατηρείται σε ασθενείς που ακολουθούν διατροφή πτωχή σε ιώδιο. Αξίζει να τονισθεί ότι περισσότεροι του ενός από αυτούς τους μηχανισμούς μπορεί να συνυπάρχουν.

### **Πόσο αληθής είναι η συσχέτιση μεταξύ υποθυρεοειδισμού και υπονατρίαμιας;**

Ο υποθυρεοειδισμός αναφέρεται σε όλα τα κλασικά συγγράμματα ως αίτιο υπονατρίαμιας. Ωστόσο, αυτή η συσχέτιση είναι μάλλον ασθενής. Πράγματι, σε μια αναδρομική μελέτη με 128 ασθενείς με οξύ υποθυρεοειδισμό, ήπια υπονατρίαμια εμφανίστηκε μόνο στο 3.9% των ασθενών, ενώ κανένας από τους ασθενείς δεν εμφάνισε σοβαρή υπονατρίαμια (20). Παρομοίως, σε μια προοπτική μελέτη 212 ασθενών με καρκίνο θυρεοειδούς, παρατηρήθηκε μια μικρή διαφορά μεταξύ

των επιπέδων νατρίου πριν και μετά την χορήγηση ραδιενεργού ιωδίου ( $139.5 \pm 2.3$  και  $137.8 \pm 3.0$  mEq/L, αντίστοιχα) (10), ενώ ήπια υπονατρίαμια ( $\geq 130$  mEq/L) παρατηρήθηκε μόνο σε 18 ασθενείς (8,5%) και μέτρια υπονατρίαμια ( $\geq 120$  mEq/L) μόνο σε 4 ασθενείς (1,9%). Η μελέτη αυτή υπαινίσσεται ότι ίσως δεν χρειάζεται να παρακολουθούνται τα επίπεδα νατρίου στους ασθενείς που λαμβάνουν ραδιενεργό ιώδιο για την αντιμετώπιση θυρεοειδικών νεοπλασιών, εκτός και αν οι ασθενείς έχουν παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση υπονατρίαμιας όπως νεφρική ανεπάρκεια, λήψη διουρητικών, αυξημένη ηλικία και θήλυ φύλο. (10).

Όσον αφορά το χρόνια υποθυρεοειδισμό, μια αναδρομική ανάλυση των δεδομένων από 9012 ασθενείς που εισήχθησαν σε τμήμα επειγόντων περιστατικών έδειξε αυξημένο επιπολασμό υπονατρίαμιας σε ασθενείς με υψηλά επίπεδα TSH σε σύγκριση με τους ασθενείς που έχουν φυσιολογικά επίπεδα TSH (14% έναντι 9%,  $P < 0,01$ ) (24). Ωστόσο, η διαφορά στη συγκέντρωση νατρίου στον ορό μεταξύ αυτών των ομάδων, παρά τη στατιστική σημαντικότητα ( $138$  vs  $139$  mEq/L,  $P < 0,01$ ), ήταν πιθανότατα κλινικά μη σημαντική. Θα πρέπει να αναφερθεί ότι μόνο σε ασθενείς με σοβαρή θυρεοειδική δυσλειτουργία εμφανίστηκαν κλινικά σημαντικές ηλεκτρολυτικές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένης της μειωμένης συγκέντρωσης νατρίου στον ορό (24).

Επιπλέον, η συχνότητα του υποθυρεοειδισμού είναι χαμηλή σε ασθενείς με υπονατρίαμια. Σε μια σειρά 204 ασθενών με υπονατρίαμια ( $\text{Na} + < 130$  mEq/L), υποθυρεοειδισμός διαγνώστηκε μόνο σε δύο περιπτώσεις (25). Άλλοι συγγραφείς αναφέρουν ότι ο υποθυρεοειδισμός δεν είναι σημαντική αιτία υπονατρίαμιας ακόμη και σε περιπτώσεις ανεξήγητης υπονατρίαμιας (26).

Θα πρέπει να τονισθεί ιδιαίτερα, ότι άλλες μελέτες έχουν αμφισβητήσει την άμεση συσχέτιση μεταξύ υποθυρεοειδισμού και υπονατρίαμιας. Για παράδειγμα, μια μελέτη η οποία συμπεριέλαβε 33.912 ασθενείς έδειξε ότι δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στα επίπεδα του νατρίου μεταξύ ευθυρεοειδικών και υποθυρεοειδικών ασθενών, ενώ και η επίπτωση της υπονατρίαμιας (νάτριο ορού  $< 135$  mEq/L) δε διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων (11,4% έναντι 12,8%) (27). Σε παρόμοια αποτελέσματα κατέληξε μια άλλη αναδρομική ανά-

λυση από το τμήμα επειγόντων περιστατικών και τη μονάδα εντατικής θεραπείας ενός Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου. Πράγματι, ο μέσος όρος των επιπέδων του νατρίου (137,8 mEq/L και 137,4 mEq/L,  $p = NS$ ) και ο επιπολασμός της υπονατριαιμίας (19,7% έναντι 20,7%,  $P = NS$ ) δε διέφεραν σε υποθυρεοειδικά και ευθυρεοειδικά άτομα (28). Παρομοίως, σε μια αναδρομική μελέτη 999 ασθενών δεν παρατηρήθηκε καμία κλινικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ νεοδιαγνωσθέντος υποθυρεοειδισμού και μειωμένων επιπέδων νατρίου. Ειδικότερα, για κάθε αύξηση της TSH κατά 10 mIU/L υπήρξε μια μείωση του νατρίου του ορού μόνο κατά 0,14 mEq/L (4). Επιπλέον, μελέτες σε βρέφη με συγγενή υποθυρεοειδισμό δεν έχουν δείξει αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ υποθυρεοειδισμού και υπονατριαιμίας (29). Έτσι, στις περιπτώσεις ασθενών με συγγενή υποθυρεοειδισμό και υπονατριαιμία, θα πρέπει να αναζητούνται άλλα αίτια της μειωμένης συγκέντρωσης νατρίου (π.χ. ο υποσιτισμός, συστολή ενδαγγειακού όγκου, σωληναριοπάθειες, SIADH) (17).

Έχει προταθεί ότι η υπονατριαιμία σε ήπιο-μέτριο υποθυρεοειδισμό θα πρέπει να αποδίδεται σε συννοσηρότητες (π.χ. υποογκαιμία, ναυτία, λοιμώξεις ή φάρμακα που επηρεάζουν την ομοιοστασία του ύδατος) (17, 30, 31), ενώ ο υποθυρεοειδισμός θα πρέπει να συμπεριλαμβάνεται στη διαφορική διάγνωση της υπονατριαιμίας μόνο σε ασθενείς με σοβαρό υποθυρεοειδισμό (TSH επίπεδα  $> 50$  mIU/L) ή σε παρουσία συμπτωμάτων ή σημείων μυξοιδήματος (33). Ωστόσο, οι κλινικοί γιατροί θα πρέπει να λαμβάνουν υπ' όψιν ότι σοβαρός υποθυρεοειδισμός μπορεί να υπάρξει και με επίπεδα TSH  $< 50$  mIU/L όπως σε δευτεροπαθή υποθυρεοειδισμό ή σε ασθενείς με καρκίνο θυρεοειδούς 4 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας με θυροξίνη στα πλαίσια της προετοιμασίας για τη χορήγηση ραδιενεργού ιωδίου (34).

Στην τελευταία περίπτωση, η διατροφή πτωχή σε ιώδιο που συνδέεται συνήθως και με χαμηλή πρόσληψη διαλυτών ουσιών, καθώς και η υποκείμενη νεοπλασία, μπορεί να συμβάλλουν στην ανάπτυξη της υπονατριαιμίας (21). Τέλος, ο υποθυρεοειδισμός σε ασθενείς με το σύνδρομο της πολυαδενικής αυτοανοσίας τύπου II συνήθως συνοδεύεται από ανεπάρκεια των επινεφριδίων με αποτέλεσμα την υπονατριαιμία (38). Ομοίως, η ανεπάρ-

κεια γλυκοκορτικοειδών θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν σε περιπτώσεις δευτεροπαθούς υποθυρεοειδισμού (5, 39).

### Κλινικές εφαρμογές

Η εκτίμηση της κατάστασης του εξωκυττάρου όγκου είναι ζωτικής σημασίας για την αξιολόγηση της υπονατριαιμίας (7). Η υπονατριαιμία που προκαλείται από υποθυρεοειδισμό είναι συνήθως νορμοογκαιμική. Έτσι, η παρουσία υποογκαιμίας μπορεί να υποδηλώνει συνυπάρχουσα πρωτοπαθή ανεπάρκεια των επινεφριδίων ή λιγότερο συχνά νεφροπάθεια με απώλεια άλατος (6).

Όπως υποδηλώνεται σαφώς από τα παραπάνω δεδομένα, ο υποθυρεοειδισμός δεν θα πρέπει να θεωρείται ως η μόνη αιτία για τα χαμηλά επίπεδα νατρίου στους υποθυρεοειδικούς ασθενείς με επίπεδα TSH  $< 50$  mIU/L (33) και άλλα αίτια υπονατριαιμίας θα πρέπει επιμελώς να αναζητούνται. Σε νορμοογκαιμικούς ασθενείς με υποθυρεοειδισμό με TSH  $< 50$  mIU/mL, εάν μετά από μια ενδελεχή κλινικοεργαστηριακή εξέταση δεν μπορεί να προσδιοριστεί άλλη προφανής αιτία της υπονατριαιμίας και επιπρόσθετα δεν επιτυγχάνεται νορμονατριαιμία μετά την υποκατάσταση των θυρεοειδικών ορμονών, θα πρέπει να θεωρείται πιθανότερη διάγνωση το ιδιοπαθές SIADH, το οποίο παρατηρείται όχι σπάνια, ειδικά σε ηλικιωμένους. Ωστόσο, σε αυτές τις περιπτώσεις, η παρανεοπλασματική υπονατριαιμία (κυρίως από νεόπλασμα πνεύμονα) δεν μπορεί να αποκλεισθεί, κατά συνέπεια η προσεκτική και επαναλαμβανόμενη παρακολούθηση των ασθενών κρίνεται επιτακτική (7).

Θα πρέπει να υπογραμμισθεί ότι η απόδοση της υπονατριαιμίας σε υποθυρεοειδισμό είναι μια διαγνωστική πρόκληση για τους κλινικούς ιατρούς, ακόμη και σε περιπτώσεις μυξοιδηματικού κώματος, δεδομένου ότι η μυξοιδηματική κρίση συχνά προκαλείται από μια υποκείμενη λοίμωξη, πάθηση του αναπνευστικού ή του κεντρικού νευρικού συστήματος ή φάρμακα (π.χ. ηρεμιστικά ή αντικαταθλιπτικά), τα οποία είναι αίτια υπονατριαιμίας (32, 40). Είναι επίσης πιθανό ότι το μυξοίδημα και η υπονατριαιμία μπορεί να έχουν μια κοινή υποκείμενη αιτία (π.χ. αμιοδαρόνη) (32). Ο υποθυρεοειδισμός επίσης συχνά συνυπάρχει με σακχαρώδη διαβήτη, ο οποίος σχετίζεται με υπονατριαιμία με πολλαπλούς υποκείμενους μηχανισμούς (41, 42). Επι-

πλέον, σε υπεργλυκαιμική κατάσταση είναι επιτακτική ανάγκη να διορθωθεί η συγκέντρωση του νατρίου στον ορό για το βαθμό της υπεργλυκαιμίας (43). Ένα άλλο σημαντικό βήμα για την προσέγγιση του κάθε ασθενή με υπονατρίαμια είναι να αποκλειστεί η πιθανότητα ότι τα επίπεδα νατρίου είναι ψευδώς χαμηλά. Πιθανά αίτια ψευδουπονατρίαμιας σε ασθενείς με υποθυρεοειδισμό είναι η δυσλιπιδαιμία (ειδικά αν συνυπάρχει σακχαρώδης διαβήτης) και η υπεργαμμασφαιριναιμία (σε υποθυρεοειδισμό αυτοάνοσης αιτιολογίας) (44).

### Θεραπεία της υπονατρίαμιας στους υποθυρεοειδικούς ασθενείς

Στις περισσότερες περιπτώσεις η υπονατρίαμια εξαιτίας υποθυρεοειδισμού είναι συνήθως ήπια. Κατά συνέπεια, η υποκατάσταση των ορμονών του θυρεοειδούς και ο μέτριος περιορισμός της πρόσληψης υγρών είναι αποτελεσματικά μέτρα για τη διόρθωση των επιπέδων του νατρίου του ορού. Πιο σοβαρή υπονατρίαμια παρατηρείται κυρίως σε ασθενείς που έχουν σοβαρό υποθυρεοειδισμό που συνήθως συνοδεύεται από διαταραγμένο επίπεδο συνείδησης. Θα πρέπει να τονιστεί ότι είναι συχνά εξαιρετικά δύσκολο να γίνει διάκριση μεταξύ της νευρολογικής εικόνας του μυξοιδήματος και της υπονατρίαμιας εγκεφαλοπάθειας. Στην περίπτωση αυτή, ενδείκνυται επείγουσα θεραπεία της υπονατρίαμιας για να καθοριστεί εάν τα χαμηλά επίπεδα του νατρίου συμβάλλουν στα νευρολογικά συμπτώματα του ασθενούς (45). Έχει προταθεί ότι θα πρέπει να επιχειρηθεί η θεραπεία της υπονατρίαμιας με περιορισμού ύδατος και φυσιολογικό ορό

μόνο σε ασθενείς με νάτριο ορού < 120 mEq/L, ενώ σε ασθενείς με υψηλότερα επίπεδα νατρίου του ορού, ο περιορισμός ύδατος είναι συνήθως επαρκής. Πιο επιθετική θεραπεία (υπέρτονο νατριοούχο διάλυμα σε συνδυασμό με φουροσεμίδη) θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή για την αποφυγή ταχείας διόρθωσης της υπονατρίαμιας με τις καταστροφικές συνέπειές της (απομυελινωτικό σύνδρομο) (46). Ωστόσο, λαμβάνοντας υπόψη την σπανιότητα της υπονατρίαμιας εξαιτίας υποθυρεοειδισμού και την έλλειψη σχετικών μελετών, πιστεύουμε ότι η θεραπεία αυτής της οντότητας δεν πρέπει να παρεκκλίνει από τις αρχές της θεραπείας της υπονατρίαμιας από οποιαδήποτε αιτία (45, 47). Συγκεκριμένα, φυσιολογικός ορός δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με πιθανή υπονατρίαμια εγκεφαλοπάθεια επειδή καμία σημαντική αύξηση ή ακόμη και μείωση στα επίπεδα του νατρίου στον ορό μπορεί να παρατηρηθεί (49-50). Αντίθετα, σε περιπτώσεις σοβαρής συμπτωματικής υπονατρίαμιας, 100 mL διαλύματος, 3% NaCl πρέπει να χορηγείται αμέσως. Αν είναι απαραίτητο μέχρι δύο επιπλέον εγχύσεις ανά διαστήματα 10 λεπτών είναι δυνατόν να χορηγηθούν (45).

### Συμπεράσματα

Η υπονατρίαμια που προκαλείται από υποθυρεοειδισμό είναι μάλλον σπάνια και πιθανώς συμβαίνει μόνο σε σοβαρό υποθυρεοειδισμό. Ωστόσο, ακόμη και σε μυξοιδηματικό κώμα άλλες αιτίες υπονατρίαμιας (π.χ. φάρμακα, λοιμώξεις, επινεφριδιακή ανεπάρκεια) θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη.

### Βιβλιογραφία

1. Devdhar M, Ousman YH & Burman KD. Hypothyroidism. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 2007 36 595-615. (doi:10.1016/j.ecl.2007.04.008)
2. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI, Pessah-Pollack R, Singer PA, Woeber KA & Abbott RD. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by severity of hyponatremia and hypercreatininemia in shortterm uncomplicated hypothyroidism. *Journal of Endocrinological Investigation* 1999 22 35-39. (doi:10.1007/BF03345476)
3. Skowsky WR & Kikuchi TA. The role of vasopressin in the impaired water excretion of myxedema. *American Journal of Medicine* 1978 64 613-621. (doi:10.1016/0002-9343(78)90581-8)
4. Warner MH, Holding S & Kilpatrick ES. The effect of newly diagnosed hypothyroidism on serum sodium concentrations: a retrospective study. *Clinical Endocrinology* 2006 64 598-599. (doi:10.1111/j.13652265.2006.02489.x)
5. Liamis G, Milionis HJ & Elisaf M. Endocrine dis-

- orders: causes of hyponatremia not to neglect. *Annals of Medicine* 2011 43 179-187. (doi:10.3109/07853890.2010.530680)
6. Milionis HJ, Liamis GL & Elisaf MS. The hyponatremic patient: a systematic approach to laboratory diagnosis. *Canadian Medical Association Journal* 2002 166 1056-1062.
  7. Filippatos TD, Liamis G, Christopoulou F & Elisaf MS. Ten common pitfalls in the evaluation of patients with hyponatremia. *European Journal of Internal Medicine* 2016 29 22-25. (doi:10.1016/j.ejim.2015.11.022)
  8. Adroge HJ & Madias NE. Hyponatremia. *New England Journal of Medicine* 2000 342 1581-1589. (doi:10.1056/NEJM200005253422107)
  9. Schmitz PH, de Meijer PH & Meinders AE. Hyponatremia due to hypothyroidism: a pure renal mechanism. *Netherlands Journal of Medicine* 2001 58 143-149. (doi:10.1016/S0300-2977(01)00081-X)
  10. Hammami MM, Almogbel F, Hammami S, Faifi J, Alqahtani A & Hashem W. Acute severe hypothyroidism is not associated with should be restricted only in rare cases of hypothyroidism hyponatremia even with increased water intake: a prospective study in thyroid cancer patients. *BMC Endocrine Disorders* 2013 13 27. (doi:10.1186/1472-6823-13-27)
  11. Derubertis FR Jr, Michelis MF, Bloom ME, Mintz DH, Field JB & Davis BB. Impaired water excretion in myxedema. *American Journal of Medicine* 1971 51 41-53. (doi:10.1016/0002-9343(71)90322-6)
  12. Hanna FW & Scanlon MF. Hyponatraemia, hypothyroidism, and role of arginine-vasopressin. *Lancet* 1997 350 755-756. (doi:10.1016/S0140-6736(05)62563-9)
  13. Kreisman SH & Hennessey JV. Consistent reversible elevations of serum creatinine levels in severe hypothyroidism. *Archives of Internal Medicine* 1999 159 79-82. (doi:10.1001/archinte.159.1.79)
  14. Filippatos TD & Elisaf MS. Hyponatremia in patients with heart failure. *World Journal of Cardiology* 2013 5 317-328. (doi:10.4330/wjc.v5.i9.317)
  15. Chen YC, Cadnapaphornchai MA, Yang J, Summer SN, Falk S, Li C, Wang W & Schrier RW. Nonosmotic release of vasopressin and American Journal of Physiology: Renal Physiology 2005 289 F672-F678. (doi:10.1152/ajprenal.00384.2004)
  16. Hierholzer K & Finke R. Myxedema. *Kidney International Supplements* 1997 59 S82-S89.
  17. Abuzaid AS & Birch N. The controversies of hyponatraemia in hypothyroidism: weighing the evidence. *Sultan Qaboos University Medical Journal* 2015 15 e207-e212.
  18. Archambeaud-Mouveroux F, Dejax C, Jadaud JM, Vincent D, Laroumagne G, Hessel L & Laubie B. [Myxedema coma with hypervasopressinism. 2 cases]. *Annales de Médecine Interne* 1987 138 114-118.
  19. Iwasaki Y, Oiso Y, Yamauchi K, Takatsuki K, Kondo K, Hasegawa H & Tomita A. Osmoregulation of plasma vasopressin in myxedema. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1990 70 534-539. (doi:10.1210/jcem-70-2-534)
  20. Baajafer FS, Hammami MM & Mohamed GE. Prevalence and Devdhar M, Ousman YH & Burman KD. Hypothyroidism. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 2007 36 595-615. (doi:10.1016/j.ecl.2007.04.008)
  21. Pantalone KM & Hatipoglu BA. Hyponatremia and the thyroid: causality or association? *Journal of Clinical Medicine* 2014 4 32-36. (doi:10.3390/jcm4010032)
  22. Li JH, He ZH, Bansal V & Hennessey JV. Low iodine diet in differentiated thyroid cancer: a review. *Clinical Endocrinology* 2016 84 3-12. (doi:10.1111/cen.12846)
  23. Bautista AA, Duya JE & Sandoval MA. Salt-losing nephropathy in hypothyroidism. *BMJ Case Reports* 2014 2014 bcr2014203895.
  24. Schwarz C, Leichtle AB, Arampatzis S, Fiedler GM, Zimmermann H, Exadaktylos AK & Lindner G. Thyroid function and serum electrolytes: does an association really exist? *Swiss Medical Weekly* 2012 142 w13669. (doi:10.4414/smw.2012.13669)
  25. Liamis G, Mitrogianni Z, Liberopoulos EN, Tsimihodimos V & Elisaf M. Electrolyte disturbances in patients with hyponatremia. *Internal Medicine* 2007 46 685-690. (doi:10.2169/internalmedicine.46.6223)
  26. Katoch CD, Brar KS & Singh B. Evaluation of thyroid and adrenal functions in patients with hyponatremia. *Medical Journal Armed Forces India* 2013 69 237-240. (doi:10.1016/j.mjafi.2013.01.003)
  27. Croal BL, Blake AM, Johnston J, Glen AC & O'Reilly DS. Absence of relation between hyponatraemia and hypothyroidism. *Lancet* 1997 350 1402. (doi:10.1016/s0140-6736(05)65181-1)
  28. Berndt M, Harbeck B, Lindner U, Pauli D & Haas CS. Hyponatremia due to thyrotropin deficiency: a fairy tale? *Mayo Clinic Proceedings* 2015 90

- 1305-1307. (doi:10.1016/j.mayocp.2015.05.019)
29. Asami T & Uchiyama M. Sodium handling in congenitally hypothyroid neonates. *Acta Paediatrica* 2004 93 22-24. (doi:10.1111/j.1651-2227.2004.tb00668.x)
  30. Liamis G, Filippatos TD & Elisaf MS. Electrolyte disorders associated with the use of anticancer drugs. *European Journal of Pharmacology* 2016 777 78-87. (doi:10.1016/j.ejphar.2016.02.064)
  31. Liamis G, Filippatos TD & Elisaf MS. Thiazide-associated hyponatremia in the elderly: what the clinician needs to know. *Journal of Geriatric Cardiology* 2016 13 175-182. (doi:10.11909/j.issn.1671-5411.2016.02.001)
  32. Liamis G, Milionis H & Elisaf M. A review of drug-induced hyponatremia. *American Journal of Kidney Diseases* 2008 52 144-153. (doi:10.1053/j.ajkd.2008.03.004)
  33. Aylwin S, Burst V, Peri A, Runkle I & Thatcher N. 'Dos and don'ts' in the management of hyponatremia. *Current Medical Research and Opinion* 2015 31 1755-1761. (doi:10.1185/03007995.2015.1072706)
  34. Hammami MM, Al-Saihati B & Al-Ahmari S. Influence of age and sex in modulating TSH level in primary hypothyroidism. *Annals of Saudi Medicine* 1995 15 575-578.
  35. Shakir MK, Krook LS, Schraml FV, Hays JH & Clyde PW. Symptomatic hyponatremia in association with a low-iodine diet and levothyroxine withdrawal prior to I131 in patients with metastatic thyroid carcinoma. *Thyroid* 2008 18 787-792. (doi:10.1089/thy.2008.0050)
  36. Nozu T, Yoshida Y, Ohira M & Okumura T. Severe hyponatremia in association with I(131) therapy in a patient with metastatic thyroid cancer. *Internal Medicine* 2011 50 2169-2174. (doi:10.2169/internalmedicine.50.5740)
  37. Jo HJ, Kim YH, Shin DH, Kim MJ, Lee SJ, Jeon DO, Im SG, Jang SK & Choi JY. Hyponatremia after thyroid hormone withdrawal in a patient with papillary thyroid carcinoma. *Endocrinology and Metabolism* 2014 29 77-82. (doi:10.3803/EnM.2014.29.1.77)
  38. Blevins CH, Killu AM & Greenlund AC. 52-year-old woman with hypotension, hypothyroidism, and hyponatremia. *Mayo Clinic Proceedings* 2014 89 1159-1163. (doi:10.1016/j.mayocp.2013.08.024)
  39. Tzoulis P & Bouloux PM. Inpatient hyponatraemia: adequacy of investigation and prevalence of endocrine causes. *Clinical Medicine* 2015 15 20-24. (doi:10.7861/clinmedicine.15-1-20)
  40. Liamis G, Milionis HJ & Elisaf M. Hyponatremia in patients with infectious diseases. *Journal of Infection* 2011 63 327-335. (doi:10.1016/j.jinf.2011.07.013)
  41. Distiller LA, Polakow ES & Joffe BI. Type 2 diabetes mellitus and hypothyroidism: the possible influence of metformin therapy. *Diabetic Medicine* 2014 31 172-175. (doi:10.1111/dme.12342)
  42. Liamis G, Liberopoulos E, Barkas F & Elisaf M. Diabetes mellitus and electrolyte disorders. *World Journal of Clinical Cases* 2014 2 488-496. (doi:10.12998/wjcc.v2.i10.488)
  43. Hillier TA, Abbott RD & Barrett EJ. Hyponatremia: evaluating the correction factor for hyperglycemia. *American Journal of Medicine* 1999 106 399-403. (doi:10.1016/S0002-9343(99)00055-8)
  44. Liamis G, Liberopoulos E, Barkas F & Elisaf M. Spurious electrolyte disorders: a diagnostic challenge for clinicians. *American Journal of Nephrology* 2013 38 50-57. (doi:10.1159/000351804)
  45. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Korzelius C, Schrier RW, Sterns RH & Thompson CJ. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. *American Journal of Medicine* 2013 126 S1-S42. (doi:10.1016/j.amjmed.2013.07.006)
  46. Papi G, Corsello SM & Pontecorvi A. Clinical concepts on thyroid emergencies. *Frontiers in Endocrinology* 2014 5 102. (doi:10.3389/fendo.2014.00102)
  47. Liamis G, Filippatos TD & Elisaf MS. Treatment of hyponatremia: the role of lixivaptan. *Expert Review of Clinical Pharmacology* 2014 7 431-441. (doi:10.1586/17512433.2014.911085)
  48. Spasovski G, Vanholder R, Alolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, Decaux G, Fenske W, Hoorn EJ, Ichai C et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2014 29 (Supplement 2) i1-i39.
  49. Elisaf MS & Liamis G. Treatment of hyponatremia: what the clinician needs to know. *Journal of Nephrology Research* 2015 1 19-21. (doi:10.17554/j.issn.2410-0579.2015.01.2)
  50. Filippatos TD, Liamis G & Elisaf MS. Ten pitfalls in the proper management of patients with hyponatremia. *Postgraduate Medicine* 2016 128 516-522. (doi:10.1080/00325481.2016.1186488)
  51. Liamis G, Filippatos TD & Elisaf MS. Correction of hypovolemia with crystalloid fluids: individualizing infusion therapy. *Postgraduate Medicine* 2015 127 405-412. (doi:10.1080/00325481.2015.1029421)



# Δέκα συχνά σφάλματα κατά την προσέγγιση ασθενών με υπονατριαιμία



Ανδρομάχη Μακρή

Ανδρομάχη Μακρή, Θεοδόσιος Φιλιππάτος, Φωτεινή Χριστοπούλου, Μωυσής Ελισάφ,  
Γεώργιος Λιάμης

Β' Παθολογική Κλινική Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων

## Υπεύθυνος επικοινωνίας:

Γεώργιος Λιάμης

Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας

Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

**Email: gliamis@cc.uoi.gr**

## Περίληψη

Η υπονατριαιμία είναι η πιο συχνή ηλεκτρολυτική διαταραχή όχι μόνο σε νοσηλεύομενους ασθενείς αλλά και σε άτομα της κοινότητας και συσχετίζεται με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα. Επιπρόσθετα, η λανθασμένη θεραπεία (αδυναμία ή κυρίως ταχεία διόρθωση) αυτής της ηλεκτρολυτικής διαταραχής, μπορεί επίσης να οδηγήσει σε καταστροφικά αποτελέσματα. Η αναγνώριση του αιτιολογικού παράγοντα της υπονατριαιμίας είναι υψίστης σημασίας για την κατάλληλη διαχείριση και την αποφυγή λαθών κατά τη θεραπεία. Στο παρών άρθρο αναλύουμε τις πιο συνηθισμένες παγίδες κατά την προσέγγιση του υπονατριαιμικού ασθενή, όπως, για παράδειγμα, την αδυναμία να αποκλειστεί η ψευδοϋπονατριαιμία ή η υπερωσμωτική υπονατριαιμία (σχετιζόμενη με υπεργλυκαιμία ή χορήγηση μαννιτόλης), τη σωστή εκτίμηση της συγκέντρωσης του νατρίου στα ούρα, της ανεύρεσης άλλων αιτιών υπονατριαιμίας (εγκεφαλοπάθεια με απώλεια νατρίου, σύνδρομο ανατροφοδοτούμενου ωσμωστάτη, νεφρογενές σύνδρομο απρόσφορης αντιδιούρησης, παρατεταμένη έντονη άσκηση, φάρμακα), όπως επίσης, την αδυναμία μέτρησης της ωσμωτικότητας των ούρων ή της διάγνωσης και της αποσαφήνισης των αιτιών του συνδρόμου απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης (SIADH). Οι κλινικοί ιατροί θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψιν τους αυτές τις παγίδες, οι οποίες θα μπορούσαν να θέσουν σε κίνδυνο τον ασθενή με χαμηλά επίπεδα νατρίου στον ορό.

# Ten common pitfalls in the evaluation of patients with hyponatremia

Makri A, Filippatos TD, Christopoulou F, Elisaf MS, Liamis G

Second Division of Internal Medicine School of Medicine, University of Ioannina  
45 110 Ioannina, Greece

## Summary

Hyponatremia is the most frequent electrolyte disorder in hospitalized patients associated with increased morbidity and mortality. On the other hand, inappropriate treatment of hyponatremia (under- or mainly overtreatment) may also lead to devastating consequences. The appropriate diagnosis of the causative factor is of vital importance for the proper management and avoidance of treatment pitfalls. Herein, we describe the most common pitfalls in the evaluation of the hyponatremic patient, such as failure to exclude pseudohyponatremia or hypertonic hyponatremia (related to glucose or mannitol), to properly assess urine sodium concentration and other laboratory findings, to diagnose other causes of hyponatremia (cerebral salt wasting, reset osmostat, nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis, prolonged strenuous exercise, drugs) as well as inability to measure urine osmolality or delineate the diagnosis and cause of the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. Clinicians should be aware of these common clinical practice pitfalls, which could endanger patients with hyponatremia.

## Εισαγωγή

Η υπονατρία είναι η πιο συχνή ηλεκτρολυτική διαταραχή στους νοσηλευόμενους ασθενείς, με μια επίπτωση που κυμαίνεται από 10 έως 30%. [1–3] Τόσο η οξεία (εμφάνιση < 48 h), όσο και η χρόνια υπονατρία σχετίζονται με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα. Παράλληλα, η λανθασμένη θεραπεία της υπονατριάς μπορεί να επιφέρει ολέθριες συνέπειες, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου της κεντρικής γεφυρικής μυελινολύσης με επακόλουθα μείζονα νευρολογικά ελλείμματα ή ακόμα και το θάνατο. Η ανάδειξη του αιτιολογικού παράγοντα της ανωτέρω ηλεκτρολυτικής διαταραχής αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο για τη σωστή διαχείριση και την αποφυγή λαθών-παγίδων κατά τη θεραπεία, που μπορούν να οδηγήσουν σε υπό- ή, κυρίως, υπερδιόρθωση της υπονατριάς. [4–6].

Παρακάτω, παραθέτουμε τις 10 πιο συχνές παγίδες κατά την προσέγγιση του υπονατριάσιμου ασθενή. (πίνακας 1)

## 1. Η αδυναμία αποκλεισμού της ψευδοϋπονατριάς

Στους ασθενείς με ψευδοϋπονατρία διαπιστώνεται ισοωσμωτική υπονατρία, με φυσιολογικές, δηλαδή, τιμές ωσμωτικότητας πλάσματος ( $Posm$  275-290 mOsm/kg), κατά τη μέτρηση με ωσμόμετρο. Ωστόσο, εφόσον ένα ωσμόμετρο δεν είναι διαθέσιμο (όπως συχνά συμβαίνει στην κλινική πράξη), η υποψία ψευδοϋπονατριάς θα πρέπει να εγείρεται σε ασθενείς που είναι εντελώς ασυμπτωματικοί. Η ψευδοϋπονατρία παρατηρείται σε ασθενείς με παραπρωτεϊναιμίες (όπως στο πολλαπλό μυέλωμα και σε άλλες μονοκλωνικές γαμμαπάθειες ή σε ενδοφλέβια χορήγηση ανοσοσφαιρίνης) και σοβαρή υπερτριγλυκαιραιμία. Η σοβαρή υπερχοληστερολαιμία, (σε χολοστατικά σύνδρομα κυρίως εξαιτίας πρωτοπαθούς χολικής χολαγγειίτιδας), αποτελεί, επίσης, αιτία ψευδοϋπονατριάς. [7–10] Έτσι, σε όλους τους ασθενείς με χαμηλές τιμές νατρίου ορού, θα πρέπει να μετρώνται

τα ολικά λευκώματα και οι λιπιδαιμικοί παράμετροι (ολική χοληστερόλη και τριγλυκερίδια) στον ορό. Τα περισσότερα σύγχρονα εργαστήρια χρησιμοποιούν δύο μεθόδους μέτρησης του νατρίου με τη χρήση ειδικών ηλεκτροδίων, την άμεση και την έμμεση εκ των οποίων η δεύτερη έχει περισσότερο συσχετισθεί με ψευδοϋπονατριάμια. Κατά συνέπεια, σε καταστάσεις που προδιαθέτουν σε ψευδοϋπονατριάμια θα πρέπει να χρησιμοποιείται η άμεση μέθοδος προσδιορισμού του νατρίου του ορού. [9,11,12]

## 2. Η αδυναμία αποκλεισμού της υπερωσμωτικής υπονατριάμιας

Η υπερωσμωτική υπονατριάμια (με αυξημένη  $Posm > 280 \text{ mOsm/kg}$ ) συσχετίζεται με την παρουσία μιας ωσμωτικά δραστικής ουσίας στην κυκλοφορία (γλυκόζη ή μαννιτόλη). [13–17] Σε αυτή την περίπτωση, προκύπτει μετακίνηση  $H_2O$  από τον ενδοκυττάριο στον εξωκυττάριο χώρο λόγω διαφοράς στην ωσμωτικότητα μεταξύ των δύο διαμερισμάτων, οδηγώντας στην μείωση της συγκέντρωσης νατρίου του ορού από αραίωση. Η διάγνωση της υπερωσμωτικής υπονατριάμιας τίθεται εύκολα, όταν υπάρχει διαθέσιμο ωσμώμετρο. Στις περιπτώσεις που το τελευταίο δεν διατίθεται, η υποψία της υπερωσμωτικής υπονατριάμιας θα πρέπει να εγείρεται σε ασθενείς με αυξημένα επίπεδα γλυκόζης ορού. Τότε, η μετρούμενη συγκέντρωση νατρίου θα πρέπει να διορθώνεται ανάλογα με τον βαθμό υπεργλυκαιμίας αυξάνοντας τη συγκέντρωση του νατρίου του ορού κατά 1,6 έως 2,4 mEq/l για κάθε αύξηση της γλυκόζης ορού κατά 100 mg/dl από τη φυσιολογική τιμή. [14] Για την αποφυγή της ψευδοϋπονατριάμιας που σχετίζεται με τη χορήγηση μαννιτόλης προτείνεται η μέτρηση του νατρίου πριν από την επόμενη προγραμματισμένη έγχυση του φαρμάκου.

## 3. Η αδυναμία μέτρησης και σωστής εκτίμησης της ωσμωτικότητας των ούρων ( $Uosm$ )

Η ωσμωτικότητα των ούρων (μετρούμενη με ωσμώμετρο) είναι χρήσιμη για τον εκτίμηση της ικανότητας συμπύκνωσης-αραίωσης των ούρων και αντανάκλα τη δραστηριότητα της αντιδιουρητικής ορμόνης (ADH). Τιμές  $Uosm < 100 \text{ mOsm/kg}$  (ή ειδικού βάρους ούρων  $< 1003$ ) καταδεικνύουν άθικτη αραιωτική ικανότητα. Σε αυτή την περίπτω-

ση η υπονατριάμια οφείλεται σε κατανάλωση τεραστίων ποσοτήτων νερού ( $> 10\text{-}15$  λίτρα ημερησίως), ποσότητα που δεν μπορεί να αποβάλλουν ακόμη και οι νεφροί με ανέπαφη αραιωτική ικανότητα (δηλητηρίαση από ύδωρ). [18] Αίτια υπερβολικής πρόσληψης νερού αποτελούν είτε η πρωτοπαθής πολυδιψία ή ψυχιατρικές διαταραχές, όπως σχιζοφρένεια (ψυχογενής πολυδιψία). Οι ψυχιατρικοί ασθενείς καταναλώνουν μεγάλες ποσότητες νερού εξαιτίας της ξηροστομίας που σχετίζεται κυρίως με τα αντιψυχωσικά φάρμακα ή και με την υποκείμενη νόσο. Επιπρόσθετα, έχει διαπιστωθεί πως σε οξύ ψυχωτικό επεισόδιο αυξάνεται η έκκριση της ADH και η κατακράτηση νερού. Ωστόσο, υπονατριάμια με χαμηλή  $Uosm$  παρατηρείται, επίσης, σε άτομα που δεν καταναλώνουν υπερβολικά μεγάλη ποσότητα νερού, όταν αυτή συνδυάζεται με πρόσληψη μικρής ποσότητας άλατος και πρωτεϊνών. Το περιορισμένο ποσό διαλυτών ουσιών προς απέκκριση απαιτεί μικρό όγκο ούρων, με αποτέλεσμα την κατακράτηση νερού. Τέτοια φαινόμενα παρατηρούνται σε βαρείς πότες που σιτίζονται πλημμελώς (beer potomania syndrome), αλλά επίσης σε ηλικιωμένους με αυξημένη πρόσληψη νερού και μειωμένη πρόσληψη διαλυτών ουσιών ("tea and toast diet"). [19–23] Οι ψυχιατρικοί ασθενείς που παρουσιάζουν διαταραχή στην συμπυκνωτική ικανότητα των νεφρών (υποκείμενη νεφρική νόσος, συστολή του εξωκυττάριου όγκου, μειωμένη πρόσληψη διαλυτών ουσιών, φάρμακα που επηρεάζουν την ομοιοστασία του νερού, όπως τα θειαζιδικά διουρητικά), μπορεί να εμφανίσουν υπονατριάμια με σχετικά αραιά ούρα, αλλά με  $Uosm > 100 \text{ mOsm/kg}$  (συνήθως μεταξύ 100 και 300 mOsm/kg). Τέλος, χαμηλή  $Uosm$  παρατηρείται μετά τη χορήγηση νατριούχων διαλυμάτων σε ασθενείς με υπονατριάμια που σχετίζεται με συστολή όγκου. Είναι γνωστό ότι στην σημαντική υποογκαιμία εκκρίνονται μεγάλες ποσότητες ADH ως μία προσπάθεια του οργανισμού να διορθώσει το ισοζύγιο του όγκου με κατακράτηση νερού. Η αποκατάσταση του εξωκυττάριου όγκου, αντιθέτως, καταστέλλει την έκκριση της ADH με αποτέλεσμα άφθονη διούρηση και ταχεία αποβολή του νερού που έχει κατακρατηθεί οδηγώντας σε γρήγορη διόρθωση της υπονατριάμιας (κίνδυνος υπερδιόρθωσης). Σε αυτή την περίπτωση, η συχνή μέτρηση της συγκέντρωσης του νατρίου

του ορού και ο κατάλληλος περιορισμός του ρυθμού διόρθωσης με χορήγηση υπότονων διαλυμάτων ή/και την αύξηση της πρόσληψης νερού από του στόματος είναι ζωτικής σημασίας. [24–25]

#### 4. Η αποτυχία αξιολόγησης της συγκέντρωσης νατρίου στα ούρα σε ένα τυχαίο δείγμα ούρων

Ο υπολογισμός της συγκέντρωσης του νατρίου στα ούρα (UNa) είναι μείζονος σημασίας για την αιτιολογική διάγνωση της υπονατριαιμίας. Τιμές UNa < 30 mEq/L είναι ενδεικτικές χαμηλού δραστικού αρτηριακού όγκου αίματος εξαιτίας, είτε πραγματικής υποογκαιμίας, είτε οιδηματώδων καταστάσεων (π.χ. συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή ασκίτης). Αντιθέτως, τιμή UNa > 30 mEq/l συνηγορεί υπέρ της διάγνωσης του συνδρόμου της απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης (SIADH). Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί ότι αυξημένα επίπεδα νατρίου ούρων, συχνά παρατηρούνται σε αρκετές κλινικές καταστάσεις που σχετίζονται με την εμφάνιση υπονατριαιμίας, όπως νεφρική ανεπάρκεια, νεφροπάθεια με απώλεια άλατος (salt-losing nephropathy), πρωτοπαθής επινεφριδιακή ανεπάρκεια, χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών, γλυκοζουρία από αρρυθμιστο σακχαρώδη διαβήτη και μεταβολική αλκάλωση. Επίσης, πρέπει να σημειωθεί ότι χαμηλά επίπεδα νατρίου ούρων είναι δυνατόν να παρατηρηθούν σε ασθενείς με χρόνια SIADH και παράλληλη μειωμένη πρόσληψη άλατος. [28–31]

#### 5. Αποτυχία να εκτιμηθούν σωστά άλλα εργαστηριακά ευρήματα σε ασθενείς με υπονατριαιμία

Στα εργαστηριακά ευρήματα που πρέπει να αξιολογούνται σε ασθενείς με υπονατριαιμία περιλαμβάνονται τα επίπεδα ουρικού οξέος (UA) και ουρίας (Urea) στον ορό και οι αντίστοιχες κλασματικές τους απεκκρίσεις (Fractional excretion =FE)

Τιμές UA στον ορό < 4 mg/dl, χαμηλά επίπεδα ουρίας (<20 mg/dl), αυξημένη FEurea (>55%) και FEUA (>12%) συνήθως απαντώνται στο SIADH. Αντίθετα, αυξημένα επίπεδα UA > 5 mg/dl, σχέση ουρίας/κρεατινίνη > 40/1 είναι ενδεικτικά υποογκαιμίας. Αξίζει να αναφερθεί ότι υπάρχουν δυο διακριτές υποομάδες ασθενών με υπονατριαιμία από διουρητικά. Η μία εμφανίζει κλινικοεργαστηριακή εικόνα υποογκαιμίας (αυξημένη ουρία, UA > 5 mg/

dl) και η δεύτερη προσομοιάζει το SIADH (νορμοογκαιμική υπονατριαιμία, με UA < 4mg/dl ). [32–37]

Υπενθυμίζεται ότι η κλασματική απέκκριση ενός μορίου προκύπτει από τον παρακάτω τύπο:

$$FE_{molecule} = \left( \frac{\text{urine molecule} \times \text{serum creatinine}}{\text{serum molecule} \times \text{urine creatinine}} \right) \times 100$$

#### 6. Διάγνωση του SIADH χωρίς αποκλεισμό άλλων αιτιών υπονατριαιμίας

Η διάγνωση του SIADH θα πρέπει να τίθεται εφόσον έχουν αποκλειστεί προσεκτικά άλλες συχνές αιτίες υπονατριαιμίας. Τα κριτήρια για τη διάγνωση του SIADH περιλαμβάνουν υποωσμωτική υπονατριαιμία ( $P_{osm} < 275 \text{ mOsm/kg}$ ),  $U_{osm} > 100 \text{ mOsm/kg}$ , αυξημένη συγκέντρωση νατρίου στα ούρα ( $> 30 \text{ mEq/l}$ ) απουσία κλινικών ευρημάτων συστολής εξωκυττάρου όγκου ή υπερογκαιμίας, φυσιολογική νεφρική, επινεφριδιακή και θυρεοειδική λειτουργία και, τέλος, απουσία λήψης διουρητικών. Αξίζει να αναφερθεί ότι η ναυτία, ο πόνος, το stress και η υποξία, τα οποία είναι συχνά στους νοσηλεύμενους ασθενείς, οδηγούν σε τεράστια έκκριση ADH και κατακράτηση νερού με συνέπεια την εμφάνιση υπονατριαιμίας.

Σχετικά με τις ενδοκρινικές διαταραχές, όπως επινεφριδιακή ανεπάρκεια, υποφυσιακή ανεπάρκεια ή σοβαρός υποθυρεοειδισμός, θα πρέπει να τονισθεί ότι είναι σχετικά συχνά αίτια νορμοογκαιμικής υπονατριαιμίας και έτσι, οι συγκεντρώσεις πρωινής κορτιζόλης και TSH στον ορό είναι απαραίτητες κατά τη διαγνωστική προσέγγιση ενός ασθενούς με υπονατριαιμία. Στα συμπληρωματικά κριτήρια για τη διάγνωση του SIADH περιλαμβάνονται, όπως προαναφέρθηκε, τα χαμηλά επίπεδα ουρικού οξέος στον ορό με συνοδό ουρικοζουρία, τα χαμηλά επίπεδα ουρίας στον ορό με αυξημένη FEurea και η  $FENa > 1\%$ . Σε διφορούμενες περιπτώσεις, το θεραπευτικό κριτήριο με χορήγηση 1-2 L NaCl 0.9%/ ημέρα για δύο ημέρες μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί στη διαφορική διάγνωση ανάμεσα στο SIADH και στην υποογκαιμία. Η αύξηση των επιπέδων του νατρίου κατά τουλάχιστον 5 meq/L είναι συμβατή με τη διάγνωση της υποογκαιμικής υπονατριαιμίας, ενώ μια μη αξιόλογη μεταβολή ή ακόμα και μείωση του νατρίου του ορού μπορεί να παρατηρηθεί σε ασθενείς με SIADH. Αντιθέτως, σε πολλούς ασυμπτωματικούς ασθενείς με SIADH, η

στέρψη ύδατος μπορεί να είναι αρκετή ώστε να επέλθει αύξηση των συγκεντρώσεων νατρίου στον ορό. [30,38–42]

### 7. Αδυναμία να ανευρεθεί το αίτιο του SIADH

Σε ασθενείς με SIADH θα πρέπει να γίνεται προσπάθεια να ανευρεθεί η υποκείμενη αιτία του συνδρόμου. Τα αίτια του συνδρόμου είναι πολυάριθμα (π.χ. φάρμακα, νευροψυχιατρικές παθήσεις, πνευμονικά νοσήματα και κακοήθειες όπως το μικροκυτταρικό νεόπλασμα του πνεύμονα). [4–6,30,40–43]. Κατά συνέπεια, το λεπτομερές ιστορικό με ιδιαίτερη έμφαση σε φάρμακα και παθήσεις που επηρεάζουν την ομοιοστασία του νερού, η ενδελεχής φυσική εξέταση και ο κατάλληλος και στοχευμένος εργαστηριακός έλεγχος που θα πρέπει να περιλαμβάνει απλή ακτινογραφία θώρακα, αξονική τομογραφία θώρακα (ειδικά σε καπνιστές), αξονική ή μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου σε ασθενείς με υποψία νευρολογικής νόσου, είναι απαραίτητα. Ωστόσο, θα πρέπει να τονισθεί ιδιαίτερα ότι η επίπτωση του ιδιοπαθούς SIADH (SIADH χωρίς προφανές αίτιο) φτάνει μέχρι και 40 % στον γηριατρικό πληθυσμό. [11]

### 8. Αποτυχία να διαγνωστεί η υποκείμενη αιτία της υπονατριάμιας σε ασθενείς με νευρολογική νόσο: διαφορική διάγνωση ανάμεσα σε SIADH και εγκεφαλοπάθεια με απώλεια νατρίου (cerebral salt wasting-CSW)

Ασθενείς με παθήσεις του ΚΝΣ συχνά εκδηλώνουν υπονατριάμια, κυρίως εξαιτίας SIADH. Ωστόσο, ορισμένοι ασθενείς, ιδιαίτερα όσοι έχουν υποστεί υπαρανοειδή αιμορραγία, μπορεί να εκδηλώσουν υποογκαιμική υπονατριάμια εξαιτίας απώλειας νατρίου. [44] Η αιτιολογία του συνδρόμου της εγκεφαλοπάθειας με απώλεια νατρίου (cerebral salt wasting-CSW) δεν έχει πλήρως διευκρινισθεί. Είναι, όμως, πολύ πιθανό ότι οφείλεται σε νατριουρητικά πεπτίδια που απελευθερώνονται από τους κατεστραμμένους εγκεφαλικούς νευρώνες. Η παρουσία κλινικοεργαστηριακών σημείων συστολής του εξωκυττάρου όγκου (π.χ. υπόταση, ταχυκαρδία, ξηρότητα βλεννογόνων, ορθοστατική υπόταση, αυξημένη ουρία στον ορό) βοηθούν στη διαφορική διάγνωση από το SIADH (νορμοογκαιμική υπονατριάμια, με χαμηλή ουρία). Η κλινική εκτίμηση της

κατάστασης του εξωκυττάρου όγκου, ωστόσο, συχνά είναι δύσκολη. Επιπρόσθετα, και οι δυο ομάδες ασθενών με SIADH και CSW μπορεί να παρουσιάζουν χαμηλά επίπεδα ουρικού οξέος στον ορό, ουρικοζουρία και νατριούρηση (νάτριο ούρων >30 mEq/l). [45,46] Στο CSW η υψηλή συγκέντρωση Na<sup>+</sup> και ουρικού οξέος στα ούρα οφείλεται όχι σε έκπτυξη του εξωκυττάρου όγκου αλλά σε αυξημένες απώλειές τους από τους νεφρούς, πιθανά από τη δράση νατριουρητικών πεπτιδίων. Σε αμφίβολες περιπτώσεις βοηθά η προσεκτική χορήγηση φυσιολογικού ορού που θα αυξήσει τα επίπεδα του νατρίου σε CSW. Αντίθετα σε SIADH η χορήγηση είναι αναποτελεσματική ή μπορεί να οδηγήσει σε περαιτέρω μείωση των επιπέδων του νατρίου. [36,47,48] Έχει πρόσφατα προταθεί η χρήση της FEUA για τη διάκριση μεταξύ των δύο συνδρόμων. Συγκεκριμένα, ασθενείς με CSW παρουσιάζουν αυξημένη FEUA (>11%) μετά τη διόρθωση της υπονατριάμιας. Αντιθέτως, ασθενείς με SIADH συνήθως παρουσιάζουν FEUA<11% όταν επιτυγχάνεται νορμονατριάμια. [36]

### 9. Αποτυχία να αναγνωριστούν αιτίες της υπονατριάμιας που συνήθως δεν λαμβάνονται υπόψη κατά την αξιολόγηση ασθενών με υπονατριάμια.

Το σύνδρομο του ανατροφοδοτούμενου ωσμωστάτη (reset osmostat) θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στη διαφορική διάγνωση της υπονατριάμιας. Το σύνδρομο χαρακτηρίζεται από σταθερή ήπια υπονατριάμια, εξαιτίας της προς τα κάτω ρύθμισης του ωσμωστάτη (δηλαδή η καταστολή της έκκρισης της ADH και του αισθήματος της δίψας επιτελείται σε χαμηλότερα επίπεδα νατρίου ορού και Posm) και εμφανίζεται κυρίως σε ασθενείς με τετραπάρηση, φυματίωση, χρόνια υποθρεψία ή ψύχωση. [49–52]

Μια άλλη σπάνια αιτία υπονατριάμιας είναι το νεφρογενές σύνδρομο απρόσφορης αντιδιούρησης, που οφείλεται σε λειτουργικές μεταλλάξεις των V2 υποδοχέων της ADH, οδηγώντας σε κατακράτηση νερού και μείωση των επιπέδων νατρίου ορού.

Η παρατεταμένη έντονη άσκηση (όπως σε μαραθωνοδρόμους) σχετίζεται με οξεία συμπτωματική υπονατριάμια, εξαιτίας αυξημένης έκκρισης ADH και ταυτόχρονης αυξημένης πρόσληψης νε-

ρού. Η απώλεια άλατος και χλωρίου επίσης παίζουν ρόλο στην ανάπτυξη υπονατριάμιας σε αυτούς τους ασθενείς. [53–59]

### 10. Η μη συνειδητοποίηση του ρόλου στην εμφάνιση υπονατριάμιας μιας συνεχώς αυξανόμενης λίστας φαρμάκων

Σε πολλές περιπτώσεις, τα φάρμακα είναι η υποκείμενη αιτία της υπονατριάμιας. [43] Ιδιαίτερη έμφαση πρέπει να δοθεί στα θειαζιδικά διουρητικά, που διαταράσσουν την ικανότητα των νεφρών να

απεκκρίνουν νερό.[60,61] Αυτά τα φάρμακα, όπως επίσης, οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπροσληψής σεροτονίνης (SSRIs), οι αναστολείς επαναπροσληψής νορεπινεφρίνης (SNRIs), η καρβαμαζεπίνη και η οξκαρβαζεπίνη είναι αρκετά συχνά αίτια υπονατριάμιας, μέσω διαφόρων υποκείμενων μηχανισμών (κυρίως εξαιτίας SIADH).[43]

Τέλος, το “ecstasy” είναι, επίσης, μια αιτία απειλητικής για τη ζωή υπονατριάμιας, και θα πρέπει πάντα να λαμβάνεται υπόψη σε νέους ασθενείς με χαμηλά επίπεδα νατρίου. [62]

**Πίνακας 1.**

Σφάλματα	Σχετιζόμενες καταστάσεις που συχνά αγνοούνται / στοιχεία για τη διάγνωση
1. Η αδυναμία αποκλεισμού της ψευδοϋπονατριάμιας	Υπερπρωτεϊναιμία (πολλαπλό μυέλωμα, άλλες μονοκλωνικές γαμμαπάθειες, ενδοφλέβια χορήγηση ανοσοσφαιρίνης), σοβαρή υπερτριγλυκεριδαιμία και υπερχοληστερολαιμία
2. Η αδυναμία αποκλεισμού της υπερωσμωτικής υπονατριάμιας	Αυξημένα επίπεδα γλυκόζης, χορήγηση μαννιτόλης, γλυκίνης, χορήγηση υπερωσμωτικών σκιαγραφικών μέσων
3. Η αδυναμία μέτρησης και σωστής εκτίμησης της ωσμωτικότητας ούρων(Uosm)	Πρωτοπαθής πολυδιψία,beer-potomania syndrome, tea and toast diet (Uosm <100 mOsm/kg),
4. Η αποτυχία αξιολόγησης της συγκέντρωσης νατρίου στα ούρα σε ένα τυχαίο δείγμα ούρων	Χαμηλός δραστηκός αρτηριακός όγκος (νάτριο ούρων<30 mEq/l),SIADH (νάτριο ούρων>30 mEq/l)
5. Αποτυχία να εκτιμηθούν σωστά άλλα εργαστηριακά ευρήματα σε ασθενείς με υπονατριάμια	UA<4 mg/dl →SIADH, >5 mg/dl →υποογκαιμία FEUA<4% →υποογκαιμία, 4–11% →σύνδρομο ανατροφοδοτούμενου ωσμωστάτη ή πρωτοπαθής πολυδιψία,>11% → SIADH Ουρία<20 mg/dl με αυξημένη FEurea (>55%) →SIADH
6. Διάγνωση του SIADH χωρίς αποκλεισμό άλλων αιτιών υπονατριάμιας	Σοβαρός υποθυρεοειδισμός, ανεπάρκεια επινεφριδίων, ανεπάρκεια υπόφυσης
7. Ανικανότητα να ανευρεθεί το αίτιο του SIADH	Υπονατριάμια σχετιζόμενη με φάρμακα, κακοήθεια, κροταφική αρτηρίτιδα, Μακροσφαιριναιμία Waldenstrom
8. Αποτυχία να διαγνωστεί η υποκείμενη αιτία της υπονατριάμιας σε ασθενείς με νευρολογική νόσο: διαφορική διάγνωση ανάμεσα σε SIADH και εγκεφαλοπάθεια με απώλεια νατρίου (cerebral salt wasting-CSW)	Επίπεδα ουρίας στον ορό: αυξημένα στο CSW. Κεντρική φλεβική πίεση: χαμηλή σε CSW. Χορήγηση NaCl 0,9%: αύξηση του νατρίου του ορού στο CSW. FEUA: >11% στο CSW μετά την αποκατάσταση της νορμονατριάμιας
9. Αποτυχία να αναγνωριστούν αιτίες της υπονατριάμιας που συνήθως δεν λαμβάνονται υπόψη κατά την αξιολόγηση ασθενών με υπονατριάμια.	Σύνδρομο ανατροφοδοτούμενου ωσμωστάτη,νεφρογενές σύνδρομο απρόσφορης αντιδιούρησης, παρατεταμένη έντονη άσκηση
10. Η αποτυχία συνειδητοποίησης του μεγάλου ρόλου στην ανάπτυξη υπονατριάμιας μιας συνεχώς αυξανόμενης λίστας φαρμάκων	Θειαζιδικά διουρητικά, εκλεκτικοί αναστολείς επαναπροσληψής σεροτονίνης (SSRIs), αναστολείς επαναπροσληψής νορεπινεφρίνης (SNRIs), καρβαμαζεπίνη, οξκαρβαζεπίνη, ecstasy

**Βιβλιογραφία**

1. Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE. Incidence and prevalence of hyponatremia. *Am J Med* 2006;119:S30–5.
2. Beukhof CM, Hoorn EJ, Lindemans J, Zietse R. Novel risk factors for hospital-acquired hyponatraemia: a matched case-control study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;66:367–72.
3. Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE. Epidemiology of hyponatremia. *Semin Nephrol* 2009;29:227–38.
4. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Eur J Endocrinol* 2014;170: G1–G47.
5. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Korzelius C, Schrier RW, Sterns RH, et al. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. *Am J Med* 2013;126:S1–S42.
6. Henry DA. Hyponatremia. *Ann Intern Med* 2015;163:ITC1.
7. Weisberg LS. Pseudohyponatremia: a reappraisal. *Am J Med* 1989;86:315–8.
8. Steinberger BA, Ford SM, Coleman TA. Intravenous immunoglobulin therapy results in post-infusional hyperproteinemia, increased serum viscosity, and pseudohyponatremia. *Am J Hematol* 2003;73:97–100.
9. Liamis G, Liberopoulos E, Barkas F, Elisaf M. Spurious electrolyte disorders: a diagnostic challenge for clinicians. *Am J Nephrol* 2013;38:50–7.
10. Hussain I, Ahmad Z, Garg A. Extreme hypercholesterolemia presenting with pseudohyponatremia—a case report and review of the literature. *J Clin Lipidol* 2015;9:260–4.
11. Fortgens P, Pillay TS. Pseudohyponatremia revisited: a modern-day pitfall. *Arch Pathol Lab Med* 2011;135:516–9.
12. Lippi G, Aloe R. Hyponatremia and pseudohyponatremia: first, do no harm. *Am J Med* 2010;123, e17.
13. Liamis G, Tsimihodimos V, Elisaf M. Hyponatremia in diabetes mellitus: clues to diagnosis and treatment. *J Diabetes Metab* 2015;6:560.
14. Hillier TA, Abbott RD, Barrett EJ. Hyponatremia: evaluating the correction factor for hyperglycemia. *Am J Med* 1999;106:399–403.
15. Palmer BF, Clegg DJ. Electrolyte and acid-base disturbances in patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2015;373:548–59.
16. Liamis G, Liberopoulos E, Barkas F, Elisaf M. Diabetes mellitus and electrolyte disorders. *World J Clin Cases* 2014;2:488–96.
17. Aviram A, Pfau A, Czaczkes JW, Ullmann TD. Hyposmolality with hyponatremia, caused by inappropriate administration of mannitol. *Am J Med* 1967;42:648–50.
18. Margetic B, Aukst Margetic B. Neglected issues in follow-up of psychiatric patients with hyponatremia. *Psychiatry Res* 2015;225:221–2.
19. Thaler SM, Teitelbaum, Berl T. “Beer potomania” in non-beer drinkers: effect of low dietary solute intake. *Am J Kidney Dis* 1998;31:1028–31.
20. Pallavi R. An unsuspected cause of hyponatremia: beer potomania. *J Am Geriatr Soc* 2015;63:1714–5.
21. Srisung W, Mankongpaisarnrung C, Anaele C, Dumrongmongcolgul N, Ahmed V. A rare case of low-solute hyponatremia in a nonalcoholic person. *Case Rep Nephrol Dial* 2015;5:49–53.
22. Sanghvi SR, Kellerman PS, Nanovic L. Beer potomania: an unusual cause of hyponatremia at high risk of complications from rapid correction. *Am J Kidney Dis* 2007;50:673–80.
23. Goldman MB, Luchins DJ, Robertson GL. Mechanisms of altered water metabolism in psychotic patients with polydipsia and hyponatremia. *N Engl J Med* 1988;318:397–403.
24. Adroge HJ, Madias NE. The challenge of hyponatremia. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:1140–8.
25. Kovesdy CP, Lott EH, Lu JL, Malakauskas SM, Ma JZ, Molnar MZ, et al. Hyponatremia, hypernatremia, and mortality in patients with chronic kidney disease with and without congestive heart failure. *Circulation* 2012;125:677–84.
26. O'Donoghue D, Trehan A. SIADH and hyponatremia: foreword. *NDT Plus* 2009;2:iii1–4.
27. Chung HM, Kluge R, Schrier RW, Anderson RJ. Clinical assessment of extracellular fluid volume in hyponatremia. *Am J Med* 1987;83:905–8.
28. Filippatos TD, Elisaf MS. Hyponatremia in patients with heart failure. *World J Cardiol* 2013;5:317–28.
29. Decaux G, Musch W. Clinical laboratory evaluation of the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1175–84.
30. Milionis HJ, Liamis GL, Elisaf MS. The hyponatremic patient: a systematic approach to laboratory diagnosis. *CMAJ* 2002;166:1056–62.
31. Sherman RA, Eisinger RP. The use (and misuse) of urinary sodium and chloride measurements. *JAMA* 1982;247:3121–4.
32. Musch W, Decaux G. Utility and limitations of biochemical parameters in the evaluation of hyponatremia in the elderly. *Int Urol Nephrol* 2001;32:475–93.
33. Liamis G, Christidis D, Alexandridis G, Bairaktari E, Madias NE, Elisaf M. Uric acid homeostasis in the evaluation of diuretic-induced hyponatremia. *J Invest Med* 2007;55:36–44.

34. Liamis G, Mitrogianni Z, Liberopoulos EN, Tsimihodimos V, Elisaf M. Electrolyte disturbances in patients with hyponatremia. *Intern Med* 2007;46:685–90.
35. Fenske W, Stork S, Koschker AC, Blechschmidt A, Lorenz D, Wortmann S, et al. Value of fractional uric acid excretion in differential diagnosis of hyponatremic patients on diuretics. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2991–7.
36. Maesaka JK, Imbriano L, Mattana J, Gallagher D, Bade N, Sharif S. Differentiating SIADH from cerebral/renal salt wasting: failure of the volume approach and need for a new approach to hyponatremia. *J Clin Med* 2014;3:1373–85.
37. Musch W, Thimpont J, Vandervelde D, Verhaeverbeke I, Berghmans T, Decaux G. Combined fractional excretion of sodium and urea better predicts response to saline in hyponatremia than do usual clinical and biochemical parameters. *Am J Med* 1995;99:348–55.
38. Bartter FC, Schwartz WB. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med* 1967;42:790–806.
39. Liamis G, Elisaf M. Treatment of hyponatremia: what the clinician needs to know. *J Nephrology Res* 2015;1:19–21.
40. Liamis G, Milionis HJ, Elisaf M. Endocrine disorders: causes of hyponatremia not to neglect. *Ann Med* 2011;43:179–87.
41. Liamis G, Milionis HJ, Elisaf M. Hyponatremia in patients with infectious diseases. *J Infect* 2011;63:327–35.
42. Janicic N, Verbalis JG. Evaluation and management of hypo-osmolality in hospitalized patients. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003;32:459–81 (vii).
43. Liamis G, Milionis H, Elisaf M. A review of drug-induced hyponatremia. *Am J Kidney Dis* 2008;52:144–53.
44. Momi J, Tang CM, Abcar AC, Kujubu DA, Sim JJ. Hyponatremia—what is cerebral salt wasting? *Perm J* 2010;14:62–5.
45. Zomp A, Alexander E. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone and cerebral salt wasting in critically ill patients. *AACN Adv Crit Care* 2012;23:233–9 (quiz 40–1).
46. Cerda-Esteve M, Cuadrado-Godia E, Chillaron JJ, Pont-Sunyer C, Cucurella G, Fernandez M, et al. Cerebral salt wasting syndrome: review. *Eur J Intern Med* 2008;19:249–54.
47. Oh JY, Shin JI. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion and cerebral/renal salt wasting syndrome: similarities and differences. *Front Pediatr* 2014; 2:146.
48. Verbalis JG. Hyponatremia with intracranial disease: not often cerebral salt wasting. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:59–62.
49. Vale BM, Morais S, Mesquita J, Mimoso G. Reset osmostat: a rare cause of hyponatraemia. *BMJ Case Rep* 2015;2015.
50. Elisaf MS, Konstantinides A, Siamopoulos KC. Chronic hyponatremia due to reset osmostat in a patient with colon cancer. *Am J Nephrol* 1996;16:349–51.
51. Liamis GL, Milionis HJ, Rizos EC, Siamopoulos KC, Elisaf MS. Mechanisms of hyponatraemia in alcohol patients. *Alcohol Alcohol* 2000;35:612–6.
52. Hoorn EJ, Swart RM, Westerink M, van den Dorpel MA, Berghout A, Bakker JJ. Hyponatremia due to reset osmostat in dementia with lewy bodies. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:567–9.
53. Harris K, Shankar R, Black K, Rochelson B. Reset osmostat in pregnancy: a case report. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014;27:530–3.
54. Saghafi D. Water loading test in the reset osmostat variant of SIADH. *Am J Med* 1993;95:343.
55. Feldman BJ, Rosenthal SM, Vargas GA, Fenwick RG, Huang EA, Matsuda-Abedini M, et al. Nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med* 2005;352:1884–90.
56. Erdelyi LS, Mann WA, Morris-Rosendahl DJ, Gross U, Nagel M, Varnai P, et al. Mutation in the V2 vasopressin receptor gene, AVPR2, causes nephrogenic syndrome of inappropriate diuresis. *Kidney Int* 2015;88:1070–8.
57. Almond CS, Shin AY, Fortescue EB, Mannix RC, Wypij D, Binstadt BA, et al. Hyponatremia among runners in the Boston Marathon. *N Engl J Med* 2005;352:1550–6.
58. Cairns RS, Hew-Butler T. Incidence of exercise-associated hyponatremia and its association with nonosmotic stimuli of arginine vasopressin in the GNW100s ultraendurance marathon. *Clin J Sport Med* 2015;25:347–54.
59. Khodae M, Luyten D, Hew-Butler T. Exercise-associated hyponatremia in an ultraendurance mountain biker: a case report. *Sports Health* 2013;5:334–6.
60. Sardar GK, Eilbert WP. Severe hyponatremia associated with thiazide diuretic use. *J Emerg Med* 2015;48:305–9.
61. Barber J, McKeever TM, McDowell SE, Clayton JA, Ferner RE, Gordon RD, et al. A systematic review and meta-analysis of thiazide-induced hyponatraemia: time to reconsider electrolyte monitoring regimens after thiazide initiation? *Br J Clin Pharmacol* 2015;79:566–77.
62. van Dijken GD, Blom RE, Hené RJ, Boer WH. High incidence of mild hyponatraemia in females using ecstasy at a rave party. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:2277





# Ανασκόπηση Διεθνούς Ιατρικού Τύπου International Medicine Review



**Hellenic Journal of Medicine**  
**2017 : 115 : 139-141**

**Επιμέλεια: Κωνσταντίνος Τζιόμαλος**  
**Επ. Καθηγητής Παθολογίας Α.Π.Θ.**

---

---

## **Το μονοκλωνικό αντίσωμα idarucizumab αναστρέφει ταχέως την αντιπηκτική δράση του dabigatran**

### **Εισαγωγή**

Περιορισμένα δεδομένα δείχνουν ότι το μονοκλωνικό αντίσωμα idarucizumab αναστρέφει ταχέως την αντιπηκτική δράση του dabigatran.

### **Σύνοψη μελέτης**

Στην παρούσα μελέτη (RE-VERSE AD), 301 ασθενείς με μη ελεγχόμενη αιμορραγία (88% με μείζονα ή απειλητική για τη ζωή αιμορραγία) και 202 ασθενείς που έπρεπε να υποβληθούν σε επείγουσα χειρουργική επέμβαση έλαβαν το μονοκλωνικό αντίσωμα idarucizumab (2 bolus εγχύσεις των 2,5 mg με μεσοδιάστημα μικρότερο των 15 λεπτών μεταξύ των 2 εγχύσεων). Η αντιπηκτική δράση του dabigatran αναστράφηκε εντός 4 ωρών σε όλους τους ασθενείς. Η αιμορραγία σταμάτησε εντός 24 ωρών στο 67,7% των ασθενών με μη ελεγχόμενη αιμορραγία (πλην των ασθενών με ενδοκράνια αιμορραγία, στους οποίους δεν ήταν εφικτή η εκτίμηση της διακοπής της αιμορραγίας). Στο 50% των ασθενών αυτών, η αιμορραγία σταμάτησε εντός 2,5 ωρών. Στο 97,5% των ασθενών που έπρεπε να υποβληθούν σε επείγουσα χειρουργική επέμβαση κατέστη δυνατή η διενέργεια της επέμβασης και στο 93,4% των ασθενών αυτών η περιεχειρητική αιμόσταση κρίθηκε ως φυσιολογική.

© 2017

Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση 115: 139-141  
Hellenic Journal of Medicine 115: 139-141



**Συμπεράσματα**

Το μονοκλωνικό αντίσωμα idarucizumab αναστρέφει ταχέως την αντιπηκτική δράση του dabigatran. Ωστόσο, λόγω του υψηλού κόστους της αγωγής, έχει μεγάλη σημασία η χορήγηση της κατάλληλης δόσης του dabigatran, ιδιαίτερα σε ασθενείς > 80 ετών, που λαμβάνουν βεραπαμίλη ή που έχουν επηρεασμένη νεφρική λειτουργία, για την ελάττωση του κινδύνου εμφάνισης αιμορραγίας.

**Βιβλιογραφία**

Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal - Full Cohort Analysis. *N Engl J Med* 2017 Jul 11

## **Η καναγλιφλοζίνη ελαττώνει τα καρδιαγγειακά συμβάματα σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 αλλά αυξάνει τον κίνδυνο ακρωτηριασμού**

**Εισαγωγή**

Πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι η εμπαγλιφλοζίνη ελαττώνει τον κίνδυνο θανάτου από καρδιαγγειακά αίτια σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ). Δεν είναι σαφές αν αυτή η ευνοϊκή δράση αφορά και τους άλλους αναστολείς των συμμεταφορέων γλυκόζης-νατρίου (SGLT2).

**Σύνοψη μελέτης**

Στην παρούσα μελέτη (μελέτη CANVAS), 10.142 ασθενείς με ΣΔ και είτε εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο είτε τουλάχιστον 2 επιπλέον παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου (διάρκεια ΣΔ > 10 έτη, υπέρταση, κάπνισμα, λευκωματουρία, HDL χοληστερόλη < 39 mg/dl) τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν καναγλιφλοζίνη 100 ή 300 mg ή placebo. Μετά από διάστημα παρακολούθησης 3,6 ετών, οι ασθενείς που έλαβαν καναγλιφλοζίνη είχαν 14% μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου (μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, θάνατος από καρδιαγγειακά αίτια). Οι ασθενείς που έλαβαν καναγλιφλοζίνη είχαν επίσης μικρότερο κίνδυνο νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια και εξέλιξης της λευκωματινουρίας (αύξηση της λευκωματινουρίας, εμφάνιση μικρολευκωματινουρίας, ή εξέλιξη της μικρο- σε μακρολευκωματινουρία). Ωστόσο, η χορήγηση καναγλιφλοζίνης αύξησε τον κίνδυνο ακρωτηριασμού των κάτω άκρων κατά 97% (το 71% των περιπτώσεων περιφερικότερα των μεταταρσίων), τον κίνδυνο κατάγματος κατά 26% και τον κίνδυνο λοιμώξεων του γεννητικού συστήματος, όχι όμως και τον κίνδυνο εμφάνισης κετοξέωσης.

**Συμπεράσματα**

Η καναγλιφλοζίνη ελαττώνει τα καρδιαγγειακά συμβάματα σε ασθενείς με ΣΔ. Ωστόσο, απαιτείται προσοχή στη χορήγησή της, ιδιαίτερα σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για εμφάνιση διαβητικού ποδιού ή κατάγματος.

**Βιβλιογραφία**

Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017 Jun 12

## Η βελτίωση των διατροφικών συνθηκών ελαττώνει τον κίνδυνο θανάτου

### Εισαγωγή

Η υγιεινή διατροφή σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο θανάτου από καρδιαγγειακά και άλλα αίτια, αλλά υπάρχουν λίγα στοιχεία για την επίδραση της βελτίωσης των διατροφικών συνθηκών στον κίνδυνο θανάτου.

### Σύνοψη μελέτης

Στην παρούσα μελέτη, 47,994 νοσηλεύτριες και 25,745 άνδρες επαγγελματίες υγείας παρακολούθηθηκαν για 12 έτη. Τα άτομα που εμφάνισαν τη μεγαλύτερη βελτίωση στη διατροφή τους τα προηγούμενα 12 έτη (π.χ. αύξησαν την κατανάλωση δημητριακών ολικής άλεσης, φρούτων, λαχανικών ή ψαριών ή ελάττωσαν την κατανάλωση κόκκινου κρέατος) είχαν 9-16% μικρότερο κίνδυνο να πεθάνουν από οποιαδήποτε αιτία σε σύγκριση με τα άτομα που δεν άλλαξαν τις διατροφικές τους συνήθειες. Αντίθετα, τα άτομα που ξεκίνησαν να ακολουθούν λιγότερο υγιεινή διατροφή είχαν 6-12% μεγαλύτερο κίνδυνο να πεθάνουν από οποιαδήποτε αιτία σε σύγκριση με τα άτομα που δεν άλλαξαν τις διατροφικές τους συνήθειες. Επίσης, τα άτομα που ακολουθούσαν συνεχώς μια υγιεινή διατροφή είχαν 9-14% μικρότερο κίνδυνο να πεθάνουν από οποιαδήποτε αιτία σε σύγκριση με τα άτομα που ακολουθούσαν συνεχώς ανθυγιεινή διατροφή.

### Συμπεράσματα

Η βελτίωση των διατροφικών συνθηκών ελαττώνει τον κίνδυνο θανάτου. Όσο μεγαλύτερη η βελτίωση, τόσο μεγαλύτερη και η ελάττωση του κινδύνου θανάτου.

### Βιβλιογραφία

Sotos-Prieto M, Bhupathiraju SN, Mattei J, et al. Association of Changes in Diet Quality with Total and Cause-Specific Mortality. *N Engl J Med* 2017;377:143-153.

# HJM

## Αλλαγή Ταχυδρομικής Διευθύνσεως Συνδρομητών Περιοδικού

**Παρακαλούνται οι συνδρομητές του Περιοδικού "HJM - Hellenic Journal of Medicine - Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση" οι οποίοι αλλάζουν ταχυδρομική διεύθυνση, να ενημερώνουν μέσω fax: 210 8986265 ή μέσω e-mail: medicine@vegacom.gr, hjm@vegacom.gr τη γραμματεία της Εκδοτικής Εταιρίας "VEGA E.C.M. ΕΠΕ" με τα στοιχεία της νέας ταχυδρομικής τους διεύθυνσης, προκειμένου να συνεχίσουν να λαμβάνουν ανά τρίμηνο το περιοδικό στη νέα τους ταχυδρομική διεύθυνση**



Εταιρεία  
Παθολογίας  
Ελλάδος

Internal Medicine  
Society of Greece

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ  
ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ  
ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ ΕΛΛΑΔΟΣ

**Πρόεδρος**  
Ευστράτιος Μαλτζός  
(Πανεπιστημιακός, Αλεξανδρούπολη)

**Α' Αντιπρόεδρος**  
Απόστολος Χατζητόλιος  
(Πανεπιστημιακός, Θεσσαλονίκη)

**Β' Αντιπρόεδρος**  
Γεώργιος Νταλέκος  
(Πανεπιστημιακός, Λάρισα)

**Γενικός Γραμματέας**  
Δημήτριος Παπάζογλου  
(Πανεπιστημιακός, Αλεξανδρούπολη)

**Ταμίας**  
Χρήστος Σαββόπουλος  
(Πανεπιστημιακός, Θεσσαλονίκη)

**Μέλη Δ.Σ.**  
Γεώργιος Λιάμης  
(Πανεπιστημιακός, Ιωάννινα)

Στέφανος Μυλωνάς  
(Διευθυντής ΕΣΥ, Τρίκαλα)

Σπυρίδων Μπακατσέλος  
(Διευθυντής ΕΣΥ, Θεσσαλονίκη)

Δημήτριος Σκούτας  
(Ελεύθερος Επαγγελματίας,  
Θεσ/νίκη)

Αθήνα, Ιούνιος 2017

Αγαπητή/έ Φίλη/ε,

Το τριμηνιαίο ιατρικό περιοδικό «HJM» συμπλήρωσε ήδη το τριακοστό χρόνο κυκλοφορίας του, με αποδέκτες 10.000 ιατρούς σ' όλη την χώρα (συμπεριλαμβανομένων της διανομής του περιοδικού HJM στα Ιατρικά Συνέδρια), με ετήσιο κόστος παραγωγής - εκτύπωσης - ταχυδρόμησης/τεύχος 50,00€ περίπου.

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 ανέρχεται στα 50 Ευρώ για Ιδρύματα, Εταιρείες και στα 20 Ευρώ για Ιατρούς, Φοιτητές Ιατρικής.

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

Με εκτίμηση  
Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση



## Ανακοίνωση

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

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





## Προσεχή Συνέδρια, Επιστημονικές Εκδηλώσεις στην Ελλάδα και το Εξωτερικό, στην Παθολογία και τις συναφείς Ειδικότητες μέχρι τον Φεβρουάριο 2018



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

**4ο Πανελλήνιο Συνέδριο Συνεχιζόμενης Εκπαίδευσης στην Εσωτερική Παθολογία με Διεθνή συμμετοχή, 21-25/2/2018, Grand Hotel, Θεσσαλονίκη, Εταιρεία Παθολογίας Ελλάδος**

• **Ημερίδα με Θέμα "Σπλαχνική φλεβική θρόμβωση: Διάγνωση και Αντιμετώπιση", 16/12/2017, Ξενοδοχείο Grand Hotel, Θεσσαλονίκη, Γαστρεντερολογικό Τμήμα Α' Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου ΑΧΕΠΑ, υπό την αιγίδα της Εταιρείας Παθολογίας Ελλάδος**

• **Πανελλήνιο Συνέδριο του Ελληνικού Κολλεγίου Νεφρολογίας και Υπέρτασης, 14 - 17/09/2017, Ξενοδοχείο Galini, Καμένα Βούρλα, Ελληνικό Κολλέγιο Νεφρολογίας & Υπέρτασης**

• **9ο Έτος Φθινοπωρινές Ημέρες Παθολογίας "Αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια", 15-16/09/ 2017, Divani Palace, Λάρισα, Ινστιτούτο Εσωτερικής Παθολογίας και Ηπατολογίας Παθολογική Κλινική και Ομώνυμο Ερευνητικό Εργαστήριο Πανεπιστημίου Θεσσαλίας**

• **4th Aegean Hematology - Oncology Symposium (AHOS 2017), 21-24/09/2017, Ξενοδοχείο Rodos Palace, Ρόδος, Ιατρική Εταιρεία Αθηνών**

© 2017

Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση 115: 145-146  
Hellenic Journal of Medicine 115: 145-146



**Προσεχή Συνέδρια, Επιστημονικές Εκδηλώσεις στην Ελλάδα και το Εξωτερικό, στην Παθολογία και τις συναφείς Ειδικότητες μέχρι τον Φεβρουάριο 2018**



- **24η Επιστημονική Διημερίδα Καρδιαγγειακές Επιπλοκές της Αθηροσκλήρωσης, Πρόληψη & Θεραπεία, 22-23/09/2017**, Ξενοδοχείο Valis, Βόλος, Εταιρεία Αθηροσκλήρωσης Βορείου Ελλάδος
- **8ο Κλινικό Φροντιστήριο με Θέμα “Βασικές γνώσεις παχυσαρκίας και η σύγχρονη αντιμετώπισή της”, 29-30/09/2017**, Limeni Hotel, Λακωνία, Ελληνική Ιατρική Εταιρεία Παχυσαρκίας
- **37ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γαστρεντερολογίας, 5-7/10/2017**, Makedonia Palace, Θεσσαλονίκη, Ελληνική Γαστρεντερολογική Εταιρεία
- **Στρατηγική Αντιμετώπισης Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 2, 6-8/10/2017**, Πνευματικό Κέντρο Χανίων, Χανιά, Ελληνική Εταιρεία Μελέτης & Εκπαίδευσης για τον Σακχαρώδη Διαβήτη
- **38ο Πανελλήνιο Επετειακό Καρδιολογικό Συνέδριο, 19-21/10/2017**, Hilton, Αθήνα, Ελληνική Καρδιολογική Εταιρεία
- **28ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο, 2-4/11/2017**, Μέγαρο Μουσικής Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη, Ελληνική Αιματολογική Εταιρεία
- **19ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ογκολογίας, 3-5/11/2017**, Ίδρυμα Ευγενίδου, Ελληνική Αντικαρκινική Εταιρεία και το Αντικαρκινικό Νοσοκομείο «Μεταξά» σε συνεργασία με τα Ογκολογικά Νοσοκομεία Α.Ν.Θ. ‘Θεαγένειο’, Α.Ο.Ν.Α. ‘Άγιος Σάββας’ και Γ.Ο.Ν. Κηφισιάς ‘Οι Άγιοι Ανάργυροι’
- **31ο Πανελλήνιο Συνέδριο της Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης & Εκπαίδευσης για τον Σακχαρώδη Διαβήτη, 8-12/11/2017**, Makedonia Palace, Θεσσαλονίκη, Ελληνική Εταιρεία Μελέτης & Εκπαίδευσης για τον Σακχαρώδη Διαβήτη (πρώην Δ.Ε.Β.Ε)
- **14ο Πανελλήνιο Συνέδριο της Ελληνικής Γεροντολογικής και Γηριατρικής Εταιρείας, 23-25/11/2017**, Ξενοδοχείο Royal Olympic, Αθήνα, Ελληνική Γεροντολογικής και Γηριατρικής Εταιρείας
- **Φθινοπωρινή Επιστημονική Εκδήλωση 2017. Αυτοάνοσα, Ρευματικά και Μεταβολικά Νοσήματα Συνεργασία των Ιατρικών Ειδικοτήτων και Ποιότητα Ζωής των Ασθενών, 24-26/11/2017**, Ξενοδοχείο Portaria, Πορταριά Μαγνησίας, Εταιρεία Ιατρικών Σπουδών-Ρευματολογική Κλινική ΓΝΘ ‘Άγιος Παύλος’
- **Χειρουργική - Παθολογική Διημερίδα Έδεσσας, 1-2/12/2017**, Ξενοδοχείο Kaimak Ithi, Άγιος Αθανάσιος, Χειρουργική και Παθολογική Κλινική Γ.Ν. Έδεσσας σε συνεργασία με την Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική του Π.Γ.Ν. ΑΧΕΠΑ.