

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



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

**ΠΕΡΙΣΣΟΤΕΡΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΜΠΟΡΕΙΤΕ ΝΑ ΛΑΒΕΤΕ ΤΗΛΕΦΩΝΙΚΩΣ
ΣΤΟΥΣ ΑΡΙΘΜΟΥΣ ΤΗΛΕΦΩΝΩΝ: 210 8980461 - 697 2090020
ΕΙΤΕ ΜΕΣΩ**

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



ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ

Πρόεδρος
Ματίνα Παγώνη
Συν. Διευθύντρια Ε.Σ.Υ.
Αθήνα

Αντιπρόεδροι
Χαράλαμπος Γώγος
Καθηγητής Παθολογίας
Πάτρα
Απόστολος Χατζητόλιος
Καθηγητής Παθολογίας
Θεσσαλονίκη

Γενικός Γραμματέας
Ιωάννης Κυριαζής
Διευθυντής Ε.Σ.Υ.
Αθήνα

Ειδικός Γραμματέας
Στυλιανός Καραταπάνης
Διευθυντής Ε.Σ.Υ.
Ρόδος

Ταμίας
Ιωάννης Χατζηγεωργίου
Διευθυντής Ε.Σ.Υ.
Σύρος

Μέλη
Αχιλλέας Γκίκας
Καθηγητής Παθολογίας
Ηράκλειο, Κρήτη
Σοφία Ζαφειράτου
Παθολόγος
Κεφαλλονιά
Στέφανος Μυλωνάς
Διευθυντής Ε.Σ.Υ.
Τρίκαλα
Δημήτριος Παπάζογλου
Καθηγητής Παθολογίας
Αλεξανδρούπολη
Χρήστος Σαββόπουλος
Καθηγητής Παθολογίας
Θεσσαλονίκη

Δυνατότητα αποστολής του περιοδικού
«Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση»
μέσω email σε ηλεκτρονική μορφή - αρχείο pdf

Αθήνα, Ιανουάριος 2023

Αξιότιμες / Αξιότιμοι συνάδελφοι,

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

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

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

Όνομα: _____
Επώνυμο: _____
Ειδικότητα: _____
Τηλέφωνο: _____
Email: _____

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

Μπορείτε να μας στείλετε και ένα email, χωρίς τη φόρμα, με το ονοματεπώνυμο σας, την ειδικότητα σας και τη διεύθυνση του email σας στο οποίο θα λαμβάνετε το ηλεκτρονικό αρχείο με το τεύχος του περιοδικού, παράλληλα με την έντυπη μορφή του. Μπορείτε να στείλετε και ταχυδρομικά το email σας, με το ονοματεπώνυμο σας στη διεύθυνση: Περιοδικό «Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση», Ιουσινιανού 45-47 Γλυφάδα Αιξωνή, 166 74

Με εκτίμηση,
Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση

Η γνώμη σας είναι σημαντική για εμάς!

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



1. Πόσο ενιατικά διαβάζετε τα αναφερόμενα εξειδικευμένα ιατρικά περιοδικά;

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

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

2. Ποιο είναι το αγαπημένο σας περιοδικό;

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

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

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

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

* Καθόλου ικανοποιημένοι ** Πολύ ικανοποιημένοι

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

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

* Εξαιρετικά απίθανο ** Εξαιρετικά πιθανό

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

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

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

* Καθόλου ικανοποιημένοι ** Πολύ ικανοποιημένοι

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



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

* Εξαιρετικά απίθανο ** Εξαιρετικά πιθανό

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

18. Τι ακριβώς θα σας έλειπε περισσότερο;

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

Δεν θα μου έλειπαν καθόλου   Θα μου έλειπαν πολύ

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

Προσωπικές ερωτήσεις

1. Φύλο

Αρσενικό Θηλυκό

2. Ηλικία (έτη)

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

3. Με τι απασχολείστε;

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

4. Σε ποιόν από τους ακόλουθους επαγγελματικούς τομείς εργάζεστε;

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

5. Είμαι μέλος της Εταιρεία Παθολογίας Ελλάδος (ΕΠΕ)

Ναι Όχι

6. Πόσο αγοράζετε τις εκδόσεις ΕΠΕ του ΗJM;

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

7. Πώς θα αξιολογούσατε την ιατρική σας δραστηριότητα;

Λιγότερο εξειδικευμένη Πολύ εξειδικευμένη
Πιο πρακτικά προσανατολισμένη Πιο επιστημονικά προσανατολισμένη

Αθήνα, Ιανουάριος 2023

Αγαπητή/έ Φίλη/ε,

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

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

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

Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τις Ετήσιες Συνδρομές του Τριμηνιαίου Ιατρικού Περιοδικού «Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση - Hellenic Journal Of Medicine - HJM» παρακαλούμε επικοινωνήστε τηλεφωνικώς: Τηλ.: 210 8980461, Κινητό Τηλ.: 697 2090020 ή μέσω email: medicine@vegacom.gr

Με εκτίμηση,
Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση

Τριμηνιαίο Περιοδικό της Εταιρείας Παθολογίας Ελλάδος

Αναγνωρισμένο από το Υπουργείο Υγείας και το ΚΕ.Σ.Υ - Κεντρικό Συμβούλιο Υγείας, Αριθμός Πρωτοκόλλου ΔΥ2α / Γ.Π. 36548, Φύλλο Εφημερίδας Κυβερνήσεως - Φ.Ε.Κ. 546: 07/05/2003

Τροποποίηση της Α3α / 10651 / 05-11-1991

Ιδρυτής - Ιδιοκτήτης - Εκδότης: Δημήτριος Ι. Γκρίλλας

Τηλ.: 210 8980461, 697 2090020

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

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

Εκδίδεται από την Εταιρία:

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

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

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

Founder - Owner - Publisher: Dimitrios I. Gkrillas

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

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

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

Tel.: + 30 210 8980461, 697 2090020

Πρόεδρος Συντακτικής
Επιτροπής

Ματίνα Παγώνη

Διευθύντρια Γ' Παθολογικής Κλινικής Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών Γ. Γεννηματάς

Επιστημονικά Υπεύθυνη Λιπιδαιμικού Ιατρείου Γ.Ν.Α. Γ.Γεννηματάς

Διευθυντής Συντάξεως

Χρήστος Σαββόπουλος

Καθηγητής Παθολογίας Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, Διευθυντής Α' Προπαιδευτικής Πανεπιστημιακής Παθολογικής Κλινικής, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης ΑΧΕΠΑ

Editor In Chief

Matina Pagoni

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

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

Managing Editor

Christos Savopoulos

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

ΒΟΗΘΟΙ ΣΥΝΤΑΞΕΩΣ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟΥ ΗJM

Υπεύθυνη Επικοινωνίας Περιοδικού Ανθή Παναγιώτη Αδαμοπούλου (Αθήνα) email: adamopoulou@vegacom.gr, Τηλ.: 210 8980461

Βιβλιογραφική Ενημέρωση - Ανασκόπηση Διεθνούς Ιατρικού Τύπου Ιωάννης Γκουγκουρέλας (Επιμελητής Β', Παθολογική Κλινική Γ.Ν.Θ.

«Άγιος Δημήτριος» Επιμέλεια Σελίδας Συνεδρίων Αποστολοπούλου Μάρθα (Επιμελήτρια Β' ΕΣΥ, Θεσ/νίκη) Επιμέλεια Επαγγελματικών Θεμά-

των Κωτούλας Σόλων (Ελεύθ. Επαγγελματίας, Τρίκαλα) Επιμέλεια Θεμάτων Συναφών Ειδικοτήτων Κανέλλος Ηλίας (Ειδ. Καρδιολογίας, Θεσ/νίκη)

Εκτύπωση-Βιβλιοδεσία LITHOS O.E.

Τιμή Τεύχους 1 λεπτό € - 1Eurocent ΕΤΗΣΙΕΣ ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ: Ιατροί 40€, Φοιτητές Ιατρικής 30€, Ιδρύματα - Εταιρείες 100€, Συνδρομές εξωτερικού 100€

Τα μέλη της Εταιρείας Παθολογίας Ελλάδος και της Επαγγελματικής Ενώσεως Παθολόγων Ελλάδος λαμβάνουν το Περιοδικό Δωρεάν (περιλαμβάνεται στην εγγραφή τους). Πληροφορίες: et.pathologias@hotmail.com. Παλαιότερα τεύχη του περιοδικού "H J M" καθώς και δημοσιευμένα Γραπτά Συμposium Ιατρικής μπορείτε να δείτε στην ιστοσελίδα της εταιρίας "VEGA E.C.M. Ε.Π.Ε.": www.vegacom.gr στην Ενότητα: Εκδόσεις - Συνέδρια.

ΑΠΑΓΟΡΕΥΕΤΑΙ η αναδημοσίευση, η αναπαραγωγή, ολική ή μερική ή περιληπτική ή κατά παράφραση ή διασκευή απόδοση του περιεχομένου του περιοδικού Η J M με οποιοδήποτε τρόπο, μηχανικό, ηλεκτρονικό, φωτοτυπικό, ηχογράφησης ή άλλο, χωρίς προηγούμενη γραπτή άδεια του Εκδότη. Νόμος 2121/1993 και Κανόνες Διεθνούς Δικαίου που ισχύουν στην Ελλάδα.

©2022 Hellenic Journal of Medicine All rights reserved. Nothing appearing in Hellenic J Med may be reprinted, reproduced or transmitted, either wholly or in part, by any electronic or mechanical means, without prior written permission from the publisher. Hellenic J Med®Registered in the GR Patent and Trademark Office.



ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ ΕΛΛΑΔΟΣ

Ερμού 57, 3ος όροφος – Τ.Κ. 54636 Θεσ/νίκη - Τηλ: 2313 303480 Fax: 2310994773 - Α.Φ.Μ.: 998209271 – Δ.Ο.Υ.: Ι' Θεσ/νίκης
e-mail: info@epe.edu.gr, www.epe.edu.gr

INTERNAL MEDICINE SOCIETY OF GREECE

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ ΕΛΛΑΔΟΣ

Πρόεδρος: Ματίνα Παγώνη Συν. Διευθύντρια Ε.Σ.Υ., Αθήνα Επιστημονικά Υπεύθυνη Λιπιδαιμικού Ιατρείου Γ.Ν.Α. Γ.Γεννηματάς
Αντιπρόεδροι: Χαράλαμπος Γώγος Καθηγητής Παθολογίας, Πάτρα,
Απόστολος Χατζητόλιος Καθηγητής Παθολογίας, Θεσ/νίκη
Γεν. Γραμματέας: Ιωάννης Κυριαζής Διευθυντής Ε.Σ.Υ., Αθήνα
Ειδ. Γραμματέας: Στυλιανός Καραταπάνης Διευθυντής Ε.Σ.Υ., Ρόδος
Ταμίας: Ιωάννης Χατζηγεωργίου Διευθυντής Ε.Σ.Υ., Σύρος
Μέλη: Αχιλλέας Γκίκας Καθηγητής Παθολογίας, Ηράκλειο, Κρήτη, **Σοφία Ζαφειράτου** Παθολόγος, Κεφαλλονιά,
Στέφανος Μυλωνάς Διευθυντής Ε.Σ.Υ., Τρίκαλα, **Δημήτριος Παπαζογλου** Καθηγητής Παθολογίας, Αλεξ/πολη,
Χρήστος Σαββόπουλος Καθηγητής Παθολογίας, Θεσ/νίκη



ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΝΩΣΗ ΠΑΘΟΛΟΓΩΝ ΕΛΛΑΔΟΣ (Ε.Ε.Π.Ε)

ΕΔΡΑ: Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λαρίσης-Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική Βιόπολις Τ.Κ 41110-ΛΑΡΙΣΑ - Τηλ: 2310 994770 Fax: 2310994773
e-mail: eepe2014@gmail.com / eepe2014.blogspot.gr
HELLENIC PROFESSIONAL UNION OF INTERNISTS (H.P.U.I.)

ΕΚΤΕΛΕΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗΣ ΕΝΩΣΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΩΝ ΕΛΛΑΔΟΣ

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

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

ΟΜΑΔΕΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΥ ΤΟΜΕΑ

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

ΟΜΑΔΕΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΓΕΩΓΡΑΦΙΚΟΥ ΤΟΜΕΑ

ΙΩΑΝΝΙΔΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ, ΑΘΗΝΑ Ομάδα Εργασίας Στερεάς Ελλάδας
ΓΕΩΡΓΑΝΤΑΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ, ΣΠΑΡΤΗ Ομάδα Εργασίας Πελοποννήσου
ΓΚΙΚΑΣ ΑΧΙΛΛΕΑΣ, ΚΡΗΤΗ Ομάδα Εργασίας Κρήτης
ΚΑΝΕΛΛΟΥ ΑΝΝΑ, ΤΗΝΟΣ Ομάδα Εργασίας Νοτίου Αιγαίου
ΠΑΠΑΖΟΓΛΟΥ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ, ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΥΠΟΛΗ Ομάδα Εργασίας Θράκης
ΦΩΤΙΑΔΗΣ ΣΠΥΡΟΣ, ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ Ομάδα Εργασίας Μακεδονίας
ΑΝΑΓΝΩΣΤΟΠΟΥΛΟΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ, ΤΡΙΚΑΛΑ Ομάδα Εργασίας Θεσσαλίας
ΜΗΛΙΩΝΗΣ ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΣ, ΙΩΑΝΝΙΝΑ Ομάδα Εργασίας Ηπείρου
ΖΑΦΕΙΡΑΤΟΥ ΣΟΦΙΑ, ΚΕΦΑΛΛΗΝΙΑ Ομάδα Εργασίας Νήσων Ιονίου
ΒΟΥΤΣΑ ΑΓΓΕΛΙΚΗ, ΛΗΜΝΟΣ Ομάδα Εργασίας Νήσων Βορείου Αιγαίου

Α' ΒΑΘΜΙΑΣ ΦΡΟΝΤΙΔΑΣ

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

Β' ΒΑΘΜΙΑΣ ΦΡΟΝΤΙΔΑΣ

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

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Αλφαβητικώς



Αλεξανδρίδης Θεόδωρος

Καθηγητής Παθολογίας - Ενδοκρινολογίας Ιατρικής Σχολής
Πανεπιστημίου Πατρών, Πάτρα

Γαρούφαλλος Αλέξανδρος - Αναστάσιος

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Κρήτης,
Ηράκλειο Κρήτης

Γώγος Χαράλαμπος

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Πατρών,
Πάτρα

Δημόπουλος Μελέτιος - Αθανάσιος

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

Ελισάφ Σ. Μωυσής

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων,
Ιωάννινα

Ζεμπεκάκης Παντελής

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Αριστοτελείου Πανεπιστημίου
Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

Ηλιοδρομίτης Ευστάθιος

Καθηγητής Παθολογίας Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου
Αθηνών, Αθήνα

Kantartzis Konstantinos

MD Department of Internal Medicine Division of Endocrinology,
Diabetology Nephrology, Vascular Disease and Clinical Chemistry,
University of Tübingen, Germany

Κολιάκος Γεώργιος

Καθηγητής Βιοχημείας Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης,
Θεσσαλονίκη

Μαλτέζος Ευστράτιος

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Δημοκριτείου Πανεπιστημίου
Θράκης, Αλεξανδρούπολη

Mantzoros Christos

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

Μηλιώνης Χαράλαμπος

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων,
Ιωάννινα

Bakris George

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

Μπούρα Παναγιώτα

Καθηγήτρια Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Αριστοτελείου
Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

Ντουράκης Π. Σπυρίδων

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού
Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα

Παπάζογλου Δημήτριος

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Δημοκριτείου Πανεπιστημίου
Θράκης, Αλεξανδρούπολη

Παπάνας Νικόλαος

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Δημοκριτείου Πανεπιστημίου
Θράκης, Αλεξανδρούπολη

Παπανδρέου Χρήστος

Καθηγητής Παθολογίας - Ογκολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας, Λάρισα

Spyridopoulos Ioakim

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

Συρίγος Ν. Κωνσταντίνος

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

Tsakiris A. Dimitrios

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

Τσάπας Απόστολος

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Αριστοτελείου Πανεπιστημίου
Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

Χατζητόλιος Απόστολος

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Αριστοτελείου Πανεπιστημίου
Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

HJM

HJM

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ • HELLENIC JOURNAL OF MEDICINE

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

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

ΠΑΡΑΚΑΛΟΥΝΤΑΙ ΟΙ ΠΑΡΑΛΗΠΤΕΣ ΤΟΥ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟΥ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ
HJM - HELLENIC JOURNAL OF MEDICINE

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

τ.136
ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ-ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ
2022

- 168 – 169 **Άρθρο Σύνταξης**
Ματίνα Παγώνη
- 170 – 173 **Αναστολείς του συµµεταφορέα Νατρίου- γλυκόζης 2 στο Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2: οφέλη στην καρδιακή ανεπάρκεια και στη χρόνια νεφρική νόσο**
Νεκταρία Σταματάκη
- 174 – 180 **Οπτική Νευροµελίτιδα ή Σύνδροµο Devic**
Μαρία Δηµητρίου
- 181 – 183 **Περιστατικό Ηωσινοφιλικής Κολίτιδας**
Ραφαήλ Γιαννάς
- 184 – 198 **Diet & Nutrition:
Artificial sweeteners and risk of cardiovascular diseases: results from the prospective NutriNet-Santé cohort**
Charlotte Debras
- 199 – 201 **Ανασκόπηση Διεθνούς Ιατρικού Τύπου**
Γκουγκουρέλας Ιωάννης
- 202 **Προσεχή Συνέδρια**
Μάρθα Αποστολοπούλου

ν.136
OCTOBER-DECEMBER
2022

- 168 – 169 **Editorial**
Matina Pagoni
- 170 – 173 **Sodium-Glucose Transporter 2 inhibitors in type 2 Diabetes Mellitus: benefits in heart failure and chronic kidney disease**
Nektaria Stamataki
- 174 – 180 **Neuromyelitis optica or Devic's syndrome**
Maria Demetriou
- 181– 183 **A Case of Eosinophilic Colitis**
Rafail Giannas
- 184 – 198 **Diet & Nutrition:
Artificial sweeteners and risk of cardiovascular diseases: results from the prospective NutriNet-Santé cohort**
Charlotte Debras
- 199 – 201 **International Medicine Review**
Gourelas Ioannis
- 202 **Upcoming Conferences**
Martha Apostolopoulou

CONTENTS

Άρθρο Σύνταξης Editorial



Αγαπητές και αγαπητοί Συνάδελφοι,

Ελπίζω να είστε όλοι καλά, παραγωγικοί και με σωματικές και ψυχικές δυνάμεις για να αντιμετωπίσουμε και την παρούσα δύσκολη φάση με τις ιώσεις, COVID και γρίπης. Αναφορικά με το παρόν τεύχος, θα βρείτε ως πρώτο άρθρο, ανασκόπηση αναφορικά με τους αναστολείς του συμμεταφορέα Νατρίου- γλυκόζης 2 (SGLT2is) στο Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 (ΣΔτ2) και τα οφέλη από τη χορήγησή τους στην καρδιακή ανεπάρκεια και στη χρόνια νεφρική νόσο. Οι SGLT2is είναι φάρμακα που συνεχώς κερδίζουν έδαφος στη θεραπεία του ΣΔτ2 και εκτός από την αποτελεσματικότητά τους στη ρύθμιση της γλυκόζης του αίματος, υπάρχει γνώση για ποικίλες άλλες ευεργετικές δράσεις τους (πλειότροπες δράσεις). Ακολουθεί δεύτερο άρθρο ανασκόπησης για την οπτική νευρομυελίτιδα (Neuromyelitis optica: NMO) γνωστή και ως σύνδρομο Devic, που είναι μία επίκτητη απομυελινοτική νόσος του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), ανοσολογιοδιαμεσολαβούμενη, φλεγμονώδους αιτιολογίας, η οποία χαρακτηρίζεται από οξεία προσβολή του οπτικού νεύρου και εγκάρσια μυελίτιδα. Αρχικά είχε θεωρηθεί ότι επρόκειτο για μία παραλλαγή της Σκλήρυνσης Κατά Πλάκας. Ωστόσο η εύρεση στους περισσότερους ασθενείς ειδικών αυτοαντισωμάτων, την κατέταξε σε ξεχωριστό νόσημα. Κατά το παρελθόν η νόσος είχε σχετιστεί με κακή πρόγνωση, ωστόσο η σωστή διάγνωση και η στοχευμένη θεραπεία που προλαμβάνει τις υποτροπές έχει βελτιώσει τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα. Πλέον στη θεραπευτική φαρέτρα περιλαμβάνονται και ειδικά μονοκλωνικά αντισώματα για το σύνδρομο, με θετικό αυτοαντίσωμα AQP4-IgG.

Ακολουθεί δημοσίευση κλινικής περίπτωσης για την νωσινοφιλική κολίτιδα που αποτελεί μια σπάνια κλινική οντότητα, η οποία χαρακτηρίζεται από διήθηση νωσινόφιλων στον εντερικό σωλήνα. Πολύ λίγα περιστατικά έχουν δημοσιευτεί. Η κλινική εικόνα περιλαμβάνει κοιλιακό άλγος, διάρροια που μπορεί να είναι και αιματηρή, και απώλεια βάρους.

Μπορεί να είναι πρωτοπαθής ή δευτεροπαθής. Στην παρούσα εργασία παρουσιάζεται ένα ενδιαφέρον κλινικό περιστατικό, και μια σύντομη περιγραφή της νόσου

Την ύλη των άρθρων συμπληρώνει – όπως και στο προηγούμενο τεύχος- ενδιαφέρουσα αγγλόφωνη ανασκόπηση με τίτλο “Artificial sweeteners and risk of cardiovascular diseases: results from the prospective NutriNet-Santé cohort» για επίκαιρα ζητήματα διατροφής που αφορούν επίσης τον Παθολόγο, Νοσοκομειακό και μη. Και βέβαια υπάρχουν οι καθιερωμένες σελίδες με την Ανασκόπηση του Διεθνούς Ιατρικού Τύπου (International Medicine Review) και αυτή που γίνεται αναφορά και στα προσεχή Συνέδρια που αφορούν τους Παθολόγους.

Με συναδελφικούς χαιρετισμούς,

Η Πρόεδρος
Δρ. Παγώνη Ματίνα

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

ΑΡΘΡΑ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ

Αναστολείς του συμμεταφορέα Νατρίου- γλυκόζης 2 στο Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2: οφέλη στην καρδιακή ανεπάρκεια και στη χρόνια νεφρική νόσο



Νεκταρία Σταματάκη

Νεκταρία Σταματάκη, Νικόλαος Παπάνας

Διαβητολογικό Κέντρο-Ιατρείο Διαβητικού Ποδιού,
Β΄ Παθολογική Κλινική, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης,
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης

Υπεύθυνος αλληλογραφίας

Νεκταρία Σταματάκη

Διαβητολογικό Κέντρο-Ιατρείο Διαβητικού Ποδιού,
Β΄ Παθολογική Κλινική, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης,
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης
Δραγάνα, Αλεξανδρούπολη, Τ.Κ. 68100
Τηλ. επικοινωνίας: +30 25513 52529
email: nstamataki23@gmail.com

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Οι αναστολείς του συμμεταφορέα Νατρίου-Γλυκόζης 2 (SGLT2is) είναι φάρμακα που συνεχώς κερδίζουν έδαφος στη θεραπεία του Σακχαρώδους Διαβήτη τύπου 2 (ΣΔτ2). Εκτός από την αποτελεσματικότητά τους στη ρύθμιση της γλυκόζης του αίματος, υπάρχει γνώση για ποικίλες άλλες ευεργετικές δράσεις τους. Η παρούσα βραχεία ανασκόπηση πραγματεύεται την επίδραση των SGLT2is στην καρδιακή ανεπάρκεια και στη χρόνια νεφρική νόσο στο ΣΔτ2.

Λέξεις-κλειδιά: σακχαρώδης διαβήτης, μακροαγγειοπάθεια, καρδιακή ανεπάρκεια, χρόνια νεφρική νόσος, αναστολείς συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης 2

Sodium-Glucose Transporter 2 inhibitors in type 2 Diabetes Mellitus: benefits in heart failure and chronic kidney disease

Nektaria Stamataki, Nikolaos Papanas

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

SUMMARY

Introduction: Sodium-glucose transporter 2 inhibitors are agents with increasing importance in the treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM). In addition to their anti-diabetic effect, there is ample evidence on their miscellaneous other beneficial effects. This brief review discusses their effects on heart failure and chronic kidney disease in T2DM.

Key words: diabetes mellitus, macrovascular disease, heart failure, chronic kidney disease, sodium-glucose transporter 2

Εισαγωγή

Το ακρωνύμιο SGLT2 προέρχεται από το Sodium-GLucose Transporter 2 (Νάτριο-Γλυκόζη Συμμεταφορέα 2). Αυτός ο συμμεταφορέας μεταφέρει 1 μόριο γλυκόζης μαζί με 1 μόριο Na⁺ στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο και ευθύνεται για το 97% της συνολικά επαναρροφούμενης γλυκόζης [1,2].

Ο νεφρός έχει τη δυνατότητα να επαναρροφά την γλυκόζη μέχρι και κατά 90%, δηλαδή περίπου 160g/μέρα [1,2]. Για να μην χαθεί πολύτιμη ενέργεια από τα ούρα, το όριο επαναρρόφησης της γλυκόζης είναι ως και 450g/μέρα. Αν αναστείλουμε τους SGLT2 υποδοχείς, μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει πως τα νεφρά επαναρροφούν ως και 80g/μέρα γλυκόζη μέσω των SGLT1 υποδοχών, συμπεραίνοντας έτσι ότι υπάρχει δικλείδα ασφαλείας για την αποφυγή υπογλυκαιμίας [1,2].

Οι αναστολείς του συμμεταφορέα Νατρίου-Γλυκόζης 2 (SGLT2is) είναι φάρμακα που συνεχώς κερδίζουν έδαφος στη θεραπεία του Σακχαρώδους Διαβήτη τύπου 2 (ΣΔτ2) [1,2]. Εκτός από την αποτελεσματικότητά τους στη ρύθμιση της γλυκόζης του αίματος, υπάρχει γνώση για ποικίλες άλλες ευεργετικές δράσεις τους [1,2]. Η παρούσα βραχεία ανασκόπηση πραγματεύεται την επίδραση των SGLT2is στην καρδιακή ανεπάρκεια και στη χρόνια νεφρική νόσο στο ΣΔτ2.

Επίδραση των SGLT2is στη χρόνια νεφρική νόσο επί ΣΔτ2

Την τελευταία δεκαετία αναδεικνύεται συνεχώς η προστατευτική δράση των SGLT2is στην διαβητική νεφρική νόσο. Σε μεγάλες κλινικές δοκιμές (EMPA-REG OUTCOME, CREDENCE, DAPA-CKD, EMPA-KIDNEY), η κατηγορία αυτή είχε πολύ σημαντική νεφροπροστατευτική δράση στις παραμέτρους διπλασιασμού της κρεατινίνης και διατήρηση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR) [2].

Κατωτέρω θα συνοψιστούν οι κύριοι προταθέντες μη-

χανισμοί για τις ευεργετικές αυτές δράσεις. Κατ' αρχάς, οι SGLT2is μειώνουν την υποξία στους νεφρώνες [3]. Πράγματι, στο ΣΔτ2, η υπεργλυκαιμία προκαλεί υπερλειτουργία των SGLT2, με αποτέλεσμα μεγαλύτερες ανάγκες σε οξυγόνο και ιστική υποξία του εγγύς σωληναρίου [4,5].

Επιπλέον, οι SGLT2is βελτιώνουν το σωληναριο-σπειραματικό ανατροφοδοτικό μηχανισμό [6]. Τα κύτταρα της πυκνής κηλίδας προσλαμβάνουν τις μεταβολές του όγκου στο άπω σωληνάριο με ερεθίσματα που δεν είναι ακόμα πλήρως κατανοητά. Η ελάττωση της συγκέντρωσης χλωριούχου νατρίου στα κύτταρα της πυκνής κηλίδας προκαλεί αγγειοδιαστολή του προσαγωγού αρτηριδίου και ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (ΣΠΑΑ) [6,7]. Η αγγειοτασίνη II με τη σειρά της προκαλεί αγγειοσυσπασση του απαγωγού αρτηριδίου συμβάλλοντας έτσι στην αύξηση του GFR [6,7]. Αυτός ο μηχανισμός σε ασθενείς με ΣΔτ2 δυσλειτουργεί, δημιουργώντας το φαινόμενο που ονομάζεται σπειραματική υπερδιήθηση [8].

Η νατριουρητική ιδιότητα των SGLT2is αυξάνει τη συγκέντρωση χλωριούχου νατρίου στην πυκνή κηλίδα, διακόπτοντας έτσι την ενεργοποίηση του ΣΠΑΑ [9]. Συχνά παρατηρείται μικρή μείωση του GFR στα άτομα που ξεκινούν τους SGLT2is, αλλά αυτή ακολουθείται από σταθεροποίηση εντός φυσιολογικών τιμών [9].

Τέλος, κλινικές μελέτες απέδειξαν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά των SGLT2i ακόμα και σε άτομα με μεταμοσχευμένο νεφρό [10].

Επίδραση των SGLT2is στην καρδιακή ανεπάρκεια επί ΣΔτ2

Και στην καρδιακή ανεπάρκεια αυτή η φαρμακευτική κατηγορία έχει αποδείξει σημαντικές επιδράσεις, οι οποίες γίνονται ομόφωνα δεκτές [2,11].

Κατωτέρω θα συνοψιστούν οι κύριοι προταθέντες μηχανισμοί για τις ευεργετικές αυτές δράσεις. Κατ' αρχάς,

κύριο ρόλο παίζει η διουρητική τους ιδιότητα (γλυκοζουρία, νατριούρηση, ωσμωτική διούρηση), που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με ή χωρίς ΣΔτ2, ανεξαρτήτως κλάσματος εξώθησης και νεφρικής λειτουργίας^[11, 12]. Έτσι, βελτιώνεται η πλήρωση των κοιλιών μέσω μείωσης του προφορτίου και δευτεροπαθώς μειώνεται και το μεταφορτίο^[12].

Επιπλέον, η ωσμωτική διούρηση έχει ως αποτέλεσμα την απώλεια υγρών από τον διάμεσο χώρο και όχι από την κυκλοφορία, βελτιώνοντας έτσι την συμφόρηση χωρίς επιπλοκές στον όγκο πλάσματος (αφυδάτωση) και την αιμάτωση των οργάνων^[13]. Η ικανότητα των SGLT2is να μειώνουν τα υγρά στο διάμεσο χώρο είναι μοναδική σε σύγκριση με τα κλασικά διουρητικά και θεωρείται πολύ σημαντική για τις ευεργετικές τους δράσεις^[13].

Μια άλλη ιδιότητα των SGLT2is είναι η μικρή αύξηση των κετονών^[14, 15]. Αυτές όμως φαίνεται ότι προσλαμβάνονται κατά προτίμηση από την καρδιά και η συνεχής, ήπια υπερκετοναϊμία αυξάνει την απόδοση του μυοκαρδίου στα άτομα με ΣΔτ2 και καρδιακή ανεπάρκεια^[16].

Επιπλέον, οι SGLT2is φαίνεται ότι συμβάλλουν στη μείωση της λεπτίνης και των προφλεγμονωδών κυτταροκινών από το λιπώδη ιστό, μειώνοντας έτσι την καρδιακή φλεγμονή και ίνωση^[17, 18].

Επιπρόσθετα, υπάρχουν ενδείξεις ότι οι SGLT2is αναστέλλουν την ενεργοποίηση των ινοβλαστών, εμποδίζοντας τη δυσμενή καρδιακή αναδιαμόρφωση^[19, 20].

Τέλος, η αύξηση του αιματοκρίτη λόγω αιμοσυμπύκνωσης ενδέχεται να συμβάλλει στην καλύτερη αιμάτωση του μυοκαρδίου, ιδίως επί σιωπηρής στεφανιαίας ισχαιμίας^[21, 22].

Συμπεράσματα

Οι SGLT2is έχουν σημαντικές ευεργετικές δράσεις στην καρδιακή ανεπάρκεια και στη χρόνια νεφρική νόσο στο ΣΔτ2^[23]. Αντίστοιχα, έχουν προταθεί μηχανισμοί, για να τις εξηγήσουν. Στην πράξη, οι σύγχρονες οδηγίες συνιστούν επιτακτικά αυτήν τη θεραπευτική κατηγορία ως φάρμακα πρώτης επιλογής σε άτομα με ΣΔτ2 και συνοδό καρδιακή ανεπάρκεια ή χρόνια νεφρική νόσο^[2].

Βιβλιογραφία

- Vallon V, Thomson SC. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition. *Diabetologia* 2017;60:215-25.
- Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2022;65:1925-66.
- Vallon V, Gerasimova M, Rose MA, et al. SGLT2 inhibitor empagliflozin reduces renal growth and albuminuria in proportion to hyperglycemia and prevents glomerular hyperfiltration in diabetic Akita mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 2014;306:F194-F204.
- Wang C, Zhou Y, Kong Z, et al. The renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors versus placebo in patients with type 2 diabetes with or without prevalent kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2019;21:1018-26.
- Layton AT, Vallon V. SGLT2 inhibition in a kidney with reduced nephron number: modeling and analysis of solute transport and metabolism. *Am J Physiol Renal Physiol* 2018;314:F969-F984.
- Tsimihodimos V, Filippatos TD, Elisaf MS. SGLT2 inhibitors and the kidney: Effects and mechanisms. *Diabetes Metab Syndr* 2018;12:1117-23.
- Pollock CA, Lawrence JR, Field MJ. Tubular sodium handling and tubuloglomerular feedback in experimental diabetes mellitus. *Am J Physiol* 1991;260(6pt 2):F946-F952.
- Toneijck L, Muskiet MHA, Smits MM, et al. Glomerular Hyperfiltration in Diabetes: Mechanisms, Clinical Significance, and Treatment. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:1023-39.
- van Bommel EJM, Muskiet MHA, van Baar MJB, et al. The renal hemodynamic effects of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin are caused by post-glomerular vasodilatation rather than pre-glomerular vasoconstriction in metformin-treated patients with type 2 diabetes in the randomized, double-blind RED trial. *Kidney Int* 2020;97:1061.
- AlKindi F, Al-Omary HL, Hussain Q, Al Hakim M, Chaaban A, Boobes Y. Outcomes of SGLT2 inhibitors use in diabetic renal transplant patients. *Transplant Proc* 2020 J;52:175-8.
- Pafilis K, Papanas N. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in type 2 diabetes: a magic potion to reduce heart failure? *Expert Rev Clin Pharmacol* 2019;12:693-5.
- Kansara A, Mubeen F, Shakil J. SGLT2 Inhibitors in patients with chronic kidney disease and heart disease: a literature review. *Methodist DeBakey Cardiovasc J* 2022;18:62-72.
- Hallow KM, Helmlinger G, Greasley PJ, McMurray JJV, Boulton DW. Why do SGLT2 inhibitors reduce heart failure hospitalization? A differential volume regula-

- tion hypothesis. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:479-87.
14. Al-Jobori H, Daniele G, Cersosimo E, et al. Empagliflozin and kinetics of renal glucose transport in healthy individuals and individuals with type 2 diabetes. *Diabetes* 2017;66:1999-2006.
 15. Daniele G, Xiong J, Solis-Herrera C, et al. Dapagliflozin enhances fat oxidation and ketone production in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2016;39:2036-41.
 16. Mizuno Y, Harada E, Nakagawa H et al. The diabetic heart utilizes ketone bodies as an energy source. *Metabolism* 2017;77:65-72
 17. Timothy Garvey W, Van Gaal L, Leiter LA et al Effects of canagliflozin versus glimepiride on adipokines and inflammatory biomarkers in type 2 diabetes. *Metabolism* 2018;85:32-7.
 18. Packer M. Do sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors prevent heart failure with a preserved ejection fraction by counterbalancing the effects of leptin? A novel hypothesis. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:1361-6
 19. Lee TM, Chang NC, Lin SZ. Dapagliflozin, a selective SGLT2 Inhibitor, attenuated cardiac fibrosis by regulating the macrophage polarization via STAT3 signaling in infarcted rat hearts. *Free Radic Biol Med* 2017;104:298-310.
 20. Kang S, Verma S, Hassanabad AF, et al. Direct effects of empagliflozin on extracellular matrix remodelling in human cardiac myofibroblasts: novel translational clues to explain EMPA-REG outcome results. *Can J Cardiol.* 2020;36:543-53.
 21. Papanas N, Tsioufis C, Maltezos ES. Editorial: The new trial EMPAREG-OUTCOMES in type 2 diabetes: "and death shall have no dominion"? *Curr Vasc Pharmacol* 2016;14:316-8.
 22. Tsioufis C, Andrikou E, Thomopoulos C, Papanas N, Tousoulis D. Oral glucose-lowering drugs and cardiovascular outcomes: from the negative RECORD and ACCORD to neutral TECOS and promising EMPA-REG. *Curr Vasc Pharmacol* 2017;15:457-68.
 23. Forst T, Mathieu C, Giorgino F, et al. New strategies to improve clinical outcomes for diabetic kidney disease. *BMC Med* 2022;20:337.

Οπτική Νευρομυελίτιδα ή Σύνδρομο Devic

Μαρία Δημητρίου, Λευκοθέα Τσαβίδη, Χριστιάνα Καλιούλη

Τμήμα Ανοσολογίας-Ιστοσυμβατότητας, Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας

Υπεύθυνος αλληλογραφίας

Μαρία Δημητρίου, Ιατρός Βιοπαθολόγος

Τηλ. επικοινωνίας: +30 6946421807

email: maria_thdemetriou@yahoo.gr



Μαρία Δημητρίου

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η Οπτική Νευρομυελίτιδα (Neuromyelitis optica: NMO) γνωστή και ως σύνδρομο Devic, είναι μία επίκτητη απομυελινωτική νόσος του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), ανοσοδιαμεσολαβούμενη, φλεγμονώδους αιτιολογίας, η οποία χαρακτηρίζεται από οξεία προσβολή του οπτικού νεύρου και εγκάρσια μυελίτιδα. Αρχικά είχε θεωρηθεί ότι επρόκειτο για μία παραλλαγή της Σκλήρυνσης Κατά Πλάκας. Ωστόσο η εύρεση στους περισσότερους ασθενείς ειδικών αυτοαντισωμάτων, την κατέταξε σε ξεχωριστό νόσημα. Αυτοαντισώματα IgG τα οποία στρέφονται κατά της ακουαπορίνης 4 (AQP4) πρωτεΐνη, η οποία βρίσκεται σε αφθονία στους διαύλους ύδατος στο ΚΝΣ είναι παρόντα στον ορό. Σε ένα υποσύνολο ασθενών στους οποίους δεν ανευρίσκεται το συγκεκριμένο αυτοαντίσωμα, υπάρχουν στον ορό αντισώματα IgG έναντι της γλυκοπρωτεΐνης των ολιγοδεντροκυττάρων της μυελίνης. Κατά το παρελθόν η νόσος είχε σχετιστεί με κακή πρόγνωση, ωστόσο η σωστή διάγνωση και η στοχευμένη θεραπεία που προλαμβάνει τις υποτροπές έχει βελτιώσει τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα. Πλέον στη θεραπευτική φάρετρα περιλαμβάνονται και ειδικά μονοκλωνικά αντισώματα για το σύνδρομο με θετικό αυτοαντίσωμα AQP4-IgG.

Λέξεις-κλειδιά: οπτική νευρομυελίτιδα, νευροανοσολογία, αυτοανοσία, αυτοαντισώματα, ακουαπορίνη-4, απομυελινωτική νόσος

Neuromyelitis optica or Devic's syndrome

Maria Demetriou, Leukothea Tsavidi, Christiana Kaliouli

Department of Immunology and Histocompatibility, General Hospital of Nikaia, Piraeus

SUMMARY

Neuromyelitis optica (NMO) also known as Devic's syndrome; is an acquired demyelinating disorder; immune-mediated; inflammatory disease; characterized by acute attack of optic neuritis and transverse myelitis. At the first place the syndrome considered to be a variant of multiple sclerosis. However; the discovery of autoantibodies against aquaporine 4(AQP4), a protein in abundance in water-channels in the central

nervous system; classified it into a separate nosological entity. In a percentage of seronegative individuals; other antibodies against myelin oligodendrocyte glycoprotein were found. The disease has been associated with poor prognosis in the past, but proper diagnosis and targeted treatment to prevent relapses have improved long-term results. The therapeutic quiver now includes specific monoclonal antibodies for the syndrome in which AQP4-IgG autoantibody is detected.

Key words: neuromyelitis optica, neuroimmunology, autoimmune, autoantibodies, aquaporine 4, demyelinating disorder

1. Εισαγωγή

Η οπτική νευρομυελίτιδα (NMO), παλαιότερα γνωστή ως Νόσος του Devic, είναι ανοσοδιαμεσολαβούμενη φλεγμονώδης νόσος, απομυελινωτική νόσος του κεντρικού νευρικού συστήματος, με κύριες εντοπίσεις την οπτική νευρίτιδα και την εγκάρσια μυελίτιδα¹. Αρχικά θεωρήθηκε υπότυπος της σκλήρυνσης κατά πλάκας από την οποία πρέπει να γίνεται διαφορική διάγνωση διότι αναγνωρίζεται ως ξεχωριστή νοσολογική οντότητα, τυπικά υποτροπιάζουσα και πιο σπάνια μονοφασική, με κλινικά, εργαστηριακά και νευροαπεικονιστικά ευρήματα που τη διαχωρίζουν σαφώς. Το πιο χαρακτηριστικό γνώρισμα είναι η παρουσία του παθολογικού αυτοαντισώματος, που στρέφεται κατά της πρωτεΐνης του διαύλου ύδατος ακουαπορίνη-4^{1,2}. Η πλήρης περιγραφή καθώς και η απόδοση του ονόματος, πραγματοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1894 από το νευρολόγο Eugene Devic σε συνεργασία με το μαθητή του Fernand Gault, όπου περιέγραψαν ένα κλινικό σύνδρομο, που χαρακτηρίζεται από οπτική νευρίτιδα και οξεία εγκάρσια μυελίτιδα⁴. Το 2004 ανιχνεύτηκε ένα ειδικό αυτοαντίσωμα, IgG, το οποίο θεωρήθηκε παθολογικό και διαχώρισε πλέον την οπτική νευρομυελίτιδα από την πολλαπλή σκλήρυνση³. Αργότερα ανακαλύφθηκε ότι το αντίσωμα συνδέεται επιλεκτικά με το διάυλο ύδατος ακουαπορίνη-4 (AQP4)⁵. Τα αντισώματα AQP4-IgG είναι παρόντα σε πάνω από 80% των περιπτώσεων ενώ ένα 10-40% των ασθενών, στους οποίους δεν ανευρίσκονται, υπάρχουν αντισώματα IgG έναντι της γλυκοπρωτεΐνης των ολιγοδενδροκυττάρων της μυελίνης (anti-MOG-IgG)^{6,7}. Τα anti-MOG-IgG υπάρχουν επίσης σε ένα υποσύνολο ασθενών, κυρίως παιδιά, με οξεία διάχυτη εγκεφαλομυελίτιδα. Η NMO σπανίως έχει περιγραφεί και σε ασθενείς με σαρκοείδωση, λοιμώδη νοσήματα, νόσους του συνδετικού ιστού και παρανεοπλασματικές νευρολογικές διαταραχές. Οι ασθενείς με θετικά τα αυτοαντισώματα AQP4-IgG και anti-MOG-IgG, εμφανίζουν συνήθως μια υποτροπιάζου-

σα πορεία της νόσου χωρίς σημαντική βελτίωση μεταξύ των επεισοδίων, αν και έχουν αναφερθεί και περιπτώσεις μονοφασικής anti-MOG-IgG θετικής νόσου. Αν η NMO δεν αντιμετωπιστεί κατάλληλα μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή οπτική και κινητική δυσλειτουργία λόγω ατελούς ανάρρωσης από τις προσβολές⁸. Η πρόοδος στις θεραπείες τα τελευταία χρόνια έχει θέσει υπό έλεγχο τη νόσο σε πολλούς ασθενείς. Οι υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών και η πλασμαφαίρεση είναι η θεραπευτική βάση για τις οξείες επιθέσεις, ενώ η ριτουξιμάμπη, η αζαθειοπρίνη, η μυκοφαινόλη μοφετιλ και άλλα ανοσοκατασταλτικά χρησιμοποιούνται για μακροχρόνια σταθεροποίηση⁹. Ταυτόχρονα η έγκριση και άλλων μονοκλωνικών αντισωμάτων έχει επεκτείνει σημαντικά το φάσμα των διαθέσιμων φαρμάκων για ασθενείς με θετικό AQP4-IgG⁸. Υπάρχουν ανεπίλυτα ζητήματα σε σχέση με τη νόσο που προκύπτουν τόσο από την ετερογενή παθογένειά της η οποία είναι κοινή και με άλλα νευροανοσολογικά σύνδρομα, όσο και από το γεγονός ότι ορισμένοι ασθενείς δεν παρουσιάζουν τουλάχιστον αρχικά, το πλήρες σύνδρομο αλλά μεμονωμένη οπτική νευρομυελίτιδα ή εγκάρσια μυελίτιδα και σπανιότερα φλεγμονή του εγκεφαλικού στελέχους, του μεσολόβιου και του υποθαλάμου. Αυτό οδήγησε στην εισαγωγή του όρου «διαταραχές του φάσματος της οπτικής νευρομυελίτιδας», ο οποίος χρησιμοποιείται για να αναφερθεί στη NMO και τις μορφές της^{2,10}.

2. Επιδημιολογία

Η NMO εμφανίζεται παγκοσμίως. Ωστόσο έχουν αναφερθεί σημαντικές διαφορές στα ποσοστά επίπτωσης και επιπολασμού με υψηλότερες στη μαύρη και κίτρινη φυλή. Αυτό υποδηλώνει ότι γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες μπορεί να έχουν ρόλο στην αιτιολογία της. Η νόσος μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε ηλικία^{8,11} με διάμεση ηλικία έναρξης τα 40 έτη για τους ασθενείς με AQP4-IgG και τα 31 έτη για τους ασθενείς με MOG-IgG¹¹.

Εμφανίζει σαφή υπεροχή στις γυναίκες, με αναλογία ανδρών: γυναικών 1:9 έως 1:10¹¹. Η υπεροχή των γυναικών είναι μικρότερη σε ασθενείς με οροαρνητική NMO και σε αυτούς με MOG-IgG^{8,11}. Αρκετές μελέτες έχουν βρει μια σημαντική συσχέτιση μεταξύ των HLA αλληλομόρφων και της νόσου όπως το HLA-DRB1*03, το οποίο βρέθηκε σε ασθενείς με AQP4-IgG σε διάφορες χώρες. Σύμφωνα με τις συσχετίσεις HLA, μια μελέτη συσχέτισης σε επίπεδο γονιδιώματος πρότεινε ότι οι γενετικές παραλλαγές στην περιοχή MHC συσχετίζονται με την αιτιολογία της θετικής στο AQP4-IgG νόσου σε ασθενείς Καυκάσιας φυλής¹². Μία μελέτη διερεύνησε αλληλόμορφα HLA σε ασθενείς με MOG-IgG, η οποία δε βρήκε συσχέτιση¹³. Γενικά περισσότερες και μεγαλύτερες μελέτες θα ήταν χρήσιμο να διεξαχθούν προτού βγουν οριστικά συμπεράσματα. Διάφοροι άλλοι παράγοντες κινδύνου και προστατευτικοί έχουν συζητηθεί. Προστατευτική θεωρείται η έκθεση παιδιών σε άλλα παιδιά¹⁴. Περιβαλλοντικοί και διατροφικοί παράγοντες έχουν προταθεί, αλλά στερούνται επιβεβαίωσης. Το κάπνισμα επηρεάζει δυσμενώς την εξέλιξη και τη σοβαρότητα της νόσου και σχετίζεται με την οροθετικότητα του AQP4-IgG.¹⁵ Η έλλειψη βιταμίνης D έδειξε σε κάποιες μελέτες να παίζει ρόλο στην προσβολή και στην εξέλιξη της νόσου, αλλά έχουν αναφερθεί και αντικρουόμενα δεδομένα ενώ δεν είναι απόλυτα σαφές αν τα χαμηλά επίπεδα της βιταμίνης D προδιαθέτουν σε νόσο ή είναι δευτερευούσης σημασίας. Οι οξείες προσβολές (συμπεριλαμβανομένης και της αρχικής), προηγούνται από οξείες κυρίως αναπνευστικές λοιμώξεις σε σημαντικό αριθμό περιπτώσεων τόσο σε ασθενείς με AQP4-IgG όσο και σε ασθενείς με MOG-IgG. Καμία συγκεκριμένη μόλυνση δεν έχει συνδεθεί ισχυρά με την πρόκληση της νόσου¹⁶. Υπάρχει ένας αριθμός αναφορών για μετεμβολιαστική έναρξη, αλλά η συνολική επίπτωση είναι χαμηλή¹¹.

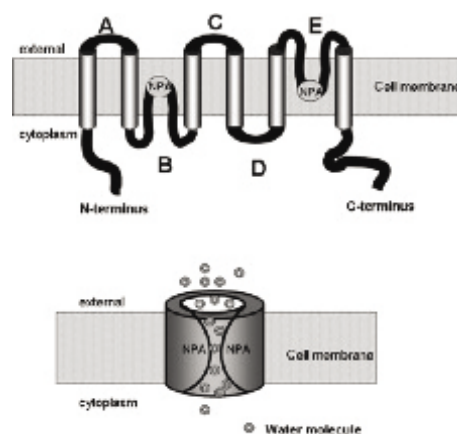
3. Παθοφυσιολογία

Σαφής αιτία για τις διαταραχές του φάσματος (NMOSD) και για την NMO δεν έχει βρεθεί. Σε άτομα με γενετική προδιάθεση, κάποιος παράγοντας πυροδοτεί την ενεργοποίηση ενός αυτοάνοσου φλεγμονώδους καταρράκτη, που στρέφεται εναντίον του κεντρικού νευρικού συστήματος, συνήθως του νωτιαίου μυελού και των οπτικών νευρών, οδηγώντας σε απομυελίνωση και αξονική βλάβη². Τόσο η λευκή όσο και η φαιά ουσία του εγκεφάλου είναι στόχοι της φλεγμονώδους διαδικασίας. Η νόσος είναι κυρίως μια διαταραχή που προκαλείται από αυτοαντισώματα. Στην συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών οι διαταραχές προκαλούνται από το αυτοαντίσωμα AQP4-IgG που στρέφεται κατά της ακουαπορίνης 4 (AQP4). Η AQP4 είναι ένα μικρό

πρωτεϊνικό μονομερές 30-kDa. Το πρωτεϊνικό αυτό μόριο εκτείνεται στην κυτταρική μεμβράνη 6 φορές, σχηματίζοντας 5 μεσοέλικτους βρόγχους που ορίζονται ως A, C και E στην εξωτερική επιφάνεια και B και D στην εσωτερική (Εικ.1). Ένα σταθερό υδρόφοβο μοτίβο τριών αμινοξέων, η ασπαργινίνη-προλίνη-αλανίνη, υπάρχει και στους δύο B και E βρόγχους¹⁷. Κάθε μονομερές διπλώνεται σε μία δομή που σχηματίζει ένα ανεξάρτητο δίαυλο ύδατος, σε σχήμα κλεψύδρας όπου αλληλεπιδρούν τα μοτίβα των προαναφερθέντων αλληλουχιών αμινοξέων¹⁷. Τα μονομερή AQP4 συνενώνονται για να δημιουργήσουν τετραμερή, με κάθε μονομερές να είναι ξεχωριστά λειτουργικό. Η ροή του ύδατος εντός των διαύλων είναι αμφίδρομη και ρυθμίζεται από την ωσμωτική διαβάθμιση και από την ηλεκτροστατική απώθηση. Έχουν βρεθεί πολλαπλές ισομορφές της AQP4 στον εγκέφαλο¹⁷. Επί του παρόντος τα διαθέσιμα βιβλιογραφικά στοιχεία υποδηλώνουν ότι οι τίτλοι στον ορό αντι-AQP4 σχετίζονται με τη δραστηριότητα της κλινικής νόσου και πέφτουν μετά την ανοσοκατασταλτική θεραπεία, ενώ παραμένουν χαμηλοί κατά τη διάρκεια των υφέσεων¹⁸⁻¹⁹. Η φλεγμονώδης διαδικασία στοχεύει κυρίως στα αστροκύτταρα λόγω του υψηλής συγκέντρωσης των διαύλων ύδατος (AQP4) στις νευρικές συνάψεις των κυττάρων και τα τριχοειδή²⁰. Η ιστοπαθολογική εξέταση των βλαβών δείχνει εναποθέσεις ανοσοσφαιρίνης και συμπληρώματος σε ένα χαρακτηριστικό αγγειοκεντρικό χείλος με μοτίβο ροζέτας, γύρω από υαλοποιημένα αιμοφόρα αγγεία, υποδηλώνοντας την άμεση εμπλοκή της στην έναρξη ή/και την εξέλιξη της φλεγμονώδους διαδικασίας²¹. Η NMO συνδέεται συχνά και με άλλες συστηματικές αυτοάνοσες διαταραχές, έτσι οι ασθενείς τείνουν να έχουν ένα αριθμό και άλλων αυτοαντισωμάτων^{23,24}. Αυτή η συσχέτιση μπορεί να δυσχεράνει τόσο τη διάγνωση όσο και τη θεραπεία. Υπάρχουν παρόντες διάφοροι τύποι ανοσοκυττάρων, σημαντικών για την παθογένεση της νόσου. Αυτά δεν είναι άλλα από τα κοκκιοκύτταρα, τα μακροφάγα, οι φυσικοί φονείς (NK), τα T λεμφοκύτταρα και οι πλασμαβλάστες². Αρκετές μελέτες επιβεβαιώνουν τον ουσιαστικό ρόλο των κοκκιοκυττάρων (ουδετερόφιλα και ηωσινόφιλα)². Σε αντίθεση με την πολλαπλή σκλήρυνση, η παρουσία τόσο ουδετεροφίλων όσο και ηωσινοφίλων είναι ένα πολύ χαρακτηριστικό γνώρισμα στις βλάβες της NMO^{22,25}. Φαίνεται ότι κοκκιοκύτταρα καθώς και υψηλές συγκεντρώσεις GCSF (Granulocyte colony-stimulating factor), μπορούν να ανιχνευθούν στο ENY των ασθενών². Η παθογένεια των ουδετεροφίλων μελετήθηκε σε μοντέλο μύς με NMO, στο οποίο τα ουδετερόφιλα κλιμάκωσαν τη σοβαρότητα των βλαβών. Αντίθετα σε ουδετεροπενικά ποντίκια οι διεργασίες της νευροφλεγμονής δηλαδή η

απώλεια μυελίνης και AQP-4 ήταν λιγότερο εμφανείς²⁴. Επιπλέον η ανοσοχρώση για την ελασάση των ουδετεροφίλων (NE) έδειξε πολλά αποκοκκιωμένα περιαγγειακά ουδετερόφιλα. Όλα αυτά οδηγούν στο συμπέρασμα ότι η ενεργοποίηση του συμπληρώματος από το AQP4-IgG οδηγεί σε αξιοσημείωτη αύξηση της ποσότητας των κυκλοφορούντων ουδετεροφίλων τα οποία εισέρχονται στο ΚΝΣ και συμμετέχουν στην ανάπτυξη πρώιμων βλαβών μέσω μηχανισμού εξαρτώμενου από την ελασάση των ουδετεροφίλων²⁶. Αυτό επιβεβαιώθηκε όταν χρησιμοποιήθηκε ένας αναστολέας της ελασάσης των ουδετεροφίλων (η σιβελεστάτη), και παρατηρήθηκε μείωση της βλάβης²⁶. Ασαφής παραμένει ο ρόλος των ηωσινοφίλων. Κάποιοι ερευνητές παρατήρησαν αυξημένο αριθμό ηωσινοφίλων στο νωτιαίο μυελό των ασθενών²⁷. Επιπλέον επιβεβαίωσαν την έκφραση του υποδοχέα 3 της χημειοκίνης (CCR3), κύριος υποδοχέας της εοσταζίνης-χημειοκίνης που είναι ισχυρό χημειοελκτικό των ηωσινοφίλων σε βλάβες της NMO²⁷. Τα ενεργοποιημένα ηωσινόφιλα απελευθερώνουν κυτταροτοξικούς παράγοντες με αποκοκκίωση. Αυτοί είναι: η βασική πρωτεΐνη, η νευροτοξίνη, η κατιονική πρωτεΐνη και η υπεροξειδάση²⁷. Παραμένει υπό διερεύνηση αν η ενεργοποίηση των ηωσινοφίλων είναι ένα πρωτογενές γεγονός ή μια απάντηση στην ανάπτυξη των βλαβών της νόσου²⁷. Η ενεργοποίηση του συμπληρώματος έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή αρκετών χημειοτακτικών παραγόντων, επομένως η ενεργοποίηση των ηωσινοφίλων μπορεί να είναι μία εκ των συνεπειών της²⁷. Τα μακροφάγα είναι ένας άλλος κυτταρικός τύπος που είναι παρόν. Μελέτες αποκαλύπτουν ότι τα μακροφάγα μπορεί να οδηγήσουν σε απώλεια νευραξόνων λόγω φαγοκυττάρωσης της μυελίνης και παραγωγής προφλεγμονωδών κυτταροκινών, γλουταμικού, μεταλλοπρωτεασών και ελευθέρων ριζών². Στην NMO τα μακροφάγα θα μπορούσαν επίσης να καθарίσουν τα κυτταρικά υπολείμματα που παράγονται από την κυτταροτοξικότητα των αστροκυττάρων και τη διήθηση των κοκκιοκυττάρων². Έχει αναφερθεί ότι τα T λεμφοκύτταρα εμπλέκονται στην ανοσοπαθogenέση της NMO2. Αυτό μπορεί να εξηγηθεί από το γεγονός ότι το αντίσωμα AQP4-IgG ανήκει στην υποκατηγορία IgG1 της οποίας η δραστηριότητα εξαρτάται από τα T κύτταρα. Επιπλέον διαπιστώθηκε ότι τα αντισώματα AQP4-IgG είναι ικανά να προκαλέσουν ανάπτυξη αλλοιώσεων που μοιάζουν με NMO σε αρουραίους με ταυτόχρονη ύπαρξη συστατικών φλεγμονής που διαμεσολαβείται από T-κύτταρα²⁸. Αρκετές μελέτες έδειξαν ότι τα T κύτταρα δεν οδηγούν άμεσα στην ανάπτυξη βλαβών NMO αλλά δρουν στην περιφέρεια όπου συμμετέχουν στη διακοπή της ανοχής προς τα ίδια αντιγόνα, στην παραγωγή αντισωμάτων και στην στρατο-

λόγηση κοκκιοκυττάρων στο ΚΝΣ προκαλώντας έκκριση κυτταροκίνης από άλλα κύτταρα του ανοσοποιητικού². Τα κύτταρα Natural Killers (NK) προκαλούν κυτταρική κυτταροτοξικότητα εξαρτώμενη από αντισώματα (ADCC)²⁹. Μελέτες σε κυτταροκαλλιέργειες έχουν δείξει ότι το αντίσωμα AQP4-IgG μαζί με τα NK μπορεί να οδηγήσουν σε κυτταρικό θάνατο τα ανθρώπινα αστροκύτταρα²⁹. Τα κύτταρα NK δεν υπάρχουν σε μεγάλους αριθμούς στις βλάβες της NMO, αλλά η σύντομη ζωή τους μετά την ενεργοποίησή τους εμποδίζει την αξιολόγηση της πιθανής εμπλοκής τους στην παθogenέση της νόσου²⁹. Μελέτες έχουν δείξει ότι ένας υποπληθυσμός B κυττάρων με τον φαινότυπο CD19^{int}, CD27^{high}, CD38^{high}, CD180⁻, που έχει μορφολογικά και φαινοτυπικά χαρακτηριστικά πλασμαβλαστών, εμπλέκεται στην ανοσοπαθogenέση της νόσου. Αυτός ο υποπληθυσμός είναι αυξημένος στο αίμα των AQP4-IgG οροθετικών ασθενών ή ασθενών στο φάσμα της νόσου. Οι πλασμαβλάστες είναι υπεύθυνοι για την παραγωγή AQP4-IgG και αποτελούν κύρια πηγή αυτών των αντισωμάτων στο περιφερικό αίμα. Η συχνότητα των πλασμαβλαστών σχετίζεται με τους τίτλους των αυτοαντισωμάτων στον ορό και αυξάνεται περαιτέρω κατά τη διάρκεια μιας υποτροπής³⁰. Αναφέρεται ότι τα πλασματοκύτταρα μπορεί επίσης να ανιχνευτούν στο ENY ασθενών με NMO και αποτελούν πιθανή πηγή AQP4-IgG που συντίθενται ενδορραχιαία³⁰. Η λειτουργία των πλασμαβλαστών συνδέεται με την έκθεσή τους στην ιντερλευκίνη 6 IL-6 η οποία είναι αυξημένη στους ορούς και το ENY ασθενών με NMO και ενισχύει την επιβίωση των πλασματοβλαστών καθώς επίσης προάγει την παραγωγή AQP4-IgG³⁰. Αυτό υποστηρίζει την υπόθεση σχετικά με έναν εξαρτώμενο από την IL-6 ρόλο υποπληθυσμού των B-κυττάρων στην παθogenέση του NMO και ο αποκλεισμός του IL-6R με την τοσιλιζουμάμπη μπορεί να είναι μία πολλά υποσχόμενη θεραπεία για ορισμένους ασθενείς³⁰.



Εικ.1 Δομή aquaporin (AQP) 4.

<http://www.aquaporins.org/aquaporins/structure.htm>.

4. Κριτήρια Διάγνωσης

Το 2006 διατυπώθηκαν τα αναθεωρημένα διαγνωστικά κριτήρια για το NMO που χρησιμοποιούνται εδώ και αρκετά χρόνια. Σύμφωνα με αυτά από κύρια κριτήρια η οπτική νευρίτιδα και η οξεία μυελίτιδα μαζί με τουλάχιστον δύο από τα δευτερεύοντα κριτήρια δηλαδή συνεχείς αλλοιώσεις στη μαγνητική τομογραφία νωτιαίου μυελού, που περιλαμβάνει πάνω από τρία σπονδυλικά τμήματα, μαγνητική εγκεφάλου που δεν πληροί τα διαγνωστικά κριτήρια για πολλαπλή σκλήρυνση κατά πλάκας και οροθετικότητα AQP4-IgG είναι το διαγνωστικό σχήμα που έχει 99% ευαισθησία και 90% ειδικότητα³¹. Στη συνέχεια οι ανακαλύψεις στον τομέα της ανοσοπαθοφυσιολογίας καθώς και ορισμένα κλινικά και ακτινολογικά χαρακτηριστικά κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι υπάρχει ένα ευρύτερο φάσμα. Έτσι εισήχθη ο όρος «διαταραχές του οπτικού φάσματος νευρομυελίτιδας» που περιλαμβάνει ασθενείς οροθετικούς με οπτική νευρίτιδα, αλλά και άλλες περιορισμένες μορφές της νόσου². Γενικά η εισβολή των συμπτωμάτων κυμαίνεται από ώρες μέχρι ημέρες (μέγιστο 2 εβδομάδες) με μείωση της οπτικής οξύτητας, απώλεια οπτικών πεδίων, πόνο κατά τις κινήσεις του οφθαλμού, φωταψίες, μέχρι και απώλεια όρασης. Επιπλέον μπορεί ο ασθενής να εμφανίσει ανικανότητα κίνησης άκρων, μυϊκούς σπασμούς, απώλεια σφιγκτήρα, ναυτία, έμετος.

Τα διαγνωστικά κριτήρια για διάγνωση του φάσματος της νόσου (NMOSD) σε ενήλικες είναι τα εξής³²:

NMOSD με AQP4-IgG:

- Τουλάχιστον ένα κύριο κλινικό κριτήριο
- Θετικός ορολογικός έλεγχος για AQP4-IgG
- Αποκλεισμός εναλλακτικών διαγνώσεων

Διαγνωστικά κριτήρια για NMOSD χωρίς AQP4-IgG ή NMOSD με αδιευκρίνιστα AQP4-IgG

1. Τουλάχιστον δύο κλινικά κριτήρια τα οποία προκύπτουν ως αποτέλεσμα ενός ή περισσότερων επεισοδίων και πληρούν τα ακόλουθα:
 - Τουλάχιστον το ένα κύριο κλινικό κριτήριο πρέπει να είναι η οπτική νευρίτιδα, ή η οξεία μυελίτιδα με εκτεταμένες βλάβες κατά μήκος του νωτιαίου μυελού (LETM: longitudinally extensive transverse myelitis lesions) ή σύνδρομο της εσχάτης πτέρυγας.
 - Διασπορά των συμπτωμάτων στο χώρο (2 ή περισσότερα κύρια κλινικά χαρακτηριστικά)
 - Εκπλήρωση επιπλέον συμβατών απεικονιστικών ευρημάτων MRI

2. Αρνητικός ορολογικός έλεγχος για AQP4-IgG
3. Αποκλεισμός εναλλακτικών διαγνώσεων

Κύρια κλινικά κριτήρια

1. Οπτική Νευρίτιδα
2. Οξεία μυελίτιδα
3. Σύνδρομο εσχάτης πτέρυγας: επεισόδια λόξυγγα, ναυτίας και έμετου που δεν αποδίδονται σε άλλη αιτία
4. Οξύ σύνδρομο εγκεφαλικού στελέχους
5. Συμπτωματική ναρκοληψία ή οξύ διεγκεφαλικό σύνδρομο με NMOSD - τυπικές διεγκεφαλικές βλάβες στην MRI
6. Συμπτωματικό εγκεφαλικό σύνδρομο με NMOSD - και τυπικές εγκεφαλικές βλάβες

Επιπρόσθετες MRI προϋποθέσεις για NMOSD χωρίς AQP4-IgG και NMOSD με αδιευκρίνιστα AQP4-IgG

1. Οξεία οπτική νευρίτιδα: με MRI εγκεφάλου με α) φυσιολογικά ευρήματα ή μη ειδικές βλάβες στη λευκή ουσία, β) οπτικό νεύρο στην MRI με έντονο σήμα στη βλάβη στην T2 ακολουθία ή έντονο σήμα με γαδολίνιο σε βλάβες εκτεινόμενες σε άνω του ½ του μήκους του οπτικού νεύρου ή συμμετοχή του οπτικού χιάσματος
2. Οξεία μυελίτιδα: απαιτείται συσχέτιση με ενδομυελική βλάβη στην MRI που να εκτείνεται σε πάνω από 3 συνεχόμενα τμήματα ή ≥3 συνεχόμενα τμήματα εστιακής ατροφίας νωτιαίου μυελού σε ασθενείς με ιστορικό συμβατό με οξεία μυελίτιδα.
3. Σύνδρομο εσχάτης πτέρυγας: προϋποθέτει ύπαρξη βλαβών στο ραχιαίο μυελό/στην εσχάτη πτέρυγα
4. Οξύ σύνδρομο εγκεφαλικού στελέχους: προϋποθέτει ύπαρξη βλαβών περιεπενδυματικά του εγκεφαλικού στελέχους

5. Θεραπεία

Η NMO συνεχίζει να αντιμετωπίζεται με μεθυλπρεδνιζολόνη και σε ανθεκτικές περιπτώσεις με πλασμαφαίρεση. Θεραπείες συντήρησης είναι τα κορτικοστεροειδή, η αζαθειοπρίνη, η ριτουξιμάμπη, η κυκλοφωσφαμίδη και η μυκοφενολάτη¹⁹. Τα θεραπευτικά πρωτόκολλα ποικίλουν ανάλογα την περίπτωση, από μονοθεραπεία με κορτικοστεροειδή μέχρι συνδυασμό φαρμάκων. Ο εκάστοτε θeraπών θα πρέπει να είναι σίγουρος για τη διάγνωση προκειμένου η θεραπεία να μην προκαλέσει περαιτέρω βλάβη στον ασθενή. Για παράδειγμα, η ιντερφερόνη-β που είναι χρησιμοποιείται στην πολλαπλή σκλήρυνση, εδώ μπορεί να αποβεί ζημιογόνος, διότι αυξάνει τις υποτροπές και τον τίτλο AQP4-IgG. Το ίδιο συμβαίνει και με

τη νатаλουζιμάμπη. Γενικά οι τρέχουσες θεραπευτικές προσεγγίσεις δεν κατευθύνονται ειδικά κατά της νόσου, αλλά καταστέλλουν γενικά την ανοσιακή απόκριση^{19,33}. Οι θεραπείες συντήρησης αποτελούνται από αζαθειοπρίνη και πρεδνιζόνη, Ειδικά μονοκλωνικά αντισώματα που στρέφονται κατά διαφόρων σημείων του φλεγμονώδους καταρράκτη δίνουν ελπίδες για πιο εξατομικευμένη θεραπευτική αντιμετώπιση. Οι νέες θεραπευτικές στρατηγικές απαιτούν περαιτέρω τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές ενώ απαραίτητες κρίνονται να γίνουν και φαρμακοκλινικές μελέτες³³.

6. Συμπεράσματα

Η ΝΜΟ, απαιτεί προσπάθεια για διερεύνηση των γνώσεών μας προκειμένου να κατανοήσουμε την ανοσοπαθολογία της. Σημαντικό ρόλο θα παίξει η περαιτέρω μελέτη του αυτοαντισώματος κατά της AQP4 ενώ θα πρέπει να διερευνηθεί και ο ρόλος του στην πρόβλεψη επερχόμενου επεισοδίου ανάλογα με την συγκέντρωσή του στον ορό. Η ακριβής διάγνωση είναι υψίστης σημασίας καθώς η νόσος ομοιάζει με την πολλαπλή σκλήρυνση, έχει κακή πρόγνωση και οδηγεί σε νευρολογική αναπηρία.

7. Βιβλιογραφία

- Zatonska MJ, Kalinowska-Lyszczarz A, Michalak S, Kozubski W. The Immunology of Neuromyelitis Optica—Current Knowledge, Clinical Implications, Controversies and Future Perspectives. *Int J Mol Sci.* 2016; 17: 273.
- Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol.* 2007; 6: 805–815.
- Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology* 1999; 53:1107.
- Jarius S, Wildemann B. The history of neuromyelitis optica. *J Neuroinflammation.* 2013; 10:1-12.
- Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, Verkman AS, Hinson SR. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med.* 2005; 202:473-7.
- Mader S, Gredler V, Schanda K, Rostasy K, Dujmovic I, Pfaller K et al. Complement activating antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein in neuromyelitis optica and related disorders. *J Neuroinflammation.* 2011; 8:184.
- Jarius S, Ruprecht K, Kleiter I, Borisow N, Asgari N, Pitrarokoili K et al. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 1: Frequency, syndrome specificity, influence of disease activity, long-term course, association with AQP4-IgG, and origin. *J Neuroinflammation.* 2016; 13:279.
- Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B, Kuempfel T, Ringelstein M, Geis C et al. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: a multicentre study of 175 patients. *J. Neuroinflammation.* 2012; 9:14.
- Trebst C, Jarius S, Berthele A, Paul F, Schippling S, Wildemann B et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: Recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). *J. Neurol.* 2014; 261:1–16.
- Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T. et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology.* 2015; 85: 177–189. International Panel for NMO Diagnosis.
- Jarius S, Ruprecht K, Kleiter I, Borisow N, Asgari N, Pitrarokoili K et al. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 2: Epidemiology, clinical presentation, radiology and laboratory features, treatment responses, and long-term outcome. *J. Neuroinflammation.* 2016; 13: 280.
- Estrada K, Whelan CW, Zhao F, Bronson P, Handsaker RE, Sun Chao et al. A whole-genome sequence study identifies genetic risk factors for neuromyelitis optica. *Nat. Commun.* 2018;9: 1929.
- Bruijstens AL, Wong YYM, Pelt ED, Linden JEP, Haasnoot GW, Hintzen RQ, et al. HLA association in MOG-IgG- and AQP4-IgG-related disorders of the CNS in the Dutch population. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2020;7: e702
- Graves J, Grandhe S, Weinfurter K, Krupp L, Belman A, Chitnis T et al. Protective environmental factors for neuromyelitis optica. *Neurology.* 2014;83: 1923-9.
- Varela F. Smoking and disease severity in patients with neuromyelitis optica (P6.162). *Neurology.* 2016; 86 (Suppl. 16), P6.162.
- Min JH, Waters P, Vincent A, Cho HJ, Joo BE, Woo SY et al. Low levels of vitamin D in neuromyelitis optica spectrum disorder: association with disease disability. *PLoS ONE.* 2014;9: e107274.
- Aquaporins: Structure. Available at: aquaporins.org.
- Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Fujihara K, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet.* 2004;364: 2106–112.
- Sellner J, Boggild M, Clanet M, Hintzen RQ, Illes Z, Montalban X, et al. EFNS guidelines on diagnosis and

- management of neuromyelitis optica. *Eur J Neurol*. 2010;17: 1019–32.
20. Takano R, Misu T, Takahashi T, Sato S, Fujihara K, Itoyama Y. Astrocytic damage is far more severe than demyelination in NMO: a clinical CSF biomarker study. *Neurology*. 2010;75: 208–16.
 21. Lucchinetti CF, Mandler RN, McGavern D, Bruck W, Gleich G, Ransohoff RM, et al. A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic's neuromyelitis optica. *Brain*. 2002;125(Pt 7):1450–61.
 22. Roemer SF, Parisi JE, Lennon VA, Benarroch EE, Lassmann H, Bruck W, et al. Pattern specific loss of aquaporin-4 immunoreactivity distinguishes neuromyelitis optica from multiple sclerosis. *Brain*. 2007;130(Pt 5):1194–205.
 23. Leite MI, Coutinho E, Lana-Peixoto M, Apostolos S, Waters P, Sato D, et al. Myasthenia gravis and neuromyelitis optica spectrum disorder: a multicenter study of 16 patients. *Neurology*. 2012;78: 1601–7. Multicenter study of 16 patients who had coexistence of MG and NMOSD suggesting possible association.
 24. Pittock SJ, Lennon VA, de Seze J, Vermersch P, Homburger HA, Wingerchuk DM, et al. Neuromyelitis optica and non organ-specific autoimmunity. *Arch Neurol*. 2008;65: 78–83.
 25. Papadopoulos MC, Verkman AS. Aquaporin 4 and neuromyelitis optica. *Lancet Neurol*. 2012; 11: 535–544.
 26. Saadoun S, Waters P, MacDonald C, Bell BA, Vincent A, Verkman AS, et al. Neutrophil protease inhibition reduces neuromyelitis optica-immunoglobulin G-induced damage in mouse brain. *Ann. Neurol*. 2012;71: 323–333.
 27. Lucchinetti CF, Mandler RN, McGavern D, Bruck W, Gleich G, Ransohoff RM et al. A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic's neuromyelitis optica. *Brain*. 2002; 125: 1450–1461.
 28. Bradl M, Misu T, Takahashi T, Watanabe M, Mader S, Reindl M. et al. Neuromyelitis optica: Pathogenicity of patient immunoglobulin in vivo. *Ann. Neurol*. 2009; 66: 630–643.
 29. Ratelade J, Zhang H, Saadoun S, Bennett JL, Papadopoulos MC, Verkman AS. Neuromyelitis optica IgG and natural killer cells produce NMO lesions in mice without myelin loss. *Acta Neuropathol*. 2012; 123: 861–872.
 30. Chihara N, Aranami T, Sato W, Miyazaki Y, Miyake S, Okamoto T, et al. Interleukin 6 signaling promotes anti-aquaporin 4 autoantibody production from plasmablasts in neuromyelitis optica. *Proc. Natl. Acad. Sci*. 2011; 108: 3701–3706.
 31. Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology* 1999; 53: 1107.
 32. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*.2015; 85:177-189.
 33. Papadopoulos MC, Verkman AS. Aquaporin 4 and neuromyelitis optica. *Lancet Neurol*. 2012; 11:535-544.

Περιστατικό Ηωσινοφιλικής Κολίτιδας

Ραφαήλ Γιαννάς¹, Ιωάννης Χατζηγεωργίου², Ελένη Ντούμου³,
Αντώνης Χαλαβαζής³, Ευγενία Σκαφίδα³, Αναστασία Πολίτη³, Στυλιάνα
Αλεξάνδρου³, Σωτηρούλα Αδαμίδου³, Χρήστος Μιχόπουλος³, Αντρέ Γεωργαλλή⁴,
Σπάρτακος Ιορδανίδης⁵, Αντιγόνη Μαργαρίτη³



Ραφαήλ Γιαννάς

1. Επιμελητής Β' Παθολογίας, Γενικό Νοσοκομείο Σύρου
2. Διευθυντής Παθολογίας, Γενικό Νοσοκομείο Σύρου
3. Ειδικευόμενος/η Παθολογίας, Γενικό Νοσοκομείο Σύρου
4. Συντονίστρια Διευθύντρια Παθολογίας, Γενικό Νοσοκομείο Σύρου
5. Διευθυντής Γενικός Ιατρός, Γενικό Νοσοκομείο Σύρου

Υπεύθυνος αλληλογραφίας

Ραφαήλ Γιαννάς

Τηλ. επικοινωνίας: +30 2281 360664

email: rafaildoct@yahoo.gr

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ηωσινοφιλική κολίτις είναι μια σπάνια κλινική οντότητα η οποία χαρακτηρίζεται από διήθηση ηωσινοφίλων στον εντερικό σωλήνα. Πολύ λίγα περιστατικά έχουν δημοσιευτεί. Η κλινική εικόνα περιλαμβάνει κοιλιακό άλγος, διάρροια που μπορεί να είναι και αιματηρή, και απώλεια βάρους. Μπορεί να είναι πρωτοπαθής ή δευτεροπαθής. Στην παρούσα εργασία παρουσιάζεται ένα ενδιαφέρον κλινικό περιστατικό, και μια σύντομη περιγραφή της νόσου.

Λέξεις-κλειδιά: Ηωσινόφιλα, κολίτις, διάρροια

A Case of Eosinophilic Colitis

Rafail Giannas¹, Ioannis Hatzigeorgiou², Eleni Ntoumou³, Antonis Halavazis³, Eugenia Skafida³,
Anastasia Politi³, Styliana Alexandrou³, Sotiroula Adamidou³, Christos Mihopoulos³,
Andre Georgalli⁴, Spartakos Iordanidis⁵, Antigone Margariti³

1. Registrar B' Pathology, Syros General Hospital
2. Pathology Director, Syros General Hospital
3. Pathology Resident, Syros General Hospital
4. Pathology Co-ordinating Director, Syros General Hospital
5. Director General Medicine, Syros General Hospital

SUMMARY

Eosinophilic Colitis is a rare clinical entity characterized by the infiltration of the gut by eosinophils: very few cases have been reported. The clinical presentation includes abdominal pain, diarrhea, sometimes

with bloody stools, and weight loss. It can be primary or secondary. In the present case is presented an interesting case report, and a brief description of the disease.

Key words: eosinophils, colitis, diarrhea.

Κλινικό περιστατικό

Στα ΤΕΠ του Νοσοκομείου μας προσήλθε ασθενής 35 ετών, λόγω έντονου διαρροϊκού συνδρόμου από 20ημέρου χωρίς εμφανή πρόσμιξη αίματος. Ο ασθενής ήταν ωχρός, ταχύκαρδος, απύρετος, με αρτηριακή πίεση 135/70 mmHg, σφύξεις 95 bpm, SpO₂ 96% σε FiO₂ 21%. Από τον εργαστηριακό έλεγχο διαπιστώθηκε περιφερική ηωσινοφιλία: WBC 13470 K/uL, 16,56% ηωσινόφιλα (φ.τ.: 1-6%), και σε απόλυτες τιμές: 2230 K/uL ηωσινόφιλα (φ.τ.: 0-500). Από τον λοιπό εργαστηριακό έλεγχο: glucose 116 mg/dL, urea 28 mg/dL, creatinine 1,4 mg/dL, SGOT 20 U/L, SGPT 10 U/L, TBIL 1,15 mg/dL, RF 11,6, χοληστερίνη 139 mg/dL, λευκώματα 7,1 g/dL, αλβουμίνες 3,8 g/dL, TKE 2 mm/hr. Η mayer κοπράνων ήταν θετική. Η καλλιέργεια κοπράνων καθώς και η παρασιτολογική κοπράνων ήταν αρνητικές.

Ο ασθενής είχε υποβληθεί σε κολονοσκόπηση και από την ιστολογική εξέταση του βλεννογόνου του αριστερού ημίσεος του παχέος εντέρου όπου είχε διαπιστωθεί η διατήρηση της αρχιτεκτονικής των κρυπτών και της βλεννοπαραγωγής, με ικανή αύξηση των ηωσινόφιλων κυττάρων της τάξης των 60-80/ΜΟΠ (φ.τ. στο φυσιολογικό κόλον 5-35/ΜΟΠ) ανάμεσα στο φλεγμονώδες κυτταρικό διήθημα του χορίου, με συνοδό δημιουργία ηωσινοφιλικών μικροαποστημάτων, ευρήματα διαγνωστικά ηωσινοφιλικής κολίτιδας.

Από το ατομικό αναμνηστικό προ έτους είχε τεθεί η διάγνωση πιθανής λανθάνουσας φυματίωσης έπειτα από θετική φυματινοαντίδραση (Mantoux) οπότε και είχε λάβει αγωγή με ισονιαζίδη την οποία είχε διακόψει πριν την ολοκλήρωση της λόγω τρανσαμιναιμίας. Στο Νοσοκομείο μας διενεργήθηκε εκ νέου test Mantoux και το αποτέλεσμα ήταν πάλι θετικό με διάμετρο αντίδρασης d=18mm. Τα ευρήματα αυτά δεν επιβεβαιώθηκαν πάντως με εξέταση γ-ιντερφερόνης (Quantiferon). Από τον απεικονιστικό έλεγχο με αξονικές τομογραφίες θώρακος και κοιλίας διαπιστώθηκε αποπιτανωμένος όζος διαμέτρου 4 mm στο θώρακα και μεσεντέριοι λεμφαδένες διαμέτρου έως 11 mm στην

κοιλία. Ο ασθενής αντιμετωπίστηκε συντηρητικά και έλαβε εξιτήριο.

Περιγραφή νόσου

Οι ηωσινοφιλικές γαστρεντερικές διαταραχές συνιστούν μια ομάδα φλεγμονωδών διαταραχών του γαστρεντερικού συστήματος που χαρακτηρίζονται από εισβολή ηωσινόφιλων κυττάρων στο εντερικό τοίχωμα. Μπορεί να είναι πρωτοπαθείς ή δευτεροπαθείς σε άλλα αίτια όπως γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, γαστρίτιδα από *Helicobacter Pylori*, υπερηωσινοφιλικό σύνδρομο (HES, κατά το οποίο υπάρχει διήθηση ηωσινόφιλων σε πολλά όργανα όπως καρδιά, πνεύμονες, έντερο), νοσήματα συνδετικού ιστού, αγγειίτιδες (Churg-Strauss αγγειίτιδα), φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου, κακοήθεια, σύνδρομο Tolosa-Hunt (υψηλά επίπεδα ορού IgE, κεφαλαλγία, οφθαλμοπληγία, παράλυση κρανιακών νεύρων) (5), προσβολή από παράσιτα όπως έλμινθες (*Strongyloides stercoralis*, *Enterobius vermicularis*, *Trichuris trichiura*) και μύκητες, ή φάρμακα όπως η ναπροξένη, η κλοζαπίνη, η καρβαμαζεπίνη, η ριφαμπικίνη, ο χρυσός, το tacrolimus⁽¹⁾. Μπορεί να προσβάλλει τμήματα του γαστρεντερικού σωλήνα από τον οισοφάγο έως και το κόλον. Η πρωτοπαθής ηωσινοφιλική κολίτιδα πολλές φορές σχετίζεται με ατοπία, κυρίως αλλεργία σε τροφές σε νήπια και μέσω διέγερσης T-λεμφοκυττάρων μη σχετιζόμενη με IgE σε νέους ενήλικες^{(1),(2)}.

Η ηωσινοφιλική κολίτις είναι ιδιαίτερα σπάνια, με περιγραφή λίγων μόνο περιστατικών μέχρι σήμερα. Η σπανιότερη μορφή είναι η συνδυαζόμενη με ασκίτη πλούσιο σε ηωσινόφιλα (2). Ο επιπολασμός στις Η.Π.Α. είναι 2-3/100000 άτομα στον γενικό πληθυσμό (0.003%)⁽³⁾. Διαγιγνώσκεται στο 0,1% των βιοψιών στους ασθενείς που υποβάλλονται σε κολονοσκόπηση για διερεύνηση διάρροιας⁽³⁾. Είναι επομένως σπάνια νόσος: στο χρονικό διάστημα 1970-2010 ανευρίσκονται στο PubMed δημοσιεύσεις οι οποίες κατανέμονται ως εξής⁽⁴⁾:



Η κλινική εικόνα συνίσταται σε κοιλιακό άλγος, διάρροια (με ή χωρίς πρόσμιξη αίματος), και απώλεια βάρους.

Η διάγνωση τίθεται με την παρουσία περιφερικής ηωσινοφιλίας σε συνδυασμό με ιστοπαθολογική εξέταση όπου διαπιστώνεται η διήθηση του τοιχώματος του κόλου από ηωσινόφιλα ⁽¹⁾. Ο ενδοσκοπικός έλεγχος μπορεί να έχει ως ευρήματα οίδημα βλεννογόνου του κόλου, επίσης ερύθημα κατά τόπους, ή και εξελκώσεις. Η βιοψία δείχνει ηωσινοφιλική διήθηση της υποβλεννογονίας στοιβάδας του χορίου (lamina propria) με επέκταση στον λειομυοκυτταρικό βλεννογόνο (muscularis mucosa) καθώς και υποβλεννογονίως, όπου μπορεί να υπάρχει οίδημα. Επίσης μπορεί να υπάρχουν αποστημάτια κρυπτών. Στο φυσιολογικό κόλον ο αριθμός των ηωσινόφιλων κυμαίνεται μεταξύ 5-35/ΜΟΠ ^{(1),(4)}.

Η θεραπεία ποικίλλει ανάλογα με το πιθανό αίτιο και συνίσταται σε κατάλληλη διαίτα εφόσον υπάρχει αλλεργία σε κάποια τροφή (κυρίως στα νήπια). Εφόσον αποκλειστούν άλλα αίτια, όπως παρασιτική λοίμωξη από έλμινθες, ορισμένα φάρμακα κλπ., και συνεπώς πρόκειται για πρωτοπαθή ηωσινοφιλική κολίτιδα, δοκιμάζεται η αποτελεσματικότητα θεραπευτικών σχημάτων με γλυκοκορτικοειδή, σε δοσολογία ανάλογη της χορηγούμενης για φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου, ή αζαθειοπρίνη, ή β-μερκαπτοπουρίνη ⁽¹⁾.

Συμπεράσματα

Το περιστατικό που αντιμετωπίσαμε στο Νοσοκομείο μας είχε ιστολογικά διαπιστωμένη ηωσινοφιλική κολίτιδα. Αυτή είναι είτε πρωτοπαθής, είτε δευτεροπαθής σε άλλο αίτιο. Δεν διαπιστώθηκαν έλμινθες από την παρασιτολογική εξέταση κοπράνων. Δεν είχε λάβει προηγουμένως κάποιο από τα φάρμακα που είναι γνωστό ότι μπορεί να προκαλέσουν ηωσινοφιλική κολίτιδα. Δεν είχε από τον προηγούμενο έλεγχο διαπιστωθεί αγγειίτιδα, νόσημα συνδετικού ιστού, κακοήθεια, ούτε υπήρχε γνωστό ιστορικό αλλεργίας σε τροφές. Το μόνο

άλλο εύρημα είναι οι θετικές φυματινοαντιδράσεις (οι οποίες δεν επαρκούν για να τεθεί η διάγνωση της λανθάνουσας φυματίωσης) λόγω των οποίων είχε λάβει αγωγή με ισονιαζίδη.

Ο ασθενής συνέχισε την διερεύνηση και την αντιμετώπιση της ηωσινοφιλικής κολίτιδας από την οποία έπαυσε σε τριτοβάθμιο νοσοκομείο. Εκεί ετέθη η διάγνωση φυματιωδών διαταραχών του εντέρου, οπότε και έγινε επανέναρξη και ολοκλήρωση της αγωγής με ισονιαζίδη.

Διαπιστώνουμε ότι στην σπάνια περίπτωση περιστατικού ηωσινοφιλικής κολίτιδας είναι σημαντική η διερεύνηση για την ανεύρεση αιτίου που πιθανόν πυροδότησε την ηωσινοφιλική κολίτιδα.

Βιβλιογραφία

1. Abdulrahman Alfadda, Martin Storr, Eldon Shaffer. Eosinophilic colitis: epidemiology, clinical features, and current management. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 2010; 4(5) 301-309
2. Amado C., Silva L., Neto P., Ferreira G. Subserous Type of Eosinophilic Colitis: A Rare Disease. *European Journal of Case Reports in Internal Medicine*, 2021;8
3. Marjorie M. Walker, Michael D. Potter, Nicholas J. Talley. Eosinophilic Colitis and colonic eosinophilia. *Current Opin. in Gastroenterology*, 2019, Jan; 35(1) 42-50
4. Alfadda A., Storr M., Shaffer E. Eosinophilic Colitis: an update on pathophysiology and treatment. *British Medical Bulletin*, volume 100, issue 1, Dec. 2011, p. 59-72
5. Kosugi S., Date K., Minagava M., Ishikawa H., Hatakeyama K., Endo K., et al. Eosinophilic Colitis accompanied by Tolosa-Hunt syndrome: report of a case. *Journal of Gastroenterology*, 2003; 38: 613-614

Diet & Nutrition

Artificial sweeteners and risk of cardiovascular diseases: results from the prospective NutriNet-Santé cohort

Charlotte Debras^{1,2}, Eloi Chazelas^{1,2}, Laury Sellem^{1,2}, Raphaël Porcher^{3,4}, Nathalie Druésne-Pecollo^{1,2}, Younes Esseddik¹, Fabien Szabo de Edelenyi¹, Cédric Agaësse¹, Alexandre De Sa¹, Rebecca Lutchia¹, Léopold K Fezeu^{1,2}, Chantal Julia^{1,5}, Emmanuelle Kesse-Guyot^{1,2}, Benjamin Allès¹, Pilar Galan^{1,2}, Serge Hercberg^{1,2,5}, Mélanie Deschasaux-Tanguy^{1,2}, Inge Huybrechts^{2,6}, Bernard Srour^{1,2}, Mathilde Touvier^{1,2}

¹ Sorbonne Paris Nord University, INSERM U1153, INRAE U1125, CNAM, Nutritional Epidemiology Research Team (EREN), Epidemiology and Statistics Research Centre, University of Paris (CRESS), Bobigny, France

² French network for Nutrition and Cancer Research (NACRe network), Jouy-en-Josas, France

³ Université de Paris, CRESS UMR1153, INSERM, INRA, Paris, France

⁴ Centre d'Épidémiologie Clinique, AP-HP, Hôtel-Dieu, Paris, France

⁵ Public Health Department, Avicenne Hospital, AP-HP, Bobigny, France

⁶ International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, Lyon, France

Correspondence to:

C Debras

c.debras@eren.smbh.

univ-paris13.fr

(ORCID 0000-0002-0395-7161)

SUMMARY

Objective: To study the associations between artificial sweeteners from all dietary sources (beverages, but also table top sweeteners, dairy products, etc), overall and by molecule (aspartame, acesulfame potassium, and sucralose), and risk of cardiovascular diseases (overall, coronary heart disease, and cerebrovascular disease).

Design: Population based prospective cohort study (2009-21).

Setting: France, primary prevention research

Participants: 103 388 participants of the web based NutriNet-Santé cohort (mean age 42.2±14.4, 79.8% female, 904 206 person years). Dietary intakes and consumption of artificial sweeteners were assessed by repeated 24 h dietary records, including brand names of industrial products.

Main outcome measures: Associations between sweeteners (coded as a continuous variable, log₁₀ transformed) and cardiovascular disease risk, assessed by multivariable adjusted Cox hazard models.

Results: Total artificial sweetener intake was associated with increased risk of cardiovascular diseases

(1502 events, hazard ratio 1.09, 95% confidence interval 1.01 to 1.18, P=0.03); absolute incidence rate in higher consumers (above the sex specific median) and non-consumers was 346 and 314

per 100 000 person years, respectively. Artificial sweeteners were more particularly associated with cerebrovascular disease risk (777 events, 1.18, 1.06 to 1.31, $P=0.002$; incidence rates 195 and 150 per 100 000 person years in higher and non-consumers, respectively). Aspartame intake was associated with increased risk of cerebrovascular events (1.17, 1.03 to 1.33, $P=0.02$; incidence rates 186 and 151 per 100 000 person years in higher and non-consumers, respectively), and acesulfame potassium and sucralose were associated with increased coronary heart disease risk (730 events; acesulfame potassium: 1.40, 1.06 to 1.84, $P=0.02$; incidence rates 167 and 164; sucralose: 1.31, 1.00 to 1.71, $P=0.05$; incidence rates 271 and 161).

Conclusions: The findings from this large scale prospective cohort study suggest a potential direct association between higher artificial sweetener consumption (especially aspartame, acesulfame potassium, and sucralose) and increased cardiovascular disease risk. Artificial sweeteners are present in thousands of food and beverage brands worldwide, however they remain a controversial topic and are currently being re-evaluated by the European Food Safety Authority, the World Health Organization, and other health agencies.

Systematic review registration: ClinicalTrials.gov NCT03335644

Introduction

The harmful effects of added sugars on various health outcomes including cardiometabolic disorders have been extensively studied, meta-analysed^{1,2} and are currently recognised as major risk factors by public health authorities. In particular, the World Health Organization recommends that less than 5% daily energy intake should come from free sugar.³ Artificial sweeteners emerged as an alternative to added sugar that enabled the sweet taste to be reproduced without using sugar and therefore reduced calorie content from free sugar, which was highly appreciated by consumers.⁴ Artificial sweeteners currently represent a \$7200m (£5900m; €7000m) market globally, with a 5% annual growth projected to attain \$9700m by 2028.⁵ An extensive number of brands worldwide contain these food additives, especially ultra-processed foods such as artificially sweetened beverages, some snacks, and low calorie ready-to-go meals or dairy products; overall more than 23 000 products worldwide contain artificial sweeteners.⁶ Artificial sweeteners are also directly used by consumers as table top sweeteners instead of sugar. Acceptable daily intakes for each artificial sweetener have been set by the European Food Safety Authority (EFSA), the United States Food and Drug Administration, or the Joint Expert Committee on Food Additives. Nonetheless, they remain a topic of controversy and are currently undergoing a re-evaluation by several health authorities, including the EFSA⁷ and WHO.⁸

Some experimental in vivo and in vitro studies, observational studies, and human randomised controlled trials investigated early markers of cardiovascular health, for example, weight status,⁹⁻¹² hypertension,¹³ inflammation,¹⁴ vascular dysfunction,¹⁵ or gut microbiota perturbation¹⁷⁻²⁰ in association with consumption of artificial sweeteners or artificially sweetened bev-

erages. Most of these studies suggested adverse effects,¹¹⁻²⁰ and few suggested neutral or beneficial properties.^{9,10} Although the results were mixed, this literature generally supports a potential involvement of artificial sweeteners in cardiovascular health, with plausible mechanisms.²¹⁻²³

Cardiovascular diseases (CVDs) are the leading cause of death worldwide.²⁴ Randomised controlled trials have not directly assessed the impact of artificial sweetener intake on hard endpoints such as CVD risk for ethical reasons. Similarly, observational prospective studies have not directly investigated the association between artificial sweetener intake (mg/day) and CVD risk, but several have used artificially sweetened beverage consumption (millilitres or servings/day) as a proxy to explore these associations with conflicting results.^{22,23,25-34} One of these studies was performed in the NutriNet-Santé cohort²⁸ and found that sugary drinks and artificially sweetened beverages were associated with increased CVD risk. Systematic reviews and meta-analyses^{35,36} have suggested direct associations between artificially sweetened beverages and CVD risk. The WHO 2022 report on the health effects of artificial sweeteners notably observed associations between consumption of beverages with artificial sweeteners (used as a proxy) and some intermediate markers of CVD,⁸ including a modest increase in the unfavourable total cholesterol to HDL cholesterol ratio (meta-analysis of four randomised control trials), and an increased risk of hypertension (meta-analysis of four prospective studies). The international health authority also identified an increase in CVD mortality, and in the incidence of cardiovascular events and strokes associated with greater intake of soft drinks containing artificial sweeteners (meta-analysis of four randomised control trials). However, prospective studies remain limited and the level of evidence for these associations is still considered low

by WHO.⁸ Additionally, because artificially sweetened beverages only represent part of the total artificial sweetener intake, it is crucial to consider all dietary sources in causal studies.

In this context, our objective was to conduct a large scale prospective study using quantitative data to investigate the associations between consumption of artificial sweeteners (mg/day) from all dietary sources (beverages but also table top sweeteners, dairy products, etc), overall and by type (aspartame, acesulfame potassium, and sucralose), and risk of CVD (overall, coronary, and cerebrovascular). Our study was performed within the population based NutriNet- Santé cohort, which includes detailed information on commercial names and brands of industrial food consumed.

Methods

Study population and data collection

This study was based on the prospective NutriNet- Santé e-cohort, launched in France in May 2009, with an open ongoing enrolment of volunteers. The main objective was to investigate the relations between nutrition and health.³⁷ Participants are French adults, aged 18 years or older, with internet access, recruited from the general population by means of multimedia campaigns. They are followed through their personal account created at inclusion on the study website (<https://etude-nutrinet-sante.fr/>). Immediately after enrolment, each person

completes five online questionnaires about diet (24 h dietary records, detailed below), health (eg, personal and familial history, prescription drug use), anthropometric data (height and weight^{38 39}), lifestyle and sociodemographic data (eg, date of birth, sex, education level, professional occupation, smoking status, number of children⁴⁰), and physical activity. Physical activity levels were defined based on the validated seven day assessment International Physical Activity Questionnaire (IPAQ).⁴¹ All activities declared by participants were converted into metabolic equivalent to task (MET) minutes per week according to the compendium of physical activities.⁴² Three levels of physical activity were defined: low (<600 MET-min/week), moderate (600-1500 MET-min/week), and high (>1500 MET-min/week) using standardised IPAQ processing guidelines.⁴¹ For instance, 600 MET-min/week is equivalent to 150 min/week of moderate intensity (4 METs) physical activity or 75 min/week of high intensity (8 METs) physical activity.

Each person included in the NutriNet-Santé cohort provides informed consent electronically. The study is registered at ClinicalTrials.gov (NCT03335644), conducted according to the Declaration of Helsinki guidelines, and approved by the Institutional Review Board of the French Institute for Health and Medical Research (IRB-Inserm) and the Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL No 908450/909216).

Table 1 | Baseline characteristics of the study population, NutriNet-Santé cohort, France, 2009-21 (n=103 388)

Characteristics	All participants	Categories of artificial sweetener intakes*			P value†
		Non-consumers	Lower consumers	Higher consumers	
No of participants (%)	103 388	65 028 (62.90)	19 221 (18.59)	19 139 (18.51)	—
Age, years (mean (SD))	42.22 (14.41)	42.96 (14.64)	41.94 (14.42)	39.97 (13.35)	<0.001
Female sex	82 485 (79.78)	50 160 (77.14)	16 200 (84.28)	16 125 (84.25)	<0.001
Body mass index (mean (SD))	23.59 (4.33)	23.21 (4.06)	23.68 (4.29)	24.79 (4.99)	<0.001
Family history of CVD	28 053 (27.44)	17 788 (27.69)	5 312 (27.84)	4 953 (26.2)	<0.001
Prevalent hypercholesterolemia	7 696 (7.44)	4 525 (6.96)	1 676 (8.72)	1 495 (7.81)	<0.001
Prevalent hypertriglyceridemia	1 321 (1.28)	709 (1.09)	280 (1.46)	332 (1.73)	<0.001
Prevalent hypertension	7 125 (6.89)	4 297 (6.61)	1 448 (7.53)	1 380 (7.21)	<0.001
Education level					<0.001
No	16 652 (16.24)	10 814 (16.78)	2 935 (15.37)	2 903 (15.3)	—
Yes, <2 years	16 282 (15.88)	10 324 (16.02)	2 897 (15.18)	3 061 (16.13)	—
Yes, ≥2 years	69 577 (67.87)	43 309 (67.20)	13 258 (69.45)	13 010 (68.57)	—
Smoking status					<0.001
Current	14 894 (14.42)	9 387 (14.45)	2 292 (11.93)	3 215 (16.81)	—
Former	41 302 (39.98)	25 533 (39.30)	7 895 (41.09)	7 874 (41.16)	—
Never	47 121 (45.61)	30 052 (46.25)	9 028 (46.98)	8 041 (42.03)	—
Physical activity level‡					<0.001
Low	21 823 (21.11)	13 374 (20.57)	4 167 (21.68)	4 282 (22.37)	—
Moderate	38 376 (37.12)	23 937 (36.81)	7 420 (38.60)	7 019 (36.67)	—
High	28 868 (27.92)	18 807 (28.92)	5 070 (26.38)	4 991 (26.08)	—
Number of 24 h dietary records (mean (SD))	5.59 (3.05)	5.31 (3.01)	6.81 (3.10)	5.28 (2.83)	<0.001
Energy intake without alcohol, kcal/day (mean (SD))	1 898.02 (469.80)	1 911.4 (477.34)	1 888.42 (432.76)	1 862.19 (477.55)	<0.001
Alcohol intake, g/day (mean (SD))	7.71 (11.71)	8.05 (12.19)	7.51 (10.79)	6.79 (10.88)	<0.001
SFA intake, g/day (mean (SD))	33.18 (12.13)	33.59 (12.29)	33.16 (11.19)	31.81 (12.39)	<0.001
PUFA intake, g/day (mean (SD))	11.5 (4.94)	11.63 (5.17)	11.31 (4.30)	11.25 (4.75)	<0.001
Sodium intake, mg/day (mean (SD))	2 705.38 (880.94)	2 698.58 (897.29)	2 711.43 (812.38)	2 722.43 (890.75)	0.003
Dietary fibre intake, g/day (mean (SD))	19.4 (7.19)	19.75 (7.48)	18.93 (6.26)	18.69 (7.00)	<0.001
Total sugar intake, g/day (mean (SD))	92.69 (33.11)	92.11 (33.49)	94.62 (30.56)	92.73 (34.16)	<0.001
Added sugar intake, g/day (mean (SD))	38.76 (23.73)	38.5 (23.54)	40.3 (22.46)	38.12 (25.51)	<0.001
Percentage of energy from added sugar (mean (SD))	8.20 (4.18)	8.12 (4.16)	8.58 (3.95)	8.10 (4.45)	<0.001
Sugary drinks, mL/day (mean (SD))	47.84 (106.70)	42.77 (103.87)	55.15 (97.73)	57.72 (122.53)	<0.001
Non-alcoholic beverages with no added sugars, mL/day (mean (SD))	1 088.67 (536.6)	1 063.93 (529.25)	1 092.54 (517.02)	1 168.85 (571.66)	<0.001

Table 1 | Baseline characteristics of the study population, NutriNet-Santé cohort, France, 2009-21 (n=103 388)

Characteristics	All participants	Categories of artificial sweetener intakes*			P value†
		Non-consumers	Lower consumers	Higher consumers	
Fruit and vegetable intake, g/day (mean (SD))	404.83 (220.04)	409.35 (222.68)	397.73 (196.93)	396.59 (232.24)	<0.001
Red and processed meat intake, g/day (mean (SD))	76.41 (52.70)	74.53 (53.23)	76.10 (46.75)	83.09 (55.89)	<0.001
Whole-grain food intake, g/day (mean (SD))	34.16 (45.97)	35.71 (49.16)	31.42 (38.40)	31.66 (41.29)	<0.001
Ultra-processed foods intake, % of the diet in g/day (mean (SD))	17.40 (9.90)	15.96 (9.12)	17.42 (8.61)	22.27 (11.92)	<0.001
Weight loss diet during the first two years of follow-up	17 585 (17.01)	7729 (11.89)	3654 (19.01)	6202 (32.41)	<0.001
Artificial sweetener intake, mg/day (mean (SD))	15.76 (48.57)	0.00 (0.00)	7.46 (4.95)	77.62 (89.33)	<0.001
Aspartame (E951) intake, mg/day (mean (SD))	9.13 (30.95)	0.00 (0.00)	3.16 (3.96)	46.13 (58.91)	<0.001
Acesulfame potassium (E950) intake, mg/day (mean (SD))	4.60 (14.90)	0.00 (0.00)	2.71 (2.79)	22.14 (28.43)	<0.001
Sucralose (E955) intake, mg/day (mean (SD))	1.59 (16.17)	0.00 (0.00)	1.08 (1.94)	7.49 (36.95)	<0.001

CVD=cardiovascular disease; PUFA=polyunsaturated fatty acid; SD=standard deviation; SFA=saturated fatty acid.
 Values are numbers (percentages) unless stated otherwise. 1 kcal=4.18 kJ=0.00418 MJ.
 *Categories of consumption were defined as non-consumers, lower consumers, and higher consumers, separated by the sex specific median among consumers, that is, 16.44 mg/day in men and 18.46 mg/day in women.
 †P values for crude comparison between the three categories of sweetener intake by analysis of variance or χ^2 test when appropriate.
 ‡Available for 89 067 participants, categorised into high, moderate, and low categories according to International Physical Activity Questionnaire guidelines.

Dietary assessment

Three non-consecutive days of 24 h dietary records were randomly assigned over a two week period, at baseline, and every six months thereafter. During those recording days (two weekdays and one weekend day) participants indicated all foods and beverages consumed during the three main meals and any other eating occasions, and in what quantities, using validated photographs and standard serving containers⁴³ or by directly entering the amount (in grams or millilitres). All 24 h dietary records provided during the first two years of each person's follow-up were averaged to obtain baseline diet. This represents a reliable estimate of consumption habits, while respecting the prospective formatique et des Libertés (CNIL No 908450/909216). design and guaranteeing sufficient delay between consumption and CVD outcomes. Intakes of energy, alcohol, and nutrients were assessed using the NutriNet-Santé food composition table (\approx 3500 food/beverage items⁴⁴). Nutritional contributions of mixed dishes were estimated by standard French recipes defined by nutrition professionals. Dietary assessment through these 24 h dietary records were validated against interviews by a trained dietitian⁴⁵ and against blood and urinary biomarkers.⁴⁶⁻⁴⁷ The basal metabolic rate and the Goldberg cut-off method enabled any under reporting to be identified⁴⁸⁻⁵⁰; participants who under reported were excluded from the analyses. Supplementary method 1 gives details of methods used to identify under reporting.

Artificial sweetener intakes

Chazelas and colleagues described the quantitative evaluation of food additive consumption in participants of the NutriNet-Santé cohort.⁵¹ Briefly, food additive intakes, including artificial sweeteners, were assessed through the interactive online 24 h dietary record tool, in which commercial names and brands of industrial products consumed could be recorded. The presence of food additives was first determined for each food and beverage

using ingredients lists available from three large scale food composition databases: Open Food Facts (<https://world.openfoodfacts.org/>);⁶ the French food safety agency database Oqali (https://www.oqali.fr/oqali_eng/);⁵² and Mintel's Global New Products Database.⁵³ Doses of additives were determined by around 2700 assays performed by accredited laboratories, requested by the Nutritional Epidemiology Research Team or by a consumer association (UFC Que Choisir). These quantitative data were completed by average doses per food group provided by EFSA and the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives.⁵⁴ Food additive composition data were matched by date to account for possible industrial reformulations and changes in additive composition (date of consumption was considered to match the product to the closest consumption data). Supplementary method 2 gives additional information on food additive and artificial sweetener intake assessment.

Table 2 | Associations between intake of total artificial sweeteners, aspartame, acesulfame potassium, and sucralose and overall cardiovascular diseases, coronary heart diseases and cerebrovascular diseases, NutriNet-Santé cohort, France, 2009-21 (n=103 388)

Outcome and exposure	Hazard ratio (95% CI)	P value
Cardiovascular diseases (n=1502)		
Total artificial sweeteners	1.09 (1.01 to 1.18)	0.03
Aspartame	1.03 (0.94 to 1.14)	0.49
Acesulfame potassium	1.18 (0.98 to 1.41)	0.08
Sucralose	1.11 (0.92 to 1.34)	0.28
Coronary heart diseases (n=730)		
Total artificial sweeteners	1.02 (0.91 to 1.14)	0.79
Aspartame	0.91 (0.78 to 1.06)	0.22
Acesulfame potassium	1.40 (1.06 to 1.84)	0.02
Sucralose	1.31 (1.00 to 1.71)	0.05
Cerebrovascular diseases (n=777)		
Total artificial sweeteners	1.18 (1.06 to 1.31)	0.002
Aspartame	1.17 (1.03 to 1.33)	0.02
Acesulfame potassium	1.01 (0.79 to 1.29)	0.93
Sucralose	0.99 (0.76 to 1.29)	0.93

Median follow-up times for overall cardiovascular, coronary heart, and cerebrovascular diseases were all 9.0 years; person years were 904 205, 904 270, and 904 259, respectively. Exposure was coded as log₁₀ of artificial sweetener intake in mg/day+1. Main models were adjusted for age (line scale), sex, physical activity (categorical: International Physical Activity Questionnaire variable: high, moderate, low, missing value), smoking status (categorical: never, former, current smoked), number of smoked cigarettes in packyears (continuous), higher educational level (categorical: less than high school degree, \geq 2 years after high school degree, \geq 2 years after high school degree), family history of cardiovascular disease (categorical: yes, no), energy intake without alcohol (continuous: kcal/day), daily intakes (continuous: g/day) of alcohol, sodium, saturated fatty acids, polyunsaturated fatty acids, fibre, sugar, fruit and vegetables, red and processed meat. Models were also mutually adjusted for sweetener intake other than the one studied (continuous).

For this study, we were able to estimate intakes of aspartame (European food additive identification number E951), acesulfame potassium (E950), sucralose (E955), cyclamates (E952),

saccharin (E954), thaumatin (E957), neohesperidine dihydrochalcone (E959), steviol glycosides (E960), and salt of aspartame-acesulfame potassium (E962) and to create a sum variable labelled total artificial sweeteners

Cardiovascular disease determination

Throughout follow-up, biannual health questionnaires and a permanently open personal health interface on the study account allowed participants to report any new health events, medical treatments, and examinations. For each incident CVD event declared, participants were contacted by a physician of the team and asked to provide any relevant medical records (eg, radiological reports, electrocardiogram, angioplasty). When necessary, the study physicians contacted the patient's physician or any hospitals providing treatment to collect additional information. These medical data were reviewed by physician experts. An investigation was also conducted by the physicians of the Nutri-Net-Santé study by contacting the participant's family or their physician when no connection to the study website was made for more than a year. Beyond this proactive health follow-up, data were paired with the medico-administrative databases of the national health insurance system database (SNIIRAM) and the national mortality registry (CépiDC), thereby limiting potential bias due to people with CVD not reporting their disease to the study investigators (further information available in supplementary method 3). International classification of diseases clinical modification, 10th revision, was used to classify CVD.⁵⁵ For this study, first incidence of CVD, coronary heart disease (myocardial infarction, code I21; acute coronary syndrome, code I21.4; angioplasty, code Z95.8; angina pectoris, code I20.0), or cerebrovascular disease (stroke, code I64; transient ischaemic attack, codes G45.8 and G45.9) diagnosed between inclusion and 5 October 2021 were considered as events and investigated in the analyses.

Statistical analyses

Participants with at least two valid dietary records during the first two years of follow-up were included in the analysis. Those with prevalent CVD or pre-existing diabetes were excluded. To limit reverse causality bias (particularly sensitive when sugar was substituted by artificial sweeteners), participants with CVD diagnosed during the first two years of follow-up were also excluded. Supplementary figure 1 presents a flowchart showing detailed selection of the study population.

We classified participants into three categories of artificial sweetener consumption: non-consumers, lower consumers (participants with artificial sweetener intake below the sex specific median among consumers), and higher consumers. Baseline characteristics (sociodemographic, health, lifestyle, dietary intakes) were assessed for each category and compared using

χ^2 tests for categorical variables and analysis of variance tests for continuous variables (table 1).

Associations between artificial sweeteners, overall and the most represented (aspartame, acesulfame potassium, and sucralose, consumed by more than 5% of participants), and CVD (overall, coronar heart disease, and cerebrovascular disease) were investigated using multivariable adjusted Cox proportional hazard models (table 2). Participants contributed person time from their inclusion in the cohort until the date of CVD, date of last follow-up, date of death, or 5 October 2021, whichever occurred first. We first tested dose-response analyses using the restricted cubic spline (RCS) functions with the SAS macro developed by Desquilbet and Mariotti.⁵⁶ Given the logarithmic profile of the associations suggested by the RCS curves (supplementary fig 2) and to account for the large proportion of non-consumers (especially for each specific artificial sweetener), artificial sweetener intakes were log transformed (\log_{10} of sweetener consumption in mg/g+1) to compute continuous models (+1 was uniformly added to all consumptions because $\log(0)$ is not allowed). The continuous model was used as the primary analyses to obtain hazard ratios and 95% confidence intervals. Supplementary tables 1 and 2 present models using three categories (non-consumers, lower consumers, and higher consumers, separated by the sex specific median) and four categories (non-consumers and sex specific consumers in thirds) of sweetener consumption.

The main models were adjusted for several variables suspected or known to be associated with diet and with CVD risk: socio-demographic (age, sex, educational level), lifestyle (smoking status, number of smoked cigarettes, physical activity), and health (family history of CVD) factors, and food groups and nutrients for which a role in CVD cause has been strongly suggested⁵⁷⁻⁶⁵: energy intake without alcohol, alcohol, sugar, sodium, saturated fatty acids, polyunsaturated fatty acids, fibre, fruit and vegetables, and red and processed meat. We added a table showing the rationale for selection of each covariate and information on how they were collected and measured (supplementary method 4). Analyses by specific artificial sweeteners (aspartame, acesulfame potassium, and sucralose) were additionally adjusted for other artificial sweetener intakes. Multiple imputation by chained equations⁶⁶ was applied to handle any missing values for covariates (15 imputed datasets; supplementary method 5). Cox proportional hazard assumption was verified using the rescaled Schoenfeld type residual method (supplementary fig 3). Competing risks were accounted for in all analyses using cause specific Cox models,⁶⁷ with death considered a competing risk for CVDs, coronar heart diseases, and cerebrovascular diseases. Additionally, cerebrovascular events were considered competing risks for coronar heart diseases and vice versa. Supplementary

table 3 presents results from competing events. Cumulative incidence graphs were also plotted using the Fine and Gray model (presented in supplementary fig 4).

Associations were computed separately for each type of cerebrovascular or coronary disease event: myocardial infarction, acute coronary syndrome, angioplasty, angina pectoris, stroke and transient ischaemic event (supplementary table 4), and for all CVDs except transient ischaemic events. We also investigated associations between CVD risk and artificial sweeteners from beverages and from solid food (supplementary table 5). Substitution analyses were performed by entering added sugars and artificial sweeteners into the model. Hazard ratios and 95% confidence intervals for substituting artificial sweeteners for added sugars were estimated using the difference in coefficients obtained from this model. Supplementary method 6 presents these analyses. Formal interactions between body mass index (<25 or ≥25) and artificial sweeteners were tested for each outcome by entering the product of the two variables into Cox models.

We performed a sensitivity analysis in which we doubled the requested minimal number of 24 h dietary records (excluding participants with less than four records; supplementary table 6). Additionally, we computed models with artificial sweetener intakes coded as time dependent variables across the whole follow-up period (supplementary table 6). Other sensitivity analyses were also performed, with further adjustments for prevalent dyslipidaemia, for healthy and western dietary patterns (derived by principal components analysis) instead of food groups, added sugar intakes instead of sugar, proportion of ultra-processed foods in the diet, weight loss or calorie restricted diet, weight variation during follow-up, number of 24 h dietary records, body mass index, and social desirability score⁶⁸; and analyses without excluding prevalent diabetes (details presented in supplementary table 6). All tests were two sided, and $P < 0.05$ was considered statistically significant. We used the statistical analysis software SAS, version 9.4 for analyses.

Patient and public involvement

The research question developed in this article corresponds to a concern expressed by some participants involved in the NutriNet-Santé cohort, and by the public in general. Participants in the study are thanked in the Acknowledgments section.

Results

Descriptive characteristics

Overall, 103388 participants were selected from the NutriNet-Santé cohort. Mean age at baseline was 42.2 years (standard deviation 14.4), 79.8% were women, and the mean number of 24 h dietary records during the first two years of follow-up was 5.6 (standard deviation 3.1). Supplementary figure 5 shows the

distribution of the number of 24 h dietary records per person. Among the overall cohort, 0.94% ($n=1639$) participants have died since their inclusion (981 in the present population study) and 9.4% ($n=16306$) dropped out because they did not want to receive any more questionnaires. A total of 37.1% of participants consumed artificial sweeteners. The average intake of artificial sweeteners was 15.76 mg/day among all participants and 42.46 mg/day among consumers only, which corresponds to approximately one individual packet of table top sweetener or 100 mL of diet soda.^{69 70} Among participants who consumed artificial sweeteners, mean intakes for lower and higher consumer categories were 7.46 and 77.62 mg/day, respectively. Compared with non-consumers, higher consumers (unadjusted comparisons) tended to be younger, have a higher body mass index, were more likely to smoke, be less physically active, and to follow a weight loss diet; they had lower total energy intake, and lower alcohol, lipid (saturated and polyunsaturated), fibre, carbohydrate, fruit and vegetable intakes, and higher intakes of sodium, red and processed meat, dairy products, and beverages with no added sugar (table 1). Aspartame, acesulfame potassium, and sucralose contributed to 58%, 29%, and 10% of total artificial sweetener intakes, respectively (fig 1). Soft drinks with no added sugar accounted for 53% of artificial sweeteners; table top sweeteners were also an important vector (30%), as well as artificially sweetened flavoured dairy products (eg, yoghurts, cottage cheese, 8%; fig 2). As shown in supplementary figure 6, food group contributions varied for each artificial sweetener; for example, table top sweeteners contributed to 48% of aspartame intake, followed by soft drinks with no added sugar (41%), whereas acesulfame potassium and sucralose were both mainly provided by the consumption of soft drinks with no added sugar (76% and 78%, respectively). Participants who consumed artificial sweeteners tended to consume more than one type of the main artificial sweeteners, and 7.23% of the total participants consumed all three of the main types (supplementary fig 7).

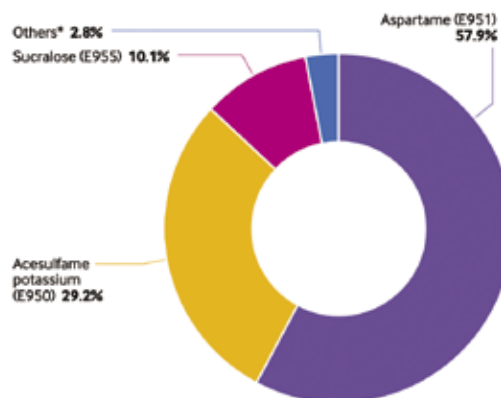


Fig 1 | Relative contribution of each specific artificial sweetener to the total intake of artificial sweeteners (%), NutriNet-Santé cohort, France, 2009-21 ($n=103388$). *Cyclamates (E952), saccharin (E954), thaumatin (E957), neohesperidine dihydrochalcone (E959), steviol glycoside (E960), aspartame-acesulfame salt (E962)

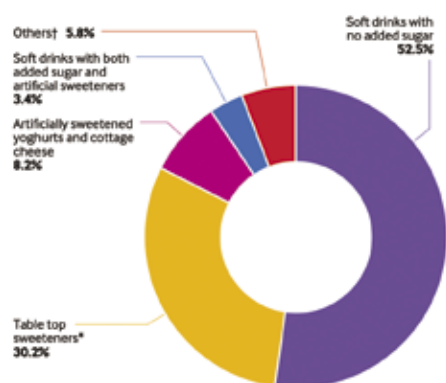


Fig 2 | Relative contribution of each food group to the total intake of artificial sweeteners (%), NutriNet-Santé cohort, France, 2009-21 (n=103 388). *Used as tablets, liquid, or powder, added by the participants in yoghurts, hot drinks and so on, or for cooking. †High protein food substitutes, sugary foods, cookies, biscuits, cakes, pastries, breakfast cereals, sauces, savoury foods, ultra-processed fish products

Associations between artificial sweetener intakes and cardiovascular diseases

During follow-up (904206 person years; median follow-up duration 9.0 years, interquartile range 7.5- 10.1 years), 1502 incident cardiovascular events occurred, among which there were 730 coronary heart disease events (143 myocardial infarction, 75 acute coronary syndrome, 477 angioplasty, and 277 angina pectoris events) and 777 cerebrovascular disease events (203 strokes and 598 transient ischaemic events). Mean age at CVD event was 62.7 years (standard deviation 12.9). The RCS analyses suggested a log shaped association (increased risk followed by a plateau; P for non-linearity=0.067, 0.494, 0.016, and 0.021 for total artificial sweetener, aspartame, acesulfame potassium, and sucralose, respectively, for the overall CVD model; supplementary fig 2).

Total artificial sweetener intake was associated with increased risk of CVD (hazard ratio 1.09, 95% confidence interval 1.01 to 1.18, P=0.03; table 2); absolute incidence rate in higher consumers (above the sex specific median) was 346 per 100000 person years, and in non-consumers it was 314 per 100000 person years. Artificial sweeteners were more particularly associated with cerebrovascular disease risk (1.18, 1.06 to 1.31, P=0.002; incidence rates 195 and 150). Aspartame intake was associated with increased risk of cerebrovascular events (1.17, 1.03 to 1.33, P=0.02; incidence rates 186 and 151), and acesulfame potassium and sucralose were associated with increased coronary heart disease risk (acesulfame potassium: 1.40, 1.06 to 1.84, P=0.02; incidence rates 167 and 164; sucralose: 1.31, 1.00 to 1.71, P=0.05; incidence rates 271 and 161). Results were similar when artificial sweetener intakes were coded as time dependent variables (supplementary table 6). For each type of cerebrovascular disease or coronary heart disease, direct associations were observed between sucralose and risk of angioplasties (n=477; 1.60, 1.17 to 2.21, P=0.004) and be-

tween total artificial sweeteners and transient ischaemic events (n=598; 1.18, 1.05 to 1.33, P=0.006). For artificial sweeteners from beverages or solid food, associations were statistically significant between sweeteners from beverages and CVD risk (P=0.02) and between aspartame from beverages and coronary heart disease risk (P=0.03). Associations were borderline between acesulfame potassium and sucralose from beverages and coronary heart diseases (P=0.06 and P=0.08, respectively), and between aspartame, acesulfame potassium, and sucralose from solid food sources and cerebrovascular diseases (P=0.006, P=0.01, and P=0.002, respectively; supplementary table 5). Substitution analyses did not suggest a benefit for substituting artificial sweeteners for added sugars for CVD risk (hazard ratio 1.00, 95% confidence interval 0.99 to 1.01, P=0.28), cerebrovascular disease risk (1.00, 0.99 to 1.01, P=0.89), or coronary heart disease risk (1.00, 0.99 to 1.01, P=0.13; supplementary method 6). The results were stable across all sensitivity analyses tested (supplementary table 6). The artificial sweetener by body mass index variable was not statistically significant for overall cardiovascular disease, coronary heart disease, and cerebrovascular disease (all P>0.05), suggesting no interaction on the multiplicative scale.

Discussion

Principal findings

In the NutriNet-Santé cohort, total artificial sweetener intake was associated with increased risk of overall CVD and cerebrovascular disease. Aspartame intake was associated with increased risk of cerebrovascular events, and acesulfame potassium and sucralose were associated with increased coronary heart disease risk. Our results suggest no benefit from substituting artificial sweeteners for added sugar on CVD outcomes.

Strengths and limitations of this study

This study was based on a large sample size (n=103 388) and prospectively investigated the associations between artificial sweetener intake from all dietary sources and CVD risk. There is no perfect measure of dietary consumption, therefore classification bias cannot be ruled out. However, the assessment of artificial sweetener consumption performed in this study was a comprehensive assessment at the individual level in a large scale population based cohort. The NutriNet-Santé study is an epidemiological cohort with precise and high quality dietary data. Dietary records have previously been validated by interviews with a trained dietitian³³ and against blood and urinary biomarkers for energy and nutrient intakes.^{34,35} Epidemiological studies worldwide generally use food frequency questionnaires (known to be less precise than repeated 24 h dietary records⁷¹) or a limited number of records or recalls at baseline.

The main vectors of artificial sweeteners are products that are generally consumed on a regular basis as part of daily dietary habits, including artificially sweetened beverages, table top sweeteners, and dairy products. Occasional artificial sweetener consumption is not likely to have a strong impact on CVD risk, and so even if some consumption might have been missed, it would probably have had a low impact on the study results. If there was a classification bias, it was non-differential due to the prospective design. Additionally, a sensitivity analysis was performed in the subgroup of participants with at least four records (mean 7.8, standard deviation 2.4, $n=57668$), which doubled the minimal number of 24 h dietary records needed to be included in the analysis, and the results remained similar. Twenty four hour dietary recording days were decided in advance, which might have influenced the behaviour of participants on these days; however, adjustment for social desirability bias did not modify the findings, and the comprehensive recording enabled memory bias to be limited. In contrast to previous observational studies, artificially sweetened beverages were not used as a proxy to estimate artificial sweetener intakes. Detailed information on the brands of food or beverage consumed are collected as part of the NutriNet-Santé study. The dynamic date-to-date matching performed between the interactive web based 24 h dietary records and specific ingredient lists allowed the additive composition of industrial products to be identified, accounting for potential reformulations.⁵¹

Some limitations should be discussed. Residual confounding cannot be totally excluded and no causal relation can be established with results from a unique observational study. However, models were adjusted for a wide range of potential sociodemographic, anthropometric, dietary, and lifestyle confounders. Further adjustment for the proportion of ultra-processed food in the diet was conducted, ensuring that the associations observed were not entirely driven by following an ultra-processed diet in general.⁷² Additionally, reverse causality could lead to higher artificially sweetened food and beverage consumption among participants who were overweight or obese, and already had poorer cardiovascular health at baseline before CVD diagnosis.^{73,74} However, this factor probably does not entirely explain the observed associations because we excluded CVD events occurring during the first two years of follow-up and we also tested models adjusted for baseline body mass index, weight loss diet, and weight change during follow-up, which did not substantially change the results.

Caution is needed to generalise these results to the whole French population. As generally observed in volunteer based cohorts, participants from the NutriNet-Santé study were more often women, with higher educational and socio-professional levels, and they were more likely to have a health conscious life-

style and good dietary behaviours.⁷⁵ Therefore, artificial sweetener intake among NutriNet-Santé participants could be lower compared with French adults in general.

Mean intakes of aspartame and acesulfame potassium for consumers in the cohort were 0.49 and 0.22 mg/kg body weight/day, respectively versus 1.29 and 0.73 mg/kg body weight/day, respectively estimated in the French population.⁷⁶ These intakes suggest that the associations found in our study between artificial sweetener consumption and risk of CVD might be underestimated. However, our assessment was more accurate than the one previously performed for the general French population,⁷⁶ which was based on three days of dietary records by participants at most, and brand specific composition was not accounted for.

The order of magnitude obtained for the associations in this study is in line with the one traditionally observed in nutritional epidemiology studies for commonly consumed dietary factors,^{72,77,78} and with the findings of WHO in its recent report,⁸ which was based on meta-analyses of prospective cohort studies investigating intake of beverages containing artificial sweeteners.²⁵⁻³² Furthermore, in terms of public health perspectives, the opportunity of preventing even a moderate proportion of CVD events through reduced artificial sweetener intake is of high interest given the extensive use of these substances in products on the global market. Associations were consistent across the many sensitivity analyses we performed; they were also consistent with previous epidemiological literature on proxies of sweetener intakes (eg, artificially sweetened beverages) and in line with mechanistic insights from experimental studies. All observed associations between sweetener intakes and CVD events went in the same (positive) direction, which is not in favour of random findings observed by chance.

The two complementary methods (self-reporting and medico-administrative databases) ensured good identification of CVD outcomes. However, the possibility of missing some events cannot be entirely ruled out. Additionally, despite efforts to identify transient ischaemic attacks as objectively as possible (based on medical or hospital reports, if possible a specialised neurological diagnosis, computed tomography or magnetic resonance imaging scan, or symptoms precisely described by the participant or a person close to them), these CVD events could not be diagnosed with the same certainty as for strokes or myocardial infarctions because they generally do not reveal sequelae on brain imaging. Finally, limited statistical power might have prevented us from detecting some associations for specific CVD pathologies.

Comparison with other studies

Observational prospective studies on the associations between

artificial sweeteners, assessed from the whole diet (in mg/day), and CVD risk are lacking; therefore, no direct comparison was possible. However, several studies have been conducted²⁵⁻³⁴ and meta-analysed^{18 22 35 36 73 79} using artificially sweetened beverage consumption as a proxy (in mL or serving/ day) and CVD risk. In line with recent results from the NutriNet-Santé study,²⁸ multiple cohorts found associations between artificially sweetened beverages and CVD. Higher artificially sweetened beverage consumption was associated with increased risks of stroke and cardiovascular events in the Women's Health Initiative,²⁶²⁹ which is consistent with prospective investigations from the Nurses' Health Study, the Health Professional Follow-up Study (HPFS),^{25 30} the Framingham Offspring cohort,³¹ and the Northern Manhattan Study.²⁷ Similarly, meta-analyses reported increased risks of stroke, vascular events, coronary heart diseases, CVDs, and CVD mortality.^{35 36 73 79} Consistent with our findings, no association was observed for coronary heart diseases in the HPFS.³³ These studies mostly took place in the United States³⁵ and have not been as extensively explored in European populations. In line with our results, the recent WHO meta-analyses⁸ reported positive associations between the intake of beverages containing artificial sweeteners and cardiovascular events overall (hazard ratio 1.32, 95% confidence interval 1.17 to 1.50, three prospective studies²⁶⁻²⁸) and more specifically for the incidence of stroke (1.19, 1.09 to 1.29, five prospective studies^{25 27 29 31 32}), but not for coronary heart disease (1.16, 0.97 to 1.39, four prospective studies^{27 29 33 80}).

Meta-analyses performed by Azad and colleagues²² also suggested associations between high intake of drinks with non-nutritive sweeteners and higher risk of strokes²⁵ and cardiovascular events,^{26 27} but no significant associations were found for coronary heart diseases.^{33 80} However, other studies suggested associations between artificially sweetened beverages and stroke but also coronary heart diseases.²⁹ Differences between results for coronary heart and cerebrovascular diseases could be because these pathologies have different causes and therefore, although they might share common nutritional determinants, others might play a different role in the development of these diseases. Each type of artificial sweetener might not have the same metabolic effect.¹⁴ For instance, after ingestion, acesulfame potassium is absorbed from the small intestine and distributed to the blood and tissues through the systemic circulation and then excreted in urine. However, sucralose passes through digestion and is almost entirely excreted in the stools; only a small part is absorbed from the gastrointestinal tract. The aspartame molecule is broken down in different amino acids: aspartic acid and phenylalanine are sent to the systemic circulation while methanol is metabolised by the liver.¹⁴ Because this study quantified the intake of each specific sweetener and

investigated the association with CVD risk, overall and by type, future epidemiological studies and experimental data will be needed to further investigate a potential differential effect of artificial sweeteners according to cerebrovascular or coronary CVD types.

Furthermore, according to WHO⁸ and as mentioned in the systematic reviews by Toews and colleagues and Zhang and colleagues,^{23 73} randomised controlled trials investigating the long term effects of artificial sweeteners on the risk of hard endpoints such as CVD are lacking. However, some have studied early markers of cardiovascular health, such as weight variations, hypertension, or blood glucose level.^{81 82} Most of these studies were conducted among participants with particular conditions (eg, people who were overweight or those with prevalent hypertension)²² and were of short duration (follow-up around six months), with a level of evidence ranging from very low to moderate.^{23 83} Additionally, it should be noted that many studies investigating the health effects of artificial sweeteners are funded by the industry, notably several randomised control trials included in reviews and meta-analyses. Azad and colleagues reported that industry sponsored randomised controlled trials suggest greater weight loss results compared with studies not financed by industry.²² For instance, a systematic review has specifically studied the issue of conflict of interest in this field⁸⁴ and revealed that reviews sponsored by the artificial sweetener industry were more inclined to show beneficial weight loss effects. Therefore, no firm conclusion could be drawn from randomised controlled trials about the cardiometabolic impact of artificial sweeteners. However, several of these randomised controlled trials observed increased associations with several cardiometabolic outcomes, suggesting mechanistic plausibility for an impact of artificial sweeteners on cause of CVD.

Mechanistic plausibility from experimental studies

In some prospective cohort studies, associations have been reported between artificially sweetened beverage consumption and increased risk of obesity or weight gain.^{8 22 85 86} Low calorie sweeteners (from beverages, table top sweeteners, and foods) were associated with obesity in the National Health and Nutrition Examination Survey⁸⁷ and abdominal obesity in the Baltimore Longitudinal Study of Ageing.⁸⁸ A cross-sectional study also found that consumers of diet soft drinks had greater waist circumference.⁸⁹ In the PREDIMED study (multicentre randomised trial) there was a positive association between artificially sweetened beverages and abdominal obesity.⁹⁰ Therefore, part of the associations between artificial sweeteners and CVD risk observed in our study might be because of weight gain. However, the associations observed here are probably not entirely driven by increased body weight. The impact of artificial

sweeteners on weight gain is debated.^{89,22,23} Some randomised controlled trials found no effect on body weight when replacing sugar sweetened beverages with artificially sweetened versions,⁹¹ and others suggested decreased body weight, body mass index, fat mass, and waist circumference.^{83,85} Adjustment for baseline body mass index and weight gain during follow-up did not modify the findings.

Other underlying mechanisms could be causally involved.^{92,93} Meta-analyses suggest associations between artificially sweetened beverages and metabolic syndrome,^{94,95} a cardiometabolic risk factor defined by dyslipidaemia, abdominal obesity, high⁹⁶

Artificially sweetened beverages were associated with increased risk of metabolic syndrome^{89,90,97} in a cohort study,⁹⁷ a cross-sectional study,⁸⁹ and a multicentre randomised trial.⁹⁰ More specifically, associations were observed with increased hypertension,^{89,99} type 2 diabetes,^{8,87,100} and hypertriglyceridemia.^{8,90} Another potential pathway could involve the interaction of artificial sweeteners with intestinal sweet taste receptors,⁹² which play a part in insulin secretion and glucose absorption. Experimental studies (rodent models) suggest that glucose and energy homeostasis could be altered by artificial sweeteners.¹¹ Ingestion of sugar by animals accustomed to artificial sweeteners could lead to low glucagon like peptide 1 levels (which normally stimulate insulin secretion) and induce hyperglycaemia¹⁰¹ which could also be observed in humans.⁹² Additionally, the alteration of gut microbiota by some artificial sweeteners could increase glucose intolerance,¹⁷ but the results remain conflicting.²⁰ Vascular dysfunction, which contributes to CVD onset and development, after the ingestion of artificial sweeteners, has been observed in experimental studies (rodent models)¹⁵ and in vitro (human cellular model),¹⁶ and could also play a part in the risk of CVD. Finally, Basson and colleagues¹⁴ suggest that artificial sweetener consumption might be associated with increased inflammation, a risk factor for CVD.⁹⁶

Policy implications and conclusions

In conclusion, these findings suggest that higher artificial sweetener consumption might be associated with increased risk of CVDs. Further well designed, large scale prospective studies need to confirm these results and experimental studies should be conducted to clarify biological pathways. In the meantime, this study provides key insights into the context of artificial sweetener re-evaluation by the EFSA, WHO, and other health agencies worldwide. Our results indicate that these food additives, consumed daily by millions of people and present in thousands of foods and beverages, should not be considered a healthy and safe alternative to sugar, in line with the current position of several health agencies.^{23,102}

References

- 1 Janzi S, Ramne S, González-Padilla E, Johnson L, Sonestedt E. Associations between added sugar intake and risk of four different cardiovascular diseases in a Swedish population-based prospective cohort study. *Front Nutr* 2020;7:603653. doi:10.3389/fnut.2020.603653
- 2 Khan TA, Tayyiba M, Agarwal A, et al. Relation of total sugars, sucrose, fructose, and added sugars with the risk of cardiovascular disease: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Mayo Clin Proc* 2019;94:2399-414. doi:10.1016/j.mayocp.2019.05.034
- 3 WHO. Guideline: Sugars intake for adult and children. Geneva: World Health Organization; 2015. <http://public.eblib.com/choice/publicfullrecord.aspx?p=2033879>
- 4 Bachmanov AA, Bosak NP, Floriano WB, et al. Genetics of sweet taste preferences. *Flavour Fragr J* 2011;26:286-94. doi:10.1002/ffj.2074
- 5 Market Data Forecast. Global artificial sweetener market by type (aspartame, acesulfame-K, monosodium glutamate, saccharin, and sodium benzoate), by application (bakery items, dairy products, confectionery, beverages, and other), by distribution channel (supermarkets & hypermarkets, departmental stores, convenience stores, and others) and by regional analysis (North America, Europe, Asia Pacific, Latin America, and Middle East & Africa) - global industry analysis, size, share, growth, trends, and forecast (2022-2027). 2022. <https://www.marketdataforecast.com/>
- 6 Open Food Facts 2020. <https://world.openfoodfacts.org/discover> 7 European Food Safety Authority (EFSA). Outcome of the public consultation on a draft protocol for assessing exposure to sweeteners as part of their safety assessment under the food additives re-evaluation programme. EFSA Supporting Publications. 2020;17:1913E.
- 8 Rios-Leyvraz M, Montez J. Health effects of the use of non-sugar sweeteners: a systematic review and meta-analysis. Geneva: World Health Organization; 2022. <https://www.who.int/publications/item/9789240046429>
- 9 Pang MD, Goossens GH, Blaak EE. The impact of artificial sweeteners on body weight control and glucose homeostasis. *Front Nutr* 2021;7:598340. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7817779/>. doi:10.3389/fnut.2020.598340
- 10 Peters JC, Beck J, Cardel M, et al. The effects of water and non-nutritive sweetened beverages on weight loss and weight maintenance: a randomized clinical trial.

- Obesity (Silver Spring) 2016;24:297-304. doi:10.1002/oby.21327
- 11 Davidson TL, Martin AA, Clark K, Swithers SE. Intake of high-intensity sweeteners alters the ability of sweet taste to signal caloric consequences: implications for the learned control of energy and body weight regulation. *Q J Exp Psychol (Hove)* 2011;64:1430-41. doi:10.1080/17470218.2011.552729
 - 12 Feijó FM, Ballard CR, Foletto KC, et al. Saccharin and aspartame, compared with sucrose, induce greater weight gain in adult Wistar rats, at similar total caloric intake levels. *Appetite* 2013;60:203-7. doi:10.1016/j.appet.2012.10.009
 - 13 Kim Y, Je Y. Prospective association of sugar-sweetened and artificially sweetened beverage intake with risk of hypertension. *Arch Cardiovasc Dis* 2016;109:242-53. doi:10.1016/j.acvd.2015.10.005
 - 14 Basson AR, Rodriguez-Palacios A, Cominelli F. Artificial sweeteners: history and new concepts on inflammation. *Front Nutr* 2021;8:746247. doi:10.3389/fnut.2021.746247
 - 15 Risdon S, Meyer G, Marziou A, Riva C, Roustit M, Walther G. Artificial sweeteners impair endothelial vascular reactivity: preliminary results in rodents. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2020;30:843-6. doi:10.1016/j.numecd.2020.01.014
 - 16 Jang W, Jeoung NH, Cho KH. Modified apolipoprotein (apo) A-I by artificial sweetener causes severe premature cellular senescence and atherosclerosis with impairment of functional and structural properties of apoA-I in lipid-free and lipid-bound state. *Mol Cells* 2011;31:461-70. doi:10.1007/s10059-011-1009-3
 - 17 Suez J, Korem T, Zeevi D, et al. Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. *Nature* 2014;514:181-6. doi:10.1038/nature13793
 - 18 Suez J, Korem T, Zilberman-Schapira G, Segal E, Elinav E. Non-caloric artificial sweeteners and the microbiome: findings and challenges. *Gut Microbes* 2015;6:149-55. doi:10.1080/19490976.2015.1017700
 - 19 Ruiz-Ojeda FJ, Plaza-Díaz J, Sáez-Lara MJ, Gil A. Effects of sweeteners on the gut microbiota: a review of experimental studies and clinical trials. *Adv Nutr* 2019;10(suppl_1):S31-48. doi:10.1093/advances/nmy037
 - 20 Plaza-Díaz J, Pastor-Villaescusa B, Rueda-Robles A, Abadia-Molina F, Ruiz-Ojeda FJ. Plausible biological interactions of low- and non- calorie sweeteners with the intestinal microbiota: an update of recent studies. *Nutrients* 2020;12:1153. doi:10.3390/nu12041153
 - 21 Bruyère O, Serge AH, Catherine A, et al. Review of the nutritional benefits and risks related to intense sweeteners. *Arch Public Health* 2015;73:41. doi:10.1186/s13690-015-0092-x
 - 22 Azad MB, Abou-Setta AM, Chauhan BF, et al. Non-nutritive sweeteners and cardiometabolic health: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and prospective cohort studies. *CMAJ* 2017;189:E929-39. doi:10.1503/cmaj.161390
 - 23 Toews I, Lohner S, Küllenberg de Gaudry D, Sommer H, Meerpohl JJ. Association between intake of non-sugar sweeteners and health outcomes: systematic review and meta-analyses of randomised and non-randomised controlled trials and observational studies. *BMJ* 2019;364:k4718. doi:10.1136/bmj.k4718
 - 24 Joseph P, Leong D, McKee M, et al. Reducing the global burden of cardiovascular disease, part 1: the epidemiology and risk factors. *Circ Res* 2017;121:677-94. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.308903
 - 25 Bernstein AM, de Koning L, Flint AJ, Rexrode KM, Willett WC. Soda consumption and the risk of stroke in men and women. *Am J Clin Nutr* 2012;95:1190-9. doi:10.3945/ajcn.111.030205
 - 26 Vyas A, Rubenstein L, Robinson J, et al. Diet drink consumption and the risk of cardiovascular events: a report from the Women's Health Initiative. *J Gen Intern Med* 2015;30:462-8. doi:10.1007/s11606-014-3098-0
 - 27 Gardener H, Rundek T, Markert M, Wright CB, Elkind MSV, Sacco RL. Diet soft drink consumption is associated with an increased risk of vascular events in the Northern Manhattan Study. *J Gen Intern Med* 2012;27:1120-6. doi:10.1007/s11606-011-1968-2
 - 28 Chazelas E, Debras C, Srour B, et al. Sugary drinks, artificially-sweetened beverages, and cardiovascular disease in the NutriNet- Santé Cohort. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:2175-7. doi:10.1016/j.jacc.2020.08.075
 - 29 Mossavar-Rahmani Y, Kamensky V, Manson JE, et al. Artificially sweetened beverages and stroke, coronary heart disease, and all-cause mortality in the Women's Health Initiative. *Stroke* 2019;50:555-62. doi:10.1161/STROKEAHA.118.023100
 - 30 Malik VS, Li Y, Pan A, et al. Long-term consumption of sugar-sweetened and artificially sweetened beverages and risk of mortality in US adults. *Circulation* 2019;139:2113-25. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037401
 - 31 Pase MP, Himali JJ, Beiser AS, et al. Sugar- and artificially sweetened beverages and the risks of incident stroke and dementia: a prospective cohort study. *Stroke* 2017;48:1139-46. doi:10.1161/STROKEA-

- HA.116.016027
- 32 Mullee A, Romaguera D, Pearson-Stuttard J, et al. Association between soft drink consumption and mortality in 10 European countries. *JAMA Intern Med* 2019;179:1479-90. doi:10.1001/jamainternmed.2019.2478
- 33 de Koning L, Malik VS, Kellogg MD, Rimm EB, Willett WC, Hu FB. Sweetened beverage consumption, incident coronary heart disease, and biomarkers of risk in men. *Circulation* 2012;125:1735-41.
- 34 Hinkle SN, Rawal S, Bjerregaard AA, et al. A prospective study of artificially sweetened beverage intake and cardiometabolic health among women at high risk. *Am J Clin Nutr* 2019;110:221-32. doi:10.1093/ajcn/nqz094
- 35 Meng Y, Li S, Khan J, et al. Sugar- and artificially sweetened beverages consumption linked to type 2 diabetes, cardiovascular diseases, and all-cause mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Nutrients* 2021;13:2636. doi:10.3390/nu13082636
- 36 Yin J, Zhu Y, Malik V, et al. Intake of sugar-sweetened and low-calorie sweetened beverages and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis and systematic review. *Adv Nutr* 2021;12:89-101. doi:10.1093/advances/nmaa084
- 37 Hercberg S, Castetbon K, Czernichow S, et al. The NutriNet-Santé Study: a web-based prospective study on the relationship between nutrition and health and determinants of dietary patterns and nutritional status. *BMC Public Health* 2010;10:242. doi:10.1186/1471-2458-10-242
- 38 Lassale C, Peneau S, Touvier M, Julia C, Galan P, Hercberg S, et al. Validity of web-based self-reported weight and height: results of the NutriNet-Santé study. *J Med Internet Res* 2013;15:e152.
- 39 Touvier M, Mejean C, Kesse-Guyot E, Pollet C, Malon A, Castetbon K, et al. Comparison between web-based and paper versions of a self-administered anthropometric questionnaire. *Eur J Epidemiol* 2010;25:287-96.
- 40 Vergnaud AC, Touvier M, Mejean C, Kesse-Guyot E, Pollet C, Malon A, et al. Agreement between web-based and paper versions of a socio-demographic questionnaire in the NutriNet-Santé study. *Int J Public Health* 2011;56:407-17.
- 41 Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc* 2003;35:1381-95. doi:10.1249/01.MSS.0000078924.61453.FB
- 42 Ainsworth BE, Haskell WL, Herrmann SD, et al. 2011 Compendium of physical activities: a second update of codes and MET values. *Med Sci Sports Exerc* 2011;43:1575-81. doi:10.1249/MSS.0b013e31821ece12
- 43 le Moullec N, Deheeger M, Preziosi P, et al. Validation du Manuel-photos utilisé pour l'enquête alimentaire de l'étude SU.VI.MAX. *Cah Nutr Diét* 1996;31:158-64.
- 44 Unité de recherche en épidémiologie nutritionnelle (Bobbigny). Table de composition des aliments, Etude NutriNet-Santé. [Food composition table, NutriNet-Santé study] (in French). Paris: Les éditions INSERM/Economica; 2013.
- 45 Touvier M, Kesse-Guyot E, Mejean C, Pollet C, Malon A, Castetbon K, et al. Comparison between an interactive web-based self-administered 24 h dietary record and an interview by a dietitian for large-scale epidemiological studies. *Br J Nutr* 2011;105:1055-64.
- 46 Lassale C, Castetbon K, Laporte F, Camilleri GM, Deschamps V, Vernay M, et al. Validation of a Web-based, self-administered, non-consecutive-day dietary record tool against urinary biomarkers. *Br J Nutr* 2015;113:953-62.
- 47 Lassale C, Castetbon K, Laporte F, Deschamps V, Vernay M, Camilleri GM, et al. Correlations between fruit, vegetables, fish, vitamins, and fatty acids estimated by web-based nonconsecutive dietary records and respective biomarkers of nutritional status. *J Acad Nutr Diet* 2016;116:427-38.
- 48 Black AE. Critical evaluation of energy intake using the Goldberg cut-off for energy intake: basal metabolic rate. A practical guide to its calculation, use and limitations. *Int J Obes Relat Metab Disord* . 2000;24:1119-30.
- 49 Black AE. The sensitivity and specificity of the Goldberg cut-off for EI:BMR for identifying diet reports of poor validity. *Eur J Clin Nutr* 2000;54:395-404. doi:10.1038/sj.ejcn.1600971
- 50 Goldberg GR, Black AE, Jebb SA, et al. Critical evaluation of energy intake data using fundamental principles of energy physiology: 1. Derivation of cut-off limits to identify under-recording. *Eur J Clin Nutr* 1991;45:569-81.
- 51 Chazelas E, Druetne-Pecollo N, Esseddik Y, et al. Exposure to food additive mixtures in 106,000 French adults from the NutriNet-Santé cohort. *Sci Rep* 2021;11:19680. doi:10.1038/s41598-021-98496-6
- 52 Observatoire de l'alimentation (Oqali). OQALI - Home page. https://www.oqali.fr/oqali_eng/
- 53 Global New Products Database (GNPD). Banque de données mondiale de nouveaux produits, suivi des tendances nouveaux produits et innovations. 2022. <https://>

- www.gnpd.com/sinatra/ anonymous_frontpage/
- 54 Food and Agriculture Organization/World Health Organization (FAO/WHO). Codex General Standard for Food Additives (GSFA, Codex STAN 192-1995). Codex Alimentarius Commission; 2019. https://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/en/?lnk=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252Fstandards%252FCODEX%2BSTAN%2B192-1995%252FCXS_192e.pdf
 - 55 WHO. ICD-10: International statistical classification of diseases and related health problems. World Health Organization, 2011.
 - 56 Desquilbet L, Mariotti F. Dose-response analyses using restricted cubic spline functions in public health research. *Stat Med* 2010;29:1037-57. doi:10.1002/sim.3841
 - 57 Rodgers JLR, Jones J, Bolleddu SI, et al. Cardiovascular risks associated with gender and aging. *Journal of cardiovascular development and disease*. 2019;6:19.
 - 58 World Health Organization. Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020. 2013;55.
 - 59 Kubota Y, Heiss G, MacLehose RF, Roetker NS, Folsom AR. Association of educational attainment with lifetime risk of cardiovascular disease: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *JAMA Intern Med* 2017;177:1165-72. doi:10.1001/jamainternmed.2017.1877
 - 60 Lloyd-Jones DM, Nam BH, D'Agostino RBSr, et al. Parental cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults: a prospective study of parents and offspring. *JAMA* 2004;291:2204-11. doi:10.1001/jama.291.18.2204
 - 61 Willett WC, Howe GR, Kushi LH. Adjustment for total energy intake in epidemiologic studies. *Am J Clin Nutr* 1997;65(Suppl):1220S-8S, discussion 1229S-31S. doi:10.1093/ajcn/65.4.1220S
 - 62 Yang Q, Zhang Z, Gregg EW, Flanders WD, Merritt R, Hu FB. Added sugar intake and cardiovascular diseases mortality among US adults. *JAMA Intern Med* 2014;174:516-24. doi:10.1001/jamainternmed.2013.13563
 - 63 Guasch-Ferré M, Babio N, Martínez-González MA, et al, PREDIMED Study Investigators. Dietary fat intake and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality in a population at high risk of cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2015;102:1563-73. doi:10.3945/ajcn.115.116046
 - 64 Threapleton DE, Greenwood DC, Evans CEL, Cleghorn CL, Nykjaer C, Woodhead C, et al. Dietary fibre intake and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013;347:f6879.
 - 65 Papier K, Knuppel A, Syam N, Jebb SA, Key TJ. Meat consumption and risk of ischemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2021;0:1-12. doi:10.1080/10408398.2021.1949575
 - 66 Sterne JAC, White IR, Carlin JB, et al. Multiple imputation for missing data in epidemiological and clinical research: potential and pitfalls. *BMJ* 2009;338:b2393. doi:10.1136/bmj.b2393
 - 67 Andersen PK, Geskus RB, de Witte T, Putter H. Competing risks in epidemiology: possibilities and pitfalls. *Int J Epidemiol* 2012;41:861-70. doi:10.1093/ije/dyr213
 - 68 Tournois J, Mesnil F, Kop JL. Autoduperie et hétéroduperie: Un instrument de mesure de la désirabilité sociale. [Self-deception and other-deception: a social desirability questionnaire]. *European Review of Applied Psychology / Revue Européenne de Psychologie Appliquée* 2000;50:219-33.
 - 69 Franz M. Amounts of sweeteners in popular diet sodas. *Diabetes Self Management*. 2010. https://static.diabetesselfmanagement.com/pdfs/DSM0310_012.pdf
 - 70 US Food and Drug Administration. Additional information about high-intensity sweeteners permitted for use in food in the United States. 2018. <https://www.fda.gov/food/food-additives-petitions/additional-information-about-high-intensity-sweeteners-permitted-use-food-united-states>
 - 71 Willett WC. *Nutritional Epidemiology*. Vol. 2. Oxford University Press, 1998. doi:10.1093/acprof:oso/9780195122978.001.0001.
 - 72 Srour B, Fezeu LK, Kesse-Guyot E, et al. Ultra-processed food intake and risk of cardiovascular disease: prospective cohort study (NutriNet-Santé). *BMJ* 2019;365:l1451. doi:10.1136/bmj.l1451
 - 73 Zhang YB, Jiang YW, Chen JX, Xia PF, Pan A. Association of consumption of sugar-sweetened beverages or artificially sweetened beverages with mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Adv Nutr*. 2021. [<https://academic.oup.com/advances/advance-article/doi/10.1093/advances/nmaa110/5909627>]
 - 74 Pereira MA. Sugar-sweetened and artificially-sweetened beverages in relation to obesity risk. *Adv Nutr* 2014;5:797-808. doi:10.3945/an.114.007062
 - 75 Andreeva VA, Salanave B, Castetbon K, Deschamps V, Vernay M, Kesse-Guyot E, et al. Comparison of the

- sociodemographic characteristics of the large NutriNet-Sante e-cohort with French Census data: the issue of volunteer bias revisited. *J Epidemiol Community Health* 2015;69:893-8.
- 76 Vin K, Connolly A, McCaffrey T, et al. Estimation of the dietary intake of 13 priority additives in France, Italy, the UK and Ireland as part of the FACET project. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess* 2013;30:2050-80. doi:10.1080/19440049.2013.851417
- 77 Debras C, Chazelas E, Srour B, et al. Artificial sweeteners and cancer risk: results from the NutriNet-Santé population-based cohort study. *PLoS Med* 2022;19:e1003950. doi:10.1371/journal.pmed.1003950
- 78 Ho FK, Gray SR, Welsh P, et al. Associations of fat and carbohydrate intake with cardiovascular disease and mortality: prospective cohort study of UK Biobank participants. *BMJ* 2020;368:m688. doi:10.1136/bmj.m688
- 79 Narain A, Kwok CS, Mamas MA. Soft drinks and sweetened beverages and the risk of cardiovascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract* 2016;70:791-805. doi:10.1111/ijcp.12841
- 80 Fung TT, Malik V, Rexrode KM, Manson JE, Willett WC, Hu FB. Sweetened beverage consumption and risk of coronary heart disease in women. *Am J Clin Nutr* 2009;89:1037-42. doi:10.3945/ajcn.2008.27140
- 81 McGlynn ND, Khan TA, Wang L, et al. Association of low- and no calorie sweetened beverages as a replacement for sugar-sweetened beverages with body weight and cardiometabolic risk: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2022;5:e222092. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.2092
- 82 Wiebe N, Padwal R, Field C, Marks S, Jacobs R, Tonelli M. A systematic review on the effect of sweeteners on glycemic response and clinically relevant outcomes. *BMC Med* 2011;9:123. doi:10.1186/1741-7015-9-123
- 83 Laviada-Molina H, Molina-Segui F, Pérez-Gaxiola G, et al. Effects of nonnutritive sweeteners on body weight and BMI in diverse clinical contexts: systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2020;21:e13020. doi:10.1111/obr.13020
- 84 Mandrioli D, Kearns CE, Bero LA. Relationship between research outcomes and risk of bias, study sponsorship, and author financial conflicts of interest in reviews of the effects of artificially sweetened beverages on weight outcomes: a systematic review of reviews. *PLoS One* 2016;11:e0162198. doi:10.1371/journal.pone.0162198
- 85 Miller PE, Perez V. Low-calorie sweeteners and body weight and composition: a meta-analysis of randomized controlled trials and prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr* 2014;100:765-77. doi:10.3945/ajcn.113.082826
- 86 Qin P, Li Q, Zhao Y, et al. Sugar and artificially sweetened beverages and risk of obesity, type 2 diabetes mellitus, hypertension, and all-cause mortality: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Epidemiol* 2020;35:655-71. doi:10.1007/s10654-020-00655-y
- 87 Drewnowski A, Rehm CD. The use of low-calorie sweeteners is associated with self-reported prior intent to lose weight in a representative sample of US adults. *Nutr Diabetes* 2016;6:e202. doi:10.1038/nutd.2016.9
- 88 Chia CW, Shardell M, Tanaka T, et al. Chronic low-calorie sweetener use and risk of abdominal obesity among older adults: a cohort study. *PLoS One* 2016;11:e0167241. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5120853/>. doi:10.1371/journal.pone.0167241
- 89 Crichton G, Alkerwi A, Elias M. Diet soft drink consumption is associated with the metabolic syndrome: a two sample comparison. *Nutrients* 2015;7:3569-86. doi:10.3390/nu7053569
- 90 Ferreira-Pêgo C, Babio N, Bes-Rastrollo M, et al, PREDIMED Investigators. Frequent consumption of sugar- and artificially sweetened beverages and natural and bottled fruit juices is associated with an increased risk of metabolic syndrome in a Mediterranean population at high cardiovascular disease risk. *J Nutr* 2016;146:1528-36. doi:10.3945/jn.116.230367
- 91 Ebbeling CB, Feldman HA, Steltz SK, Quinn NL, Robinson LM, Ludwig DS. Effects of sugar-sweetened, artificially sweetened, and unsweetened beverages on cardiometabolic risk factors, body composition, and sweet taste preference: a randomized controlled trial. *J Am Heart Assoc* 2020;9:e015668. doi:10.1161/JAHA.119.015668
- 92 Pepino MY. Metabolic effects of non-nutritive sweeteners. *Physiol Behav* 2015;152:450-5.
- 93 Schiano C, Grimaldi V, Scognamiglio M, et al. Soft drinks and sweeteners intake: possible contribution to the development of metabolic syndrome and cardiovascular diseases. Beneficial or detrimental action of alternative sweeteners? *Food Res Int* 2021;142:110220. doi:10.1016/j.foodres.2021.110220
- 94 Narain A, Kwok CS, Mamas MA. Soft drink intake and the risk of metabolic syndrome: a systematic review and

- meta-analysis. *Int J Clin Pract* 2017;71. doi:10.1111/ijcp.12927
- 95 Zhang X, Li X, Liu L, et al. Dose-response association between sugar- and artificially sweetened beverage consumption and the risk of metabolic syndrome: a meta-analysis of population-based epidemiological studies. *Public Health Nutr* 2021;24:3892-904. doi:10.1017/S1368980020003614
- 96 Cannon CP. Cardiovascular disease and modifiable cardiometabolic risk factors. *Clin Cornerstone* 2007;8:11-28. doi:10.1016/S1098-3597(07)80025-1
- 97 Dhingra R, Sullivan L, Jacques PF, et al. Soft drink consumption and risk of developing cardiometabolic risk factors and the metabolic syndrome in middle-aged adults in the community. *Circulation* 2007;116:480-8. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.689935
- 98 Cohen L, Curhan G, Forman J. Association of sweetened beverage intake with incident hypertension. *J Gen Intern Med* 2012;27:1127-34. doi:10.1007/s11606-012-2069-6
- 99 Winkelmayr WC, Stampfer MJ, Willett WC, Curhan GC. Habitual caffeine intake and the risk of hypertension in women. *JAMA* 2005;294:2330-5. doi:10.1001/jama.294.18.2330
- 100 Fagherazzi G, Gusto G, Affret A, et al. Chronic consumption of artificial sweetener in packets or tablets and type 2 diabetes risk: evidence from the E3N-European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Study. *Ann Nutr Metab* 2017;70:51-8. doi:10.1159/000458769
- 101 Swithers SE, Laboy AF, Clark K, Cooper S, Davidson TL. Experience with the high-intensity sweetener saccharin impairs glucose homeostasis and GLP-1 release in rats. *Behav Brain Res* 2012;233:1-14. doi:10.1016/j.bbr.2012.04.024
- 102 Anses. Evaluation des bénéfices et des risques nutritionnels des édulcorants intenses. Maisons-Alfort: Anses; 2015. <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2011sa0161Ra.pdf>

Ανασκόπηση Διεθνούς Ιατρικού Τύπου International Medicine Review



Hellenic Journal of Medicine
2022: 136: 199–201

Επιμέλεια:

Δρ. Γκουγκουρέλας Ιωάννης

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

Burnout in Healthcare Workers: Prevalence, Impact and Preventative Strategies

Βλάχβη Χριστίνα -Γκουγκουρέλας Ιωάννης | Παθολογική κλινική ΓΝΘ Άγιος Δημήτριος
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7604257/pdf/lra-13-171.pdf>

Το burnout είναι ένα σύνδρομο που προκύπτει από χρόνια έκθεση στο εργασιακό στρες. Ο όρος εισήχθη το 1970 από τον ψυχαναλυτή Freudenberg. Οι εργαζόμενοι στον τομέα της υγειονομικής περίθαλψης και ιδιαίτερα οι κλινικοί ιατροί διατρέχουν ιδιαίτερο κίνδυνο. Σε μια μελέτη που συγκρίνει τα περιστατικά burnout στις Η.Π.Α ανάμεσα σε γιατρούς και στον υπόλοιπο πληθυσμό οι Shanafelt et al παρατήρησαν επίπτωση συμπτωμάτων επαγγελματικής εξουθένωσης 37,9% στους γιατρούς έναντι 27,8% στον πληθυσμό ελέγχου ($p < 0,001$). Το 2020 Medscape National Physician Burnout and Suicide Report ανέφερε ποσοστό burnout περίπου 43%, όμοιο με 46% το 2015 και 39,8% το 2013. Ενώ οι περισσότερες μελέτες συμφωνούν στο γεγονός ότι δεν υπάρχει πραγματική επίδραση του φύλου στη συχνότητα εμφάνισης Burnout τα δεδομένα από το Medscape National δείχνουν ότι γυναίκες γιατροί ανέφεραν πιο συχνά συμπτώματα επαγγελματικής εξουθένωσης (το 2015 51% γυναίκες έναντι 43% ανδρών και το 2020 48% γυναίκες έναντι 37% ανδρών). Ανάμεσα σε 29 ειδικότητες υψηλότερα ποσοστά burnout έχουν η ουρολογία(54%), η νευρολογία(50%) και η νεφρολογία (49%) με χαμηλότερα στη γενική χειρουργική (35%), ψυχιατρική(35%) και ορθοπεδική (34%).

Το burnout ορίζεται από 3 διαστάσεις: Εξάντληση, αποπροσωποποίηση και αίσθηση χαμηλού προσωπικού επιτεύγματος που οδηγεί σε μειωμένη επαγγελματική αποτελεσματικότητα. Εμφανίζεται κυρίως σε επαγγέλματα που περιλαμβάνουν αλληλεπίδραση με ανθρώπους.

Οι αιτίες είναι διάφορες όπως αυξημένες απαιτήσεις, προβλήματα συνεργασίας, εχθρικό εργασιακό περιβάλλον, απουσία ελευθερίας για λήψη αποφάσεων, μειωμένη οργάνωση, αυξημένες προσδοκίες, ανάγκη για επιβράβευση, καταπίεση των προσωπικών αναγκών. Έτσι δημιουργήθηκαν κάποια μοντέλα εξήγησης του burnout όπως το The job demand-control mode που εστιάζει στην ισορροπία μεταξύ των απαιτήσεων μιας θέσης εργασίας και του επιπέδου ελέγχου του εργαζομένου.

Το σύνδρομο του burnout περιλαμβάνει 5 στάδια: Ξεκινά με τη φάση του μέλιτος που χαρακτηρίζεται από ενθουσιασμό. Ωστόσο, αναπόφευκτα, μετά από καιρό αυτό συνδέεται με το άγχος της δουλειάς. Ακολουθεί ένα στάδιο στασιμότητας, έναρξης του στρες και αίσθησης ότι κάποιες μέρες είναι πιο δύσκολες από τις άλλες. Έπειτα το άτομο

περιορίζεται στην εργασία, η προσωπική ζωή παραμελείται και εμφανίζονται συμπτώματα άγχους. Στη συνέχεια αναπτύσσεται ένα στάδιο χρόνιου στρες και εκνευρισμού. Τα άτομα έχουν την αίσθηση αποτυχίας και αδυναμίας. Οι προσπάθειες δεν αποδίδουν εμφανώς και το γεγονός ότι ο άνθρωπος δεν λαμβάνει επαρκή αναγνώριση οδηγεί στο να αισθάνεται ανίκανος και ανεπαρκής. Τότε οδηγείται στο στάδιο της απάθειας, όπου εμφανίζεται η απόγνωση και η απογοήτευση. Το τελικό στάδιο είναι της εξουθένωσης. Τα συμπτώματα έχουν χωριστεί σε διαφορετικές ομάδες. Αυτά περιλαμβάνουν προειδοποιητικά συμπτώματα στην πρώιμη φάση (αυξημένη δέσμευση στους στόχους και εξάντληση), ακολουθούμενη από μια φάση απάθειας (προς ασθενείς, προς την εργασία, προς τις αυξημένες απαιτήσεις), αντιδραστικότητα και ενοχοποίηση (κατάθλιψη, επιθετικότητα), που οδηγεί σε μείωση της γνωστικής απόδοσης, των κινήτρων, της κρίσης, ισοπέδωση συναισθημάτων και απελπισία. Μελέτες έδειξαν ότι εμφανίζεται εξάντληση και κόπωση εξίσου και στα δύο φύλα αλλά η αίσθηση ανεπάρκειας φαίνεται πιο συχνή στις γυναίκες. Το burnout στους γιατρούς μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη ποιότητα φροντίδας και ιατρικά λάθη.

Όσον αφορά τη διάγνωση το πιο διαδεδομένο εργαλείο είναι το Maslach Burnout Inventory. Το burnout σχετίζεται με μυοσκελετικές παθήσεις στις γυναίκες και με καρδιαγγειακά νοσήματα στους άνδρες. Άλλες μελέτες δείχνουν ότι η χρόνια εξουθένωση αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση διαβήτη τύπου 2 και υπερλιπιδαιμίας. Αρκετές μελέτες έχουν διερευνήσει τη συσχέτιση μεταξύ εξάντλησης και λειτουργίας του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης επινεφριδίων, αλλά τα αποτελέσματα δεν είναι επαρκή.

Προσεγγίσεις για τη θεραπεία του συνδρόμου πρέπει να καθορίζονται από τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων. Αυτά τα μέτρα επικεντρώνονται σε τρεις σημαντικούς πυλώνες: Ανακούφιση από στρεσογόνους παράγοντες, ανάρρωση μέσω χαλάρωσης και αθλητισμού, και «επιστροφή στην πραγματικότητα».

Καφές, καφεΐνη και υγεία

(ένα review που δημοσιεύτηκε στο **New England Journal of Medicine** το 2020)

Γωνιάδης Αλέξανδρος-Γκουγκουρέλας Ιωάννης | Παθολογική κλινική ΓΝΘ Άγιος Δημήτριος

Η καφεΐνη αποτελεί την πιο ευρέως καταναλωμένη ψυχοτρόπο ουσία παγκοσμίως. Περιέχεται σε σημαντικές ποσότητες στον καφέ, το τσάι και σε αναψυκτικά της αγοράς. Υπολογίζεται ότι το 85% των ενηλίκων καταναλώνουν καφεΐνη ημερησίως, με την μέση ημερήσια πρόσληψη να κυμαίνεται στα 135mg, που αντιστοιχούν σε 1.5 τυπικό φλιτζάνι καφέ. Στο παρελθόν υπήρξαν ανησυχίες πως ο καφές και η καφεΐνη δύναται να αυξάνουν το κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου και καρδιαγγειακών νοσημάτων. Νεότερα δεδομένα δείχνουν ότι ο καφές παρουσιάζει οφέλη στην υγεία, τα οποία οφείλονται στις υπόλοιπες βιολογικά δραστικές ουσίες που περιέχει, όπως οι πολυφαινόλες, το αλκαλοειδές τριγονελλίνη, οι μελανοϊδίνες, το κάλιο, το μαγνήσιο και η βιταμίνη B3.

Από βιοχημικής πλευράς, η καφεΐνη αποτελεί μία μεθυλξανθίνη. Απορροφάται σχεδόν πλήρως περίπου 45 λεπτά μετά την κατανάλωσή της και τα επίπεδά της στο αίμα κορυφώνονται σε 15-120 λεπτά. Η καφεΐνη διέρχεται από τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, ενώ στο ήπαρ μεταβολίζεται από το κυτόχρωμα P-450. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της κυμαίνεται μεταξύ 2.5 και 4.5 ωρών, αλλά διαφέρει σημαντικά από άνθρωπο σε άνθρωπο. Το κάπνισμα ελαττώνει το χρόνο ημίσειας ζωής της καφεΐνης μέχρι και 50%, ενώ τα από του στόματος αντισυλληπτικά, οι κινολόνες, βρογχοδιασταλτικά και αντικαταθλιπτικά φάρμακα μειώνουν την κάθαρσή της και συνεπώς αυξάνουν τον χρόνο ημίσειας ζωής της. Τέλος, κατά την κύηση, ειδικά στο 3ο τρίμηνο, ο χρόνος ημίσειας ζωής της καφεΐνης αυξάνεται μέχρι και τις 15 ώρες.

Η δομή της καφεΐνης είναι παρόμοια με αυτήν της αδενοσίνης, γεγονός που επιτρέπει στα μόριά της να προσδέονται στους υποδοχείς της αδενοσίνης, να δρουν ανταγωνιστικά έναντι αυτής και συνεπώς να παρεμποδίζουν τις δράσεις της. Έτσι, σε δόσεις 40-300mg η καφεΐνη ελαττώνει την υπνηλία, την κόπωση, αυξάνει την εγρήγορση και μειώνει τον χρόνο αντίδρασης. Αυτές οι δράσεις της είναι πιο εμφανείς σε καταστάσεις έλλειψης ύπνου. Επιπρόσθετα, η καφεΐνη εμφανίζει αναλγητική δράση όταν συνδυάζεται με αναλγητικούς παράγοντες, δρώντας συνεργικά και αυξάνοντας το ποσοστό της επιτυχούς ύφεσης του άλγους. Στον αντίποδα, αυξημένη πρόσληψη καφεΐνης (>200

mg ανά περίπτωση ή >400 mg ημερησίως) δύναται να προκαλέσει διαταραχές ύπνου, κρίσεις άγχους και πανικού, δυσφορία, ψυχοκινητικές διαταραχές, διαταραχές του λόγου και της σκέψης ενώ επίσης αυξάνει τη διούρηση, χωρίς να φαίνεται να επηρεάζει αρνητικά την ενυδάτωση. Τοξικές δράσεις εμφανίζονται σε κατανάλωση που υπερβαίνει τα 1.2 gr, ενώ 10-14 gr θεωρείται θανατηφόρος δοσολογία (ποσότητα 75-100 τυπικών φλιτζανιών καφέ, πρακτικά δύναται να ληφθεί με τη λήψη δισκίων). Απότομη διακοπή της πρόσληψης καφέ δύναται να οδηγήσει σε συμπτώματα στέρησης όπως κεφαλαλγία, κόπωση, μειωμένη εγρήγορση, καταθλιπτική διάθεση ή γριπώδη συνδρομή, συμπτώματα που κορυφώνονται 1-2 ημέρες μετά την απότομη διακοπή και διαρκούν 2-9 ημέρες, ενώ μπορούν να μετριαστούν με την πιο σταδιακή διακοπή.

Η κατανάλωση καφεΐνης αυξάνει βραχυπρόθεσμα την αρτηριακή πίεση μέσω της αύξησης των επιπέδων της επινεφρίνης, δράση στην οποία οι άνθρωποι εμφανίζουν ανοχή μετά από κάποιο διάστημα. Παρόλα αυτά η κατανάλωση καφέ δεν φαίνεται να έχει στατιστικά σημαντική επίδραση στην αρτηριακή πίεση, ακόμα και σε άτομα με υπέρταση, λόγω της αντισταθμιστικής δράσης των υπολοίπων συστατικών του καφέ.

Η καφεστόλη συστατικό του καφέ που υπάρχει σε μεγαλύτερες ποσότητες στους αφιλτράριστους καφέδες, φαίνεται να επιφέρει αύξηση των επιπέδων της χοληστερίνης και της LDL στο αίμα.

Δεν έχει τεκμηριωθεί συσχέτιση μεταξύ της λήψης καφεΐνης και της κολπικής μαρμαρυγής. Επιπρόσθετα, φαίνεται ότι η καθημερινή κατανάλωση καφέ όχι μόνο δεν αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων, αλλά αντιθέτως ότι κατανάλωση 3-5 φλιτζανιών ημερησίως φαίνεται να τον μειώνει.

Η καφεΐνη φαίνεται να έχει θετική επίδραση στο θερμοϊδικό ισοζύγιο, μέσω της μείωσης της όρεξης και της διέγερσης του συμπαθητικού συστήματος. Από την άλλη, δεδομένα δείχνουν ότι μειώνει μερικώς την ευαισθησία των ιστών στην ινσουλίνη, δράση που αντισταθμίζεται βέβαια από τα υπόλοιπα συστατικά του καφέ, με αποτέλεσμα συνολικά η κατανάλωση καφέ να μην επηρεάζει την αντίσταση στη γλυκόζη.

Ο καφές φαίνεται να μειώνει ελαφρώς τον κίνδυνο εμφάνισης μελανώματος και άλλων μορφών καρκίνου του δέρματος, του καρκίνου του μαστού και του καρκίνου του προστάτη. Πιο σημαντική επίδραση φαίνεται να έχει στον καρκίνο του ήπατος και του ενδομητρίου. Γενικότερα ο καφές εμφανίζει προστατευτική δράση στο ήπαρ, ελαττώνοντας την εναπόθεση κολλαγόνου, την παραγωγή ινικής και την αναδιαμόρφωση του ηπατικού ιστού, παρέχοντας προστασία έναντι της κίρρωσης και της στεάτωσης. Ελαττώνει επίσης την παραγωγή χολόλιθων μέσω της επαγωγής της έκκρισης χολοκυστοκινίνης και της αναστολής της απορρόφησης των χολικών αλάτων.

Δεδομένα καταδεικνύουν ισχυρή συσχέτιση μεταξύ την κατανάλωσης καφεΐνης και μειωμένου κίνδυνου εμφάνισης νόσου Parkinson, πιθανώς μέσω της ανταγωνιστικής της δράσης έναντι του υποδοχέα A2A της αδενοσίνης.

Συμπερασματικά, όγκος νεότερων δεδομένων τεκμηριώνει ότι όχι μόνο η καθημερινή κατανάλωση καφέ δεν έχει επιβλαβείς συνέπειες, αλλά απεναντίας λήψη 2-5 φλιτζανιών καφέ ημερησίως (έως 400mg) σχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης πολλαπλών χρόνιων νοσημάτων και μειωμένης θνησιμότητας στο γενικό πληθυσμό και συστήνεται στα πλαίσια ενός υγιούς τρόπου διαβίωσης.

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

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



Διημερίδα «Κεφαλαλγίες», 18/02/2023 - 19/02/2023,
Divani Caravel Αθήνα , Ελληνική Νευρολογική Εταιρεία

- **Ημερίδα Ακτινολογικής Εταιρείας Βορείου Ελλάδος: Επίκαιρα Ακτινολογικά Θέματα: Η υπερηχογραφία στη καθημερινότητα του Ακτινολόγου το 2023, 18/02/2023,** ΚΕ.Δ.Ε.Α - Α.Π.Θ. Αμφιθέατρο 2, Θεσσαλονίκη
- **4° Διεθνές Συνέδριο Αθλητικών Επιστημών Διεπιστημονικές Προσεγγίσεις στη Φυσική Αγωγή & στον Αθλητισμό, 02/03/2023 - 04/03/2023,** ΚΕ.Δ.Ε.Α Α.Π.Θ. Θεσσαλονίκη
- **Προβληματισμοί & Διλήμματα που αντιμετωπίζει ο καθημερινά ο Παθολόγος, 04/03/2023,** Ξενοδοχείο Du Lac, Ιωάννινα , Εταιρεία Παθολογίας Βορειοδυτικής Ελλάδος
- **6° Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικού Οργανισμού Εγκεφαλικών, 09/03/2023 - 11/03/2023,** Ξενοδοχείο Divani Caravel Αθήνα Ελληνικός Οργανισμός Εγκεφαλικών
- **Αιχμές στη Παθολογία 12ο Έτος, 17/03/2023 - 18/03/2023,** Ξενοδοχείο Crowne Plaza Αθήνα, Ελληνική Εταιρεία Δεικτών Καρκίνου & Στοχευμένης Θεραπείας, Β' Παθολογική Κλινική και Ομώνυμο Εργαστήριο, Ιατρική Σχολή Ε.Κ.Π.Α. , Γ.Ν.Α. «Ιπποκράτειο»
- **Πανελλήνιο Συνέδριο, Σύγχρονα Θέματα Ογκολογίας, 09/03/2023 - 11/03/2023,** Ξενοδοχείο Makedonia Palace Θεσσαλονίκη, Εταιρεία Ιατροβιολογικής Έρευνας του Καρκίνου, Τμήμα Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας Γ.Ν.Α. «Αλεξάνδρα», Ογκολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. Αλεξανδρούπολης
- **27^η Επιστημονική Εκδήλωση ΕΚΟΝΥ 2023, 17/03/2023,** Grand Hotel Palace Θεσσαλονίκη , Ελληνικό Κολλέγιο Νεφρολογίας και Υπέρτασης
- **Ημέρες Υπέρτασης 15° Εκπαιδευτικό Σεμινάριο, 24/03/2023 - 26/03/2023,** Ιωάννινα , Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης

- **3° Πανελλήνιο Συνέδριο Κολοπρωκτολογίας, 30/03/2023 - 01/04/2023**, Electra Palace, Αθήνα, Ελληνογερμανική Χειρουργική Εταιρεία
- **2° Πανελλήνιο Συνέδριο, Θεραπευτικής του Καρκίνου, 30/03/2023 - 01/04/2023**, Ξενοδοχείο Macedonia Palace Θεσσαλονίκη, ΑΚΟΣ Θεραπεία Σώματος και Ψυχής Εταιρεία Μελέτης της Θεραπευτικής του Καρκίνου, Κλινική Παθολογικής Ογκολογίας Α.Π.Θ. Γ.Ν.Θ. «Παπαγεωργίου»
- **7° Συνέδριο Εκπαίδευσης & Έρευνας, 31/03/2023 - 02/04/2023**, Ξενοδοχείο Astir Egnatia Αλεξανδρούπολη, Δημοκρίτειος Ιατρική Εταιρεία
- **Ημερίδα «Γνωστική Έκπτωση και Επιληψία», 08/04/2023**, Golden Age Hotel Αθήνα, Πανελλήνιος Επιστημονικός Σύλλογος κατά της Επιληψίας Π.Ε.Σ.Ε.
- **50° Πανελλήνιο Συνέδριο Ενδοκρινολογίας, Μεταβολισμού & Σακχαρώδη Διαβήτη 04/05/2023 - 06/05/2023**, Ξενοδοχείο Macedonia Palace , Θεσσαλονίκη
- **29° ΕΣΦΙΕ Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδος, 05/05/2023 - 07/05/2023**, Ξενοδοχείο Astir Egnatia, Αλεξανδρούπολη
- **31° Πανελλήνιο Συνέδριο Ψυχιατρικής, 25/05/2023 - 28/05/2022**, Ξενοδοχείο Rodos Palace Ρόδος

HJM Οδηγίες προς Συγγραφείς



Πεδίο εφαρμογής και κάλυψης του περιοδικού ΗJM

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

Διαδικασία αξιολόγησης άρθρων

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

Γλώσσες

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

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

Οδηγίες συγγραφής

Τύποι άρθρων

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

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

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

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

Επιστολές προς τη Σύναξη.

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

Προετοιμασία άρθρων

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

Μορφοποίηση άρθρων

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

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

Κείμενο

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

Ενδιαφέρουσες Περιπτώσεις

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

Ευχαριστίες

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

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

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

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

HJM Instructions for authors



Scope and Coverage of the Journal: The “Hellenic Journal of Medicine - HJM” is the official journal of the Greece Hellenic Society of Internal Medicine and aims to publish high-quality articles on all aspects of internal medicine. A primary goal is to publish in each issue a number of original articles related to clinical and basic research or case reports. Many of these will be accompanied by invited editorial comments. Hot topics will be invited frequently in the journal as invited expert articles. The Editorial Committee also attaches great importance to subjects related to continuing medical education, the implementation of guidelines and cost effectiveness in internal medicine.

Peer review process:

All articles submitted to the Journal will undergo a peer review process involving two or more reviewers, before a final decision is taken by the Editorial Committee.

Languages

The official language of the journal is Greek or English. The Editorial Committee retains the right to make necessary grammatical and syntactical changes.

Ethics

In manuscripts describing human research the authors must indicate clearly that all experimental procedures were carried out in accordance with the ethical standards of the responsible institutional committee for human experimentation and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2000. When reporting on animal research, the authors should also indicate that procedures followed the institutional and national guides for the care and use of laboratory animals. Manuscripts containing original material are accepted for consideration for publication with the understanding that neither the article nor part of the article has been or will be published elsewhere before appearing in the journal. (This restriction does not apply to abstracts) If any of the manuscript's figures or tables have previously been published elsewhere, permission for their use must be obtained from the copyright holder. Accepted papers become the permanent property of “HJM - HELLENIC JOURNAL OF MEDICINE” and may not be reproduced in whole or in part without the written consent of the Publisher.

Manuscript Guidelines

Types of article

Editorials (limited to 2000 words). The opinions of recognised leaders in internal medicine are invited as

editorials on a regular basis. Editorial comments on specific articles may also be sought from experts in the relevant field. Review articles (limited to 2000 words). Review articles include comprehensive contemporary articles, updated information, or articles in new areas of research important and interesting to the medical community. Original Research articles (limited to 2000 words). Descriptions of specific clinical and basic research studies in all sub-fields of internal medicine are welcomed by the Journal. Case Reports (limited to 500 words). Presentations and discussion of interesting clinical cases may be submitted as brief reports. Letters to the Editor. Letters to the Editor should be limited to 500 words. They may include brief scientific reports or responses to articles published in previous issues of the Journal.

Preparation of manuscripts

“HJM - HELLENIC JOURNAL OF MEDICINE” accepts manuscripts prepared in accordance with the requirements of the International Committee of Medical Journal Editors, as updated in November 2003. The manuscript should be double-spaced throughout with wide margins all around. Electronic manuscript formats should be in Microsoft Word format. Pages should be numbered consecutively, beginning with the title page. Abbreviations must be used consistently throughout the manuscript after they are initially defined only in the main text. All manuscripts submitted should be accompanied by the authors’ disclosure of any financial or personal relationship or other conflict of interest that might influence their participation in the work described. Units of measurement: All measurements must be expressed in international units (SI).

Formatting of submissions

Title page (both in Greek and English). The title page should include the following information: the type of submission; the title of the manuscript; the names of the authors (first name and family name, authors’ affiliations; a list of up to five key words, to be used for indexing purposes (MeSH terms should be preferred, as they will facilitate indexing in PubMed/Medline); author responsible for correspondence.

Abstract (both in Greek and English). For Original Research articles an abstract no more than 250 words in length must be included as the second page of the manuscript including introduction, methods, results and conclusions. For Case Reports the abstract should be a single paragraph (100 words) summarising the main points of interest of the case presented.

Text Original Research articles should organise the text into the following main sections: Introduction, Methods, Results and Discussion.

Case reports should include a brief introduction, followed by Case presentation and Discussion. Reviews, Editorials, and other types of article should be divided into sections according to their subject matter.

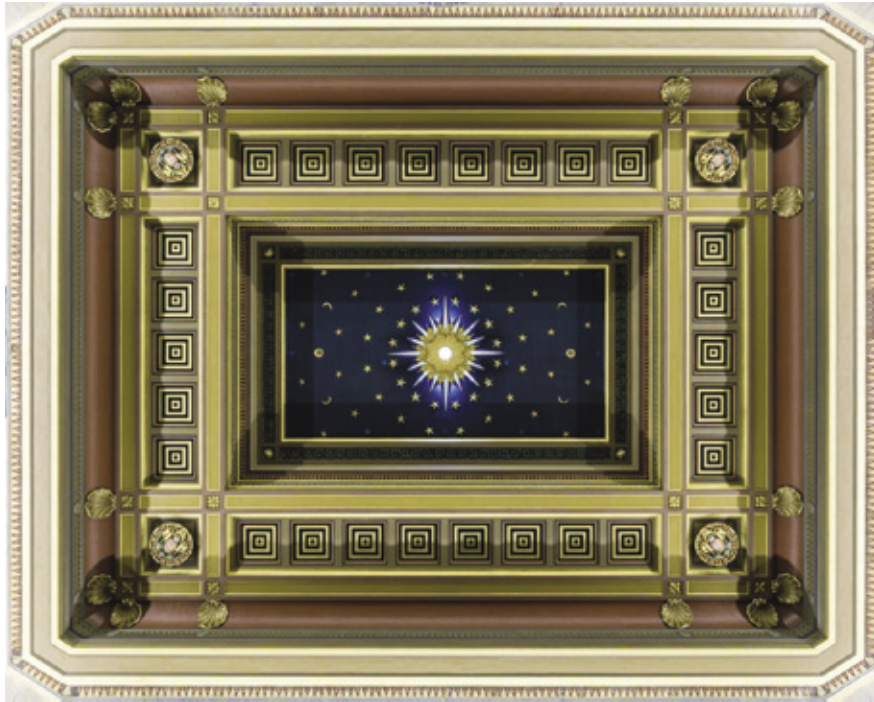
Acknowledgements. Persons who have contributed to the article may be acknowledged at the end of the Text section.

Reference citations in the text should be formatted numerical when first appeared in the text for example 1

References (not exceed 30 per original paper, review, not exceed 10 for case reports, letters)References should be typed double-spaced in numerical sequence, starting on a new page after the end of the text. The numbering of references should reflect the order in which they are cited in the text. All authors should appear in the references.

TablesTables should be arranged one per page and numbered. Figure Legends. Figures should be numbered. Legends should be concise, but should be sufficient to enable the reader’s comprehension of a figure without reference to the main text. Explanations of any annotations on a figure should be appended to the respective legend.

“HJM - HELLENIC JOURNAL OF MEDICINE” will accept only electronic manuscript submissions. Articles to be submitted, are sent as an attached file to the e-mail address of the Secretariat of the “HJM”: hjm@vegacom.gr or medicine@vegacom.gr. “Manuscript submission” and the title of the manuscript should be written in the subject section of the e-mail. The corresponding author will receive a letter from the Editorial Board of the “HJM” upon receipt of the article, as well as upon possible acceptance or rejection.



Ανακοίνωση

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

e-mail υποβολής: medicine@vegacom.gr

Τηλέφωνα επικοινωνίας: 210 8980461 - 697 2090020