

ISSN : 2241 - 7109

thehjm

Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση Hellenic Journal of Medicine

Τριμηνιαίο Ιατρικό Περιοδικό

Αναγνωρισμένο από το Υπουργείο Υγείας και το ΚΕ.Σ.Υ.
Αριθ.Πρωτ.ΔΥ2α/Γ.Π.3654,Β' (Φ.Ε.Κ.546:07-05-2003)
Τροποποίηση της Α3α / 10651 / 05-11-1991

Ιανουάριος – Μάρτιος 2024 • Τεύχος 141 • Έτος 37ο • Περίοδος Γ'
Officially Certified As A Leading Panhellenic Medical Journal
January – March 2024 • Number 141 • 37th Year • Period C



Γραπτό Συμπόσιο Ηπατολογίας Μέρος Α'
Σύγχρονη κλινική διάσταση της
μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του Ηπατος
Assessment and Management of Patients with Obesity
and Hypertension in European Society of Hypertension
Excellence Centres. A survey from the ESH Working
Group on Diabetes and Metabolic Risk Factors.
Diet & Nutrition: Healthy food choices are happy
food choices: Evidence from a real life sample using
smartphone based assessment
Ανεπιθύμητες Ενέργειες Φαρμακευτικών Σκευασμάτων &
Εμβολίων - Κίτρινη Κάρτα Ε.Ο.Φ. - Φαρμακοεπαγρύπνηση
Νεκρολογία: Καθηγητής Μουσής Ελισάφ,
Καθηγητής Θεόδωρος Μαραζιώτης

Εκδοτική • Διαφημιστική • Συνεδριακή Εταιρεία
Ιουστινιανού 45-47, Γλυφάδα, Αιξωνή, 166 74
45-47, Ioustinianou Str. 166 74, Glyfada - Aixoni
www.vegacom.gr, email:info@vegacom.gr, Τηλ.: 210 8980461



ESTABLISHED IN 1996

RELVAR ELLIPTA

fluticasone furoate/vilanterol



Τα προϊόντα δεν απεικονίζονται σε πραγματικό μέγεθος.



Τοπικός Αντιπρόσωπος
Menarini Hellas A.E.
Πλάτμου 16-18, 151 23 Μαρούσι
T: 210 8316111, F.: 210 8317343
www.menarini.gr



Τα εμπορικά σήματα ανήκουν ή
έχουν παραχωρηθεί στον Όμιλο
Εταιρειών GSK.
© 2024 Όμιλος εταιρειών GSK ή
δικαιοπάροχος του Ομίλου GSK.

Λ.Τ: RELVAR Ellipta INH.PD.DOS (92+22)mcg/DOSE BTx1 36,11 €
Λ.Τ: RELVAR Ellipta INH.PD.DOS (184+22)mcg/DOSE BTx1 39,15 €
Το προϊόν χορηγείται με ιατρική συνταγή.
% επιχορήγησης από τους οργανισμούς κοινωνικών ασφαλίσεων: 75%.
Τα ανωτέρω ισχύουν κατά την ημερομηνία σύνταξης του υλικού.

Για πλήρεις συνταγογραφικές πληροφορίες και
πληροφορίες σχετικά με την ασφάλεια και την
ανεκτικότητα, συμβουλευτείτε την Περίληψη
Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, κατόπιν
αιτήματος από την εταιρεία ή σκανάρετε στο
QR code.



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

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



**ΟΙ ΕΤΗΣΙΕΣ ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ ΤΟΥ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟΥ "HJM -
ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ - HELLENIC JOURNAL
OF MEDICINE" ΓΙΑ 4 ΤΕΥΧΗ ΤΟ ΕΤΟΣ, ΕΙΝΑΙ ΓΙΑ ΙΑΤΡΟΥΣ
40 ΕΥΡΩ ΚΑΙ ΓΙΑ ΙΔΡΥΜΑΤΑ - ΕΤΑΙΡΙΕΣ 150 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



BILAZ[®]

bilastine



Κάθε δισκίο Bilaz[®] 20mg περιέχει 20 mg bilastine.¹
Κάθε διασπειρόμενο στο στόμα δισκίο Bilaz[®] 10mg περιέχει 10 mg bilastine.²
Κάθε 4ml πόσιμο διάλυμα Bilaz[®] περιέχουν 10mg bilastine.³

Πριν τη συνταγογράφηση απευθυνθείτε στις Περιλήψεις Χαρακτηριστικών των Προϊόντων σκανάροντας το κάτω QR code ή κατόπιν αιτήματος στον κάτοχο άδειας κυκλοφορίας.

Βιβλιογραφία: 1. SmPC Bilaz 20 mg δισκία, 2. SmPC Bilaz 10 mg δισκία διασπειρόμενα στο στόμα, 3. SmPC Bilaz 2,5 mg/ml πόσιμο διάλυμα

- Bilaz 20 mg δισκία: Λ.Τ.: 6,42€
- Bilaz 10 mg δισκία διασπειρόμενα στο στόμα:
Λ.Τ. (BTx10 tabs): 3,57€, Λ.Τ. (BTx20 tabs): 6,11€
- Bilaz 2,5 mg/ml πόσιμο διάλυμα: Λ.Τ.: 7,71€

Το Bilaz[®] 20 mg καλύπτεται από τα ασφαλιστικά ταμεία. Χορηγείται με ιατρική συνταγή. Τα ανωτέρω ισχύουν κατά την ημερομηνία σύνταξης του υλικού.



Menarini Hellas

Menarini Hellas A.E. - Πάτμου 16-18, 151 23 Μαρούσι, Τ.:210 8316111-13, Φ.:210 8317343, info@menarini.gr

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

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ EDITORIAL BOARD

Αλφαβητικώς / Alphabetically



Αλεξανδρίδης Θεόδωρος

Καθηγητής Παθολογίας - Ενδοκρινολογίας Ιατρικής Σχολής
Πανεπιστημίου Πατρών, Πάτρα

Γαρυφαλλος 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

Ζεμπεκάκης Παντελής

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Αριστοτελείου Πανεπιστημίου
Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

Ηλιοδρομίτης Ευστάθιος

Καθηγητής Παθολογίας Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου
Αθηνών, Αθήνα

Kantartzis Konstantinos

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

Κολιάκος Γεώργιος

Καθηγητής Βιοχημείας Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης,
Θεσσαλονίκη

Μαλτέζος Ευστράτιος

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Δημοκρετίου Πανεπιστημίου
Θράκης, Αλεξανδρούπολη

Mantzoros Christos

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

Μηλιώνης Χαράλαμπος

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων,
Ιωάννινα

Bakris George

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

Μπούμπας Δημήτριος

Καθηγητής Παθολογίας, Ρευματολογίας, Ανοσολογίας Ιατρικής Σχολής
Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Πρόεδρος
ΚΕ.Σ.Υ. Κεντρικού Συμβουλίου Υγείας, Αθήνα .

Μπούρα Παναγιώτα

Καθηγήτρια Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Αριστοτελείου
Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

Ντουράκης Π. Σπυρίδων

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού
Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα

Παπάζογλου Δημήτριος

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Δημοκρετίου Πανεπιστημίου
Θράκης, Αλεξανδρούπολη

Παπάνας Νικόλαος

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Δημοκρετίου Πανεπιστημίου
Θράκης, Αλεξανδρούπολη

Παπανδρέου Χρήστος

Καθηγητής Παθολογίας - Ογκολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας, Λάρισα

Spyridopoulos Ioakim

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

Συρίγος Ν. Κωνσταντίνος

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

Tsakiris A. Dimitrios

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

Τσάπας Απόστολος

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Αριστοτελείου Πανεπιστημίου
Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

Χατζητόλιος Απόστολος

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Αριστοτελείου Πανεπιστημίου
Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

thehjm

HELLENIC JOURNAL
OF MEDICINE

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ
ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ

πέρα από το χαρτί

- Έγκυρη ενημέρωση και διαδικτυακά

- Νέες κυκλοφορίες φαρμακευτικών σκευασμάτων

- Ανακοινώσεις - Επικαιρότητα από το χώρο του φαρμάκου

- Γράψτε μας στα email :
medicine@vegacom.gr, hjm@vegacom.gr
Ανεπιθύμητες Ενέργειες
Φαρμακευτικών Σκευασμάτων

- Έγκυρη ενημέρωση για τον χώρο της Υγείας και του Φαρμάκου

Γράψτε μας τη γνώμη σας



**Hellenic Journal
of Medicine**

**Ελληνική Ιατρική
Επιθεώρηση**

Τριμηνιαίο Ιατρικό Περιοδικό

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 - Διευθυντής: Δημήτριος Ι. Γκριλλας

Τηλ.: 210 8980461, 697 2090020

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

Διεύθυνση Συντάξεως Ύλης :

Συντακτική Επιτροπή Πανεπιστημιακών Καθηγητών Ιατρικών Σχολών.

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

Founder - Owner - Publisher - Director: Dimitrios I. Gkrillas

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

Editorial Directors : Editorial Board of University Medical Schools Professors .

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

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

Tel.: + 30 210 8980461, 697 2090020

ΣΥΝΤΑΞΗ ΥΛΗΣ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟΥ THE HJM

Υπεύθυνη Επικοινωνίας Περιοδικού

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

Εκτύπωση-Βιβλιοδεσία Pressious Αρβανιτίδης ΑΒΕΕ

Τιμή Τεύχους 1 λεπτό € - 1Eurocent **ΕΤΗΣΙΕΣ ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ: Ιατροί 40€, Φοιτητές Ιατρικής 30€,**

Ιδρύματα - Εταιρείες 150€, Συνδρομές εξωτερικού 150€

Παλαιότερα τεύχη τού περιοδικού "H J M" καθώς και δημοσιευμένα Γραπτά Συμπόσια Ιατρικής μπορείτε να δείτε στην ιστοσελίδα της εταιρίας "VEGA E.C.M. Ε.Π.Ε.": www.vegacom.gr στην Ενότητα: Εκδόσεις - Συνέδρια.

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

©2024 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.

**Εκδοτική - Διαφημιστική Εταιρία
Χορηγίες - Ανεύρεση Χορηγών
Getting Sponsors and Sponsorship
Sponsorship Research
1 Resource in Finding a Sponsor**

**FOR
30 YEARS HE
IS ALWAYS
THE LEADER**

**Δημήτριος Ι. Γκρίλλας Mr Dimitrios I. Gkrillas
Ιδρυτής - Πρόεδρος Δ.Σ. Founder - Chairman**

 **VEGA**

Γλυφάδα - Χαλάνδρι. Τηλ.: 210 8980461
Έδρα Εταιρίας: Ιουστινιανού 45 - 47, Γλυφάδα, Αιξωνή, 166 74
www.vegacom.gr, email: info@vegacom.gr

Follow Us In Social Networks     

τ.141
ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ-ΜΑΡΤΙΟΣ
2024

| | |
|---------|---|
| 9 – 10 | Γραπτό Συμπόσιο Ηπατολογίας - Παθήσεις του Ήπατος Μέρος Α΄ Σπ. Ντουράκης |
| 10 – 20 | Σύγχρονη κλινική διάσταση της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του Ηπατος, Σπ. Ντουράκης |
| 21 – 28 | Assessment and Management of Patients with Obesity and Hypertension in European Society of Hypertension Excellence Centres. A survey from the ESH Working Group on Diabetes and Metabolic Risk Factors. Christina Antza |
| 29 – 37 | Diet & Nutrition: Healthy food choices are happy food choices: Evidence from a real life sample using smartphone based assessments |
| 38 – 42 | Ανεπιθύμητες Ενέργειες Φαρμακευτικών Σκευασμάτων & Εμβολίων - Κίτρινη Κάρτα Ε.Ο.Φ. - Φαρμακοεπαγρύπνηση |
| 43 – 44 | Νεκρολογία: Καθηγητής Μωυσής Ελισάφ, Καθηγητής Θεόδωρος Μαραζιώτης |
| 45 – 46 | Ανασκόπηση Διεθνούς Ιατρικού Τύπου |
| 47 | Προσεχή Συνέδρια |

ν.141
JANUARY-MARCH
2024

| | |
|---------|---|
| 9 – 10 | Written Hepatology Symposium : Diseases of Liver, Part 1, Prologue Sp. Ntourakis |
| 10 – 20 | Current clinical aspects of non-alcoholic fatty liver diases. Sp. Ntourakis |
| 21 – 28 | Assessment and Management of Patients with Obesity and Hypertension in European Society of Hypertension Excellence Centres. A survey from the ESH Working Group on Diabetes and Metabolic Risk Factors. Christina Antza |
| 29 – 37 | Diet & Nutrition: Healthy food choices are happy food choices: Evidence from a real life sample using smartphone based assessments |
| 38 – 42 | Adverse Reactions To Drugs And Vaccines Pharmacovigilance - Drug Safety |
| 43 – 44 | Obituaries: Professor Moses Elisaf, Professor Theodoros Maraziotis |
| 45 – 46 | International Medicine Review |
| 47 | Upcoming Conferences |

CONTENTS

Γραπτό Συμπόσιο Ηπατολογίας Παθήσεις του Ήπατος Μέρος Α'



Σπ. Ντουράκης

Συντονιστής: Καθηγητής Σπύρος Π. Ντουράκης

Β' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, Ιατρικού
Τμήματος, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών,
Ιπποκράτειο Γ.Ν. Αθηνών

Αγαπητές και αγαπητοί Συνάδελφοι,

Η χρήση της αιθυλικής αλκοόλης είναι συχνή στο σύγχρονο ενήλικο πληθυσμό (77% στην ηλικία 26-34 έτη), όπως και στην αρχαιότητα, ως χαλαρωτικό ('οίνος ευφραίνει καρδίαν ανθρώπου') και κοινωνικό μέσο. Επιπλέον, η περιορισμένη χρήση αιθυλικής αλκοόλης έχει ευεργετικές συνέπειες στο καρδιαγγειακό σύστημα, αφού προκαλεί αύξηση της HDL χοληστερίνης, λόγω δράσεως στο ήπαρ και μειωμένη πηκτικότητα του αίματος. Όμως, όταν η χρήση γίνεται κατάχρηση, τότε το αλκοόλ χάνει τις ευεργετικές του ιδιότητες και καταντά ασθένεια. Συνήθως απαιτείται χρόνια και υπερβολική λήψη αιθυλικής αλκοόλης, ενώ οι περισσότεροι ασθενείς δεν είναι σωματικά εξαρτημένοι («αλκοολικοί»), αλλά κάνουν αυξημένη χρήση συχνά στα πλαίσια της καθημερινής κοινωνικής ζωής. Το αλκοόλ συσχετίζεται με προβλήματα σε όλα τα λειτουργικά συστήματα του ανθρώπου.

Η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος (ΜΑΛΝΗ) περιλαμβάνει το φάσμα της μεταβολικής νόσου του ήπατος που εκτείνεται από την απλή λίπωση και την στεατοπατίτιδα (βλάβη του ηπατιοκυττάρου, φλεγμονή, περικοιταρική ίνωση- μη αλκοολική στεατοπατίτιδα-ΜΑΣΗ) μέχρι την κρυψιγενή κίρρωση και τον ηπατοκυτταρικό καρκίνο, σε άτομα που δεν κάνουν κατάχρηση αιθυλικής αλκοόλης. Η ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ προσβάλλει μεγάλο μέρος (20-40%) του πληθυσμού της γης. Η παθογένεια της νόσου συσχετίζεται με την αντίσταση στην ινσουλίνη και το οξειδωτικό στρες. Η ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ θεωρείται ως η ηπατική εκδήλωση του μεταβολικού συνδρόμου σε > 90% των περιπτώσεων.

Η δημοσίευση του Γραπτού Συμποσίου Ηπατολογίας - Παθήσεις του Ήπατος, στο περιοδικό «Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση thehjm», σε δυο μέρη, Α' & Β', περιέχει ανασκοπήσεις για την κλινική σημασία της μη-αλκοολικής στεατώσεως / στεατοπατίτιδας, οι οποίες ελπίζουμε να φανούν χρήσιμες στους αναγνώστες, στη καθημερινή κλινική άσκηση της Ιατρικής φροντίδας.

Σ.Π.Ντουράκης
Καθηγητής Παθολογίας
Β' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική
Ιπποκράτειο Γ.Ν. Αθηνών

Σύγχρονη κλινική διάσταση της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του Ηπατος



Σπ. Ντουράκης

Συντονιστής: Καθηγητής Σπύρος Π. Ντουράκης

Β' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, Ιατρικού Τμήματος, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, Ιπποκράτειο Γ.Ν. Αθηνών

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η μη-αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος (ΜΑΛΝΗ) αποτελεί φάσμα της μεταβολικής ηπατοπάθειας που περιλαμβάνει την απλή λίπωση, τη μη-αλκοολική στεατοηπατίτιδα (ΜΑΣΣΗ) με συνοδό φλεγμονή και περικοκταρική ίνωση, την κίρρωση (που παλαιότερα αναφερόταν ως κρυψιγενής) και τον ηπατοκυτταρικό καρκίνο (ΗΚΚ). Η ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ προσβάλλει μεγάλο μέρος του παγκόσμιου γενικού πληθυσμού (~25%). Η αντίσταση στην ινσουλίνη και το οξειδωτικό στρές αποτελούν τους βασικούς παθογενετικούς μηχανισμούς της νόσου. Πρόκειται για την ηπατική εκδήλωση του μεταβολικού συνδρόμου.

Η ιστολογική εξέταση της βιοψίας του ήπατος αποτελεί την πλέον ευαίσθητη και ειδική μέθοδο διάγνωσης της νόσου και εκτίμησης της πρόγνωσης. Η απλή λίπωση έχει πολύ καλή πρόγνωση ενώ η ΜΑΣΗ παρουσιάζει δυνατότητα εξέλιξης σε ίνωση, κίρρωση και ΗΚΚ. Η λογική πρόληψη και θεραπεία της ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ είναι η διόρθωση της αντίστασης στην ινσουλίνη, αντιμετώπιση της παχυσαρκίας (κυρίως της κεντρικής/σπλαγγχνικής) του σακχαρώδη διαβήτη και των υπερλιπιδαιμιών που συχνά συνυπάρχουν, με την απώλεια βάρους και την άσκηση. Τα τελευταία χρόνια η ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ έχει εξελιχθεί ως η συχνότερη ηπατική νόσος στον αναπτυγμένο κόσμο. Σε αυτό έχει βοηθήσει η αύξηση της παχυσαρκίας και η έλλειψη άσκησης. Στο 30% των περιπτώσεων ΜΑΛΝΗ δημιουργείται φλεγμονή στο ηπατικό παρέγχυμα που μπορεί να εξελιχθεί σε ίνωση/κίρρωση και ηπατοκυτταρικό καρκίνο.

Η διάγνωση βασίζεται στην απεικόνιση και επιβεβαιώνεται με την ιστολογική εικόνα. Θεραπευτικώς συνιστώνται δίαιτα απισχνάνσεως και άσκηση. Συμπληρωματικώς μπορεί να επιληρηθεί θεραπεία με βιταμίνη Ε ή πιογλυταζόνη. Οι κυριότερες φαρμακευτικές θεραπευτικές επιλογές της νόσου αποτελούν η πιογλυταζόνη και η βιταμίνη Ε.

Λέξεις κλειδιά: μη αλκοολική λιπώδης νόσος ήπατος, μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα.

Current clinical aspects of non-alcoholic fatty liver diases

S.P.Dourakis

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

ABSTRACT

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a spectrum of metabolic liver disease that extends from bland steatosis, through steatohepatitis (liver cell injury, inflammation, pericellular fibrosis – non-alcoholic steatohepatitis-NASH), to some cases of “cryptogenic cirrhosis” and hepatocellular carcinoma. NAFLD/NASH affects a large proportion ($\approx 15\%$) of the world’s population. Insulin resistance and oxidative stress have critical roles in the pathogenesis of NAFLD/NASH which can be regarded as the hepatic manifestation of the metabolic syndrome in $> 85\%$ cases. Liver biopsy remains the most sensitive and specific means of prognosis. Simple steatosis has an excellent prognosis but steatohepatitis has the potential to progress to fibrosis and cirrhosis. The logical approach to prevent or reverse NAFLD/NASH is to correct insulin resistance, obesity (especially central obesity), diabetes and lipid disorders by lifestyle modification (increased physical activity, dietary correction). Among proposed drug treatments of NASH, agents that improve insulin sensitivity, (pioglitazone) and Antioxidants (vitamin E). In the recent years, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) has emerged as the commonest cause of chronic liver disease in the developed world. The global epidemic of obesity secondary to physical inactivity and adverse food habits accounts for the alarming rise in NAFLD. Metabolic syndrome plays a major role in the pathogenesis of both NAFLD and type 2 diabetes mellitus (T2DM). Whilst most cases of NAFLD remain asymptomatic with only hepatic steatosis, about 30 % progress to non-alcoholic steatohepatitis with chronic liver inflammation that can lead on to fibrosis, cirrhosis, liver failure, and hepatocellular carcinoma. Because of the similar pathogenesis shared between T2DM and NAFLD, T2DM occurs as an important complication in many cases of NAFLD, and many cases of T2DM are further complicated by NAFLD. Rapid progression and increased complications of the individual diseases is the end result of this dual coexistence. Diagnosis of NAFLD relies upon hepatic imaging, serum biochemical markers, and liver biopsy. As in T2DM, the most important management option for patients with NAFLD is lifestyle changes targeted at weight reduction. The main treatment options include pioglitazone and vitamin E.

Key words: Non-alcoholic fatty liver disease, Non-alcoholic steatohepatitis

1. Ορισμός

Η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος (ΜΑΛΝΗΝon alcoholic fatty liver disease-NAFLD) και η μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (ΜΑ-ΣΗ-Non alcoholic steatohepatitis-NASH) αναγνωρίζονται, με αυξανόμενη συχνότητα, ως σημαντική αιτία ηπατοπάθειας η οποία μπορεί να εξελιχθεί σε κίρρωση του ήπατος και ηπατοκυτταρικό καρκίνο (ΗΚΚ)^{1,2}. Πρόκειται για νόσο παρόμοια με την αλκοολική στεάτωση/στεατοηπατίτιδα σε άτομα που απέχουν από τη χρήση αιθυλικής αλκοόλης. Συνεπώς, είναι πολύ σημαντικός ο αποκλεισμός της κατάχρησης αιθυλικής αλκοόλης (λιγότερο από 20γρ την ημέρα στον άνδρα και 10 στη γυναίκα). Αποδίδεται σε συσσώρευση λίπους (τριγλυκερίδια, λιπαρά οξέα, φωσφολιπίδια, χοληστερόλη, εστέρες χοληστερόλης) στο ήπαρ σε ποσοστό μεγαλύτερο από 5%. Η λίπωση του ήπατος είναι κλινικοπαθολογοανατομική οντότητα που διαπιστώνεται στα πλαίσια διαφόρων νόσων και λήψεως φαρμάκων^{3,4,5,6} (Πίνακας 1).

| |
|--|
| 1. Κατάχρηση αιθυλικής αλκοόλης |
| 2. Μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος |
| 3. Ιογενείς λοιμώξεις (HCV, HIV) |
| 4. Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου |
| 5. Χειρουργική παράκαμψη του ειλεού |
| 6. Ολική παρεντερική διατροφή |
| 7. Γλυκογονιάσεις |
| 8. Τυροσαιμία |
| 9. Διαταραχές του μεταβολισμού των λιπιδίων |
| 1. Αβηταλιποπρωτεϊναιμία |
| 2. Υποβηταλιποπρωτεϊναιμία |
| 3. Νόσος Andersen |
| 4. Σύνδρομο Weber-Christian |
| 10. Λιποδυστροφίες |
| 11. Μεγάλη απώλεια βάρους, καχεξία |
| 12. Σύνδρομο επανασίτισης |
| 13. Λήψη φαρμάκων (κορτικοειδή, αμιωδαρώνη, ταμοξιφαίνη κλπ) |
| 14. Τοξική έκθεση |

Πίνακας 1. Αίτια λίπωσης του ήπατος. Πρωτοπαθής (=μεταβολικό σύνδρομο) και Δευτεροπαθής

2. Επιδημιολογία

Είναι η συχνότερη ηπατοπάθεια και η συχνότερη αιτία αύξησης των αμινοτρανσφερασών σε αιμοδοτές. Πρόκειται για νόσο που ενώ είναι πολύ διαδεδομένη, περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Ludwig το 1980. Ο ακριβής επιπολασμός της ΜΑΛΝΗ στο γενικό πληθυσμό των Δυτικών χωρών δεν είναι γνωστός, αλλά υπολογίζεται με απεικονιστικές εξετάσεις (υπερηχογράφημα και αξονική τομογραφία) σε τουλάχιστον 20-25% και της ΜΑΣΗ σε 2-7% (10-25% της ΜΑΛΝΗ). Είναι βέβαιο ότι ο επιπολασμός της ΜΑΛΝΗ και της ΜΑΣΗ είναι μεγαλύτερος, αφού μόνο τα απεικονιστικά ευρήματα δεν είναι αρκετά για τη διάγνωση (απαιτείται ιστολογική εξέταση για λιπώσεις <30% των ηπατοκυττάρων). Αποτελεί το συχνότερο αίτιο κρυψιγενούς ηπατικής νόσου, αφού αφορά το 90% των χρόνιων ηπατοπαθειών, όταν έχουν αποκλεισθεί τα γνωστά και συνήθη αίτια (ιογενή, αυτοάνοσα και μεταβολικά νοσήματα, αιθυλική αλκοόλη). Η ΜΑΛΝΗ θεωρείται ότι ευθύνεται για 30-40% και η NASH για 15-30% των περιπτώσεων κρυψιγενούς ηπατικής νόσου. Οπωσδήποτε, με την αύξηση του επιπολασμού της παχυσαρκίας διεθνώς, αναμένεται τα επόμενα χρόνια περαιτέρω αύξηση και του επιπολασμού της ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ. Συχνότερα, η νόσος αφορά άτομα ηλικία 40-60 ετών. Όμως, προσβάλλεται κάθε ηλικία (και παιδιά), χωρίς να γίνεται διάκριση σε φύλο. Είναι συχνότερη σε παχύσαρκους Αμερικανούς Ισπανικής καταγωγής σε σχέση με τους αντίστοιχους σε σωματικό βάρος Καυκάσιες ή Αφρικανικής καταγωγής (λόγω γενετικών λόγων)⁷.

Οι ασθενείς με ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ έχουν στο 70-100% παχυσαρκία, στο 35-75% σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ-2) και στο 20-80% δυσλιπιδαιμία. Η ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ αποτελεί την ηπατική έκφραση (σε >85% των περιπτώσεων) του μεταβολικού συνδρόμου (παλαιότερα ονομαζόταν "σύνδρομο X") μέσω της διαταραχής του μεταβολισμού των υδατανθράκων και των λιπιδίων. Το μεταβολικό σύνδρομο χαρακτηρίζεται από αντίσταση στην ινσουλίνη, υπερλιπιδαιμία, υπέρταση, κατανομή λίπους τύπου ανδρός (στην κοιλιά) (3 ή περισσότερα κριτήρια του Πίνακα 2) και συσχετίζεται με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα λόγω ΣΔ, εμφράγματος, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και καρκίνου. Μεταξύ όλων των χαρακτηριστικών του μεταβολικού συνδρόμου, η παχυσαρκία έχει την ισχυρότερη συσχέτιση με τη ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ. Τριάντα τοις εκατό των παχύσαρκων (δείκτης μάζας σώματος body mass index-BMI >30kg/m²) και έως 80% των παθολογικά παχύσαρκων ασθενών (BMI>35kg/m²) πάσχουν από ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ. Ανεξάρτητα από το BMI, ασθενείς με κεντρική παχυσαρκία διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυ-

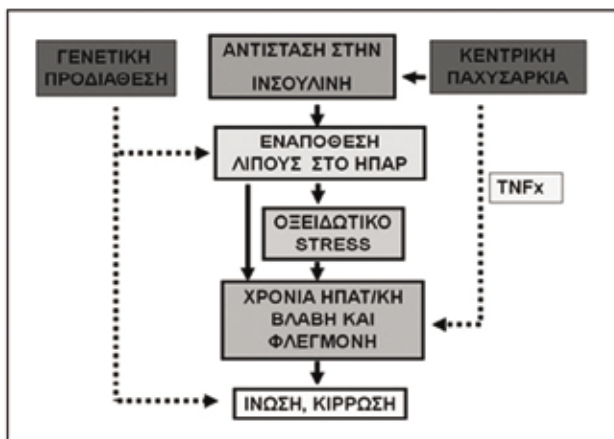
νο για εκδήλωση ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ. Έτσι, η παχυσαρκία συσχετίζεται με σημαντικό αριθμό νοσημάτων (αυξημένη συχνότητα υπέρτασης, ΣΔ-2, ισχαιμικής καρδιοπάθειας, χολολιθίας κλπ) στις οποίες πρέπει να προστεθεί η ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ με τις κλινικές συνέπειές της (λίπωση, στεατοηπατίτιδα, κίρρωση του ήπατος, ΗΚΚ). Η ΜΑΛΝΗ διαπιστώνεται σε όλους τους παχύσαρκους που κάνουν κατάχρηση αιθυλικής αλκοόλης. Όμως, το 10% των ασθενών με ΜΑΛΝΗ δεν είναι παχύσαρκοι (αλλά στο 95% αντοχή στην ινσουλίνη), ενώ συχνά έχουν αυξημένη περιμετρο μέσης. Υπολογίζεται ότι η συχνότητα της κίρρωσης του ήπατος (περίπου 10%) σε διαβητικά άτομα είναι τετραπλάσια από την παρατηρούμενη σε μη διαβητικά. Ασφαλώς, είναι πολύ σημαντικό να διαφοροδιαγνωσθεί η δυσανεξία στη γλυκόζη και ο ΣΔ των κίρρωτικών ασθενών (ηπατογενής διαβήτης) από την ανάπτυξη κίρρωσης του ήπατος σε διαβητικό ασθενή με ΜΑΣΗ. Στις περιπτώσεις ηπατογενούς διαβήτη, η κίρρωση του ήπατος είναι εγκατεστημένη πριν από την εκδήλωση του ΣΔ.

3. Παθογένεια

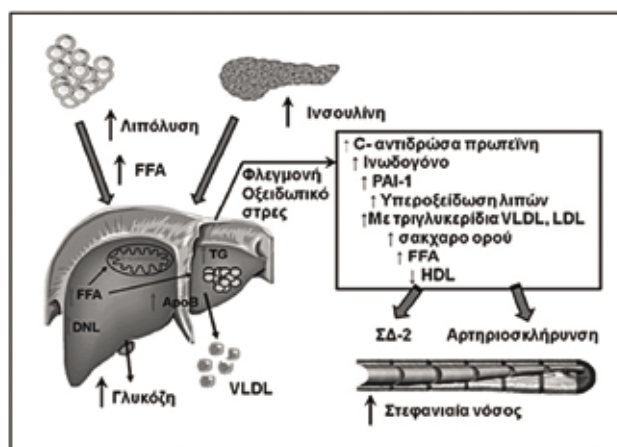
Το ήπαρ συμμετέχει πρωταρχικά στον μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών και των λιπιδίων. Η παθογένεια της ηπατικής λίπωσης δεν είναι γνωστή, αλλά κύρια χαρακτηριστικά της θεωρούνται η αντίσταση στην ινσουλίνη και η δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων^{8,9,10}. Στη ΜΑΛΝΗ, η ανοχή στην ινσουλίνη ευνοεί την περιφερική λιπόλυση και την απελευθέρωση ελεύθερων λιπαρών οξέων για πρόσληψη και μεταβολισμό στο ήπαρ και πρόκληση λίπωσης. Από τους ασθενείς αυτούς, η μειωμένη ινσουλίνη θα αναπτύξει ΜΑΣΗ, με βάση γενετικούς και επιδημιολογικούς παράγοντες που θα επηρεάσουν το μέγεθος του οξειδωτικού στρες (αυξημένη παραγωγή ριζών οξειδωτικού) και της οξειδωσης των λιπών με παραγωγή κυτταροκινών που προκαλούν φλεγμονή στο ηπατικό παρέγχυμα και ενεργοποίηση των αστεροειδών κυττάρων για παραγωγή ινώδους συνδετικού ιστού¹¹. Πίνακες 3 και 4.

| |
|--|
| 1. Κεντρική παχυσαρκία |
| Περιφέρεια μέσης, > 102 cm στους άνδρες, > 88 cm στις γυναίκες |
| 2. Υπερτριγλυκεριδαμία (> 150 mg/dL) |
| 3. Χαμηλά επίπεδα HDL |
| < 40 mg/dL στους άνδρες, < 50 mg/dL στις γυναίκες |
| 4. Υψηλή ΑΠ (> 130/85 mm Hg) |
| 5. Υψηλή γλυκόζη νηστείας (> 110 mg/dL) |

Πίνακας 2. Κριτήρια διάγνωσης του μεταβολικού συνδρόμου



Πίνακας 3. Αντίσταση στην ινσουλίνη. Από το: ³⁰ (τροποποιημένο).



Πίνακας 4. Παθογένεια της ΜΑΛΝΗ. Από: ⁵⁷ (τροποποιημένο).

4. Κλινική εικόνα

Η διάγνωση της ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ, τις περισσότερες φορές, τίθεται τυχαία με απεικονιστική εξέταση ή με αναζήτηση της αιτίας επίμονης αύξησης της ALT. Οι ασθενείς είναι συνήθως (στα 2/3 των περιπτώσεων) ασυμπτωματικοί, ενώ το ήπαρ συχνά (στα 3/4 των περιπτώσεων) είναι διογκωμένο και συχνά (μέχρι 75%) διαπιστώνεται μελανίζουσα ακάνθωση (acanthosis nigricans). Τα συμπτώματα εξαρτώνται από το βαθμό και τη ταχύτητα ανάπτυξης της λίπωσης. Επίσης, μπορεί να παραπονούνται για βάρος στο δεξιό υποχόνδριο που επιδεινώνεται με τις κινήσεις. Η ταχεία εναπόθεση λιπών σε περιόδους κακής ρύθμισης της γλυκαιμίας μπορεί να προκαλέσει μεγαλύτερο πόνο και να αποτελέσει πρόβλημα διαφορικής διάγνωσης από κωλικό του δεξιού υποχονδρίου λόγω χολολιθίασης, που είναι ιδιαίτερα συχνή στην ίδια ομάδα ασθενών (παχύσαρκοι διαβητικοί). Η εκδήλωση κλινικής εικόνας κίρρωσης του ήπατος (σπληνομεγαλία, κιρσοί, ασκίτης) είναι καθυστερημένη.

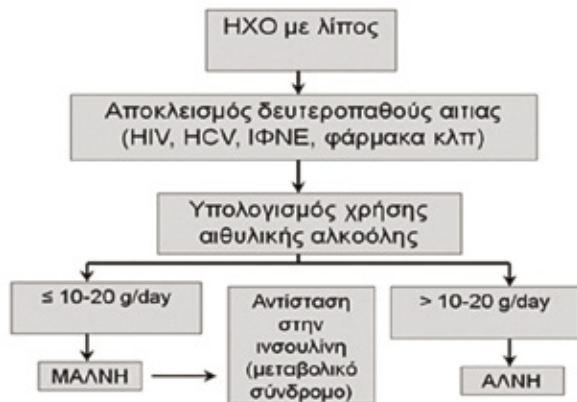
5. Εργαστηριακά ευρήματα

Δεν υπάρχει, στην καθημερινή κλινική πράξη, εργαστηριακός δείκτης της παρουσίας ΜΑΛΝΗ. Το 80% των ατόμων με ΜΑΛΝΗ παρουσιάζουν μικρή (μικρότερη από το διπλάσιο της ανώτερης φυσιολογικής τιμής < 2 X ΑΦΤ) ή μέτρια (2-5 X ΑΦΤ) αύξηση των αμινοτρανσφερασών (ALT και AST) και σπανιότερα αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης και της γ-GT. Τα επίπεδα των αμινοτρανσφερασών δεν συσχετίζονται με το βαθμό της λίπωσης ή και της ίνωσης/κίρρωσης. Έτσι, τα φυσιολογικά επίπεδα αμινοτρανσφερασών δεν αποκλείουν την παρουσία προχωρημένης στεατοηπατίτιδας ή ίνωσης. Υπερτριγλυκεριδαμία διαπιστώνεται στο 25-40%, που συνοδεύεται από αύξηση της LDL και μείωση της HDL χοληστερίνης (χαρακτηριστικά της αντίστασης στην ινσουλίνη). Ο προσδιορισμός της ινσουλίνης του ορού, του C πεπτιδίου και η καμπύλη ανοχής στη γλυκόζη βοηθούν στον καθορισμό της αντίστασης στην ινσουλίνη (εξίσωση QUICKI $1/\log(\text{insulin [mU/L]} \times \text{glucose [mg/dL]})$ ή HOMA $[\text{glucose (mg/dL)} / 18 \times \text{insulin mU/L} \times 0.6] / 22.5$).

Η διαφορική διάγνωση από την αλκοολική ηπατοπάθεια παρουσιάζει σημαντικές δυσκολίες, αφού πρέπει να αποκλεισθεί η χρήση αιθυλικής αλκοόλης. Πίνακας 5 Συνήθως, στη ΜΑΛΝΗ το πηλίκο των αμινοτρανσφερασών (AST/ALT) είναι μικρότερο του 1, ενώ το μέγεθος των ερυθρών αιμοσφαιρίων (μέσος όγκος ερυθρών-MCV) είναι φυσιολογικό. Αντιθέτως, στην αλκοολική ηπατοπάθεια, το πηλίκο AST/ALT συχνά είναι μεγαλύτερο του 2, ενώ παρατηρείται μεγαλοβλαστοειδής εμφάνιση των ερυθρών αιμοσφαιρίων (MCV > 100fl). Η γ-GT μπορεί να βοηθήσει στη διαφορική διάγνωση, αφού ανευρίσκεται λίγο αυξημένη σε ασθενείς με ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ, ενώ είναι ιδιαίτερα αυξημένη, από ενεργοποίησή της, σε άτομα που κάνουν κατάχρηση αιθυλικής αλκοόλης. Η αποχή από τη χρήση αιθυλικής αλκοόλης πρέπει να επιβεβαιώνεται με συχνούς προσδιορισμούς των επιπέδων της αιθυλικής αλκοόλης σε τυχαία δείγματα αίματος. Μέτρια χρήση αιθυλικής αλκοόλης (40 έως 60 γραμμάρια ημερησίως) είναι συχνά δύσκολο να καθορισθεί, ενώ μπορεί να οδηγήσει σε κίρρωση του ήπατος, ιδίως σε γυναίκες.

Σε ασθενείς με ΜΑΣΗ, όπως και με αλκοολική, η περιεκτικότητα του ήπατος σε σίδηρο αυξάνει. Επίσης, η φερριτίνη του ορού μπορεί να είναι αυξημένη, γεγονός που οφείλεται σε απελευθέρωσή της από τα ηπατοκύτταρα λόγω της φλεγμονής. Σε ασθενείς κυρίως Κέλτικης καταγωγής με αυξημένες τιμές φερριτίνης ορού και σιδηροδεμευτικής ικανότητας χρειάζεται διαφορική διάγνωση από την πρωτοπαθή κληρονομική αιμοχρωμάτωση με την αναζήτηση της μεταλλαγής C282T του γονι-

δίου ΗFE. Η ταχύτητα καθίζησης μπορεί να είναι αυξημένη λόγω της πολυκλωνικής υπεργαμμασφαιριναιμίας της χρόνιας ηπατικής νόσου. Η χολερυθρίνη, οι λευκωματίνες και ο χρόνος προθρομβίνης είναι φυσιολογικά, υποδηλώνοντας φυσιολογική ηπατική λειτουργία μέχρι την εκδήλωση τελικού σταδίου ηπατικής κίρρωσης. Οι ορολογικοί δείκτες των ιογενών λοιμώξεων του ήπατος και τα αυτοαντισώματα αποκλείουν συνυπάρχουσες ιογενείς ή αυτοάνοσες ηπατοπάθειες. Προς το παρόν, η ΜΑΛΝΗ αποτελεί διάγνωση αποκλεισμού άλλων νόσων που προκαλούν λίπωση του ηπατικού παρεγχύματος (Πίνακας 1), ενώ συχνά είναι πολύ δύσκολο να διαφοροδιαγνωσθεί από ηπατοπάθεια που οφείλεται σε παλαιότερη και ξεχασμένη κατάχρηση αιθυλικής αλκοόλης. Το τελευταίο ισχύει ιδιαίτερα όταν αποδίδεται η "κρυψιγενής" ηπατική κίρρωση σε ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ.



Πίνακας 5. Διαγνωστική προσπέλαση ασθενούς με ηπηρεχογένεια στο ήπαρ στην εξέταση με ΗΧΟ

6. Απεικονιστικός έλεγχος

Ο απεικονιστικός έλεγχος δίδει σημαντικές πληροφορίες σε ασθενείς με ΜΑΛΝΗ. Το υπερηχογράφημα του ήπατος δείχνει συχνά διάχυτη υπερηχογένεια του ηπατικού παρεγχύματος (όταν η λίπωση αφορά >1/3 των ηπατοκυττάρων). Η διήθηση του ηπατικού παρεγχύματος από λίπος μειώνει την πυκνότητά του στη μελέτη με αξονική τομογραφία. Στη μελέτη χωρίς την ενδοφλέβια χορήγηση σκιαγραφικού, το ήπαρ είναι διογκωμένο και υπόπυκνο σε σχέση με την εικόνα που δίνει ο σπλήνας και οι νεφροί. Εξάλλου, οι ενδοηπατικοί κλάδοι της πυλαίας και των ηπατικών φλεβών παρουσιάζονται εμφανέστεροι από ό,τι στο φυσιολογικό ήπαρ. Εστιακή συγκέντρωση λίπους στο ήπαρ παρουσιάζεται απεικονιστικά στην αξονική τομογραφία ως υπόπυκνη περιοχή και μπορεί να προκαλέσει σύγχυση με νεόπλασμα του ήπατος. Οι απει-

κονιστικές εξετάσεις έχουν χαμηλή ευαισθησία σε λίπωση <25% ανώ συνηγορούν για τη διάγνωση της ΜΑΛΝΗ, αλλά δεν την διαφοροποιούν από τη ΜΑΣΗ. Έτσι, απαιτείται ιστολογική διάγνωση για την εκτίμηση της φλεγμονής και της ίνωσης. Σε κίρρωση μπορεί να μην υπάρχει σημαντική στεάτωση. Επίσης, οι απεικονιστικές εξετάσεις παρουσιάζουν αδυναμία διάκρισης της ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ από άλλα αίτια στεάτωσης / στεατοηπατίτιδας.

7. Ιστολογική διάγνωση

Η αποθήκευση του λίπους γίνεται συνήθεστεραως μεγάλα σταγονίδια (μεγαλοφουσαλιδώδης λίπωση) που χαρακτηρίζεται στη χρώση αιματοξυλίνης-ηωσίνης, από διόγκωση του ηπατοκυττάρου λόγω ενός ευμεγέθους σφαιριδίου λίπους που παρεκτοπίζει τον κενοτοπιώδη πυρήνα) και σπανιότερα ως μικρά σταγονίδια (μικροφουσαλιδώδης λίπωση στην οποία υπάρχουν πολυάριθμες μικρές φουσαλίδες λίπους εντός του ηπατοκυττάρου που δεν παρεκτοπίζουν τον πυρήνα). Τα σταγονίδια του λίπους χρωματίζονται με κόκκινο έλαιο O σε τομές κρυστάτη. Κατά τη μονιμοποίηση των παρασκευασμάτων σε διάλυμα φορμόλης, τα σταγονίδια λίπους διαλύονται και έτσι παρουσιάζονται ως άδειες περιοχές εντός των ηπατοκυττάρων. Όταν ιστολογικά διαπιστώνεται φλεγμονή, τίθεται η διάγνωση της στεατοηπατίτιδας^{12,13}. Υπάρχει διήθηση από λεμφοκύτταρα, μεγάλα μονοπύρρηνα ή πολυμορφοπύρρηνα ουδετερόφιλα των πυλαίων διαστημάτων, ηπατοκυτταρική εκφύλιση (ballooning), διαβρωτική νέκρωση και σωματίδια Mallory), περικεντρική περικολποειδική ίνωση (στο χώρο του Disse) και λοβιώδη-πυλαία φλεγμονή. Η ίνωση οφείλεται σε παραγωγή συνδετικού ιστού από τα κύτταρα του Ito (αστεροειδή κύτταρα) και μπορεί να ακολουθείται από συσσώρευση υλικού, παρόμοιου με τη σύσταση της βασικής μεμβράνης των τριχοειδών σε διαβητικούς ασθενείς με μικροαγγειοπάθεια, με τελική κατάληξη την κίρρωση του ήπατος (τριχοειδοποίηση των κολποειδών). Η ίνωση είναι πλέον εμφανής στη ζώνη 3 του ηπατικού λόβιου (γύρω από την κεντρική φλέβα), αποτελεί την ενδιάμεση βλάβη μεταξύ λίπωσης και κίρρωσης του ήπατος και διαπιστώνεται προς το παρόν μόνο με την ιστολογική εξέταση. Η περικεντρική, περικολποειδική ίνωση μπορεί να εκτείνεται στα πυλαία διαστήματα ή σε άλλα κεντρικά αγγεία σχηματίζοντας κεντρικές κεντρικές ή κεντρικές-πυλαίες γέφυρες. Η πυλαίο-πυλαίο γεφυροποίησης ίνωση είναι ασυνήθης στη ΜΑΛΝΗ. Τα ιστολογικά χαρακτηριστικά της ΜΑΛΝΗ μπορεί να είναι πανομοιότυπα με αυτά της αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος. Επιχειρείται βαθμοποίηση και τη σταδιοποίηση της ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ. Ο βαθμός υποδηλώνει

τη δραστηριότητα της στεατοηπατιτιδικής αλλοίωσης, ενώ το στάδιο αντανakλά το βαθμό της ίνωσης. Εφόσον αναπτυχθεί κίρρωση, το ποσοστό της στεατώσεως ελαττώνεται και μπορεί να εξαφανιστεί (κρυψιγενής κίρρωση). Επιπλέον, ελαττώνεται και το ποσοστό της ηπατοκυτταρικής εκφύλισης.

Η ανάγκη για ιστολογική επιβεβαίωση της ΜΑΛΝΗ-ΜΑΣΗ είναι αμφιλεγόμενη δεδομένου ότι δεν υφίσταται αποδεδειγμένη σύγχρονη φαρμακευτική αντιμετώπιση. Όμως, η προγνωστική σημασία της ΜΑΣΗ καθιστά την ιστολογική εξέταση πολύ χρήσιμη. Σε άτομα που πιθανολογείται κλινικώς η παρουσία κίρρωσης και σε όσους το επιθυμούν για τον αποκλεισμό σημαντικής ίνωσης συνιστάται ιστολογική εξέταση της δια βελόνης βιοψία του ήπατος. Στους άλλους ασθενείς, θα μπορούσε να μεσολαβήσει περίοδος διαιτητικής προσπάθειας και άσκησης και εάν δεν βελτιωθούν τα ηπατικά ένζυμα να συστηθεί ιστολογική εξέταση του ηπατικού παρεγχύματος. Εξάλλου, τα ιστολογικά ευρήματα μπορεί να τροποποιούν και τη διάγνωση στο 10-15% των περιπτώσεων.

Διάγνωση της ίνωσης χωρίς ιστολογική εξέταση περιγράφεται α) με βιοδείκτες: της ίνωσης, της οξειδωτικής δραστηριότητας, της φλεγμονής και της απόπτωσης, β) με απεικονιστικές εξετάσεις: απλή ελαστογραφία, μαγνητική ελαστογραφία, μαγνητική φασματοσκόπηση, γ) με δοκιμασίες αναπνοής και δ) με μαθηματικά μοντέλα. Η ελαστογραφία με τιμές >7,9 και >9,6 kPa υποδηλώνει την απουσία ή παρουσία σημαντικής ίνωσης. Παρουσιάζει υψηλή αρνητική και μέτρια θετική προγνωστική αξία. Όμως, είναι ανεπιτυχής τεχνικώς στο 25.5% όταν ο BMI ≥ 30 και 2.6% όταν ο BMI < 30. Έχουν περιγραφεί συστήματα εκτίμησης του κινδύνου ανάπτυξης ίνωσης όπως είναι το BAAT score (BMI > 28 Kg/m, ηλικία ≥ 50 years, ALT ≥ 2 x normal, τριγλυκερίδια ≥ 1.7 mmol/L), το NAFLD Fibrosis score (BMI, ηλικία, υπεργλυκαιμία, το πηλίκο AST/ALT, αιμοπετάλια λευκωματίνη), το BARD Score (BMI > 28, AST/ALT > 0.8, σακχαρώδης διαβήτης, γυναικείο φύλο) κ.ά.

8. Φυσική πορεία

Η ΜΑΛΝΗ παρουσιάζει διαφορετική φυσική πορεία από τη ΜΑΣΗ. Η ΜΑΛΝΗ ακολουθεί συχνά καλοήγη πορεία, αφού η πλειονότητα των ασθενών έχει εξαιρετική πρόγνωση. Η ΜΑΣΗ μπορεί να οδηγήσει σε ίνωση, κίρρωση του ήπατος και ΗΚΚ. Γενικώς, υπολογίζεται ότι, σε 10-20 χρόνια, στο 30-40% των ασθενών αναπτύσσεται ίνωση και στο 10-15% κίρρωση του ήπατος. Η χρονική διάρκεια που απαιτείται για τη μετάπτωση από το ένα στάδιο στο άλλο παραμένει άγνωστη. Στη μακρότερη παρακολούθηση διάρκειας 13 ετών,¹⁴ η πρόγνωση εξαρτάται από την ιστολογική εικόνα

και την έναρξη της παρακολούθησης. Σε ασθενείς με απλή λίπωση, θα αναπτυχθεί ΜΑΣΗ με λίγη ίνωση στο 12-40%, στα 8-13 χρόνια. Σε ασθενείς με ΜΑΣΗ, αναπτύσσεται κίρρωση στο 15%, και σε εκείνους με ΜΑΣΗ και σημαντική ίνωση, στο 25%. Πιο συχνά ίνωση εμφανίζουν οι μεγαλύτερης ηλικίας, οι γυναίκες και οι έχοντες σοβαρή παχυσαρκία. Η πρόγνωση εξαρτάται από την ιστολογική εικόνα στην έναρξη της παρακολούθησης. Σε αυξημένο κίνδυνο ευρίσκονται όσοι έχουν διόγκωση των ηπατοκυττάρων, σώματα Mallory και περικυτταρική ίνωση. Οι παράγοντες που συσχετίστηκαν με την επειδείνωση της ίνωσης ήταν η αύξηση του βάρους και η ίνωση στα πυλαία διαστήματα στην ηπατική ιστολογία. Πιο συχνά, ίνωση εμφανίζουν οι ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας, οι γυναίκες και οι έχοντες σοβαρή παχυσαρκία ή ΣΔ-2. Σε αυξημένο κίνδυνο ευρίσκονται όσοι έχουν διόγκωση των ηπατοκυττάρων, σώματα Mallory και περικυτταρική ίνωση. Εξάλλου, σημαντική είναι η συσχέτιση της ΜΑΛΝΗ με τη φυσική πορεία (επιδείνωση) άλλης αιτιολογίας ηπατικής νόσου (κυρίως χρόνιας ηπατίτιδας C). Παράγοντες κινδύνου εξέλιξης σε κίρρωση είναι η παχυσαρκία, η ηλικία, ο ΣΔ τύπου 2 η συνύπαρξη άλλων νοσημάτων (πχ HCV, HBV λοίμωξη, κατάχρηση αιθυλικής αλκοόλης, αιμοχρωμάτωση. Αποτελούν και την ομάδα που πρέπει να αντιμετωπισθεί θεραπευτικά. Από τους κίρρωτικούς ασθενείς, το 7% θα εκδηλώσει ΗΚΚ στα 10 χρόνια και το 50% θα χρειασθεί μόσχευμα ή θα καταλήξει από ηπατική ανεπάρκεια¹⁵. Η νοσηρότητα και θνητότητα της ΜΑΣΗ είναι ίδια με της HCV λοίμωξης, οδηγώντας το 30% των κίρρωτικών στο θάνατο ή τη μεταμόσχευση ήπατος σε μέσο διάστημα 7 ετών¹⁶.

Ασθενείς με ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ με (συχνότερα) ή χωρίς κίρρωση παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΗΚΚ¹⁷. Ετσι δικαιολογείται η συσχέτιση του ΗΚΚ με το αυξημένο BMI και τον ΣΔ-2. Το 10-12% των μεταμοσχεύσεων στις ΗΠΑ αφορά ασθενείς με ΜΑΣΗ και κίρρωση¹⁹. Η γενική επιβίωση των ασθενών με ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ είναι μικρότερη του γενικού πληθυσμού με τον ηπατικό θάνατο να αποτελεί την 3η αιτία, έναντι της 13ης στο γενικό πληθυσμό. Σε κάθε περίπτωση, η φυσική ιστορία της ΜΑΣΗ είναι πολύ καλύτερη από εκείνη της αλκοολικής στεατοηπατίτιδας.

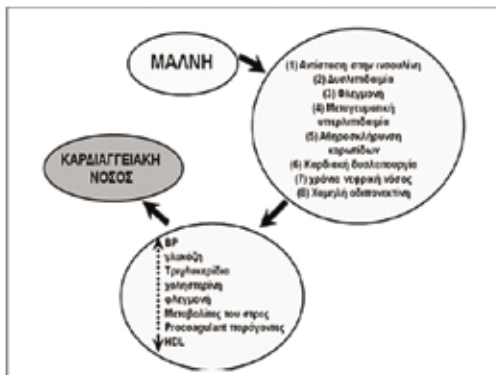
Η γενική επιβίωση των ασθενών με ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ είναι μικρότερη του γενικού πληθυσμού με τον ηπατικό θάνατο να αποτελεί την 3η αιτία, έναντι της 13ης στο γενικό πληθυσμό. Οι ασθενείς με ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ καταλήγουν από καρδιαγγειακά αίτια στο 31%, από κακοήθειες στο 28% και από Ηπατικά αίτια στο 13%. Στα 15 χρόνια, ο κίνδυνος να καταλήξουν από καρδιακά αίτια σε σχέση με ηπατικά είναι 7πλάσιος. Μόνο σε κίρρωτικούς ασθενείς, συχνότερα

είναι τα ηπατικά αίτια. Αυτός είναι ο λόγος αντιμετώπισης του αρδιαγγειακού κινδύνου στους ασθενείς αυτούς.

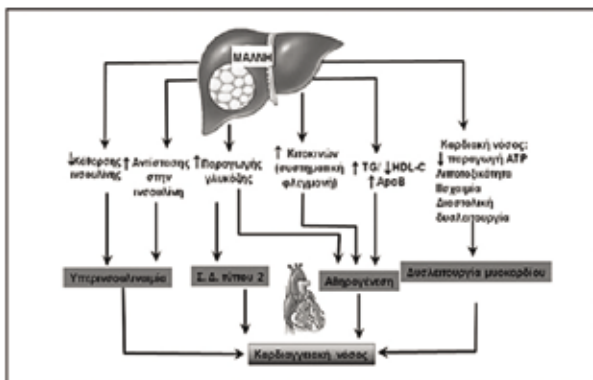
Η παθογένεια της αθηρωματογόνου δράσης της ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ αποδίδεται στην απελευθέρωση και δράση κυτταροκινών της φλεγμονής και παραγόντων που ευνοούν τη θρόμβωση. Η αθηρωμάτωση είναι αυξημένη σε βαρύτερες ιστολογικές βλάβες (φλεγμονή +/-ίνωση). Πίνακες 6, 7 και 8.



Πίνακας 6. Σχετιζόμενες καταστάσεις με ΜΑΛΝΗ. Μπορεί να απειλούν περισσότερο από την ηπατική νόσο



Πίνακας 7. Πιθανός μηχανισμός συσχέτισης της ΜΑΛΝΗ και καρδιαγγειακής νόσου



Πίνακας 8. NAFLD ως παράγοντας εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου

9. Θεραπεία

Θεραπευτικώς, η ρύθμιση της αντίστασης στην ινσουλίνη με τη διαίτα απώλειας βάρους (ολιγοθερμιδική, με περιορισμό των υδατανθράκων και των πολυακόρεστων λιπών) και την μυική άσκηση παραμένει η βασική προσέγγιση στους παχύσαρκους ασθενείς με ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ και οδηγεί σε εξαφάνιση του λίπους και της φλεγμονώδους διήθησης από το ηπατικό λόβιο^{20,21}. Πίνακας 9. Παράλληλα, η ηπατομεγαλία υποχωρεί, διαπιστώνεται εργαστηριακά φυσιολογικός βιοχημικός έλεγχος του ήπατος και βελτιώνονται οι παράγοντες του συνυπάρχοντος μεταβολικού συνδρόμου (επίπεδα ινσουλίνης, λιπίδια, γλυκαιμία). Όμως, χρειάζεται προσοχή, αφού η ταχεία απώλεια βάρους αποτελεί αίτιο λίπωσης και φλεγμονής του ήπατος. Ο ιδεώδης ρυθμός απώλειας βάρους είναι 1/2-1 Kgr/εβδομάδα. Σε άτομα που υποβάλλονται σε δραστητική απώλεια βάρους, συνιστάται η προφυλακτική λήψη αρκτο-δεοξυ-χολικού οξέως (Caps Ursfolk® 250mg, 15mg/kg, 2-3 φορές την ημέρα) για τη πρόληψη δημιουργίας χολολιθων. Οι δίαιτες πλούσιες σε κορεσμένα λίπη, συσχετίζονται με ΜΑΣΗ ανεξαρτήτως της επίδρασης στο σωματικό βάρος²². Έτσι, συνιστώνται χόρτα, φρούτα, λαχανικά, ψάρια με Ω3 λιπαρά και βιταμίνη Δ^{23,24,25,26,27,28,29,30,31}.

Η χρήση του ανασταλτή της εντερικής λιπάσης ορλιστατής (Xenical®, 250mg, 3 φορές ημερησίως με τα γεύματα) μπορεί να βοηθήσει στην προσπάθεια απώλειας βάρους³². Τα ανορεκτικά σιμπουτραμίνη (Reductil®) και Rimonabant³³ (Acomplia®), αποσύρθηκαν από την κυκλοφορία λόγω πρόκλησης καρδιαγγειακών επιπλοκών και αυτοκτονικού ιδεασμού, αντιστοίχως.

Ασθενείς με BMI >35kg/m², που αδυνατούν να χάσουν βάρος παρά τις οδηγίες κλινικών διατροφολόγων, μπορεί να υποβάλλονται χειρουργικά ή λαπαροσκοπικά σε βαριατρικές χειρουργικές επεμβάσεις (με gastric bypass ή banding αλλά όχι με biliopancreatic diversion που μπορεί να οδηγήσει σε ηπατική ανεπάρκεια)³⁴. Οι επεμβάσεις αυτές αντενδείκνυται σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια και πυλαία υπέρταση (όπως εκτιμάται με τη γαστροσκόπηση και το υπερηχογράφημα Doppler).

Αναζητούνται συνεχώς νέες θεραπευτικές επιλογές για τη ΜΑΣΗ, ιδιαίτερα όταν συνοδεύεται από ίνωση³⁵. Θεραπευτικώς, μελετάται η χρήση φαρμάκων που βελτιώνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη (διγουανίδια και θειαζολιδινεδιόνη – πιογλυταζόνη)^{36,37} ή μειώνουν την παραγωγή κυτταροκινών (όπως η βιταμίνη Ε μόνη ή με βιταμίνη C, η προβουκόλη, η betaine και οι αφαιμάξεις για την απομάκρυνση του σιδήρου) ή είναι ανταγωνιστές του παράγοντα έκρωσης του όγκου (πεντοξυφυλλίνη με βελτίωση βιοχημικής και ιστολογικής ή δρουν κυτταρο-

προστατευτικώς (Αρκτοδοεοξυχολικό οξύ) με βάση τις γενικές κατευθύνσεις παθογένειας της νόσου. Πίνακας 9. Δεν υπάρχουν μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες μακράς παρακολούθησης³⁸.

Οι θειαζολιδινεδιόνες ή γλιταζόνες (Thiazolidinediones ή glitazones), είναι αγωνιστές (συνδέτες-ligands) του πυρηνικού υποδοχέως PPAR-γ (peroxisome-proliferator activated receptor-γ) που είναι πολύ σημαντικός στον μεταβολισμό των λιπών (περιφερικός ευαισθητοποιητής). Οι θειαζολιδινεδιόνες ή γλιταζόνες ελαττώνουν την περιφερική (στο λιπώδη ιστό) και ηπατική αντίσταση στην ινσουλίνη μέσω της αύξησης της έκκρισης της λιποκίνης λιπονεκτίνης από τα λιποκύτταρα που έχει αντιφλεγμονώδεις και αντιινωτικές δράσεις και πιθανόν βοηθούν στη θεραπευτική αντιμετώπιση της ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ. Η τρογλιταζόνη, ήταν η πρώτη χρονικά (1997) διαθέσιμη θειαζολιδινεδιόνη, αλλά αποσύρθηκε 3 χρόνια μετά από την κυκλοφορία της, αφού προηγουμένως χορηγήθηκε σε 1-2 εκατομμύρια ασθενείς, εξαιτίας της αναφοράς περιπτώσεων κεραυνοβόλου ηπατίτιδας. Η ηπατοτοξικότητα ήταν ιδιοσυγκρασιακού τύπου και δεν εξαρτάτο από τη δόση ή το χρόνο χορήγησης. Οι θειαζολιδινεδιόνες δεύτερης γενιάς δεν παρουσιάζουν μεγαλύτερη ηπατοτοξικότητα από το εικονικό φάρμακο. Οι θειαζολιδινεδιόνες, προκάλεσαν μείωση της εναπόθεσης κολλαγόνου στο διάμεσο ιστό του ήπατος και ενεργοποίηση των αστεροειδών κυττάρων σε ζώα-μοντέλα με ηπατική ίνωση. Η Rosiglitazone (Avandia®) αποσύρθηκε σχετικώς πρόσφατα λόγω καρδιοτοξικότητας. Η χορήγηση πιογλιταζόνης (Actos®), σε δόση 30-45mg την ημέρα, βελτίωσε βιοχημικώς και ιστολογικώς τους ασθενείς με ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ^{39,40}. Η δράση αφορά μόνο το χρονικό διάστημα που χορηγείται. Οι γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες των γλιταζονών (αναίμια, επιδείνωση της παχυσαρκίας, καρδιακή ανεπάρκεια λόγω κατακράτησης υγρών και διαστολικής δυσλειτουργίας της αριστεράς κοιλίας) των γλιταζονών δεν διαφέρουν, ως προς την συχνότητά τους, σε ασθενείς με ή χωρίς ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ⁴¹. Οι γλιταζόνες πιθανόν βοηθούν στη θεραπευτική αντιμετώπιση της ΜΑΛΝΗ/ ΜΑΣΗ σε διαβητικούς ασθενείς αν και οι μελέτες έγιναν σε μη-διαβητικούς.

Η χορήγηση μεγάλης δόσης βιταμίνης E (800 mg/ημερησίως) βελτιώνει τις τρανσαμινάσες, και την ιστολογική εικόνα του ήπατος⁴². Η μείωση της λίπωσης και της φλεγμονής ήταν μεγαλύτερες από τις παρατηρούμενες στη θεραπεία με πιογλιταζόνη. Όμως, οι μεγάλες δόσεις βιταμίνης E χρειάζονται προσοχή αφού σχετίστηκαν με μειωμένη επιβίωση⁴³.

Το αρκτοδοεοξυχολικό οξύ ελαττώνει τα ηπατικά ένζυ-

μα, αλλά τα μακροχρόνια αποτελέσματα είναι πτωχά και δεν σχετίζονται με αλλαγές στην ιστολογική εικόνα της φλεγμονής ή της κίρρωσης.

Σε ασθενείς με μη-αντιρροπούμενη κίρρωση από ΜΑΣΗ, συνιστάται μεταμόσχευση ήπατος, εφόσον οι υποκείμενες συνυπάρχουσες παθήσεις το επιτρέπουν. Όμως, η νόσος υποτροπιάζει στο μόσχευμα αφού το 50% των ασθενών σε 4 χρόνια έχει ΜΑΣΗ με ίνωση ή και κίρρωση. Με την υποτροπή συσχετίζονται η παρουσία ΣΔ-2, η αυξημένη δόση κορτικοειδών και η αύξηση του σωματικού βάρους μετά τη μεταμόσχευση⁴⁴. Επιπλέον, σε ασθενείς με ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ αντιμετωπίζονται οι παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακές επιπλοκές (αρτηριακή υπέρταση, υπεργλυκαιμία και υπερλιπιδαιμία)⁴⁵. Η μετφορμίνη (Glucophage®) είναι το μόνο διγουανίδιο που κυκλοφορεί. Η μετφορμίνη όταν χορηγήθηκε σε ζώα-μοντέλα (ob/ob ποντίκια με συγγενή έλλειψη λεπτίνης) που έπασχαν από ΜΑΣΗ οδήγησε σε βιοχημική και ιστολογική βελτίωση. Δρώντας κυρίως στα μιτοχόνδρια, ελαττώνει την γλυκονεογένεση και βελτιώνει την ηπατική ευαισθησία στην ινσουλίνη (ηπατικός ευαισθητοποιητής) και την περιφερική κατανάλωση γλυκόζης. Η μετφορμίνη δεν μεταβολίζεται στο ήπαρ και το γεγονός κάνει την διασταυρούμενη αντίδραση με άλλα φάρμακα σπάνια. Ασθενείς με ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ σε έδαφος παχυσαρκίας και αντοχής στην ινσουλίνη, που ελάμβαναν μετφορμίνη σε δόση 500-2gr/ημερησίως, παρουσίασαν βιοχημική ανταπόκριση και απεικονιστική υποχώρηση του λίπους χωρίς όμως σαφή ιστολογική βελτίωση⁴⁶. Προς το παρόν, η μετφορμίνη δε συνιστάται σε μη διαβητικούς ασθενείς με ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ. Όμως σε διαβητικά άτομα με ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ, η μετφορμίνη μπορεί να χορηγείται με ασφάλεια. Η μετφορμίνη, λόγω του περιορισμένου αλλά υπαρκτού (3 ανά 100.000 ασθενείς -χρόνια) κινδύνου πρόκλησης γαλακτικής οξέωσης (η οποία παρουσιάζει θνητότητα 50%) δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, αφυδάτωση, λοίμωξη, καρδιακή ανεπάρκεια, πρόσφατο έμφραγμα μυοκαρδίου, ηπατική ανεπάρκεια, αλκοολισμό καθώς και σε εγκύους. Όμως, η μετφορμίνη είναι γενικώς ασφαλής, αφού το 25% των ασθενών που την ελάμβαναν στην καθημερινή κλινική πράξη χωρίς προβλήματα εκδήλωσης ανεπιθύμητων ενεργειών είχαν τουλάχιστον μία σχετική αντένδειξη (συνήθως ήπια χρόνια ηπατική ή νεφρική νόσο). Σπανίως, η μετφορμίνη μπορεί να προκαλέσει οξεία ηπατοκυτταρική βλάβη.

Σε ασθενείς με ίκτερο ή μη-αντιρροπούμενη κίρρωση, δε χορηγείται αντιδιαβητική αγωγή από το στόμα (μόνο ινσουλινοθεραπεία). Η μακροχρόνια χρήση ινσουλίνης μειώνει τις τρανσαμινάσες και τη λίπωση προφανώς

μέσω της ρύθμισης της γλυκαιμίας και της μείωσης της λιπόλυσης⁴⁷.

Η ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ είναι ιδιαίτερα έκδηλη στους παχύσαρκους διαβητικούς ή μή με υπερλιποπρωτεϊναιμία. Μάλιστα η παρουσία ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ υποδηλώνει και αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης επιπλοκής από το καρδιαγγειακό σύστημα. Όμως, η φαρμακευτική αντιμετώπιση της υπερλιπιδαιμίας συχνά αποφεύγεται λόγω πιθανής ηπατοτοξικότητας των φαρμάκων^{48,49,50,51,52}.

Η χρήση των φιμπρατών σε ηπατοπαθείς είναι ασφαλής αλλά έχει μελετηθεί περιορισμένα.

Ο κίνδυνος εκδήλωσης ηπατοτοξικότητας των υπερλιπιδαιμικών ασθενών με αυξημένες τρανσαμινάσες (οι περισσότεροι πάσχουν από ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ) δεν είναι αυξημένος όταν χρησιμοποιούν στατίνη και δεν διαφέρει από τον παρατηρούμενο με τη λήψη εικονικού φάρμακου (placebo). Γενικώς, οι στατίνες είναι ασφαλείς και χορηγούνται σε πολλά εκατομμύρια ασθενών σε όλο τον κόσμο. Στις ανεπτυγμένες χώρες, το 10-20% του πληθυσμού λαμβάνουν στατίνη. Η παρουσία ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ υποδηλώνει αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης επιπλοκής από το καρδιαγγειακό σύστημα. Όμως, συχνά, η χρήση των στατινών αποφεύγεται σε αυτούς τους ασθενείς λόγω του φόβου εκδήλωσης ηπατοτοξικότητας. Ο φόβος βασίζεται στη συνηθισμένη αύξηση των ηπατικών ενζύμων λόγω ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ και έχει ως αποτέλεσμα την ανεμπόδιστη εκδήλωση των επιπλοκών του μεταβολικού συνδρόμου (έμφραγμα μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο κλπ). Οι στατίνες παρουσιάζουν, σε ποσοστό 0,1% έως 1,5%, δόσοεξαρτώμενη αύξηση της ALT. Οι ασυμπτωματικές αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων, χωρίς συνοδό αύξηση της χολερυθρίνης, είναι καλοήθεις, συχνά υποχωρούν κατά τη θεραπεία, ενώ και ο κίνδυνος εκδήλωσης ραβδομύωσης δεν είναι μεγάλος. Η αύξηση αποδίδεται στη μείωση της χοληστερόλης και είναι αναστρέψιμη, χωρίς ανάγκη διακοπής της χορήγησης του φαρμάκου. Αντιθέτως, τα ηπατικά ένζυμα συχνά γίνονται φυσιολογικά με την συνεχιζόμενη χρήση του φαρμάκου που αποδίδεται σε προσαρμογή (adaptation) στο φάρμακο⁵³. Έτσι, παρόμοια αύξηση παρατηρήθηκε και με τη χρήση της εζετιμίδης που δεν δρα στο ήπαρ στη σύνθεση χοληστερίνης ή στην έκκριση χολικών οξέων. Έχουν αναφερθεί μόνο μεμονωμένες περιπτώσεις οξείας χολοστατικής, κεραυνοβόλου, ή αυτοάνοσης ηπατίτιδας (1,2/100.000 άτομα). Συχνά, η ηπατοτοξικότητα οφειλόταν σε επανέκθεση στη στατίνη. Η τοξικότητα εκδηλώθηκε 3-4 μήνες από την έναρξη της αγωγής. Η ηπατοτοξικότητα αποδόθηκε σε ιδιοσυγκρασιακή αντίδραση και σπανιότερα σε υπερευαισθησία ή πρόκληση αυτοάνοσης αντίδρασης. Δεν υπήρχε χαρακτηριστική ιστολογική

εικόνα. Η ηπατοτοξικότητα υποχώρησε σε 2-3 μήνες (συνήθως εντός 10 εβδομάδων). Δε διαπιστώθηκε διασταυρούμενη αντίδραση σε μετέπειτα λήψη άλλης στατίνης. Έτσι, η χορήγηση στατίνης σε ασθενείς με ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ είναι ασφαλής και μπορεί να συσχετισθεί με βελτίωση του βιοχημικού ελέγχου και της ηπατικής ιστολογίας. Όμως, αντιθέτως με τα δεδομένα αυτά, το 1-10% όσων ασθενών χρειάζονται στατίνη στις ΗΠΑ, δεν τη λαμβάνουν λόγω του φόβου της ηπατοτοξικότητας. Η άποψη ότι ασθενείς που παρουσιάζουν ενεργό ηπατική νόσο ή απλώς αύξηση των τρανσαμινάσων δεν πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία με στατίνες παρά την ένδειξη για χορήγησή τους είναι λανθασμένη και θα πρέπει να αναθεωρηθεί το ταχύτερο δυνατόν⁵⁴. Άλλωστε, ομάδα επιφανών ηπατολόγων στις ΗΠΑ συνιστά, σε ασθενείς με ή χωρίς ΜΑΛΝΗ που λαμβάνουν στατίνη, να μην ελέγχουν τις τρανσαμινάσες τακτικώς πριν και μετά την έναρξη θεραπείας, παρά μόνο εάν παρουσιάσουν υπέρχρωση ούρων ή ίκτερο.

Επιπλέον, όσοι ασθενείς έχουν αυξημένες τρανσαμινάσες παρουσιάζουν μεγαλύτερη βελτίωση του καρδιαγγειακού κινδύνου (50%) με τη λήψη στατίνης⁵². Οι στατίνες αποτελούν πολύ σημαντική θεραπεία για πολύ περισσότερους ασθενείς σε σχέση με τη μεταμόσχευση ήπατος ή την αντιική θεραπεία της χρόνιας ιογενούς ηπατίτιδας.

Τα αντιυπερτασικά φάρμακα που αναστέλουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης και τους α-υποδοχείς μπορεί να ανταγωνίζονται την ηπατική λίπωση και την ίνωση σε ζώα μοντέλα⁵⁵. Σε μικρή μελέτη ασθενών, βρέθηκε να μειώνουν τους βιοχημικούς δείκτες ίνωσης⁵⁶.

Οι ασθενείς με ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ πρέπει να ελέγχονται ορολογικώς και να εμβολιάζονται αναλόγως έναντι των ιών ηπατίτιδας Α και Β.

Βιβλιογραφία

1. Vuppalanchi R, Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: selected practical issues in their evaluation and management. *Hepatology* 2009; 49: 306-317
2. Ντουράκης Σ.Π. Σύγχρονες απόψεις στη μη-αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος. *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής* 2010; 27: 165-179
3. Palmer M. Practice guidelines on NAFLD. *Hepatology* 2013; 57:853
4. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American
5. College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012; 55:2005-2023.

6. Cusi K. Role of obesity and lipotoxicity in the development of nonalcoholic steatohepatitis: pathophysiology and clinical implications. *Gastroenterology* 2012; 142:711-725 Nascimbeni F, Pais R, Bellentani S, Day CP, Ratziu V, Loria P et al. From NAFLD in clinical practice to answers from guidelines. *J Hepatol* 2013; 59:859-871.
7. Palmer M. Practice guidelines on NAFLD. *Hepatology* 2013; 57:853.
8. Begriche K, Massart J, Robin MA, Bonnet F, Fromenty B. Mitochondrial adaptations and dysfunctions in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2013; 58:1497-1507.
9. Naik A, Košir R, Rozman D. Genomic aspects of NAFLD pathogenesis. *Genomics* 2013; 102:84-95.
10. Huang YY, Gusdon AM, Qu S. Cross-talk between the thyroid and liver: A new target for nonalcoholic fatty liver disease treatment. *World J Gastroenterol* 2013; 19:8238-8246.
11. Jou J, Choi SS, Diehl AM. Mechanisms of disease progression in non-alcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis* 2008; 28: 370-379
12. Kleiner DE, Brunt EM. Nonalcoholic fatty liver disease: pathologic patterns and biopsy evaluation in clinical research. *Semin Liver Dis* 2012; 32:3-13.
13. Machado MV, Cortez-Pinto H. Non-invasive diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. A critical appraisal. *J Hepatol* 2013; 58:1007-1019.
14. Day CP. Natural history of NAFLD: remarkably benign in the absence of cirrhosis, *Gastroenterology* 2005; 129 : 375–378
15. Ascha MS, Hanouneh IA, Lopez R, Tamimi TA, Feldstein AF, Zein NN. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010; 51:1972-1978.
16. Söderberg C, Stål P, Askling J, Glaumann H, Lindberg G, Marmur J, Hultcrantz R. Decreased survival of subjects with elevated liver function tests during a 28-year follow-up. *Hepatology* 2010; 51:595-602.
17. Baffy G, Brunt EM, Caldwell SH. Hepatocellular carcinoma in non-alcoholic fatty liver disease: an emerging menace. *J Hepatol* 2012; 56:1384-1391.
18. Calle E, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun M. Overweight, obesity and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of US adults, *N Engl J Med* 2003; 348 : 1625–1638
19. McCullough A. The clinical features, diagnosis and natural history of non-alcoholic fatty liver disease, *Clin Liver Dis* 2004;8 : 521–533.
20. Promrat K1, Kleiner DE, Niemeier HM, Jackvony E, Kearns M, Wands JR, et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010; 51:121-129.
21. Vos MB, Lavine JE. Dietary fructose in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2013; 57:2525-2531.
22. Westerbacka J1, Lammi K, Häkkinen AM, Rissanen A, Salminen I, Aro A, Yki-Järvinen H. Dietary fat content modifies liver fat in overweight nondiabetic subjects, *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90 : 2804–2809
23. Masterton GS, Plevris JN, Hayes PC. Review article: omega-3 fatty acids - a promising novel therapy for non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31:679-92.
24. Kwok RM, Torres DM, Harrison SA. Vitamin D and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): is it more than just an association? *Hepatology* 2013; 58:1166-1174.
25. Nascimbeni F, Pais R, Bellentani S, Day CP, Ratziu V, Loria P et al. From NAFLD in clinical practice to answers from guidelines. *J Hepatol* 2013; 59:859-871.
26. Garcia-Compean D, Jaquez-Quintana JO, Gonzalez- Gonzalez JA, Maldonado-Garza H. Liver cirrhosis and diabetes: Risk factors, pathophysiology, clinical implications and management. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 280-288.
27. Sikka P, Kapoor S, Bindra VK, Sharma M, Vishwakarma P, Saxena KK. Statin intolerance: Now a solved problem. *J Postgrad Med* 2011;57:321- 328
28. Bhardwaj SS, Chalasani N. Lipid lowering agents that cause drug-induced hepatotoxicity. *Clin Liver Dis* 2007; 11: 597–615
29. Calderon RM, Cubeddu LX, Goldberg RB, Schiff ER. Statins in the treatment of dyslipidemia in the presence of elevated liver aminotransferase levels: A therapeutic dilemma. *Mayo Clin Proc* 2010;85:349-356
30. Pacana T, Fuchs M. The cardiovascular link to nonalcoholic fatty liver disease: a critical analysis. *Clin Liver Dis* 2012; 16:599-613.
31. Ahmed MH, Barakat S, Almobarak AO. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease: has the time come for cardiologists to be hepatologists? *J Obes* 2012; 2012:483135
32. Harrison SA, Fecht W, Brunt EM, Neuschwander-Tetri BA. Orlistat for overweight subjects with nonalcoholic steatohepatitis: A randomized, prospective trial. *Hepatology* 2009; 49:80-86.
33. Gary-Bobo M, Elachouri G, Gallas JF, Janiak P, Marini P, Ravinet-Trillou C, et al. Rimobant reduces obesity-associated hepatic steatosis and features of metabolic syndrome in obese Zucker fa/fa rats. *Hepatology* 2007; 46: 122-129
34. Mummadi R, Kasturi KS, Chennareddygar S, Sood G. Effect of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): systemic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6:1396-402
35. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. A meta-anal-

- ysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010; 52:79-104.
36. Angelico F, Burattin M, Alessandri C, Del Ben M, Lirussi F. Drugs improving insulin resistance for non-alcoholic fatty liver disease and/or nonalcoholic steatohepatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD005166.
 37. Ratziu V, Caldwell S, Neuschwander-Tetri BA. Therapeutic trials in nonalcoholic steatohepatitis: insulin sensitizers and related methodological issues. *Hepatology*. 2010;52:2206-2215.
 38. Sanyal AJ, Brunt EM, Kleiner DE, Kowdley KV, Chalasani N, Lavine JE, et al. Endpoints and clinical trial design for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2011;54:344-353
 39. Belfort R, Harrison SA, Brown K, Darland C, Finch J, Hardies J, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2006; 355:2297-2307.
 40. Aithal GP, Thomas JA, Kaye PV, Lawson A, Ryder SD, Spendlove I, et al. Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2008; 135:1176-1184.
 41. Caldwell SH, Argo CK, Al-Osaimi A. Therapy of NAFLD. Insulin sensitizing agents. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: S61-67
 42. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010; 362:1675-1685.
 43. Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, Molleston JP, Murray KF, Rosenthal P, et al. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. *JAMA* 2011; 305:1659-1668.
 44. Patil DT, Yerian LM. Evolution of nonalcoholic fatty liver disease recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl* 2012; 18:1147-1153.
 45. Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2010; 363:1341-1350
 46. Bugianesi E, Gentilcore E, Manini R, Natale S, Vanni E, Villanova N, et al. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1082-1090.
 47. Juurinen L, Tiikkainen M, Hakkinen A, Hakkarainen A, Yki-Järvinen H. Effects of insulin therapy on liver fat content and hepatic insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 292 : E829–E835.
 48. Rzouq FS, Volk ML, Hatoum HH, Talluri SK, Mummadi RR, Sood GK. Hepatotoxicity Fears Contribute to Underutilization of Statin Medications by Primary Care Physicians. *Am J Med Sci* 2010;340:89–93.
 49. Bergmann OM, Kristjansson G, Jonasson JG, Björnsson ES. Jaundice due to suspected statin hepatotoxicity: A case series. *Dig Dis Sci* 2011; DOI 10.1007/s10620-011-1950-1
 50. Chatrath H, Vuppalanchi R, Chalasani N. Dyslipidemia in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis* 2012;32:22–29
 51. Björnsson E, Jacobsen EI, Kalaitzakis E. Hepatotoxicity associated with statins: Reports of idiosyncratic liver injury post-marketing. *J Hepatol* 2012; 56: 374–380
 52. Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD, Griva T, Anagnostis P, Kargiotis K, et al. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis. *Lancet* 2010; 376: 1916-22
 53. Foster T, Budoff MJ, Saab S, Ahmadi N, Gordon C, Guerci AD. Atorvastatin and antioxidants for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: the St Francis Heart Study randomized clinical trial. *Am J Gastroenterol* 2011; 106:71-77.
 54. Σουλτάτη Α, Ντουράκης Σ.Π. Ηπατοτοξικότητα των υπολιπιδαιμικών και αντιδιαβητικών φαρμάκων. *Ιατρική* 2007; 91: 371-378
 55. Hirose A1, Ono M, Saibara T, Nozaki Y, Masuda K, Yoshioka A, et al. Angiotensin II type 1 receptor blocker inhibits fibrosis in rat nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2007; 45 : 1375–1381
 56. Oben JA, Roskams T, Yang S, Lin H, Sinelli N, Li Z, et al., Nor-epinephrine induces hepatic fibrosis in leptin deficient ob/ob mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 308 : 284–292
 57. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology* 2003; 37:1202-1219.

Assessment and Management of Patients with Obesity and Hypertension in European Society of Hypertension Excellence Centres. A survey from the ESH Working Group on Diabetes and Metabolic Risk Factors.



Christina Antza

Christina Antza^a, Guido Grassi^b, Thomas Weber^c, Alexandre Persu^d, Jens Jordan^{e,f}, Peter M Nilsson^g, Josep Redon^{h,i}, Stella Stabouli^j, Reinhold Kreutz^k, and Vasilios Kotsis^b

^a 3rd Department of Internal Medicine, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece

^b Clinical Medica, School of Medicine and Surgery, Milano-Bicocca University

^c Cardiology Department, Klinikum Wels-Grieskirchen, Wels, Austria

^d Division of Cardiology, Department of Cardiovascular Diseases, Cliniques Universitaires Saint-Luc and Pole of Cardiovascular Research, Institut de Recherche Expérimentale et Clinique, Université Catholique de Louvain, Brussels, Belgium

^e Institute of Aerospace Medicine, German Aerospace Center, Medical Faculty, University of Cologne, Cologne, Germany

^f University Hypertension Center, Cologne, Germany

^g Department of Clinical Sciences, Internal Medicine, Skåne University Hospital, Malmö, Sweden

^h Cardiometabolic Renal Risk Research Group, INCLIVA Biomedical Research Institute, University of Valencia, Valencia, Spain CIBEROBN, ISCIII, Madrid, Spain

ⁱ 1st Department of Pediatrics, Aristotle University of Thessaloniki, Hippokratio General Hospital, Thessaloniki, Greece

^k Charité - Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin. - Institute of Clinical Pharmacology and Toxicology, Berlin, Germany.

ABSTRACT

BACKGROUND Healthcare providers are faced with an increasing number of patients with obesity and arterial hypertension. Preventing obesity-associated hypertension and appropriately managing patients with established disease are both important. Hence, the aim of our study was to evaluate the clinical care of patients with obesity and hypertension among ESH Excellence Centres (ECs).

METHODS We conducted a cross-sectional, international 30-item survey through e-mails.

RESULTS In total, 70 representatives of ECs participated (78% men) with 66% of them practicing medicine for more than 30 years and working in well-equipped clinics. Most were internists (41%) and cardiologists (37%) and 73% reported training on the management of obese patients with hypertension. A majority weigh their patients (77%) and evaluate patients for sleep disorders (93%). However, only 47% spend more than 5min to advise for lifestyle modification in general, 59% for weight loss, 56% for salt intake and 64% for exercise. Finally, a minority of participants ask patients if they like their body (6%) or about previous attempts to lose weight (28%), evaluate 24h urinary sodium excretion rate (22%)

and provide written (15%) or personalized (10%) dietary advices. If the patient suffers also from type 2 diabetes mellitus, 66% switch treatment to GLP1 receptor agonists and 60% to SGLT2 inhibitors.

CONCLUSION Most clinicians in ESH ECs are well educated regarding obesity-associated hypertension, and clinics are sufficiently equipped to manage these patients, as well. However, several deficits were reported regarding efforts to address and implement obesity specific aspects and interventions to improve care in patients with obesity and hypertension.

PLAIN LANGUAGE SUMMARY

- Hypertension and obesity still remain two of the main cardiovascular risk factors worldwide.
- There is a need to lower the incidence of obesity-induced hypertension, and to focus on practical guidelines for the evaluation and management of patients with obesity and hypertension.
- This is a web-based survey to understand the current clinical practices in assessing/managing patients with obesity and hypertension in ESH Excellence Centres.
- Most clinicians in ESH ECs are well educated regarding obesity-associated hypertension.
- Clinics are sufficiently equipped to manage these patients.
- Several deficits were reported regarding efforts to address and implement obesity specific aspects and interventions to improve care in patients with obesity and hypertension.

KEYWORDS assessment, ESH Excellence Centres, hypertension, management, obesity, survey

Introduction

Despite huge efforts to improve prevention and management, hypertension and obesity still remain two of the main cardiovascular risk factors worldwide. ⁽¹⁾ Obesity is a well-known and studied, independent, risk factor for hypertension; an observation already made decades ago. The Intersalt study including more than 10.000 participants, documented a positive association between blood pressure (BP) and body mass index (BMI) on a sufficiently large scale. ⁽²⁾ A few years later, a 44-year follow-up of the Framingham Heart study showed that obesity is responsible for 28% of the new cases of hypertension in women and 26% in men. ⁽³⁾ Conversely, a 2.27 kg/m² reduction in BMI could lower systolic and diastolic BP by almost 6 mmHg and 3 mmHg, respectively ⁽⁴⁾. The favourable effect of weight loss on BP seems to be independent of the type of intervention (diet, pharmacological treatment or bariatric surgery). ⁽⁵⁾

The World Health Organization's global target for non-communicable diseases focuses on lowering the prevalence of hypertension by 33% from 2010 to 2030 ⁽⁶⁾. Whether this ambitious goal is achievable is questionable, taking into account the high reported incidence and prevalence of obesity worldwide as well as their association with hypertension. ⁽⁷⁾ Of note, almost 2 billion adults, 18 years and older, were overweight in 2016 and more than 650 million were obese. ⁽⁷⁾ Furthermore, the current use of BMI in adults and BMI-for-age in children

and adolescents in the identification of obesity, seems to underestimate the prevalence of excess adiposity. Around half of all adults and at least 25–50% of children and adolescents defined as having a healthy BMI present excess body fat, that could have changed the status of overweight or obese if taken into account. ^(8,9) Therefore, there is a need not only to lower the incidence of obesity to prevent obesity-induced hypertension, but also to focus on the practical guidelines for the evaluation and management of patients with obesity and hypertension.

The European Society of Hypertension (ESH) has published practice guidelines for the treatment of obese hypertensive patients, focusing on weight management with either lifestyle modification and/or pharmacological treatment, the selection of appropriate anti-hypertensive therapy but also on the holistic management of metabolic syndrome. ^(10, 11) Furthermore, the latest guidelines (2023) provide also specific recommendations for these patients, covering both practical (i.e cuff size for BP measurement) and pharmacological aspects. ⁽¹²⁾ Even if both research and experts provide clear evidence for the management of obesity and hypertension, to what extent these recommendations are followed by clinicians remains unclear.

Accordingly, our aim was to design a web-based survey to understand the current clinical practices in assessing and managing patients with obesity and hypertension in ESH Excellence Centres.

Methods

Study design

We performed a cross-sectional, international survey on behalf of the Working Group on Diabetes and Metabolic Risk Factors of the European Society of Hypertension. In order to evaluate the assessment and management of patients with hypertension and obesity among ESH Excellence Centres, a 30-item survey (Supplementary File 1) was conducted electronically (through a link provided by e-mail). The target population comprised physicians, with expertise in the field of hypertension, working mainly as internists, cardiologists or nephrologists, who wanted to participate. There were no exclusion criteria for the participants. The survey was running for 8 weeks (10/05/2023 till 23/06/2023), with two reminders sent within that period. The questionnaire was accompanied by a cover letter, providing details regarding the aim of the survey, the organization behind the study and informing participants on the time needed to complete the survey, as evaluated by the investigators.

Questionnaire

To ensure content validity and relevance, three experts in the field and three internists belonging to the target population planned and designed the research questions. The survey applied closed, with two exceptions: country of activity and medical specialty in case it was not included in the pre-specified choices. Multiple-choice pre-coded type was used, with either a dichotomic (yes/no) or a wide range of responses depending on the question. The survey was divided into two parts. The first part included questionnaires aimed to assess the demographics of the participants and the second part to investigate how they access and manage patients with obesity and hypertension.

After finalization of the questionnaire by the investigators, 5 independent internists from the 3rd Department of Internal Medicine in Aristotle University of Thessaloniki, Greece with a specific interest in hypertension and obesity were asked to evaluate the questionnaire using a satisfaction scale from 0 to 10 (total score was 9.8/10). Minor comments have been made as presented in Supplementary File 2.

Statistical analysis

We use descriptive statistics to describe the overall characteristics of the survey. The results were represented as percentages and depicted as bar charts.

Results

Descriptive statistics of the population

A total number of 70 representative physicians (78% men) from

26 countries filled the questionnaire and were thus included in our survey. Most of them were internists (41%) and cardiologists (37%), while the rest of the study population had the specialty of nephrology (17%), and 4% reported another specialty (none specified which one). In all, 66% of the participants reported more than 30 years of practicing medicine, while none was practicing less than 10 years. All participants were treating urban population. The two most represented countries were Italy (14%) and Greece (14%).

Regarding their education, 73% of the participants reported that they had already received training on how to treat patients with obesity and hypertension. When they were asked to specify the type of education, 47% reported participation in congresses, 18% in seminars, 14% none of the proposed options, 8% on-the-job training, attending expert's clinics, 8% self-reading, 5% several days courses and finally 2% classroom-style training at hospital, organized by experts in the field.

Clinic Organization

In terms of hypertension clinic organization, we also evaluated the equipment needed for the examination of an obese patient with hypertension. All clinics (100%) had large cuffs (32-42cm) available for office blood pressure measurement, while 87% of the clinics had also extra-large cuffs (42-52cm). Additionally, 74% of the participants reported that their office medical equipment (for example gowns, chairs or exam tables) was appropriate for the evaluations of obese patients. Finally, 64% of the participants reported available equipment for the evaluation of sleep apnea in the office.

Clinical approach of patients with obesity and hypertension

The majority of participants (72%) reported that they agree or strongly agree with the practice to determine the body weight of their hypertensive patients at every visit (77% respectively to calculate body mass index), while 34% of them reported agreeing or strongly agreeing with the practice to weigh hypertensive patients only if the last visit was at least two months ago.

Assessment and management of patients with hypertension and obesity is depicted in Figure 1. The majority of the participants strongly agreed with the practice to advise patients to lose weight (59%), to lower their salt intake (56%), to exercise (64%) and almost half of them (47%) usually spend more than 5 minutes for lifestyle advice. Only 28% and 22%, respectively, strongly agreed with the practice to ask patients if they had tried to lose weight in the past or to refer them for a measurement of 24h urinary sodium excretion analysis. A minority of participants was asking patients if they like their body (6%) and provided either written (15%) or personalized (10%) dietary advices.

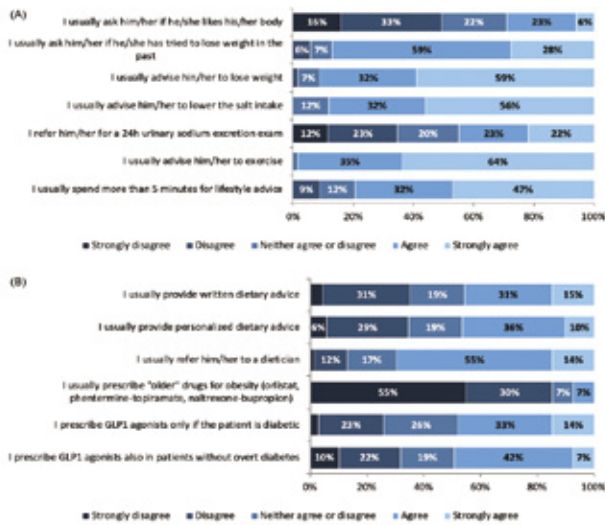


Figure 1. The assessment and management of obese patients with hypertension.

Regarding weight loss treatment, the majority (55%) seems not to prescribe “older” drugs (such as orlistat, phentermine-topiramate, naltrexone-bupropion). If type 2 diabetes mellitus is present on top of hypertension and obesity, 66% agreed or strongly agreed with the practice to switch treatment to glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists and 60% to sodium glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitors. Even if the patient is not diabetic, 47% of the participating physicians still prescribe GLP-1 receptor agonists. Finally, 84% of the physicians report that they know the guideline recommendation for referring a patient to bariatric surgery, but only 41% implement this recommendation.

Mediterranean diet

Regarding diet, 87% of the participants advise their patients to follow the “Mediterranean diet” pattern in general. When clinicians were asked separately for some of the main “Mediterranean diet” aspects, it seems that 72% advise their patients to regularly eat chicken, turkey or rabbit instead of veal, pork, beef or sausage. From the study population, 9% advise for <2 servings per week of fish (100 - 150 g) or seafood (200 g), 7% for <2 servings (200 g each) of vegetables per day, 12% for <1 or >3servings (80 g each) of fruit per day, 3% for 2 servings (100 - 150 g) of red meat/hamburgers/other meat products and 3% for >3 servings commercial sweets/pastries per week. Details are depicted in Figure 2.

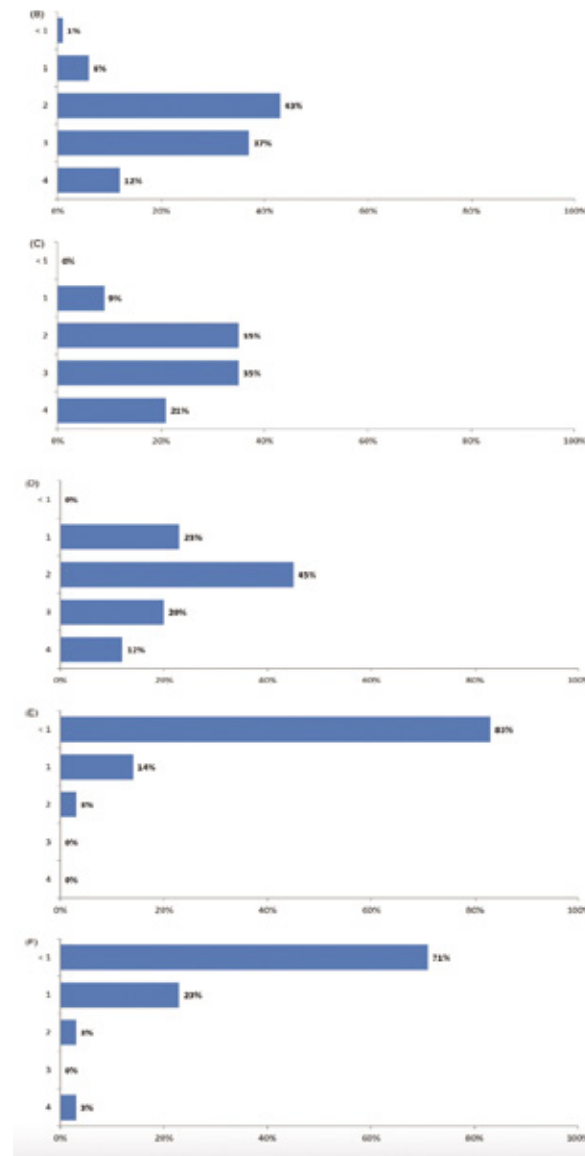
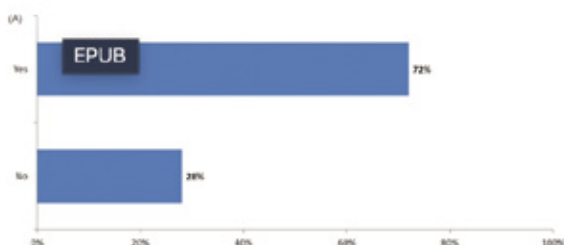


Figure 2. Advices for Mediterranean Diet in obese patients with hypertension.

2A. Do you advise patients to regularly eat chicken, turkey or rabbit instead of veal, pork, beef or sausage? **2B.** How many servings of fish (100 - 150 g) or seafood (200 g) do you advise your patients to eat per week? **2C.** How many servings (200 g each) of vegetables do you advise your patients to eat per day? **2D.** How many servings (80 g each) of fruit do you advise your patients to eat per day? **2E.** How many servings (100 - 150 g) of red meat/hamburgers/other meat products do you advise your patients to eat per day? **2F.** How many servings of commercial sweets/pastries do you advise your patients to eat per week?

Sleep

Most participants asked about sleep related behaviours (sleep hours per night, nightshifts, duration of sleep deprivation, restfulness in the morning) (93%) and sleep

disruption (96%) in obese patients, while all participating physicians (100%) asked about snoring and respiratory pauses/apnea witnessed by the spouse during sleep.

Discussion

Our survey provides valuable insight in current clinical practice in ESH Excellence Centres when assessing and managing patients with obesity and hypertension. In general, most of clinicians are well aware and sensitized regarding obesity-induced hypertension. Moreover, clinics are sufficiently equipped to examine this population. For example, in everyday clinical practice, more than half of participating centres weigh their patients and almost all evaluate patients for sleep apnea. Moreover, almost half of the centres report that they advise for lifestyle modification or weight loss and consider prescribing newer weight loss medications when indicated. However, there is room for improvement. For example, 24-hour urinary sodium excretion rate is rarely prescribed, few physicians provide written/personalized dietary advice, physicians' knowledge on healthy eating is limited, and less than 5 minutes are typically spent on lifestyle modification instructions.

Lifestyle modification, including weight loss, exercise, limited salt intake and Mediterranean diet, is usually recommended when managing patients with obesity and hypertension irrespective of BP lowering treatment. The practice is well supported by evidence (observational studies and meta-analyses), and also by guidelines, which recommend lifestyle interventions as part of the first-line therapy in all hypertensive patients.^(10,12) Specifically, low-caloric diet is a valuable way of lifestyle modification for BP reduction in both pre-hypertensive and hypertensive population, with meta-analyses suggesting approximately 1mmHg reduction not only for systolic but also for diastolic BP for each 1kg reduction of body weight.^(13,14) Importantly enough, the Trial of Nonpharmacologic Intervention in the Elderly (TONE) showed that moderate weight loss results in a 30% decreased need for antihypertensive therapy, for those being on a single antihypertensive drug.⁽¹⁵⁾ Not only low-caloric diet but also Mediterranean diet has a positive impact on BP. In fact, high adherence to Mediterranean diet decreased by 36% the likelihood of hypertension in obese patients.⁽¹⁶⁾ The effect of physical activity on BP is crucial, too, independently of the weight loss achievement. Aerobic exercise has the highest impact, lowering BP up to 5-8 mmHg, but dynamic resistance and isometric training also elicit a beneficial effect.^(17,18) Recent data highlight the importance of a multicomponent exercise approach to improve cardiometabolic health.⁽¹⁹⁾

However, following successful weight loss, weight regain over few months is common and can lead to a so-called weight cycling phenomenon. Similarly, adherence to exercise train-

ing tends to decline over time.^(20,21) Hence, weighting patients at every visit is important to evaluate possible BMI changes. Furthermore, physicians must create new ways to support patients with both obesity and hypertension, to educate them and finally to convince them to adopt lifelong new healthy habits based on their individual needs and life circumstances. To encourage patients to be active is not always enough; free exercise community programs must take place or hospital-based specialized training. At this point, referral to a specialized dietician is also crucial. The role of dietician encompasses not only the need of providing low-caloric diet but also the education of the population. This need is highlighted by the results of our survey: even if almost 90% of the clinicians advise patients to follow a Mediterranean diet, many participants did not have the knowledge to provide correct dietary advice.

At this point, the results of the follow-up of the Evaluation of Losartan in the Elderly (ELITE) study must be considered in the evaluation of the results of this survey. Authors trying to identify possible reasons for lack of implementation of prevention measures, showed that individualized written education and lifestyle interventions could be the key to improve compliance.⁽²²⁾ In ESH Excellence Centres, only 6% of the clinicians ask personal questions related to the weight status of their patients (for example if patients like their body), while only 10% and 15% provide written or personalized dietary advice, respectively. Hence, a more personalized approach has to be encouraged in ESH Excellence Centres to increase adherence and long-term lifestyle changes. For this purpose, also self-monitoring needs to be encouraged. For example, a mobile application for patients with both hypertension and obesity, aiming at weight loss, healthy eating and exercise, promoted a greater adherence and weight loss in participants wearing a pedometer.⁽²³⁾

In patients with obesity and hypertension who cannot attain a healthy body weight through lifestyle interventions alone, on top of lifestyle modification, weight loss through medication or bariatric surgery is an important step in the treatment of hypertensive obese patients.^(10,11) This approach appears widely accepted among ESH Excellence Centres as most of the clinicians consider prescribing SGLT-2 inhibitors or GLP-1 receptor agonists in patients with a diagnosis of type 2 diabetes mellitus, prescribe the "older" drugs for obesity, but also know and follow the guidelines on the indications for bariatric surgery. Indeed, combining orlistat with a hypocaloric diet was more effective than diet alone to achieve blood pressure control in patients with obesity and hypertension.⁽²⁴⁾ Low dose topiramate/phentermine, which is not approved in Europe, reduces body weight and BP in patients with obesity and hypertension.^(25,26) Liraglutide, lorcaserin, or naltrexone/bupropion could also reduce BP⁽²⁵⁾, however, this effect is modest.

While there is a research gap regarding the effect of GLP-1 agonists and SGLT-2 inhibitors on BP control in patients with obesity and hypertension, but without type 2 diabetes mellitus, in patients with diabetes mellitus clinical trials data are clear and promising. The latest meta-analysis in the field regarding different anti-diabetic drug classes showed that GLP-1 agonists and SGLT-2 inhibitors not only reduce cardiovascular risk, but also cause body weight changes. However, the authors did not analyse the effect of these drugs on BP. ⁽²⁷⁾ Still, previous data show the existence of a systolic BP reduction by these agents in patients, with diabetes from -1.8 mmHg (95% CI: -3.5 to -0.20) to -4.6 mmHg (95% CI: -7.2 to -2.0) for GLP-1 agonists ⁽²⁸⁾ and from -2.3 mmHg (-3.1 to -1.6) to -3.4 mmHg (-4.3 to -2.5) for SGLT-2 inhibitors ⁽²⁹⁾, when compared to placebo. Regarding weight loss, an even up to 20% body weight reduction has been observed when once weekly tirzepatide, dual glucose-dependent insulinotropic polypeptide and GLP-1 receptor agonist, was administered on the highest 15mg dose (compared to 3% in the placebo group). ⁽³⁰⁾ Systolic BP in the pooled tirzepatide group decreased 6.2 mmHg, compared to placebo. ⁽³⁰⁾ In patients with preexisting cardiovascular disease and overweight or obesity but without diabetes, semaglutide is superior to placebo in reducing body weight and cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction, or stroke. ⁽³¹⁾

Furthermore, bariatric surgery in patients with obesity and hypertension leads to fewer drugs, improved BP control and less risk of resistant hypertension. ⁽³²⁻³⁴⁾ The non-randomized Swedish Obese Individuals Study (SOS) showed that weight reduction through bariatric surgery improves cardiovascular morbidity and mortality in males and females with a BMI of at least 34 or 38 kg/m², respectively. ⁽³⁵⁾ A recent meta-analysis comprising 269,818 patients submitted to bariatric surgery and almost 1,2 million controls confirmed the finding and further suggested a substantial reduction in the incidence of arterial hypertension in the bariatric surgery group. ⁽³⁶⁾ Hence, consultation should not be restricted only to prescription of anti-hypertensive agents and lifestyle advice, but should also include a holistic approach of the hypertensive obese patient.

The association between obesity-induced sleep disorders with high blood pressure and their role in promoting cardiovascular disease ⁽³⁷⁻³⁹⁾ is well known by the clinicians of ESH Excellence Centres, as more than 93% ask questions to evaluate patients' sleep quality and sleep related problems. Even if obstructive sleep apnea is the best studied sleep disorder acting as a determinant of hypertension ⁽⁴⁰⁾, 93% of the clinicians ask also for sleep insufficiency, including for sleep hours per night, nightshifts, duration of sleep deprivation, restfulness in the morning and 96% for sleep disruption.

Some limitations of this study need to be taken into account.

This is a survey among ESH Excellence Centres and as so, the findings may not reflect the general knowledge or management in the medical community. Southern European countries are overrepresented in this survey, which could introduce a bias particularly when assessing life-style related items such as dieting. Furthermore, the findings may not reflect overall knowledge/awareness on the topic in Excellence Centres, as responders might be those with more interest/expertise in the topic. Finally, there might still be a gap between what the centers feel appropriate and what is effectively done in daily clinical practice.

Conclusion

Most clinicians caring for patients with obesity-associated hypertension in ESH Excellence Centres are well informed regarding current management recommendations. However, several deficits were detected and could be thus improved by following practice guidelines recommendations for the specific management of patients with obesity and hypertension. In the future, a more comprehensive approach should be established when treating obesity-associated hypertension, focusing on personalized lifestyle modification programs, patients' referral to a specialised dietician or community/hospital lifestyle educating programs, and, should these measures fail, access to pharmacological weight loss or bariatric surgery.

Acknowledgement We are grateful for the invaluable help of Mandy Elgner, ESH Council Coordinator, with the setup and performance of the survey.

Disclosure statement The authors report there are no competing interests to declare.

Funding None

Data deposition Available for reasonable research questions, if asked.

Data availability statement None

References

- Centers for Disease Control and Prevention, 1999–2019. CDC WONDER Online Database website. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2019. Accessed February 1, 2022.
- Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. Intersalt Cooperative Research Group. *Bmj*. 1988;297(6644):1–10. Epub 1988/07/30. Crossref. PubMed.

3. Wilson PW, D'Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Arch Intern Med.* 2002;162(16):1867–72. Epub 2002/08/28. Crossref. PubMed.
4. Yang S, Zhou Z, Miao H, Zhang Y. Effect of weight loss on blood pressure changes in overweight patients: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2023;25(5):404–15. Epub 2023/05/04. Crossref. PubMed. ISI.
5. Fantin F, Giani A, Zoico E, Rossi AP, Mazzali G, Zamboni M. Weight Loss and Hypertension in Obese Subjects. *Nutrients.* 2019;11(7). Epub 2019/07/25. Crossref. PubMed. ISI.
6. World Health Organization. Hypertension. 2023. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>.
7. World Health Organization. Obesity and Overweight. 2021.
8. Okorodudu DO, Jumean MF, Montori VM, Romero-Corral A, Somers VK, Erwin PJ, et al. Diagnostic performance of body mass index to identify obesity as defined by body adiposity: a systematic review and meta-analysis. *Int J Obes (Lond).* 2010;34(5):791–9. Epub 2010/02/04. Crossref. PubMed. ISI.
9. Reilly JJ, Kelly J, Wilson DC. Accuracy of simple clinical and epidemiological definitions of childhood obesity: systematic review and evidence appraisal. *Obes Rev.* 2010;11(9):645–55. Epub 2010/01/12. Crossref. PubMed. ISI.
10. Kotsis V, Jordan J, Micic D, Finer N, Leitner DR, Toplak H, et al. Obesity and cardiovascular risk: a call for action from the European Society of Hypertension Working Group of Obesity, Diabetes and the High-risk Patient and European Association for the Study of Obesity: part A: mechanisms of obesity induced hypertension, diabetes and dyslipidemia and practice guidelines for treatment. *J Hypertens.* 2018;36(7):1427–40. Epub 2018/04/11. Crossref. PubMed. ISI.
11. Kotsis V, Tsioufis K, Antza C, Seravalle G, Coca A, Sierra C, et al. Obesity and cardiovascular risk: a call for action from the European Society of Hypertension Working Group of Obesity, Diabetes and the High-risk Patient and European Association for the Study of Obesity: part B: obesity-induced cardiovascular disease, early prevention strategies and future research directions. *J Hypertens.* 2018;36(7):1441–55. Epub 2018/04/14. Crossref. PubMed. ISI.
12. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the European Renal Association (ERA) and the International Society of Hypertension (ISH). *J Hypertens.* 2023. Epub 2023/06/22. Crossref.
13. Fu J, Liu Y, Zhang L, Zhou L, Li D, Quan H, et al. Nonpharmacologic Interventions for Reducing Blood Pressure in Adults With Prehypertension to Established Hypertension. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(19):e016804. Epub 2020/09/26. Crossref. PubMed. ISI.
14. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension.* 2003;42(5):878–84. Epub 2003/09/17. Crossref. PubMed. ISI.
15. Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA, Applegate WB, Ettinger WH, Jr., Kostis JB, et al. Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons: a randomized controlled trial of nonpharmacologic interventions in the elderly (TONE). TONE Collaborative Research Group. *Jama.* 1998;279(11):839–46. Epub 1998/03/27. Crossref. PubMed. ISI.
16. Magriplis E, Panagiotakos D, Kyrou I, Tsioufis C, Mitsopoulou AV, Karageorgou D, et al. Presence of Hypertension Is Reduced by Mediterranean Diet Adherence in All Individuals with a More Pronounced Effect in the Obese: The Hellenic National Nutrition and Health Survey (HNNHS). *Nutrients.* 2020;12(3). Epub 2020/03/27. Crossref. PubMed. ISI.
17. Hansen D, Abreu A, Ambrosetti M, Cornelissen V, Gevaert A, Kemps H, et al. Exercise intensity assessment and prescription in cardiovascular rehabilitation and beyond: why and how: a position statement from the Secondary Prevention and Rehabilitation Section of the European Association of Preventive Cardiology. *Eur J Prev Cardiol.* 2022;29(1):230–45. Epub 2021/06/03. Crossref. PubMed. ISI.
18. Cornelissen VA, Fagard RH, Coeckelberghs E, Vanhees L. Impact of resistance training on blood pressure and other cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Hypertension.* 2011;58(5):950–8. Epub 2011/09/08. Crossref. PubMed. ISI.
19. Batrakoulis A, Jamurtas AZ, Metsios GS, Perivoliotis K, Liguori G, Feito Y, et al. Comparative Efficacy of 5 Exercise Types on Cardiometabolic Health in Overweight and Obese Adults: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of 81 Randomized Controlled Trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2022;15(6):e008243. Epub 2022/04/29. Crossref. PubMed. ISI.
20. Stevens VJ, Obarzanek E, Cook NR, Lee IM, Appel LJ, Smith West D, et al. Long-term weight loss and changes in blood pressure: results of the Trials of Hypertension Prevention, phase II. *Ann Intern Med.* 2001;134(1):1–11. Epub 2001/02/24. Crossref. PubMed. ISI.
21. Lopes S, Félix G, Mesquita-Bastos J, Figueiredo D, Oliveira J, Ribeiro F. Determinants of exercise adherence and

- maintenance among patients with hypertension: a narrative review. *Rev Cardiovasc Med*. 2021;22(4):1271–8. Epub 2021/12/28. Crossref. PubMed. ISI.
22. Schrader B, Schrader J, Koziolok M, Elsässer A, Bünker AM, Hillmann B, et al. Influence of individualized prevention recommendations after one year on the control of hypertension in 3,868 follow-up participants of the ELITE study. *Cent Eur J Public Health*. 2021;29(4):305–10. Epub 2022/01/14. Crossref. PubMed. ISI.
 23. Sakane N, Suganuma A, Domichi M, Sukino S, Abe K, Fujisaki A, et al. The Effect of a mHealth App (KENPO-app) for Specific Health Guidance on Weight Changes in Adults With Obesity and Hypertension: Pilot Randomized Controlled Trial. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2023;11:e43236. Epub 2023/04/13. Crossref. PubMed. ISI.
 24. Bakris G, Calhoun D, Egan B, Hellmann C, Dolker M, Kingma I. Orlistat improves blood pressure control in obese subjects with treated but inadequately controlled hypertension. *J Hypertens*. 2002;20(11):2257–67. Crossref. PubMed. ISI.
 25. Siebenhofer A, Jeitler K, Horvath K, Berghold A, Posch N, Meschik J, et al. Long-term effects of weight-reducing drugs in people with hypertension. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2016;3:CD007654. Epub 2016/03/05. Crossref. PubMed.
 26. Jordan J, Astrup A, Engeli S, Narkiewicz K, Day WW, Finer N. Cardiovascular effects of phentermine and topiramate: a new drug combination for the treatment of obesity. *J Hypertens*. 2014;Epub. Crossref.
 27. Shi Q, Nong K, Vandvik PO, Guyatt GH, Schnell O, Rydén L, et al. Benefits and harms of drug treatment for type 2 diabetes: 07 systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Bmj*. 2023;381:e4068. Epub 2023/04/07. Crossref.
 28. Sun F, Wu S, Guo S, Yu K, Yang Z, Li L, et al. Impact of GLP-1 receptor agonists on blood pressure, heart rate and hypertension among patients with type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015;110(1):26–37. Epub 2015/09/12. Crossref. PubMed. ISI.
 29. Tsapas A, Karagiannis T, Kakotrichi P, Avgerinos I, Mantsiou C, Tousinas G, et al. Comparative efficacy of glucose-lowering medications on body weight and blood pressure in patients with type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23(9):2116–24. Epub 2021/05/29. Crossref. PubMed. ISI.
 30. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med*. 2022;387(3):205–16. Epub 2022/06/04. Crossref. PubMed. ISI.
 31. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Esbjerg S, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *N Engl J Med*. 2023;389(24):2221–32. Epub 2023/11/12. Crossref. PubMed. ISI.
 32. Schiavon CA, Bhatt DL, Ikeoka D, Santucci EV, Santos RN, Damiani LP, et al. Three-Year Outcomes of Bariatric Surgery in Patients With Obesity and Hypertension: A Randomized Clinical Trial. *Ann Intern Med*. 2020;173(9):685–93. Epub 2020/08/18. Crossref. PubMed. ISI.
 33. Schiavon CA, Ikeoka D, Santucci EV, Santos RN, Damiani LP, Bueno PT, et al. Effects of Bariatric Surgery Versus Medical Therapy on the 24-Hour Ambulatory Blood Pressure and the Prevalence of Resistant Hypertension. *Hypertension*. 2019;73(3):571–7. Epub 2019/01/22. Crossref. PubMed. ISI.
 34. Sjöström L, Lindroos AK, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med*. 2004;351(26):2683–93. Epub 2004/12/24. Crossref. PubMed. ISI.
 35. Sjostrom L, Peltonen M, Jacobson P, Sjostrom CD, Karason K, Wedel H, et al. Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. *JAMA*. 2012;307(1):56–65. Crossref. PubMed. ISI.
 36. Wiggins T, Guidozi N, Welbourn R, Ahmed AR, Markar SR. Association of bariatric surgery with all-cause mortality and incidence of obesity-related disease at a population level: A systematic review and meta-analysis. *PLoS medicine*. 2020;17(7):e1003206. Epub 2020/07/28. Crossref. PubMed. ISI.
 37. Antza C, Kostopoulos G, Mostafa S, Nirantharakumar K, Tahrani A. The links between sleep duration, obesity and type 2 diabetes mellitus. *J Endocrinol*. 2021;252(2):125–41. Epub 2021/11/16. Crossref. PubMed. ISI.
 38. Cappuccio FP, Cooper D, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Sleep duration predicts cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur Heart J*. 2011;32(12):1484–92. Epub 2011/02/09. Crossref. PubMed. ISI.
 39. de Leeuw PW. Night shifts and hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2022;24(5):609–10. Epub 2022/03/15. Crossref. PubMed. ISI.
 40. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, Tavel HM, Masoudi FA, Margolis KL, et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation*. 2012;125(13):1635–42. Epub 2012/03/02. Crossref. PubMed. ISI.

Diet & Nutrition

Healthy food choices are happy food choices: Evidence from a real life sample using smartphone based assessments

Deborah R. Wahl, Karoline Villinger, Laura M. König, Katrin Zieseimer,
Harald T. Schupp & Britta Renner

Department of Psychology, University of Konstanz, Konstanz, Germany

SUMMARY

Research suggests that “healthy” food choices such as eating fruits and vegetables have not only physical but also mental health benefits and might be a long-term investment in future well-being. This view contrasts with the belief that high-caloric foods taste better, make us happy, and alleviate a negative mood. To provide a more comprehensive assessment of food choice and well-being, we investigated in-the-moment eating happiness by assessing complete, real life dietary behaviour across eight days using smartphone-based ecological momentary assessment. Three main findings emerged: First, of 14 different main food categories, vegetables consumption contributed the largest share to eating happiness measured across eight days. Second, sweets on average provided comparable induced eating happiness to “healthy” food choices such as fruits or vegetables. Third, dinner elicited comparable eating happiness to snacking. These findings are discussed within the “food as health” and “food as well-being” perspectives on eating behaviour.

Introduction

When it comes to eating, researchers, the media, and policy makers mainly focus on negative aspects of eating behaviour, like restricting certain foods, counting calories, and dieting. Likewise, health intervention efforts, including primary prevention campaigns, typically encourage consumers to trade off the expected enjoyment of hedonic and comfort foods against health benefits¹. However, research has shown that diets and restrained eating are often counterproductive and may even enhance the risk of long-term weight gain and eating disorders^{2,3}. A promising new perspective entails a shift from food as pure nourishment towards a more positive and well-being centred perspective of human eating behaviour^{1,4,5}. In this context, Block et al.⁴ have advocated a paradigm shift from “food as health” to “food as well-being” (p. 848).

Supporting this perspective of “food as well-being”, recent research suggests that “healthy” food choices, such as eating more fruits and vegetables, have not only physical but also

mental health benefits^{6,7} and might be a long-term investment in future well-being⁸. For example, in a nationally representative panel survey of over 12,000 adults from Australia, Mujcic and Oswald⁸ showed that fruit and vegetable consumption predicted increases in happiness, life satisfaction, and well-being over two years. Similarly, using lagged analyses, White and colleagues⁹ showed that fruit and vegetable consumption predicted improvements in positive affect on the subsequent day but not vice versa. Also, cross-sectional evidence reported by Blanchflower et al.¹⁰ shows that eating fruits and vegetables is positively associated with well-being after adjusting for demographic variables including age, sex, or race¹¹. Of note, previous research includes a wide range of time lags between actual eating occasion and well-being assessment, ranging from 24 hours^{9,12} to 14 days⁶, to 24 months⁸. Thus, the findings support the notion that fruit and vegetable consumption has beneficial effects on different indicators of well-being, such as happiness or general life satisfaction, across a broad range of time spans.

The contention that healthy food choices such as a higher fruit and vegetable consumption is associated with greater happiness and well-being clearly contrasts with the common belief that in particular high-fat, high-sugar, or high-caloric foods taste better and make us happy while we are eating them. When it comes to eating, people usually have a spontaneous “unhealthy = tasty” association¹³ and assume that chocolate is a better mood booster than an apple. According to this in-the-moment well-being perspective, consumers have to trade off the expected enjoyment of eating against the health costs of eating unhealthy foods¹⁴.

A wealth of research shows that the experience of negative emotions and stress leads to increased consumption in a substantial number of individuals (“emotional eating”) of unhealthy food (“comfort food”)^{14,15,16,17}. However, this research stream focuses on emotional eating to “smooth” unpleasant experiences in response to stress or negative mood states, and the mood-boosting effect of eating is typically not assessed¹⁸. One of the few studies testing the effectiveness of comfort food in improving mood showed that the consumption of “unhealthy” comfort food had a mood boosting effect after a negative mood induction but not to a greater extent than non-comfort or neutral food¹⁹. Hence, even though people may believe that snacking on “unhealthy” foods like ice cream or chocolate provides greater pleasure and psychological benefits, the consumption of “unhealthy” foods might not actually be more psychologically beneficial than other foods.

However, both streams of research have either focused on a single food category (fruit and vegetable consumption), a single type of meal (snacking), or a single eating occasion (after negative/neutral mood induction). Accordingly, it is unknown whether the boosting effect of eating is specific to certain types of food choices and categories or whether eating has a more general boosting effect that is observable after the consumption of both “healthy” and “unhealthy” foods and across eating occasions. Accordingly, in the present study, we investigated the psychological benefits of eating that varied by food categories and meal types by assessing complete dietary behaviour across eight days in real life.

Furthermore, previous research on the impact of eating on well-being tended to rely on retrospective assessments such as food frequency questionnaires^{8,10} and written food diaries⁹. Such retrospective self-report methods rely on the challenging task of accurately estimating average intake or remembering individual eating episodes and may lead to under-reporting food intake, particularly unhealthy food choices such as snacks^{7,20}. To avoid memory and bias problems in the present study we used ecological momentary assessment (EMA)²¹ to obtain ecologically valid and comprehensive real life data on eating

behaviour and happiness as experienced in-the-moment.

In the present study, we examined the eating happiness and satisfaction experienced in-the-moment, in real time and in real life, using a smartphone based EMA approach. Specifically, healthy participants were asked to record each eating occasion, including main meals and snacks, for eight consecutive days and rate how tasty their meal/snack was, how much they enjoyed it, and how pleased they were with their meal/snack immediately after each eating episode. This intense recording of every eating episode allows assessing eating behaviour on the level of different meal types and food categories to compare experienced eating happiness across meals and categories. Following the two different research streams, we expected on a food category level that not only “unhealthy” foods like sweets would be associated with high experienced eating happiness but also “healthy” food choices such as fruits and vegetables. On a meal type level, we hypothesised that the happiness of meals differs as a function of meal type. According to previous contention, snacking in particular should be accompanied by greater happiness.

Results

Eating episodes

Overall, during the study period, a total of 1,044 completed eating episodes were reported (see also Table 1). On average, participants rated their eating happiness with $M = 77.59$ which suggests that overall eating occasions were generally positive. However, experienced eating happiness also varied considerably between eating occasions as indicated by a range from 7.00 to 100.00 and a standard deviation of $SD = 16.41$.

Table 1 Descriptive statistics for eating happiness by meal type and food category.

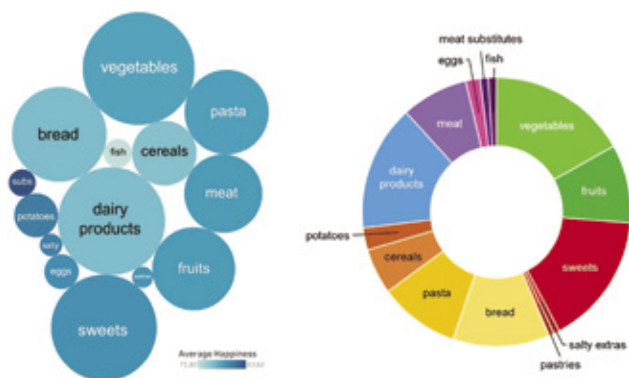
| Meal type | N | M (SD) | Sum | Min. | Max. | M_{min} (SD) |
|---|-------|---------------|--------|-------|--------|-----------------------|
| Meals | 1,044 | 77.59 (16.41) | 81,004 | 7.00 | 100.00 | — |
| Breakfast | 237 | 74.28 (16.35) | 17,604 | 25.00 | 100.00 | -3.04 (13.41) |
| Lunch | 203 | 73.09 (18.99) | 14,838 | 7.00 | 100.00 | -4.59 (16.52) |
| Afternoon tea | 27 | 82.41 (15.26) | 2,225 | 39.00 | 100.00 | 5.49 (13.81) |
| Dinner | 245 | 81.47 (14.73) | 19,959 | 11.00 | 100.00 | 4.09 (13.4) |
| Snack | 332 | 79.45 (14.94) | 26,378 | 13.33 | 100.00 | 1.52 (13.93) |
| Food category (according to the German Nutrient Database) | | | | | | |
| Vegetables | 400 | 77.57 (17.17) | 27,995 | 11.00 | 100.00 | 1.16 (15.14) |
| Fruits | 218 | 78.29 (16.13) | 15,659 | 15.67 | 100.00 | -0.65 (13.21) |
| Sweets | 356 | 78.93 (15.27) | 26,443 | 13.33 | 100.00 | 1.68 (13.74) |
| Salty extras | 16 | 80.40 (10.35) | 1,126 | 57.67 | 93.33 | -0.07 (8.01) |
| Pastries | 14 | 78.67 (19.25) | 1,023 | 22.67 | 93.33 | -2.39 (18.26) |
| Bread | 284 | 75.52 (16.33) | 19,407 | 19.33 | 100.00 | -1.55 (13.46) |
| Pasta | 226 | 77.89 (16.43) | 16,123 | 22.33 | 100.00 | 0.39 (15.93) |
| Cereals | 133 | 75.05 (16.63) | 9,082 | 29.67 | 100.00 | -3.01 (14.13) |
| Potatoes | 61 | 80.47 (19.07) | 4,426 | 7.00 | 100.00 | 1.91 (16.82) |
| Dairy products | 366 | 75.46 (16.53) | 25,127 | 22.33 | 100.00 | -1.37 (14.49) |
| Meat | 194 | 78.26 (16.01) | 13,382 | 22.33 | 100.00 | 0.26 (14.19) |
| Eggs | 38 | 79.22 (16.21) | 2,852 | 36.00 | 100.00 | 0.95 (15.2) |
| Meat substitutes | 23 | 83.62 (11.61) | 1,672 | 59.67 | 100.00 | 5.39 (10.44) |
| Fish | 26 | 71.82 (18.65) | 1,580 | 34.33 | 98.67 | -4.58 (16.84) |

Food categories and experienced eating happiness

All eating episodes were categorised according to their food category based on the German Nutrient Database (German: Bundeslebensmittelschlüssel), which covers the average nutritional values of approximately 10,000 foods available on the German market and is a validated standard instrument for the assessment of nutritional surveys in Germany. As shown in Table 1, eating happiness differed significantly across all 14 food categories, $F(13, 2131) = 1.78, p = 0.04$. On average, experienced eating happiness varied from 71.82 (SD = 18.65) for fish to 83.62 (SD = 11.61) for meat substitutes. Post hoc analysis, however, did not yield significant differences in experienced eating happiness between food categories, $p \geq 0.22$. Hence, on average, “unhealthy” food choices such as sweets (M = 78.93, SD = 15.27) did not differ in experienced happiness from “healthy” food choices such as fruits (M = 78.29, SD = 16.13) or vegetables (M = 77.57, SD = 17.17). In addition, an intraclass correlation (ICC) of $\rho = 0.22$ for happiness indicated that less than a quarter of the observed variation in experienced eating happiness was due to differences between food categories, while 78% of the variation was due to differences within food categories.

However, as Figure 1 (left side) depicts, consumption frequency differed greatly across food categories. Frequently consumed food categories encompassed vegetables which were consumed at 38% of all eating occasions ($n = 400$), followed by dairy products with 35% ($n = 366$), and sweets with 34% ($n = 356$). Conversely, rarely consumed food categories included meat substitutes, which were consumed in 2.2% of all eating occasions ($n = 23$), salty extras (1.5%, $n = 16$), and pastries (1.3%, $n = 14$).

Figure 1



Left side: Average experienced eating happiness (colour intensity: darker colours indicate greater happiness) and con-

sumption frequency (size of the cycle) for the 14 food categories. Right side: Absolute share of the 14 food categories in total experienced eating happiness.

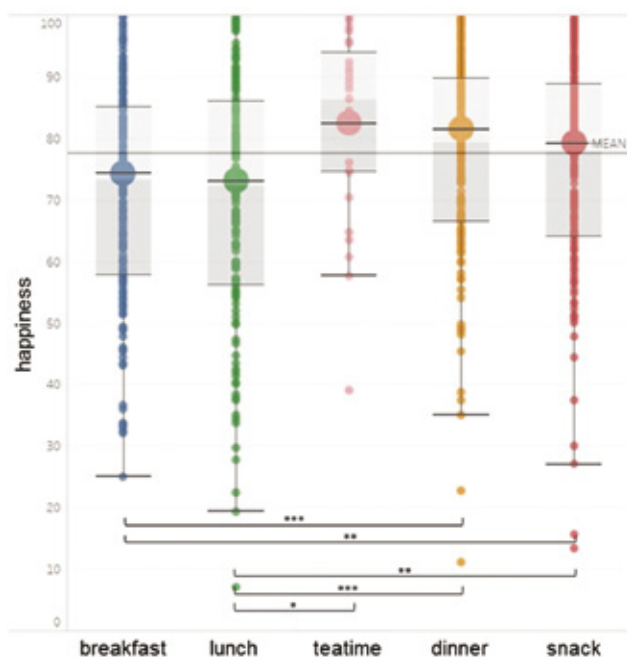
Amount of experienced eating happiness by food category

To account for the frequency of consumption, we calculated and scaled the absolute experienced eating happiness according to the total sum score. As shown in Figure 1 (right side), vegetables contributed the biggest share to the total happiness followed by sweets, dairy products, and bread. Clustering food categories shows that fruits and vegetables accounted for nearly one quarter of total eating happiness score and thus, contributed to a large part of eating related happiness. Grain products such as bread, pasta, and cereals, which are main sources of carbohydrates including starch and fibre, were the second main source for eating happiness. However, “unhealthy” snacks including sweets, salty extras, and pastries represented the third biggest source of eating related happiness.

Experienced eating happiness by meal type

To further elucidate the contribution of snacks to eating happiness, analysis on the meal type level was conducted. Experienced in-the-moment eating happiness significantly varied by meal type consumed, $F(4, 1039) = 11.75, p < 0.001$. Frequencies of meal type consumption ranged from snacks being the most frequently logged meal type ($n = 332$; see also Table 1) to afternoon tea being the least logged meal type ($n = 27$). Figure 2 illustrates the wide dispersion within as well as between different meal types. Afternoon tea (M = 82.41, SD = 15.26), dinner (M = 81.47, SD = 14.73), and snacks (M = 79.45, SD = 14.94) showed eating happiness values above the grand mean, whereas breakfast (M = 74.28, SD = 16.35) and lunch (M = 73.09, SD = 18.99) were below the eating happiness mean. Comparisons between meal types showed that eating happiness for snacks was significantly higher than for lunch $t(533) = -4.44, p = 0.001, d = -0.38$ and breakfast, $t(567) = -3.78, p = 0.001, d = -0.33$. However, this was also true for dinner, which induced greater eating happiness than lunch $t(446) = -5.48, p < 0.001, d = -0.50$ and breakfast, $t(480) = -4.90, p < 0.001, d = -0.46$. Finally, eating happiness for afternoon tea was greater than for lunch $t(228) = -2.83, p = 0.047, d = -0.50$. All other comparisons did not reach significance, $t \leq 2.49, p \geq 0.093$.

Figure 2



Experienced eating happiness per meal type. Small dots represent single eating events, big circles indicate average eating happiness, and the horizontal line indicates the grand mean. Boxes indicate the middle 50% (interquartile range) and median (darker/lighter shade). The whiskers above and below represent 1.5 of the interquartile range.

Control Analyses

In order to test for a potential confounding effect between experienced eating happiness, food categories, and meal type, additional control analyses within meal types were conducted. Comparing experienced eating happiness for dinner and lunch suggested that dinner did not trigger a happiness spill-over effect specific to vegetables since the foods consumed at dinner were generally associated with greater happiness than those consumed at other eating occasions (Supplementary Table S1). Moreover, the relative frequency of vegetables consumed at dinner (73%, $n = 180$ out of 245) and at lunch were comparable (69%, $n = 140$ out of 203), indicating that the observed happiness-vegetables link does not seem to be mainly a meal type confounding effect.

Since the present study focuses on “food effects” (Level 1) rather than “person effects” (Level 2), we analysed the data at the food item level. However, participants who were generally overall happier with their eating could have inflated the observed happiness scores for certain food categories. In order to account for person-level effects, happiness scores were person-mean centred and thereby adjusted for mean level differences in happiness. The person-mean centred happiness

scores (M_{cwc}) represent the difference between the individual’s average happiness score (across all single in-the-moment happiness scores per food category) and the single happiness scores of the individual within the respective food category. The centred scores indicate whether the single in-the-moment happiness score was above (indicated by positive values) or below (indicated by negative values) the individual person-mean. As Table 1 depicts, the control analyses with centred values yielded highly similar results. Vegetables were again associated on average with more happiness than other food categories (although people might differ in their general eating happiness). An additional conducted ANOVA with person-centred happiness values as dependent variables and food categories as independent variables provided also a highly similar pattern of results. Replicating the previously reported analysis, eating happiness differed significantly across all 14 food categories, $F(13, 2129) = 1.94$, $p = 0.023$, and post hoc analysis did not yield significant differences in experienced eating happiness between food categories, $p \geq 0.14$. Moreover, fruits and vegetables were associated with high happiness values, and “unhealthy” food choices such as sweets did not differ in experienced happiness from “healthy” food choices such as fruits or vegetables. The only difference between the previous and control analysis was that vegetables ($M_{cwc} = 1.16$, $SD = 15.14$) gained slightly in importance for eating-related happiness, whereas fruits ($M_{cwc} = -0.65$, $SD = 13.21$), salty extras ($M_{cwc} = -0.07$, $SD = 8.01$), and pastries ($M_{cwc} = -2.39$, $SD = 18.26$) became slightly less important.

Discussion

This study is the first, to our knowledge, that investigated in-the-moment experienced eating happiness in real time and real life using EMA based self-report and imagery covering the complete diversity of food intake. The present results add to and extend previous findings by suggesting that fruit and vegetable consumption has immediate beneficial psychological effects. Overall, of 14 different main food categories, vegetables consumption contributed the largest share to eating happiness measured across eight days. Thus, in addition to the investment in future well-being indicated by previous research⁸, “healthy” food choices seem to be an investment in the in-the moment well-being.

Importantly, although many cultures convey the belief that eating certain foods has a greater hedonic and mood boosting effect, the present results suggest that this might not reflect actual in-the-moment experiences accurately. Even though people often have a spontaneous “unhealthy = tasty” intuition¹³, thus indicating that a stronger happiness boosting effect of “unhealthy” food is to be expected, the induced eating happiness

of sweets did not differ on average from “healthy” food choices such as fruits or vegetables. This was also true for other stereotypically “unhealthy” foods such as pastries and salty extras, which did not show the expected greater boosting effect on happiness. Moreover, analyses on the meal type level support this notion, since snacks, despite their overall positive effect, were not the most psychologically beneficial meal type, i.e., dinner had a comparable “happiness” signature to snacking. Taken together, “healthy choices” seem to be also “happy choices” and at least comparable to or even higher in their hedonic value as compared to stereotypical “unhealthy” food choices.

In general, eating happiness was high, which concurs with previous research from field studies with generally healthy participants. De Castro, Bellisle, and Dalix²² examined weekly food diaries from 54 French subjects and found that most of the meals were rated as appealing. Also, the observed differences in average eating happiness for the 14 different food categories, albeit statistically significant, were comparable small. One could argue that this simply indicates that participants avoided selecting bad food²². Alternatively, this might suggest that the type of food or food categories are less decisive for experienced eating happiness than often assumed. This relates to recent findings in the field of comfort and emotional eating. Many people believe that specific types of food have greater comforting value. Also in research, the foods eaten as response to negative emotional strain, are typically characterised as being high-caloric because such foods are assumed to provide immediate psycho-physical benefits¹⁸. However, comparing different food types did not provide evidence for the notion that they differed in their provided comfort; rather, eating in general led to significant improvements in mood¹⁹. This is mirrored in the present findings. Comparing the eating happiness of “healthy” food choices such as fruits and vegetables to that of “unhealthy” food choices such as sweets shows remarkably similar patterns as, on average, they were associated with high eating happiness and their range of experiences ranged from very negative to very positive.

This raises the question of why the idea that we can eat indulgent food to compensate for life’s mishaps is so prevailing. In an innovative experimental study, Adriaanse, Prinsen, de Witt Huberts, de Ridder, and Evers²³ led participants believe that they overate. Those who characterised themselves as emotional eaters falsely attributed their over-consumption to negative emotions, demonstrating a “confabulation”-effect. This indicates that people might have restricted self-knowledge and that recalled eating episodes suffer from systematic recall biases²⁴. Moreover, Boelsma, Brink, Stafleu, and Hendriks²⁵ examined postprandial subjective wellness and objective parameters (e.g., ghrelin, insulin, glucose) after standardised breakfast in-

takes and did not find direct correlations. This suggests that the impact of different food categories on wellness might not be directly related to biological effects but rather due to conditioning as food is often paired with other positive experienced situations (e.g., social interactions) or to placebo effects¹⁸. Moreover, experimental and field studies indicate that not only negative, but also positive, emotions trigger eating^{15,26}. One may speculate that selective attention might contribute to the “myth” of comfort food¹⁹ in that people attend to the consumption effect of “comfort” food in negative situation but neglect the effect in positive ones.

The present data also show that eating behaviour in the real world is a complex behaviour with many different aspects. People make more than 200 food decisions a day²⁷ which poses a great challenge for the measurement of eating behaviour. Studies often assess specific food categories such as fruit and vegetable consumption using Food Frequency Questionnaires, which has clear advantages in terms of cost-effectiveness. However, focusing on selective aspects of eating and food choices might provide only a selective part of the picture^{15,17,22}. It is important to note that focusing solely on the “unhealthy” food choices such as sweets would have led to the conclusion that they have a high “indulgent” value. To be able to draw conclusions about which foods make people happy, the relation of different food categories needs to be considered. The more comprehensive view, considering the whole dietary behaviour across eating occasions, reveals that “healthy” food choices actually contributed the biggest share to the total experienced eating happiness. Thus, for a more comprehensive understanding of how eating behaviours are regulated, more complete and sensitive measures of the behaviour are necessary. Developments in mobile technologies hold great promise for feasible dietary assessment based on image-assisted methods²⁸.

As fruits and vegetables evoked high in-the-moment happiness experiences, one could speculate that these cumulate and have spill-over effects on subsequent general well-being, including life satisfaction across time. Combining in-the-moment measures with longitudinal perspectives might be a promising avenue for future studies for understanding the pathways from eating certain food types to subjective well-being. In the literature different pathways are discussed, including physiological and biochemical aspects of specific food elements or nutrients⁷.

The present EMA based data also revealed that eating happiness varied greatly within the 14 food categories and meal types. As within food category variance represented more than two third of the total observed variance, happiness varied according to nutritional characteristics and meal type; however, a myriad of factors present in the natural environment can affect

each and every meal. Thus, widening the “nourishment” perspective by including how much, when, where, how long, and with whom people eat might tell us more about experienced eating happiness. Again, mobile, in-the-moment assessment opens the possibility of assessing the behavioural signature of eating in real life. Moreover, individual factors such as eating motives, habitual eating styles, convenience, and social norms are likely to contribute to eating happiness variance^{5,29}.

A key strength of this study is that it was the first to examine experienced eating happiness in non-clinical participants using EMA technology and imagery to assess food intake. Despite this strength, there are some limitations to this study that affect the interpretation of the results. In the present study, eating happiness was examined on a food based level. This neglects differences on the individual level and might be examined in future multilevel studies. Furthermore, as a main aim of this study was to assess real life eating behaviour, the “natural” observation level is the meal, the psychological/ecological unit of eating³⁰, rather than food categories or nutrients. Therefore, we cannot exclude that specific food categories may have had a comparably higher impact on the experienced happiness of the whole meal. Sample size and therefore Type I and Type II error rates are of concern. Although the total number of observations was higher than in previous studies (see for example, Boushey et al.²⁸ for a review), the number of participants was small but comparable to previous studies in this field^{20,31,32,33}. Small sample sizes can increase error rates because the number of persons is more decisive than the number of nested observations³⁴. Specially, nested data can seriously increase Type I error rates, which is rather unlikely to be the case in the present study. Concerning Type II error rates, Aarts et al.³⁵ illustrated for lower ICCs that adding extra observations per participant also increases power, particularly in the lower observation range. Considering the ICC and the number of observations per participant, one could argue that the power in the present study is likely to be sufficient to render the observed null-differences meaningful. Finally, the predominately white and well-educated sample does limit the degree to which the results can be generalised to the wider community; these results warrant replication with a more representative sample.

Despite these limitations, we think that our study has implications for both theory and practice. The cumulative evidence of psychological benefits from healthy food choices might offer new perspectives for health promotion and public-policy programs⁸. Making people aware of the “healthy = happy” association supported by empirical evidence provides a distinct and novel perspective to the prevailing “unhealthy = tasty” folk intuition and could foster eating choices that increase both in-the-moment happiness and future well-being. Furthermore,

the present research lends support to the advocated paradigm shift from “food as health” to “food as well-being” which entails a supporting and encouraging rather constraining and limiting view on eating behaviour.

Methods

The study conformed with the Declaration of Helsinki. All study protocols were approved by University of Konstanz’s Institutional Review Board and were conducted in accordance with guidelines and regulations. Upon arrival, all participants signed a written informed consent.

Participants

Thirty-eight participants (28 females: average age = 24.47, SD = 5.88, range = 18–48 years) from the University of Konstanz assessed their eating behaviour in close to real time and in their natural environment using an event-based ambulatory assessment method (EMA). No participant dropped out or had to be excluded. Thirty-three participants were students, with 52.6% studying psychology. As compensation, participants could choose between taking part in a lottery (4 × 25€) or receiving course credits (2 hours).

Procedure

Participants were recruited through leaflets distributed at the university and postings on Facebook groups. Prior to participation, all participants gave written informed consent. Participants were invited to the laboratory for individual introductory sessions. During this first session, participants installed the application movisensXS (version 0.8.4203) on their own smartphones and downloaded the study survey (movisensXS Library v4065). In addition, they completed a short baseline questionnaire, including demographic variables like age, gender, education, and eating principles. Participants were instructed to log every eating occasion immediately before eating by using the smartphone to indicate the type of meal, take pictures of the food, and describe its main components using a free input field. Fluid intake was not assessed. Participants were asked to record their food intake on eight consecutive days. After finishing the study, participants were invited back to the laboratory for individual final interviews.

Measures

Immediately before eating participants were asked to indicate the type of meal with the following five options: breakfast, lunch, afternoon tea, dinner, snack. In Germany, “afternoon tea” is called “Kaffee & Kuchen” which directly translates as “coffee & cake”. It is similar to the idea of a traditional “afternoon tea” meal in UK. Specifically, in Germany, people have “Kaffee &

Kuchen" in the afternoon (between 4–5 pm) and typically coffee (or tea) is served with some cake or cookies. Dinner in Germany is a main meal with mainly savoury food.

After each meal, participants were asked to rate their meal on three dimensions. They rated (1) how much they enjoyed the meal, (2) how pleased they were with their meal, and (3) how tasty their meal was. Ratings were given on a scale of one to 100. For reliability analysis, Cronbach's Alpha was calculated to assess the internal consistency of the three items. Overall Cronbach's alpha was calculated with $\alpha = 0.87$. In addition, the average of the 38 Cronbach's alpha scores calculated at the person level also yielded a satisfactory value with $\alpha = 0.83$ ($SD = 0.24$). Thirty-two of 38 participants showed a Cronbach's alpha value above 0.70 (range = 0.42–0.97). An overall score of experienced happiness of eating was computed using the average of the three questions concerning the meals' enjoyment, pleasure, and tastiness.

Analytical procedure

The food pictures and descriptions of their main components provided by the participants were subsequently coded by independent and trained raters. Following a standardised manual, additional components displayed in the picture were added to the description by the raters. All consumed foods were categorised into 14 different food categories (see Table 1) derived from the food classification system designed by the German Nutrition Society (DGE) and based on the existing food categories of the German Nutrient Database (Max Rubner Institut). Liquid intake and preparation method were not assessed. Therefore, fats and additional recipe ingredients were not included in further analyses, because they do not represent main elements of food intake. Further, salty extras were added to the categorisation.

No participant dropped out or had to be excluded due to high missing rates. Missing values were below 5% for all variables. The compliance rate at the meal level cannot be directly assessed since the numbers of meals and snacks can vary between as well as within persons (between days). As a rough compliance estimate, the numbers of meals that are expected from a "normative" perspective during the eight observation days can be used as a comparison standard (8 x breakfast, 8 x lunch, 8 x dinner = 24 meals). On average, the participants reported $M = 6.3$ breakfasts ($SD = 2.3$), $M = 5.3$ lunches ($SD = 1.8$), and $M = 6.5$ dinners ($SD = 2.0$). In comparison to the "normative" expected 24 meals, these numbers indicate a good compliance (approx. 75%) with a tendency to miss six meals during the study period (approx. 25%). However, the "normative" expected 24 meals for the study period might be too high since participants might also have skipped meals

(e.g. breakfast). Also, the present compliance rates are comparable to other studies. For example, Elliston et al.³⁶ recorded 3.3 meal/snack reports per day in an Australian adult sample and Casperson et al.³⁷ recorded 2.2 meal reports per day in a sample of adolescents. In the present study, on average, $M = 3.4$ ($SD = 1.35$) meals or snacks were reported per day. These data indicate overall a satisfactory compliance rate and did not indicate selective reporting of certain food items.

To graphically visualise data, Tableau (version 10.1) was used and for further statistical analyses, IBM SPSS Statistics (version 24 for Windows).

Data availability statement

The dataset generated and analysed during the current study is available from the corresponding authors on reasonable request.

Acknowledgements

This research was supported by the Federal Ministry of Education and Research within the project SmartAct (Grant 01EL1420A, granted to B.R. & H.S.). The funding source had no involvement in the study's design; the collection, analysis, and interpretation of data; the writing of the report; or the decision to submit this article for publication. We thank Gudrun Sproesser, Helge Giese, and Angela Whale for their valuable support.

Author Contributions

B.R. & H.S. developed the study concept. All authors participated in the generation of the study design. D.W., K.V., L.K. & K.Z. conducted the study, including participant recruitment and data collection, under the supervision of B.R. & H.S.; D.W. & K.V. conducted data analyses. D.W. & K.V. prepared the first manuscript draft, and B.R. & H.S. provided critical revisions. All authors approved the final version of the manuscript for submission.

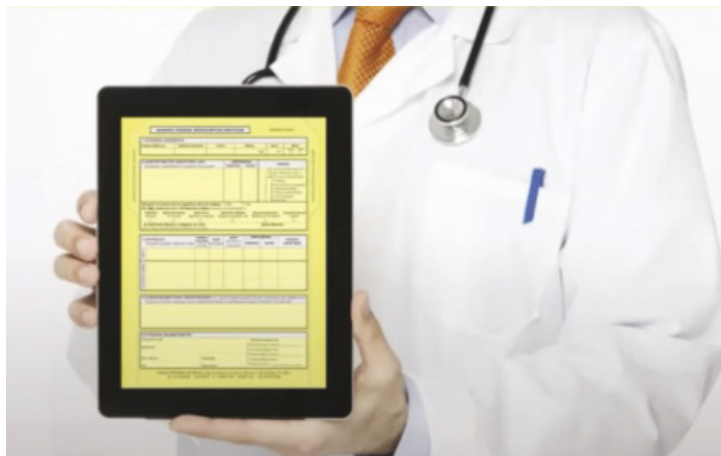
References

1. Cornil, Y. & Chandon, P. Pleasure as an ally of healthy eating? Contrasting visceral and epicurean eating pleasure and their association with portion size preferences and wellbeing. *Appetite* 104, 52–59 (2016).
2. Mann, T. et al. Medicare's search for effective obesity treatments: Diets are not the answer. *American Psychologist* 62, 220–233 (2007).
3. van Strien, T., Herman, C. P. & Verheijden, M. W. Dietary restraint and body mass change. A 3-year follow up study in a representative Dutch sample. *Appetite* 76, 44–49 (2014).
4. Block, L. G. et al. From nutrients to nurturance: A concep-

- tual introduction to food well-being. *Journal of Public Policy & Marketing* 30, 5–13 (2011).
5. Renner, B., Sproesser, G., Strohbach, S. & Schupp, H. T. Why we eat what we eat. The eating motivation survey (TEMS). *Appetite* 59, 117–128 (2012).
 6. Conner, T. S., Brookie, K. L., Carr, A. C., Mainvil, L. A. & Vissers, M. C. Let them eat fruit! The effect of fruit and vegetable consumption on psychological well-being in young adults: A randomized controlled trial. *PLoS one* 12, e0171206 (2017).
 7. Rooney, C., McKinley, M. C. & Woodside, J. V. The potential role of fruit and vegetables in aspects of psychological well-being: a review of the literature and future directions. *Proceedings of the Nutrition Society* 72, 420–432 (2013).
 8. Mujcic, R. & Oswald, A. J. Evolution of well-being and happiness after increases in consumption of fruit and vegetables. *American Journal of Public Health* 106, 1504–1510 (2016).
 9. White, B. A., Horwath, C. C. & Conner, T. S. Many apples a day keep the blues away – Daily experiences of negative and positive affect and food consumption in young adults. *British Journal of Health Psychology* 18, 782–798 (2013).
 10. Blanchflower, D. G., Oswald, A. J. & Stewart-Brown, S. Is psychological well-being linked to the consumption of fruit and vegetables? *Social Indicators Research* 114, 785–801 (2013).
 11. Grant, N., Wardle, J. & Steptoe, A. The relationship between life satisfaction and health behavior: A Cross-cultural analysis of young adults. *International Journal of Behavioral Medicine* 16, 259–268 (2009).
 12. Conner, T. S., Brookie, K. L., Richardson, A. C. & Polak, M. A. On carrots and curiosity: Eating fruit and vegetables is associated with greater flourishing in daily life. *British Journal of Health Psychology* 20, 413–427 (2015).
 13. Raghunathan, R., Naylor, R. W. & Hoyer, W. D. The unhealthy = tasty intuition and its effects on taste inferences, enjoyment, and choice of food products. *Journal of Marketing* 70, 170–184 (2006).
 14. Evers, C., Stok, F. M. & de Ridder, D. T. Feeding your feelings: Emotion regulation strategies and emotional eating. *Personality and Social Psychology Bulletin* 36, 792–804 (2010).
 15. Sproesser, G., Schupp, H. T. & Renner, B. The bright side of stress-induced eating: eating more when stressed but less when pleased. *Psychological Science* 25, 58–65 (2013).
 16. Wansink, B., Cheney, M. M. & Chan, N. Exploring comfort food preferences across age and gender. *Physiology & Behavior* 79, 739–747 (2003).
 17. Taut, D., Renner, B. & Baban, A. Reappraise the situation but express your emotions: impact of emotion regulation strategies on ad libitum food intake. *Frontiers in Psychology* 3, 359 (2012).
 18. Tomiyama, J. A., Finch, L. E. & Cummings, J. R. Did that brownie do its job? Stress, eating, and the biobehavioral effects of comfort food. *Emerging Trends in the Social and Behavioral Sciences: An Interdisciplinary, Searchable, and Linkable Resource* (2015).
 19. Wagner, H. S., Ahlstrom, B., Redden, J. P., Vickers, Z. & Mann, T. The myth of comfort food. *Health Psychology* 33, 1552–1557 (2014).
 20. Schüz, B., Bower, J. & Ferguson, S. G. Stimulus control and affect in dietary behaviours. An intensive longitudinal study. *Appetite* 87, 310–317 (2015).
 21. Shiffman, S. Conceptualizing analyses of ecological momentary assessment data. *Nicotine & Tobacco Research* 16, S76–S87 (2014).
 22. de Castro, J. M., Bellisle, F. & Dalix, A.-M. Palatability and intake relationships in free-living humans: measurement and characterization in the French. *Physiology & Behavior* 68, 271–277 (2000).
 23. Adriaanse, M. A., Prinsen, S., de Witt Huberts, J. C., de Ridder, D. T. & Evers, C. 'I ate too much so I must have been sad': Emotions as a confabulated reason for overeating. *Appetite* 103, 318–323 (2016).
 24. Robinson, E. Relationships between expected, online and remembered enjoyment for food products. *Appetite* 74, 55–60 (2014).
 25. Boelsma, E., Brink, E. J., Stafleu, A. & Hendriks, H. F. Measures of postprandial wellness after single intake of two protein-carbohydrate meals. *Appetite* 54, 456–464 (2010).
 26. Boh, B. et al. Indulgent thinking? Ecological momentary assessment of overweight and healthy-weight participants' cognitions and emotions. *Behaviour Research and Therapy* 87, 196–206 (2016).
 27. Wansink, B. & Sobal, J. Mindless eating: The 200 daily food decisions we overlook. *Environment and Behavior* 39, 106–123 (2007).
 28. Boushey, C., Spoden, M., Zhu, F., Delp, E. & Kerr, D. New mobile methods for dietary assessment: review of image-assisted and image-based dietary assessment methods. *Proceedings of the Nutrition Society*, 1–12 (2016).
 29. Stok, F. M. et al. The DONE framework: Creation, evaluation, and updating of an interdisciplinary, dynamic framework 2.0 of determinants of nutrition and eating. *PLoS ONE* 12, e0171077 (2017).
 30. Pliner, P. & Rozin, P. In *Dimensions of the meal: The science, culture, business, and art of eating* (ed H Meisel-

- man) 19–46 (Aspen Publishers, 2000).
31. Inauen, J., Shrout, P. E., Bolger, N., Stadler, G. & Scholz, U. Mind the gap? An intensive longitudinal study of between-person and within-person intention-behavior relations. *Annals of Behavioral Medicine* 50, 516–522 (2016).
 32. Zepeda, L. & Deal, D. Think before you eat: photographic food diaries as intervention tools to change dietary decision making and attitudes. *International Journal of Consumer Studies* 32, 692–698 (2008).
 33. Stein, K. F. & Corte, C. M. Ecologic momentary assessment of eating-disordered behaviors. *International Journal of Eating Disorders* 34, 349–360 (2003).
 34. Bolger, N., Stadler, G. & Laurenceau, J. P. Power analysis for intensive longitudinal studies in *Handbook of research methods for studying daily life* (ed. Mehl, M. R. & Conner, T. S.) 285–301 (New York: The Guilford Press, 2012).
 35. Aarts, E., Verhage, M., Veenvliet, J. V., Dolan, C. V. & Van Der Sluis, S. A solution to dependency: using multilevel analysis to accommodate nested data. *Nature neuroscience* 17, 491–496 (2014).
 36. Elliston, K. G., Ferguson, S. G., Schüz, N. & Schüz, B. Situational cues and momentary food environment predict everyday eating behavior in adults with overweight and obesity. *Health Psychology* 36, 337–345 (2017).
 37. Casperson, S. L. et al. A mobile phone food record app to digitally capture dietary intake for adolescents in a free-living environment: usability study. *JMIR mHealth and uHealth* 3, e30 (2015).

Ανεπιθύμητες Ενέργειες Φαρμακευτικών Σκευασμάτων & Εμβολίων - Κίτρινη Κάρτα Ε.Ο.Φ. - Φαρμακοεπαγρύπνηση



1. Η PRAC συστήνει μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών από φάρμακα που περιέχουν ψευδοεφεδρίνη

01 Δεκεμβρίου 2023 | EMA/535476/2023

Η επιτροπή ασφάλειας του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων, η PRAC, συνέστησε νέα μέτρα για φάρμακα που περιέχουν ψευδοεφεδρίνη για να ελαχιστοποιηθούν οι κίνδυνοι για σύνδρομο αναστρέψιμης οπίσθιας εγκεφαλοπάθειας (PRES) και για σύνδρομο αναστρέψιμης εγκεφαλικής αγγειοσυστολής (RCVS).

Τα σύνδρομα PRES και RCVS είναι σπάνιες παθήσεις που μπορεί να περιλαμβάνουν μειωμένη παροχή αίματος στον εγκέφαλο με πρόκληση ενδεχομένως σοβαρών, απειλητικών για τη ζωή επιπλοκών. Με την έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία, τα συμπτώματα των PRES και RCVS συνήθως υφίστανται.

Η PRAC συνέστησε τα φάρμακα που περιέχουν ψευδοεφεδρίνη να μη χρησιμοποιούνται από ασθενείς με υψηλή πίεση αίματος που είναι σοβαρή ή αρρυθμιστή (χωρίς θεραπεία ή με αντίσταση στη θεραπεία) ή με σοβαρή οξεία (αιφνίδια) ή χρόνια (μακρόχρονη) νεφρική νόσο ή ανεπάρκεια.

Η PRAC συνέστησε επίσης στους επαγγελματίες υγείας να συμβουλεύουν τους ασθενείς να σταματούν τη χρήση αυτών των φαρμάκων αμέσως και να αναζητούν θεραπεία, εάν αναπτύξουν συμπτώματα PRES ή RCVS, όπως ο σοβαρός πονοκέφαλος με αιφνίδια έναρξη, το αίσθημα ασθένειας, ο εμετός, η σύγχυση, οι επιληπτικές κρίσεις και οι οπτικές διαταραχές.

Οι συστάσεις έπονται μίας ανασκόπησης όλης της διαθέ-

σιμης τεκμηρίωσης, συμπεριλαμβανομένων δεδομένων για την ασφάλεια μετά την κυκλοφορία, η οποία κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η ψευδοεφεδρίνη σχετίζεται με κινδύνους για PRES και RCVS. Κατά τη διάρκεια της ανασκόπησης, η PRAC συμβουλευτήκε μία ομάδα εμπειρογνομώνων από γενικούς ιατρούς, ωτορινολαρυγγολόγους (ειδικούς σε παθήσεις των αυτιών, της μύτης, του λαιμού, του κεφαλιού και του τραχήλου), αλλεργιολόγους (ειδικούς στη θεραπεία αλλεργιών) και ένα εκπρόσωπο των ασθενών. Η PRAC έλαβε υπόψη της επίσης πληροφορίες που υποβλήθηκαν από μία τρίτη ομάδα που εκπροσωπεί επαγγελματίες υγείας.

Οι πληροφορίες προϊόντος για όλα τα φάρμακα που περιέχουν ψευδοεφεδρίνη θα επικαιροποιηθούν ώστε να περιλαμβάνουν τους κινδύνους που αφορούν τα σύνδρομα PRES and RCVS και τα νέα μέτρα που θα πρέπει να ληφθούν. Οι περιορισμοί και οι προειδοποιήσεις συμπεριλαμβάνονται ήδη στις πληροφορίες προϊόντος αυτών των φαρμάκων για να μειωθούν οι κίνδυνοι ισχαιμίας του καρδιαγγειακού και του αγγειακού εγκεφαλικού συστήματος (που περιλαμβάνει μειωμένη παροχή αίματος στην καρδιά και τον εγκέφαλο).

Οι συστάσεις της PRAC θα σταλούν επί του παρόντος στην επιτροπή φαρμάκων ανθρώπινης χρήσης του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (CHMP) η οποία θα εκδώσει την τελική γνώμη του Οργανισμού.

Περισσότερα για το φάρμακο

Η ψευδοεφεδρίνη λειτουργεί ενεργοποιώντας νευρικές απολήξεις για να απελευθερωθεί η χημική ουσία νορεπινεφρίνη, η οποία προκαλεί σύσπαση των αιμοφόρων αγγείων (γίνονται πιο στενά). Αυτό μειώνει το ποσό του υγρού που

απελευθερώνεται από τα αγγεία, με αποτέλεσμα λιγότερο πρήξιμο και λιγότερη παραγωγή βλέννας στη μύτη.

Τα φάρμακα που περιέχουν ψευδοεφεδρίνη έχουν εγκριθεί σε διάφορα Κράτη Μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης και χρησιμοποιούνται μόνο τους ή σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα για τη θεραπεία συμπτωμάτων κρυολογήματος και γρίπης, όπως ο πονοκέφαλος, ο πυρετός και ο πόνος, η αλλεργική ρινίτιδα (φλεγμονή των ρινικών κοιλοτήτων από αλλεργίες) ή αγγειοκινητική ρινίτιδα (φλεγμονή των ρινικών κοιλοτήτων από μη-αλλεργικές ή μη-λοιμώδεις αιτίες), σε ασθενείς με ρινική συμφόρηση. Η ψευδοεφεδρίνη έχει εγκριθεί σε μερικά Κράτη Μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης για τη θεραπεία της αερωτίτιδας (βαροτραύματος – φλεγμονή του μέσου ωτός εξαιτίας αιφνίδιων αλλαγών στην πίεση του αέρα) σε συνδυασμό σταθερής δόσης με τριπρωλιδίνη.

Εντός της Ευρωπαϊκής Ένωσης, τα φάρμακα που περιέχουν ψευδοεφεδρίνη είναι διαθέσιμα με διάφορα εμπορικά ονόματα συμπεριλαμβανομένων των Actifed, Aerinaze, Aspirin Complex, Clarinase, Humex rhume, and Nurofen Cold and Flu.

Περισσότερα για τη διαδικασία

Η ανασκόπηση των φαρμάκων που περιέχουν ψευδοεφεδρίνη ξεκίνησε κατόπιν αιτήματος του Γαλλικού Οργανισμού Φαρμάκων, σύμφωνα με το Άρθρο 31 της Οδηγίας 2001/83/EC.

Η ανασκόπηση διεξήχθη από την Επιτροπή Αξιολόγησης Κινδύνου Φαρμακοεπαγρύπνησης (PRAC), την αρμόδια επιτροπή για την αξιολόγηση των ζητημάτων ασφαλείας για φάρμακα ανθρώπινης χρήσης, η οποία εξέδωσε μία σειρά από συστάσεις. Οι συστάσεις της PRAC θα σταλούν επί του παρόντος στην Επιτροπή Φαρμάκων Ανθρώπινης Χρήσης (CHMP), αρμόδιας για ζητήματα που αφορούν φάρμακα για ανθρώπινη χρήση, η οποία θα εκδώσει τη γνώμη του Οργανισμού.

Το τελικό στάδιο της διαδικασίας ανασκόπησης είναι η έκδοση από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή μίας νομικά δεσμευτικής απόφασης η οποία θα εφαρμοστεί σε όλα τα Κράτη Μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης.

Ανάκληση παρτίδας φαρμακευτικού σκευάσματος BREVIBLOC 10MG/ML (Διάλυμα για έγχυση) BAXTER HELLAS ΕΠΕ

Την ανάκληση της παρτίδας 23E11A2 του φαρμακευτικού σκευάσματος BREVIBLOC 10MG/ML (Διάλυμα για έγχυση) λόγω διαρροών που εντοπίστηκαν κατά τη διάρκεια εσωτερικής επανεξέτασης. Η απόφαση εκδόθηκε με

σκοπό να ενισχύσει την εθελοντική ανάκληση της κατασκευάστριας εταιρείας Baxter Hellas Ε.Π.Ε. η οποία είναι κάτοχος άδειας κυκλοφορίας του προϊόντος στην Ελλάδα και οφείλει να επικοινωνήσει άμεσα με τους πελάτες της, προκειμένου να το αποσύρουν από την αγορά.

Προληπτική Ανάκληση φαρμακευτικού σκευάσματος DORMIXAL INJ.SOL 15MG/3ML AMP DEMO ABEE

Την προληπτική ανάκληση των παρτίδων 2103188 & 2109199 του φαρμακευτικού σκευάσματος DORMIXAL INJ. SOL 15MG/3ML AMP, έως ότου ολοκληρωθεί ο εργαστηριακός έλεγχος από τον Ε.Ο.Φ. και η διερεύνηση από το εργαστήριο παραγωγής. Η απόφαση εκδόθηκε προληπτικά στο πλαίσιο προάσπισης της δημόσιας υγείας με σκοπό να ενισχύσει την εθελοντική ανάκληση της εταιρείας DEMO ABEE, κατόπιν αναφορών για ανεπιθύμητες ενέργειες σε σχέση με τις συγκεκριμένες παρτίδες. Η εταιρία DEMO ABEE οφείλει να επικοινωνήσει άμεσα μέρους αποδέκτες του σκευάσματος και να το αποσύρει από την αγορά σε εύλογο χρονικό διάστημα.

2. Δυνητικός κίνδυνος νευροαναπτυξιακών διαταραχών σε παιδιά που έχουν γεννηθεί με πατέρες που έλαβαν θεραπεία με σκευάσματα βαλπροϊκού: η PRAC συστήνει προληπτικά μέτρα

12 Ιανουαρίου 2024 | EMA/5164/2024

Η επιτροπή ασφαλείας του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (PRAC) συστήνει προληπτικά μέτρα για τη θεραπεία των αρρένων ασθενών με σκευάσματα βαλπροϊκού. Τα μέτρα αυτά λαμβάνονται για να αντιμετωπιστεί ο δυνητικός αυξημένος κίνδυνος νευροαναπτυξιακών διαταραχών σε παιδιά που γεννιούνται με πατέρες οι οποίοι λάμβαναν θεραπεία με βαλπροϊκό κατά τη διάρκεια των 3 μηνών πριν από τη σύλληψη. Τα σκευάσματα βαλπροϊκού χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της επιληψίας, της διπολικής διαταραχής και σε μερικές χώρες της ΕΕ, της ημικρανίας.

Η PRAC συστήνει η θεραπεία με βαλπροϊκό σε άρρενες ασθενείς να ξεκινά και να εποπτεύεται από έναν ειδικό στη διαχείριση της επιληψίας, της διπολικής διαταραχής ή της ημικρανίας.

Οι ιατροί θα πρέπει να ενημερώνουν τους άρρενες ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν βαλπροϊκό σχετικά με τον πιθανό κίνδυνο και να συζητούν την ανάγκη να εξετάσουν τη λήψη αποτελεσματικής αντισύλληψης τόσο για τον ασθενή αλλά και για τη γυναίκα σύντροφο. Η θεραπεία με βαλπροϊκό σε άρρενες ασθενείς θα πρέπει να επανεξετάζεται τακτικά

ώστε να εξετάζεται εάν παραμένει η πιο κατάλληλη θεραπεία, ειδικά εάν ο ασθενής σχεδιάζει να αποκτήσει ένα παιδί.

Για τη λήψη της απόφασης, η PRAC επανεξέτασε δεδομένα από μία αναδρομική μελέτη παρατήρησης η οποία διεξήχθη από εταιρείες που κυκλοφορούν βαλπροϊκό ως υποχρέωση κατόπιν μίας προηγούμενης επανεξέτασης για τη χρήση του βαλπροϊκού κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η Επιτροπή έλαβε υπόψη της επίσης δεδομένα από άλλες πηγές, συμπεριλαμβανομένων μη-κλινικών (εργαστηριακών) μελετών και της επιστημονικής βιβλιογραφίας και συμβουλευτήκε ασθενείς και κλινικούς ειδικούς.

Η αναδρομική μελέτη παρατήρησης χρησιμοποίησε δεδομένα από πολλαπλές βάσεις δεδομένων ασθενών στη Δανία, τη Νορβηγία και τη Σουηδία και εστίασε στις εκβάσεις γεννήσεων σε παιδιά που γεννήθηκαν με πατέρες οι οποίοι ελάμβαναν βαλπροϊκό ή ελάμβαναν λαμοτριγίνη ή λεβετιρακετάμη (άλλα φάρμακα για τη θεραπεία παθήσεων όμοιων με αυτές που θεραπεύονται με βαλπροϊκό) κατά τη χρονική περίοδο της σύλληψης.

Τα αποτελέσματα της μελέτης υποδηλώνουν ότι ενδέχεται να υπάρχει αυξημένος κίνδυνος νευροαναπτυξιακών διαταραχών σε παιδιά που γεννήθηκαν με πατέρες που λάμβαναν βαλπροϊκό εντός των 3 μηνών πριν από τη σύλληψη. Οι νευροαναπτυξιακές διαταραχές είναι προβλήματα στην ανάπτυξη τα οποία ξεκινούν στην πρώιμη παιδική ηλικία, όπως οι διαταραχές στο φάσμα του αυτισμού, η πνευματική ανικανότητα, οι διαταραχές επικοινωνίας, οι διαταραχές ελλειμματικής προσοχής/ υπερκινητικότητας και οι διαταραχές στην κίνηση.

Τα δεδομένα έδειξαν ότι γύρω στα 5 παιδιά στα 100 είχαν μία νευροαναπτυξιακή διαταραχή όταν γεννήθηκαν με πατέρες που ελάμβαναν βαλπροϊκό σε σύγκριση με γύρω στα 3 παιδιά στα 100 που γεννήθηκαν με πατέρες που ελάμβαναν λαμοτριγίνη ή λεβετιρακετάμη. Η μελέτη δεν διερεύνησε τον κίνδυνο σε παιδιά που γεννήθηκαν με πατέρες οι οποίοι σταμάτησαν να χρησιμοποιούν βαλπροϊκό περισσότερο από 3 μήνες πριν από τη σύλληψη.

Ο πιθανός κίνδυνος σε παιδιά που γεννήθηκαν με πατέρες που λάμβαναν θεραπεία με βαλπροϊκό εντός των 3 μηνών πριν από τη σύλληψη είναι μικρότερος από τον κίνδυνο που επιβεβαιώθηκε νωρίτερα σε γυναίκες που λάμβαναν θεραπεία με βαλπροϊκό κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Εκτιμάται ότι μέχρι 30 με 40 στα 100 παιδιά προσχολικής ηλικίας των οποίων οι μητέρες λάμβαναν βαλπροϊκό κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ενδέχεται να είχαν προβλήματα με την ανάπτυξη κατά την πρώιμη παιδική ηλικία, όπως να αργούν να περπατήσουν και να μιλήσουν, να είναι πνευματικά λιγότερα ικανά από τα άλλα παιδιά και να έχουν δυσκο-

λία στην ομιλία και στην μνήμη.

Τα δεδομένα της μελέτης σε άρρενες ασθενείς είχαν περιορισμούς, συμπεριλαμβανομένων διαφορών μεταξύ των ομάδων στις συνθήκες κάτω από τις οποίες τα φάρμακα χρησιμοποιήθηκαν καθώς και σε χρονικές περιόδους επανεξέτασης. Η PRAC δεν μπορούσε να επιβεβαιώσει εάν η αυξημένη εμφάνιση αυτών των διαταραχών που υποδήλωνε η μελέτη ήταν λόγω της χρήσης του βαλπροϊκού. Επιπλέον, η μελέτη δεν ήταν τόσο μεγάλη ώστε να αναγνωρίσει ποιους τύπους νευροαναπτυξιακών διαταραχών είχαν τα παιδιά αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν. Ωστόσο, η Επιτροπή θεώρησε ότι πρέπει να ληφθούν προληπτικά μέτρα για να ενημερωθούν οι ασθενείς και οι επαγγελματίες υγείας.

Ο δυνητικός κίνδυνος των νευροαναπτυξιακών διαταραχών και τα προληπτικά μέτρα θα καταχωρηθούν σε επικαιροποιήσεις στις πληροφορίες προϊόντος και τα εκπαιδευτικά υλικά για τα σκευάσματα βαλπροϊκού.

Πληροφορίες για τους άρρενες ασθενείς

- Νέες πληροφορίες υποδηλώνουν ότι ενδέχεται να υπάρχει ένας μεγαλύτερος κίνδυνος νευροαναπτυξιακών διαταραχών (προβλήματα με την ανάπτυξη που ξεκινούν στην πρώιμη παιδική ηλικία) σε παιδιά που γεννήθηκαν με πατέρες που λάμβαναν θεραπεία με βαλπροϊκό εντός 3 μηνών πριν από τη σύλληψη σε σύγκριση με εκείνα που γεννήθηκαν με πατέρες που χρησιμοποιούσαν λαμοτριγίνη ή λεβετιρακετάμη.

- Καθώς η μελέτη έχει περιορισμούς δεν είναι δυνατόν να επιβεβαιωθεί ότι αυτός ο αυξημένος κίνδυνος σχετίζεται με το βαλπροϊκό.

- Συστήνεται η θεραπεία σας με βαλπροϊκό να ξεκινά και να εμποτεύεται από ένα ειδικό με εμπειρία στη διαχείριση του είδους της ασθένειας σας.

- Ο γιατρός σας θα επανεξετάζει τακτικά τη θεραπεία σας με βαλπροϊκό για να εξετάσει εάν το βαλπροϊκό παραμένει η πιο κατάλληλη θεραπεία για σας και να συζητήσει την πιθανότητα άλλων θεραπειών για την αντιμετώπιση της ασθένειας σας, με βάση τη κατάστασή σας.

- Ως προληπτικό μέτρο ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας:

- Τον δυνητικό κίνδυνο να γεννηθούν παιδιά με πατέρες που λαμβάνουν βαλπροϊκό
- Την ανάγκη εκτίμησης αποτελεσματικής αντισύλληψης (για περιορισμό γεννήσεων) για εσάς και τη γυναίκα σύζυγό σας κατά τη διάρκεια και εντός 3 μηνών μετά τη διακοπή της θεραπείας.
- Την ανάγκη να τον συμβουλευέστε εάν σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί και πριν από τη διακοπή της αντισύλληψης.

– Γιατί δεν πρέπει να δωρίζετε σπέρμα όταν λαμβάνετε βαλπροϊκό και εντός 3 μηνών μετά τη διακοπή του βαλπροϊκού.

- Εάν η γυναίκα σύντροφός σας μείνει έγκυος και εσείς χρησιμοποιούσατε βαλπροϊκό εντός 3 μηνών μέχρι τη σύλληψη, μιλήστε με το γιατρό σας εάν εσείς ή η σύντροφός σας έχετε απορίες.
- Μη σταματήσετε τη θεραπεία χωρίς να συμβουλευτείτε το γιατρό σας. Εάν σταματήσετε τη θεραπεία τα συμπτώματά σας ενδέχεται να χειροτερέψουν.
- Ο γιατρός σας θα σας δώσει έναν οδηγό για τον ασθενή για να διαβάσετε. Θα λάβετε επίσης μία κάρτα ασθενή με το φάρμακό σας, η οποία θα σας υπενθυμίζει δυνητικούς κινδύνους από τη χρήση του βαλπροϊκού.

Πληροφορίες για επαγγελματίες υγείας

- Συστήνεται η θεραπεία με βαλπροϊκό σε άρρηνες ασθενείς να ξεκινά και να εποπτεύεται από έναν ειδικό στη διαχείριση της επιληψίας, της διπολικής διαταραχής ή της ημικρανίας.
- Οι επαγγελματίες υγείας θα πρέπει:
 - Να ενημερώνουν τους άρρηνες ασθενείς οι οποίοι επί του παρόντος λαμβάνουν θεραπεία με βαλπροϊκό για τον δυνητικό κίνδυνο νευροαναπτυξιακών διαταραχών και να εξετάζουν εάν το βαλπροϊκό παραμένει η πιο κατάλληλη θεραπεία.
 - Να συζητούν με τους άρρηνες ασθενείς την ανάγκη εκτίμησης αποτελεσματικής αντισύλληψης, συμπεριλαμβανομένων των γυναικών συντρόφων τους, ενόσω χρησιμοποιούν βαλπροϊκό και εντός 3 μηνών μετά τη διακοπή της θεραπείας.
 - Να ενημερώνουν τους άρρηνες ασθενείς σχετικά με την ανάγκη για τακτικές επανεξετάσεις από το γιατρό τους για να αξιολογηθεί εάν το βαλπροϊκό παραμένει η πιο κατάλληλη θεραπεία για τον ασθενή και να συζητούν κατάλληλες θεραπευτικές εναλλακτικές με τον ασθενή. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό εάν ο άρρην ασθενής σχεδιάζει να αποκτήσει παιδί και σε αυτή την περίπτωση πριν από τη διακοπή της αντισύλληψης.
 - Να συμβουλεύουν τους άρρηνες ασθενείς να μη δωρίζουν σπέρμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 3 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας.
 - Να παρέχουν στους άρρηνες ασθενείς το νέο οδηγό για τους άρρηνες ασθενείς και να τους προειδοποιούν για την κάρτα ασθενούς που βρίσκεται προσκολλημένη ή συμπεριλαμβάνεται στη συσκευασία του φαρμάκου.
- Τα προληπτικά αυτά μέτρα βασίζονται σε μία επανεξέταση των δεδομένων από μία αναδρομική μελέτη παρα-

τήρησης από την PRAC (EUPAS34201). Τα αποτελέσματα υποδηλώνουν έναν αυξημένο κίνδυνο νευροαναπτυξιακών διαταραχών σε παιδιά που γεννήθηκαν με πατέρες που λάμβαναν θεραπεία με βαλπροϊκό εντός 3 μηνών πριν από τη σύλληψη σε σύγκριση με τον κίνδυνο σε αυτά που γεννήθηκαν με πατέρες που λάμβαναν θεραπεία με λαμοτριγίνη ή λεβετιρακετάμη.

- Μία μετα-ανάλυση των δεδομένων από 3 Βόρειες Χώρες κατέληξε σε μια ομαδοποιημένη προσαρμοσμένη αναλογία κινδύνου (AK) 1.50 (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης: 1.09-2.07) για νευροαναπτυξιακές διαταραχές σε παιδιά από πατέρες που λάμβαναν θεραπεία με βαλπροϊκό εντός 3 μηνών πριν από τη σύλληψη σε σύγκριση με λαμοτριγίνη ή λεβετιρακετάμη. Ο προσαρμοσμένος αθροιστικός κίνδυνος νευροαναπτυξιακών διαταραχών εκτιμήθηκε ότι είναι γύρω στο 5% στην ομάδα του βαλπροϊκού έναντι γύρω στο 3% στην ομάδα της λαμοτριγίνης και της λεβετιρακετάμης. Δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά στον κίνδυνο συγγενών δυσπλασιών ανάμεσα στις 2 ομάδες.

- Η μελέτη δεν εκτίμησε τον κίνδυνο νευροαναπτυξιακών διαταραχών σε παιδιά που γεννήθηκαν με πατέρες που σταμάτησαν τη λήψη βαλπροϊκού για περισσότερο από 3 μήνες πριν από τη σύλληψη.

- Προηγούμενες συστάσεις για την αποφυγή έκθεσης σε σκευάσματα βαλπροϊκού σε γυναίκες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης λόγω του κινδύνου συγγενών δυσπλασιών και νευροαναπτυξιακών διαταραχών παραμένουν σε ισχύ.

Μία απευθείας επικοινωνία προς επαγγελματίες υγείας (DHPC) θα σταλεί σε εύλογο χρονικό διάστημα σε επαγγελματίες υγείας που συνταγογραφούν, διανέμουν ή χορηγούν το φάρμακο. Το DHPC θα δημοσιευτεί επίσης σε μία ειδική σελίδα στον ιστότοπο του EMA/ΕΟΦ.

Περισσότερα για το φάρμακο

Τα σκευάσματα βαλπροϊκού χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της επιληψίας και της διπολικής διαταραχής. Σε μερικά Κράτη Μέλη της ΕΕ είναι εγκεκριμένα επίσης για την πρόληψη των ημικρανικών πονοκεφάλων.

Η δραστική ουσία σε αυτά τα σκευάσματα ενδέχεται να είναι το βαλπροϊκό οξύ, το βαλπροϊκό μαγνήσιο, το βαλπροϊκό νάτριο, το βαλπροϊκό ημινάτριο ή βαλπρομίδη.

Τα σκευάσματα βαλπροϊκού έχουν εγκριθεί μέσω εθνικών διαδικασιών σε όλα τα Κράτη Μέλη της ΕΕ καθώς και στην Νορβηγία και την Ισλανδία. Κυκλοφορούν με διάφορα εμπορικά ονόματα συμπεριλαμβανομένων: Absenor, Convival Chrono, Convulex, Delepsine, Depakin, Depakine, Depakote, Depamide, Deprakine, Diplexil, Epilim,

Episenta, Epival Cr, Ergenyl, Hexaquin, Kentlim, Micropakine L.P., Orfiril, Valpal, Valpro και Valprolek.

Περισσότερα για τη διαδικασία

Η επανεξέταση του βαλπροϊκού ξεκίνησε στις 13 Μαρτίου 2023 κατόπιν υποβολής από τους κατόχους άδειας κυκλοφορίας των αποτελεσμάτων από τη μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας (EUPAS34201) σε συμφωνία με το Άρθρο 107π της Οδηγίας 2001/83/EC. Η μελέτη αυτή είναι υποχρέωση που ξεκίνησε από μία προηγούμενη επανεξέταση για τη χρήση του βαλπροϊκού κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Η επανεξέταση διεξήχθη από την Επιτροπή Αξιολόγησης Κίνδυνου Φαρμακοεπαγρύπνησης (PRAC), την αρμόδια Επιτροπή για την αξιολόγηση των ζητημάτων ασφάλειας για φάρμακα ανθρώπινης χρήσης, η οποία έχει κάνει μια σειρά από συστάσεις. Οι συστάσεις της PRAC θα σταλούν τώρα στην Ομάδα Συντονισμού Αμοιβαίας Αναγνώρισης και Αποκεντρωμένων Διαδικασιών – Ανθρώπινα (CMDH), η οποία

θα γνωμοδοτήσει. Η CMDH είναι ένας οργανισμός ο οποίος αντιπροσωπεύει τα Κράτη Μέλη της ΕΕ όπως επίσης την Ισλανδία, το Λιχτενστάιν και τη Νορβηγία. Είναι υπεύθυνη για τη διασφάλιση εναρμονισμένων προτύπων ασφάλειας για φάρμακα που έχουν εγκριθεί με εθνικές διαδικασίες σε ολόκληρη την Ευρώπη.

3. Ο EMA ξεκίνησε την επανεξέταση του φαρμάκου Mysimba που χρησιμοποιείται για τη διαχείριση του βάρους

15 Σεπτεμβρίου 2023 | EMA/406052/2023

Ο EMA ξεκίνησε την επανεξέταση του Mysimba, με δραστικές ουσίες τη ναλτρεξόνη και τη βουπροπιόνη, ενός φαρμάκου για τη διαχείριση του βάρους σε ενήλικες που έχουν παχυσαρκία ή είναι υπέρβαροι. Το φάρμακο συνιστάται για χρήση συμπληρωματικά με τη δίαιτα και την άσκηση.

Η επανεξέταση του Mysimba οφείλεται σε εναπομείνουσες ανησυχίες σχετικά με τον δυνητικό μακροπρόθεσμο καρδιαγγειακό κίνδυνο (που επηρεάζει την καρδιά και την κυκλοφορία του αίματος) με το Mysimba και τον αντίκτυπό του στην ισορροπία οφέλους-κινδύνου του φαρμάκου.

Κατά τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας του Mysimba είχαν διαπιστωθεί αβεβαιότητες σχετικά με τις μακροπρόθεσμες επιδράσεις του Mysimba στο καρδιαγγειακό σύστημα. Δύο μελέτες που αξιολογούσαν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο με αυτό το φάρμακο σταμάτησαν πριν από την ολοκλήρωσή τους και, ως εκ τούτου, απαιτήθηκε μία τρίτη

μελέτη για να πληρούνται οι όροι της άδειας κυκλοφορίας του προϊόντος.

Κατά τη διεξαγωγή της ανασκόπησης, η τρίτη μελέτη για την αξιολόγηση του δυνητικού καρδιαγγειακού κινδύνου με το φάρμακο δεν είχε ακόμη ξεκινήσει και η Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση του EMA (CHMP) έκρινε ότι τα σχέδια μελέτης που πρότεινε ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας (KAK) δεν επαρκούν για τη διερεύνηση της μακροπρόθεσμης καρδιαγγειακής ασφάλειας. Επιπλέον, τα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου που πρότεινε ο KAK για τον ελάττωση του δυνητικού κινδύνου σε ασθενείς που λαμβάνουν μακροχρόνια θεραπεία με το Mysimba δεν θεωρήθηκαν επαρκή για να ξεπεραστεί η ανάγκη διεξαγωγής μελέτης.

Ο EMA θα αξιολογήσει τώρα όλα τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τον δυνητικό μακροπρόθεσμο κίνδυνο καρδιαγγειακής ασφάλειας και τον αντίκτυπό του στη σχέση οφέλους-κινδύνου του Mysimba στην εγκεκριμένη του ένδειξη και θα γνωμοδοτήσει εάν η άδεια κυκλοφορίας του φαρμάκου στην ΕΕ θα πρέπει να τροποποιηθεί, να ανασταλεί ή να ανακληθεί.

Περισσότερες πληροφορίες για το φάρμακο

Το Mysimba είναι ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με δίαιτα και άσκηση για να βοηθήσει στη διαχείριση του βάρους σε ενήλικες που έχουν παχυσαρκία (έχουν δείκτη μάζας σώματος - ΔΜΣ - 30 ή περισσότερο) ή που είναι υπέρβαροι (έχουν ΔΜΣ μεταξύ 27 και 30) και έχουν επιπλοκές που σχετίζονται με το βάρος, όπως διαβήτη, ασυνήθιστα υψηλά επίπεδα λίπους στο αίμα ή υψηλή αρτηριακή πίεση. Χορηγήθηκε άδεια κυκλοφορίας στις 26 Μαρτίου 2015.

Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με το φάρμακο μπορείτε να βρείτε στον ιστότοπο του EMA.

Περισσότερα σχετικά με τη διαδικασία

Η επανεξέταση του Mysimba ξεκίνησε κατόπιν αιτήματος της Ευρωπαϊκής Επιτροπής, σύμφωνα με το Άρθρο 20 του Κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004.

Η επανεξέταση διενεργείται από την Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP), αρμόδια για θέματα που αφορούν φάρμακα για ανθρώπινη χρήση, η οποία θα υιοθετήσει τη γνώμη του Οργανισμού. Η γνώμη της CHMP θα διαβιβαστεί στη συνέχεια στην Ευρωπαϊκή Επιτροπή, η οποία θα εκδώσει την τελική νομικά δεσμευτική απόφαση που θα ισχύει σε όλα τα κράτη μέλη της ΕΕ.

Νεκρολογία

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΜΩΥΣΗΣ ΕΛΙΣΑΦ

17/02/2023



Ο Καθηγητής Μωυσής Ελισάφ γεννήθηκε το 1954 στα Ιωάννινα. Αποφοίτησε από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Αθηνών το 1979. Εργάστηκε στο Institute of Lipids and Atherosclerosis Research, Sheba Medical Center, Tel Hashomer, Sackler School of Medicine του Πανεπιστημίου του Τελ-Αβίβ, Ισραήλ (1993-1994). Διετέλεσε Καθηγητής Παθολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων και Διευθυντής της Β' Παθολογικής Κλινικής του ΠΓΝΙ. Ήταν επίσης υπεύθυνος των Εξωτερικών Ιατρείων Διαταραχών του Μεταβολισμού των Λιπιδίων και Παχυσαρκίας στα οποία παρακολουθείται ένας μεγάλος αριθμός ασθενών με υπέρταση, δυσλιπιδαιμίες και παχυσαρκία. Ήταν ενεργό μέλος 27 Επιστημονικών Εταιρειών, στις οποίες συμπεριλαμβάνονται οι European Atherosclerosis Society, European Hypertension Society και International Society of Hypertension. Διετέλεσε επανειλημμένα Πρόεδρος της Ελληνικής Εταιρείας Αθηροσκλήρωσης. Ήταν επίσης Αντιπρόεδρος του Δ.Σ. του Ινστιτούτου Μελέτης, Έρευνας και Εκπαίδευσης για το Σακχαρώδη Διαβήτη και τα Μεταβολικά Νοσήματα και Αντιπρόεδρος του Δ.Σ. της Ελληνικής Εταιρείας Παθολογίας Βορειοδυτικής Ελλάδας.

Επιπρόσθετα, διετέλεσε Διευθυντής του Β' Παθολογικού Τομέα του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, Διευθυντής του Παθολογικού Τομέα της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων και Αναπληρωτής Διοικητής Ακαδημαϊκών Υποθέσεων του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων. Ο Μωυσής Ελισάφ ήταν συνδιευθυντής σύνταξης και μέλος της συντακτικής επιτροπής οκτώ (47) διεθνώς αναγνωρισμένων ιατρικών περιοδικών. Ο Μωυσής Ελισάφ ήταν μέλος της Συντακτικής Επιτροπής του περιοδικού «Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση the hjm», συγγραφέας άρθρων ανασκόπησης στο περιοδικό «Ελληνική

Ιατρική Επιθεώρηση the hjm», Συντονιστής δημοσιευμένων Γραπτών Συμποσίων Παθολογίας στο περιοδικό «Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση the hjm». Επιπλέον, ήταν κριτής σε 118 διεθνή ιατρικά περιοδικά. Είχε οργανώσει πολλά συνέδρια και συμπόσια στο αντικείμενο της υπέρτασης, της δυσλιπιδαιμίας, της αθηροσκλήρωσης, της αντιμετώπισης των παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα καθώς και της οξεοβασικής ισορροπίας και των ηλεκτρολυτών.

Ήταν Πρόεδρος της Οργανωτικής Επιτροπής του Satellite Meeting on Secondary Dyslipidemias of the European Atherosclerosis Society (EAS) [το 1999]. Είχε συμμετάσχει σε πολλές διεθνείς πολυκεντρικές κλινικές μελέτες που σχετίζονταν με τη θεραπεία των υπερλιπιδαιμιών, της υπέρτασης, του διαβήτη και άλλων παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα.

Είχε 772 ξενόγλωσσες δημοσιεύσεις σε έγκυρα διεθνή επιστημονικά περιοδικά στη βασική και κλινική έρευνα στο αντικείμενο της υπέρτασης, των λιπιδίων, της αθηροσκλήρωσης, καθώς και στις διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας και των ηλεκτρολυτών. Είχε εκδώσει 2 βιβλία με αντικείμενο τις διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας και των ηλεκτρολυτών καθώς και τις δυσλιπιδαιμίες.

Διετέλεσε επανειλημμένα Δημοτικός Σύμβουλος και ήταν Πρόεδρος της Κοινοφελούς Επιχείρησης Πολιτισμού, Περιβάλλοντος, Νεολαίας και Άθλησης του Δήμου Ιωαννίνων (2011-2014). Ήταν ιδρυτικό μέλος και Αντιπρόεδρος του Δ.Σ. του Ομίλου Πολιτικού και Κοινωνικού Προβληματισμού Ιωαννίνων. Επί 18 συναπτά έτη ήταν Πρόεδρος της Ισραηλιτικής Κοινότητας Ιωαννίνων, ήταν μέλος του Δ.Σ. του Κεντρικού Ισραηλιτικού Συμβουλίου Ελλάδος (ΚΙΣΕ) ενώ διετέλεσε επί διετία και Γενικός Γραμματέας του Δ.Σ. του ΚΙΣΕ. Τον Ιούνιο του 2019 εξελέγη Δήμαρχος Ιωαννίνων.

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΘΕΟΔΩΡΟΣ ΜΑΡΑΖΙΩΤΗΣ

16/11/2023



Ο Θεόδωρος Μαραζιώτης γεννήθηκε στο Τραγανό του νομού Ηλείας το 1942. Το επώνυμο Μαραζιώτης προήλθε από τον τόπο καταγωγής του, το ορεινό χωριό Μαραζιά (σήμερα Δαφνοχώρι) του νομού Φωκίδας, ενώ ο ίδιος έζησε μεγάλο μέρος της ζωής του στην Πάτρα.

Τα παιδικά του χρόνια τα πέρασε στη γενέτειρά του στο Τραγανό της Ηλείας. Ήταν γιος του Γεωργίου Μαραζιώτη, εκπαιδευτικού και συγγραφέως, και της Αθανασίας Καούκη, δασκάλας. Ήταν παντρεμένος με τη δικηγόρο Παρασκευή Σφαέλου με την οποία απέκτησε δύο γιους, τον εικαστικό Γιώργο και τον λυρικό τραγουδιστή Νικόλα.

Το 1959 εισήχθη στην Ιατρική Σχολή του Α.Π.Θ. και το επόμενο έτος μεταγράφηκε στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Αθηνών από όπου και αποφοίτησε το 1966 με απόλυτη επιτυχία. Από τον Απρίλιο του 1966 έως τον Ιούνιο του 1970 εκπληρώνει την υποχρεωτική θητεία «Ιατρικής Υπηρεσίας Υπαίθρου» στο Αγροτικό Ιατρείο Χουμερίου Ρεθύμνης.

Τον Αύγουστο του 1970 αναχωρεί στο εξωτερικό, όπου ειδικεύτηκε στη Νευροχειρουργική. Έως το 1978 υπηρετεί στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομειακό Κέντρο της Λωζάνης στην Ελβετία, όπου και έλαβε τον τίτλο Ειδικότητας Νευροχειρουργικής καθώς και τον τίτλο του «Διδάκτορας» της Ιατρικής Σχολής της Λωζάνης. Η διδακτορική διατριβή του αφορούσε στη μετατραυματική επιληψία των παιδιών: "Étude sur l'épilepsie post-traumatique de l'enfant".

Έως το 1980 περίπου υπηρετεί στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομειακό Κέντρο Henri Mondor στο Παρίσι. Τον Μάιο του 1980 διορίζεται στη θέση «Ειδικευόμενου βοηθού» στη Νευροχειρουργική Κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Πατρών «Ο Άγιος Ανδρέας» όπου υπηρετεί έως τον Νοέμβριο του 1984. Από τον Απρίλιο του 1981 έως τον Νοέμβριο του 1984 υπηρετεί στη θέση του «Επιμελητού» της ίδιας Κλινικής. Εκλέγεται «Λέκτορας» στο Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Πατρών, όπου και

υπηρετεί από τον Μάρτιο του 1985 έως τον Ιούνιο του 1989. Από τον Ιούνιο του 1989 έως τον Νοέμβριο του 1999 υπηρετεί ως «Επίκουρος Καθηγητής». Από τον Οκτώβρη του 1999 έως τον Δεκέμβριο του 2004 υπηρετεί ως «Αναπληρωτής Καθηγητής και από τον Ιούνιο του 2005 μέχρι το Σεπτέμβριο του 2009 όπου και συνταξιοδοτήθηκε υπηρετεί ως «Καθηγητής».

Το 2010 του απονέμεται ο τίτλος του «Ομότιμου Καθηγητή του Πανεπιστημίου Πατρών». Αξίζει να σημειωθεί σ' αυτό το σημείο ότι το 1998 ο εκλιπών επιτελεί κλινικό έργο αναλαμβάνοντας τη θέση του Διευθυντή της Πανεπιστημιακής Νευροχειρουργικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Πατρών, διατηρώντας την μέχρι την αποχώρησή του τον Σεπτέμβρη του 2009, λόγω συνταξιοδότησης.

Στη διάρκεια της Πανεπιστημιακής του θητείας επιτελεί Διδακτικό και Εκπαιδευτικό έργο σε προπτυχιακό και μεταπτυχιακό επίπεδο.

Το ερευνητικό του έργο εστιάζεται κυρίως στις κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις και στη νευρολογία. Άρθρα ανασκοπήσεως σε Ελληνικά Επιστημονικά περιοδικά, ημερίδες και συνέδρια εσωτερικού.

Διετέλεσε μέλος διαφόρων επιστημονικών επιτροπών του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Πατρών της Υγειονομικής Περιφέρειας Δυτικής Ελλάδας.

Ήταν μέλος διαφόρων Συντακτικών Επιτροπών έγκυρων κορυφαίων επιστημονικών Ιατρικών Περιοδικών, πολλά έτη, όπως των έγκριτων Ιατρικών Περιοδικών: "Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση thehjm", "Ελληνική Νευροχειρουργική".

Διετέλεσε «επιβλέπων» και μέλος «τριμελών συμβουλευτικών επιτροπών» στην εκπόνηση Διδακτορικών Διατριβών του Ιατρικού Τμήματος του Πανεπιστημίου Πατρών.

Τέλος, είχε τιμηθεί με «Έπαινο» από το Πανεπιστήμιο Πατρών και με «Βραβείο» από την Ιατρική Εταιρεία Δυτικής Ελλάδος.

Ανασκόπηση Διεθνούς Ιατρικού Τύπου International Medicine Review



Hellenic Journal of Medicine
2023: 140: 196–197

Συσχέτιση μεταξύ της ασπιρίνης, του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος και της θνητότητας λόγω ηπατικών επιπλοκών.

Simon TG, Duberg ASPMCID: PMC7317648.

Η μελέτη διεξήχθη στη Σουηδία ώστε να εξετάσει την διαφανόμενη από μελέτες μικρότερης κλίμακας επίδραση της ασπιρίνης στον κίνδυνο εμφάνισης ηπατοκυτταρικού καρκινώματος, στον κίνδυνο θανάτου από ηπατικές επιπλοκές και στον κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγίας γαστρεντερικού σε ασθενείς με χρόνια λοίμωξη από ηπατίτιδα Β ή C.

Χρησιμοποιώντας δεδομένα από το σουηδικό Κέντρο Παρακολούθησης Μεταδιδόμενων Νοσημάτων, αναγνωρίστηκαν όλοι οι ενήλικες Σουηδοί που είχαν διαγνωστεί με χρόνια ηπατίτιδα Β ή C από το 2005 μέχρι το 2015 και οι οποίοι δεν είχαν ιστορικό τακτικής λήψης ασπιρίνης (50.275 ασθενείς). Οι ασθενείς (14.205) που ξεκίνησαν να λαμβάνουν καθημερινά μικρή δόση ασπιρίνης (75-160mg) για 90 ή περισσότερες ημέρες ταξινομήθηκαν στο γκρουπ της ασπιρίνης, ενώ οι υπόλοιποι ταξινομήθηκαν στο γκρουπ που δεν έλαβαν ασπιρίνη.

Σε μέση διάρκεια follow-up 7,9 ετών, διαπιστώθηκε ότι το ποσοστό εμφάνισης ηπατοκυτταρικού Ca ήταν 4.0% μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν ασπιρίνη, έναντι 8.3% μεταξύ των ασθενών που δεν λάμβαναν ασπιρίνη. Η θετική αυτή επίδραση της ασπιρίνης φαίνεται να είναι χρονοεξαρτώμενη, με το μεγαλύτερο όφελος να το εμφανίζουν οι ασθενείς που λάμβαναν ασπιρίνη για τουλάχιστον 3-5 έτη ημερησίως, ενώ αντιθέτως οι ασθενείς που λάμβαναν ασπιρίνη για 3-12 μήνες είχαν μηδαμικό όφελος. Η 10ετής θνητότητα λόγω ηπατικών επιπλοκών ήταν 11% στους ασθενείς που λάμβαναν ασπιρίνη έναντι 17.9% στους ασθενείς που δεν λάμβαναν. Παρόλα αυτά, ο κίνδυνος εμφάνισης αιμορραγίας γαστρεντερικού δεν διέφερε σημαντικά στα 2 γκρουπ, με τους ασθενείς που λάμβαναν ασπιρίνη να εμφανίζουν περιστατικά αιμορραγίας στο 7.8% έναντι των 6.9% των ασθενών που δεν λάμβαναν ασπιρίνη.

Συμπερασματικά, η μελέτη αυτή καταδεικνύει πως η ημερήσια λήψη μικρής δόσης ασπιρίνης μειώνει σημαντικά το κίνδυνο εμφάνισης ηπατοκυτταρικού Ca και θανάτου λόγω ηπατικών επιπλοκών σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β ή C, χωρίς από την άλλη να αυξάνει στατιστικά σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγία ΓΕΣ. Στις αδυναμίες της μελέτης συγκαταλέγονται τα ελλιπή στοιχεία σχετικά με το κάπνισμα των ασθενών, τα επίπεδα HBV DNA, εάν υπήρξε εξάλειψη του ιού της ηπατίτιδας C, σχετικά με το στάδιο της ηπατικής ίνωσης των ασθενών, την έκθεση σε αφλατοξίνη, την κατανάλωση καφέ, ο σχεδόν αποκλειστικά καυκάσιος πληθυσμός της Σουηδίας καθώς και η αδυναμία προσδιορισμού της ακριβούς ημερήσιας δοσολογίας ασπιρίνης που έχει κλινικό όφελος.

Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease

N Engl J Med 2017; 377:1119-1131

DOI: 10.1056/NEJMoa1707914

Η κανακινουμάμπη (canakinumab) είναι ένα πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα της ανθρώπινης ιντερλευκίνης-1β (IL-1β). Η κανακινουμάμπη συνδέεται με την IL-1β και μπλοκάρει την δραστηριότητά της, αποκλείοντας την αλληλεπίδραση της με τους υποδοχείς IL-1 και αποτρέποντας έτσι την οφειλόμενη στην IL-1β γονιδιακή ενεργοποίηση και την παραγωγή φλεγμονωδών μεσολαβητών.

Η IL-1 είναι μια προφλεγμονώδης κυτοκίνη η οποία εμπλέκεται στην ανάπτυξη της αθηροθρομβωτικής πλάκας. Η αύξηση της δραστηριότητας της il-1β αυξάνει την hs-CRP δείκτης φλεγμονής που μπορεί να βοηθήσει στην εκτίμηση του κινδύνου πριν την εμφάνιση καρδιαγγειακών παθήσεων, εμφράγματος ή εγκεφαλικού επεισοδίου.

Σε προηγούμενες έρευνες έχουν αποδειχθεί τα καρδιαγγειακά οφέλη των στατίνων σε ασθενείς με αυξημένη hs-CRP πριν την έναρξη θεραπείας με στατίνες και χαμηλές τιμές της hs-CRP μετά την έναρξη της θεραπείας. Παρόλα αυτά παραμένει ασαφές εάν με την μείωση της φλεγμονής χωρίς την μείωση της χοληστερόλης θα μπορούσαμε να αποτρέψουμε την εμφάνιση καρδιαγγειακών επεισοδίων.

Οι ερευνητές ελέγξαν αυτή την υπόθεση με μια μελέτη (double blind) CANTOS (Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcome Study) στην οποία έλαβαν μέρος ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου και hs-CRP > 2mg/lit. Έλαβαν μέρος 10.061 ασθενείς οι οποίοι χωρίστηκαν σε 4 ομάδες στους οποίους χορηγούνταν υποδόρια ένεση ανά τρεις μήνες με κανακινουμάμπη. Στη πρώτη ομάδα γινόταν 50mg στη δεύτερη 150Mg, στη τρίτη 300mg και η τέταρτη ομάδα ήταν placebo. Οι ερευνητές ορίσαν έναν μέσο ορό της LDL χοληστερόλης στα 82mg/dl (χιλιοστά του γραμμαρίου ανά δέκατο του λίτρου).

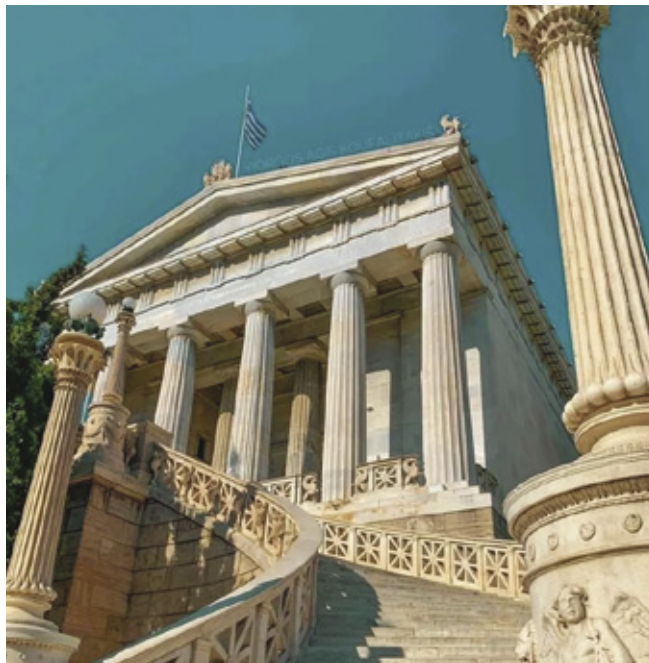
Κατά τη διάρκεια της μελέτης οι ασθενείς που λάμβαναν κανακινουμάμπη είχαν σημαντικά χαμηλότερες τιμές hs-CRP από τους ασθενείς του placebo γκρουπ. Οι τιμές της LDL χοληστερόλης δεν μειώθηκαν με την κανακινουμάμπη.

πρωτεύον σκοπός ήταν να δουν πόσοι από τους ασθενείς θα εμφάνιζαν έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικό, και θάνατο από καρδιαγγειακή αίτια. Το follow up ήταν 3.7 χρονιά. Η ερευνά έδειξε ότι το γκρουπ που έλαβε 150Mg κανακινουμάμπη και όχι τα αλλά δυο γκρουπ 50mg και 300mg είχε το μικρότερο ποσοστό εμφάνισης ε.μ, εγκεφαλικού ή θανάτου. (3,86%) (50mg 4.11%, 300mg 3.90%, placebo 4.5%)

Παρατηρήθηκε επίσης ότι σε αυτούς που λάμβαναν κανακινουμάμπη αυξήθηκε το ποσοστό εμφάνισης ουδετεροπενίας, θρομβοκυτοπενίας, θανατηφόρας λοίμωξης και σήψης

Οι ερευνητές κατέληξαν ότι μια δόση ανά τρεις μήνες κανακινουμάμπη κατά της il-1β μείωσαν την πιθανότητα εμφάνισης αθηροθρομβωσης - καρδιαγγειακών συμβαμάτων ανεξάρτητα από το επίπεδο των λιπιδίων.

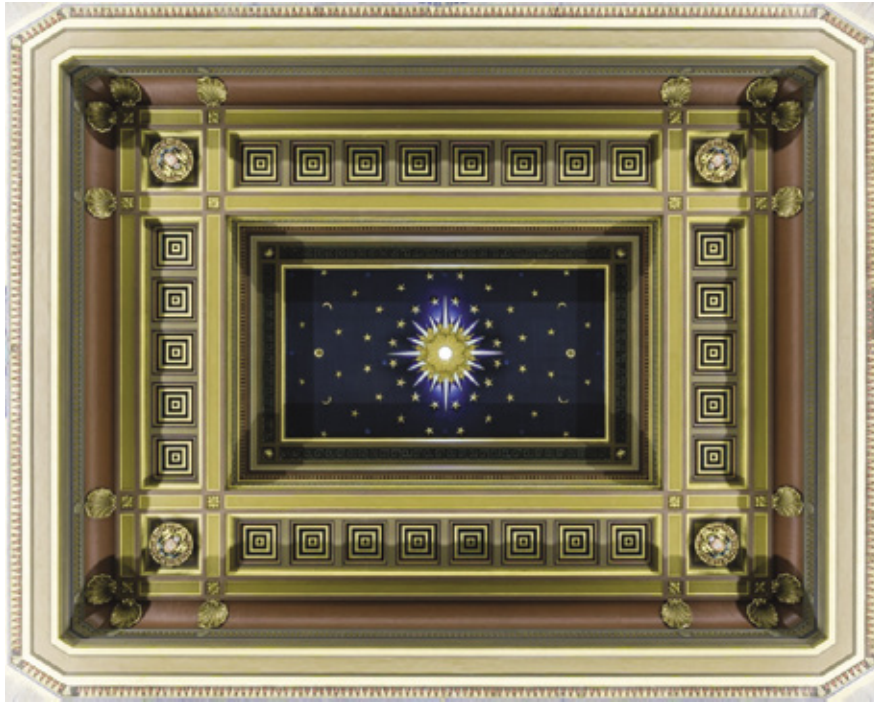
Προσεχή Ιατρικά Συνέδρια, Επιστημονικές Ιατρικές Εκδηλώσεις στην Ελλάδα και το Εξωτερικό. Ανακοινώσεις Ιατρικών Εταιρειών



44ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γαστρεντερολογίας 28 Νοεμβρίου - 1 Δεκεμβρίου 2024

Divani Caravel Αθήνα Ελληνική Γαστρεντερολογική Εταιρεία

- **27ο Πανελλήνιο Συνέδριο Εσωτερικής Παθολογίας 2-5 Οκτωβρίου 2024**, Μέγαρο Διεθνές Συνεδριακό Κέντρο Αθηνών, Ελληνική Εταιρεία Εσωτερικής Παθολογίας
- **36ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γενικής Ιατρικής, 9-12 Μαΐου 2024**, Διεθνές Εκθεσιακό Κέντρο Κρήτης Ελληνική Εταιρεία Γενικής Ιατρικής με συμμετοχή των Ιατρικών Εταιρειών :
Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία , Ελληνική Ενδοκρινολογική Εταιρεία, Εταιρεία Ογκολόγων Παθολόγων, Ελληνική Ιατρική Εταιρεία Παχυσαρκίας, Ελληνική Γεροντολογική και Γηριατρική Εταιρεία, Ελληνική Εταιρεία Κήλης, Ελληνική Νευρολογική Εταιρεία , Ελληνική Εταιρεία Εσωτερικής Παθολογίας, Ελληνική Εταιρεία Μελέτης & Εκπαίδευσης Σακχαρώδη Διαβήτη
- **16ο Πανελλήνιο Συνέδριο Μαιευτικής & Γυναικολογίας, 13-16 Ιουνίου 2024**, Ελληνική Μαιευτική & Γυναικολογική Εταιρεία, Hotel Du Lac, Ιωάννινα
- **35ο Αιματολογικό Συνέδριο 7-9 Νοεμβρίου 2024**, Ελληνική Αιματολογική Εταιρεία, Συνεδριακό Κέντρο Ι.Βελλίδης, Θεσσαλονίκη
- **14ο Πανελλήνιο Παιδοπνευμονολογικό Συνέδριο, 18-20 Οκτωβρίου 2024**, Ελληνική Παιδοπνευμονολογική Εταιρεία, The Met Hotel, Θεσσαλονίκη
- **16ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Ελέγχου Λοιμώξεων, 14-16 Νοεμβρίου 2024**, Ελληνική Εταιρεία Ελέγχου Λοιμώξεων, Wyndham Grand Athens Hotel, Αθήνα



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