

# RELVAR ELLIPTA

fluticasone furoate/vilanterol



Τα προϊόντα δεν απεικονίζονται σε πραγματικό μέγεθος.



Τοπικός Αντιπρόσωπος  
Menarini Hellas A.E.  
Πάτμου 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»

## Οδηγίες προς Συγγραφείς

### Στόχος του Περιοδικού Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση the hjm

Στόχος του Περιοδικού Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση the hjm είναι η συνεχής ενημέρωση του Ιατρού, πάνω στις σύγχρονες εξελίξεις της Ιατρικής Επιστήμης και ειδικότερα στις σημερινές τοποθετήσεις σε θέματα καθημερινής Ιατρικής πράξης ( state of the art ) όπως αναφέρεται στην Αγγλοσαξωνική Βιβλιογραφία.

Δημοσιεύονται Γραπτά Συμπόσια, μετά από πρόσκληση του Εκδότη, πρωτότυπες Κλινικές εργασίες, βραχείες ανακοινώσεις, Ανασκοπήσεις, βιβλιοκρισία, Ανακοινώσεις Προσεχών Ιατρικών Συνεδρίων, Ανασκοπήσεις Διεθνούς Ιατρικού Τύπου, Νεκρολογίες Καθηγητών Ιατρικής, Hospital Review, Συνεχιζόμενη Ιατρική Εκπαίδευση, Παρενέργειες Συνταγογραφούμενων Φαρμακευτικών σκευασμάτων, Ανακλήσεις - Απόσυρση Φαρμακευτικών Σκευασμάτων - Φαρμακοεπαγρύπνηση.

Η υποβαλλόμενη για δημοσίευση εργασία - άρθρο, δεν πρέπει να έχει δημοσιευθεί σε άλλο έντυπο ή ηλεκτρονικό μέσο. Κατόπιν κρίσεως , εάν αποφασισθεί προς δημοσίευση,, θα δημοσιευθεί σε προσεχές τεύχος του περιοδικού. Στη συνέχεια, μετά τη δημοσίευση στο περιοδικό, η εργασία - άρθρο, θα αποτελεί ιδιοκτησία του περιοδικού Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση the hjm. Αναδημοσίευσή της δεν μπορεί να γίνει, εκτός εάν δοθεί έγγραφη άδεια του Εκδότη του περιοδικού.

Η επιλογή της γλώσσας και η διόρθωση των κειμένων γίνεται από τους συγγραφείς.

### Ταξινόμηση του κειμένου.

**A. Γραπτό Συμπόσιο:** Η ύλη ενός Γραπτού Συμποσίου αποτελείται από τα εξής μέρη:

- **1ο. Τίτλος Εργασίας.** Σύντομος και σαφής. Ονοματεπώνυμο συγγραφέα στην ονομαστική κλίση, τίτλος σπουδών, χώρος όπου πραγματοποιήθηκε η εργασία και διεύθυνση.
- **2ο. Περίληψη.** Περιλαμβάνει μισή ξεχωριστή σελίδα. Είναι περιεκτική και αναφέρονται κυρίως τα σημεία

που έχουν εφαρμογή στη Κλινική Πράξη. Σε ιδιαίτερο στίχο γράφονται 3-8 λέξεις ή βραχείες προτάσεις ευρετηρίου.

- **3ο. Summary - Αγγλική Περίληψη.** Η έκταση πρέπει να είναι μισή σελίδα. Αρχικά γράφεται ο τίτλος της εργασίας σε χωριστό στίχο. Ακολουθεί σε άλλο στίχο το όνομα του συγγραφέα και έπεται η περίληψη σε άλλο στίχο. Σε ξεχωριστό στίχο γράφονται 2-5 λέξεις ευρετηρίου / keywords.
- **4ο. Ανατομική - Φυσιολογία - Παθολογοανατομική - Παθοφυσιολογία.** Όταν το αντικείμενο αναφέρεται σε φυσιολογικές καταστάσεις, περιγράφεται συνοπτικά η ανατομική και η φυσιολογία του οργάνου ή του οργανικού συστήματος. Σε Παθολογικές καταστάσεις περιγράφονται η Παθολογοανατομική και η Παθοφυσιολογία. Η έκταση τους δεν μπορεί να υπερβαίνει τη μία σελίδα.
- **5ο. Κλινική Εκδήλωση - Διάγνωση - Αντιμετώπιση.** Τα αντικείμενα αυτά αποτελούν το κύριο μέρος της εργασίας. Είναι οι πλέον σύγχρονες απόψεις, οι οποίες όμως πρέπει να είναι γενικώς αποδεκτές. Εάν αμφισβητούνται, πρέπει να αναφέρεται αυτό και να τεκμηριώνεται βιβλιογραφικά. Η έκταση μπορεί να είναι 5-6 σελίδες. Σε ειδικές περιπτώσεις μπορεί να είναι μεγαλύτερη, αφού προηγηθεί συνεννόηση με το Συντονιστή Καθηγητή Ιατρικής του Γραπτού Συμποσίου.
- **6ο. Βιβλιογραφία.** Η Βιβλιογραφία στο κείμενο φαίνεται με αραβικούς αριθμούς. Με βάση αυτή τη ταξινόμηση, γράφεται αντίστοιχα στη σελίδα με τίτλο Βιβλιογραφία. Γράφονται όλοι οι συγγραφείς, πρώτα το επώνυμο μετά τα αρχικά ονόματος και πατρώνυμου . Ακολουθεί ο τίτλος της εργασίας και το περιοδικό σε σύντμηση όπως στο Intex Medicus. Όταν πρόκειται για βιβλίο αναφέρεται ο συγγραφέας, ο τίτλος βιβλίου, η έκδοση, ο εκδότης, το έτος έκδοσης, η σελίδα.
- **7ο. Πίνακες - Εικόνες:** Αριθμούνται με αραβικούς

αριθμούς και αμέσως μετά ακολουθεί η επεξήγηση του περιεχομένου τους.

**Β. Πρωτότυπη Κλινική Μελέτη.** Η ταξινόμηση της ύλης μιας πρωτότυπης εργασίας είναι: Τίτλος Εργασίας, Ονοματεπώνυμο Συγγραφέων, Περίληψη, Εισαγωγή, Μέθοδοι και Υλικό Εργασίας, Αποτελέσματα, Συζήτηση, Βιβλιογραφία, Summary.

- **Τίτλος Εργασίας, Περίληψη:** Βλέπε Γραπτό Συμπόσιο παρόντος τεύχους.
- **Εισαγωγή:** Αναφέρονται σαφώς ο στόχος και οι λόγοι για τη πραγματοποίηση της μελέτης.
- **Υλικό:** Περιγράφεται το υλικό και η προέλευση του. Στη περίπτωση που αποτελείται από ανθρώπους, αναφέρεται εάν εφαρμόστηκαν οι όροι της Διακήρυξης του Ελσίνκι.
- **Μέθοδοι:** Περιγράφονται με λεπτομέρεια όλες οι μέθοδοι που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη, συμπεριλαμβανομένων και των στατιστικών μεθόδων.
- **Αποτελέσματα:** Γράφονται με σαφήνεια και πρέπει να έχουν αξιολογηθεί στατιστικά.
- **Συζήτηση:** Περιλαμβάνει κρίση των ευρημάτων της μελέτης και σύγκριση τους με αντίστοιχα της βιβλιογραφίας.
- **Βιβλιογραφία:** Βλέπε Γραπτό Συμπόσιο παρόντος τεύχους.

**Γ. Βραχεία Ανακοίνωση:** Η ταξινόμηση της ύλης γίνεται ως εξής:

- A. Τίτλος Εργασίας, ονοματεπώνυμο συγγραφέα (ων), Περίληψη 2-3 στίχων στην Ελληνική. Ακολουθούν 1-3 λέξεις ευρετηρίου.
- B. Τίτλος εργασίας και όλα όσα περιγράφονται στη παράγραφο Α. στην Αγγλική γλώσσα - summary.
- Γ. Η εισαγωγή, το υλικό, μέθοδοι, συζήτηση και το συμπέρασμα δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις δύο (2) σελίδες.

Κάθε εργασία θα συνοδεύεται από ενυπόγραφη δήλωση όλων των συγγραφέων, όπου θα φαίνεται ότι είναι ενήμεροι του κειμένου και ότι αποδέχονται την υποβολή στο περιοδικό Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση, για κρίση και δημοσίευση.

Τα άρθρα πρέπει να συνοδεύονται από φωτογραφία του πρώτου συγγραφέα.

Απαγορεύεται η αναδημοσίευση, η αναπαραγωγή, ολική ή μερική ή περιληπτική ή κατά παράφραση ή διασκευή απόδοση του περιεχομένου του περιοδικού Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση the hjm, 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.

# 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



# BILAZ<sup>®</sup>

bilastine



Κάθε δισκίο Bilaz<sup>®</sup> 20mg περιέχει 20 mg bilastine.<sup>1</sup>  
Κάθε διασπειρόμενο στο στόμα δισκίο Bilaz<sup>®</sup> 10mg περιέχει 10 mg bilastine.<sup>2</sup>  
Κάθε 4ml πόσιμου διαλύματος Bilaz<sup>®</sup> περιέχουν 10mg bilastine.<sup>3</sup>

Πριν τη συνταγογράφηση απευθυνθείτε στις Περιλήψεις Χαρακτηριστικών των Προϊόντων σκανάροντας το κάτωθι 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<sup>®</sup> 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, F.: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**»

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



**ΟΙ ΕΤΗΣΙΕΣ ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ ΤΟΥ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟΥ "THE HJM  
ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ HELLENIC JOURNAL  
OF MEDICINE" ΓΙΑ 4 ΤΕΥΧΗ ΤΟ ΕΤΟΣ, ΕΙΝΑΙ ΓΙΑ ΙΑΤΡΟΥΣ  
80 ΕΥΡΩ ΚΑΙ ΓΙΑ ΙΔΡΥΜΑΤΑ ΕΤΑΙΡΙΕΣ 200 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**

# ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ EDITORIAL BOARD

Αλφαβητικώς / Alphabetically



## Αλεξανδρίδης Θεόδωρος

Καθηγητής Παθολογίας Ενδοκρινολογίας Ιατρικής Σχολής  
Πανεπιστημίου Πατρών, Πάτρα

## Αρκαδόπουλος Νικόλαος

Καθηγητής Χειρουργικής Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού  
Πανεπιστημίου Αθηνών, Αντιπρόεδρος Ιατρικής Σχολής Εθνικού και  
Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα

## Γαρύφαλλος 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

## Ματεζός Ευστράτιος

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Δημοκριτείου Πανεπιστημίου  
Θράκης, Αλεξανδρούπολη

## Mantzoros Christos

MD DSc PhD h.c. Editor in Chief, Metabolism, Clinical & 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 Δημοκριτείου Πανεπιστημίου  
Θράκης, Αλεξανδρούπολη

## Παπάνας Νικόλαος

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Δημοκριτείου Πανεπιστημίου  
Θράκης, Αλεξανδρούπολη

## Παπανδρέου Χρήστος

Καθηγητής Παθολογίας Ογκολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου  
Θεσσαλίας, Λάρισα

## Spyridopoulos Ioakim

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

## Συρίγος Ν. Κωνσταντίνος

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

## Tsakiris A. Dimitrios

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

## Τσάπας Απόστολος

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Αριστοτελείου Πανεπιστημίου  
Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

## Χατζητόλιος Απόστολος

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Αριστοτελείου Πανεπιστημίου  
Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

thehjm

# thehjm

**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. Γκρίλλας**

Τηλ.: 210 8980461, 697 2090020

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

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

**Εκδίδεται από την Εταιρία:**

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

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

**Διεύθυνση Συντάξεως Έγλης :**

**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](http://www.vegacom.gr) email: [chairman@vegacom.gr](mailto:chairman@vegacom.gr)

45 47, Ioustinianou Str. 166 74, Glyfada, Aixoni, Hellas.

Tel.: + 30 210 8980461, 697 2090020

---

**ΣΥΝΤΑΞΗ ΥΛΗΣ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟΥ THE HJM**

**Υπεύθυνη Επικοινωνίας Περιοδικού**

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

---

**Εκτύπωση-Βιβλιοδεσία** Pressious Αρβανιτίδης ΑΒΕΕ

Τιμή Τεύχους 1 λειπό € 1Eurocent ΕΤΗΣΙΕΣ ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ: **Ιατροί** 80€, **Φοιτητές Ιατρικής** 60€,

**Ιδρύματα Εταιρείες** 200€, **Συνδρομές εξωτερικού** 200€

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

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

©2025 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     

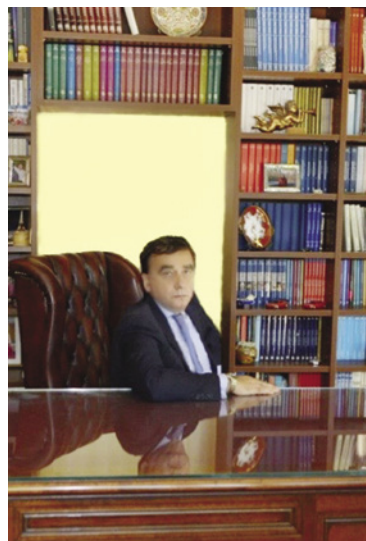
## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

107 – 108	Κύριο Άρθρο Σύνταξης Εκδότη Δημήτριος Ι. Γκρίλλας
109 – 115	Γραπτό Συμπόσιο Ηπατολογίας Παθήσεις του Ήπατος Μέρος Ζ' Σύγχρονη πρόληψη και θεραπεία της Ηπατίτιδας Β Σπ. Ντουράκης
116	Φαρμακευτικές εταιρίες, νέα φαρμακευτικά σκευάσματα, συμμετοχές σε συνέδρια, ημερίδες, δελτία τύπου νέων προϊόντων
117 – 119	Συνεχιζόμενη Ιατρική Εκπαίδευση: Hematology - Case 26
120 – 124	Παρενέργειες Συνταγογραφούμενων Φαρμάκων: Mounjaro
125 – 136	Diet & Nutrition: Is the very low carbohydrate diet safe for individuals with chronic kidney disease
137 – 138	Hospital Review: Έρευνα UCL: Ένα πολυκάπι την ημέρα προλαμβάνει εμφράγματα και εγκεφαλικά επεισόδια
139	Νεκρολογία: Γεώργιος Δαΐκος
140 – 143	Ανασκόπηση Διεθνούς Ιατρικού Τύπου
144	Προσεχή Συνέδρια

## CONTENTS

107 – 108	Editorial of the Publisher Dimitrios I. Gkrillas
109 – 115	Written Hepatology Symposium : Diseases of Liver, Part 7, Current prophylaxis and therapy of hepatitis B Sp. Ntourakis
116	Pharmaceutical Companies : New Drugs , Participation in conferences, workshops , press releases for new products
117 – 119	Continuing Medical Education : Hematology - Case 26
120 – 124	Side effects of medicines including vaccines Mounjaro
125 – 136	Diet & Nutrition : Is the very low carbohydrate diet safe for individuals with chronic kidney disease
137 – 138	Hospital Review: UCL Research : One polypill a day prevents heart attacks and strokes
139	Obituary: G. Daikos
140 – 143	International Medicine Review
144	Upcoming Conferences

# Άρθρο Σύνταξης Editorial



**Α**νοχή στις παρεκκλίσεις των αναγκαίων μεταρρυθμίσεων, που εισάγονται μέσω νομοσχεδίων, με αυστηροποίηση, διαπιστώνει η επιστημονική κοινότητα και οι πολίτες τα τελευταία χρόνια. Στον τομέα της Υγείας ειδικότερα, το κράτος παράγει περισσότερους νόμους και αυστηρότερους νόμους από όσους τελικά μπορεί να υπηρετήσει. Στη καθημερινή πράξη υφίστανται λιγότεροι έλεγχοι αποτελεσματικότητας των νόμων αυτών, από όσους απαιτεί η στοιχειώδης λειτουργικότητα.

Οτι δεν εφαρμόζεται, δεν υπάρχει ! Η αταξία δεν είναι απλώς απόκλιση είναι η κανονικότητα ! Πίσω από τη ρητορική, η διοικητική πραγματικότητα παραμένει χαοτική, κατακερματισμένη, αντιφατική, με κυρίαρχο στοιχείο την αλληλοεπίδραση αρμοδιοτήτων μεταξύ φορέων του Δημοσίου.

Αυστηρότεροι υγειονομικοί έλεγχοι, πλαίσιο αυστηρό, κυρώσεις αυστηρές, αλλά στη πράξη μηδενικοί έλεγχοι, προσωπικό ανεπαρκές και αθόρυβα πρόστιμα ή κυρώσεις.

Στη πράξη τίποτα δεν προχωρά. Τα πάντα κινούνται σε κύκλους. Από εκεί που ξεκινούν όλα εκεί καταλήγουν, χωρίς λύση τελικά στο πρόβλημα. Γιατί τελικά στην Ελλάδα 2025, το πρόβλημα δεν είναι η ψήφιση νόμων αλλά η εφαρμογή τους και η εποπτεία έως το τελικό στάδιο, έως τη λύση του προβλήματος.

Ο στόχος για λειτουργικό και επιτελικό Δημόσιο μένει εν πολλοίς ανεκπλήρωτος.

Η αυστηροποίηση νόμων ( σύσταση Πανεπιστημιακής Αστυνομίας, Ομάδες προστασίας Πανεπιστημιακών Ιδρυμάτων, Ειδικοί φρουροί στα Πανεπιστήμια, Πειθαρχικά Συμβούλια, ποινές σε φοιτητές κ.α. ) συνιστούν αυστηροποίηση νόμων που διεισδύουν στον πυρήνα της θεσμικής λειτουργίας του, μεταρρυθμίσεις οι οποίες τελικά μένουν χωρίς ίχνος εφαρμογής, από το νόμο στην αφάνεια.

Ο θεσμικός πληθωρισμός, ο κατακερματισμός της νομοθετικής ύλης, περισσότερο συσκοτίζει παρά ξεκαθαρίζει τη λειτουργία του κράτους.

Οι καταγγελίες στοιβάζονται, οι υπηρεσίες απλά αλληλογραφούν με άλλες συναρμόδιες ή «αρμόδιες» υπηρεσίες που αρνούνται ότι είναι αρμόδιες, ζητούνται δράσεις οι οποίες ποτέ δεν πραγματοποιούνται και το κυριότερο κανένας δεν ελέγχει τελικά εάν το ζήτημα που αρχικά τέθηκε ως πρόβλημα προς επίλυση, επιλύθηκε.

Εγγραφα συντάσσονται, αποστέλλονται, παραλαμβάνονται και κατόπιν κανένας δεν εξετάζει εάν οι λήπτες αυτών των εγγράφων προχώρησαν σε ενέργειες επίλυσης των προβλημάτων ή απλά απάντησαν ως υπηρεσίες με άλλο έγγραφο, με περιεχόμενο αποφυγής αρμοδιότητας επι του θέματος, μέθοδος πινγκ -πονγκ μεταξύ υπηρεσιών.

Δεν υπάρχει ούτε λύση του προβλήματος, ούτε διοικητική συνέπεια (παράβαση καθήκοντος, αξιολόγηση κ.α.) απλά e mail στοιβάζονται και αποστέλλονται με τη μέθοδο πινγκ πονγκ από υπηρεσία σε υπηρεσία επι μήνες. Ενα κενό ανάμεσα στο νόμο και στην εφαρμογή του νόμου στη πράξη.

Συνοψίζοντας, το κράτος θα πρέπει να λύσει αυτό το γόρδιο δεσμό άμεσα. Οτι δεν λύεται, κόπεται!

Η εποχή της AI τεχνητής νοημοσύνης έχει ξεκινήσει, με ότι αυτό συνεπάγεται.

Σε λίγο δεν θα χρειαστεί επανεκκίνηση, θα χρειαστεί βίαιη είσοδος στη νέα εποχή, τα χαρακτηριστικά της οποίας ήδη διαφαίνονται. Θα επανέλθω σε επόμενο τεύχος του περιοδικού στο κορυφαίο ερώτημα: Επανεκκίνηση ή βίαιη είσοδος στη νέα εποχή ;

Η ύλη του παρόντος τεύχους 147, Ιούλιος - Σεπτέμβριος 2025, περιέχει τη συνέχιση του Γραπτού Συμποσίου Ηπατολογίας Παθήσεις του Ήπατος, Ζ' Μέρος καθώς και αξιολογικά άρθρα ενημέρωσης, Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαιδεύσεως, Hospital Review Έρευνα UCL, Diet & Nutrition, Mounjaro Παρενέργειες, Νεκρολογία, Ανασκόπηση Διεθνούς Ιατρικού Τύπου, Προσεχή Ιατρικά Συνέδρια.

Εύχομαι σε όλους και σε όλες καλό και δημιουργικό Φθινόπωρο!

**Δημήτριος Ι. Γκρίλλας**

Εκδότης

## Γραπτό Συμπόσιο Ηπατολογίας Παθήσεις του Ήπατος Μέρος Ζ'

**Συντονιστής: Καθηγητής Σπύρος Π. Ντουράκης**

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



**Σπ. Ντουράκης**

## Σύγχρονη πρόληψη και θεραπεία της Ηπατίτιδας Β

**Σπύρος Π. Ντουράκης**

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

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της χρόνιας λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας Β (HBV) είναι η ιντερφερόνη-α, τα νουκλεοσιδικά ανάλογα λαμβιβουδίνη, τελμπιβουδίνη, εντεκαβίρη και τα νουκλεοτιδικά ανάλογα αδεφοβίρη και τενοφοβίρη. Η θεραπεία επιτυγχάνει την καταστολή του ιικού πολλαπλασιασμού, μείωση της φλεγμονής και ίνωσης του ηπατικού παρεγχύματος και αναστολή της πρόοδου της νόσου. Όμως δεν εκριζώνει τον ιό. Έτσι, είναι πολύ σημαντική η διάκριση των ασθενών που θα λάβουν θεραπεία και η σωστή παρακολούθησή τους. Ιατρικές επιστημονικές ενώσεις έχουν δημοσιεύσει οδηγίες για την αντιμετώπιση ασθενών με ηπατίτιδα Β. Όταν επιλέγεται η χρήση νουκλεοσιδικού / νουκλεοτιδικού αναλόγου, η θεραπεία δίδεται επί μακρόν, ιδιαιτέρως σε ασθενείς χωρίς ΗΒεΑg, με τον κίνδυνο να αναδυθούν ανθεκτικά ιικά στελέχη που περιορίζουν την αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Η ιντερφερόνη-α δεν προκαλεί ιική αντίσταση. Η συχνότητα εκδήλωσης της αντίστασης ποικίλει αναλόγως του αντιικού φαρμάκου. Η θεραπεία με λαμβιβουδίνη συσχετίζεται με εκδήλωση ιικής αντίστασης στο 70% στα 5 χρόνια, η αδεφοβίρη 29% στα 5 χρόνια, η εντεκαβίρη σπανίως (αλλά σε 39% στα 4 χρόνια σε ασθενείς με αντίσταση στη λαμβιβουδίνη) και η τελμπιβουδίνη 22% στα 2 χρόνια. Η επιλογή του αντιικού φαρμάκου θα πρέπει να βασίζεται στη δραστηριότητά του στη μείωση της ιαμίας και στην πιθανότητα ανάδυσης ανθεκτικών στελεχών. Ενεργοποίηση του ιού της ηπατίτιδας Β παρατηρείται με τη χρήση ανοσοκατασταλτικής / ανοσοτροποποιητικής αγωγής (π.χ. χημειοθεραπεία, βιολογικές θεραπείες). Η κλινική εικόνα ποικίλει, από την ασυμπτωματική ηπατίτιδα μέχρι την κερανοβόλο μορφή που έχει θανατηφόρο εξέλιξη. Η χορήγηση αντιικού φαρμάκου είναι αναγκαία.

**Λέξεις ευρετηρίου:** Ιός ηπατίτιδας Β, νουκλεοσιδικά ανάλογα, νουκλεοτιδικά ανάλογα, λαμβιβουδίνη, αδεφοβίρη, εντεκαβίρη, τελμπιβουδίνη, τενοφοβίρη

## Current prophylaxis and therapy of hepatitis B

SP Dourakis, MD

2nd Department of Internal Medicine, University of Athens Medical School Hippokration General Hospital, Athens

### ABSTRACT

Antiviral treatment has been shown to be effective in suppressing hepatitis B virus replication, decreasing inflammation and fibrosis in the liver and preventing progression of liver disease. Seven drugs are available for the treatment of chronic HBV infection: interferon- $\alpha$ , the nucleoside analogues lamivudine, telbivudine, entecavir and the nucleotide analogues adefovir and tenofovir. However, current medications do not eradicate hepatitis B virus. Therefore, a key question is which patients need to start treatment and which patients can be monitored. Professional societies have developed guidelines to assist physicians in recognition, diagnosis and optimal management of patients with chronic hepatitis B. These guidelines suggest preferred approaches, and physicians are expected to exercise clinical judgement to determine the most appropriate management based on the circumstances of the individual patient. When nucleoside / nucleotide analogues are used, patients require long durations of treatment, especially in HBeAg negative disease, with the potential for developing antiviral resistance which limits their long-term effectiveness. Interferon- $\alpha$  lacks viral resistance selection. Resistance rates vary by compound. Lamivudine is associated with the development of viral resistance in up to 70% within 5 years, adefovir dipivoxil in 29% after 5 years, entecavir, in < 1% in naïve patients (instead of 39% in 4 years in lamivudine-resistant patients and telbivudine in 22% after 2 years of therapy. No resistance to tenofovir has been described. Reactivation of hepatitis B virus (HBV) infection is a known complication during and after immune suppressive therapy (i.e. chemotherapy, biological agents). This condition is most commonly seen in patients who are seropositive for hepatitis B surface antigen (HBsAg). The clinical course can vary from asymptomatic hepatitis to fulminant hepatic failure that can be potentially fatal. The use of antiviral therapy is necessary.

**Keywords:** Hepatitis B virus, hepatitis B, nucleoside analogues, nucleotide analogues, lamivudine, adefovir, entecavir, telbivudine, tenofovir, interferon- $\alpha$

### Οξεία HBV λοίμωξη

Η διάγνωση της οξείας ηπατίτιδας B τίθεται σε ασθενείς με επίπεδα αλανινικής αμινοτρανσφεράσης (ALT) μεγαλύτερα από το 10-πλάσιο της ανώτερης φυσιολογικής τιμής, που έχουν θετικό anti-HBcIgM με ή και χωρίς θετικό HBsAg. Στη συντριπτική πλειονότητα των ασθενών με οξεία ηπατίτιδα B δεν απαιτείται ειδική αντιική θεραπευτική παρέμβαση. Οι ασθενείς λαμβάνουν μόνο υποστηρικτική συμπτωματική θεραπεία. Οι ασθενείς σιτίζονται κανονικά, δεν κάνουν χρήση αλκοόλ και διακόπτουν, μέχρι να υποχωρήσει ο ίκτερος, όσα φάρμακα παίρνουν για άλλα νοσήματα και δεν είναι απαραίτητα για την επιβίωσή τους. Σε ασθενείς με σοβαρή οξεία ηπατίτιδα B (παράταση του χρόνου προθρομβίνης > 4 sec ή INR > 1,4

ή/και βαθύς ίκτερος) συνίσταται η χορήγηση αντιικής θεραπείας με λαμβουδίνη ή με τα νεότερα ισχυρά αντιικά φάρμακα τελπιβουδίνη, εντεκαβίρη ή τενοφοβίρη, για τουλάχιστον 3 μήνες από την εμφάνιση του anti-HBs (συνήθως εξέλιξη) ή για τουλάχιστον 12 μήνες από την απώλεια του HBeAg και την εμφάνιση του anti-HBe. Σε περίπτωση ανάπτυξης σημείων ηπατικής εγκεφαλοπάθειας (κεραυνοβόλος ηπατίτιδα), θα πρέπει ο ασθενής να διακομίζεται σε κέντρο μεταμοσχεύσεων ήπατος.

### Χρόνια Ηπατίτιδα B

Η διάγνωση της χρόνιας HBV λοίμωξης τίθεται σε ασθενείς με θετικό HBsAg για τουλάχιστον 6 μήνες ή με συνοδό αρνητικό anti-HBcIgM. Ο HBV δεν είναι κυτταροπα-

θογόνος. Η ηπατοκυτταρική νέκρωση προκαλείται από καταστροφή των ηπατοκυττάρων από ενεργοποιημένα κυτταροτοξικά Τ λεμφοκύτταρα (CD8+) τα οποία αναγνωρίζουν ιικά αντιγόνα (κυρίως HBcAg) και γλυκοπρωτεΐνες του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας ομάδας I (MHC Class I) στην πρωτοπλασματική μεμβράνη. Πριν από την ανάπτυξη των σύγχρονων μορφών θεραπείας, η μόνη ελπίδα των ασθενών με χρόνια HBV ηπατοπάθεια ήταν η αυτόματη υποχώρηση της νόσου.

Σήμερα, η νόσος μπορεί να αντιμετωπιστεί θεραπευτικώς με επιτυχία. Ο άμεσος στόχος της θεραπείας της χρόνιας HBV λοίμωξης είναι η καταστολή του ιικού πολλαπλασιασμού (υποδηλώνεται από απουσία ιαιμίας – HBV DNA στο ορό), η οποία συνοδεύεται από μείωση της μολυσματικότητας, βελτίωση των τρανσαμινασών, απώλεια του HBeAg όταν υπάρχει, υποχώρηση των συμπτωμάτων (όταν υπάρχουν) και υποχώρηση της φλεγμονής του ηπατικού παρεγχύματος. Με άλλα λόγια την ιολογική ανταπόκριση ακολουθεί η βιοχημική, η κλινική και η ιστολογική ανταπόκριση. Οι απώτεροι στόχοι της θεραπείας που επιτυγχάνονται είναι η υποχώρηση της ίνωσης, η πρόληψη της ανάπτυξης κίρρωσης και ΗΚΚ, η βελτίωση των εκδηλώσεων της ηπατικής ανεπάρκειας, η αύξηση της επιβίωσης και η απώλεια του HBsAg με ή (καλύτερα) ανάπτυξη anti-HBs. Με τη σύγχρονη αντιική αγωγή ο θάνατος από επιπλοκές της κίρρωσης (πυλαία υπέρταση και ηπατική ανεπάρκεια) και η ανάγκη για μεταμόσχευση ήπατος έχουν μειωθεί πολύ δραστικά. Οι ασθενείς με μη-αντιροπούμενη κίρρωση (με ίκτερο, ασκίτη, εγκεφαλοπάθεια ή κίρροραγία) εφ' όσον επιβιώσουν για τουλάχιστον 6 μήνες (η δράση των αντιικών φαρμάκων αργεί να φανεί κλινικά) επανέρχονται σε αντοροπούμενη φάση. Όμως η εκρίζωση του HBV δεν είναι εφικτή λόγω της παραμονής υπολειμματικού ιού στο ήπαρ και σε εξωηπατικές θέσεις και της ενσωμάτωσης του γενετικού υλικού του στο ανθρώπινο γονιδίωμα. Έτσι, όπως συμβαίνει και με άλλους DNA ιούς (Epstein-Barr, έρπητα, έρπητα ζωστήρα / ανεμευλογιάς, μεγαλοκυτταροϊό) παραμένει στον οργανισμό δυνάμενος να ενεργοποιηθεί. Η συχνότητα ανάπτυξης ηπατοκυτταρικού καρκίνου (ΗΚΚ) μειώνεται αλλά δε μηδενίζεται, παρά την παρατεταμένη καταστολή της ιαιμίας. Στους ασθενείς με χρόνια HBV λοίμωξη (ιδιαίτερα στους κίρρωτικούς) ηλικίας > 40 ετών στους άνδρες και > 50 στις γυναίκες συνίσταται ανά 6 μήνες έλεγχος με υπερήχους για την έγκαιρη διάγνωση πιθανού ΗΚΚ.

Η θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας Β γίνεται με φάρμακα που υποβοηθούν το ανοσοποιητικό σύστημα στη μάχη του έναντι του ιού (ιντερφερόνες άλφα – IFN-α) ή που εμποδίζουν άμεσα τον πολλαπλασιασμό του (IFN-α,

νουκλεοσιδικά και νουκλεοτιδικά ανάλογα). Τα φάρμακα δεν εκριζώνουν τον ιό, αλλά περιορίζοντας την ιαιμία και άμεσα και έμμεσα την Τ – κυτταροτοξική απάντηση αναστέλλουν την εξέλιξη της νόσου. Για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας Β έχουν εγκριθεί στην Ελλάδα η IFN-α (κλασική α-2a Roferon α-2b Intron-A ή πεγκυλιωμένη α-2a Pegasys 180mg/εβδ.), τα νουκλεοσιδικά ανάλογα λαμβουδίνη (Zeffix100 mg/ημ), εντεκαβίρη (Baraclude 0,5 mg/ημ) και τελμπιβουδίνη (Sebino 600 mg/ημ) και τα νουκλεοτιδικά ανάλογα αδεφοβίρη (Hepsera 10 mg/ημ) και τενοφοβίρη (Viread300 mg/ημ). Ο συνδυασμός τενοφοβίρης και εμπρισιταμπίνης (Truvada) έχει εγκριθεί προς το παρόν μόνο για τη συλλοίμωξη HBV με HIV.

Από τους ασθενείς με χρόνια HBV λοίμωξη χρειάζεται να θεραπευθεί όσοι παρουσιάζουν ενεργό πολλαπλασιασμό του ιού, έχουν υψηλά επίπεδα HBVDNA στον ορό (> 104 γονιδιώματα / ml ή 2.000 IU/ml), έχουν αυξημένες τρανσαμινάσες (> 1,5 – 2πλάσιο της ανώτερης φυσιολογικής τιμής – 2ΧΑΦΤ, μονίμως ή διαλειπώντος) ή ιστολογικώς σοβαρή νεκροφλεγμονώδη δραστηριότητα και/η τουλάχιστον μέτρια ίνωση. Προσοχή χρειάζεται για να μη διαφύγει διαλειπούσα αύξηση της ιαιμίας και των τρανσαμινασών. Είναι χρήσιμη και η εκτίμηση της ίνωσης με τη χρήση ελαστογραφίας. Ασθενείς με σημαντική ίνωση / κίρρωση θα πρέπει να θεραπεύονται ανεξαρτήτως της ALT εφόσον έχουν απλώς ανιχνεύσιμο HBVDNA στον ορό. Ασθενείς με εξωηπατικές εκδηλώσεις (σπειραματονεφρίτιδα, οζώδης πολυαρτηρίτιδα) πρέπει να λάβουν αντιική αγωγή. Όσο μεγαλύτερη είναι η ιαιμία τόσο μεγαλύτερος και ο κίνδυνος για επιπλοκές της κίρρωσης και ανάπτυξης ΗΚΚ. Σε ασθενείς με σημαντική ιαιμία (> 104 γονιδιώματα / ml) και φυσιολογικές τρανσαμινάσες, η ιστολογική εξέταση θα βοηθήσει στον καθορισμό της ανάγκης χορήγησης θεραπευτικής αγωγής. Η απόφαση για θεραπεία και η μορφή της θα πρέπει να λαμβάνεται πάντοτε σε συνεργασία με ειδικά κέντρα αντιμετώπισης των ιογενών ηπατίτιδων. Στα άτομα που δε χορηγείται θεραπεία συνίσταται παρακολούθηση κάθε 6 – 12 μήνες γιατί μπορεί να απαιτηθεί στο μέλλον.

Οι συστάσεις θεραπευτικής παρέμβασης εξαρτώνται από τη φάση της χρόνιας HBV λοίμωξης στην οποία βρίσκεται ο κάθε ασθενής.

Στη φάση της ανοσολογικής ανοχής (HBeAg-θετικό με πολύ υψηλή ιαιμία - > 20.000 IU/ml < 104 γονιδιώματα / ml ή < 2.000 IU/ml (αφού 1IU = 5,6 γονιδιώματα) και φυσιολογικές τρανσαμινάσες) δεν χορηγείται αντιική αγωγή. Οι ασθενείς παρακολουθούνται ανά 6μηνο για πιθανή μετάπτωση στη φάση της κάθαρσης (ενδεικτική είναι η αύξηση των τρανσαμινασών). Αντιική θεραπεία χορηγεί-

ται σε όσους πρόκειται να λάβουν ανοσοκατασταλτική / ανοσορυθμιστική αγωγή ή σε έγκυες στο τρίτο τρίμηνο της κύησης και σε όσους έχουν αυξημένο κίνδυνο μετάδοσης του ιού λόγω επαγγέλματος (π.χ. ιατροί, νοσηλεύτες). Στις φάσεις της κάθαρσης και της ενεργοποίησης χορηγείται φαρμακευτική αγωγή. Στους ανενεργούς φορείς δε χορηγείται αντιική αγωγή, αλλά παρακολουθούνται ανά 6 – 12 μήνες για μετάπτωσή τους στη φάση της ενεργοποίησης οπότε και θα λάβουν αντιική αγωγή. Η μόνη ένδειξη χορήγησης θεραπείας σε χρόνιους ανενεργούς φορείς είναι η έναρξη θεραπείας με ανοσοκατασταλτικούς / ανοσορυθμιστικούς παράγοντες λόγω του κινδύνου αναζωπύρωσης της χρόνιας HBV λοίμωξης.

Εάν το άτομο με χρόνια ηπατίτιδα Β (σπανίως και με παλιά ιαθείσα λοίμωξη με αρνητικό HBsAg και θετικά anti-HBs και anti-HBc) είναι ανοσοκατεσταλμένο ή πρόκειται να γίνει (π.χ. να λάβει χημειοθεραπεία, κορτικοειδή κ.λπ.) θα πρέπει να συμβουλευτεί το γιατρό του γιατί η μέχρι τότε ισορροπία με τον ιό μπορεί να αλλάξει και να απαιτηθεί αντιική θεραπεία. Ανοσοκατεσταλμένα άτομα με χρόνια ηπατίτιδα Β (θετικό HBsAg) ανεξαρτήτως της αιμίας και της ιστολογικής εικόνας του ήπατος, πρέπει να λαμβάνουν από του στόματος αντιική αγωγή (ανεξαρτήτως των επιπέδων του HBVDNA) 2 εβδομάδες πριν την έναρξη, για όσο διαρκεί η ανοσοκαταστολή και για τουλάχιστον 6 – 12 μήνες μετά την αποκατάστασή της. Σε ασθενείς με χαμηλά επίπεδα HBVDNA ορού (2.000 IU/ml) που θα λάβουν περιορισμένης διάρκειας (< 12 μήνες) ανοσοκατασταλτική / ανοσορυθμιστική αγωγή η λαμβουδίνη αρκεί. Σε όλες τις άλλες περιπτώσεις οι ασθενείς πρέπει να προστατευθούν με τη χρήση πολύ ισχυρών αντιικών φαρμάκων χωρίς σημαντική πιθανότητα ικής αντοχής (εντεκαβίρη ή τενοφοβίρη).

Η σύνδεση του μορίου της κλασικής IFN-α με το μεγαλομόριο της πολυαιθυλενικής γλυκόλης (PEG) οδήγησε στο σχηματισμό ενώσεων με τροποποιημένη φαρμακοκινητική, που χαρακτηρίζονται από παρατεταμένη απορρόφηση και αυξημένους χρόνους ημιζωής τα οποία δίνουν το πλεονέκτημα της εβδομαδιαίας χορήγησης. Η PEGIFN-α χορηγούμενη για 12 μήνες δίδει ποσοστά ανταπόκρισης καλύτερα από τις κλασικές μορφές. Το 30% των ασθενών με θετικό HBeAg υπό θεραπεία με IFN-α παρουσιάζουν ορομετατροπή σε anti-HBe, που συνοδεύεται από μακροχρόνια κλινική, ιολογική, βιοχημική και ιστολογική ύφεση της νόσου. Σε HBeAg αρνητικούς ασθενείς η IFN-α προκαλεί βιοχημική και ιολογική ύφεση στο 80% περίπου των περιπτώσεων. Όμως, το 80% των ανταποκριθέντων υποτροπιάζει μετά τη διακοπή της θεραπείας. Η θεραπεία με IFN-α έχει καθορισμένη διάρκεια, δεν προκαλεί αντίσταση,

ενώ μπορεί τα επόμενα χρόνια να την ακολουθήσει και κάθαρση του HBsAg με ανάπτυξη anti-HBs (10 – 20% των ασθενών). Όμως η IFN-α είναι ακριβή, χορηγείται μόνο παρεντερικώς, παρουσιάζει ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να αποβούν σοβαρές (μυελοκαταστολή, λοιμώξεις, πρόκληση αυτοάνοσων εκδηλώσεων), ενώ χορηγείται επιλεκτικώς. Σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση (σταδίου B και C κατά Child-Pugh, με λευκωματίνη < 30g/L, με χολερυθρίνη > 2mg/dl η/και με χρόνο Quick > 1,5 INR), η IFN-α μπορεί να καταστεί επικίνδυνη (προκαλεί θεραπευτική ηπατίτιδα), ενώ σε ανοσοκατεσταλμένους δεν είναι αποτελεσματική.

Τα νουκλεοσιδικά / νουκλεοτιδικά ανάλογα ως διεοξυνουκλεοτιδία ενσωματώνονται στο γονιδίωμα κατά τον ικό πολλαπλασιασμό και διακόπτουν την επιμήκυνση της αλυσίδας των νουκλεοτιδίων ενώ αναστέλλουν δραστηρικώς και εκλεκτικώς την ανάστροφη μεταγραφάση / πολυμεράση του HBV. Όμως δεν εξαφανίζουν το ενδοκυττάριο του HBVDNA (DNA σε υπερελίκωση -cccDNA), γεγονός που προκαλεί την υποτροπή της λοίμωξης μετά τη διακοπή τους. Τα νουκλεοσιδικά / νουκλεοτιδικά ανάλογα δρουν σε HBeAg θετικούς και αρνητικούς ασθενείς, χορηγούνται από το στόμα, σε δοσολογία 1 χάπι την ημέρα, δεν παρουσιάζουν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, μπορεί να χρησιμοποιηθούν σε μη αντιρροπούμενη κίρρωση (με υποχώρηση των κλινικών και εργαστηριακών σημείων ηπατικής ανεπάρκειας), ενώ είναι δραστικά και σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς. Σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια η χορηγούμενη δόση μειώνεται. Όμως τα νουκλεοσιδικά / νουκλεοτιδικά ανάλογα είναι ακριβά, σπανίως (περίπου 2%) οδηγούν σε οροαναστροφή HBsAg σε anti-HBs, χορηγούνται επί μακρόν, (σε HBeAg θετικούς ασθενείς για 6-12 μήνες μετά την οροαναστροφή σε anti-HBe και σε HBeAg αρνητικούς επ' αόριστον). Στόχος της αντιικής αγωγής πρέπει να είναι η όσο το δυνατόν μεγαλύτερη και παρατεταμένη καταστολή του ικού μεταβολισμού, αφού το γεγονός ότι συσχετίζεται αρνητικά με την πιθανότητα ανάδυσης μεταλλαγμένου ανθεκτικού στελέχους (φαινόμενο διαφυγής ανάλογο με το παρατηρούμενο σε ασθενείς με HIV λοίμωξη). Χωρίς ικό πολλαπλασιασμό δεν υπάρχει ική αντίσταση. Η αναμενόμενη μείωση της αιμίας σε 12 μήνες είναι κατά 5,5 log<sub>10</sub> με την 3TC, 3,5 log<sub>10</sub> με την αδεφοβίρη, 6,9 log<sub>10</sub> με την εντεκαβίρη, 6,5 log<sub>10</sub> με την τελμιπιδίνη, 6,2 log<sub>10</sub> με την τενοφοβίρη. Η ανάγκη για επ' αόριστον χορήγηση αντιικών φαρμάκων σε HBeAg αρνητικούς ασθενείς αμφισβητήθηκε προσφάτως. Η διακοπή της αδεφοβίρης μετά από 5 χρόνια χορήγησης σε HBeAg αρνητικούς ασθενείς οδηγεί σε κάθαρση του HBsAg στο 1/3 των ασθενών. Αναμένο-

νται νέες μελέτες πριν αλλάξει η οδηγία για μακροχρόνια θεραπεία στους ασθενείς αυτούς. Η αντίσταση από φάρμακο (γονοτυπική διαφυγή) εκδηλώνεται με επανεμφάνιση της αιμίας (ιολογική διαφυγή) και αύξηση των τρανσαμινασών (βιοχημική διαφυγή) και ενδεχομένως από εκδήλωση ικτέρου (κλινική διαφυγή). Ο έλεγχος της ανάπτυξης αντοχής γίνεται με τακτικό (ανά 3 – 6 μήνες) έλεγχο του επιπέδου της αιμίας (υποδηλώνεται από αύξηση της προϋπάρχουσας αιμίας > 1 10 log). Η πιθανότητα ανάδυσης μεταλλαγμένου στελεχούς μειώνεται όταν η καταστολή του ιικού πολλαπλασιασμού είναι μεγάλη (HBVDNA < 2.000 IU/ml μετά από 24 εβδομάδες). Στις περιπτώσεις που δεν επιτυγχάνεται αυτό η αντιική αγωγή πρέπει να τροποποιηθεί.

Η λαμβουδίνη προκαλεί συχνά (69% τον 5ο χρόνο) ανάδυση μεταλλαγμένων στελεχών. Στις περιπτώσεις αυτές συνίσταται η προσθήκη αδεφοβίρης ή καλύτερα η αντικατάσταση με τενοφοβίρη. Ο συνδυασμός λαμβουδίνης και αδεφοβίρης δεν παρουσιάζει αντίσταση. Σε ασθενείς που έχουν λάβει λαμβουδίνη στο παρελθόν χορηγείται μονοθεραπεία με τενοφοβίρη.

Η εντεκαβίρη παρουσιάζει ισχυρή αντιική δράση, ενώ σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει λαμβουδίνη προκαλεί ανάδυση ανθεκτικών στελεχών σε < 1% στα 5 χρόνια της χορήγησης. Όμως σε ασθενείς με αντοχή στη λαμβουδίνη (χορηγείται σε δόση 1 mg/ημ) το ποσοστό ιολογικής διαφυγής τον 1ο χρόνο είναι 8% και το 2ο 18%. Τα στελέχη αυτά είναι ευαίσθητα στην τενοφοβίρη.

Η τελμπουδίνη Sebino παρουσιάζει αντιική αντίσταση 6 – 12% στον 1ο χρόνο της χορήγησης και 9 (HBeAg αρνητικοί) – 22% (HBeAg θετικοί ασθενείς) στο 2ο χρόνο. Τα στελέχη αυτά είναι ευαίσθητα στην τενοφοβίρη.

Με τη χορήγηση αδεφοβίρης η πιθανότητα ανάπτυξης ανθεκτικών στελεχών είναι 0% τον 1ο χρόνο, 2% το 2ο, 5,9% στα 3 χρόνια, 18% στα 4 χρόνια και 29% στα 5 χρόνια της θεραπείας. Τα στελέχη αυτά είναι ευαίσθητα στην προσθήκη λαμβουδίνης ή εντεκαβίρης και μερικώς στην αντικατάσταση με τενοφοβίρη. Η χρήση της αδεφοβίρης έχει περιοριστεί αφού προτιμάται η τενοφοβίρη (είναι φθηνότερη, ασφαλέστερη και ισχυρότερη).

Η φουμαρική τενοφοβίρη (TDF, Viread) παρουσιάζει δραστηριότητα στο φυσικό ιό και σε πολλά μεταλλαγμένα στελέχη των άλλων νουκλεοσιδικών / νουκλεοτιδικών αντιικών φαρμάκων, χωρίς να οδηγεί σε αντίσταση.

Με βάση τα ανωτέρω, μακροχρόνια αντιική δράση χωρίς ανάδυση ανθεκτικών στελεχών επιτυγχάνεται με τη χρήση εντεκαβίρης και τενοφοβίρης που έχουν αντικαταστήσει τους συνδυασμούς νουκλεοσιδικού / νουκλεοτιδικού αναλόγου.

Η επιτάχυνση της ταχείας μείωσης των μολυσμένων ηπατοκυττάρων θεωρητικά είναι δυνατή με τη συγχρόνηση ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων (IFN-α) ή με το συνδυασμό δύο ή περισσότερων αντιικών φαρμάκων που θα παρουσίαζαν συνεργική δράση, όπως συμβαίνει στην HIV-λοίμωξη. Η συγχρόνηση αντιικών δε βελτιώνει την αντιική δράση, ενώ η ταυτόχρονη χορήγηση νουκλεοσιδικού / νουκλεοτιδικού αναλόγου και ανοσορυθμιστικού φαρμάκου (IFN-α) ενισχύει την αντιική δράση αλλά δε βελτιώνει τη μακροχρόνια ανταπόκριση όταν η θεραπεία διακοπεί. Η διαδοχική χρήση αντιικών και IFN-α ίσως έχει καλύτερα αποτελέσματα και μελετάται.

Στις συλλοιμώσεις HBV με ιό της ηπατίτιδας D, τα νουκλεοσιδικά / νουκλεοτιδικά ανάλογα δεν βοηθούν και χορηγείται IFN-α. Στις συλλοιμώσεις HBV με τον ιό HIV χρειάζεται προσοχή στη χορήγηση φαρμάκων που δρουν και στους δύο ιούς. Ο συνδυασμός εμτρισιταμπίνης και τενοφοβίρης είναι δραστικός και περιλαμβάνεται στα νεότερα αντιικά σχήματα. Στην εγκυμοσύνη η χρήση αντιικών φαρμάκων συχνά αποφεύγεται. Όμως η τελμπουδίνη και η τενοφοβίρη μπορούν να χορηγηθούν (ανήκουν στην κατηγορία Β των φαρμάκων αναλόγως του κινδύνου τερατογένεσης).

## Πρόληψη

Η πρόληψη της ηπατίτιδας Β επιτυγχάνεται με εμβολιασμό. Ο εκτεταμένος εμβολιασμός έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της επίπτωσης της κίρρωσης και του ΗΚΚ όπως έχει αποδειχθεί στην Απω Ανατολή και στις ΗΠΑ. Πρόκειται για το πρώτο εμβόλιο πρόληψης κάποιου καρκίνου.

Ο εμβολιασμός των ομάδων μεγάλου κινδύνου αν και επιβεβλημένος δεν έχει δώσει μέχρι τώρα τα αναμενόμενα αποτελέσματα.

Αιτίες του περιορισμένου εμβολιασμού των ομάδων αυτών αποτελούν οι πολλές (3) ενέσεις, οι κακώς πληροφορημένοι ιατροί και ομάδες μεγάλου κινδύνου και οι άστοχοι φόβοι (ότι προκαλεί «καρκίνο», «σκληρυνση κατά πλάκας» κ.λπ.). Επίσης, επειδή το 40% των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β δεν ανήκει σε ομάδα μεγάλου κινδύνου, ο εμβολιασμός θα πρέπει να είναι ευρύτερος. Ήδη είναι υποχρεωτικός (διενεργείται δωρεάν από το 1997) ο εμβολιασμός των βρεφών, των παιδιών της προσχολικής ηλικίας και των εφήβων, ενώ ασφαλώς πάντοτε παροτρύνονται και οι ανήκοντες στις ομάδες μεγάλου κινδύνου. Επιβεβλημένος είναι ο εμβολιασμός των λειτουργών υγείας (ιατροί, οδοντίατροι, νοσηλεύτες) και των οικείων κάθε ασθενούς με θετικό HBsAg. Τονίζεται ότι είναι ιδιαίτερα σημαντικός ο εμβολιασμός κατά τον 1ο χρόνο της ζωής γιατί τα βρέφη διατρέχουν πολύ με-

γάλο κίνδυνο (90%) μετάπτωσης σε χρονιότητα εάν εκτεθούν στον ιό. Αντιθέτως, στις λοιμώξεις των ενηλίκων, μόνο το 3 – 5% θα μεταπέσει σε χρονιότητα.

Τα πρώτα εμβόλια (στη δεκαετία του '80) κατασκευάζονταν από πλάσμα ασθενών με θετικό HBsAg μετά από κατάλληλη επεξεργασία. Τα εμβόλια αυτά έχουν αντικατασταθεί (από το 1990) στις ανεπτυγμένες χώρες από νεότερα που περιέχουν ανασυνδυασμένα αντιγόνα, αλλά εξακολουθούν να χρησιμοποιούνται με μεγάλη επιτυχία και ασφάλεια στην Κίνα και στην Κορέα, δεδομένου ότι είναι φθηνά. Το ανασυνδυασμένο εμβόλιο παράγεται από κλωνοποιημένο HBVDNAσε *E. Coli*. Το πρόγραμμα του εμβολιασμού περιλαμβάνει τρεις δόσεις (EngerixRB, RecombivaxR) ενδομυϊκώς, στο δελτοειδή. Το εμβόλιο χορηγείται υποδορίως σε αιμορροφιλικούς και σε ασθενείς με αιμορραγική διάθεση. Η δεύτερη και τρίτη δόση γίνονται 1 και 6 μήνες μετά την πρώτη. Μερικές φορές, όταν επιθυμούμε ταχύτερη παραγωγή αντισωμάτων, η 2η και 3η δόση γίνεται ανά μήνα και ακολουθεί και 4η δόση μετά από ένα χρόνο από την πρώτη. Το εμβόλιο είναι απόλυτα ασφαλές και πολύ αποτελεσματικό σε νεογνά, παιδιά εφήβους, ενήλικες και πάσχοντες από άλλα νοσήματα (π.χ. ηπατοπάθειες άλλης αιτιολογίας). Αιτίες της αποτυχίας του εμβολιασμού αποτελούν η ηλικία (> 50 ετών), η υποκείμενη χρόνια νόσος, η ανοσοκαταστολή, η γενετική προδιάθεση, η χορήγηση του εμβολίου στο γλουτό και η κατάψυξή του. Η παραγωγή αντισωμάτων μειονεκτεί όταν η χορήγηση του εμβολίου γίνεται στο γλουτό. Η αδυναμία παραγωγής αντισωμάτων (περίπου 3% του πληθυσμού) είναι γενετικώς καθορισμένη. Ο εμβολιασμός των ανοσοκατεσταλμένων (αιμοκαθαιρόμενοι, μεταμοσχευμένοι, ασθενείς με θετικά αντισώματα έναντι του ιού της επίκτητης ανοσιακής ανεπάρκειας) συνίσταται αλλά παρουσιάζει μειωμένη αποτελεσματικότητα. Σε ανοσοεπαρκή και ανοσοκατεσταλμένα άτομα που δεν ανταποκρίνονται στον εμβολιασμό συνίσταται η επανάληψη με διπλή δόση του εμβολίου. Η αναμενόμενη ανοσολογική απάντηση με παραγωγή anti-HBs δεν είναι απαραίτητο να ελέγχεται παρά μόνο στις ομάδες μεγάλου κινδύνου (1 – 3 μήνες μετά την τελευταία δόση). Στα πλαίσια του γενικού εμβολιασμού δεν απαιτείται η χορήγηση αναμνηστικών δόσεων. Συχνά, σε άτομα που ανήκουν σε ομάδα μεγάλου κινδύνου (π.χ. λειτουργοί υγείας) συνίσταται η χορήγηση μιας δόσης εμβολίου όταν ο τίτλος των anti-HBs είναι < 10 IU/mlή κάθε 5 – 7 χρόνια. Επίσης, γενικώς δεν απαιτείται να προηγηθεί ορολογικός έλεγχος των ατόμων που πρόκειται να εμβολιαστούν. Όμως, εάν τα άτομα ανήκουν σε ομάδες μεγάλου κινδύνου συνίσταται έλεγχος, ο οποίος γίνεται περισσότερο για τη διαπίστωση χρόνιας HBV

λοιμώξης και λιγότερο για το μη εμβολιασμό ήδη ανόσων ατόμων. Σε κάθε περίπτωση ο εμβολιασμός ατόμων που έχουν εκτεθεί στο παρελθόν στον ιό ή/και πάσχουν από χρόνια ηπατίτιδα Β είναι ακίνδυνος. Ο εμβολιασμός γίνεται καλά ανεκτός, με ελάχιστες ανεπιθύμητες ενέργειες, κυρίως τοπικές (ερύθημα, κνησμός). Ο εμβολιασμός δε μεταδίδει ποτέ τον ιό, αφού δεν τον περιέχει. Δεν είναι γνωστό αν το εμβόλιο προκαλεί παρενέργειες στις εγκύους. Είναι μάλλον απίθανο, αλλά προς το παρόν συνίσταται να αποφεύγεται, εκτός αν είναι απαραίτητο.

Περιορισμένη προστασία μετά από την έκθεση στον ιό παρέχει η χορήγηση anti-HBs σε υψηλό τίτλο με την «υπεράνοσο» γ-σφαιρίνη. Είναι αποτελεσματική για παθητική ανοσοποίηση όταν χορηγείται προφυλακτικώς ή μέσα σε λίγες ώρες από την έκθεση στον ιό. Η χορήγηση της ανοσοσφαιρίνης (0,06 mg/kg) συνίσταται σε σεξουαλικούς συντρόφους ασθενών με οξεία ηπατίτιδα Β, σε παιδιά μητέρων με θετικό HBsAg ή μετά από τρύπημα από βελόνη από ασθενή με χρόνια ηπατίτιδα Β ατόμου με άγνωστη ανοσιακή κατάσταση. Πάντοτε πρέπει να χορηγείται ταυτοχρόνως (σε άλλη θέση) με το εμβόλιο. Ακολουθεί ο έλεγχος του ορού του ατόμου που εκτέθηκε για HBsAg, anti-HBs και anti-HBc. Αναλόγως των αποτελεσμάτων, ο εμβολιασμός συνεχίζεται ή διακόπτεται. Σε άτομο με ιστορικό επιτυχούς εμβολιασμού έναντι του ιού δεν απαιτείται χορήγηση σφαιρίνης.

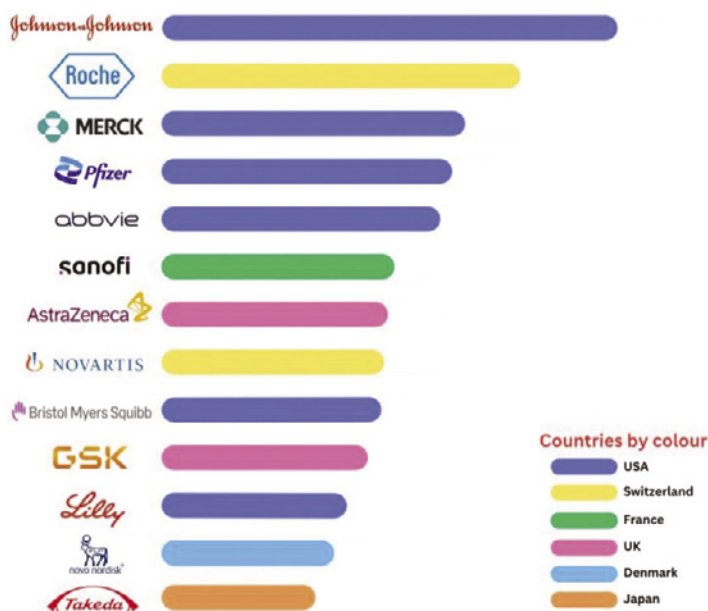
Για την προφύλαξη των νεογνών μητέρων με θετικό HBsAg χορηγείται στο νεογνό 0,5 ml (στην πρόσθια επιφάνεια του μηρού) και 0,5 ml «υπεράνοσος» γ-σφαιρίνη (anti-HBs) στην αντίστοιχη θέση του άλλου μηρού. Ακολουθεί ανά μήνα χορήγηση στο νεογνό 2 ακόμη δόσεων του εμβολίου. Έτσι προλαμβάνεται η μετάδοση κατά 95%, ενώ στις υπόλοιπες περιπτώσεις η μετάδοση έχει γίνει διαπλακουντικώς κατά την εγκυμοσύνη. Σε μητέρες με χαμηλό τίτλο ιαμίας (< 104 γονιδιώματα/ml) αρκεί η χορήγηση στο νεογνό μόνο του εμβολίου. Είναι σημαντικό εγκυμονούσες με υψηλή ιαμία (> 106 IU/ml) να λάβουν αντιικό φάρμακο κατά το γ' τρίμηνο της εγκυμοσύνης για να μηδενιστεί (σε συνδυασμό με τη χορήγηση εμβολίου και σφαιρίνης) ο κίνδυνος μετάδοσης στο νεογνό (που πολύ συχνά ισοδυναμεί με καταδίκη του σε χρόνια λοίμωξη). Ο θηλασμός επιτρέπεται στα εμβολιασμένα νεογνά – βρέφη.

## Βιβλιογραφία

1. Jindal A, Kumar M, Sarin SK. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23286861>, Management of acute hepatitis B and reactivation of hepatitis B. *Liver Int* 2013, 33 Suppl1: 164-75
2. <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-hepatitis-b-and-case-examples/abstract/17>

- Kumar M, Satapathy S, Monga R, et al. A randomized controlled trial of lamivudine to treat acute hepatitis B. *Hepatology* 2007, 45: 97
3. Ντουράκης Σ.Π. Εξελίξεις στη θεραπευτική αντιμετώπιση των ιογενών ηπατίτιδων. *Ιατρική* 2009, 96:370-392
  4. Marcellin P, Gane E, Buti M, Afdhal N, Sievert W, Jacobson IM, et al. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23234725> Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet* 2013, 381: 468-75
  5. Ντουράκης Σ.Π. *Κλινική Ηπατολογία*. Εκδ. Πασχαλίδη, Αθήνα, 2005
  6. <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-hepatitis-b-and-case-examples/abstract/3> European Association For The Study Of The Liver EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection *J Hepatol* 2012, 57: 167, <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-hepatitis-b-and-case-examples/abstract/19>
  7. <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-hepatitis-b-and-case-examples/abstract/11> Sorrell MF, Belongia EA, Costa J, Gareen IF, Grem JL, Inadomi JM et al. National Institutes Of Health Consensus Development Conference Statement: management of hepatitis B. *Ann Intern Med* 2009, 150: 104
  8. <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-hepatitis-b-and-case-examples/abstract/2> Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009, 50: 661
  9. Van Bommel F, Berg T. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23286862> Treatment of HBV related cirrhosis. *Liver Int* 2013, 33 Suppl1: 176-81
  10. Ντουράκης Σ.Π. Βιολογικοί παράγοντες και ηπατίτιδες. *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής* 2011, 28: 151-165
  11. Dusheiko G. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23286858> Treatment of HBeAg positive chronic hepatitis B: interferon or nucleoside analogues. *Liver Int* 2013, Feb, 33 Suppl1: 137-50
  12. Yeo W, Chan HL. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23020594> Hepatitis B virus reactivation associated with anti-neoplastic therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2013, Jan, 28: 31-7
  13. Lee YH, Bae SC, Song GG. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23111095> Hepatitis B virus (HBV) reactivation in rheumatic patients with hepatitis core antigen (HBV occult carriers) undergoing anti-tumor necrosis factor therapy. *Clin Exp Rheumatol* 2013, 31: 118-21
  14. Lampertico P, Vigano M, Colombo M. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23286860> Why do I treat HBeAg negative chronic hepatitis B patients with pegylated interferon? *Liver Int* 2013, 33 Suppl1: 157-63
  15. Piratvisuth T. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23286864> Optimal management of HBV infection during pregnancy. *Liver Int* 2013, 33 Suppl1: 188-94 Pol S. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23286863> Management of HBV in immunocompromised patients. *Liver Int* 2013, 33 Suppl1: 182-7
  16. Tujios SR, Lee WM. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23519135> Update in the management of chronic hepatitis B. *Curr Opin Gastroenterol* 2013, 29: 250-6
  17. Hadziyannis SJ, Sevastianos V, Rapti I, Vassilopoulos D, Hadziyannis E. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22659218> Sustained responses and loss of HBsAg in HBeAg negative patients with chronic hepatitis B who stop long-term treatment with adefovir. *Gastroenterology* 2012, 143: 629-36
  18. Σ.Π. Ντουράκης. Το πρόβλημα της ιικής αντίστασης στη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας Β. *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής* 2009, 26: 295-306
  19. <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-hepatitis-b-and-case-examples/abstract/14> Koklu S, Tuna Y, Gulsen M <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23063679> Demir M, Koksali AS, Kockar M et al. Long-term efficacy and safety of lamivudine, entecavir and tenofovir for treatment of hepatitis B virus-related cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013, 11: 88
  20. <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-hepatitis-b-and-case-examples/abstract/19> Lok AS, Trinh H, Carosi G <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22643350> Akarca US, Gadano A, Habersetzer F et al. Efficacy of entecavir with or without tenofovir disoproxil fumarate for nucleos(t)ide-naïve patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2012, 143: 619
  21. Petersen J, Buti M. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23237254> Considerations for the long-term treatment of chronic hepatitis B with nucleos(t)ide analogues. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2012, 6: 683-93
  22. Zoulim F, Locarnini S. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23286855> Optimal management of chronic hepatitis B patients with treatment failure and antiviral drug resistance. *Liver Int* 2013, 33 Suppl1: 116-24
  23. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22157327> Bertoletti A, Ferrari C. Innate and adaptive immune responses in chronic hepatitis B virus infections: towards restoration of immune control of viral infection. *Gut* 2012, 61: 1754-64
  24. <http://www.uptodate.com/contents/hepatitis-b-virus-vaccination/abstract/6> Ni YH, Huang LM, Chang MH, Yen CJ, Lu CY, You SL et al. Two decades of universal hepatitis B vaccination in Taiwan: Impact and implication for future strategies. *Gastroenterology* 2007, 132: 1287

# ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΕΤΑΙΡΙΕΣ ΝΕΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΑ, ΣΥΜΜΕΤΟΧΕΣ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ, ΗΜΕΡΙΔΕΣ, ΔΕΛΤΙΑ ΤΥΠΟΥ ΝΕΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ



## Η WINMEDICA ενισχύει την πνευματική ευεξία των εκπαιδευομένων στο ΚΔΒΜ της Ελληνικής Διατροφολογικής Εταιρείας

Η φαρμακευτική εταιρεία WINMEDICA, αναγνωρισμένη για την υψηλή ποιότητα των σκευασμάτων της και τη διαρκή προσήλωσή της στην υγεία και την ευεξία των Ελλήνων, στηρίζει ενεργά το εκπαιδευτικό έργο της Ελληνικής Διατροφολογικής Εταιρείας (ΕΛ.Δ.Ε.). Στο πλαίσιο αυτής της συνεργασίας, η WINMEDICA προσφέρει επιλεγμένα συμπληρώματα διατροφής σιδήρου και μαγνησίου, ενισχύοντας τις καθημερινές ανάγκες των συμμετεχόντων του Κέντρου Δια Βίου Μάθησης (ΚΔΒΜ) της ΕΛ.Δ.Ε. για καλύτερη πνευματική απόδοση και συνολική ευεξία.

Το Κέντρο Δια Βίου Μάθησης της Ελληνικής Διατροφολογικής Εταιρείας αποτελεί κορυφαίο φορέα επιστημονικής εκπαίδευσης στους τομείς της διατροφής και της υγείας, προσφέροντας προγράμματα υψηλής ποιότητας και αποτελώντας εγκεκριμένο πάροχο κατάρτισης από τη ΔΥΠΑ. Ανάμεσα στις καινοτόμες δράσεις του ξεχωρίζει το νέο πρόγραμμα "Online Branding και Επικοινωνία", που ενισχύει τις δεξιότητες των κατάρτιζομένων σε ζητήματα επαγγελματικής ανάπτυξης.

Η παροχή συμπληρωμάτων διατροφής από τη WINMEDICA συνιστά ουσιαστική συμβολή στην ενίσχυση της συγκέντρωσης, της ενέργειας και της πνευματικής διαύγειας των εκπαιδευομένων, ενδυναμώνοντας την καθημερινότητά τους κατά τη διάρκεια των δια ζώσης μαθημάτων στις εγκαταστάσεις του ΚΔΒΜ.

Η εν λόγω συνεργασία ενδυναμώνει τη σύνδεση μεταξύ θεσμικών και επιχειρηματικών φορέων, δημιουργώντας ένα πλαίσιο αμοιβαίας υποστήριξης που ανταποκρίνεται στις πραγματικές ανάγκες των κατάρτιζομένων, προσφέροντάς τους όχι μόνο γνώσεις, αλλά και ισορροπημένη διατροφή για καλύτερη απόδοση και ευεξία.

Η πρωτοβουλία αυτή ενισχύει τη σύνδεση μεταξύ επιστημονικών και επιχειρηματικών φορέων, αναδεικνύοντας την αξία της ολοκληρωμένης υποστήριξης στον χώρο της εκπαίδευσης και της υγείας.

## Hematology-Cell Morphology – Case 26

**J.V. Asimakopoulos, L. Papageorgiou, J. Drandakis, I. Vasilopoulos, D. Kopsaftopoulou, A. Piperidou, A. Machairas, A. Georgopoulou, A. Karapaschalidis, M.A. Lefaki, A. Liaskas, C. Zerzi, E. Plata, P. Tsaftaridis, M.P. Siakantaris, T.P. Vassilakopoulos, M.K. Angelopoulou, J. Meletis**

School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, “Laiko” General Hospital, Athens, Greece

85% of acute lymphoblastic leukemia (ALL)

- Lymphoblastpredominance,forthemostpart,havingasmall quantity of cytoplasm and not a well visible nucleoli
- Mash of periodic acid-Schiff (PAS) positive material in the cytoplasm. In many cases, there is positivity in acid phosphatase staining (T-ALL)
- Cytogenetics: Hyperdiploidy, t(1;19), t(1;14), t4(4;11), t(9;22).

Increase of a different degree of white blood cells (WBC) (normal, increased or decreased in relation with the neutrophil severity and blasts passage in the peripheral blood), but the differential leukocyte type is abnormal: (Low neutrophil percentage [persistent neutropenia] and fluctuating [usually increased] blast percentage). Normochromic, normocytic anemia with decreased reticulocytes number. Thrombocytopenia (in proportion with severity of bone marrow insufficiency). Diagnosis may be easy (anemia + thrombocytopenia + leucocytosis with circulating blasts in the peripheral blood) or uncertain usually with the existence of bone marrow failure (e.g. isolated thrombocytopenia) without the presence of blast cells in the peripheral blood (diagnosis by bone marrow examination).

Myelogram: Usually the bone marrow smears are hypercellular, with a high bone marrow infiltration by blast cells of the same morphological features (50% to 90%) and a small percentage of erythroid, granulocytic and megakaryocytic series cells. It is necessary that the blasts in the bone marrow should surpass at a rate of 30% in order to establish a diagnosis of acute leukemia; the bone marrow smears are rarely poor (focal development of blasts or the presence of fibrosis which constitutes bone marrow biopsy necessary). The myelogram determines the cytological type of leukemia (morphology, histochemistry, immunophenotype of lymphoblasts) with synchronous genetic tests.

Morphologically the L1 type blasts are of the same size with a round or oval nucleus with coarse homogeneous chromatin appearance and regular network, containing one and

rarely more non-well visible nucleoli and hyperbasophilic a granular cytoplasm rarely with vacuoles formation (abnormal glucogen accumulation). In atypical cases, blasts may be of larger size with low nuclear/ cytoplasmic ratio, of irregular shape or cleaved nucleus and absent or not well visible nucleoli (figures 1 to 14).

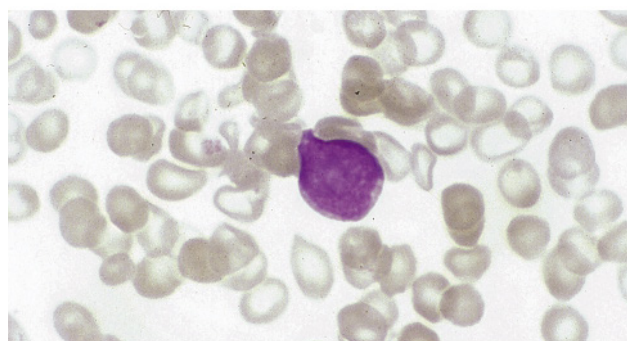


Figure 1

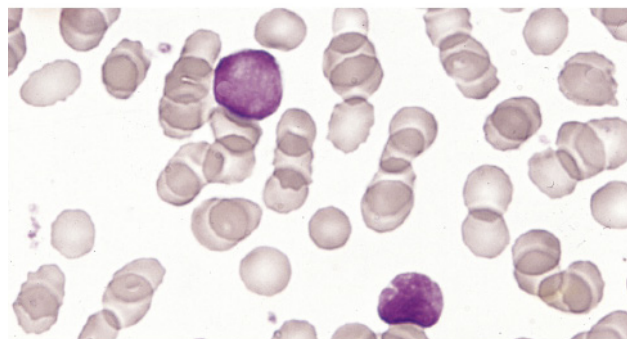


Figure 2

PAS staining: Increased amount of cytoplasmic glucogen content (large mash PAS positive around the nucleus), non-specific finding (ALL cases are similar with negative PAS reaction, many acute myeloid leukemia [AML] cases with PAS positive blasts). Together with the morphologic and immunological criteria, the characteristic PAS staining may be diagnostic. Acid phosphatase staining: T-blasts with cleaved nucleus present a polar positivity, (golgi apparatus area). In

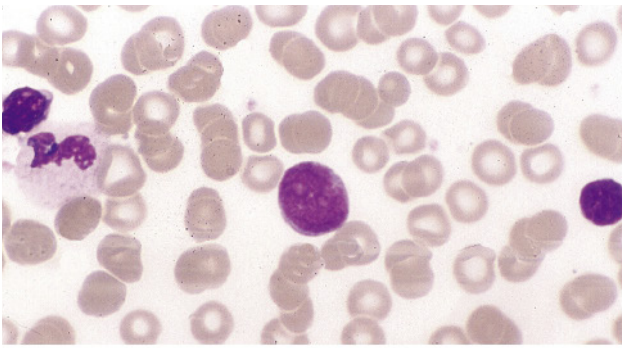


Figure 3

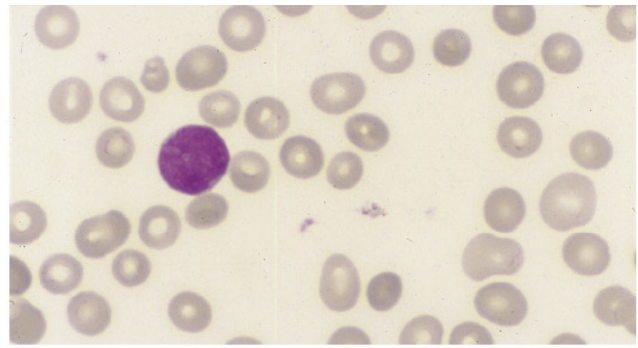


Figure 7

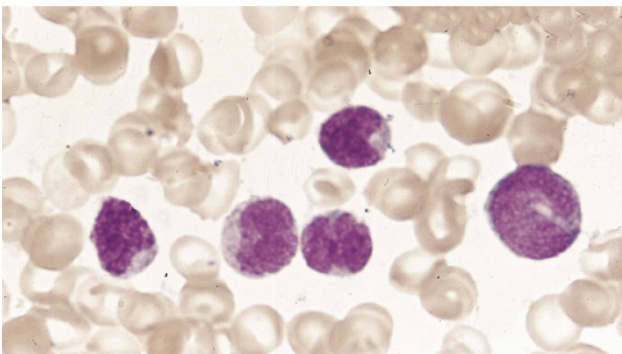


Figure 4

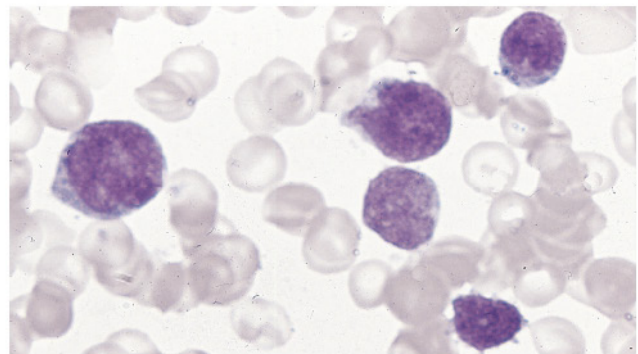


Figure 8

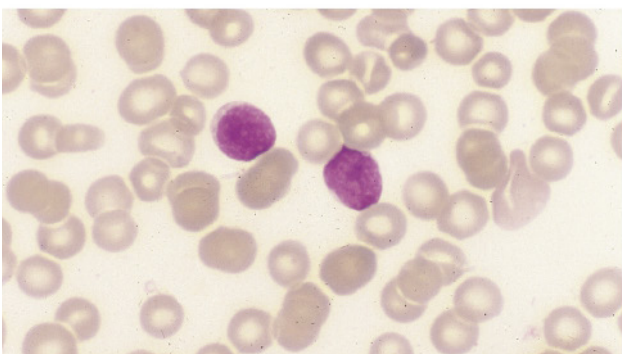


Figure 5

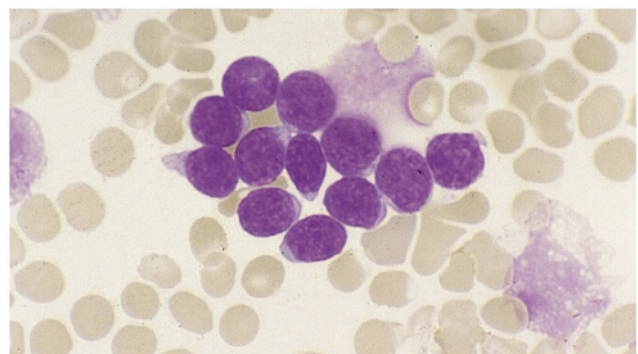


Figure 9

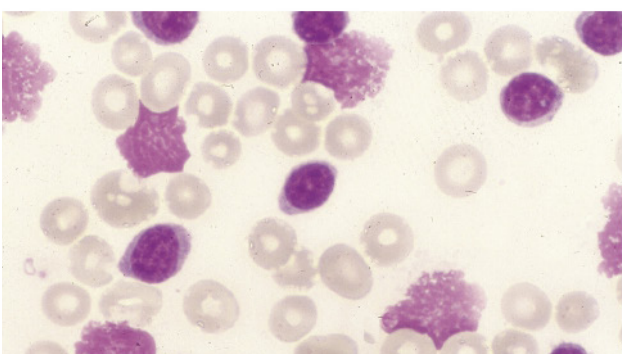


Figure 6

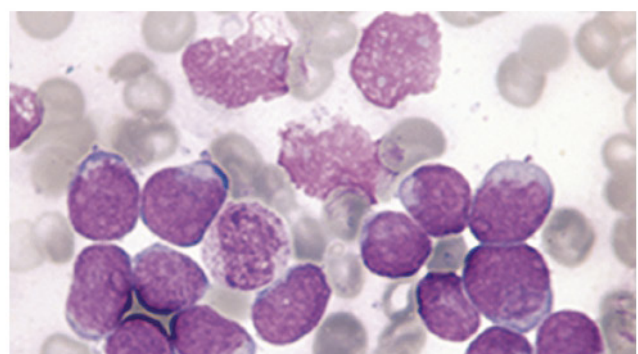


Figure 10

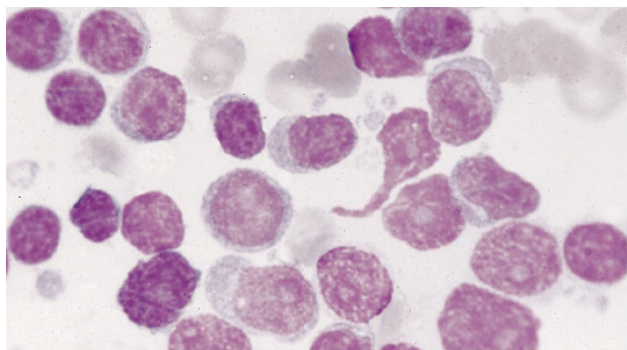


Figure 11

atypical lymphoblasts, with azurophilic granulation, the peroxidase, specific esterase, non-specific esterase and peroxidase and also Sudan black B staining are negative (figures 15, and 16) (rare ALL cases presenting Sudan black B positive blasts).

### References

1. MeLeTIS J. Atlas of hematology. 3rd ed. Nireas Publ Inc, Athens, 2009:420–427

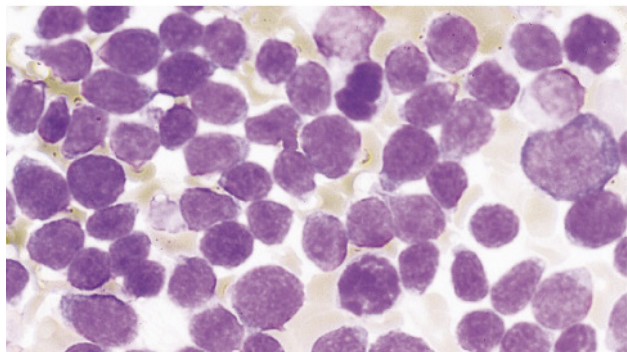


Figure 12

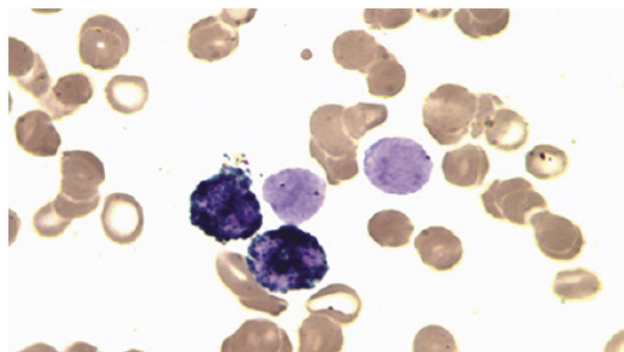


Figure 15

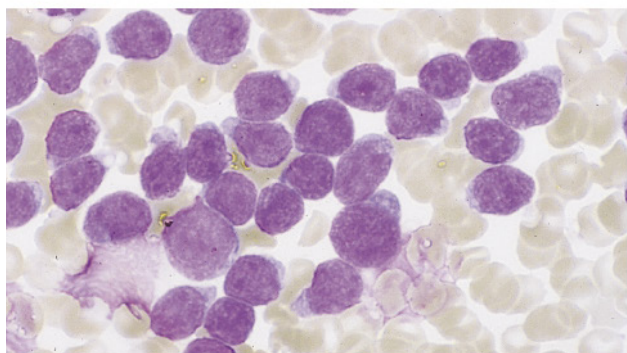


Figure 13

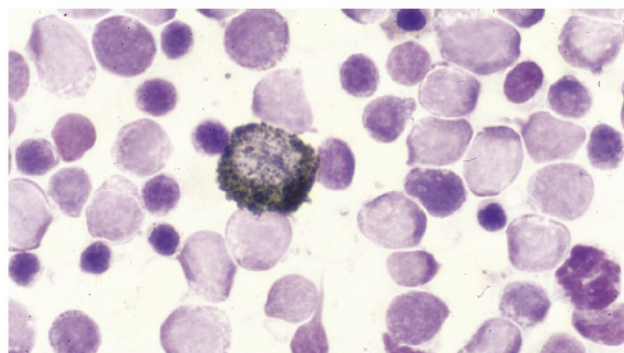


Figure 16

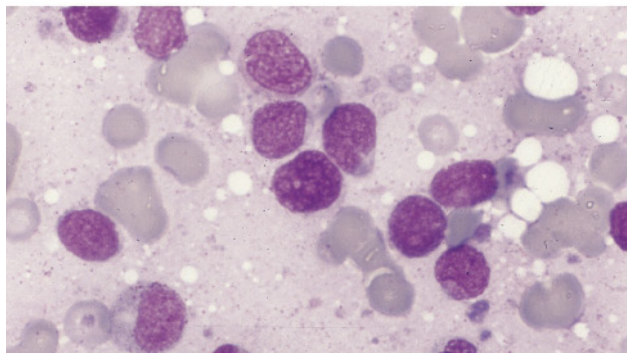


Figure 14

# ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΟΥΜΕΝΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΚΑΙ ΕΜΒΟΛΙΩΝ

## Μουνjaro κατά της παχυσαρκίας Ενδείξεις - Προφυλάξεις - Παρενέργειες - Αλληλεπιδράσεις φαρμάκου τροφής κ άλλων φαρμάκων - Τρέχουσες ερευνητικές κατευθύνσεις και μελλοντικές προοπτικές - Ερωτήσεις Απαντήσεις για το Μουνjaro και την απώλεια βάρους

### Τι είναι το MOUNJARO;

Το MOUNJARO είναι ένα φαρμακευτικό προϊόν που περιέχει την δραστική ουσία τιρζεπατίδη (tirzepatide), έναν καινοτόμο διπλό αγωνιστή των υποδοχέων του εξαρτώμενου από τη γλυκόζη ινσουλινοτρόπου πολυπεπτιδίου (GIP) και του πεπτιδίου-1 τύπου γλυκαγόνης (GLP-1). Πρόκειται για ένα φάρμακο που αποτελεί σημαντική εξέλιξη στη θεραπευτική προσέγγιση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και της παχυσαρκίας. Οι υποδοχείς που στοχεύει εντοπίζονται σε πολλαπλά όργανα, συμπεριλαμβανομένων των ενδοκρινών κυττάρων του παγκρέατος, της καρδιάς, του εντέρου και περιοχών του εγκεφάλου που ρυθμίζουν την όρεξη, επιτρέποντας πολλαπλούς μηχανισμούς δράσης για τη ρύθμιση του μεταβολισμού.

### Ενδείξεις για το MOUNJARO

Το MOUNJARO ενδείκνυται κυρίως για:

- **Σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2:** Χρησιμοποιείται για τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου σε ενήλικες με διαβήτη τύπου 2, ως συμπλήρωμα στη διαίτα και την άσκηση.
- **Παχυσαρκία:** Η κλινική έρευνα έχει δείξει σημαντική αποτελεσματικότητα στη μείωση του σωματικού βάρους, καθιστώντας το χρήσιμο για τη διαχείριση της παχυσαρκίας.
- **Πρόληψη διαβήτη:** Μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την καθυστέρηση της εξέλιξης του προδιαβήτη σε διαβήτη τύπου 2 σε άτομα με παχυσαρκία.
- **Καρδιομεταβολικά οφέλη:** Βοηθά στη βελτίωση παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου όπως η αρτηριακή πίεση και τα λιπίδια αίματος.

- **Μεταβολική στεατοηπατίτιδα:** Πρόσφατες μελέτες υποδεικνύουν οφέλη στη θεραπεία της μεταβολικής δυσλειτουργίας-σχετιζόμενης στεατοηπατίτιδας με ηπατική ίνωση.
- **Αποφρακτική άπνοια ύπνου:** Έχει παρατηρηθεί βελτίωση σε ασθενείς με αποφρακτική άπνοια ύπνου και παχυσαρκία.
- **Καρδιακή ανεπάρκεια:** Νεότερα δεδομένα υποστηρίζουν τη χρήση του σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης και παχυσαρκία.

### Προφυλάξεις

Ειδικές προειδοποιήσεις για ηλικιωμένους, παιδιά και εγκύους για το MOUNJARO

- **Ηλικιωμένοι:** Απαιτείται προσοχή καθώς οι ηλικιωμένοι ασθενείς μπορεί να είναι πιο ευαίσθητοι στις γαστρεντερικές επιδράσεις. Συνιστάται σταδιακή τιτλοποίηση της δόσης.
- **Παιδιά και έφηβοι:** Δεν έχει τεκμηριωθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα σε άτομα ηλικίας κάτω των 18 ετών. Δεν συνιστάται η χρήση του σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.
- **Εγκυμοσύνη και θηλασμός:** Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τη χρήση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή του θηλασμού, εκτός εάν το δυνητικό όφελος υπερτερεί του πιθανού κινδύνου.
- **Νεφρική δυσλειτουργία:** Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, καθώς μπορεί να επηρεαστεί η αποβολή του φαρμάκου.

- **Ηπατική δυσλειτουργία:** Περιορισμένα δεδομένα σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία – συνιστάται προσοχή.
- **Παγκρεατίτιδα:** Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οξείας παγκρεατίτιδας. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τα συμπτώματα και να διακόπτουν τη θεραπεία εάν υπάρχει υποψία παγκρεατίτιδας.
- **Ψυχική υγεία:** Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό αυτοκτονικού ιδεασμού ή αυτοκτονικής συμπεριφοράς, καθώς έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις σε χρήστες GLP-1 αγωνιστών.

### Παρενέργειες

Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες του MOUNJARO είναι:

- **Γαστρεντερικές διαταραχές:** Ναυτία (πολύ συχνή), έμετος, διάρροια, δυσπεψία, κοιλιακός πόνος, μειωμένη όρεξη.
- **Μεταβολικές επιδράσεις:** Υπογλυκαιμία (κυρίως όταν συγχωρηγείται με ινσουλίνη ή σουλφονουλιδίες).
- **Γενικές διαταραχές:** Κόπωση, αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης.
- **Διαταραχές του νευρικού συστήματος:** Κεφαλαλγία, ζάλη.
- **Χολολιθίαση:** Αυξημένος κίνδυνος λόγω της ταχείας απώλειας βάρους.
- **Αφυδάτωση:** Ιδιαίτερα σε περιπτώσεις έντονων γαστρεντερικών συμπτωμάτων.
- **Καρδιαγγειακές επιδράσεις:** Αύξηση του καρδιακού ρυθμού.

Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ήπιες έως μέτριες και συνήθως υποχωρούν με τη συνέχιση της θεραπείας.

### Δοσολογία και χορήγηση

- **Αρχική δόση:** Συνήθως 2,5 mg υποδορίως μία φορά την εβδομάδα για τις πρώτες 4 εβδομάδες.
- **Τιτλοποίηση:** Σταδιακή αύξηση της δόσης κάθε 4 εβδομάδες: 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 12,5 mg, 15 mg, ανάλογα με την κλινική ανταπόκριση και την ανοχή.
- **Τρόπος χορήγησης:** Υποδόρια ένεση στην κοιλιακή χώρα, το μηρό ή το άνω τμήμα του βραχίονα.
- **Χρόνος χορήγησης:** Την ίδια ημέρα κάθε εβδομάδα, οποιαδήποτε ώρα της ημέρας, ανεξάρτητα από τα γεύματα.

Διαχείριση σε συνδυασμό με άλλα αντιδιαβητικά: Μπορεί να απαιτείται μείωση της δόσης της ινσουλίνης ή των εκκριταγωγών ινσουλίνης για την αποφυγή υπογλυκαιμίας.

### Τι να κάνω αν παραλείψω μια δόση MOUNJARO;

Εάν η προγραμματισμένη δόση παραλειφθεί και απομένουν τουλάχιστον 4 ημέρες (96 ώρες) μέχρι την επόμενη προγραμματισμένη δόση, χορηγήστε την παραλειφθείσα δόση το συντομότερο δυνατό.

Εάν απομένουν λιγότερες από 4 ημέρες, παραλείψτε τη δόση και χορηγήστε την επόμενη δόση την κανονικά προγραμματισμένη ημέρα.

Μη διπλασιάζετε τη δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που παραλείψατε.

Η ημέρα της εβδομαδιαίας χορήγησης μπορεί να αλλάξει εάν είναι απαραίτητο, αρκεί η τελευταία δόση να έχει χορηγηθεί πριν από τουλάχιστον 3 ημέρες (72 ώρες).

### Υπερδοσολογία

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, μπορεί να εμφανιστούν έντονα γαστρεντερικά συμπτώματα (σοβαρή ναυτία, έμετος, διάρροια) και υπογλυκαιμία.

Αντιμετώπιση: Υποστηρικτική αγωγή με στενή παρακολούθηση των κλινικών σημείων και συμπτωμάτων.

Δεν υπάρχει συγκεκριμένο αντίδοτο για την τριζεπατίδη.

Παρακολούθηση γλυκόζης αίματος και αντιμετώπιση υπογλυκαιμίας εάν είναι απαραίτητο.

Ενυδάτωση σε περίπτωση σοβαρών γαστρεντερικών διαταραχών.

Η ημιζωή της τριζεπατίδης είναι περίπου 5 ημέρες, επομένως τα συμπτώματα μπορεί να επιμείνουν.

### Αλληλεπιδράσεις

#### Αλληλεπιδράσεις φαρμάκου με άλλα φάρμακα

- **Αντιδιαβητικά φάρμακα:** Αυξημένος κίνδυνος υπογλυκαιμίας όταν συγχωρηγείται με ινσουλίνη ή εκκριταγωγά ινσουλίνης (π.χ. σουλφονουλιδίες). Μπορεί να απαιτείται μείωση της δόσης αυτών των φαρμάκων.
- **Από του στόματος φάρμακα:** Η τριζεπατίδη επιβραδύνει τη γαστρική κένωση, γεγονός που μπορεί να επηρεάσει την απορρόφηση άλλων από του στόματος φαρμάκων. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται για φάρμακα με στενό θεραπευτικό εύρος ή φάρμακα που απαιτούν προσεκτική κλινική παρακολούθηση.
- **Αντιπηκτικά:** Πιθανή τροποποίηση της δράσης των αντιπηκτικών λόγω καθυστερημένης απορρόφησης.
- **Αντιυπερτασικά:** Πιθανή ενίσχυση της υποτασικής δράσης, απαιτείται παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης.

## Αλληλεπιδράσεις φαρμάκου-τροφής

- Καθυστερημένη γαστρική κένωση: Μπορεί να επηρεάσει την απορρόφηση τροφών και θρεπτικών συστατικών.
- Αλκοόλ: Συνιστάται προσοχή καθώς η συνδυασμένη κατανάλωση μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας και γαστρεντερικών διαταραχών.
- Τροφές υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά: Μπορεί να αυξηθεί η συχνότητα των γαστρεντερικών παρενεργειών αν καταναλώνονται σε συνδυασμό με τη λήψη του φαρμάκου.
- Ενυδάτωση: Σημαντική η επαρκής πρόσληψη υγρών, ιδιαίτερα σε περίπτωση γαστρεντερικών διαταραχών, για την αποφυγή αφυδάτωσης.

## Φύλαξη φαρμάκου

Φύλαξη σε ψυγείο: Διατηρείται στους 2°C έως 8°C, στην αρχική συσκευασία για προστασία από το φως.

Μετά το πρώτο άνοιγμα: Μπορεί να διατηρηθεί έως 28 ημέρες σε θερμοκρασία έως 30°C.

Μην καταψύχετε: Μη χρησιμοποιείτε εάν το διάλυμα έχει καταψυχθεί.

Προστασία από το φως: Διατηρείτε πάντα στην αρχική συσκευασία.

Έλεγχος διαλύματος: Πριν από τη χρήση, ελέγξτε οπτικά το διάλυμα. Χρησιμοποιήστε μόνο αν το διάλυμα είναι διαυγές, άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο, και χωρίς ορατά σωματίδια.

Μακριά από παιδιά: Φυλάσσετε σε μέρος που δεν προσεγγίζουν και δεν βλέπουν τα παιδιά.

## Ανάλυση Δραστικής Ουσίας

Η τριζεπατίδη, η δραστική ουσία του MOUNJARO, αποτελεί μια καινοτόμο συνθετική αμιδομάδα με 39 αμινοξέα που μειείται ταυτόχρονα τη δράση δύο ενδογενών ορμονών. Θα μπορούσαμε να πούμε ότι πρόκειται για ένα μοριακό "υβρίδιο" που συνδυάζει χαρακτηριστικά τόσο του GIP όσο και του GLP-1, έχοντας όμως μεγαλύτερη χημική συγγένεια με τον υποδοχέα του GIP. Αυτός ο διττός μηχανισμός δράσης δημιουργεί ένα συνεργιστικό αποτέλεσμα που ξεπερνά την αποτελεσματικότητα των μονοαγωνιστών GLP-1. Η δομή της βασίζεται σε έναν κορμό GIP με τροποποιημένη αλληλουχία C-τελικού άκρου για να επιτρέπει τη σύνδεση και με τον υποδοχέα GLP-1, ενώ περιλαμβάνει επίσης μια πλευρική αλυσίδα λιπαρών οξέων C20 για παράταση του χρόνου ημίσειας ζωής στην κυκλοφορία. Η φαρμακοκινητική συμπεριφορά της τριζεπατίδης χαρακτηρίζεται από βραδεία απορρόφηση, περιορισμένη κατανομή και χαμηλή κάθαρση, οδηγώντας σε παρατεταμένη φαρμακολογική

δράση κατάλληλη για εβδομαδιαία χορήγηση (Baker και συνεργάτες).

## Αποτελεσματικότητα

Η κλινική αποτελεσματικότητα του MOUNJARO εκτείνεται σε πολλαπλά πεδία, με επίκεντρο τη διαχείριση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και της παχυσαρκίας. Στον γλυκαιμικό έλεγχο, επιτυγχάνει μείωση της HbA1c κατά 1,5-2,5%, ποσοστό εντυπωσιακά υψηλότερο συγκριτικά με τους μονοαγωνιστές GLP-1. Στο πεδίο της απώλειας βάρους, προκαλεί μείωση σωματικού βάρους έως και 25% σε διάστημα 72 εβδομάδων με τη μεγαλύτερη δόση, επιφέροντας ταυτόχρονα βελτίωση του μεταβολικού προφίλ.

## Πρόσθετες σημαντικές πληροφορίες

Το MOUNJARO παρουσιάζει πολλαπλά οφέλη πέρα από τις βασικές ενδείξεις του. Βελτιώνει την καρδιαγγειακή λειτουργία όχι μόνο έμμεσα μέσω απώλειας βάρους, αλλά και με άμεσες επιδράσεις στην καρδιά και τα αγγεία. Επιδρά θετικά στην αποφρακτική άπνοια ύπνου, μειώνοντας το βάρος, αλλάζοντας την κατανομή λίπους γύρω από τους αεραγωγούς και πιθανώς τροποποιώντας νευρομυϊκά ανταντακλαστικά. Σχετικά με την ανθεκτικότητα, τα δεδομένα δείχνουν περιορισμένη ταχυφυλαξία, πιθανώς λόγω του διττού μηχανισμού δράσης του. Παρατηρείται μικρή μείωση στον γλυκαιμικό έλεγχο μετά το πρώτο έτος, που όμως σταθεροποιείται, ενώ η απώλεια βάρους διατηρείται όσο συνεχίζεται η θεραπεία.

## Προκλινικές και Κλινικές Μελέτες

Οι προκλινικές μελέτες του MOUNJARO έδειξαν αυξημένη έκκριση ινσουλίνης εξαρτώμενη από γλυκόζη και μειωμένη έκκριση γλυκαγόνης. Οι κλινικές μελέτες φάσης 3 επιβεβαίωσαν αυτά τα ευρήματα, με το πρόγραμμα SURMOUNT να εστιάζει στην απώλεια βάρους και το SURPASS στη διαχείριση διαβήτη τύπου 2. Τα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά περιλαμβάνουν 80% βιοδιαθεσιμότητα, μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα σε 8-72 ώρες και χρόνο ημίσειας ζωής 5 ημέρες.

## Συγκριτική αποτελεσματικότητα

Συγκριτικά με άλλους αγωνιστές GLP-1, όπως η σεμαγλουτίδη, η τριζεπατίδη εμφανίζει συστηματικά υψηλότερη αποτελεσματικότητα τόσο στη μείωση της HbA1c όσο και στην απώλεια βάρους. Είναι σαν να συγκρίνουμε έναν ηθοποιό που υποδύεται δύο ρόλους ταυτόχρονα με έναν που επικεντρώνεται σε έναν μόνο ρόλο – η περιπλοκότητα και το εύρος της δράσης είναι αυτό που κάνει τη διαφορά. Σε άμεσες συγκριτικές μελέτες, η τριζεπατίδη πέτυχε περι-

που 10% μεγαλύτερη απώλεια βάρους και 0,5% επιπλέον μείωση της HbA1c συγκριτικά με τη σεμαγλουτίδη. Σε σύγκριση με την ινσουλίνη, προσφέρει το πλεονέκτημα της απώλειας βάρους έναντι της αύξησης που συχνά παρατηρείται με την ινσουλινοθεραπεία, ενώ επιτυγχάνει παρόμοια ή καλύτερη γλυκαιμική ρύθμιση με λιγότερα υπογλυκαιμικά επεισόδια.

### Συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις

Οι μετα-αναλύσεις τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών έχουν επιβεβαιώσει την ανωτερότητα της τριζεπατιδής έναντι άλλων αντιδιαβητικών θεραπειών. Τα συγκεντρωτικά δεδομένα υποδεικνύουν μέση μείωση της HbA1c κατά 2,01% και μέση απώλεια βάρους 10,07 κιλών με τη δόση των 15 mg. Οι συστηματικές ανασκοπήσεις επισημαίνουν επίσης το ευνοϊκό προφίλ ασφάλειας, με τις γαστρεντερικές διαταραχές να αποτελούν τις συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες ωστόσο είναι συνήθως παροδικές και υποχωρούν με τη συνέχιση της θεραπείας. Ενδιαφέρον παρουσιάζει η παρατήρηση ότι η τριζεπατιδή φαίνεται να έχει λιγότερο έντονες γαστρεντερικές παρενέργειες συγκριτικά με ισοδύναμες δόσεις μονοαγωνιστών GLP-1, πιθανώς λόγω της διαφορετικής αλληλεπίδρασης με τους υποδοχείς.

### Τρέχουσες ερευνητικές κατευθύνσεις και μελλοντικές προοπτικές

Το μέλλον του MOUNJARO και της τριζεπατιδής διαγράφεται συναρπαστικό, με πολλαπλές ερευνητικές κατευθύνσεις να εξελίσσονται παράλληλα. Η έρευνα επεκτείνεται στη διερεύνηση της αποτελεσματικότητας σε άλλες μεταβολικές διαταραχές όπως η μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (MASH), όπου πρώιμα δεδομένα δείχνουν σημαντική βελτίωση της ηπατικής λειτουργίας και μείωση της φλεγμονής και της ίνωσης. Στο καρδιολογικό πεδίο, η τριζεπατιδή μελετάται για τη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης, μια κατάσταση για την οποία υπάρχουν περιορισμένες θεραπευτικές επιλογές. Παράλληλα, εξετάζονται νέες μορφές χορήγησης, όπως από το στόματος σκευάσματα και μορφές παρατεταμένης αποδέσμευσης που θα μπορούσαν να επιτρέψουν μηνιαία αντί για εβδομαδιαία χορήγηση. Μια ιδιαίτερα ελπιδοφόρα κατεύθυνση είναι η διερεύνηση της τριζεπατιδής στη θεραπεία της νευροεκφυλιστικής νόσου, βασισμένη στις πρόσφατες παρατηρήσεις ότι τα μονοπάτια σηματοδότησης GLP-1 και GIP έχουν νευροπροστατευτικές ιδιότητες.

### Ιστορία του φαρμάκου

Η τριζεπατιδή αποτελεί προϊόν εντατικής έρευνας και ανάπτυξης που ξεκίνησε στις αρχές της δεκαετίας του 2010, με στόχο τη δημιουργία ενός μορίου που θα συνδυάζε τις ευεργετικές ιδιότητες των αγωνιστών GLP-1 και GIP. Η ανακάλυψή της βασίστηκε στην εξελισσόμενη κατανόηση των εντερικών ορμονών και του ρόλου τους στον μεταβολισμό. Έλαβε έγκριση από τον FDA το 2022 για τη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2, ενώ ακολούθησε η έγκριση για τη διαχείριση της παχυσαρκίας. Στην Ελλάδα, η τριζεπατιδή έχει αποκτήσει σημαντικό ενδιαφέρον λόγω του υψηλού επιπολασμού του διαβήτη τύπου 2 (περίπου 10% του πληθυσμού) και της αυξανόμενης συχνότητας της παχυσαρκίας που προσεγγίζει το 32% των ενηλίκων, καθιστώντας την μια πολύτιμη θεραπευτική επιλογή για τη διαχείριση αυτών των συχνών μεταβολικών διαταραχών στον ελληνικό πληθυσμό.

### Συνοπτικά για το MOUNJARO

Η τριζεπατιδή (φάρμακο MOUNJARO) αποτελεί έναν διπλό αγωνιστή των υποδοχέων GIP/GLP-1 με ένδειξη για τη θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και της παχυσαρκίας. Χορηγείται υποδοριώς μία φορά την εβδομάδα, με δόσεις που κυμαίνονται από 2,5mg έως 15mg. Αντενδείκνυται σε ασθενείς με προσωπικό ή οικογενειακό ιστορικό μυελοειδούς καρκίνου θυρεοειδούς ή συνδρόμου MEN2, σε κύηση, γαλουχία και σε ασθενείς με ιστορικό παγκρεατίτιδας. Οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι γαστρεντερικής φύσεως (ναυτία, έμετος, διάρροια). Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία, ενώ συνιστάται τακτική παρακολούθηση των επιπέδων γλυκόζης κατά την έναρξη ή τροποποίηση της θεραπείας.

**ΠΡΟΣΟΧΗ:** Μην παίρνετε ποτέ φάρμακα χωρίς να συμβουλευτείτε γιατρό. Διαβάζετε πάντα το φύλλο οδηγιών του φαρμάκου. Το παρόν άρθρο αναφέρεται στην συγκεκριμένη δραστική ουσία και δεν αντικαθιστά τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας.

### Συχνές Ερωτήσεις

**1) Τι είναι η τριζεπατιδή και πώς λειτουργεί το MOUNJARO;** Η τριζεπατιδή είναι ένας διπλός αγωνιστής που μιμείται τη δράση δύο ορμονών του εντέρου (GIP και GLP-1), βελτιώνοντας τον γλυκαιμικό έλεγχο και προάγοντας την απώλεια βάρους. Επιηρεάζει την έκκριση ινσουλίνης, επιβραδύνει την κένωση του στομάχου και μειώνει την όρεξη μέσω δράσης σε κέντρα του εγκεφάλου. Πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία, συμβουλευτείτε το γιατρό σας για να αξιολογήσει την καταλληλότητά σας.

**2) Ποιες είναι οι κυριότερες παρενέργειες της τιρζεπατιδής;** Οι συχνότερες παρενέργειες της τιρζεπατιδής είναι κυρίως γαστρεντερικές: ναυτία, έμετος, διάρροια και δυσπεψία. Τείνουν να είναι εντονότερες κατά την έναρξη της θεραπείας και συνήθως υποχωρούν με τον καιρό. Λιγότερο συχνές αλλά σημαντικές παρενέργειες περιλαμβάνουν υπογλυκαιμία (όταν συγχωρηγείται με ινσουλίνη), χολολιθίαση και παγκρεατίτιδα. Επικοινωνήστε άμεσα με το γιατρό σας για οποιοδήποτε σοβαρό σύμπτωμα.

**3) Πώς χορηγείται σωστά η τιρζεπατίδη και ποια είναι η συνιστώμενη δοσολογία;** Η τιρζεπατίδη χορηγείται με υποδόρια ένεση μία φορά την εβδομάδα, συνήθως στην κοιλιά, το μηρό ή το άνω τμήμα του βραχίονα. Η θεραπεία ξεκινά με 2,5mg εβδομαδιαίως για 4 εβδομάδες και αυξάνεται σταδιακά κατά 2,5mg κάθε 4 εβδομάδες μέχρι τη μέγιστη δόση των 15mg. Είναι σημαντικό να συμβουλευτείτε το γιατρό σας για την κατάλληλη δοσολογία στη δική σας περίπτωση.

**4) Ποιοι ασθενείς δεν πρέπει να λαμβάνουν MOUNJARO;** Η τιρζεπατίδη αντενδείκνυται σε ασθενείς με προσωπικό ή οικογενειακό ιστορικό μυελοειδούς καρκίνου θυρεοειδούς, σε έγκυες και θηλάζουσες γυναίκες, και σε άτομα με ιστορικό σοβαρής παγκρεατίτιδας. Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια, ιστορικό διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας και πρόσφατο καρδιαγγειακό επεισόδιο. Πάντα συμβουλευτείτε το γιατρό σας πριν ξεκινήσετε οποιαδήποτε θεραπεία.

**5) Είναι αποτελεσματική η τιρζεπατίδη (MOUNJARO) για την απώλεια βάρους;** Η τιρζεπατίδη έχει αποδειχθεί εξαιρετικά αποτελεσματική για την απώλεια βάρους, με μελέτες να δείχνουν μείωση έως και 25% του αρχικού σωματικού βάρους σε διάστημα 72 εβδομάδων. Η απώλεια βάρους είναι συνήθως προοδευτική και σχετίζεται άμεσα με τη δόση. Ωστόσο, τα αποτελέσματα ποικίλλουν μεταξύ των ασθενών. Η θεραπεία πρέπει πάντα να συνδυάζεται με τροποποιήσεις του τρόπου ζωής και να γίνεται υπό ιατρική παρακολούθηση.

**6) Πόσο καιρό διαρκεί η δράση του MOUNJARO στον οργανισμό;** Η τιρζεπατίδη έχει χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 5 ημέρες, που επιτρέπει την εβδομαδιαία χορήγηση. Η φαρμακολογική της δράση διαρκεί περίπου 7-10 ημέρες, ενώ τα μεταβολικά αποτελέσματα διατηρούνται για όσο διάστημα συνεχίζεται η θεραπεία. Μετά τη διακοπή, τα επίπεδα στο πλάσμα μειώνονται σταδιακά, με πλήρη απομάκρυνση σε περίπου 4-5 εβδομάδες. Συμβουλευτείτε το γιατρό σας για το κατάλληλο σχήμα θεραπείας.

maintenance of weight reduction in adults with obesity: the SURMOUNT-4 randomized clinical trial. *Jama*.

2. Baker, DE, Walley, K, Levien, TL. (2023). Tirzepatide. *Hospital Pharmacy*.
3. Di Stefano, R, Rindi, LV, Baldini, V, Rossi, R, et al. (2025). Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists, dual GIP/GLP-1 Receptor Agonist Tirzepatide and Suicidal Ideation and Behavior: A Systematic Review of Clinical Studies. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*.
4. Jastreboff, AM, le Roux, CW, Stefanski, A, et al. (2025). Tirzepatide for obesity treatment and diabetes prevention. *New England Journal of Medicine*.
5. Lin, F, Yu, B, Ling, B, Lv, G, Shang, H, Zhao, X, Jie, X, et al. (2023). Weight loss efficiency and safety of tirzepatide: a systematic review. *PLoS One*.
6. Liu, L, Shi, H, Xie, M, Sun, Y, Milap, N. (2025). The Efficacy and Safety of Tirzepatide in Patients with Diabetes and/or Obesity: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Pharmaceuticals*.
7. Loomba, R, Hartman, ML, Lawitz, EJ, et al. (2024). Tirzepatide for metabolic dysfunction-associated steatohepatitis with liver fibrosis. *New England Journal of Medicine*.
8. Malhotra, A, Grunstein, RR, Fietze, I, et al. (2024). Tirzepatide for the treatment of obstructive sleep apnea and obesity. *New England Journal of Medicine*.
9. Packer, M, Zile, MR, Kramer, CM, Baum, SJ, et al. (2025). Tirzepatide for heart failure with preserved ejection fraction and obesity. *New England Journal of Medicine*.
10. Sokary, S, Bawadi, H. (2025). The promise of tirzepatide: A narrative review of metabolic benefits. *Primary Care Diabetes*.

## Βιβλιογραφία

1. Aronne, LJ, Sattar, N, Horn, DB, Bays, HE, Wharton, S, et al. (2024). Continued treatment with tirzepatide for

# Diet & Nutrition

## Is the very low carbohydrate diet safe for individuals with chronic kidney disease

**Background:** The very low carbohydrate diet (VLCHD) is gaining popularity as a therapy for metabolic syndrome. However, its effect on renal function in patients with comorbid moderate to severe chronic kidney disease (CKD) is currently unclear.

**Aim:** This study analyses markers of kidney function in patients with metabolic syndrome and stages 3 and 4 CKD who undertook a VLCHD for at least 3 months.

**Setting:** The study was conducted in a Mid North Coast general practice located in Port Macquarie, NSW, Australia, 2020–2022.

**Methods:** Clinical data were analysed retrospectively from 18 participants with metabolic syndrome and CKD stages 3 and 4, who were prescribed a VLCHD (< 30 g carbohydrates/ day). A linear mixed model was used to analyse markers of metabolic health (glycated haemoglobin (HbA1C), body mass index (BMI), blood pressure (BP), lipid profile (triglycerides and low-density lipoprotein cholesterol) and kidney function (estimated glomerular filtration rate (eGFR), serum creatinine, bicarbonate and urea)).

**Results:** Strong evidence was found for reduced BMI ( $p < 0.001$ ) and HbA1c ( $p < 0.001$ ), despite reduced diabetic medications in 13/14 participants. Antihypertensive medications were reduced in 6/14 participants with no change in systolic BP. No changes were detected in eGFR or bicarbonate, while creatinine ( $p \leq 0.001$ ) and urea ( $p = 0.002$ ) were reduced. No participants deteriorated to a more advanced stage of CKD; rather an absolute eGFR increase was found in 15/18 participants.

**Conclusion:** For the first time, the VLCHD was demonstrated to reduce BMI, HbA1c, BP and medication burden in patients with CKD stages 3–4 without evidence of kidney damage.

**Contribution:** The VLCHD could be a safe and effective therapy to improve metabolic health and consequently reduce cardiovascular disease risk in patients with metabolic syndrome and CKD.

**Keywords:** low carb diet; obesity; metabolic syndrome; type 2 diabetes; ketogenic diet; chronic kidney disease.

### Introduction

The 2022 Australian National Health Survey found that almost two-thirds of adults in New South Wales were overweight or obese.<sup>1</sup> Obesity and its associated complications, namely, type 2 diabetes mellitus (T2DM), chronic kidney disease (CKD) and cardiovascular disease (CVD) represent some of the most significant health burdens in the developed world.<sup>1</sup> In turn, obesity is strongly associated with the development of metabolic syndrome – the clinical cluster of central obesity, hypertension, insulin resistance and atherogenic dyslipidaemia (increased triglycerides, decreased high-density lipopro-

tein cholesterol (HDL)).<sup>2,3,4</sup> The interplay between metabolic dysfunction and CKD is a vicious cycle, as CKD is associated with increasing insulin resistance and worsening metabolic syndrome, which, in turn, worsens CKD.<sup>5</sup> Cardiovascular disease is the most common cause of morbidity and mortality in CKD.<sup>6</sup> Although medical management of CVD and CKD has significantly improved over recent decades, a dietary intervention that reverses insulin resistance and addresses cardiovascular-kidney-metabolic syndrome<sup>7</sup> holistically is likely to be a cost effective approach to reducing morbidity and mortality from CVD and kidney disease.

In Australia, diabetic medication prescriptions increased by 24% between 2017–2018 and 2020–2021 to 16.5 million, reflecting the epidemic of obesity and insulin resistance in this country.<sup>8</sup> Those living in inner regional areas of Australia, such as Port Macquarie, the site of this study, are more likely to be of lower relative socioeconomic advantage and overweight or obese than those in major cities (70.4% vs. 61.1%), and almost twice as likely to have CVD.<sup>1</sup> Given the health risks associated with polypharmacy along with high out-of-pocket costs and access barriers, especially for remote and underprivileged populations, there is benefit in a cost effective, evidence-based, solution as an alternative to escalating prescription of medications.

### The therapeutic effects of a very low carbohydrate diet

Therapeutic carbohydrate reduction (TCR) is widely recognised in the literature as an effective treatment for obesity, T2DM, hypertension and insulin resistance. It is also recognised to facilitate medication deprescription.<sup>9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20</sup>

Cumulatively, these alterations would be expected to lead to beneficial downstream effects in mitigating the burden of CKD.<sup>21</sup> The positive effects of TCR have been acknowledged by the American Diabetes Association and the American Heart Association as an effective and safe dietary intervention for obesity and T2DM.<sup>2,22</sup>

The therapeutic mechanisms of a very low carbohydrate diet (VLCHD) are strikingly similar to the mechanisms of the sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor (SGLT2i), which is now an established treatment for CKD. This suggests that VLCHDs may, likewise, have beneficial renal effects.<sup>23</sup>

Emerging evidence has shown that a well-formulated VLCHD (which typically involves a moderate dietary protein intake, rather than the common misperception that the VLCHD necessitates a high protein intake) does not adversely impact kidney function biomarkers and may even be beneficial.<sup>17,24,25,26</sup> Bruci and colleagues<sup>12</sup> (2020) found that VLCHD adherence resulted in an improvement of renal function in 27.7% of participants from an estimated glomerular filtration rate (eGFR) 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> – 89 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> to an eGFR  $\geq$  90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. In addition, a retrospective cohort study of 2004 patients by Mitchell and colleagues<sup>14</sup> (2021) found that after 1 year of compliance with a VLCHD, the eGFR of patients with stages 2–3 CKD was either unchanged or improved. Furthermore, a 2021 randomised control trial (RCT) by Zainordin and colleagues<sup>16</sup> demonstrated that, after 12 weeks, the VLCHD was just as safe for patients with diabetic kidney disease as the low protein diet (LPD). However, this study was limited by a short follow-up period, a small population and like the afore-

mentioned studies only included participants with stages 2–3 CKD. The effects of VLCHD in patients with severe CKD (stages 3 and 4) have not yet been examined.

### Low protein diets

The use of TCR for patients with CKD and T2DM would represent a paradigm shift from current CKD dietary advice which focusses on dietary protein restriction. The Kidney Disease Outcomes Quality Initiative's (KDOQI) 2020 Stages 3–5 CKD guidelines recommend a protein-restricted diet as low as 0.6 g/kg/day – 0.8 g/kg/day for patients with CKD and T2DM.<sup>27</sup> Recent updates to the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD dietary guidelines, with or without T2DM, now recommend a protein allowance of 0.8 g/kg/day.<sup>28</sup> However, evidence for the LPD is weak<sup>29,30,31</sup> and potential risks include protein energy wasting and malnourishment.<sup>22,30,32</sup> Evidence supporting protein restriction initially emerged in the 1980s, when Brenner and colleagues,<sup>33</sup> based on animal studies, hypothesised that high protein diets (> 1.5 g/kg/day) lead to glomerular hyperfiltration which may accelerate renal function decline. In response, many practitioners cautioned against the use of VLCHDs in those with CKD because of the perceived high protein content.<sup>27,28,34</sup>

However, a recent Cochrane review found no conclusive evidence to suggest an LPD (0.6 g/kg/day to 0.8 g/kg/day) improves eGFR when compared to a more typical protein intake (>1.0 g/kg/day), and concluded that LPDs have little to no effect on progression to end-stage kidney disease.<sup>35</sup>

Furthermore, RCTs used to establish current KDOQI guidelines found LPD to have no effect on eGFR when compared to control groups.<sup>27,36,37</sup> Alternatively, an association between higher dietary protein intake and renal function decline was found by Jhee and colleagues<sup>38</sup>. The group with a protein consumption of 1.7 g/kg/day had an annual mean eGFR decline of 2.34 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, compared to 2.01 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> in the group with a protein consumption of 0.6 g/kg/day. This study is, however, potentially confounded by recall and reporting biases, as protein intake was measured by food frequency questionnaires.

Concerns regarding VLCHD also relate to the commonly higher consumption of animal proteins, which are thought to exacerbate metabolic acidosis and the accumulation of protein by-products, such as urea.<sup>27</sup> However, the current literature examining VLCHD in mild CKD does not report such changes in bicarbonate or urea.<sup>15</sup> This is yet to be examined in stages 3 and 4 CKD.

Other concerns about VLCHD relate to a perceived increase in CVD risk in patients with CKD because of a higher dietary saturated fat content. However, the VLCHD is variably report-

ed to increase, decrease or not change low-density lipoprotein cholesterol (LDL) markers.<sup>12,16,19,39</sup> There is a growing consensus that LDL-particle and apolipoprotein-B are superior to LDL as markers of CVD risk in adults with CKD.<sup>19,40</sup> Increases in LDL during the VLCHD have been attributed to the formation of larger, less atherogenic lipoprotein molecules.<sup>19,41</sup> Additionally, the VLCHD is reported to improve triglycerides, HDL, total LDL-particles, small LDL-particles and apolipoprotein-B levels in patients with T2DM, suggesting that a higher dietary fat content in the VLCHD does not translate to higher CVD risk.<sup>19,20,42,43</sup>

## Aim and objectives

Given the evidence that a VLCHD can help reverse metabolic syndrome and reduce CVD risk, it may also be beneficial for individuals with comorbid CKD. While some evidence exists for the safety of a VLCHD intervention in mild CKD, the impacts of a VLCHD in patients with severe CKD are yet to be explored. A major concern has been the perceived risk of the VLCHD to kidney function, as theorised by those who endorse an LPD. This study addresses those concerns by analysing kidney biomarkers from individuals with moderate to severe CKD who followed a VLCHD for at least 3 months under close clinical supervision. We hypothesise that there will be no detectable deterioration in kidney function alongside improvements in metabolic syndrome. This research will provide further evidence on the safe recommendation of dietary interventions for individuals with metabolic syndrome and CKD, and whether the VLCHD can be effectively implemented in an inner-regional Australian primary care setting.

## Research methods and design

### Study design

This is a retrospective cohort study designed to observe longitudinal changes to cardiovascular risk factors, glucose regulation and renal function in a cohort of patients with metabolic syndrome and CKD, undertaking a VLCHD for at least 3 months, by examining clinical data routinely collected at a general practitioner (GP) clinic.

### Setting, study population and sampling strategy

De-identified data were extracted from the clinical database at a general practice on the Mid North Coast of Australia between 06 June 2020 and 25 August 2022. The clinic was attended by a GP with a special interest in VLCHDs. Most participants were referred by their primary GP, nephrologists and urologists for weight loss or diabetes management, but some sought this GP independently. Inclusion criteria were:

age above 18, a diagnosis of metabolic syndrome (defined by the presence of  $\geq 3$  of insulin resistance, central obesity, decreased HDL, hypertension or increased triglycerides)<sup>44</sup> and a diagnosis of CKD (defined by an eGFR below 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>). Participants were prescribed a VLCHD and monitored for a minimum of 3 months. Those who had a nephrectomy after commencing a VLCHD were excluded. Kidney function was categorised according to the KDIGO guidelines where stage 3a, stage 3b, stage 4 and stage 5 correspond to an eGFR of 45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> – 59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> – 44 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, 15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> – 29 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> and < 15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, respectively.<sup>45</sup>

### The very low carbohydrate diet

The VLCHD used in this study involved recommending carbohydrate consumption of  $\leq 30$  g/day. Participants were given a simple explanation of the rationale for the VLCHD and tips for adherence at their initial consultation. Patients were instructed to plan meals with a protein base, add two above-ground, non-starchy vegetables and add fats until satiated. They were instructed to avoid the consumption of grains, potatoes and sugars. Visual guides were employed to illustrate the carbohydrate content in popular food groups. Patients were also taught to assess food labels and identify those with a total carbohydrate content of less than 5 g net carbohydrates per 100 g. Further videos and meal planners were also provided.

Patients were required to return for follow-up after approximately 2 weeks, and then monthly, extending to 3-monthly as clinically appropriate. During these consultations, patients discussed their personal food diaries, which detailed a written record of all foods consumed and at what time. The GP monitored these diaries and adjusted food choices as needed to help patients meet their target carbohydrate consumption. Once the patients became more confident in identifying suitable foods for the diet, the food diary was no longer necessary. The GP also took anthropometric measurements, reviewed laboratory investigations, titrated medications and monitored for adverse symptoms or other patient concerns.

Patients were forewarned of the potential, transient and natriuresis-related adverse symptoms associated with the new commencement of VLCHDs, such as dehydration, lethargy or constipation, sometimes referred to as the 'keto flu'.<sup>24</sup> Participants were instructed to consume salty broths or otherwise increase salt and fluid intake to ameliorate these symptoms. However, participants with hypertension were instructed only to alter their salt intake if they developed hypotension, headaches or constipation.

Insulin medications were reduced in a timely manner to prevent hypoglycaemia. On commencing the VLCHD, short acting

bolus insulin was ceased, and long-acting basal insulin medication doses were halved. Mixed insulins were either halved or changed to basal insulin and the dose was halved. Participants were then required to monitor blood glucose levels (BGLs) before and 2 h after a meal, aiming to keep BGLs below 10 mmol/L. Insulin medications were reduced again when BGLs were below 10 mmol/L and ceased if the daily dose was 10 units – 20 units. Sulfonylureas were ceased prior to commencing the VLCHD to avoid hypoglycaemia. As per clinical protocol at the time, SGLT2i were also ceased prior to commencing the VLCHD. Although SGLT2i are beneficial for glucose control and cardiovascular and renal protection, the treating physician at the time practised caution against the risk of euglycaemic ketoacidosis when pairing the SGLT2i with VLCHD.<sup>46</sup>

Antihypertensive medications were tapered over the first 2 weeks of the VLCHD to avoid hypotension and subsequent acute kidney injury, especially in those with advanced CKD. These participants initially undertook daily home blood pressure (BP) monitoring until their BP was stable, and were screened for symptoms of orthostatic hypotension during follow-up appointments. Antihypertensive medications were ceased if systolic BP fell below a systolic BP of 110 mmHg.

## Data collection

Patient demographics and baseline clinical characteristics were collected during the first consultation, prior to commencing the VLCHD, and are henceforth referred to as 'baseline' data. The most recent available pre-VLCHD blood pathology results were used as the baseline measurements. Estimated glomerular filtration rate was calculated using the Chronic

Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD EPI) equation.<sup>47</sup> Participants were instructed to complete blood pathology prior to consultations. Because participants determined the location of blood sampling, results were received from various pathology clinics. Height and weight were measured using a Seca 213 Portable Stadiometer and Seca 813 Electronic Flat Scales, respectively. Blood pressure was measured using an automatic Omron BP Monitor. Beta hydroxybutyrate levels were measured at the GP's discretion, using a Freestyle Optimum Neo.

## Data analysis

Analysis was conducted in R-4.0.3.<sup>48</sup> Data were available between 10 and 104 weeks (mean 57 weeks) pre-VLCHD, and between 13 and 102 weeks (mean 54 weeks) post baseline. Because of data limitations, robust model fitting could only be performed from baseline to 52 weeks for primary outcomes. However, 26 weeks pre-VLCHD ( $n = 12$ ) and 52 weeks post-baseline data could be modelled for safety outcomes. Plots contain all data, including measurements that lie outside these times. Linear mixed models were fitted using the lme4 package,<sup>49</sup> with a fixed effect for time and an interaction of time with an indicator of post-baseline (for safety outcomes only, to allow for a change in slope at baseline) and a random effect of the patient to account for dependence. Ninety-five per cent confidence intervals were calculated using profile likelihood. P-values were calculated using a likelihood ratio test. No p-value cut-offs were used in line with modern statistical practice.<sup>50</sup>

Primary outcomes included body mass index (BMI), sys-

Variable	Baseline				Last visit				n†
	n	%	Mean ± standard deviation	Range	n	%	Mean ± standard deviation	Range	
n	18	-	-	-	-	-	-	-	-
Female gender	13	72.0	-	-	-	-	-	-	-
Age (years)	-	-	67 ± 8	-	-	-	-	-	-
Duration (weeks)	-	-	54 ± 31	13–110	-	-	-	-	-
Obesity	17	-	-	-	12	-	-	-	-
CKD Stage 2	0	0	-	-	3	16.7	-	-	-
CKD Stage 3a	8	44.4	-	-	10	55.6	-	-	-
CKD Stage 3b	5	27.8	-	-	3	16.7	-	-	-
CKD Stage 4	5	27.8	-	-	2	11.1	-	-	-
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	-	-	39 ± 5	29–47	-	-	34 ± 5	26–43	18
Systolic BP (mmHg)	-	-	146 ± 22	120–203	-	-	132 ± 17	100–170	18
HbA1c (%)	-	-	7.4 ± 1.2	6.1–9.4	-	-	6.4 ± 1.0	5.2–9.1	16
Triglycerides (mmol/L)	-	-	2.1 ± 0.6	1–3.3	-	-	1.7 ± 1.0	1–4	15
LDL (mmol/L)	-	-	2.4 ± 1.0	1.1–3.8	-	-	2.6 ± 1.1	1.1–4.7	13
eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	-	-	40 ± 12	18–59	-	-	48 ± 14	18–67	18
Creatinine (µmol/L)	-	-	141 ± 44	90–250	-	-	121 ± 42	75–225	18
Bicarbonate (mmol/L)	-	-	25 ± 3	19–29	-	-	25 ± 3	19–30	18
Urea (mmol/L)	-	-	11.8 ± 4.7	5–23.6	-	-	10.1 ± 4.7	4.5–22	18

Note: Stage 2 = 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> – 89 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>; Stage 3a = 45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> – 59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>; Stage 3b = 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> – 44 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>; Stage 4 = 15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> – 29 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>.

n, participant number; CKD, chronic kidney disease; BMI, body mass index; BP, blood pressure; LDL, low-density lipoprotein cholesterol; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HbA1c, glycated haemoglobin.

†, Because of the retrospective nature of the study, it was not possible to extract all measures for all patients; therefore, the sample size for each variable is shown.

tolic BP, HbA1c, triglycerides and LDL, and safety outcomes included eGFR, serum creatinine, bicarbonate and urea. Assumptions were checked with residual plots and variables were transformed as necessary. Residual plots showed a nonlinear relationship between BMI and weeks on a VLCHD, and a model with  $\log(\text{weeks} + 1)$  was found to meet model assumptions. Primary outcomes were controlled for multiple tests using a Holm–Bonferroni correction, and safety outcomes were not controlled for multiple testing.

## Ethical considerations

Ethical clearance to conduct this study was obtained from the University of New South Wales Human Research Ethics Executive Committee (No. HC220323). All participants provided informed written consent for their de-identified data to be included in the study. The data of eligible patients were extracted between 06 June 2020 and 25 August 2022. All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

## Results

### Sample

The study cohort comprised 18 participants (13 female and 5 male), aged 47–77 years, mean and standard deviation (s.d.)  $67 \pm 8$  years, whose demographic and clinical characteristics are described in Table 1. Because of the retrospective nature of the study, it was not possible to extract data from all patients for all variables; therefore, the sample number (n) is shown for each. Follow-up data were, on average, available for 54 weeks, with a range of 13–110 weeks. Participants were monitored for a mean and s.d. duration of  $54 \pm 31$  weeks, ranging 13–110

weeks, measured as a baseline to last/most recent visit. At the time of the VLCHD prescription, all participants had CKD and either T2DM (n = 16) and/or obesity (n = 17).

### Primary outcomes

Plots of the primary outcome measures (BMI, systolic BP, triglycerides, LDL and HbA1C) over time are shown in Figure 1, with statistical analysis in Table 2. There was strong evidence ( $\chi^2_1 = 102.7$ ,  $p < 0.001$ ) that BMI decreased by a mean of 1.365 kg/m<sup>2</sup> per week (95% confidence interval [CI]: -1.554 to -1.177) with the log of the number of weeks on the VLCHD. The number of participants classified as obese decreased from 17 to 12. Strong evidence ( $\chi^2_1 = 16.9$ ,  $p < 0.001$ ) was also found for an average decrease per week in HbA1c of 0.027 percentage points (95% CI: -0.038 to -0.015). The other primary outcomes, systolic BP, triglycerides and LDL showed no evidence ( $p > 0.1$ , Table 2) of a change over time, although it is important to note that this was in the context of an overall decrease in antihypertensive medications.

### Safety outcomes

Plots of renal biomarkers (eGFR, creatinine, bicarbonate and urea) over time are shown in Figure 2, with statistical analysis in Table 3. There was no evidence ( $\chi^2_1 = 0.5$ ,  $p = 0.471$ ) of a change in eGFR from pre-VLCHD to the last visit, nor evidence ( $\chi^2_1 = 1.6$ ,  $p = 0.456$ ) of a change in bicarbonate. Strong evidence ( $\chi^2_1 = 17.4$ ,  $p \leq 0.001$ ) was found for a reduction in creatinine of 0.207  $\mu\text{mol/L}$  (95% CI: -0.849 to 0.434) per week post-baseline, compared to the pre-baseline trend, as well as strong evidence ( $\chi^2_1 = 9.5$ ,  $p = 0.002$ ) of a reduction in urea of 0.143  $\text{mmol/L}$  (95% CI: -0.034 to 0.175) per week post-baseline. The distribution of participants in each CKD staging category at baseline and last visit is presented in Table 1. Three participants improved from stage 3a to stage 2, four participants from stage 3b to stage 3a and three participants from

**TABLE 2:** Primary outcomes analysis.

Outcome	Post-baseline trend per week	95% CI	Chi-square	df	Raw p-value	Adjusted† p-value
BMI (kg/m <sup>2</sup> ; log [week+1])	-1.365	-1.554 to -1.177	102.7	1	< 0.001	< 0.001
Systolic BP (mmHg)	-0.236	-0.444 to 0.016	4.4	1	0.036	0.107
HbA1c (%)	-0.027	-0.038 to -0.015	16.9	1	< 0.001	< 0.001
Triglycerides (mmol/L)	-0.010	-0.022 to 0.002	2.6	1	0.104	0.208
LDL (mmol/L)	0.002	-0.008 to 0.013	0.2	1	0.618	0.618

CI, confidence interval; BMI, body-mass index; BP, blood pressure; HbA1c, glycated haemoglobin; LDL, low-density lipoprotein cholesterol.

†, Holm–Bonferroni corrections were used as the adjustment statistic.

**TABLE 3:** Safety outcomes analysis.

Outcome	Pre-baseline trend per week	Post-baseline trend per week	Change in trend per week	95% CI	Chi-square	df	Raw p-value
eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	0.054	0.126	0.073	-0.126 to 0.272	0.5	1	0.471
Creatinine ( $\mu\text{mol/L}$ )	-0.198	-0.405	-0.207	-0.849 to 0.434	17.4	1	< 0.001
Bicarbonate (mmol/L)	-0.020	0.022	0.042	-0.059 to 0.141	1.6	1	0.456
Urea (mmol/L)	0.105	-0.038	-0.143	-0.034 to 0.175	9.5	1	0.002

CI, confidence interval; eGFR, estimated glomerular filtration rate.

stage 4 to stage 3b or 3a. Importantly, CKD progression to a more advanced stage of disease was not observed in any participant.

Two participants with stage 4 CKD experienced an initial drop in bicarbonate, which was resolved using sodium bicarbonate (840 mg) tablets. When this was later withdrawn, serum bicarbonate levels remained stable. Both participants had previously required bicarbonate supplementation, prior to VLCHD commencement.

## Medication changes

Table 4 shows the medication loads of participants at baseline and at 3 months post baseline, detailing the changes that occurred during this time. By the last visit, 28 of the 72-baseline diabetic and antihypertensive medication prescriptions were ceased and a further seven were reduced with no adverse outcomes (Table 4). The number and/or dosage of diabetic medications was reduced in 93% (13/14) of participants taking diabetic medications at baseline. Insulin was ceased in 71% (5/7) of participants, and a further two participants had their doses reduced. Sulfonylurea and SGLT2i were completely ceased at baseline as per standard clinical protocol at the clinic at the time this study was undertaken. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors were ceased in 75% (5/8) of participants. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) agonists were prescribed in eight participants following baseline to assist in weight loss and blood glucose regulation. Most medication deprescriptions occurred within the first 3 months of the VLCHD.

## Discussion

This study presents real-world data from a cohort of 18 participants with metabolic syndrome and an eGFR of 15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> – 59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (stages 3–4 CKD) who adhered to a VLCHD for a minimum of 3 months under the guidance of a treating GP. Our results support the value of prescribing a VLCHD for reducing BMI, regulating blood glucose and reducing medication burden. Previous studies have provided evidence that a VLCHD is safe for those with mild CKD (stages 2 and 3); however, to our knowledge, the present study is the first to investigate and demonstrate the safety and efficacy of a VLCHD in patients with metabolic syndrome and severe CKD (stages 3 and 4).<sup>12,14</sup>

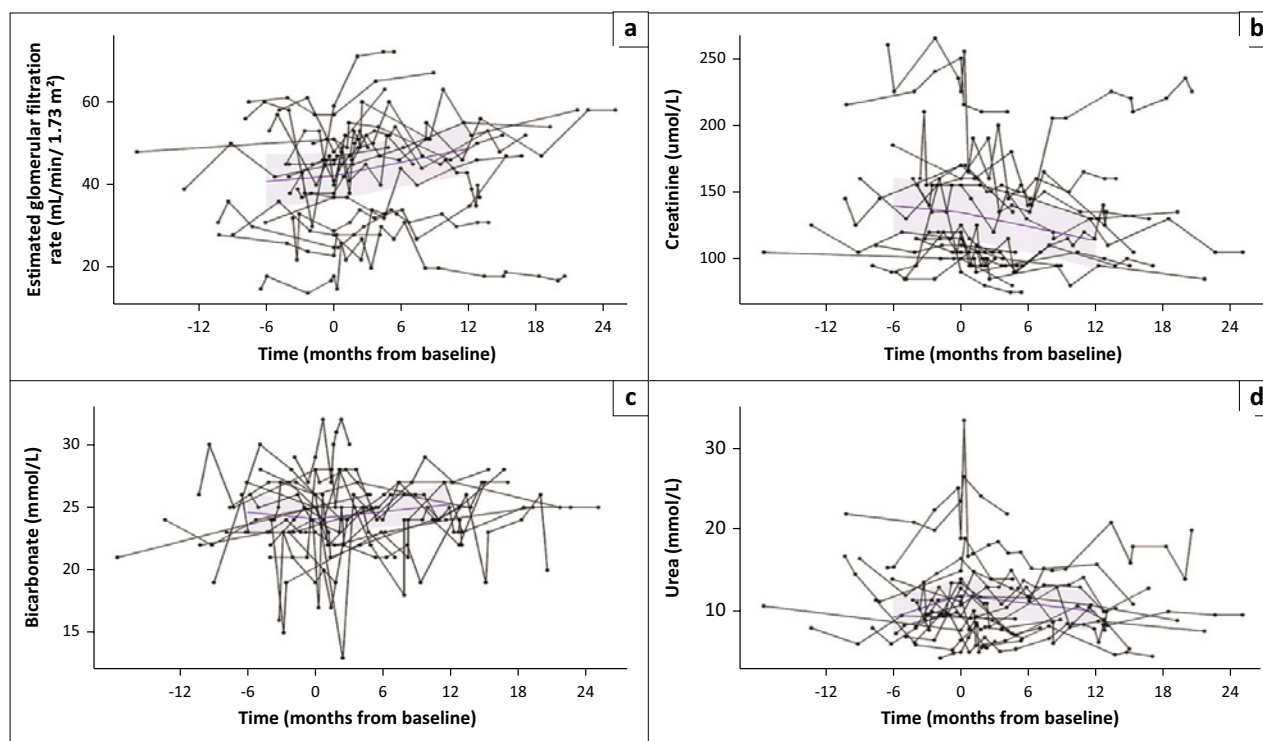
The major finding of this study was the stabilisation of renal function as measured by eGFR and serum creatinine, as opposed to the progressive decline in renal function that is the natural history of CKD.<sup>51</sup> Not only did renal function stabilise, but the eGFR in 83% (15/18) of participants increased, with 10 participants improving to a less severe CKD stage. Importantly, no participants deteriorated to a more severe CKD

stage. While the per-week change in eGFR was not found to be statistically significant, there was a significant downward trend in serum creatinine. Previous studies similarly show improvements in eGFR in those with mild CKD undertaking a VLCHD.<sup>12,13,14</sup> It is important to note that one short-term RCT alternatively reported a decrease in eGFR in a cohort of patients with mild CKD following a VLCHD.<sup>16</sup> The study attributed this finding to the resolution of pathogenic glomerular hyperfiltration, often associated with insulin-resistant obesity and T2DM.<sup>52</sup> The improvements in eGFR found in the present study are unlikely to be attributed to dietary protein-induced hyperfiltration, given the protein content of a VLCHD was only moderate.

This study has also found evidence to address some of the key safety concerns advanced against VLCHDs. Although the VLCHD does not require an increase in specifically animal rather than plant proteins, it is a typical patient practice to increase animal protein intake. There are concerns that the unrestricted intake of animal proteins may exacerbate metabolic acidosis or uraemia in individuals with CKD.<sup>14</sup> However, this study found strong evidence of a reduction in urea after at least 3 months on the VLCHD. Bicarbonate remained stable in all individuals, except for two patients with stage 4 CKD. These patients had also previously required bicarbonate supplementation prior to the onset of the VLCHD as discussed in the results, as metabolic acidosis often occurs in those with stage 4 CKD.<sup>53</sup> These findings suggest that, although serum bicarbonate should be monitored in severe CKD, it is not a common problem nor contraindicates a VLCHD intervention.

Metabolic outcomes including BMI, systolic BP and HbA1c have consistently improved in studies of patients with T2DM and obesity on a VLCHD.<sup>17,54</sup> In this study of participants with severe CKD, strong evidence was found for a consistent drop in HbA1c after at least 3 months post-baseline. Reductions in blood glucose subsequently allowed most participants to cease their insulin, and 93% (13/14) of participants to reduce their diabetic medications. At the time this study was conducted, SGLT2i were routinely ceased because of the dangers of euglycaemic ketoacidosis; however, current guidelines suggest it may be safe to continue in patients who are not insulinopenic.<sup>46,55</sup>

Strong evidence was also found for a decrease in BMI, as 29% (5/17) of previously obese participants were reclassified as overweight following the VLCHD. This finding supports previous studies and indicates that VLCHDs are an effective tool for weight loss.<sup>16</sup> Similar studies also found a strong correlation between VLCHD and improved BP regulation.<sup>13,17</sup> The improvements in BP seen in this study may be attributed to the natriuretic and diuretic effects of ketosis which alleviates



**FIGURE 2:** Plots of safety outcomes over time (months pre- and post-baseline) overlaid with the modelled trend and 95% pointwise confidence band: (a) estimated glomerular filtration rate, (b) creatinine, (c) bicarbonate and (d) urea.

**TABLE 4:** Patient pharmacological treatment at baseline and after at least 3 months post-baseline.

Variable	Baseline: Prescribed /18	Changes during the VLCHD at 3 months post-baseline			
		Ceased	Reduced	Unchanged	Started
Insulin	7	5	2	0	0
Sulfonylurea	5	5	0	0	0
SGLT2i	1	1	0	0	0
DPP4i	8	6	0	2	0
Metformin	8	1	0	7	1
GLP-1	3	1	0	2	8
ACE	12	2	1	9	1
CCB	9	3	0	6	0
Other antihypertensives	14	2	4	8	0
Diuretic	5	3	0	2	0

VLCHD, very low carbohydrate diet; SGLT2i, sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors; DPP4i, dipeptidyl-peptidase-4 inhibitors; GLP-1, glucagon-like-peptide-1 agonist; ACE, angiotensin-converting enzyme inhibitor; CCB, calcium channel blocker; Other Antihypertensives, other non-diuretic antihypertensives.

sodium retention, in turn reducing glomerular and systemic BP.<sup>21</sup> This allowed for the deprescription of 6/14 participant's antihypertensive medications. These results indicate that a VLCHD is likely to be of benefit to those with mild to severe CKD, given that hyperglycaemia, obesity and hypertension are drivers of CKD progression and CVD – the most common cause of mortality in this population of patients.<sup>6</sup>

The current study found no evidence of changes in triglycerides or LDL levels in patients with CKD after at least 3 months post-baseline. We were unable to confidently draw conclusions about triglycerides as some blood samples were non-fasting. Studies have previously reported significant re-

ductions in triglycerides and reversal of dyslipidaemia with VLCHD use.<sup>56</sup> This would be particularly beneficial in insulin resistant patients with CKD. The lack of a significant change in LDL in this study alludes to the complex relationship between VLCHDs and LDL. A recent meta-analysis by Soto Mota and colleagues<sup>41</sup> revealed that the relationship between TCR and LDL levels is strongly influenced by BMI. Specifically, increases in LDL were observed for individuals with BMI < 25, no change was seen between BMI 25 and 35, and decreases were seen in individuals with BMI > 35. In our cohort, 17 of the 18 patients were obese, which may explain why no significant rise in LDL was observed.

As demonstrated in Figure 1 and Figure 2, our cohort of 18 participants began to experience the positive effects of a VLCHD within the first 3 months. However, because of the retrospective nature of the study, it was not possible to ensure all outcome data were collected precisely at the 3-month mark. Despite this limitation, medication data were available, showing most deprescription occurred rapidly after commencing the VLCHD. These findings suggest that the rapid beneficial effects of the VLCHD encourage adherence, especially among individuals who are able to discontinue insulin therapy.

The overall safety of a VLCHD is reliant on responsible clinical dietary management, biochemical monitoring, follow-up and prompt medication alteration. Adverse events may arise from clinicians refraining from re-evaluating diabetic and antihypertensive medications as BP and T2DM rapidly improve,

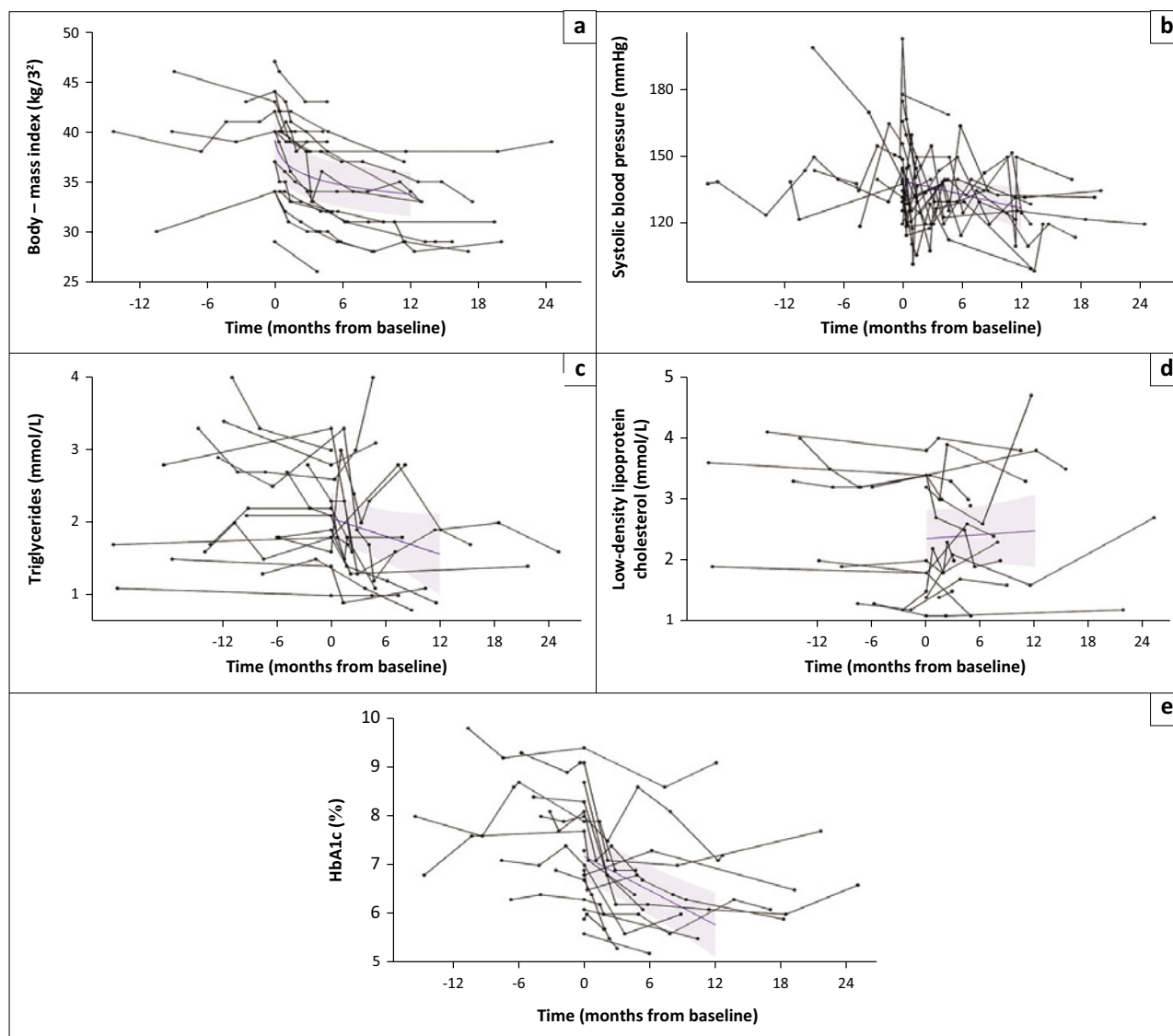
risking the development of hypotension and hypoglycaemia.

## Strengths and limitations

The GP clinic where this study was conducted focused on treating metabolic disease, allowing the clinician to closely monitor patients with severe CKD and facilitate the implementation of the VLCHD in this new patient group – a group that may have otherwise not been given the opportunity to undertake a therapeutic diet such as the VLCHD. As a result, a key strength of this study was the availability of longitudinal data relating to multiple kidney function outcomes on a wide range of participants with mild, moderate and severe CKD. The study was therefore able to demonstrate the positive effects of the VLCHD across the domains of BMI, regulation of BGL and reduction in medication burden and determine kidney health during the diet using a range of measures. Additionally, this study was conducted within a community setting,

with limited resources, suggesting that this treatment could be highly cost-effective, scalable and suitable for a range of regional and rural communities. Given this study has shown the safety of the VLCHD in those with severe CKD, it provides practical instruction to other physicians as to how to manage the VLCHD therapeutic intervention.

Similar studies in the future could improve on this study in several ways. The retrospective nature of the study limited the availability of a standardised consultation visit timeframes, so biochemical markers were not always available in the same units and at the same time points. Pathology samples were also not always collected after overnight fasting. Albuminuria and proteinuria are important indicators of renal dysfunction used routinely to monitor CKD severity.<sup>4</sup> Unfortunately, because of discrepancies in pathology requests for different markers (protein creatinine ratio or albumin creatinine ratio), there was insufficient data in this study to allow



**FIGURE 1:** Plots of primary outcomes over time (months pre- and post-baseline) overlaid with the modelled trend and 95% pointwise confidence band: (a) body-mass index, (b) blood pressure, (c) triglycerides, (d) low-density lipoprotein cholesterol and (e) HbA1c (%).

statistical analysis of these metrics. Very low carbohydrate diet adherence was not directly measured routinely as blood ketones were measured at the clinician's discretion. Very low carbohydrate adherence may remain a challenge; however, with high-quality patient education and frequent follow-up, adherence was able to be optimised in this study. Glucagon-like peptide-1 agonists were being taken by 10 patients during the diet, which would have been appropriate to include as a confounding variable. However, this was not possible because of the small sample size, variation in start and end dates and overall duration of medication adherence during the VLCHD. The kidney function was calculated by the EPI-CKD equation. This formula is dependent on serum creatinine which may be impacted by dietary protein, dietary meat intake, muscle mass and ketosis.<sup>57,58</sup> Cystatin C and creatinine clearance, unaffected by these variables, may be a preferable measure of renal function in future studies.<sup>58</sup> Isotopic GFR is not used in routine clinical practice but would be the most accurate measure.<sup>57</sup> Reduction in lean muscle mass and therefore serum creatinine is a confounder in these results that will need to be explored in future studies using more sensitive markers of GFR.

### Conclusion

Our study is the first to show that a VLCHD is likely to be a safe and effective therapeutic intervention in the population of people with metabolic syndrome and severe CKD (stages 3–4). This study found that a VLCHD can improve BP, HbA1c and BMI and reduce medication burden, without causing renal damage, as measured by eGFR, serum creatinine, bicarbonate and urea. On the contrary, eGFR improved in 15 out of 18 participants. It was also demonstrated that this dietary intervention could be conducted in the community with standard GP clinic resources. The value of this study establishes the basis for future RCTs, so that the appropriate diet may be recommended to patients with metabolic syndrome and CKD. It would also be important to qualitatively assess how adhering to a VLCHD may impact the quality of life, to capture the broader impacts of this diet.

### Acknowledgements

#### Competing interests

The authors declare that they have no financial or personal relationship(s) that may have inappropriately influenced them in writing this article.

#### Authors' contributions

P.E.F., E.C.S. and M.V. devised the project and the main conceptual ideas. P.E.F. contributed to the treatment of the par-

ticipants. E.C.S. and G.P. formulated the methodology. Formal analysis was conducted by G.P. and B.S.C. Data curation was managed by P.E.F., B.S.C. and B.J.C. The original draft preparation was performed by B.S.C., P.E.F. and B.J.C. B.S.C., P.E.F. and E.C.S. assisted with the reviewing and editing process. P.E.F., E.C.S. and M.V. supervised this project. The project administrators were E.C.S. and P.E.F. All authors have read and agreed to the published version of the article.

### Funding information

This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

### Data availability

Data may be obtained from a third party and are not publicly available. The anonymised (de-identified participant data) are on an Excel Spreadsheet held by the corresponding author, P.E.F.

### Disclaimer

The views and opinions expressed in this article are those of the authors and are the product of professional research. It does not necessarily reflect the official policy or position of any affiliated institution, funder, agency or that of the publisher. The authors are responsible for this article's results, findings and content.

### References

1. Australian Bureau of Statistics. National Health Survey: State and territory findings [homepage on the Internet]. 2022 [cited 2024 Sep 27]. Available from: <https://www.abs.gov.au/statistics/health/health-conditions-and-risks/national-health-survey-state-and-territory-findings/latest-release>
2. Joseph JJ, Deedwania P, Acharya T, et al. Comprehensive management of cardiovascular risk factors for adults with type 2 diabetes: Scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2022;145(9):e722–e759. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001040>
3. Kalantar-Zadeh K, Jafar TH, Nitsch D, et al. Preserving kidney function in people with chronic kidney disease. *Lancet*. 2021;398:786–802. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00519-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00519-5)
4. Lecamwasam A, Mansell T, Ekinci EI, Saffery R, Dwyer, KM. Blood plasma metabolites in diabetes-associated chronic kidney disease: A focus on lipid profiles and cardiovascular risk. *Front Nutr*. 2022;9:821209. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.821209>
5. Spoto B, Pisano A, Zoccali C. Insulin resistance in chron-

- ic kidney disease: A systematic review. *Am J Physiol – Ren Physiol.* 2016;311(6):F1087–F1108. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00340.2016>
6. Cockwell P, Fisher L. The global burden of chronic kidney disease. *Lancet.* 2020;395:662–664. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32977-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32977-0)
  7. Ndumele CE, Rangaswami J, Chow SL, et al. Cardiovascular-kidney-metabolic health: A presidential advisory from the American Heart Association. *Circulation.* 2023;148(20):1606–1635. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001184>
  8. Australian Institute of Health and Welfare. Diabetes: Australian facts [homepage on the Internet]. 2024 [cited 2024 Sep 27]. Available from: <https://www.aihw.gov.au/reports/diabetes/diabetes/contents/treatment-and-management/medicine-use>
  9. Volek JS, Phinney SD, Krauss RM, et al. Alternative dietary patterns for Americans: Low-carbohydrate diets. *Nutrients.* 2021;13(10):3299. <https://doi.org/10.3390/nu13103299>
  10. Unwin D, Unwin J, Crocombe D, Delon C, Guess N, Wong C. Renal function in patients following a low carbohydrate diet for type 2 diabetes: A review of the literature and analysis of routine clinical data from a primary care service over 7 years. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2021;28(5):469–479. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000658>
  11. Saslow LR, Jones LM, Sen A, et al. Comparing very low-carbohydrate vs DASH diets for overweight or obese adults with hypertension and prediabetes or type 2 diabetes: A randomized trial. *Ann Fam Med.* 2023;21(3):256–263. <https://doi.org/10.1370/afm.2968>
  12. Bruci A, Tuccinardi D, Tozzi R, et al. Very low-calorie diet: A safe and effective tool for weight loss in patients with obesity and mild kidney failure. *Nutrients.* 2020;12:333. <https://doi.org/10.3390/nu12020333>
  13. Tirosh A, Golan R, Harman-Boehm I, et al. Renal function following three distinct weight loss dietary strategies during 2 years of a randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 2013;36(8):2225–2232. <https://doi.org/10.2337/dc12-1846>
  14. Mitchell NS, Batch BC, Tyson CC. Retrospective cohort study of changes in estimated glomerular filtration rate for patients prescribed a low carb diet. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2021;28(5):480–487. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000673>
  15. Friedman AN, Chambers M, Kamendulis LM, Temmerman J. Short-term changes after a weight reduction intervention in advanced diabetic nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8:1892–1898. <https://doi.org/10.2215/CJN.04010413>
  16. Zainordin NA, Eddy Warman NA, Mohamad AF, et al. Safety and efficacy of very low carbohydrate diet in patients with diabetic kidney disease. A randomized controlled trial. *PLoS One.* 2021;16:e0258507. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0258507>
  17. Tay J, Thompson CH, Luscombe-Marsh ND, et al. Long-term effects of a very low carbohydrate compared with a high carbohydrate diet on renal function in individuals with type 2 diabetes: A randomized trial. *Medicine.* 2015;94:e2181. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002181>
  18. Moriconi E, Camajani E, Fabbri A, Lenzi A, Caprio M. Very-low-calorie diet as a safe and valuable tool for long-term glycemic management in patients with obesity and type 2 diabetes. *Nutrients.* 2021;13:758. <https://doi.org/10.3390/nu13030758>
  19. Athinarayanan SJ, Hallberg SJ, McKenzie AL, et al. Impact of a 2-year trial of nutritional ketosis on indices of cardiovascular disease risk in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2020;19:1–13. <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01178-2>
  20. Tay J, Thompson CH, Luscombe-Marsh ND, et al. Effects of an energy-restricted low-carbohydrate, high unsaturated fat/low saturated fat diet versus a high-carbohydrate, low-fat diet in type 2 diabetes: A 2-year randomized clinical trial. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(4):858–871. <https://doi.org/10.1111/dom.13164>
  21. Athinarayanan SJ, Roberts CG, Vangala C, et al. The case for a ketogenic diet in the management of kidney disease. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2024;12:e004101. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2024-004101>
  22. American Diabetes Association. Standards of care in diabetes – 2024. *Diabetes Care.* 2024;47:S1–S4. <https://doi.org/10.2337/dc24-SINT>
  23. Murray SW, McKelvey S, Heseltine TD, et al. The ‘discordant doppelganger dilemma’: SGLT2i mimics therapeutic carbohydrate restriction – Food choice first over pharma? *J Hum Hypertens.* 2021;35(8):649–656. <https://doi.org/10.1038/s41371-021-00482-y>
  24. Brinkworth GD, Buckley JD, Noakes M, Clifton PM. Renal function following long term weight loss in individuals with abdominal obesity on a very-low-carbohydrate diet vs high-carbohydrate diet. *J Am Diet Assoc.* 2010;110:633–638. <https://doi.org/10.1016/j.jada.2009.12.016>
  25. Friedman AN, Ogden LG, Foster GD, et al. Comparative effects of low-carbohydrate high-protein versus low-fat diets on the kidney. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7:1103–1111. <https://doi.org/10.2215/CJN.11741111>
  26. Oyabu C, Hashimoto Y, Fukuda T, et al. Impact of low-carbohydrate diet on renal function: A meta-analysis of over 1000 individuals from nine randomised controlled trials.

- Br J Nutr. 2016;116:632–638. <https://doi.org/10.1017/S0007114516002178>
27. Ikizler TA, Burrowes JD, Byham-Gray LD, et al. KDOQI clinical practice guideline for nutrition in CKD: 2020 update. *Am J Kidney Dis.* 2020;76:S1–S107. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.05.006>
28. Rossing P, Caramori L, Chan J, et al. KDIGO 2022 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2022;102(5): S1–S124. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.06.008>
29. Ikizler TA. Very low-protein diets in advanced kidney disease: Safe, effective, but not practical. *Am J Clin Nutr.* 2022;115(5):1266–1267. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqac036>
30. Yamada S. First, do no harm: Critical appraisal of protein restriction for diabetic kidney disease. *Diabetology.* 2021;2:51–64. <https://doi.org/10.3390/diabetology2020005>
31. Obeid W, Hiremath S, Topf JM. Protein restriction for CKD: Time to move on. *Kidney360.* 2022;3(9):1611–1615. <https://doi.org/10.34067/KID.0001002022>
32. Kalantar-Zadeh K, Rhee CM, Joshi S, Brown-Tortorici A, Kramer HM. Medical nutrition therapy using plant-focused low-protein meal plans for management of chronic kidney disease in diabetes. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2022;31(1): 26–35. <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000761>
33. Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: The role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. *N Eng J Med.* 1982;307:652–659. <https://doi.org/10.1056/NEJM198209093071104>
34. Mitchell NS, Scialla JJ, Yancy WS. Are low-carbohydrate diets safe in diabetic and nondiabetic chronic kidney disease? *Ann N Y Acad Sci.* 2020;1461:25–36. <https://doi.org/10.1111/nyas.13997>
35. Jiang S, Fang J, Li W. Protein restriction for diabetic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023;(1). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD014906.pub2>
36. Jesudason DR, Pedersen E, Clifton PM. Weight-loss diets in people with type 2 diabetes and renal disease: A randomized controlled trial of the effect of different dietary protein amounts. *Am J Clin Nutr.* 2013;98(2):494–501. <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.060889>
37. Cianciaruso B, Pota A, Bellizzi V, et al. Effect of a low-versus moderate-protein diet on progression of CKD: Follow-up of a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis.* 2009;54(6):1052–1061. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2009.07.021>
38. Jhee JH, Kee YK, Park S, et al. High-protein diet with renal hyperfiltration is associated with rapid decline rate of renal function: A community-based prospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35(1):98–106. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfz115>
39. Ebbeling CB, Knapp A, Johnson A, et al. Effects of a low-carbohydrate diet on insulin-resistant dyslipoproteinemia – A randomized controlled feeding trial. *Am J Clin Nutr.* 2022;115(1):154–162. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqab287>
40. Elshazly MB, Quispe R. The Lower the ApoB, the better: Now, how does ApoB fit in the upcoming era of targeted therapeutics? *Am Heart Assoc.* 2022;146(9): 673–675. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061188>
41. Soto-Mota A, Flores-Jurado Y, Norwitz NG, et al. Increased low-density lipoprotein cholesterol on a low-carbohydrate diet in adults with normal but not high body weight: A meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2024;119(3):740–747. <https://doi.org/10.1016/j.ajcnut.2024.01.009>
42. Hyde PN, Sapper TN, Crabtree CD, et al. Dietary carbohydrate restriction improves metabolic syndrome independent of weight loss. *JCI Insight.* 2019;4(12):e128308. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.128308>
43. Unwin DJ, Tobin SD, Murray SW, Delon C, Brady AJ. Substantial and sustained improvements in blood pressure, weight and lipid profiles from a carbohydrate restricted diet: An observational study of insulin resistant patients in primary care. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(15):2680–2691. <https://doi.org/10.3390/ijerph16152680>
44. BMJ Best Practice. Metabolic syndrome [homepage on the Internet]. 2018 [cited 2023 Jul 20]. Available from: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/212>
45. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3:1–150.
46. Australian Diabetes Society. Managing type 2 diabetes with therapeutic carbohydrate reduction (TCR) [homepage on the Internet]. 2023 [cited 2024 Oct 27]. Available from: [https://www.diabetessociety.com.au/wp-content/uploads/2023/11/Managing-Type-2-Diabetes-with-Therapeutic-Carbohydrate-reduction-TCR-November-2023\\_Final.pdf](https://www.diabetessociety.com.au/wp-content/uploads/2023/11/Managing-Type-2-Diabetes-with-Therapeutic-Carbohydrate-reduction-TCR-November-2023_Final.pdf)
47. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604–612.
48. R Foundation for Statistical Computing. A language and environment for statistical computing [homepage on the Internet]. 2020 [cited 2022 Jun 16]. Available from: <https://www.R-project.org/>

www.R-project.org/

49. Bates D, Maechler M, Bolker B, Walker SC. Fitting linear mixed-effects models using lme4. *J Stat Softw.* 2015;67:1–48. <https://doi.org/10.18637/jss.v067.i01>
50. Wasserstein RL, Lazar NA. The ASA statement on p-values: Context, process, and purpose, the American statistician. *Am Stat.* 2016;70(2):129–133. <https://doi.org/10.1080/00031305.2016.1154108>
51. Stringer S, Sharma P, Dutton M, et al. The natural history of, and risk factors for, progressive chronic kidney disease (CKD): The renal impairment in secondary care (RIISC) study; rationale and protocol. *BMC Nephrol.* 2013;14:1–16.
52. Ruggenenti P, Abbate M, Ruggiero B, et al. Renal and systemic effects of calorie restriction in patients with type 2 diabetes with abdominal obesity: A randomized controlled trial. *Diabetes.* 2017;66:75–86. <https://doi.org/10.2337/db16-0607>
53. Ammirati AL. Chronic kidney disease. *Rev da Assoc Méd Bras.* 2020;66:s03–s09. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.S1.3>
54. Glandt M, Ailon NY, Berger S, Unwin D. Use of a very low carbohydrate diet for prediabetes and type 2 diabetes: An audit. *J Metab Health.* 2024;7(1):7. <https://doi.org/10.4102/jmh.v7i1.87>
55. Dwyer KM, Figtree P, Gupta A. Therapeutic carbohydrate restriction and sodium- glucose transporter 2 inhibitors in chronic kidney disease: A potentially powerful combination. *Diabetes Obes Metab.* 2023;25(10):2791–2794. <https://doi.org/10.1111/dom.15195>
56. Gershuni VM, Yan SL, Medici V. Nutritional ketosis for weight management and reversal of metabolic syndrome. *Curr Nutr Rep.* 2018;7:97–106. <https://doi.org/10.1007/s13668-018-0235-0>
57. Nankivell BJ. Creatinine clearance and the assessment of renal function. *Aust Prescr.* 2001;24:15–17.
58. Kilbride HS, Stevens PE, Eaglestone G, et al. Accuracy of the MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) study and CKD-EPI (CKD Epidemiology Collaboration) equations for estimation of GFR in the elderly. *Am J Kidney Dis.* 2013;61(1):57–66. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2012.06.016>

# Hospital Review

## ΕΡΕΥΝΑ UCL: ΕΝΑ ΠΟΛΥΧΑΠΙ ΤΗΝ ΗΜΕΡΑ ΠΡΟΛΑΜΒΑΝΕΙ ΕΜΦΡΑΓΜΑΤΑ ΚΑΙ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΑ ΕΠΕΙΣΟΔΙΑ

Οι καρδιαγγειακές παθήσεις ευθύνονται για περισσότερους από 20,5 εκατομμύρια θανάτους κάθε χρόνο και αποτελούν πρώτη αιτία νοσηρότητας και θνητότητας διεθνώς, μετά τα τροχαία ατυχήματα. Μια νέα μελέτη ερευνητών του University College London φανερώνει ότι η πλειονότητα των θανάτων από εμφράγματα και εγκεφαλικά επεισόδια θα μπορούσαν να αποφευχθούν αν σχεδόν το σύνολο του πληθυσμού της χώρας ηλικίας 50 ετών και άνω λάμβανε προληπτικά, μέσω ενός προγράμματος ένα πολυχαπί την ημέρα. Όπως επισημαίνουν οι ερευνητές του UCL, το πολυχαπί πρέπει να συνδυάζει μια στατίνη με τρία αντιυπερτασικά σκευάσματα, χαμηλής δόσης για μέγιστο όφελος με τον μικρότερο κίνδυνο παρενεργειών.

Στη Μ. Βρετανία περισσότερο από 7 εκατ. ασθενείς νοσούν από καρδιαγγειακές παθήσεις και ετησίως καταγράφονται περίπου 100.000 εμφράγματα του μυοκαρδίου και άλλα 100.000 εγκεφαλικά επεισόδια.

Σε ένα άρθρο γνώμης της βρετανικής επιστημονικής επιθεώρησης British Medical Journal, που εκδίδει ο Βρετανικός Ιατρικός Σύλλογος, οι συγγραφείς επεσήμαναν πως η υλοποίηση αυτού του προληπτικού προγράμματος θα μπορούσε να προλάβει την εκδήλωση των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Γι αυτό άλλωστε και το κριτήριο για τη συμμετοχή των πολιτών θα μπορούσε να είναι μόνο η ηλικία. Η χάραξη μιας τέτοιας πολιτικής υγείας είναι δυνατόν να υποκαταστήσει τον 5ετή έλεγχο στις δομές του NHS, στον οποίο υποβάλλονται τα άτομα ηλικίας 40 ετών έως 70 ετών που λαμβάνουν μια στατίνη για τη ρύθμιση της χοληστερόλης τους ή

λαμβάνουν αντιυπερτασικά για την ρύθμιση της αρτηριακής τους πίεσης. Σύμφωνα με τους ερευνητές του UCL, ακόμα κι αν μόλις το 8% του ενδεδειγμένου πληθυσμού (ηλικίας 50 ετών κι άνω) έπαιρνε το πολυχαπί, τα οφέλη του προγράμματος θα ήταν πολύ μεγαλύτερα από αυτά του 5ετούς ελέγχου με τσεκ-απ στο NHS.

Η ιδέα ενός πολυχαπιού για την θωράκιση της καρδιαγγειακής υγείας δεν είναι καινούρια. Μια εμβληματική μελέτη του 2003, υπολόγισε ότι ένα πολυχαπί την ημέρα σε όλο τον μεσήλικο πληθυσμό ηλικίας 55 ετών και άνω, θα μπορούσε να προλάβει το 80% των εμφραγμάτων του μυοκαρδίου και των εγκεφαλικών επεισοδίων. Όπως υπογραμμίζει ένας εκ των συγγραφέων της νέας μελέτης (του 2024), ο καθηγητής Aroon Hingorani στο Ινστιτούτο Καρδιαγγειακών Επιστημών του UCL, «το προληπτικό πρόγραμμα υγείας (Health Check) του NHS δεν προχωρά καλά. Η συμμετοχή είναι απογοητευτική, μόνο 4 στους 10 πολίτες κλείνουν ραντεβού για τσεκ-απ και μια μεγάλη μερίδα πολιτών που θα μπορούσε να ωφεληθεί από τη συνταγογράφηση φαρμάκων, μένει εκτός. Επιπλέον τα «εργαλεία» πρόβλεψης του καρδιαγγειακού κινδύνου δεν αποδίδουν ικανοποιητικά. Δεν μπορούν να προβλέψουν ποιοι θα πάθουν έμφραγμα ή εγκεφαλικό επεισόδιο, γιατί η πλειονότητα των περιστατικών συμβαίνει σε ανθρώπους που αντιμετωπίζουν μέτριο κίνδυνο».

Ο καθηγητής Aroon Hingorani προσθέτει πως η Μ. Βρετανία μπορεί να τα καταφέρει καλύτερα στην πρόληψη, επιλέγοντας μια παρέμβαση που καλύπτει μεγάλο τμήμα του πληθυσμού αντί να στοχεύει σε μια μικρή

ομάδα. Το πρόγραμμα που χορηγεί ένα πολυχάπι σε πολλούς είναι απλό, αποτελεσματικό και χαμηλού κόστους, καθώς τα εκτός πατέντας φάρμακα είναι φθηνά. Οι στατίνες είναι οικονομικά σκευάσματα, με ελάχιστες παρενέργειες και αν συνδυαστούν με τρία αντιυπερτασικά χαμηλής δόσης επιτυγχάνεται το καλύτερο δυνατό αποτέλεσμα με τον μικρότερο κίνδυνο, όπως εξηγεί ο καθηγητής. Άλλωστε μια τυχαίοποιημένη μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2019, έδειξε ότι η 5ετής λήψη ενός πολυχαπιού μείωσε τα εμφράγματα και τα εγκεφαλικά επεισόδια κατά 30%, σε επαρχίες του Ιράν.

Στη νέα μελέτη μετανάλυσης, οι ερευνητές του UCL συνέκριναν το τρέχον προληπτικό πρόγραμμα του NHS με την λήψη του πολυχαπιού και υπολόγισαν ότι το δεύτερο θα μπορούσε να έχει 2πλάσια αποτελέσματα. Δηλαδή θα κερδίζονταν διπλάσιες ζωές ασθενών και διπλάσια χρόνια ζωής χωρίς εμφράγματα, εγκεφαλικά επεισόδια και τις επιπλοκές τους. Όπως λέει ένας εκ των συγγραφέων της μελέτης, ο καθηγητής Sir Nicholas Wald από το Ινστιτούτο Informatics Υγείας του UCL το προληπτικό πρόγραμμα με το πολυχάπι που είναι σχεδιασμένο ώστε να προλαμβάνει τη νόσηση μπορεί να συγκριθεί με άλλα προγράμματα δημόσιας υγείας όπως οι προληπτικοί εμβολιασμοί και η μείωση της περιεκτικότητας του αλατιού στα τρόφιμα.

Από την εγχώρια επιστημονική κοινότητα, ο καθηγητής καρδιολογίας Κωνσταντίνος Τούτουζας, πρόεδρος της Ελληνικής Καρδιολογικής Εταιρείας σχολιάζει τα νέα ευρήματα από το ετήσιο Συνέδριο του Αμερικανικού Κολλεγίου Καρδιολογίας (American College of Cardiology) στο Chicago των ΗΠΑ, όπου βρίσκεται και σημειώνει: «Πρόκειται για μια πολύ σημαντική μελέτη που αναδεικνύει τον ρόλο της πρωτογενούς πρόληψης. Όταν πραγματικά καταφέρνουμε να φτάσουμε τους στόχους της πρωτογενούς πρόληψης στην τιμή της αρτηριακής πίεσης, στην LDL χοληστερόλη και στην γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, είτε το πετυχαίνουμε με προσπάθεια μόνοι μας (με υγιεινό τρόπο ζωής και άσκηση) είτε μέσω ενός φαρμάκου-που σε αυτήν την περίπτωση το λαμβάνουν οι πολίτες σε ένα χάπι- επιτυγχάνεται σημαντικό αποτέλεσμα στη μείωση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας από τα εμφράγματα του μυοκαρδίου, τα εγκεφαλικά επεισόδια και εν γένει τις καρδιαγγειακές παθήσεις. Αυτή η μελέτη λοιπόν είναι ένα ακόμα λιθαράκι στην απόδειξη ότι η πρόληψη μπορεί να μειώσει πολύ τα καρδιαγγειακά συμβάντα και σε αυτό το πλαίσιο πρέπει όλοι μας να συμμετάσχουμε σε προληπτικά προγράμματα καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως αυτό που είναι σε εξέλιξη τώρα στην Ελλάδα.»

# Νεκρολογία

## ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΔΑΪΚΟΣ



Ο Γεώργιος Δαΐκος γεννήθηκε το 1918 στην Ζαχάρω Ηλείας. Σπούδασε ιατρική στο Πανεπιστήμιο Αθηνών, αποφοίτησε το 1940 και απέκτησε την ειδικότητα της Παθολογίας. Μετεκπαιδεύτηκε στην Παθολογία στα πανεπιστήμια Χάρβαρντ και Βοστώνης (1947-1951) και εξειδικεύτηκε στις λοιμώξεις. Το 1952 επέστρεψε στην Ελλάδα και αρχικά εργάστηκε στην Δ΄ Παθολογική Κλινική του Νοσοκομείου «ο Ευαγγελισμός» και στη συνέχεια στη Θεραπευτική Κλινική του Νοσοκομείου «Αλεξάνδρα» (1955). Στο Νοσοκομείο «Αλεξάνδρα» δημιούργησε και τον πρώτο πυρήνα για την ανάπτυξη της Λοιμωξιολογίας στην Ελλάδα. Το 1961 ίδρυσε, μαζί με άλλους πανεπιστημιακούς και διευθυντές κλινικών, την Εταιρεία Ιατρικών Σπουδών. Η Εταιρεία ήταν υπεύθυνη για την έκδοση του μηνιαίου περιοδικού ανασκοπήσεων της βιβλιογραφίας με τίτλο «Ιατρική». Το πρώτο άρθρο ανασκόπησης που δημοσιεύθηκε στο περιοδικό ήταν του Γεωργίου Δαΐκου και είχε θέμα τις ανεπιθύμητες ενέργειες των αντιμικροβιακών ουσιών. Διετέλεσε Υφηγητής και Εντεταλμένος Υφηγητής της Θεραπευτικής Κλινικής

και Καθηγητής της Α΄ Προπαιδευτικής Κλινικής και Ειδικής Νοσολογίας (Λαϊκό Νοσοκομείο, 1968). Το 1985 έλαβε τον τίτλο του Ομότιμου Καθηγητή. Το 2016 του απονεμήθηκε η τιμητική διάκριση «Αλκμαίων». Ο Δαΐκος έδωσε ιδιαίτερη έμφαση όχι μόνο στην διδασκαλία και στην ορθή άσκηση της ιατρικής αλλά και στην παιδεία των νέων ιατρών και την ευρύτερη καλλιέργειά τους. Θέσπισε τις ετήσιες εκδρομές στον αρχαιολογικό χώρο του Αμφιαράειου, στο Μαρκόπουλο, με την συμμετοχή φοιτητών, νέων ιατρών και όλων των μελών της Α΄ Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής. Κατά την παραμονή τους στο Αμφιαράειο πραγματοποιούνταν εισηγήσεις από τους φοιτητές πάνω στον Όρκο και άλλα Ιπποκρατικά κείμενα, ενώ η συζήτηση έκλεινε με παρατηρήσεις και προτάσεις των φοιτητών σχετικές με την εκπαίδευσή τους. Η εκδρομή στο Αμφιαράειο συνεχίζεται έως σήμερα.

# Ανασκόπηση Διεθνούς Ιατρικού Τύπου International Medicine Review



Hellenic Journal of Medicine  
2025: 147: 140–143

## Αποτελέσματα από τις εκπυσσοόμενες με μπαλόνι διακαθετηριακές αορτικές βαλβίδες σε νεότερους ασθενείς

**Συγγραφείς:** Coylewright M, Grubb KJ, Arnold SV, et al.

**Αναφορά:** Outcomes of Balloon-Expandable Transcatheter Aortic Valve Replacement (TAVR) in Younger Patients in the Low-Risk Era. JAMA Cardiol 2024;Oct 30:[Epublished].

### Σύνοψη

• Η παρούσα μελέτη αποτελεί αναδρομική ανάλυση που συγκρίνει τα κλινικά αποτελέσματα μεταξύ ασθενών ηλικίας κάτω και άνω των 65 ετών που υποβλήθηκαν σε εκπυσσοόμενη με μπαλόνι TAVR.

• Οι νεότεροι ασθενείς αντιπροσώπευαν μόλις το 5,7% του συνόλου των συμμετεχόντων στη μελέτη, είχαν συνηθέστερα δίπτυχη αορτική βαλβίδα και εμφάνιζαν περισσότερες πιθανότητες να είναι επείγοντα περιστατικά υψηλού χειρουργικού κινδύνου ή και ανεγχείρητα.

• Με βάση την ανάλυση των δεδομένων, αφού έγινε προσαρμογή για τις συννοσηρότητες, οι νεότεροι ασθενείς είχαν υψηλότερα ποσοστά επανεισαγωγής στο νοσοκομείο (28,2% έναντι 26,1%,  $p < 0,001$ ) και παρόμοια ποσοστά θνησιμότητας (9,9% έναντι 10,1%) σε 1 έτος, συγκριτικά με τους άνω των 65 ετών.

**Ερωτήματα μελέτης:** Ποια είναι τα αποτελέσματα μεταξύ των ασθενών ηλικίας κάτω των 65 ετών που υποβλήθηκαν σε διακαθετηριακή αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας (TAVR) με χρήση εκπυσσοόμενης με μπαλόνι βαλβίδας, επεκτάσιμης με μπαλόνι, σε σύγκριση με ασθενείς ηλικίας 65-80 ετών;

**Μέθοδοι:** Η παρούσα αναδρομική μελέτη χρησιμοποίησε δεδομένα από 139.695 ασθενείς από το μητρώο της Εταιρείας Θωρακοχειρουργών/Αμερικανικού Κολλεγίου Καρδιολογίας για τη διακαθετηριακή αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών ηλικίας 80 ετών και νεότερων, που υποβλήθηκαν σε TAVR από τον Αύγουστο του 2019 έως το Σεπτέμβριο του 2023. Τα δεδομένα που συγκρίθηκαν στις 2 ομάδες - ασθενείς κάτω των 65 ετών και ασθενείς 65 έως 80 ετών - αφορούσαν στις συννοσηρότητες (καρδιακή ανεπάρκεια, στεφανιαία νόσος, αιμοκάθαρση και άλλες) και τις εκβάσεις (θάνατος, εγκεφαλικό επεισόδιο και επανεισαγωγή στο νοσοκομείο).

**Αποτελέσματα:** Από τον Αύγουστο του 2019 έως το Σεπτέμβριο του 2023, 13.849 ασθενείς του μητρώου (5,7%) ήταν ηλικίας κάτω των 65 ετών, 125.846 (52,1%) ήταν ηλικίας 65-80 ετών και 101.725 (42,1%) ήταν 80 ετών

και άνω. Μεταξύ των ατόμων ηλικίας κάτω των 65 ετών, η μέση ηλικία (SD) ήταν 59,7 (4,8) έτη και 9.068 από τους 13.849 ασθενείς (65,5%) ήταν άνδρες. Μεταξύ των ατόμων ηλικίας 65-80 ετών, η μέση ηλικία (SD) ήταν 74,1 (4,2) έτη και 77.817 από τους 125.843 ασθενείς (61,8%) ήταν άνδρες. Οι ασθενείς ηλικίας κάτω των 65 ετών είχαν περισσότερες πιθανότητες να έχουν δίπτυχη αορτική βαλβίδα από ό,τι οι ασθενείς ηλικίας 65-80 ετών (3.472/13.755 [25,2%] έναντι 9.552/125.001 [7,6%], αντίστοιχα,  $p < 0,001$ ). Ήταν πιο πιθανό να έχουν συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, χρόνια πνευμονοπάθεια, διαβήτη, ανοσοκαταστολή και νεφρική νόσο τελικού σταδίου υπό αιμοκάθαρση. Οι ασθενείς ηλικίας κάτω των 65 ετών είχαν χειρότερη ποιότητα ζωής πριν την επέμβαση, (μέση [SD] βαθμολογία ερωτηματολογίου Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, 47,7 [26,3] έναντι 52,9 [25,8], αντίστοιχα,  $p < 0,001$ ) και μέση (SD) ταχύτητα βάδισης (δοκιμασία βάδισης 5 μέτρων, 6,6 [5,8] δευτερόλεπτα έναντι 7,0 [4,9] δευτερόλεπτα, αντίστοιχα,  $p < 0,001$ ) από εκείνους ηλικίας 65-80 ετών. Σε ένα έτος, οι ασθενείς ηλικίας κάτω των 65 ετών είχαν σημαντικά υψηλότερα ποσοστά επανεισαγωγής (2.740 [28,2%] έναντι 23.178 [26,1%],  $p < 0,001$ ) και θνησιμότητας από όλες τις αιτίες (908 [9,9%] έναντι 6.877 [8,2%],  $p < 0,001$ ) από τους ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας. Μετά από περαιτέρω ανάλυση, οι νεότεροι ασθενείς εξακολουθούσαν να έχουν υψηλότερα ποσοστά επανεισαγωγής ενός έτους (2.732 [28,2%] έναντι 2.589 [26,8%];  $p < 0,03$ ) με παρόμοια ποσοστά θνησιμότητας με τους μεγαλύτερους σε ηλικία ασθενείς (905 [9,9%] έναντι 827 [10,1%];  $p = 0,55$ ).

**Συμπεράσματα:** Μεταξύ των αμερικανών ασθενών που υποβλήθηκαν σε διακαθετηριακή αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας με εκπτυσσόμενη με μπαλόνι βαλβίδα σε έδαφος σοβαρού βαθμού στένωσης στην εποχή του χαμηλού χειρουργικού κινδύνου, οι ασθενείς ηλικίας κάτω των 65 ετών αποτελούν ένα μικρό υποσύνολο. Οι ασθενείς ηλικίας κάτω των 65 ετών είχαν περισσότερες συννοσηρότητες και υψηλότερα ποσοστά θνητότητας και επανεισαγωγής σε ένα έτος σε σύγκριση με τους μεγαλύτερους σε ηλικία ασθενείς. Με βάση αυτά τα δεδομένα, η λήψη αποφάσεων της ομάδας καρδιάς σχετικά με την TAVR, για τους περισσότερους ασθενείς κάτω των 65 ετών, είναι κλινικά έγκυρη.

**Προοπτική:** Η παρούσα μελέτη είναι μια αναδρομική ανάλυση που συγκρίνει τα κλινικά αποτελέσματα μεταξύ ασθενών ηλικίας κάτω και άνω των 65 ετών που υποβάλλονται σε TAVR. Οι νεότεροι ασθενείς αντιπροσωπεύουν ένα μικρό μέρος του συνόλου (5,7%), είχαν συχνότερα δίπτυχη αορτική βαλβίδα και ήταν περιστατικά υψηλού χειρουργικού κινδύνου ή και ανεγχείρητα. Μετά από προσαρμογή για τις συννοσηρότητες, οι νεότεροι ασθενείς είχαν υψηλότερα ποσοστά επανεισαγωγής (28,2% έναντι 26,1%,  $p < 0,001$ ) και παρόμοια ποσοστά θνησιμότητας (9,9% έναντι 10,1%) σε ένα έτος. Τα ευρήματα αυτής της ανάλυσης υποδηλώνουν ότι ο κίνδυνος καθορίζει την επιλογή της TAVR σε νεότερους ασθενείς ακόμη και στην εποχή της TAVR χαμηλού κινδύνου.

---

## Επίδραση της μείωσης της καθιστικής συμπεριφοράς στην αρτηριακή πίεση σε εργαζόμενους γραφείου

**Συγγραφείς:** Barone Gibbs B, Perera S, Huber KA, et al.

**Αναφορά:** Effects of Sedentary Behavior Reduction on Blood Pressure in Desk Workers: Results From the RESET-BP Randomized Clinical Trial. *Circulation* 2024;150:1416-1427.

### Σύνοψη

• Η αντικατάσταση περίπου 1 ώρας/ημέρα καθιστικής συμπεριφοράς με κυρίως ορθοστασία κατά τη διάρκεια της εργασίας δεν βελτίωσε την ΑΠ ή την αρτηριακή σκληρία σε εργαζόμενους σε γραφείο με αυξημένη ή υψηλή ΑΠ που δεν λάμβαναν αγωγή.

• Προς το παρόν, ένα sit-stand γραφείο (με δυνατότητα προσαρμογής ύψους) για την αντικατάσταση της καθιστικής συμπεριφοράς με ορθοστασία για περίπου 1 ώρα/ημέρα κατά τη διάρκεια της εργασίας δεν θα πρέπει να προτείνεται σε ασθενείς με αυξημένη ή υψηλή ΑΠ.

**Ερωτήματα μελέτης:** Ποια είναι η αποτελεσματικότητα μιας πολυ σύνθετης παρέμβασης μείωσης της καθιστικής συμπεριφοράς στη μείωση της αρτηριακής πίεσης ηρεμίας (ΑΠ), της 24ωρης περιπατητικής ΑΠ και της ταχύτητας παλμικού κύματος (PWV);

**Μέθοδοι:** Οι ερευνητές της RESET-BP διεξήγαγαν μια τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή παράλληλου σκέλους, διάρκειας 3 μηνών, και προσέλκυσαν εργαζόμενους γραφείου, ηλικίας 18-65 ετών, με συστολική ΑΠ (ΣΑΠ) 120-159 ή διαστολική ΑΠ (ΔΑΠ) 80-99 mm Hg, που δεν λάμβαναν αντιυπερτασικά φάρμακα και που ανέφεραν <150 λεπτά/εβδομάδα φυσικής δραστηριότητας μέτριας έως υψηλής έντασης. Οι συμμετέχοντες τυχαιοποιήθηκαν σε μια παρέμβαση μείωσης της καθιστικής συμπεριφοράς ή σε ομάδα ελέγχου. Στόχος στην ομάδα παρέμβασης ήταν η αντικατάσταση 2-4 ωρών/ημέρα καθιστικής συμπεριφοράς με ορθοστασία και βηματισμό, χρησιμοποιώντας ένα φορητού προτροπέα δραστηριότητας στον καρπό και ένα stand-sit γραφείο. Η καθιστική συμπεριφορά και η σωματική δραστηριότητα μετρήθηκαν με επιταχυνσιόμετρο στο μηρό και ποσοτικοποιήθηκαν κατά τη διάρκεια όλων των ωρών εγρήγορσης και χωριστά κατά τη διάρκεια των ωρών εργασίας και των ωρών εκτός εργασίας. Η ΣΑΠ ηρεμίας (πρωταρχική έκβαση) και η ΔΑΠ ηρεμίας, η 24ωρη περιπατητική ΑΠ και το PWV αξιολογήθηκαν από τεχνικούς που δεν γνώριζαν σε ποια ομάδα ανήκαν τα άτομα που συμμετείχαν στη μελέτη, κατά την έναρξη και 3 μήνες μετά.

**Αποτελέσματα:** Οι συμμετέχοντες (n=271) είχαν μέση ηλικία 45 ετών και ΣΑΠ/ΔΑΠ 129/83 mm Hg. Σε σύγκριση με τους μάρτυρες, οι συμμετέχοντες στην ομάδα παρέμβασης μείωσαν την καθιστική συμπεριφορά (-1,15 ± 0,17 ώρες/ημέρα), αύξησαν την ορθοστασία (0,94 ± 0,14 ώρες/ημέρα) και αύξησαν το βηματισμό (5,4 ± 2,4 λεπτά/ημέρα- όλα p <0,05). Οι αλλαγές στην καθιστική συμπεριφορά και τη δραστηριότητα συνέβησαν κυρίως κατά τη διάρκεια του χρόνου εργασίας και ήταν κάτω από το στόχο. Η παρέμβαση δεν μείωσε την ΑΠ ή το PWV στην ομάδα παρέμβασης, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Οι διαφορές μεταξύ των ομάδων στις μεταβολές της ΣΑΠ και της ΔΑΠ ηρεμίας ήταν -0,22 ± 0,90 (p = 0,808) και 0,13 ± 0,61 mm Hg (p = 0,827), αντίστοιχα. Τα ευρήματα ήταν παρόμοια για την περιπατητική ΑΠ και το PWV. Η μείωση της καθιστικής συμπεριφοράς κατά τη διάρκεια της εργασίας συσχετίστηκε με μείωση της ΔΑΠ ηρεμίας (r = 0,15, p = 0,017). Αντίθετα με τις υποθέσεις τους, η μείωση της καθιστικής συμπεριφοράς κατά την εργασία (r = -0,19, p = 0,006) και η αύξηση της ορθοστασίας κατά την εργασία (r = 0,17, p = 0,011) συσχετίστηκαν με δυσμενή αύξηση του PWV. Όπως αναμενόταν, η αύξηση της ορθοστασίας στις μη εργάσιμες ώρες σχετίστηκε θετικά με το PWV (r = -0,14, p = 0,038).

**Συμπεράσματα:** Οι συγγραφείς αναφέρουν ότι μια παρέμβαση διάρκειας 3 μηνών, που μείωσε την καθιστική συμπεριφορά και αύξησε την ορθοστασία κατά περίπου 1 ώρα κατά τη διάρκεια της εργάσιμης ημέρας, δεν ήταν αποτελεσματική για τη μείωση της ΑΠ.

**Προοπτική:** Η παρούσα μελέτη αναφέρει ότι η αντικατάσταση περίπου 1 ώρας/ημέρα καθιστικής συμπεριφοράς με κυρίως ορθοστασία στην εργασία δεν βελτίωσε την ΑΠ ή την αρτηριακή σκληρία σε εργαζόμενους γραφείου με αυξημένη ή υψηλή ΑΠ που δεν λάμβαναν φάρμακα. Επιπρόσθετες μελέτες ενδείκνυνται σε διαφορετικούς πληθυσμούς (π.χ. μεγαλύτερη ηλικία, υψηλότερη ΑΠ, χαμηλότερα επίπεδα δραστηριότητας), για να εξεταστούν οι καρδιαγγειακές επιδράσεις της μεγαλύτερης μείωσης της καθιστικής συμπεριφοράς και της αντικατάστασης της καθιστικής συμπεριφοράς με άλλες συμπεριφορές εκτός από την ορθοστασία κατά τη διάρκεια της εργασίας. Προς το παρόν, ένα stand-sit γραφείο για την αντικατάσταση της καθιστικής στάσης με ορθοστασία για περίπου 1 ώρα/ημέρα κατά τη διάρκεια της εργασίας δεν θα πρέπει να προτείνεται σε ασθενείς με αυξημένη ή υψηλή ΑΠ. Η Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία συνιστά στους ενήλικες ≥150 λεπτά αερόβιας δραστηριότητας μέτριας έντασης ή 75 λεπτά έντονης αερόβιας δραστηριότητας την εβδομάδα για τη διαχείριση της υψηλής ΑΠ και τη βελτίωση των καρδιαγγειακών αποτελεσμάτων, κάτι που υποστηρίζεται από δεδομένα.

## Προβλεπτικοί παράγοντες αιφνίδιων καρδιακών συμβαμάτων σε ασθενείς με κυκλοφορία Fontan

**Συγγραφείς:** Wolfe NK, Schiff MD, Christopher AB, et al., on behalf of FORCE Investigators.

**Αναφορά:** Cardiac MRI Predictors of Arrhythmic Sudden Cardiac Events in Patients With Fontan Circulation. *J Am Coll Cardiol* 2024;Oct 23:[Epub ahead of print].

### Σύνοψη

• Σε διάστημα μέσου χρόνου παρακολούθησης 4 ετών καταγράφηκαν αιφνίδια καρδιακά συμβάματα στο 3,5% των ασθενών, εκ των οποίων το 36% αυτών απεβίωσαν.

• Οι προγνωστικοί δείκτες με βάση τη μαγνητική τομογραφία περιελάμβαναν κλάσμα εξώθησης συστηματικής κοιλίας <50% και τελοδιαστολικό όγκο συστηματικής κοιλίας 104 ml/m<sup>2</sup>.

• Οι κλινικοί προγνωστικοί παράγοντες των αιφνίδιων καρδιακών συμβαμάτων περιλάμβαναν τη λειτουργική τάξη NYHA, το ιστορικό εντεροπάθειας με απώλεια πρωτεϊνών ή σπαστικής βρογχίτιδας.

**Ερωτήματα μελέτης:** Ποιος είναι ο επιπολασμός και ποιοι είναι οι παράγοντες κινδύνου για αιφνίδια καρδιακά συμβάματα σε ασθενείς με κυκλοφορία Fontan;

**Μέθοδοι:** Η μελέτη έκανε χρήση του μητρώου FORCE (Fontan Outcomes Registry Using CMR Examinations), το οποίο συλλέγει κλινικά και απεικονιστικά δεδομένα για ασθενείς με κυκλοφορία Fontan. Ως αιφνίδιο καρδιακό σύμβαμα ορίστηκε: 1) καρδιακή ανακοπή από απινιδώσιμο ρυθμό, 2) ανάγκη για επείγουσα καρδιομετατροπή/ απινίδωση ή 3) τεκμηριωμέ νη εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία (VT). Με βάση μονοπαραγοντικά και πολυπαραγοντικά μοντέλα παλινδρόμησης αναλογικών κινδύνων Cox υπο λογίστηκαν οι αναλογίες κινδύνου για τους προγνωστικούς παράγοντες των αιφνίδιων καρδιακών συμβαμάτων.

**Αποτελέσματα:** Το δείγμα συμπεριέλαβε 3.132 ασθενείς (41% γυναίκες). Η προεξάρχουσα μορφολογία της κοιλίας ήταν δεξιά στο 43,6%, αριστερή στο 38,5% και ισορροπημένη ή μικτή στο 16,3%. Η διάμεση ηλικία κατά την πρώτη μαγνητική καρδιάς (CMR) ήταν 14,6 έτη. Το 3,5% (n=109) παρουσίασε αιφνίδιο σύμβαμα σε διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 4 ετών, με θνησιμότητα 36% στους ασθενείς με αιφνίδια συμβάματα. Στην πολυπαραγοντική ανάλυση, η λειτουργική τάξη κατά New York Heart Association (NYHA) >II (λόγος κινδύνου [HR], 4,91; p < 0,0001), το ιστορικό εντεροπάθειας με απώλεια πρωτεϊνών/σπαστικής βρογχίτιδας (HR, 2,37; p = 0,0082), ο τελοδιαστολικός όγκος της συστηματικής κοιλίας >104 ml/m<sup>2</sup> (HR, 3,15; p < 0,0001) και το κλάσμα εξώθησης <50% (HR, 1,73; p = 0,0437) συσχετίστηκαν με αιφνίδια συμβάματα. Η ανάλυση Kaplan-Meier έδειξε ότι ασθενείς χωρίς κανέναν από τους παραπάνω παράγοντες κινδύνου ήταν ελεύθεροι αιφνίδιων συμβαμάτων στην 4 ετή παρακολούθηση κατά 99,5%.

**Συμπεράσματα:** Οι συγγραφείς καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι αιφνίδια καρδιακά συμβάματα παρουσιάστηκαν στο 3,5% του πληθυσμού της μελέτης. Η ήπια επηρεασμένη συσπαστικότητα της κοιλίας και η διάταση στη CMR, η λειτουργική τάξη NYHA και το ιστορικό εντεροπάθειας απώλειας πρωτεϊνών/σπαστικής βρογχίτιδας συσχετίστηκαν με τα συμβάματα αυτά.

**Προοπτική:** Εκτός από την καρδιακή ανεπάρκεια, που μέχρι τώρα είναι ο κύριος παράγοντας θνησιμότητας σε ασθενείς με κυκλοφορία Fontan, τα άτομα αυτά κινδυνεύουν και από αιφνίδιο καρδιακό θάνατο. Η παρούσα μελέτη εντόπισε τόσο απεικονιστικούς όσο και κλινικούς προγνωστικούς δείκτες αιφνιδίου καρδιακού θανάτου. Μάλιστα, το ιστορικό κολπικής αρρυθμίας ή μη εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας δεν αποτελεί προγνωστικό παράγοντα αιφνιδίου καρδιακού θανάτου, όπως αναδείχθηκε στη μονοπαραγοντική ανάλυση (p = 0,08).

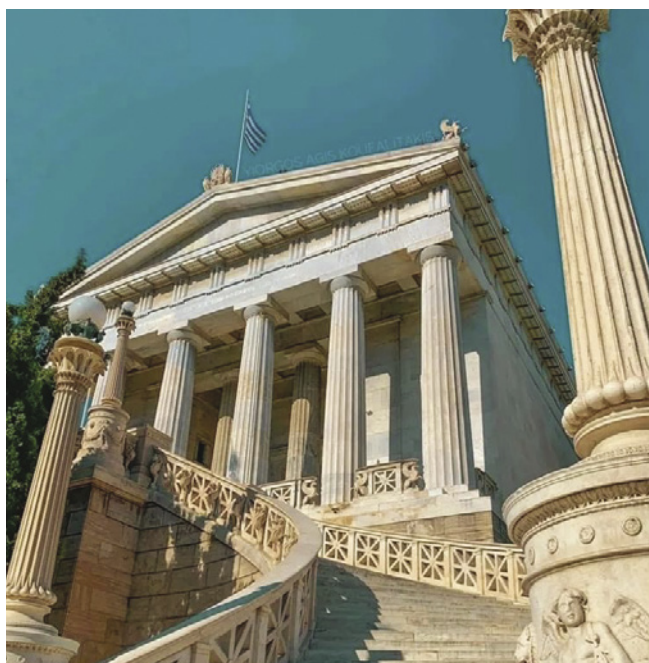
---

---

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

---

---



**45ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γατρεντερολογίας  
Ελληνική Γαστρεντερολογική Εταιρεία, 23/10/2025 - 26/10/2025,  
Συνεδριακό Κέντρο Πανεπιστημίου Πατρών, Πάτρα.**

- **1ο Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιακής Ανεπάρκειας, Ελληνική Καρδιολογική Εταιρεία, Ακαδημία Καρδιαγγειακών & Μεταβολικών Νοσημάτων, 14/11/2025 - 16/11/2025, Divani Caravel, Αθήνα.**
- **20ο Πανελλήνιο Συνέδριο Εντατικής Θεραπείας, Ελληνική Εταιρεία Εντατικής Θεραπείας, 26/11/2025 - 29/11/2025, Μέγαρο Διεθνές Συνεδριακό Κέντρο Αθηνών, Αθήνα.**
- **13ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αγγειακών Εγκεφαλικών Νόσων, Ελληνική Εταιρεία Αγγειακών Εγκεφαλικών Νόσων, 20/11/2025 - 23/11/2025, Porto Palace Hotel, Θεσσαλονίκη.**
- **13ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ανοσολογίας, Ελληνική Εταιρεία Ανοσολογίας, 11/12/2025 - 13/12/2025, Royal Olympic Hotel, Αθήνα.**
- **7th Athens Shoulder Course, Hygeia Hospital, Heal Academy, 04/02/2026 - 07/02/2026, Megaron Athens International Conference Center, Athens.**