

3^η ΗΜΕΡΙΔΑ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ

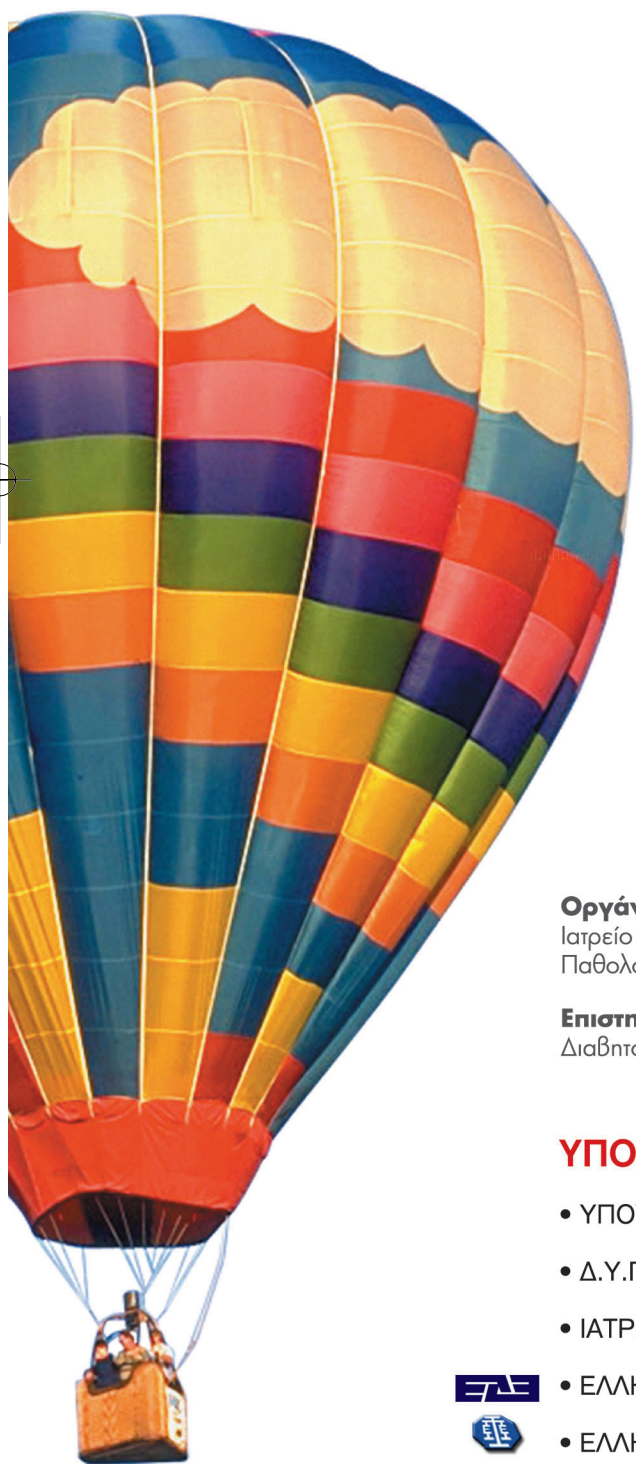
**ΔΙΑΒΗΤΗΣ - ΥΠΕΡΤΑΣΗ
ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ - ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ**

"ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ"

«Το φονικό κουαρτέτο και η αναδυόμενη απειλή για την παγκόσμια υγεία»

18 Μαρτίου 2006
CLUB HOTEL LOUTRAKI

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
ΒΙΒΛΙΟ ΠΕΡΙΛΗΨΕΩΝ**



Οργάνωση:

Ιατρείο Παχυσαρκίας - Υπερλιπιδαιμίας
Παθολογικής Κλινικής Γ.Ν. Κορίνθου

Επιστημονική Συνεργασία:

Διαβητολογικό Κέντρο "Τζάνειο" Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά

ΥΠΟ ΤΗΝ ΑΙΓΙΔΑ

- ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ & ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΑΛΛΗΛΕΓΓΥΗΣ
- Δ.Υ.ΠΕ. ΠΕΛΟΠΟΝΝΗΣΟΥ
- ΙΑΤΡΙΚΟΣ ΣΥΛΛΟΓΟΣ ΚΟΡΙΝΘΟΥ



• ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΙΑΒΗΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ



• ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ευχαριστούμε το Υπουργείο Υγείας & Κοινωνικής Αλληλεγγύης,
τη Δ.Υ.ΠΕ. Πελοποννήσου, τον Ιατρικό Σύλλογο Κορίνθου,
την Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία
και την Ελληνική Ιατρική Εταιρεία Παχυσαρκίας
που έθεσαν υπό την αιγίδα τους την Ημερίδα.

Ευχαριστούμε επίσης τις παρακάτω Φαρμακευτικές εταιρείες
για την συμμετοχή τους στην Ημερίδα.

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ ΛΙΛΥ Α.Ε.Β.Ε.

SANOPI AVENTIS A.E. για τη χορηγία του Δείπνου της Ημερίδας,
BIANEE/MSD, SCHERING-PLOUGH για τη χορηγία του Γεύματος της Ημερίδας,
NOVO NORDISK HELLAS για τη χορηγία των Υλικών της Ημερίδας
(τσάντες, μπλοκ, συλό, θήκες καρτών συνόδρων),
ABBOTT LABORATORIES, SOLVAY-PHARMA, ASTRAZENECA, BAYER HELLAS,
PFIZER HELLAS, ROCHE HELLAS, BOEHRINGER INGELHEIM ΕΛΛΑΣ

ΧΟΡΗΓΟΙ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ:

 **edilys** / **ΙΑΤΡΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ**
Η ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΗ ΤΟΥ ΚΟΡΕΟΥ ΤΗΣ ΥΓΕΙΑΣ

medNutrition

www.mednutrition.gr

Οργανωτική Επιτροπή

Πρόεδρος: Ι. Α. Κυριαζής

Αντιπρόεδρος: Κ. Κοροβέσης

Ταμίας: Ε. Ζέρβας

Μέλη: Χ. Γιολτσίδης, Μ. Μπάντερ

Επιστημονική Συνεργασία

Διαβητολογικό Κέντρο «Τζάνειο» Γ. Ν. Πειραιά
Δ/ντης Δρ. Α. ΜΕΛΙΔΩΝΗΣ

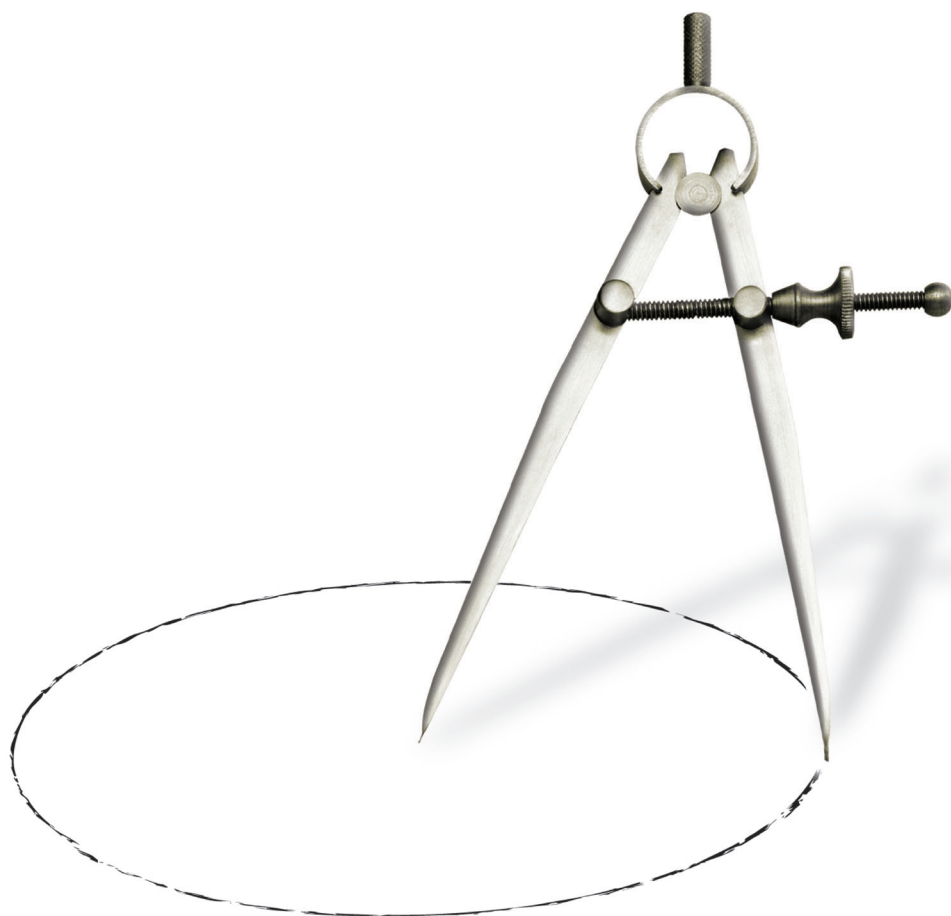
ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ ΗΜΕΡΙΔΑΣ



Τηλ.: 210 6107213 - Fax: 210 6107864

E-mail: themateam@otenet.gr - Website: www.themateam.gr

Αγ. Κωνσταντίνου 40, Μαρούσι 151 24 (Εμπορικό Κέντρο "ΑΙΘΡΙΟ" 1ος όρ. - γρ. Α31)



Χαράζτε το δικό τους κύκλο ζωής... και με διαβήτη!

Τώρα μπορείτε να προσφέρετε στους ασθενείς σας έναν ολοκληρωμένο κύκλο ζωής, ακόμα και αν χρειαστεί να σχεδιαστεί με την παρουσία του διαβήτη στην καθημερινότητά τους.

Εμείς στη sanofi-aventis, τη μεγαλύτερη φαρμακευτική εταιρία στην Ευρώπη, προσφέρουμε θεραπείες που επιτρέπουν στους διαβητικούς να ελέγχουν αποτελεσματικά την ασθένειά τους. Και οι επιστήμονές μας συνεχίζουν να κατακτούν σημαντικές νίκες στη θεραπεία του διαβήτη, χρησιμοποιώντας τη μεγάλη εμπειρία τους και καινοτόμες τεχνολογίες.

Η sanofi-aventis είναι κοντά σας για την πλήρη ενημέρωσή σας, έτσι ώστε να βοηθήσετε τους ασθενείς σας να χαράξουν και να ζήσουν το δικό τους αρμονικό κύκλο ζωής, χωρίς τις επιπλοκές του σακχαρώδη διαβήτη.

Μετρήστε και κρατήστε την A1c κάτω από 7.

Solosa
γλυκεπιρίδη

Apidra
insulin glulisine

LANTUS
ινσουλίνη glargine


Ομίλος
sanofi aventis
Προτεραιότητα στην υγεία

Aventis Pharma A.E.B.E. μέλος του ομίλου sanofi aventis
Λεωφ. Συγγρού 348, Κτίριο Α', Καλλιθέα 176 74, Τηλ.: 210 90 01 600, Fax: 210 92 49 129

EZETROL®†

(ezetimibe)

ΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΕΤΑΙ
ΣΤΟΝ ΚΑΤΑΛΟΓΟ
ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΟΥΜΕΝΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

και στατίνη
ΚΑΛΥΤΕΡΑ ΜΑΖΙ



Πριν τη συνταγογράφηση συμβουλευθείτε την περιλήψη χαρακτηριστικών του προϊόντος.



Υπεύθυνος Αδειας Κυκλοφορίας:

BIANEX Α.Ε. ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ & ΚΑΛΥΝΤΙΚΩΝ
LICENSEE/DISTRIBUTOR OF **MERCK SHARP & DOHME**,
Division of **MERCK & Co., Inc.**, Whitehouse Station, N.J., USA.

Γραφεία Επιστημονικής Ενημέρωσης:

ΑΘΗΝΑ: Οδός Τατσίου 146 71 Ν. Ερυθραία, Τηλ.: (210) 8009111

E-Mail: mailbox@vianex.gr • **INTERNET:** http://www.vianex.gr

Τμήμα Παραγγελιών: Τηλ.: (210) 8009640-43

ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ: Β. Χατζή 2, Τηλ.: (2310) 833893

†EZETROL (ezetimibe) is a trademark of MSP Singapore Company, LLC.



Συνπροώθηση από την εταιρεία:

Schering Plough Α.Φ.Β.Ε.Ε.
ΤΜΗΜΑΤΑ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗΣ

ΑΘΗΝΑ: Αγ. Δημητρίου 63, 17455 Άλιμος, Τηλ.: 2109897300

ΒΟΡΕΙΑ ΕΛΛΑΔΑ: Κμ. Βόγα 24, 54645 Θεσ/κη, Τηλ.: 2310 863634

Αρ. εγκρίσεως συν-προώθησης 10634 31/3/2004

05-2006-EZT-05-Gr-3120-JA EZT/12JA-11/05 ME5169

Π Ρ Ο Γ Ρ Α Μ Μ Α Η Μ Ε Ρ Ι Δ Α Σ

10.00 - 10.30: Έναρξη Επιστημονικής Ημερίδας

Ομιλίες: Πρόεδρος Οργανωτικής Επιτροπής Ημερίδας
Πρόεδρος Επιστημονικού Συμβουλίου Γ.Ν. Κορίνθου
Διοικητής Γ.Ν. Κορίνθου

ΕΝΟΤΗΤΑ: ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ Αίθουσα "Ρόζα"

10.30 - 12.00 Στρογγυλό Τραπέζι
Συντονιστής: ΧΡ. ΠΑΡΘΕΝΙΟΥ

- Ο ρόλος των αντιδιαβητικών στην αποκατάσταση της πρώτης φάσης έκκρισης της ινσουλίνης. **Σ. ΤΟΥΡΝΗΣ**
- Ο ρόλος των TZD στην αντιμετώπιση του Σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. **Π. ΛΑΘΟΥΡΗΣ**
- Σύγχρονες στρατηγικές ινσουλινοθεραπείας στο Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2. **Α. ΚΑΜΑΡΑΤΟΣ**

12.00 - 12.15 ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ - ΣΥΖΗΤΗΣΗ

ΕΝΟΤΗΤΑ: ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ - ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ Αίθουσα "Ρόζα"

12.15 - 13.00 ΔΙΑΛΕΞΗ

Πρόεδρος: Ο. ΚΑΠΗ - ΛΙΑΤΑ

- Μεταβολικό σύνδρομο: Υγιεινοδιατροφική παρέμβαση ή φαρμακευτική αγωγή; **Σ. ΗΡΑΚΛΕΙΑΝΟΥ**

13.00 ΓΕΥΜΑ - ΜΠΟΥΦΕΣ Εστιατόριο "Ωκεανός"

ΕΝΟΤΗΤΑ: ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ - ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ Αίθουσα "Ρόζα"

17.00 - 18.30 Στρογγυλό Τραπέζι Συντονιστής: Ι. ΚΥΡΙΑΖΗΣ

- Η κατανομή λίπους και η συμβολή της κεντρικής παχυσαρκίας στην αθηρωμάτωση. **Ι. ΙΩΑΝΝΙΔΗΣ**
- Η εμπειρία από τη φαρμακευτική αντιμετώπιση της παχυσαρκίας. **Π. ΚΟΚΚΟΡΗΣ**
- Δυσλιπιδαιμία & Στατίνες: Σύγκριση κατευθυντήριων συστάσεων και κλινικά αποτελέσματα εφαρμογών τους. **Π. ΣΤΟΥΓΙΑΝΝΟΣ**

18.30 - 18.45 ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ - ΣΥΖΗΤΗΣΗ

ΕΝΟΤΗΤΑ: ΥΠΕΡΤΑΣΗ Αίθουσα "Ρόζα"

18.45 - 19.30 ΔΙΑΛΕΞΗ

Πρόεδρος: Χ. ΔΗΛΑΝΑΣ

- Η ανάγκη χορήγησης συνδυασμού αντιυπερτασικών φαρμάκων για τον αυστηρό έλεγχο της αρτηριακής υπέρτασης. **Ε. ΒΑΡΣΑΜΗΣ**

19.30 - 20.00 ΔΙΑΛΛΕΙΜΑ ΚΑΦΕΣ

ΕΝΟΤΗΤΑ: ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ Αίθουσα "Γιασεμί"

20.00 - 21.00 ΔΙΑΛΕΞΗ

Πρόεδρος: Β. ΠΥΡΓΑΚΗΣ

- Μεταβολικό σύνδρομο & καρδιαγγειακός κίνδυνος. **Α. ΜΕΛΙΔΩΝΗΣ**

21.00 Μουσικό πρόγραμμα: Recital Πιάνου και Φλάουτου **Αίθουσα "Γιασεμί"**

22.00 ΔΕΙΠΝΟ **Αίθουσα "Ρόζα"**

Χ Α Ι Ρ Ε Τ Ι Σ Μ Ο Σ

Καθηγητή Ν. Κασιλάμπρου

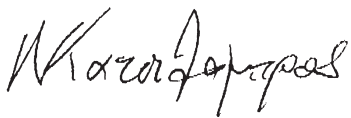
Αγαπητοί Συνάδελφοι,

Αποτελεί για μένα ιδιαίτερη χαρά να προλογίζω την 3η ημερίδα που οργανώνεται από το Ιατρείο Παχυσαρκίας του Γ.Ν. Κορίνθου με τη συνεργασία του Διαβητολογικού Κέντρου του Τζανείου Νοσοκομείου του Πειραιά.

Η επιλογή του θέματος "Μεταβολικό Σύνδρομο" είναι ό,τι πιο επίκαιρο.

Η άριστη οργάνωση από τον συνάδελφο κ. Ιωάννη Κυριαζή και η συμμετοχή πολλών επίλεκτων συναδέλφων εγγυώνται κάθε επιτυχία, την οποία και ολόψυχα εύχομαι.

Πιστεύω ότι παρόμοιες εκδηλώσεις αποτελούν σημαντική προσφορά για την ενημέρωση του Έλληνα γιατρού.



N. Κασιλάμπρος

Διευθυντής Α΄ Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής
Πανεπιστημίου Αθηνών & του Διαβητολογικού
Κέντρου του Γ.Ν.Α. "Λαϊκό"

Π Ρ Ο Λ Ο Γ Ο Σ

Ι. Α. ΚΥΡΙΑΖΗΣ

Αγαπητοί Συνάδελφοι,

Το Ιατρείο Παχυσαρκίας - Υπερλιπιδαιμίας της Παθολογικής Κλινικής του Γ.Ν. Κορίνθου με την επιστημονική συνεργασία του Διαβητολογικού Κέντρου του "Τζάνειου" Γ. Ν. Πειραιά οργανώνει εφέτος για 3η συνεχή χρονιά Επιστημονική Ημερίδα με θέμα:

ΔΙΑΒΗΤΗΣ - ΥΠΕΡΤΑΣΗ - ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ - ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ "ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ"

«Το φονικό κουαρτέτο και η αναδυόμενη απειλή για την παγκόσμια υγεία».

Κάθε στοιχείο του μεταβολικού συνδρόμου αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου, συνήθως όμως αυτοί συσσωρεύονται στο ίδιο άτομο με αποτέλεσμα να αυξάνεται κατά πολύ ο κίνδυνος καρδιαγγειακών επιπλοκών.

Η αναγνώριση των παραγόντων κινδύνου του μεταβολικού συνδρόμου, έχει ιδιαίτερη σημασία αφού υπάρχουν στρατηγικές που τροποποιούν ευνοϊκά την εξέλιξή τους. Η θεραπεία του μεταβολικού συνδρόμου περιλαμβάνει την βελτίωση της βασικής υποκείμενης μεταβολικής διαταραχής, δηλαδή της αντίστασης των περιφερικών ιστών στην δράση της ινσουλίνης. Απλά μέτρα, όπως η απώλεια βάρους, η άσκηση, η διακοπή του καπνίσματος και όπου χρειάζεται η κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή απομακρύνουν σε σημαντικό βαθμό τον κίνδυνο επιπλοκών.

Μετά τιμής



Κυριαζής Α. Ιωάννης
Πρόεδρος Οργανωτικής Επιτροπής



ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΕΣ - ΟΜΙΛΗΤΕΣ

ΒΑΡΣΑΜΗΣ ΕΥΣΤΡΑΤΙΟΣ

Μ.Δ., Ph.D. Παθολόγος, Δ/ντής Β' Παθολογικής Κλινικής Νοσοκομείο "Αγία Όλγα"

ΔΗΛΑΝΑΣ ΧΡΥΣΟΣΤΟΜΟΣ

Καρδιολόγος, Αναπλ. Δ/ντής Ε.Σ.Υ. Καρδιολογικής Κλινικής Γ.Ν. Κορίνθου

ΗΡΑΚΛΕΙΑΝΟΥ ΣΤΕΛΛΑ

Μ.Δ. Παθολόγος - Διαβητολόγος, Αναπλ. Δ/ντρια Ε.Σ.Υ., "Τζάνειο" Γ.Ν. Πειραιά

ΙΩΑΝΝΙΔΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ

Παθολόγος - Διαβητολόγος, Επιμελητής Β' Ε.Σ.Υ. - Υπεύθυνος Διαβητολογικού Ιατρείου & Ιατρείου Παχυσαρκίας Γ.Ν.Ν. "Αγ. Όλγα"

ΚΑΜΑΡΑΤΟΣ ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ

Παθολόγος - Διαβητολόγος, Επιμελητής Α' Ε.Σ.Υ., "Τζάνειο" Γ.Ν. Πειραιά

ΚΑΠΗ - ΛΙΑΤΑ ΟΛΥΜΠΙΑ

Καρδιολόγος, Αναπλ. Δ/ντρια Ε.Σ.Υ. Καρδιολογικής Κλινικής Γ.Ν. Κορίνθου

ΚΟΚΚΟΡΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ

Ενδοκρινολόγος, Επιμελητής - Εργος (ΥΙ) Ενδοκρινολογικής Κλινικής 251 Γ.Ν.Α.

ΚΥΡΙΑΖΗΣ Α. ΙΩΑΝΝΗΣ

Παθολόγος - Διαβητολόγος, Επιμελητής Α' Παθολογικής Κλινικής - Υπεύθυνος Ιατρείου Παχυσαρκίας - Υπερλιπιδαιμίας Γ.Ν. Κορίνθου

ΛΑΘΟΥΡΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ

Παθολόγος - Διαβητολόγος, Κεντρική Μονάδα Υγείας Ι.Κ.Α. Αθηνών

ΜΕΛΙΔΩΝΗΣ ΑΝΔΡΕΑΣ

Μ.Δ., Ph.D. Παθολόγος - Διαβητολόγος, Αναπλ. Δντής Ε.Σ.Υ. - Δ/ντής Διαβητολογικού Κέντρου "Τζάνειο" Γ.Ν. Πειραιά - Πρόεδρος Ελληνικής Διαβητολογικής Εταιρείας

ΠΑΡΘΕΝΙΟΥ ΧΡΙΣΤΟΣ

Μ.Δ. Παθολόγος - Διαβητολόγος, Αναπλ. Δ/ντής Ε.Σ.Υ. - Υπεύθυνος Διαβητολογικού Ιατρείου Γ.Ν. Κορίνθου

ΠΥΡΓΑΚΗΣ ΒΛΑΣΣΗΣ

Μ.Δ. FESC Καρδιολόγος, Δ/ντής Καρδιολογικής Κλινικής Γ.Ν. Κορίνθου

ΣΤΟΥΓΙΑΝΝΟΣ ΠΑΥΛΟΣ

Καρδιολόγος, Επιμελητής Β' Ε.Σ.Υ. Καρδιολογικής Κλινικής Γ.Ν. Κορίνθου

ΤΟΥΡΝΗΣ ΣΥΜΕΩΝ

Ενδοκρινολόγος, Συνεργάτης Διαβητολογικού κέντρου "Τζάνειο" Γ.Ν. Πειραιά

Π Ε Ρ Ι Λ Η Ψ Ε Ι Σ
Ο Μ Ι Λ Η Τ Ω Ν



Π Ε Ρ Ι Λ Η Ψ Ε Ι Σ

Δρ. Συμεών Τουρνής

Ενδοκρινολόγος, Συνεργάτης Διαβητολογικού κέντρου "Τζάνειο" Γ.Ν. Πειραιά

«Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΩΝ ΔΙΣΚΙΩΝ ΣΤΗΝ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΤΗΣ 1ης ΦΑΣΗΣ ΕΚΚΡΙΣΗΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ.»

Η ομοιόσταση της γλυκόζης διατηρείται χάρις στην ισορροπία μεταξύ έκκρισης ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος και της δράσης αυτής στους ευαίσθητους στην ινσουλίνη ιστούς, κύρια στο ήπαρ, στους σκελετικούς μύες και στο λιπώδη ιστό. Στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 παρατηρείται έκπτωση τόσο της ινσουλινοεκκριτικής ικανότητας του β-κυττάρου όσο και της ευαισθησίας των ιστών στη δράση της ινσουλίνης, με συνέπεια αύξηση της ενδογενούς παραγωγής γλυκόζης και μειωμένη αφομοίωση αυτής από τους περιφερικούς ιστούς. Παρότι η σχετική συμβολή των δυο διαταραχών στην παθογένεια του σακχαρώδη διαβήτη αποτελεί αντικείμενο διχογνωμίας, τα δεδομένα συγκλίνουν στον πρωταρχικό ρόλο της δυσλειτουργίας του β-κυττάρου στην παθογένεια του σακχαρώδη διαβήτη.

Η έκκριση της ινσουλίνης από το β-κύτταρο του παγκρέατος διακρίνεται σε βασική έκκριση και γευματική, η οποία με τη σειρά της διακρίνεται σε κεφαλική, 1η, 2η και 3η φάση (η τελευταία μόνο *in vitro*). Τα υπεύθυνα ερεθίσματα είναι πολλαπλά και αδρά διακρίνονται σε θρεπτικές ουσίες (γλυκόζη, αμινοξέα, ελεύθερα λιπαρά οξέα), νευροδιαβιβαστές, ορμόνες και φαρμακολογικοί παράγοντες. Η μεταβολικές οδοί σε επίπεδο β-κυττάρου, που ενεργοποιούνται κατά την έκκριση ινσουλίνης είναι πολλαπλές, με πλέον γνωστή αυτή την, μετά επίδραση γλυκόζης, σύγκλιση των διαύλων K, διάνοιξη των διαύλων ασβεστίου και ακόλουθη έκκριση ινσουλίνης. Παρόλα αυτά υπάρχουν και άλλες οδοί, οι οποίες λειτουργούν περιφερικά της ανωτέρω οδού, όπως της ενεργοποίησης της PKA (GLP-1), της PKC, αύξησης του γλουταμικού, αύξηση κυτταροπλασματικής συγκέντρωσης μακράς αλύσου ΕΛΟ, οι οποίες αυξάνουν περαιτέρω την έκκριση ινσουλίνης.

Αναφορικά με την κινητική της έκκρισης ινσουλίνης μετά από ενδοφλέβια χορήγηση γλυκόζης διακρίνεται σε δυο φάσεις, την 1η και 2η φάση έκκρισης. Η υποκείμενη φυσιολογία είναι πολύπλοκη. Τελευταία δεδομένα συγκλίνουν στο ότι η 1η φάση οφείλεται στην ταχεία απελευθέρωση ινσουλίνης από εκκριτικά κοκκία σε άμεση γεινίαση με τη μεμβράνη του β-κυττάρου, ακολουθεί η παροδική αναστολή της έκκρισης (time-dependent inhibition), για να ακολουθήσει η δεύτερη φάση έκκρισης ινσουλίνης η οποία είναι βραδύτερη και παρατεταμένη. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η προκαλούμενη από τη γλυκόζη έκκριση της ινσουλίνης ενισχύεται από προηγούμενο υπεργλυκαιμικό ερέθισμα (time dependent potentiation) φαινόμενο που καταργείται αναφορικά με την 1η φάση από την επίδραση παρατεταμένης υπεργλυκαιμίας (γλυκοτοξικότητα).

Η κλινική σημασία της 1ης φάσης έκκρισης ινσουλίνης ανα-

φορικά με το μεταβολισμό της γλυκόζης έχει μελετηθεί με μελέτες clamp, όπου παραγματοποιήθηκε πλήρης αναστολή της ενδογενούς έκκρισης ινσουλίνης με σωματοστατίνη, με παράλληλη χορήγηση ινσουλίνης (με κινητική η οποία προσομοιάζει την 2η φάση μόνο ή και των δυο) και γλυκαγόνης. Διαπιστώθηκε ότι η απώλεια της 1ης φάσης έκκρισης ινσουλίνης έχει σαν αποτέλεσμα την πλημелλή καταστολή της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης και αύξηση των τιμών αυτής, φαινόμενο που αποδόθηκε στην αδυναμία ταχείας ανάπτυξης υψηλών επιπέδων ινσουλίνης στην πυλαία κυκλοφορία αλλά και στο διάμεσο ιστό στην περιφέρεια και στην πλημелλή καταστολή της λιπόλυσης.

Επιδημιολογικά η απώλεια της 1ης φάσης έκκρισης ινσουλίνης αποτελεί χαρακτηριστικό πρώιμο εύρημα σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 όσο και σε άτομα με προδιαβήτη, τόσο διαταραχή ανοχή γλυκόζης όσο και διαταραχή γλυκόζης νηστείας. Χαρακτηριστικά βάση ευρημάτων από τη UKPDS εκτιμάται ότι κατά τη διάγνωση του σακχαρώδη διαβήτη παρατηρείται έκπτωση της λειτουργικότητας του β-κυττάρου κατά 50% με χρονική στιγμή έναρξης της έκπτωσης 12 έτη πριν. Παθοφυσιολογικά η μείωση της ινσουλινοεκκριτικής ικανότητας του β-κυττάρου αποδίδεται τόσο σε μείωση της μάζας αυτού όσο και σε διαταραχή της λειτουργικότητας του, φαινόμενα τα οποία αποδίδονται τόσο σε γενετικούς παράγοντες, όσο και στη δυσμενή επίδραση της υπεργλυκαιμίας (γλυκοτοξικότητα), των ΕΛΟ (λιποτοξικότητα), της συσσώρευσης αμυλοειδούς καθώς και στη διαταραχή της διαφοροποίησης προγονικών κυττάρων σε β-κύτταρα.

Αναφορικά με τη σχέση μεταξύ απώλειας της 1ης φάσης έκκρισης ινσουλίνης με το γλυκαιμικό έλεγχο και με τις καρδιαγγειακές επιπλοκές, σειρά μελετών τεκμηριώνουν ότι η μεταγευματική υπεργλυκαιμία, χαρακτηριστική συνέπεια της απώλειας της 1ης φάσης έκκρισης ινσουλίνης, σχετίζεται τόσο με το συνολικό γλυκαιμικό έλεγχο όσο και με τις καρδιαγγειακές επιπλοκές, ακόμη και σε μη διαβητικά άτομα. Κατά συνέπεια η αποκατάσταση της 1ης φάσης έκκρισης αποτελεί δόκιμο θεραπευτικό στόχο τόσο σε προδιαβητικές καταστάσεις αλλά και στο έκδηλο σακχαρώδη διαβήτη.

Ως γνωστό ότι η αντιμετώπιση του σακχαρώδη διαβήτη περιλαμβάνει την υγεινοδιαιτητική παρέμβαση και τη φαρμακευτική αγωγή με αντιδιαβητικά δισκία (ινσουλινοεκκριτικά: σουλφονουλourίες, γλιτιδίνες, μη ινσουλινοεκκριτικά: μετφορμίνη, γλιταζόνες, αναστολείς γλυκοσιδασών) ή και ινσουλίνη. Αναφορικά με τη επίδραση των μη ινσουλινοεκκριτικών φαρμάκων, τόσο η μετφορμίνη όσο και οι γλιταζόνες ασκούν προστατευτική δράση τόσο σε κλινικό επίπεδο όσο και σε πρότυπα β-κυττάρου *in vitro*. Ειδικότερα η μετφορμίνη αποκαθιστά την 1η φάση έκκρισης ινσουλίνης σε μοντέλο μείωσης λειτουργικότητας β-κυττάρου λόγω λιποτοξικότητας, ενώ σε κλινικό επίπεδο στη μελέτη DPP διαπιστώθηκε βελτίωση της λειτουργικότητας του β-κυττάρου, με παράλληλη μείωση

Π Ε Ρ Ι Λ Η Ψ Ε Ι Σ

της εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη σε άτομα με διαταραχή ανοχής γλυκόζης. Αναφορικά με τις γλιταζόνες οι επίπρασες τους σε επίπεδο β-κυττάρου είναι πλειοτροπική, επηρεάζοντας ευνοϊκά τόσο τη μάζα των β-κυττάρων όσο και τις συνδυασμένες λειτουργικές διαταραχές. Σε κλινικό επίπεδο μειώνουν την εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη σε γυναίκες με ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη κύησης (μελέτες TRIPOD, PIPOD), ενώ σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 καθυστερούν την έναρξη ινσουλινοθεραπείας (μελέτη PROACTIVE).

Αναφορικά με τα ινσουλινοεκκριτικά φάρμακα, οι σουλφονουριδίες αυξάνουν τόσο την 1η όσο και τη 2η φάση έκκρισης ινσουλίνης, χωρίς όμως να την αποκαθιστούν στο φυσιολογικό, ενώ η προστατευτική τους επίδραση έγκειται κύρια στην άρση της γλυκοτοξικότητας. Αναφορικά με τις γλιτιδίνες εμφανίζουν περισσότερο στοχευμένη δράση στην 1η φάση έκκριση ινσουλίνης έναντι των σουλφονουριδίων. Χαρακτηριστικά μετά από χορήγηση ρεπανγλινίδης παρατηρείται δοσοεξαρτώμενη αύξηση της 1ης φάσης έκκρισης ινσουλίνης, η οποία συνοδεύεται από σημαντική μείωση της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας, ενώ περιγράφεται σε μεγαλύτερο ποσοστό σημαντική μείωση του βαθμού αθηρωμάτωσης (IMT) έναντι της γλυμπουριδίνης. Ευνοϊκή επίδραση στην 1η φάση έκκρισης ινσουλίνης παρουσιάζει και η βατεγγλινίδα, η αποτελεσματικότητα της οποίας στην πρόληψη του σακχαρώδη διαβήτη σε άτομα με διαταραχή ανοχής γλυκόζης ερευνάται στα πλαίσια της μελέτης NAVIGATOR.

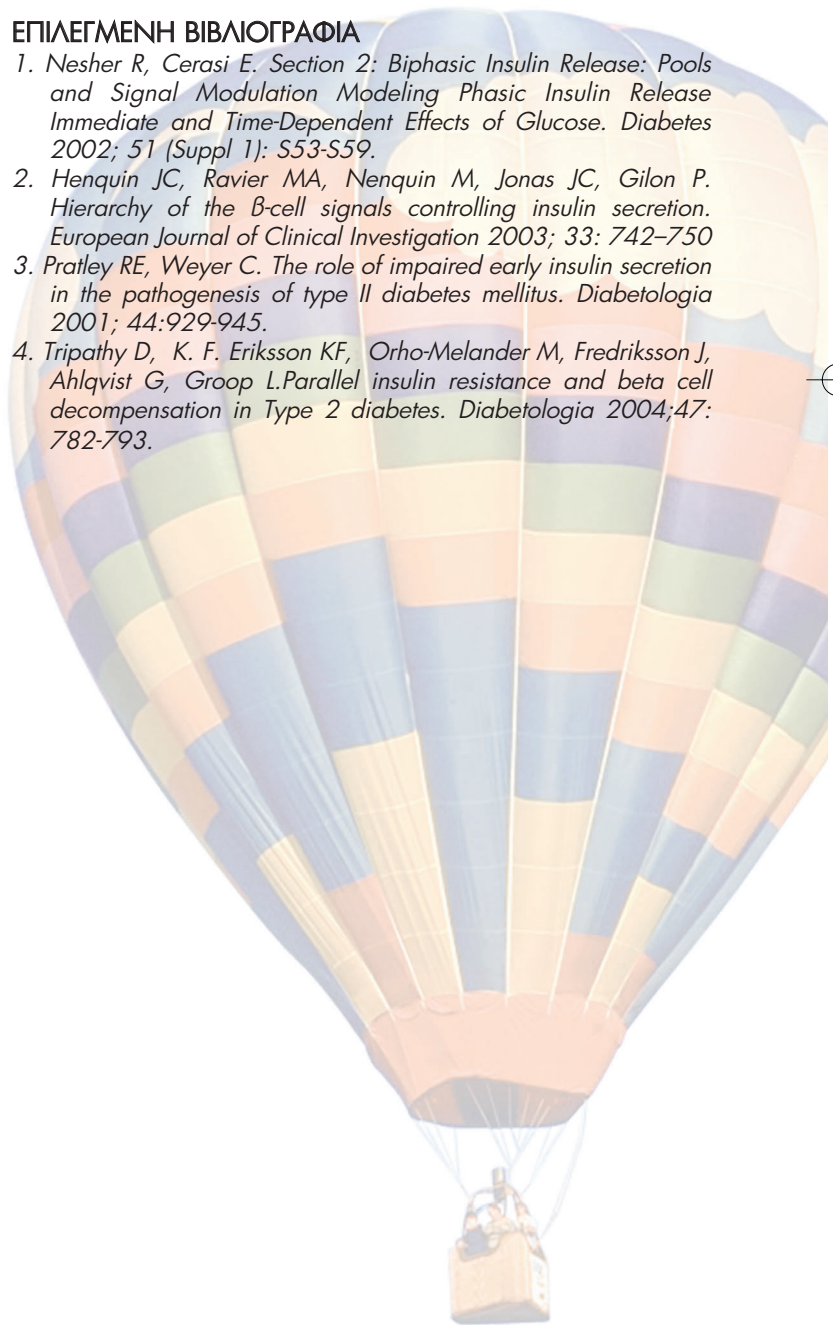
Παρόλα αυτά, όπως τεκμηριώθηκε από τη μελέτη UKPDS, μετά από την εμφάνιση του σακχαρώδη διαβήτη παρατηρείται προοδευτική απώλεια της λειτουργικότητας του β-κυττάρου ανεξάρτητα από τη χρησιμοποιούμενη αγωγή. Κατά συνέπεια η ανεύρεση και εφαρμογή νέων θεραπευτικών παρεμβάσεων με στόχο την προστασία του β-κυττάρου και την αποκατάσταση της 1ης φάσης έκκρισης ινσουλίνης αποτελεί μια από τις πλέον δόκιμες θεραπευτικές παρεμβάσεις. Η διαταραχή της δράσης των ινκρετινών στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και η ανακάλυψη αναλόγων του GLP-1, που μιμούνται ή αυξάνουν τη δράση του αποτελεί νέα θεραπευτική παρέμβαση με εκλεκτική δράση στην 1η φάση έκκρισης ινσουλίνης αλλά και ενδεχομένως στην επιβίωση των β-κυττάρων. Ειδικότερα το GLP-1 προκαλεί αύξηση της έκκρισης ινσουλίνης (ενίσχυση της γλυκοζο-εξαρτώμενης έκκρισης ινσουλίνης, επαγωγή βιοσύνθεσης ινσουλίνης, επαγωγή έκφρασης γονιδίου ινσουλίνης, επαγωγή απαραίτητων γονιδίων για τη λειτουργία του β-κυττάρου όπως GLUT2 και γλυκοκινάσης, επαγωγή πολλαπλασιασμού β-κυττάρων, επαγωγή διαφοροποίησης προγονικών κυττάρων των πόρων σε β-κύτταρα, αναστολή απόπτωσης β-κυττάρων), αναστέλλει την έκκριση γλυκαγόνης, μειώνει την ταχύτητα κένωσης του στομάχου, την όρεξη και την πρόσληψη τροφής. Παράλληλα τα κλινικά δεδομένα σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, οι οποίοι έλαβαν τόσο ανάλογο GLP-1 (exenatide) όσο και αναστολέα της

DDP-IV (ένζυμο υπεύθυνο για την ταχεία αποδόμηση και αδρανοποίηση του ενδογενούς GLP-1) τεκμηριώνουν την αποτελεσματικότητα του αναφορικά με την βελτίωση της 1ης φάσης έκκρισης ινσουλίνης και κατά συνέπεια του γλυκαιμικού ελέγχου.

Τέλος σε in vitro μοντέλα περιγράφονται ενθαρυντικά αποτελέσματα στην επιβίωση, διαφοροποίηση και λειτουργικότητα του β-κυττάρου από την επίδραση αντιοξειδωτικών παραγόντων, αυξητικών παραγόντων του β-κυττάρου, καθώς και από την ενεργοποίηση της Akt κινάσης.

ΕΠΙΛΕΓΜΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Neshan R, Cerasi E. Section 2: Biphasic Insulin Release: Pools and Signal Modulation Modeling Phasic Insulin Release Immediate and Time-Dependent Effects of Glucose. *Diabetes* 2002; 51 (Suppl 1): S53-S59.
2. Henquin JC, Ravier MA, Nenquin M, Jonas JC, Gilon P. Hierarchy of the β-cell signals controlling insulin secretion. *European Journal of Clinical Investigation* 2003; 33: 742-750
3. Pratley RE, Weyer C. The role of impaired early insulin secretion in the pathogenesis of type II diabetes mellitus. *Diabetologia* 2001; 44:929-945.
4. Tripathy D, K. F. Eriksson KF, Orho-Melandar M, Fredriksson J, Ahlqvist G, Groop L. Parallel insulin resistance and beta cell decompensation in Type 2 diabetes. *Diabetologia* 2004;47: 782-793.



Π Ε Ρ Ι Λ Η Ψ Ε Ι Σ

Λαθούρης Ν. Παναγιώτης

Παθολόγος - Διαβητολόγος. Κεντρική Μονάδα Υγείας Ι.Κ.Α. Αθηνών

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΤΖΔ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2

Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί μια συχνή νόσο, που απασχολεί αξιόλογο ποσοστό του πληθυσμού παγκοσμίως. Η σωστή αντιμετώπισή του αποτελεί συνδυασμό ενημέρωσης και εκπαίδευσης του διαβητικού ατόμου, τακτικού ελέγχου από την υπεύθυνη ιατρική ομάδα και σωστής τήρησης και εφαρμογής των διαιτητικών και φαρμακευτικών οδηγιών.

Ο έλεγχος της νόσου στον πληθυσμό δεν είναι ακόμα ικανοποιητικός.

Η μεγάλη προοπτική μελέτη UKPDS, που ολοκληρώθηκε πρόσφατα, κατέδειξε την ιδιαίτερη σημασία της καλής ρύθμισης της γλυκαιμίας στη μείωση των μικροαγγειακών επιπλοκών της νόσου, καθώς και τη συμβολή της, μαζί με τον αυστηρό έλεγχο της αρτηριακής πίεσης, στη μείωση των μακροαγγειακών επιπλοκών. Για την επίτευξη των στόχων του καλού μεταβολικού ελέγχου έχουμε στη διάθεσή μας αρκετά φάρμακα. Κανένα από αυτά δεν στερείται ανεπιθύμητων ενεργειών, ενώ συχνά φαίνεται να είναι αποτελεσματική η συνδυασμένη χρήση περισσότερων του ενός φαρμακευτικών παραγόντων. Εξάλλου, δεν είναι τεκμηριωμένη η υπεροχή οποιουδήποτε φαρμακευτικού μέσου έναντι των άλλων, όσον αφορά την επίτευξη των θεραπευτικών μας στόχων.

Σήμερα είναι γνωστό ότι η αιτιοπαθογένεια του Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου II είναι μια ετερογενής διαταραχή και η συνοδός υπεργλυκαιμία οφείλεται σε 3 κυρίως μηχανισμούς,

Τη διαταραχή της έκκρισης ινσουλίνης από το β-κύτταρο (σχετική ανεπάρκεια β-κυττάρου, μειωμένη παραγωγή ινσουλίνης), ενώ παράλληλα ανευρίσκεται μειωμένη έως και ανύπαρκτη η πρώτη φάση της έκκρισης ινσουλίνης.

Την αυξημένη ηπατική παραγωγή γλυκόζης (νεογλυκογένεση) σε κατάσταση νηστείας. Στη διεθνή βιβλιογραφία, μεγάλος αριθμός μελετών έχει δείξει συσχέτιση αυτής της λειτουργίας με αυξημένη γλυκόζη νηστείας σε διαβητικά άτομα.

Τη μειωμένη ευαισθησία των ιστών (κυρίως μυϊκού και λιπώδους) στη δράση της ινσουλίνης (περιφερική αντίσταση) που οφείλεται είτε σε διαταραχή της σύνδεσης του μορίου της ινσουλίνης με τον υποδοχέα, είτε σε διαταραχή που εδράζεται σε μετασυναπτικό επίπεδο.

Στόχος λοιπόν της φαρμακευτικής αντιμετώπισης της νόσου με τελικό αποτέλεσμα τη μείωση της υπεργλυκαιμίας είναι ακριβώς η δημιουργία ιδιοσκευασμάτων με επίδραση στις πιο πάνω αναφερόμενες δυσλειτουργίες.

Πολλά νέα φάρμακα όπως οι γλιταζόνες που ενεργοποιούν ειδικούς πυρηνικούς υποδοχείς και αυξάνουν την ιστική ευαισθησία των περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης, προϊόντα έντονης και σοβαρής φαρμακευτικής έρευνας, κάνουν ολοένα και πιο εφικτή την επίτευξη του καλού μετα-

βολικού ελέγχου.

Τα φάρμακα αυτής της κατηγορίας φαίνεται ότι επιδρούν κατ' ευθείαν στη μείωση της αντίστασης της ινσουλίνης στις θέσεις δράσεως αυτής (ήπαρ, σκελετικοί μύες, λιπώδης ιστός) ήτοι αυξάνουν την ευαισθησία της ινσουλίνης στο μυϊκό και λιπώδη ιστό ενώ μειώνουν τη νεογλυκογένεση στο ήπαρ.

Οι θειαζολιδινεδιόνες εκφράζουν τη δράση τους κυρίως μέσω της ενεργοποίησης των PPAR-γ υποδοχέων.

Σήμερα υπάρχουν πολλές δημοσιεύσεις στη διεθνή βιβλιογραφία που φανερώνουν ότι τα μέλη της οικογένειας των θειαζολιδινεδιόνων, χορηγούμενα είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με ήδη χορηγούμενα αντιδιαβητικά δισκία (σουλφονουλουρίες, μετφορμίνη) προκαλούν σημαντική μείωση της γλυκόζης νηστείας και της HbA1c σε διάφορα ποσοστά, όπως επίσης βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ. Συγκεκριμένα η Ροζιγλιταζόνη αυξάνει την HDL, καθώς επίσης και την LDL, ενώ δεν έχει καμμία επίδραση στα Τριγλυκερίδια, από την άλλη μεριά η Πιογλιταζόνη μειώνει τα Τριγλυκερίδια, αυξάνει την HDL ενώ δεν έχει καθόλου δυσμενή επίδραση στην LDL.

Είναι γνωστό ότι τα άτομα με τύπου 2 σακχαρώδη διαβήτη εμφανίζουν 1,5-2 φορές περισσότερο από τα υγιή αρτηριακή υπέρταση, διότι όπως είναι γνωστό, η υπέρταση σχετίζεται σημαντικά με την αντίσταση στην ινσουλίνη ακόμη και στους μη διαβητικούς. Οι Γλιταζόνες ελαττώνουν σημαντικά την αρτηριακή πίεση υπερτασικών με τύπου 2 διαβήτη, παχύσαρκων υπερτασικών χωρίς διαβήτη, μη υπερτασικών τύπου 2 διαβητικών. Έχει επίσηςδειχθεί ότι η μέση αρτηριακή πίεση συσχετίζεται με την μείωση των επιπέδων της ινσουλίνης του πλάσματος. Τα ευρήματα αυτά συνηγούνται υπέρ της άποψης ότι οι γλιταζόνες βελτιώνοντας την αντίσταση στην ινσουλίνη ελαττώνουν την αρτηριακή πίεση, κάτι που φάνηκε και σε υπερτασικά πειραματόζωα, ύστερα από χορήγηση Πιογλιταζόνης. Κατά την συνδυασμένη δε χορήγηση Πιογλιταζόνης με Μετφορμίνη, παρατηρήθηκε μείωση στατιστικά σημαντική της συστολικής όπως επίσης και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης.

Είναι γνωστό ότι η ινσουλίνη προκαλεί αγγειοδιαστολή των αρτηριών, των υγιών ατόμων, πιθανώς αυξάνοντας την παραγωγή του NO (μονοξειδίου του αζώτου), αποτέλεσμα που δεν έχει απολύτως διευκρινισθεί, αφού πιστεύεται ότι η μειωμένη σύνθεση NO παίζει ρόλο στην παθογένεση των καρδιακών νοσημάτων των ασθενών με τύπου 2 σακχαρώδη διαβήτη. Σε καταστάσεις με αντίσταση στην ινσουλίνη, όπως άτομα παχύσαρκα ή με τύπου 2 σακχαρώδη διαβήτη, η δράση αυτή της ινσουλίνης είναι ελαττωμένη, κάτι που μπορεί να οφείλεται είτε στη μείωση της παραγωγής NO από το ενδοθήλιο, είτε στην αυξημένη αδρανοποίηση του NO.

Η δυνατότητα διαστολής του αυλού των αγγείων σε ερεθίσματα όπως η ισχαιμία ονομάζεται αγγειακή αντιδραστικότητα. Η αγγειακή αντιδραστικότητα της βραχιόνιας αρτηρίας

Π Ε Ρ Ι Λ Η Ψ Ε Ι Σ

είναι η κυρία μέθοδος υπολογισμού της λειτουργίας του ενδοθηλίου in vivo, η βλάβη δε του ενδοθηλίου θεωρείται πρώιμος δείκτης αθηρογένεσης. Η τρογλιδαζόνη, χορηγούμενη σε άτομα με περιφεριακή αγγειακή νόσο έδειξε ότι επανέφερε στο φυσιολογικό την μειωμένη αγγειακή αντιδραστικότητα της βραχιονίου αρτηρίας.

Πιστεύεται ότι οι γλιταζόνες έχουν άμεση ευεργετική δράση στην αθηροσκλήρωση αφού τα ανθρώπινα ενδοθηλιακά κύτταρα, οι λείες μυικές ίνες των αγγείων, τα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα, και οι αλλειώσεις των ανθρώπινων αρτηριών έχουν υποδοχείς PPAR-γ.

Οι γλιταζόνες (Τρογλιδαζόνη, Ροζιγλιταζόνη, Πιογλιταζόνη) αναστέλλουν τον πολλαπλασιασμό και την μετακίνηση των λείων μυικών ινών των αγγείων που έχουν υποστεί βλάβη, προστατεύοντας από την εμφάνιση στένωσης και αθηροσκλήρωσης του αυλού των αγγείων. Επίσης η θεραπεία με τρογλιδαζόνη επιβραδύνει την πάχυνση του τοιχώματος της αορτής ύστερα από διάνοιξή της με καθετηριασμό. Ακόμη, τρίμηνη θεραπεία με τρογλιδαζόνη μείωσε σημαντικά την πάχυνση του έσω και μέσου χιτώνα των καρωτίδων χωρίς να έχει σημειωθεί μείωση της HbA1c, ούτε και της τιμής των τριγλυκεριδίων μεταγευματικά, κάτι που τονίζει την άμεση σχέση των γλιταζονών στην αθηρωματική διαδικασία. Επιπλέον η τρογλιδαζόνη αναστέλλει την δραστηριότητα των μεταλλο-πρωτεϊνών (ένζυμα που αποδομούν το καλλαγόνο συμβάλλοντας στην ρήξη της αθηρωματικής πλάκας) στα ανθρώπινα μονοκύτταρα τα προερχόμενα από μακροφάγα, καθώς και στις λείες μυικές ίνες των ανθρώπινων αγγείων. Πιθανολογείται ακόμη ότι η ενεργοποίηση των PPARγ μπορεί να έχει αντιφλεγμονώδη δράση σε μονοκύτταρα και μακροφάγα.

Οι υψηλές τιμές πλάσματος του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου τύπου 1 (PAI-1), έχουν συσχετισθεί με τα καρδιοαγγειακά νοσήματα. Άτομα με τύπου 2 σακχαρώδη διαβήτη, παρουσιάζουν υψηλές τιμές PAI-1 πλάσματος.

Σήμερα πιστεύεται ότι οι υψηλές τιμές PAI-1 αποτελούν μέρος του συνδρόμου της αντίστασης στην ινσουλίνη και σχετίζονται σημαντικά με τα επίπεδα της ινσουλίνης και των τριγλυκεριδίων του πλάσματος.

Η τρογλιδαζόνη ελάττωσε σημαντικά τις τιμές του PAI-1 πλάσματος σε άτομα με τύπου 2 σακχαρώδη διαβήτη και σε άτομα με τύπου 2 σακχαρώδη διαβήτη και σύνδρομο πολυκύστικων ωοθηκών.

Η τρογλιδαζόνη ελαττώνει τη σύνθεση του PAI-1 δρώντας άμεσα στο αγγειακό τοίχωμα, αλλά και έμμεσα, μειώνοντας την υπερινσουλιναίμια, μειώνει τη σύνθεση του PAI-1 εκ μέρους του ήπατος.

Παρ' όλο που οι γλιταζόνες δεν προάγουν την έκκριση ινσουλίνης, από πρόσφατες μελέτες υποστηρίζεται ότι ευνοϊκή δράση στην λειτουργία των β-κυττάρων του παγκρέατος διαβητικών που λαμβάνουν αντιδιαβητικά δισκία. Ακόμη οι γλιταζόνες συμβάλουν στην μερική αποκατάσταση της αυξημένης σχέσης προΐνσουλίνης προς ινσουλίνη, καθώς επίσης και στην αποκατάσταση του διαταραγμένου παλμικού ρυθμού έκκρισης της ινσουλίνης. Οι ανωτέρω ευεργετικές δράσεις των γλιταζονών εξηγούνται πιθανώς από την ελάττωση της αντίστασης στην ινσουλίνη και την «αποφόρτωση» του παγκρέατος.

Η λευκωματουρία και η μικρολευκωματινουρία είναι γνωστό ότι είναι πρώιμες εκδηλώσεις νεφρικής βλάβης και είναι παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης καρδιοαγγειακών νοσημάτων σε ασθενείς με τύπου 2 σακχαρώδη διαβήτη.

Μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν ότι οι γλιταζόνες έχουν νεφροπροστατευτικές ιδιότητες. Επίσης η χορήγηση τρογλιδαζόνης μείωσε την λευκωματουρία ασθενών με διαβητική νεφροπάθεια. Επιπλέον η Πιογλιταζόνη, σε τύπου 2 διαβητικούς ασθενείς ελάττωσε στατιστικά σημαντικά την λευκωματουρία.

ΑΛΛΕΣ ΕΥΕΡΓΕΤΙΚΕΣ ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΩΝ TZD's

Όργανο	Δράση
Παγκρέας	Ελατώνει το λίπος των νησιδίων Αυξάνει την λειτουργία των β-κυττάρων
Καρκινικά κύτταρα	Ελατώνει την ανάπτυξη και διαφοροποίηση των καρκινικών κυττάρων του παχέως εντέρου Ελατώνει την ανάπτυξη και αυξάνει την νέκρωση των καρκινικών κυττάρων του προστάτη Ελατώνει την ανάπτυξη και αυξάνει την απόπτωση των καρκινικών κυττάρων του μαστού
Οστούν	Ελατώνει την λιπογένεση του μυελού των οστών και αυξάνει την αναγέννηση των οστεοβλαστικών κυττάρων
σ. Π. Κ. Ω.	Ελατώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη και την παραγωγή στεροειδών ορμονών από τις ωοθήκες
σ. Wemer	Βελτιώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη
Λιπώδης ιστός	Ελατώνει την διαφοροποίηση των λιποκυττάρων σε λιποκύτταρα παρόμοια με τα σπλαχνικά Αυξάνει την διαφοροποίηση των λιποκυττάρων του υποδόριου ιστού
Ωοθήκες	Αυξάνει την συσσώρευση λίπους και την διαφοροποίηση των προ-λιποκυττάρων Ελατώνει την παραγωγή προγεστερόνης

Π Ε Ρ Ι Λ Η Ψ Ε Ι Σ

Σε πρόσφατη μελέτη PROACTIVE που ανακοινώθηκε στο 41ο Πανευρωπαϊκό Διαβητολογικό Συνέδριο (41st EASD) Στάδιο Ειρήνης και Φιλίας, Αίθουσα Hippocrates Δευτέρα 12 Σεπτεμβρίου 2005, εδείχθη ότι η χορήγηση Πιογλιταζόνης στην ήδη χορηγούμενη αντιδιαβητική αγωγή επέφερε μείωση κατά 16% του σχετικού κινδύνου της θνητότητας, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή εμφράγματος του μυοκαρδίου, ο δε Καθ. John Dormandy, πρόεδρος της επιστημονικής επιτροπής: ανέφερε ότι 48 ασθενείς πρέπει να λάβουν Πιογλιταζόνη για τρία χρόνια για να αποφευχθεί το πρώτο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, έμφραγμα του μυοκαρδίου ή θάνατος.

Οι γλιταζόνες είναι βέβαιο ότι στο άμεσο μέλλον να χρησιμοποιηθούν σε ευρύτερη ακόμη κλίμακα για τη θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 σαν μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με σουλφονουλourίες ή και με μετφορμίνη.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. HENRY RR. Thiazolidinediones. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997, 26:553-573
2. KUMAR S, BOULTON AJM, BECK-NIELSEN H, BERTHEZENE F, MUGGEO M, PERSSON B, SPINAS GA, DONOGHUE S, LETTIS S, STEWART-LONG P FOR THE TROGLITAZONE GROUP. Troglitazone, an insulin action enhancer, improves metabolic control in NIDDM patients. *Diabetologia* 1996, 39:701-709
3. SALTIEL AR, OLEFSKY JM. Thiazolidinediones in the treatment of insulin resistance and type II diabetes. *Diabetes* 1996, 45:1661-1669
4. PLOSKER GL, FAULDS D. Troglitazone; a review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 1999, 57:409-438
5. BARMAN BALFOUR JA, PLOSKER GL. Rosiglitazone. *Drugs* 1999, 57:921-930
6. *The Diabetes Annual/10* S.M. Marchal, P.D. Home, R.A. Rizza Elsevier 1996, a. 238-239.
7. *The Diabetes Annual/10* S.M. Marchal, P.D. Home, R.A. Rizza Elsevier 1996, a. 238-239.
8. Repaglinide *Drugs of the future* 1996, 21(7): 694-69g
9. John J. Nolan *Insulin sensitizers. Topical endocrinolog* 1999 March (11) 11-14. Eli Lilly England.
10. Θειαζολιδινεδιόνες-Γλιταζόνες, Κλινικά οφέλη, πέραν της γλυκαιμικής ρύθμισης, Π.Ν. Λαθούρης, Εκπαιδευτικές Ημερίδες Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας έτος 2003, Σελ. 69-74

Π Ε Ρ Ι Λ Η Ψ Ε Ι Σ

Δρ. Αλ. Καμαράτος

Διαβητολογικό Κέντρο Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά «ΤΖΑΝΕΙΟ»

«ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΟ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2»

Οι περισσότεροι ασθενείς με ΣΔ II θα χρειασθούν θεραπεία με ινσουλίνη. Η μελέτη UKPDS 97 έδειξε μια προσδευτική απώλεια της λειτουργικότητας των β-κυττάρων, στον χρόνο διάγνωσης ΣΔ II. Το 50% των β-κυττάρων έχουν χάσει το λειτουργικό τους με προσδευτική χρονική απώλεια (βλ. σχήμα I).

Εξάλλου το μισό περίπου των ασθενών που βρίσκονται υπό θεραπεία με σουλφονουλιδίες θα χρειασθεί θεραπεία με ινσουλίνη στα 6 χρόνια θεραπείας ενώ περίπου 80% θα χρειασθεί θεραπεία με ινσουλίνη στα 9 έτη 93, 94. Παρ' ότι η διάγνωση του ΣΔ γίνεται πολλή νωρίτερα σήμερα, οι θεραπευτές ιατροί θα πρέπει να αρχίζουν θεραπεία με ινσουλίνη, όταν η HbA1C υπερβαίνει το 8% παρά την από του στόματος αντιδιαβητική αγωγή.

Η καλή γλυκαιμική ρύθμιση επιβραδύνει ή αναστέλλει την εμφάνιση επιπλοκών σε ασθενείς με ΣΔ II 25, 75, 79, παρ' ότι πολλές φορές η δόση της ινσουλίνης υπερβαίνει τις 100 IU/d ημερησίως για να επιτευχθεί καλή ρύθμιση 54.

Η άρνηση που εμφανίζουν οι ασθενείς προς έναρξη ινσουλινοθεραπείας οφείλεται κυρίως στην κακή αντίληψη, αποτυχίας θεραπευτού και πάσχοντος. Πολλές μελέτες έδειξαν ότι η μετάβαση στην ινσουλινοθεραπεία βελτίωσε την ποιότητα ζωής και το αίσθημα ευεξίας των ασθενών 89, 101. (βλ. πίνακα 1).

ΣΧΗΜΑΤΑ ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΔ II

Η χρησιμοποίηση βραδυνης βασικής ινσουλινοθεραπείας (NPH - γλαργίνη) με ταυτόχρονη χορήγηση 1 ή 2 ημερησίων δόσης αντιδιαβητικών δισκίων είναι χρήσιμη.

Η μεταφορμίνη σε συνδυασμό με ινσουλίνη συνεπάγεται λιγότερη αύξηση βάρους, χαμηλότερες δόσεις ινσουλίνης, όμοιο μεταβολική ρύθμιση σε σχέση με ινσουλινοθεραπεία μόνη της ή ινσουλινοθεραπεία σε συνδυασμό με σουλφονουλιδία. Άρα η ινσουλινοθεραπεία σε συνδυασμό με μεταφορμίνη θεωρείται ο καλύτερος συνδυασμός για την πλειονότητα των ασθενών με ΣΔ II εφόσον δεν υπάρχουν οι γνωστές αντενδείξεις. Θα πρέπει όμως να τονισθεί ότι ο στόχος είναι η τιμή της HbA1C και όχι η δόση της ινσουλίνης.

Διακοπή της μεταφορμίνης συνεπάγεται την αύξηση των μονάδων ινσουλίνης κατά 20-36% για διατήρηση της γλυκαιμικής ρύθμισης.

Ο συνδυασμός ινσουλίνης - σουλφονουλιδίας έχει ως αποτέλεσμα μείωση της ανάγκης σε ινσουλίνη (κατά 25-50%) με λιγότερη αύξηση του βάρους. Οι σουλφονουλιδίες αυξάνουν την ενδογενή παραγωγή ινσουλίνης. Όσο η παραγωγή

αυτή μειώνεται και τα επίπεδα HbA1C πλησιάζουν το 10%, ο συνδυασμός αυτός SU- ινσουλίνης καθίσταται μη αποτελεσματικός. Η βελτίωση της HbA1C με SU στην UKPDS ήταν για ασθενείς με επίπεδα HbA1C πολύ χαμηλότερα 97, 113, 119, 120.

Στα ινσουλινοεκκριτικά περιλαμβάνονται και οι γλινίδες (ρεπαγλινίδη, βατενγλινίδη). Τα φάρμακα αυτά έχουν βραχεία δράση και μπορούν να βελτιώσουν την μεταγευματική υπεργλυκαιμία σε συνδυασμό με χορήγηση βασικής ινσουλίνης. Η χρησιμότητά τους είναι κυρίως σε συχνές υπογλυκαιμικές κρίσεις και σε ασθενείς που παραλείπουν τα γεύματά τους.

Η ταυτόχρονη χορήγηση ινσουλίνης και φαρμάκων της κατηγορίας των θειαζολιδινεδιονών (TZDs) έδειξε βελτίωση στην γλυκαιμική ρύθμιση και μείωση των μονάδων ινσουλίνης. Η αύξηση του σωματικού βάρους, η εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας και πνευμονικού οιδήματος με τον συνδυασμό αυτών των φαρμάκων θα πρέπει ακόμα να εξετασθεί και περισσότερες μελέτες χρειάζονται για την τεκμηρίωση αυτού του συνδυασμού 152.

Οι στόχοι ινσουλινοθεραπείας και στον τύπο I όσο και στον τύπο II είναι η επίτευξη καλής γλυκαιμικής ρύθμισης με ταυτόχρονη χαμηλή συχνότητα υπογλυκαιμικών επεισοδίων. Οι στόχοι βέβαια πρέπει να εξατομικεύονται.

Στην φάση έναρξης ινσουλινοθεραπείας θα πρέπει να προστεθεί βραδυνη δόση βασικής ινσουλίνης με την ταυτόχρονη συνέχιση των ημερησίων ινσουλινοεκκριτικών ή μεταφορμίνης, κυρίως όταν τα επίπεδα της HbA1C είναι <9,5-10% 22, 73. Σε σχέση με την NPH ινσουλίνη, η γλαργίνη συσχετίζεται με 25% λιγότερα υπογλυκαιμικά επεισόδια, καλύτερο μεταγευματικό control και λιγότερη αύξηση του σωματικού βάρους 41. Η δόση της NPH όσο και της γλαργίνης βασίζεται στην τιμή σακχάρου νηστείας.

Σε περιπτώσεις συχνών νυκτερινών υπογλυκαιμικών επεισοδίων η χορήγηση ινσουλίνης αναλόγου ταχείας δράσεως (Lispro ή Novo rapid) κατά την διάρκεια των γευμάτων, με συνδυασμό SU είναι μια άλλη εναλλακτική θεραπευτική πρόταση 146.

Η προσδευτική έκπτωση της λειτουργικότητας των β-κυττάρων συνεπάγεται την χορήγηση πιο απαιτητικών σχημάτων ινσουλινοθεραπείας. Η χρησιμοποίηση μειγμάτων ινσουλινών (ταχείας διαλυτής αναλόγου ταχείας και ενδιάμεσης δράσης NPH ινσουλίνης) έχει καλά αποτελέσματα από την χρησιμοποίηση μόνης της NPH, διότι βελτιώνει τα μεταγευματικά επίπεδα του σακχάρου το πρωί και το βράδυ.

Στις περιπτώσεις που απαιτείται χορηγούμε και τρίτη ένεση το 24ωρο (ταχεία ινσουλίνη Lispro ή Novo rapid) το μεσημέρι, προ του φαγητού.

Οι δόσεις ινσουλίνης που απαιτούνται πρέπει να υπόκεινται σε εξατομίκευση. Η έναρξη γίνεται με δόσεις σε μονάδες ινσουλίνης 0,3 IU/kg σωματικού βάρους.

Π Ε Ρ Ι Λ Η Ψ Ε Ι Σ

Ενίστε για να επιτευχθεί καλή ποιότητα ρύθμισης απαιτούνται συνήθως μεγάλες δόσεις (>IU/kg ΒΣ).

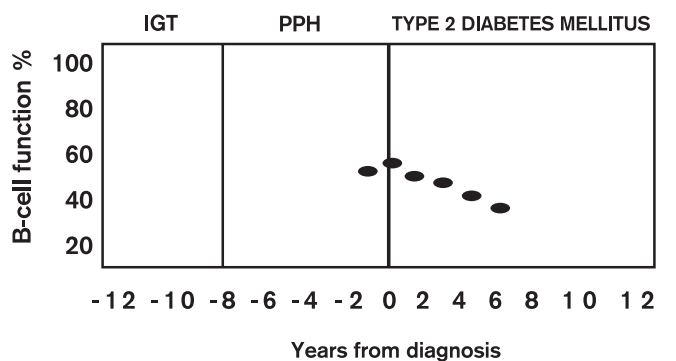
ΑΝΤΛΙΕΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ

Η ένδειξη χορήγησης συνεχούς υποδόριας ινσουλίνης με αντλία ινσουλίνης στο ΣΔ ΙΙ χωρίς σημαντική έκκριση C-πεπτιδίου περιορίζεται σε συχνά και σοβαρά υπογλυκαιμικά επεισόδια 27,80 και μεγάλη μεταβλητότητα των τιμών γλυκόζης (ασταθής διαβήτης).

Παρ' ότι ο συνδυασμός με γλαργίνη και ινσουλίνη Lispro ή Νονογαρίδ έχει περίπου το ίδιο θεραπευτικό όφελος με μικρότερο κόστος.

Η θεραπεία με CSII μειώνει την συχνότητα υπογλυκαιμιών έως και 74% 155. Η ποσότητα των χορηγούμενων μονάδων ινσουλίνης μειώνονται περίπου 20-30% σε σχέση με την συμβατική θεραπεία 2.

ΠΙΝΑΚΕΣ



JAMA 2003; 289: 2254

Σχήμα 1.

Βέβαια οφέλη της θεραπευτικής αγωγής με ινσουλίνη:

1. Εξάλειψη των συμπτωμάτων
2. Εξάλειψη του υπερκαταβολισμού, αποκατάσταση της μυϊκής μάζας
3. Μείωση της ευαισθησίας σε λοιμώξεις
4. Βελτίωση των λιπιδίων του αίματος
5. Προστασία από επιπλοκές ΣΔ
6. Βελτίωση των διαταραχών των PLT και της ινωδόλυσης

Πίνακας 1.

(Από βιβλίο Χ. Τούντα: «Σακχαρώδης διαβήτης: θεωρία και πράξη»)

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 97) Chow CC, Tsang LW, Sorensen JP et al. *Diabetes Care* 1995; 18: 307-314.
- 93) Wright A, Burdon AC, Paisey RB et al. *Diabetes Care* 2002; 25: 330-36.
- 94) Turner RC, Cull CA, Fright V et al. *JAMA* 1999; 281: 2005-2012.
- 25) Helve E, Laau Kainen, Merenmies I et al. *Acta Endocrinol.* 1987; 115: 313-19.
- 75) Taylor R, Davies R, Fox C. et al. *Diabetes Care* 2000; 23: 1612-18.
- 79) Taylor R, Foster B, Kyne - Grebaiski D et al. *Diabet. Med.* 1994; 11: 551-57.
- 54) Dei Sindaco, Ciofetta M, Lalli C, et al. *Diabet. Med.* 1998; 15: 592-600.
- 89) Forcellati F, Rossetti P, Fancili CG, et al. *Diabetes* 2002; 51: A53.
- 101) Saurbey N, Arnold-Larson S, Moller - Jensen B, et al. *Diabet. Med.* 1985; 5: 150-53.
- 113) Vigneri R, Trischitta V, Italia S. et al. *Diabet. Metabolism* 1991; 17: 232-4.
- 119) Fritsche A, Schumling RM, Haring HU, et al. *Acta Diabetolol.* 2000; 37: 13-18.
- 120) Fonssen HH, Elle IW, Wheat P, et al. *Clin. Ther.* 2000; 22: 709-718.
- 152) Delca T, Hagiwara M, Edeisberg J et al. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39: 189A.
- 22) Jarvinen H, Kauppala M, Kujansu E et al. *NEJM* 1992; 327: 1426-33.
- 73) Seigler DE, Olsson GM, Skyler JS. *Diab. Med.* 1992; 9: 826-33.
- 41) Jarvinen H, Dressier, Ziemen M. *Diab. Care* 2000; 23: 1130-6.
- 146) Bastyr E, Johnson M, Trautmann ME, et al. *Clin. Ther.* 1999; 21: 1703-14.
- 27) Jennings AM, Lewis KS, Murchison S et al. *Diab. Care* 1991; 14: 738-44.
- 80) Saudek CD, Duckwonk WC, Globbie - Hurder et al. *JAMA* 1996; 276: 1322 - 27.
- 155) Pickup J, Mattock M, Kerry S. *BMJ* 2002; 324 :705.
- 2) Bode BW, Sabbah HT, Gross TM, et al. *Diab. Metab. Res. Rev.* 2002; 18: S14-20.

Π Ε Ρ Ι Λ Η Ψ Ε Ι Σ

Στέλλα Ηρακλειανού

Ιατρός Τζανείου Νοσοκομείου

**«ΥΓΙΕΙΝΟΔΙΑΙΤΙΚΗ Ή ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ
ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ ΣΤΟ
ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ;»**

Ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου(Μ.Σ.) αυξάνει σημαντικά, συσχετιζόμενος ιδιαίτερα με την πρόοδο της ηλικίας. Σήμερα το 25% του πληθυσμού, θεωρείται ότι παρουσιάζει μεταβολικό σύνδρομο (Μ.Σ) ενώ σε ηλικίες μεγαλύτερες των 60 ετών ο επιπολασμός του υπερβαίνει το 45% (όπως έδειξε η NHANES III για τον Αμερικάνικο πληθυσμό).

Δεδομένα από διάφορες σημαντικές μελέτες (Κυοριο study, Botnia, Verona) προσδιορίζουν σαν 3πλάσιο τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου ή καρδιαγγειακής θνητότητας στα άτομα με Μ.Σ ενώ διπλασιάζεται ο κίνδυνο στεφανιαίων συμβαμάτων στα άτομα με ΣΔ που παρουσιάζουν και Μ.Σ (και αποτελούν το 90% των ατόμων με ΣΔ).

Πρόσφατα, δίνεται μεγάλο βάρος στη παρουσία κοιλιακής παχυσαρκίας που θεωρείται σαν αναντικατάστατο πλέον στοιχείο για την οριοθέτηση του συνδρόμου (IDF- International Federation of Diabetes) Πρόσφατα επίσης με τα αποτελέσματα της INTERHEART μελέτης, η κοιλιακή παχυσαρκία που συνδέεται με την ινσουλινοαντίσταση έχει αναγνωρισθεί σαν ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για έμφραγμα μυοκαρδίου.

Οι θεραπευτικές παρεμβάσεις στο μεταβολικό σύνδρομο εστιάζονται στη αντιμετώπιση της παχυσαρκίας, της ινσουλινοαντίστασης ή σε κάθε ένα χωριστά τους παράγοντες κινδύνου (υπέρταση,δυσλιπιδαιμία, υπεργλυκαιμία). Όλοι οι παράγοντες κινδύνου για το Μ.Σ. πρέπει να αντιμετωπίζονται εξατομικευμένα και επιθετικά. Κοινός παρονομαστής στη θεραπεία του Μ.Σ. οιασδήποτε αιτιολογικής παρέμβασης (περιβαλλοντολογικοί παράγοντες, ινσουλινοαντίσταση, φλεγμονή) είναι η μείωση της παχυσαρκίας και η αύξηση της σωματικής άσκησης. Τα διαιτολόγια με χαμηλή περιεκτικότητα σε λίπος και υψηλή σε σύμπλοκους υδατάνθρακες, όπως και η χρήση ελαιολάδου που χρησιμοποιήθηκαν σε μελέτες (ATTICA, Μελέτη των Επτά Χωρών) έδειξαν ότι είχαν ευνοϊκή επίδραση στο BMI, WHR, ολική χοληστερόλη, τριγλυκερίδια, HDL, συστολική και διαστολική πίεση όχι όμως την LDL. Η απώλεια 10 κιλών έχει θετική επίδραση σε όλους τους συντελεστές του μεταβολικού συνδρόμου. Δυστυχώς, η απώλεια βάρους δεν διατηρείται για μεγάλο χρονικό διάστημα. Η απώλεια του βάρους στο μεταβολικό σύνδρομο πρέπει να διέπεται από πολύπλευρη αντιμετώπιση, συχνή παρακολούθηση και σε βάση εφικτών στόχων. Όσον αφορά τη σωματική άσκηση (έστω μικρός περίπατος) σε συνδυασμό με την απώλεια βάρους έχει ευεργετική επίδραση στο Μ.Σ.

Η θεραπευτική παρέμβαση του μεταβολικού συνδρόμου στόχο έχει τη πρόληψη της στεφανιαίας νόσου είναι πολυπαράγοντιακή και πρέπει να εστιάζεται στη πρόληψη του Σ.Δ.,

βελτιωμένη γλυκαιμική ρύθμιση, αντιμετώπιση και ρύθμιση των καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου.

Τεκμηριωμένες θεραπείες που μειώνουν αποδεδειγμένα την επίπτωση του Σ.Δ. και τη στεφανιαία νόσο στο μεταβολικό σύνδρομο είναι τα αντιαίμοπεταλαιακά, οι b-blockers, ο ACE παράγων(HOPE), οι ARBS (LIFE), οι στατίνες (CARE,4S, HPS), οι φιβράτες (VA-HIT), νικοτινικό οξύ.Επίσης, φάρμακα για τη παχυσαρκία όπως η ορλιστάτη και η σιμπουτραμίνη έχουν ευεργετική επίδραση στις συνιστώσες του μεταβολικού συνδρόμου.Νέα φάρμακα δοκιμάζονται για την αντιμετώπιση του Μ.Σ. όπως: ενεργοποιητές PPARγ υποδοχέων, αναστολείς CB -1 υποδοχέων (rimonabant), αγωνιστές PPARδ, ινσουλινομιμητικά (GLP-1, αναστολείς DPP iv), αντιοξειδωτικά μιτοχονδρίων, αναστολείς PTP ib. Η έκταση και το μέγεθος του μεταβολικού συνδρόμου και της σχετιζόμενης καρδιαγγειακής νόσου είναι αντιληπτή από τον ιατρικό κόσμο. Αν και υπάρχουν αποδοτικές θεραπείες η χρησιμοποίησή τους ωφελεί αυτούς που έχουν αναπτύξει τη νόσο. Το βασικό πρόβλημα όμως σχετίζεται με την πρόληψη. Γεγονός είναι, ότι η παχυσαρκία και ελαττώμενη σωματική άσκηση εξακολουθούν να αυξάνονται σε συχνότητα τα τελευταία χρόνια λόγω αλλαγών της συμπεριφοράς του πληθυσμού της γης. Η παχυσαρκία και οι συνέπειες της εμφανίζονται ως τα κύρια προβλήματα της δημόσιας υγείας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1) R. Eckel, S. Grundy, P. Zimmet. "The metabolic syndrome". *Lancet* 2005; 365: 1415-28.
- 2) P. Miranda, R. Defronzo, R. Callill. "Metabolic syndrome: definition, pathophysiology and mechanisms". *Am.H.J.* 2005; 149: 33-45.
- 3) P. Pandona, A. Ajada, A. Chandhuri et al. "Metabolic syndrome". *Circulation* 2005; 111: 1448-54.
- 4) Α. Μελιδώνης. "ΣΔ, μεταβολικό σύνδρομο και αθηρωμάτωση". Εκδ. «Σελίδα», 2004, σελ. 530.
- 5) Rosenson R, et al. *Current opinion in Cardiology* 2004; 19 :480-7
- 6) Esposito et al. *Metabolic syndrome et mediterrenian diet.* *JAMA* 2004 ; 292 : 1440-46.
- 7) Kahn et al. *Join statement from ADA and EASD.* *Diab.Care* 2005; 28:2289-2304.
- 8) Panagiotakos et al. *ATTICA STUDY.* *Amer. Heart Journal* Vo1147 No1

Π Ε Ρ Ι Λ Η Ψ Ε Ι Σ

Ιωαννίδης Ιωάννης

Παθολόγος Επιμελητής Α' ΕΣΥ. Υπεύθυνος Διαβητολογικού Ιατρείου και Ιατρείου Παχυσαρκίας
Κωνσταντοπούλειο Γ.Ν.Ν.Ιωνίας "Αγία Όλγα"

«Η ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΛΙΠΟΥΣ ΚΑΙ Η ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΗΣ ΚΕΝΤΡΙΚΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ ΣΤΗΝ ΑΘΗΡΩΜΑΤΩΣΗ.»

Η σημασία της κατανομής του λίπους .

Η παχυσαρκία που αφορά το άνω μέρος του σώματος και τον κορμό απασχολούσε τις τέχνες από παλιά, πολύ πριν γίνει θέμα ιδιαίτερου ενδιαφέροντος για την Επιστήμη. Η περιφερική κατανομή του λίπους όσον αφορά τουλάχιστον την σχέση της με τις διαφορές των δύο φύλων είναι από την αρχαιότητα γνωστή. Έτσι υπάρχουν ευρήματα προϊστορικής τέχνης με πολύ λεπτή μέση και ισχία και γοφούς που προβάλλουν. Στην επιστημονική κοινότητα πρώτος ο Vague εισήγαγε την έννοια της παχυσαρκίας «ανδρικού» τύπου. Ο τύπος αυτός κατανομής του λίπους χαρακτηρίζεται από εναπόθεση του λίπους στην περιοχή του κορμού, στον υποδόριο λιπώδη ιστό αλλά κυρίως στον περισπλαχνικό χώρο. Ο «γυναικείος» τύπος κατανομής του λίπους αντίθετα χαρακτηρίζεται από εναπόθεση λίπους κυρίως στους γλουτούς και στους μηρούς.

Η παχυσαρκία «ανδρικού» τύπου γνωρίζουμε σήμερα ότι συνδυάζεται με μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη τύπου 2 αλλά και καρδιαγγειακών νοσημάτων. Ο κίνδυνος αυτός φαίνεται ότι καθορίζεται κυρίως από τον ενδοκοιλιακό, περισπλάχνιο λιπώδη ιστό. Για την εκτίμηση του ποσού του ενδοκυττάριου λίπους στην κλινική πράξη μετράμε την περίμετρο της μέσης.

Παλαιότερα η εκτίμηση της κατανομής του λίπους γινόταν με το WHR (waist to hip ratio δηλ. το λόγο περιμέτρου μέσης προς τη περίμετρο των ισχίων) που αποτελεί επίσης καλό και εύκολο, στην εφαρμογή, δείκτη κεντρικής παχυσαρκίας. Πολλές μελέτες αναφέρουν ότι WHR πάνω από 0,80 στις γυναίκες και πάνω από 0,95 στους άνδρες σχετίζεται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο.

Ο ακριβής προσδιορισμός του σπλαχνικού λίπους γίνεται για επιστημονικούς λόγους με αξονική ή μαγνητική τομογραφία. Η εξέταση δεν εφαρμόζεται στη καθημερινή πράξη αλλά φαίνεται ότι έκταση του ενδοκοιλιακού λίπους μεγαλύτερη από 100 κ.εκ αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο για καρδιαγγειακά νοσήματα.

Η σημασία του ενδοκοιλιακού λίπους στην αθηρωμάτωση επισφραγίζεται και από τη συμμετοχή της περιμέτρου μέσης ως ενός από τα 5 κριτήρια διάγνωσης του μεταβολικού συνδρόμου (συνδρόμου αντίστασης στην ινσουλίνη). Τα όρια που έχουν τεθεί είναι >102 εκ για τους άνδρες και >88 εκ για τις γυναίκες αντίστοιχα. Σύμφωνα μάλιστα με τη πρόσφατη πρόταση της επιτροπής του IDF η κεντρική παχυσαρκία αποτελεί κεντρικό και ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΟ συστατικό του μεταβολικού συνδρόμου σε επίπεδα που αλλάζουν ανάλογα με τη

φυλή και που ορίζονται για τους καυκάσιους σε >94 εκ για τους άνδρες και >80 εκ για τις γυναίκες.

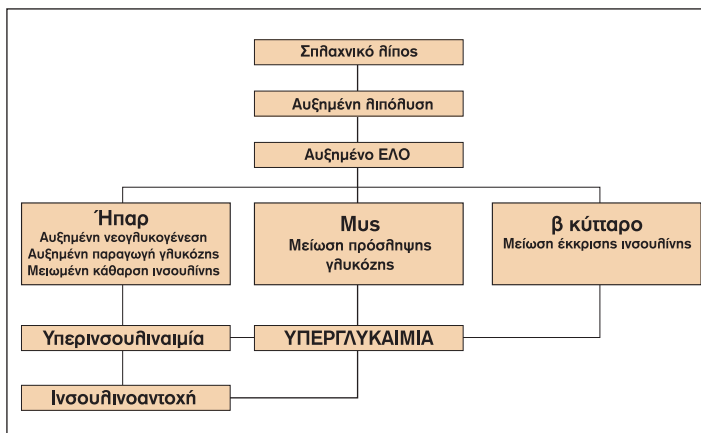
Μηχανισμοί σύνδεσης του ενδοκοιλιακού λίπους με την αθηρωμάτωση.

Το σπλαχνικό λίπος συνδέεται με την ύπαρξη αντοχής στην ινσουλίνη και με τις δηλητηριώδεις μεταβολικές της συνέπειες.

Από τη διάσπαση του ενδοκοιλιακού λίπους παράγονται ελεύθερα λιπαρά οξέα. Τα ελεύθερα λιπαρά οξέα αυτά πηγαίνουν απευθείας στο συκώτι όπου συμβάλλουν στη παραγωγή λιποπρωτεϊνών πλούσιων σε τριγλυκερίδια (είναι χαρακτηριστική η αύξηση των τριγλυκερίδιων στα άτομα με κοιλιακή παχυσαρκία και μεταβολικό σύνδρομο).

Το περισπλαχνικό λίπος είναι μεταβολικώς ιδιαίτερα ενεργό λόγω πλούσιας αιμάτωσης και πλούσιας συμπαθητικής νεύρωσης.

Οι δυσμενείς επιδράσεις του φαίνονται στο σχήμα που ακολουθεί.



Τα ελεύθερα λιπαρά οξέα (ΕΛΟ) που παράγονται από τη λιπόλυση απελευθερώνονται στη κυκλοφορία και φτάνουν στο ήπαρ όπου οξειδώνονται σε ακετυλ-CoA. Το ακετυλ-CoA διεγείρει την πυροσταφυλική καρβοξυλάση και κατά συνέπεια την νεογλυκογένεση από το πυροσταφυλικό οξύ. Ευνοείται έτσι η παραγωγή γλυκόζης από το ήπαρ. Επί πλέον, τα υψηλά επίπεδα ΕΛΟ αναστέλλουν τη κάθαρση της ινσουλίνης από το ηπατικό παρέγχυμα οδηγώντας σε υπερλιπιδαιμία. Τέλος οι υψηλές συγκεντρώσεις των ΕΛΟ αναστέλλουν τη πρόσληψη γλυκόζης στους mus γιατί το ακετυλ-CoA αναστέλλει την πυροσταφυλική αφυδρογονάση και κατά συνέπεια την οξείδωση της γλυκόζης.

Η κατανομή του λίπους επηρεάζει το βαθμό της ινσουλινοαντοχής που αναπτύσσεται με την παχυσαρκία.

Ασθενείς με κεντρική παχυσαρκία έχουν μεγαλύτερη αντί-

Π Ε Ρ Ι Λ Η Ψ Ε Ι Σ

σταση στην δράση της ινσουλίνης σε σχέση με ιδίου ΔΜΣ άτομα με περιφερική κατανομή του λίπους και συσχετίζεται με αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης. Αυτό οφείλεται στην αυξημένη μεταβολική δραστηριότητα του σπλαχνικού λιπώδους ιστού που λόγω αυξημένης λιπόλυσης παράγει αυξημένα ποσά ΕΛΟ που με την σειρά τους ευθύνονται για την μειωμένη ηπατική κάθαρση ινσουλίνης.

Η αντίσταση στην ινσουλίνη που συνδυάζεται με την ύπαρξη του σπλαχνικού λίπους χαρακτηρίζεται με τη συσσώρευση λίπους στους μύς (αυξάνουν την αντίσταση των μυών στην ινσουλίνη) και στο ήπαρ (λιπώδες ήπαρ, ηπατική αντίσταση στην ινσουλίνη).

Σημαντικό ρόλο στη συσχέτιση της κεντρικής παχυσαρκίας με την αθηρωμάτωση παίζουν και οι αδιποκυτταροκίνες (ουσίες με αυτοκρινική, παρακρινική ή και ενδοκρινική δράση οι οποίες παράγονται από το λιπώδη ιστό). Από αυτές τις ουσίες πιο γνωστές είναι η αδιπονεκτίνη, η λεπτίνη, ο TNFα, η ρεισιστίνη, η βισφατίνη, διάφορες ιντερλευκίνες, ο PAI-1 και το αγγειοτενσινογόνο.

Η αδιπονεκτίνη είναι μια ορμόνη που εκκρίνεται από τα λιποκύτταρα. Η ουσία αυτή ελαττώνει την αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης και έχει αντιαθηρογόνες ιδιότητες όπως είναι η καταστολή της έκφρασης των μορίων προσκόλλησης στο ενδοθήλιο, και της παραγωγής κυτταροκινών από τα μακροφάγα.

Τα επίπεδα της αδιπονεκτίνης είναι ελαττωμένα στο πλάσμα των κεντρικώς παχυσαρκών καθώς και των διαβητικών με ινσουλινική αντίσταση. Τα επίπεδα της αυξάνουν με τη χορήγηση των θειαζολιδινεδιονών μιας νέας κατηγορίας αντιδιαβητικών φαρμάκων καθώς και με τη χορήγηση του φαρμάκου rimopabant (νέο φάρμακο για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας, αναστολέας των υποδοχέων CB1 των ενδοκανναβινοειδών). Η χορήγηση αδιπονεκτίνης μειώνει την ινσουλινική αντίσταση μειώνοντας τα τριγλυκερίδια στα μυϊκά και στα ηπατικά κύτταρα. Η αδιπονεκτίνη ευοδώνει επίσης την ηπατική δράση της ινσουλίνης.

Πιθανά αίτια-μηχανισμοί κεντρικής παχυσαρκίας

Η κεντρική κατανομή του λίπους ευνοείται τόσο από γενετικούς παράγοντες όσο και από την υπερφαγία, τη μειωμένη φυσική δραστηριότητα και ίσως από το κάπνισμα, τη κατανάλωση αλκοόλ και την αυξημένη έκκριση κορτιζόλης (ο νευροενδοκρινικός άξονας παρουσιάζει αυξημένη ευαισθησία στα πλαίσια του ψυχοκοινωνικού stress). Το σπλαχνικό λίπος, όπως ήδη αναφέρθηκε έχει ισχυρή συσχέτιση με την υπερινσουλιναιμία και την ινσουλινοαντοχή, καθώς και με την αρτηριακή υπέρταση, την δυσλιπιδαιμία και διαταραχές στον μηχανισμό πήξης, δηλαδή παράγοντες που προδιαθέτουν σε αθηρωμάτωση και καρδιαγγειακή νόσο (Σύνδρομο X ή καρδιαγγειακό δυσμεταβολικό σύνδρομο). Η κεντρικού τύπου κατανομή του λίπους συνδυάζεται επιπλέον με μείωση της πυκνότητας των τριχοειδών στους μύς και σχετική αύξη-

ση των λευκών μυϊκών ινών («γλυκολυτικών») σε σχέση με τις ερυθρές («οξειδωτικές») μυϊκές ίνες. Αυτές οι αλλαγές συμβαδίζουν ή σχετίζονται με την ινσουλινοαντοχή.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *The metabolic syndrome and cardiovascular disease.* Bonora E. *Ann Med.* 2006;38(1):64-80.
2. *Fat as an endocrine organ: relationship to the metabolic syndrome.* Hutley L, Prins JB. *m J Med Sci.* 2005 Dec;330(6):280-9. Review.
3. *Metabolic syndrome: what is it and what are the implications?* Shaw DJ, Hall WL, Williams CM. *Proc Nutr Soc.* 2005 Aug;64(3):349-57. Review.
4. *Endothelial effects of leptin: implications in health and diseases.* Rahmouni K, Haynes WG. *Curr Diab Rep.* 2005 Aug;5(4):260-6. Review.
5. *Lifestyle modification and endothelial function in obese subjects.* Hamdy O. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2005 Mar;3(2):231-41.
6. *Mesenteric fat thickness is an independent determinant of metabolic syndrome and identifies subjects with increased carotid intima-media thickness.* Liu KH et al. *Diabetes Care.* 2006 Feb;29(2):379-84.
7. *Adiponectin and atherosclerotic disease.* Shimada K et al. *Clin Chim Acta.* 2004 Jun;344(1-2):1-12. Review.
8. *Effect of abdominal obesity on insulin resistance and the components of the metabolic syndrome: evidence supporting obesity as the central feature.* Turkoglu C et al. *Obes Surg.* 2003 Oct;13(5):699-705.
9. *Importance and management of dyslipidemia in the metabolic syndrome.* Menuet R et al. *Am J Med Sci.* 2005 Dec;330(6):295-302. Review.

Π Ε Ρ Ι Λ Η Ψ Ε Ι Σ

Κόκκορης Παναγιώτης

Ενδοκρινολόγος. Επιμελητής - Επισμηναγός (ΥΙ) Ενδοκρινολογικής Κλινικής 251 Γ.Ν.Α

«Η ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΑΠΟ ΤΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ»

Ιστορική αναδρομή

Όσο τα πρόβλημα της παχυσαρκίας αυξάνεται τόσο και γίνεται πιο επιτακτική η ανάγκη για φαρμακευτική βοήθεια της διαιτητικής αγωγής. Πρέπει όμως να τονιστεί ότι πρωταρχικό ρόλο στην προσπάθεια για απώλεια βάρους παίζει η αλλαγή της συμπεριφοράς και του τρόπου ζωής, η προσεκτική διατροφή και η αύξηση της σωματικής δραστηριότητας. Η προσπάθεια για απώλεια βάρους με τη βοήθεια φαρμάκων είναι πολύ παλιά. Από παλιά είχαν χρησιμοποιηθεί θυρεοειδικές ορμόνες που όμως εγκαταλείφθηκαν γιατί προκαλούσαν υπερθυρεοειδισμό, στη συνέχεια αμφεταμίνη που όμως προκαλούσε εθισμό και είχε ενοχοποιηθεί για αρκετούς θανάτους, ενώ πιο πρόσφατο παράδειγμα είναι η δεξφενφλουραμίνη η κυκλοφορία της οποίας απαγορεύθηκε το 1997 γιατί η χρήση της είχε συσχετισθεί με πνευμονική υπέρταση και βαλβιδοπάθειες.

Ενδείξεις θεραπείας

Η ένδειξη για την έναρξη της φαρμακευτικής θεραπείας της παχυσαρκίας είναι δείκτης μάζας σώματος (BMI) μεγαλύτερος από 30 kg/m² ή δείκτης μάζας σώματος μεγαλύτερος από 27 kg/m² όταν συνυπάρχουν και παθήσεις που συσχετίζονται με το αυξημένο σωματικό βάρος όπως αρτηριακή υπέρταση, υπερλιπιδαιμία, διαταραχή μεταβολισμού των υδατανθράκων κλπ (1). Θα πρέπει να τονιστεί όμως και πάλι ότι τα φάρμακα δεν είναι πανάκεια και η χρήση τους θα πρέπει να συνδυάζεται με διαιτητική αγωγή (δηλαδή με δίαιτα με λιγότερες θερμίδες από αυτές που ήδη κατανάλωναν πριν αρχίσουν την φαρμακευτική αγωγή) και με αύξηση της σωματικής δραστηριότητας. Επίσης θα πρέπει να επισημανθεί στους ασθενείς που πρόκειται να αρχίσουν φαρμακευτική θεραπεία ότι θα πρέπει ο στόχος απώλειας βάρους που θα βάζουν να είναι ρεαλιστικός. Πολλές φορές απώλεια σωματικού βάρους ακόμη και 5-10% από το αρχικό συνδυάζεται με ελάττωση του κινδύνου εμφάνισης των παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακά προβλήματα, σακχαρώδη διαβήτη κλπ. Για να θεωρηθεί αποτελεσματικό ένα φάρμακο κατά της παχυσαρκίας θα πρέπει να οδηγήσει σε απώλεια βάρους τουλάχιστον 2 κιλών τον πρώτο μήνα της θεραπείας (αλλιώς θα πρέπει να αυξηθεί η δόση του) και σε απώλεια βάρους τουλάχιστον 5% του αρχικού σωματικού βάρους σε ένα εξάμηνο (αλλιώς θα πρέπει να διακόπτεται). Πάντως τα φάρμακα που βοηθούν στην απώλεια βάρους είναι χρήσιμα και στη διατήρηση του βάρους που έχει απολεσθεί όταν υπάρχει ήδη ικανοποιητική απώλεια βάρους και για χρονικό διάστημα μέχρι και δύο χρόνια από την έναρξη της θεραπείας.

Μηχανισμοί δράσης

Οι μηχανισμοί δράσης των φαρμάκων για απώλεια βάρους είναι είτε μέσω ελάττωσης της λήψης τροφής, είτε μέσω αύξησης της θερμογένεσης, είτε μέσω δυσαπορρόφησης κάποιων συστατικών της τροφής και κυρίως του λίπους (2).

Η ελάττωση της λήψης τροφής γίνεται δρώντας στους πυρήνες του υποθαλάμου που είναι υπεύθυνοι για τα αισθήματα της πείνας και του κορεσμού μέσω διέγερσης της απελευθέρωσης της νοραδρεναλίνης και της σεροτονίνης και σε μικρότερο της ντοπαμίνης ή μέσω της αναστολής της επαναρόσληψης των παραπάνω ουσιών.

Η αύξηση της θερμογένεσης γίνεται κυρίως μέσω της αύξησης της μεταβολικής ενέργειας ηρεμίας (Resting Metabolic Rate-RMR). Μέσω αύξησης της θερμογένεσης δρούσαν οι θυρεοειδικές ορμόνες.

Τέλος η δυσαπορρόφηση του λίπους γίνεται μέσω αναστολής της δράσης της παγκρεατικής λιπάσης που είναι υπεύθυνη για την απορρόφηση του λίπους.

Σήμερα τα μόνα φάρμακα που είναι εγκεκριμένα τόσο από τον ΕΟΦ όσο και από το FDA για τη θεραπεία της παχυσαρκίας είναι η ορλιστάτη και η σιμπουτραμίνη. Πάντως το ενδιαφέρον για τη φαρμακευτική θεραπεία της παχυσαρκίας από τις φαρμακευτικές εταιρείες είναι τόσο μεγάλο ώστε υπάρχουν δεκάδες φάρμακα σε διάφορα στάδια κλινικών μελετών.

Ορλιστάτη

Η ορλιστάτη είναι ένας αναστολέας της δράσης της παγκρεατικής και της γαστρικής λιπάσης. Η χορήγηση της ορλιστάτης προκαλεί ελάττωση του απορροφώμενου λίπους κατά 30% με αποτέλεσμα την ελάττωση των απορροφώμενων θερμίδων. Η ημερήσια δόση είναι ένα δισκίο 120 mg με κάθε κύριο γεύμα και ως τρία δισκία την ημέρα. Αν παραληφθεί ένα κύριο γεύμα ή αν ένα γεύμα δεν περιέχει λίπος (πχ μόνο φρούτα) τότε μπορεί και να παραληφθεί το δισκίο της ορλιστάτης. Πρέπει να τονιστεί ότι η λήψη ορλιστάτης πρέπει να συνδυάζεται με ολιγοθερμιδική δίαιτα με περιεκτικότητα σε λίπος όχι μεγαλύτερη από 40%. Η ορλιστάτη απορροφάται συστηματικά σε ποσοστό μικρότερο του 1%, δημιουργώντας έτσι ένα πολύ καλό προφίλ ασφάλειας. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου έχουν σχέση με το μηχανισμό δράσης του και είναι μετεωρισμός, κοιλιακό άλγος και ελαιώδεις διαρροϊκές κενώσεις. Πάντως επειδή αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν σχέση και με την ποσότητα του λίπους της τροφής, ο φόβος εμφάνισής τους οδηγεί τους λαμβάνοντες το φάρμακο να περιορίζουν την πρόσληψη λίπους που έχει σαν αποτέλεσμα την περαιτέρω ελάττωση των προσλαμβανόμενων θερμίδων. Μια άλλη ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η ελάττωση των επιπέδων των λιποδιαλυτών βιταμινών μετά από μακροχρόνια χορήγηση της ορλιστάτης, που πάντως σε μελέτες που έχουν γίνει δεν έχουν φθάσει σε επίπεδα χαμηλότε-

Π Ε Ρ Ι Λ Η Ψ Ε Ι Σ

ρα από τα κατώτερα φυσιολογικά. Ως προς την απώλεια βάρους πολλές διπλές-τυφλές μελέτες με τη χρήση ορλιστάτης και placebo έδειξαν την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου, αλλά και την επανάκτηση του βάρους με την διακοπή του. Σημαντική είναι η συμβολή της ορλιστάτης και στην διατήρηση του βάρους που έχει απολεσθεί(3). Ένας άλλος σημαντικός παράγοντας που πρέπει να επισημανθεί ως προς τη χρήση της ορλιστάτης είναι το ευνοϊκό αποτέλεσμα που έχει η χρήση της στις συνοδές παθήσεις και μεταβολικές επιπτώσεις της παχυσαρκίας. Η ορλιστάτη φαίνεται να μειώνει την περίμετρο μέσης, την αρτηριακή πίεση, τη γλυκόζη, τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη και τα επίπεδα ινσουλίνης σε πολυκεντρικές μελέτες με τη χρήση φαρμάκου ή placebo(4). Επίσης φαίνεται να έχει ευνοϊκή επίδραση στο λιπιδαιμικό προφίλ ελατώνοντας την ολική και την LDL χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια και αυξάνοντας την HDL χοληστερόλη. Η επίδραση της ορλιστάτης στα λιπίδια φαίνεται ότι είναι ανεξάρτητη από την απώλεια βάρους και έχει σχέση με τον μηχανισμό δράσης του φαρμάκου (δηλαδή την δυσασπορόφιση των λιπαρών οξέων). Τέλος φαίνεται ότι η χορήγηση ορλιστάτης σε παχύσαρκους ασθενείς ελατώνει την πιθανότητα εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη (5).

Σιμπουτραμίνη

Η σιμπουτραμίνη είναι ένας αναστολέας της επαναπόσληψης της νοραδρεναλίνης και της σεροτονίνης. Αναστέλλοντας τη δράση των δύο παραπάνω νευροδιαβιβαστών αυξάνει τη διαθεσιμότητά τους στις περιοχές του υποθαλάμου που είναι υπεύθυνες για τη ρύθμιση της πρόσληψης τροφής. Με αυτό τον τρόπο προκαλεί ελάττωση του αισθήματος της πείνας και αύξηση του αισθήματος του κορεσμού, οδηγώντας έτσι σε ελάττωση της πρόσληψης τροφής. Φαίνεται ότι η σιμπουτραμίνη έχει και έναν ακόμη μηχανισμό ελάττωσης του βάρους αυξάνοντας τη θερμογένεση μέσω αύξησης της δραστηριότητας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Η σιμπουτραμίνη χορηγείται ένα δισκίο ημερησίως αρχικά σε δόση 10mg και στη συνέχεια σε δόση 15mg αν δεν υπάρχει ικανοποιητικό αποτέλεσμα με τα 10mg. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες της σιμπουτραμίνης είναι ξηροστομία, αϋπνία, νευρικότητα και δυσκοιλιότητα. Στις κλινικές μελέτες όμως που έγιναν η βαρύτητα των ανεπιθύμητων αυτών ενεργειών δεν ήταν τέτοια που να χρειαστεί να διακοπεί το φάρμακο (ποσοστό διακοπής μικρότερο του 1%). Επίσης λόγω του μηχανισμού δράσης του φαρμάκου μπορεί να παρατηρηθεί μια μικρή αύξηση της καρδιακής συχνότητας (4-6 σφύξεις ανά λεπτό) και της αρτηριακής πίεσης (2-3 mm Hg), η οποία όμως αργότερα εξαλείφεται λόγω της πτώσης της αρτηριακής πίεσης που προκαλεί η απώλεια βάρους. Η σιμπουτραμίνη δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια, ισχαιμική καρδιακή νόσο, αρρυθμιστη υπέρταση ή αρρυθμίες. Επίσης δεν θα πρέπει να συγχωρηγείται με

αναστολείς της μονοαμινοοξειδάσης. Όπως έδειξαν πολλές διπλές-τυφλές μελέτες με χρήση σιμπουτραμίνης και placebo, η σιμπουτραμίνη προκάλεσε σημαντικού βαθμού απώλεια βάρους σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Η συνέχιση της αγωγής με σιμπουτραμίνη μετά την αρχική απώλεια βάρους βοηθάει στη διατήρηση του απολεσθέντος βάρους και την μη επανάκτησή του, κάτι που συμβαίνει συχνά όταν η θεραπεία είναι μόνο διαιτητική αγωγή(6). Η σιμπουτραμίνη βοηθάει και στη βελτίωση των μεταβολικών παραμέτρων των παχυσαρκών ασθενών. Σε σύγκριση με placebo υπάρχει ελάττωση της περιμέτρου μέσης και του σπλαχνικού λίπους, των τριγλυκεριδίων, της ολικής και της HDL χοληστερόλης, των επιπέδων της γλυκόζης νηστείας και της ινσουλίνης και βελτιώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη και την γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη σε διαβητικούς ασθενείς(7). Ως προς την αρτηριακή πίεση δεν φαίνεται να υπάρχει διαφορά μεταξύ σιμπουτραμίνης και placebo(8).

Νέες Θεραπείες

Υπάρχουν αρκετά φάρμακα που δοκιμάζονται για τη θεραπεία της παχυσαρκίας. Από αυτά το φάρμακο που πρόκειται να κυκλοφορήσει σύντομα είναι το rimonabant. Το rimonabant είναι ένας αναστολέας των CB1 υποδοχέων των κανναβινοειδών. Στους CB1 υποδοχείς δρουν τα ενδογενή κανναβινοειδή και προκαλούν διέγερση της όρεξης και συνεπώς αύξηση της προσλαμβανόμενης τροφής, οπότε η αναστολή των υποδοχέων αυτών ελατώνει τις προσλαμβανόμενες θερμίδες. Η συνηθισμένη δόση είναι 20 mg την ημέρα και οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου είναι γαστρεντερικές διαταραχές όπως ναυτία και διάρροια. Σε μια μεγάλη ευρωπαϊκή πολυκεντρική μελέτη μετά από ένα χρόνο θεραπείας με rimonabant και placebo βρέθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά στο σωματικό βάρος, στην περίμετρο μέσης, στην ινσουλίνη νηστείας, στην ολική, LDL και HDL χοληστερόλη και στα τριγλυκερίδια, ενώ δεν βρέθηκε διαφορά στην γλυκόζη νηστείας και στην συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση (9).

Άλλα φάρμακα που ενδέχεται να χρησιμοποιηθούν στο μέλλον για τη θεραπεία της παχυσαρκίας είναι η λεπτίνη, το νευροπεπτίδιο Y, η αξοκίνη, τα αντιεπιληπτικά φάρμακα τοπιραμάτη και ζονισαμίδη, και αρκετά ακόμη τα οποία είναι σε διάφορα στάδια κλινικών δοκιμών.

Θα πρέπει πάντως να επισημανθεί για μια ακόμη φορά ότι η φαρμακευτική θεραπεία της παχυσαρκίας θα πρέπει πάντα να συνδυάζεται με διαιτητική αγωγή και αύξηση της σωματικής δραστηριότητας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. NIH, *The practical guide: identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults*. Bethesda,

Π Ε Ρ Ι Λ Η Ψ Ε Ι Σ

Maryland 2000.

2. Bray GA et al. Current and potential drugs for treatment of obesity. *Endocr Rev* 1999; 20(6):805-75.
3. Sjostrom L et al. Randomised placebo controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. *Lancet* 1998; 352: 167-72.
4. Heymsfield SB et al. Effects of weight loss with orlistat on glucose tolerance and progression to type 2 diabetes in obese adults. *Arch Intern Med* 2000; 160(9):1321-6.
5. Torgerson JS et al. Xenical in the prevention of diabetes in obese subjects study (XENDOS): a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004; 27: 33-40.
6. James WP et al. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomized trial. The STORM Study group. *Lancet* 2000; 356: 2119-25.
7. Finer N et al. Sibutramine is effective for weight loss and diabetic control in obesity with type 2 diabetes : a randomized trial. *Diabet Obes Metab* 2000; 2: 105-12
8. McMahon FG et al. Efficacy and safety of sibutramine in obese white and African American patients with hypertension. 1 year multicenter trial *Arch Intern Med* 2000; 160(9):2185-91.
9. Van Gaal L et al. Effects of cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1 year experience from the RIO-Europe study. *Lancet* 2005; 365: 1389-97

Π Ε Ρ Ι Λ Η Ψ Ε Ι Σ

Παύλος Ν. Στουγιάννος

Επιμελητής Καρδιολογική Κλινικής Γ.Ν. Κορίνθου

**«ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ & ΣΤΑΤΙΝΕΣ:
ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΩΝ ΣΥΣΤΑΣΕΩΝ
ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ
ΕΦΑΡΜΟΓΩΝ ΤΟΥΣ»**

Το Μεταβολικό Σύνδρομο (ΜΣ) αποτελεί μια συνάθροιση αλληλοσχετιζόμενων παραγόντων κινδύνου μεταβολικής προελεύσεως - μεταβολικοί παράγοντες κινδύνου - οι οποίοι φαίνεται ότι προάγουν άμεσα την ανάπτυξη αθηρωματικής καρδιαγγειακής νόσου.¹ Οι ασθενείς με ΜΣ χαρακτηρίζονται επίσης από αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου ΙΙ. Μια άλλη ομάδα παραγόντων-καταστάσεων, οι υποκείμενοι παράγοντες κινδύνου, οδηγούν στην ανάπτυξη των μεταβολικών παραγόντων κινδύνου.

Οι πιο ευρέως αναγνωρισμένοι μεταβολικοί παράγοντες κινδύνου είναι η αθηρογόνος δυσλιπιδαιμία, η αυξημένη αρτηριακή πίεση και η αυξημένη γλυκόζη πλάσματος. Οι κυριότεροι υποκείμενοι παράγοντες κινδύνου για το ΜΣ φαίνεται ότι είναι η κοιλιακή παχυσαρκία και η αντίσταση στην ινσουλίνη.

Η αθηρογόνος δυσλιπιδαιμία χαρακτηρίζεται από μια σειρά διαταραχών των λιποπρωτεϊνών που συμπεριλαμβάνει αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων ορού και απολιποπρωτεϊνης Β (apoB), αυξημένη συγκέντρωση μικρών και πυκνών LDL σωματιδίων και μειωμένα επίπεδα HDL χοληστερόλης (HDL-C).

Σύμφωνα με την Επιτροπή Θεραπείας των Ενηλίκων (Adult Treatment Panel-ATP) ΙΙΙ του Εθνικού Προγράμματος Επιμόρφωσης για την Χοληστερόλη (National Cholesterol Education Program- NCEP) των ΗΠΑ² ως διαγνωστικά κριτήρια του ΜΣ θεωρούνται σήμερα τα ακόλουθα:

1. Κεντρικού τύπου παχυσαρκία (περιφέρεια μέσης >102cm για τους άντρες και >88cm για τις γυναίκες)
2. Αρτηριακή πίεση ≥ 130 mmHg συστολική και ≥ 85 mmHg διαστολική
3. Τριγλυκερίδια αίματος νηστείας ≥ 150 mg/dl
4. Χαμηλά επίπεδα HDL χοληστερόλης (HDL-C) (<40 mg/dl για τους άνδρες και <50 mg/dl για τις γυναίκες)
5. Επίπεδα σακχάρου αίματος νηστείας ≥ 110 mg/dl

Η παρουσία τουλάχιστον τριών από τα παραπάνω κριτήρια θεωρείται απαραίτητη για τη διάγνωση του ΜΣ. Κατά καιρούς βέβαια διάφοροι ιατρικοί φορείς και οργανώσεις, και πιο πρόσφατα ο Διεθνής Οργανισμός για το Σακχαρώδη Διαβήτη,³ έχουν προτείνει τροποποιημένα κριτήρια για τη διάγνωση του ΜΣ, αίροντας σειρά συζητήσεων και αντιπαραθέσεων στην ιατρική κοινότητα.

Δεδομένα από μεγάλες μελέτες έχουν αποδείξει ότι οι διαταραχές των λιπιδίων σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων, καθώς και ότι η επιθετική αντιμετώπιση των συγκεκριμένων διαταραχών οδηγεί σε μείωση

του εν λόγω κινδύνου. Σύμφωνα με την ATP ΙΙΙ η αρχική προσέγγιση συνίσταται στη μείωση των επιπέδων της LDL χοληστερόλης (LDL-C). Η αθηρογόνος δυσλιπιδαιμία αποτελεί δευτερεύοντα στόχο της υπολιπιδαιμικής αγωγής και μόνο εφόσον ο πρωταρχικός στόχος της LDL-C έχει επιτευχθεί. Με άλλα λόγια, όσο η LDL-C παραμένει υψηλότερη από το επιθυμητό επίπεδο, εξακολουθεί να αποτελεί τον πρωταρχικό στόχο της θεραπείας ακόμα και στους ασθενείς με ΜΣ. Τα επίπεδα στόχος της LDL-C καθορίζονται από την εκτίμηση του απολύτου καρδιαγγειακού κινδύνου για κάθε ασθενή (πίνακας).^{1, 2, 4} Τα αποτελέσματα προσφάτων μεγάλων τυχαιοποιημένων μελετών,^{5,8} οι οποίες δημοσιεύθηκαν μετά την ATP ΙΙΙ, ενισχύουν την επιλογή της LDL-C σαν πρωταρχικό στόχο, ενώ απέδειξαν ότι αποτελεσματική μείωση των επιπέδων της LDL-C μειώνει ουσιαστικά τον κίνδυνο εμφάνισης Στεφανιαίας Νόσου. Τα αποτελέσματα αυτά φαίνεται ότι θα έχουν σημαντική επίδραση στον τρόπο αντιμετώπισης των ασθενών με διαταραχές των λιπιδίων, ενώ μπορεί να οδηγήσουν σε επανακαθορισμό των θεραπευτικών ουδών και στόχων της ATP ΙΙΙ προς χαμηλότερα επίπεδα.⁹

Κατηγορίες κινδύνου που τροποποιούν το στόχο για την LDL και non-HDL χοληστερόλη

Κατηγορίες κινδύνου HDL	Στόχος LDL (mg/dl)	Στόχος non HDL (mg/dl)
Στεφανιαία νόσος και ισοδύναμα ¹	<100	<130
Πολλαπλοί (2+) παράγοντες κινδύνου ²	<130	<160
0-1 παράγοντες κινδύνου	<160	<190

¹ άλλες κλινικές μορφές αθηρωματικής νόσου, σακχαρώδης διαβήτης, 10-ετής κίνδυνος ΣΝ>20%

² κάπνισμα, υπέρταση, χαμηλή HDL, οικογενειακό ιστορικό πρώιμης ΣΝ, ηλικία <45 για άντρες και <55 για γυναίκες

Οι στατίνες είναι οι πιο ισχυροί παράγοντες για την μείωση της LDL. Κατά σειρά δραστηριότητας είναι η ροζουβαστατίνη, η ατορβαστατίνη, η σιμβαστατίνη και στη συνέχεια, κατά αλφαβητική σειρά, η λοβαστατίνη, η πραβαστατίνη και η φλουβαστατίνη. Προς ενίσχυση της αποτελεσματικότητας των στατινών, μπορεί να συγχρησιμοποιούνται φάρμακα που δρουν στο πεπτικό σύστημα. Εδώ συμπεριλαμβάνονται οι ρητίνες δέσμευσης των χολικών οξέων και οι αναστολείς της απορρόφησης της χοληστερόλης, όπως είναι η εζετιμίμπη.

Π Ε Ρ Ι Λ Η Ψ Ε Ι Σ

Πρέπει να σημειωθεί ότι η ATP III εισήγαγε ένα νέο δευτερεύοντα θεραπευτικό στόχο σε ασθενείς με αθηρογόνο δυσλιπιδαιμία με επίπεδα τριγλυκεριδίων ≥ 200 mg/dl, εφόσον ο στόχος της LDL-C έχει επιτευχθεί. Πρόκειται για την non-HDL-C η οποία αποτελεί το άθροισμα των VLDL + LDL και προκύπτει από τη διαφορά ολικής χοληστερόλης - HDL. Ο στόχος της non-HDL-C είναι 30 mg/dl υψηλότερος από το στόχο της LDL (πίνακας) για κάθε κατηγορία απολύτου κινδύνου. Ένας πιθανός δευτερεύον στόχος είναι η αυξημένη ολική αρωΒ η οποία εκφράζει το συνολικό αριθμό των αθηρογόνων λιποπρωτεϊνών στην κυκλοφορία.¹⁰ Αν και πολύ συγγραφείς θεωρούν ότι υπερτερεί έναντι της non-HDL-C, σαν θεραπευτικός στόχος, η ATP III θεωρεί την τελευταία σαν προτιμότερο μιας και η ακριβής της μέτρηση είναι προς το παρόν πιο εύκολη στην καθημερινή κλινική πράξη.

Εάν η non-HDL-C παραμένει υψηλή μετά την επιθυμητή μείωση της LDL-C, τουλάχιστον δυο θεραπευτικές επιλογές είναι διαθέσιμες. Πρώτον, εντατικοποίηση της αγωγής για την μείωση της LDL-C συχνά μειώνει και την non-HDL-C. Οι στατίνες για παράδειγμα μειώνουν κατά το ίδιο ποσοστό και την LDL-C και την non-HDL-C και επιπλέον οδηγούν σε μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων και στους ασθενείς με ΜΣ.¹¹ Δεύτερον, ένα φάρμακο για μείωση των τριγλυκεριδίων μπορεί να προστεθεί στη υπάρχουσα αγωγή. Τόσο οι φιμπράτες όσο και το νικοτινικό οξύ μειώνουν την non-HDL-C και τον καρδιαγγειακό κίνδυνο σε ασθενείς με ΜΣ ή σακχαρώδη διαβήτη.¹²

Η χαμηλή HDL-C (<40mg/dl) θεωρείται ένας τριτεύον στόχος από την ATP III για τους ασθενείς με στεφανιαία νόσο που έχουν επιτύχει τα επιθυμητά επίπεδα LDL-C και non-HDL-C. Αν και δεν συνιστάται κάποιος συγκεκριμένος θεραπευτικός στόχος, πρέπει να γίνεται προσπάθεια κατά το δυνατόν αύξησης της HDL-C. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με απώλεια του σωματικού βάρους, σωματική άσκηση και διακοπή του καπνίσματος. Η νιασίνη είναι επίσης ένα φάρμακο που μπορεί να δοκιμασθεί για την αύξηση των επιπέδων της HDL-C. Αρκετές κλινικές μελέτες υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητά της για τη μείωση του στεφανιαίου κινδύνου, τόσο όταν χρησιμοποιείται μόνη της όσο και σε συνδυασμό με στατίνες.¹³ Ο συνδυασμός στατίνης και νιασίνης προκαλεί μια σημαντική μείωση της LDL-C και μια εντυπωσιακή αύξηση της HDL-C.

Συμπερασματικά:

- 1) η δυσλιπιδαιμία αποτελεί ένα από τα χαρακτηριστικά του ΜΣ με τη μορφή της αύξησης των τριγλυκεριδίων και της ελάττωσης της HDL-C,
- 2) τα επίπεδα της LDL-C είναι συχνά φυσιολογικά, αλλά τα μόρια της είναι πιο μικρά και πυκνά, άρα και πιο αθηρογόνα, και αποτελούν τον πρωταρχικό στόχο αντιμετώπισης της διαταραχής των λιπιδίων,
- 3) τα επίπεδα της non-HDL-C είναι ο δευτερεύον στόχος της θεραπευτικής παρέμβασης, εφόσον τα επιθυμητά επίπεδα της LDL-C έχουν επιτευχθεί,
- 4) τα χαμηλά επίπεδα HDL-C αποτελούν τριτεύοντα στόχο, εφόσον οι προηγούμενοι στόχοι έχουν επιτευχθεί,
- 5) Οι στατίνες αποτελούν ισχυρά όπλα στην αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας στο ΜΣ και γενικότερα και οδηγούν σε σημαντική μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Grundy SM, Cleeman JJ, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC, Jr., Spertus JA, Costa F. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112:2735-52.
2. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Final report. *Circulation* 2002; 106:3143-3421.
3. International Diabetes Federation. Worldwide definition of the metabolic syndrome. Available at: http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf. August 24, 2005.
4. Fletcher B, Berra K, Ades P, Braun LT, Burke LE, Durstine JL, Fair JM, Fletcher GF, Goff D, Hayman LL, Hiatt WR, Miller NH, Krauss R, Kris-Etherton P, Stone N, Wilterdink J, Winston M. Managing abnormal blood lipids: a collaborative approach. *Circulation* 2005; 112:3184-209.
5. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360:7-22.
6. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, Ford I, Gaw A, Hyland M, Jukema JW, Kamper AM, Macfarlane PW, Meinders AE, Norrie J, Packard CJ, Perry IJ, Stott DJ, Sweeney BJ, Twomey C, Westendorp RG. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360:1623-30.
7. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361:1149-58.
8. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, Joyal SV, Hill KA, Pfeffer MA, Skene AM. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350:1495-504.
9. Grundy SM, Cleeman JJ, Merz CN, Brewer HB, Jr., Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC, Jr., Stone NJ. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol

Π Ε Ρ Ι Λ Η Ψ Ε Ι Σ

- Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. Circulation 2004; 110:227-39.*
10. Grundy SM. *Low-density lipoprotein, non-high-density lipoprotein, and apolipoprotein B as targets of lipid-lowering therapy. Circulation 2002; 106:2526-9.*
 11. Ballantyne CM, Olsson AG, Cook TJ, Mercuri MF, Pedersen TR, Kjekshus J. *Influence of low high-density lipoprotein cholesterol and elevated triglyceride on coronary heart disease events and response to simvastatin therapy in 4S. Circulation 2001; 104:3046-51.*
 12. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Nelson DB, Elam MB, Schaefer EJ, Faas FH, Anderson JW. *Diabetes, plasma insulin, and cardiovascular disease: subgroup analysis from the Department of Veterans Affairs high-density lipoprotein intervention trial (VA-HIT). Arch Intern Med 2002; 162:2597-604.*
 13. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, Fisher LD, Cheung MC, Morse JS, Dowdy AA, Marino EK, Bolson EL, Alaupovic P, Frohlich J, Albers JJ. *Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. N Engl J Med 2001; 345:1583-92.*



Π Ε Ρ Ι Λ Η Ψ Ε Ι Σ

Ε. Βαρσαμής

Δ/ντής Β' Παθολογικής κλινικής Κωνσταντοπούλειου Νοσοκομείου «Αγία Όλγα»

**«Η ΑΝΑΓΚΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΥ
ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ
ΓΙΑ ΤΟΝ ΑΥΣΤΗΡΟ ΕΛΕΓΧΟ
ΤΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΠΙΕΣΕΩΣ»**

Εξετάζοντας αναδρομικά την βιβλιογραφία των τελευταίων 20 ετών σχετικά με τα όρια της αρτηριακής υπέρτασης, παρατηρούμε ότι τα όρια αυτά συνεχώς αλλάζουν. Τα επίπεδα στόχος της υπέρτασης συνεχώς μειώνονται ταυτόχρονα όμως, αυξάνεται και ο βαθμός δυσκολίας όσον αφορά τον τρόπο θεραπευτικής προσέγγισης των ορίων αυτών. Η απάντηση στις απαιτήσεις αυτές είναι η χορήγηση περισσότερων φαρμάκων και η αύξηση της δοσολογίας των χορηγουμένων αντιυπερτασικών. Αυτό όμως συνεπάγεται και αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών των αντιυπερτασικών φαρμάκων.

Σκοπός του θέματος μας είναι να αναζητήσουμε τρόπους, τέτοιους ώστε, ένας σωστός και ενδεδειγμένος συνδυασμός φαρμάκων να αυξάνει όχι μόνο αθροιστικά αλλά και συνεργικά την αποτελεσματικότητα των φαρμάκων και ταυτόχρονα να εξουδετερώνει ή να περιορίζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες ενός εκάστου εξ' αυτών. Τα πλεονεκτήματα που προκύπτουν από τους συνδυασμούς των αντιυπερτασικών φαρμάκων είναι σημαντικά και είναι τα ακόλουθα:

Α) Ορισμένες ιδιότητες του ενός φαρμάκου ενισχύονται με την χορήγηση του δεύτερου φαρμάκου. Τέτοια περίπτωση είναι επί παραδείγματι η ενίσχυση της δραστηριότητας των α-ΜΕΑ μετά από την χορήγηση διουρητικού.

Στον πίνακα I παρουσιάζεται ο τρόπος δράσεως των διουρητικών τα οποία μειώνουν την επαναρρόφηση του νατρίου στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο και κατά συνέπεια έχουμε αυξημένη νατριοδιούρηση και μείωση του κυκλοφορούντος όγκου πλάσματος και κατά συνέπεια μείωση της αρτηριακής πίεσεως. Η υποογκαιμία όμως αυτή προκαλεί αντιρροπιστική ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης αγγειοτασίνης αλδοστερόνης και κατά συνέπεια μείωση του αντιυπερτασικού αποτελέσματος. Η ταυτόχρονη όμως χορήγηση α-ΜΕΑ ή αποκλειστού υποδοχέων της αγγειοτασίνης II εκτός της αντιυπερτασικής τους δράσης θα εξουδετερώσει και την ανεπιθύμητη προαναφερθείσα αντιρροπιστική ενέργεια των διουρητικών.

Στον πίνακα II παρουσιάζεται ο τρόπος δράσεως των α-ΜΕΑ στον άξονα ρενίνης αγγειοτασίνης αλδοστερόνης. Το Μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτασίνης (ΜΕΑ) μετατρέπει την αγγειοτασίνη I σε αγγειοτασίνη II, η οποία αγγειοτασίνη II ενεργοποιεί την κατακράτηση νατρίου και ύδατος, ταυτόχρονα δε, ενεργοποιεί το Συμπαθητικό Νευρικό Σύστημα, προκαλεί αγγειοσύσπαση και μειώνει την σπειραματονεφρική διήθηση. Όλα αυτά συμβάλλουν στην άνοδο της αρτηριακής πίεσεως. Η χορήγηση λοιπόν αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου (α-ΜΕΑ) εξουδετερώνει τη διαδικασία αυτή και μει-

ώνει την αρτηριακή πίεση. Το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτασίνης (ΜΕΑ) συμβάλλει επίσης στην αποδόμηση της βραδυκινίνης και κατά συνέπεια η χορήγηση αναστολέα του ΜΕΑ θα επιβραδύνει την αποδόμηση αυτής αλλά η αυξημένη συγκέντρωση βραδυκινίνης ενοχοποιείται για την πρόκληση βήχα. Η ανεπιθύμητη αυτή ενέργεια αποφεύγεται αν χορηγηθούν αποκλειστές υποδοχέων της αγγειοτασίνης (ΑΥΑ), οι οποίοι δρουν σε διαφορετικό επίπεδο του άξονα. Αναφέρεται όμως ότι η βραδυκινίνη ασκεί καρδιοπροστατευτική και νεφροπροστατευτική δράση.

Ο συνδυασμός α-ΜΕΑ και ΑΥΑ σε χαμηλές δόσεις μελετάται σήμερα και τα πρώτα αποτελέσματα είναι ευνοϊκά. Ο συνδυασμός των δύο αυτών φαρμάκων, μαζί με μικρή δόση διουρητικών ασκεί μία πολύ αποτελεσματική δράση στον άξονα ρενίνης αγγειοτασίνης αλδοστερόνης και έτσι αναστέλλεται σημαντικά η επιβλαβής δράση της υπέρτασης στο καρδιαγγειακό σύστημα και στα νεφρά.

Β) Η χορήγηση του δεύτερου ή τρίτου αντιυπερτασικού εξουδετερώνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες και παρενέργειες του πρώτου. Ως παράδειγμα μπορούμε να αναφέρουμε τις περιπτώσεις αντιυπερτασικών που προκαλούν περιφερική αγγειοδιασταλτική δράση.

Στον πίνακα III παρουσιάζεται η δράση ενός αντιυπερτασικού που η κύρια δράση του είναι περιφερική αγγειοδιασταλτική η οποία προκαλεί μείωση των περιφερικών αντιστάσεων και ελάττωση της αρτηριακής πίεσεως. Παράλληλα όμως η μείωση αυτή των περιφερικών αντιστάσεων μπορεί να προκαλέσει αντισταθμιστική διέγερση του συμπαθητικού, ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης αγγειοτασίνης αλδοστερόνης και αυξημένη κατακράτηση υγρών. Όλες οι δραστηριότητες αυτές θα οδηγήσουν σε μείωση της αντιυπερτασικής δράσεως του αγγειοδιασταλτικού φαρμάκου. Η ενεργοποίηση του συμπαθητικού θα προκαλέσει ταχυκαρδία η οποία όμως μπορεί να εξουδετερωθεί με τη συγχορήγηση β-αποκλειστού. Ένας α-ΜΕΑ ή ένας αποκλειστής των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II θα εξουδετερώσει την ενεργοποίηση του άξονα της ρενίνης και τέλος η κατακράτηση νατρίου και ύδατος μπορεί κάλλιστα να αντιμετωπισθεί με τη χορήγηση διουρητικών. Παρατηρούμε εδώ πως ο κατάλληλος συνδυασμός αντιυπερτασικών όχι μόνο αυξάνει το αντιυπερτασικό αποτέλεσμα αλλά εξουδετερώνει και τις ανεπιθύμητες ενέργειες αυτών.

Συμπεράσματα: Δεν υπάρχουν καλά και κακά φάρμακα ή ισχυρά και λιγότερα ισχυρά. Υπάρχουν απλώς τα κατάλληλα φάρμακα για τον κατάλληλο ασθενή. Ο σωστός συνδυασμός αντιυπερτασικών φαρμάκων απαιτεί την επιλογή των κατάλληλων φαρμάκων. Η επιλογή των φαρμάκων θα γίνει αφού ληφθεί υπόψη πρώτα η τυχόν βλάβη στα όργανα στόχους (νεφρική βλάβη, στεφανιαία νόσος, καρδιοπάθεια,

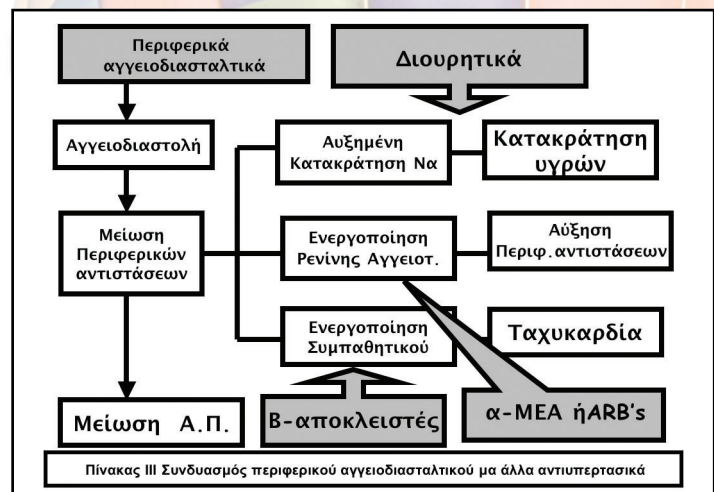
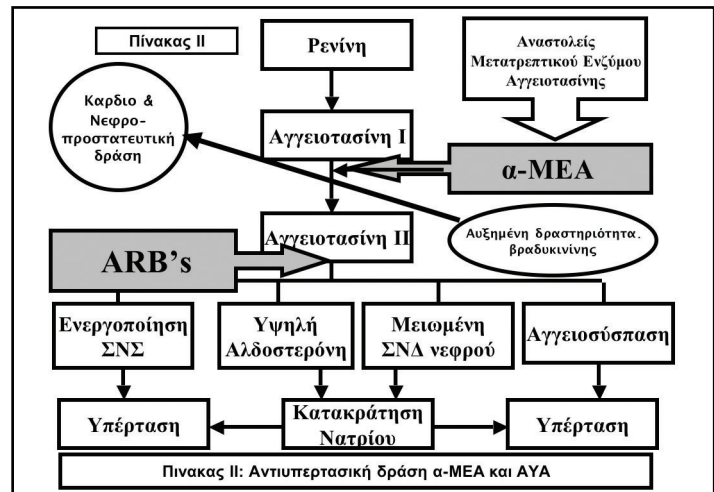
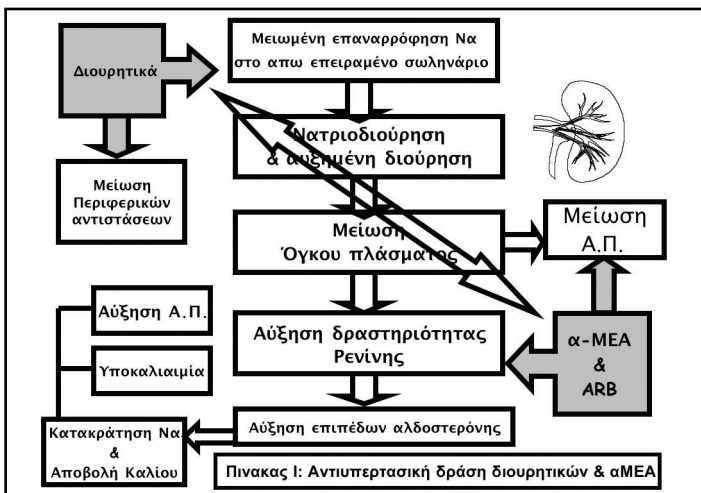
Π Ε Ρ Ι Λ Η Ψ Ε Ι Σ

περιφερική αγγειοπάθεια κλπ) η τυχόν συνύπαρξη άλλων παραγόντων κινδύνου (πχ Σακχαρώδης διαβήτης) η ηλικία και η συνεργασιμότητα του ασθενούς και τέλος το κόστος του φαρμάκου, ιδιαίτερα μάλιστα όταν ο ασθενής δεν καλύπτεται από ασφαλιστικό οργανισμό.

Η χορήγηση συνδυασμών σε μικρές δόσεις φαίνεται ότι έχει σημαντικά οφέλη δεδομένου ότι αφενός μεν, δεν μειώνεται η αντιυπερτασική τους αποτελεσματικότητα όπως για παράδειγμα τα διουρητικά, αφετέρου δε, αποφεύγονται οι δοσοεξαρτώμενες ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων. Οι Σταθεροί και ενδεδειγμένοι συνδυασμοί δύο φαρμάκων σε ένα σκεύασμα εξασφαλίζουν καλύτερη συνεργασιμότητα (compliance) του ασθενούς ιδιαίτερα όταν πρέπει να δίνονται τρία ή και τέσσερα αντιυπερτασικά ημερησίως και ταυτόχρονα ενισχύεται συνεργικά η αντιυπερτασική τους αποτελεσματικότητα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. 2003 European Society of Hypertension European Society of Cardiology Guidelines for the management of Arterial Hypertension, *J Hypertens* 2003; 21:101-53
2. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention Detection Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42:1206-52
3. 2003 World Health Organization - International Society of Hypertension Statement of Management of Hypertension. *J Hypertens* 2003; 21:1983-92
4. British Hypertension Society guidelines for hypertension management 2004 (BHS-IV) *BMJ* 2004; 328: 634-640



Π Ε Ρ Ι Λ Η Ψ Ε Ι Σ

Δρ. Α. Μελιδώνης

Υπεύθυνος Διαβητολογικού Κέντρου Τζανείου Νοσοκομείου Πειραιά,
Πρόεδρος Ελληνικής Διαβητολογικής Εταιρείας

«ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ & ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ»

Το μεταβολικό σύνδρομο (Μ.Σ) είναι ένα παζλ μεταβολικών διαταραχών που οδηγούν αναπόφευκτα στην αθηρωμάτωση και στην καρδιαγγειακή νόσο. Βασικές ψηφίδες αυτού του παζλ είναι η παχυσαρκία (κυρίως η κεντρικού τύπου), η δυσλιπιδαιμία, η υπέρταση και ο σακχαρώδης διαβήτης.

Κοινός παρανομαστής των διαταραχών αυτών είναι η παρουσία αντίστασης των περιφερικών ιστών (και κυρίως του μυϊκού ιστού) στην δράση της ινσουλίνης.

Η ινσουλινοαντίσταση αυτή δεν είναι μεν νόσος, είναι όμως κεντρική μεταβολική διαταραχή που αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης των διαταραχών που συναποτελούν το μεταβολικό σύνδρομο, ενώ συνδέεται αιτιολογικά με τις διαταραχές αυτές.

Σήμερα εκτός των βασικών συνιστωσών του Μ.Σ. αναφέρεται και μια σειρά άλλων διαταραχών, οι οποίες σχετίζονται με το Μ.Σ.: Η υπερουριχαιμία, το λιπώδες ήπαρ, η υπνική άπνοια, το σύνδρομο πολυκιστικών ωοθηκών, η αυξημένη πηκτικότητα του αίματος κλπ. Οι διαταραχές αυτές δεν οριοθετούν βεβαίως το Μ.Σ., εν τούτοις όμως συνδέονται με αυτό, εξ αιτίας της κοινής μεταβολικής τους αναφοράς που είναι η ινσουλινοαντίσταση (βλ. Πίνακας 1).

Το Μ.Σ. εκφράζεται, εμφανίζεται όταν γενετικής επιρροής άτομα αποκτούν υπερβολικό βάρος. Κατ' αυτόν τον τρόπο, παράγοντες όπως ανθυγιεινή διατροφή και η μειωμένη έως ανύπαρκτη σωματική δραστηριότητα διαμορφώνουν ένα 'τοξικό' περιβάλλον που ραγδαία αυξάνει την συχνότητα εμφάνισης του μεταβολικού συνδρόμου. Στην Αμερική το 25% του πληθυσμού, ήδη εκτιμάται ότι παρουσιάζει μεταβολικό σύνδρομο. Στον σακχαρώδη διαβήτη δε, ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου φθάνει το 92%. Υπάρχουν διάφορες προτάσεις τεκμηρίωσης του μεταβολικού συνδρόμου από μεγάλους οργανισμούς: WHO (Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας), NCEP ATP III (Αμερικάνικη Επιτροπή Ειδικών), International Diabetes Federation (IDF). (βλ. πίνακες 2,3).

Η κλινική ταξινόμηση του Μ.Σ. που έχει προταθεί από Αμερικάνικη επιτροπή ειδικών (NCEP) προ τριετίας ισχύει κυρίως έκτοτε γιατί επιτρέπει τον εύκολο προσδιορισμό στην κλινική πράξη του Μ.Σ. Πάντως πρόσφατα οι διάφορες ταξινομήσεις συνδέονται και με διαφορετικές προσεγγίσεις σχετικά με τον μεταβολικό «πυροδοπητή» του Μ.Σ. Η προσέγγιση του WHO ουσιαστικά θεωρεί την ινσουλινοαντίσταση πρωταρχικό αίτιο που οδηγεί σε λιπώλυση και λιποτοξικότητα. Η προσέγγιση του NCEP θεωρεί την κοιλιακή παχυσαρκία αφηρητική αιτία του Μ.Σ, καθώς το μεγάλο κοιλιακό κύτταρο εκκρίνει κυτοκίνες και κυρίως την πρωτεΐνη TNFα που επιδρά στον υποδοχέα της ινσουλίνης και συμβάλλει στην

δημιουργία ινσουλινοαντίστασης. Επιπρόσθετα, η αυξημένη απελευθέρωση λιπαρών οξέων (FFA) επί κοιλιακής παχυσαρκίας οδηγεί αφενός μεν σε αυξημένη σύνθεση τριγλυκεριδίων, σε αυξημένη σύνθεση ειδικών αθηροματογόνων μορίων (μικρές πυκνές LDL) και σε μείωση της προστατευτικής χοληστερίνης (HDL) / εικόνα 1.

Οι δύο αυτές προσεγγίσεις καταλήγουν και στην δημιουργία δύο νοσημάτων που αμοιρως ευοδώνουν την αθηρωματική διαδικασία. Τον διαβήτη με μεταβολικό σύνδρομο και το μεταβολικό σύνδρομο χωρίς διαβήτη.

Οι παράμετροι του μεταβολικού συνδρόμου με την συνεπικουρία της αντίστασης στην ινσουλίνη των περιφερικών ιστών συμβάλλουν ιδιαίτερα στην αυξημένη συχνότητα της καρδιαγγειακής νόσου επί Μ.Σ.

Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι το Μ.Σ συνδέεται με τετραπλάσιο κίνδυνο στεφανιαίου θανάτου, ενώ άλλες μελέτες διαπιστώνουν διπλασιασμό του κινδύνου στεφανιαίας νόσου όταν η παρουσία σακχαρώδη διαβήτη συνδυάζεται και με παρουσία Μ.Σ. Η θεραπεία του μεταβολικού συνδρόμου περιλαμβάνει την βελτίωση της βασικής υποκείμενης μεταβολικής διαταραχής, δηλαδή της αντίστασης των περιφερικών ιστών στην δράση της ινσουλίνης.

Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με την αλλαγή του τρόπου ζωής (ελάττωση του σωματικού βάρους και μέτρια καθημερινή σωματική άσκηση) και ενδεχομένως με φάρμακα (π.χ. γλιταζόνες) καθώς και με την αντιμετώπιση των παραγόντων κινδύνου που συνυπάρχουν (υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, κυρίως μείωση της LDL, διαβήτης).

Η δίαιτα έχει μεγάλη συμβολή στην θεραπεία του μεταβολικού συνδρόμου, αφού οι υποθερμιδικές δίαιτες μειώνουν το σωματικό βάρος, την αρτηριακή πίεση, ενώ βελτιώνουν το λιπιδαιμικό προφίλ και τον γλυκαιμικό έλεγχο).

Μείωση 5-7% του αρχικού βάρους σε παχύσαρκους είναι ικανή για να βελτιώσει σημαντικά όλες τις παραμέτρους του μεταβολικού συνδρόμου. Έμφαση τελευταία δίνεται στην μεσογειακή δίαιτα, η οποία μπορεί να μειώσει κατά 50-70% τον κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων σ' αυτούς που την ακολουθούν (όπως έδειξε η μελέτη LYON).

Σήμερα υπάρχει ποικιλία νέων δεδομένων και αναφορών σχετικών με το Μ.Σ. και τις θεραπευτικές κατευθύνσεις.

Νέων δεδομένων που αφορούν:

- Κυτταρικούς μηχανισμούς που είναι υπεύθυνοι για την αντίσταση στην ινσουλίνη.
- Πρωτεΐνες που εκκρίνουν κυρίως τα λιπώδη κύτταρα και συμβάλλουν στην ινσουλινοαντίσταση και το Μ.Σ. (λεπτίνη, παράγων νέκρωσης των όγκων, ιντερλευκίνη-6, λιπονεκτίνη κλπ./εικόνα 2) .
- Την σύνδεση φλεγμονής και ινσουλινοαντίστασης και την σημασία εκτίμησης ειδικών πρωτεϊνών φλεγμονής όπως η CRP.
- Την φαρμακευτική αντιμετώπιση των επι μέρους πτυχών του

Π Ε Ρ Ι Λ Η Ψ Ε Ι Σ

Μ.Σ., όπως της παχυσαρκίας (σιμπουτραμίνη και ορλιστά-
τη οι νέες φαρμακευτικές ουσίες) της δυσλιπιδαιμίας (νέες
στατίνες και φιμπράτες) της υπέρτασης (ανταγωνιστές των
υποδοχέων της αγγειοτασίνηςII) του διαβήτη (μετιγλινί-
δες, ανάλογα ινσουλίνης κλπ).

- Την ανάπτυξη και κυκλοφορία φαρμάκων όπως οι γλιταζό-
νες που ενεργοποιούν ειδικούς πυρηνικούς υποδοχείς και
αυξάνουν την ιστική ευαισθησία των περιφερικών ιστών
στην δράση της ινσουλίνης. Οι γλιταζόνες σήμερα χρησι-
μοποιούνται σε διαβητικούς ασθενείς που παρουσιάζουν
ινσουλινοαντίσταση. Ωστόσο, πολύ πιθανόν, στο άμεσο
μέλλον αυτά τα φάρμακα θα χρησιμοποιηθούν ευρύτερα
για την θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών με Μ.Σ.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *The metabolic syndrome and its components and the long-term risk of death in patients with coronary Heart disease.* Nigam A et al. *Am Heart J.* 2006 Feb;151(2):514-21.
2. *The metabolic syndrome and cardiovascular disease.* Bonora E. *Ann Med.* 2006;38(1):64-80.
3. *Metabolic syndrome vs Framingham Risk Score for prediction of coronary heart disease, stroke, and type 2 diabetes mellitus.* Wannamethee SG et al. *Arch Intern Med.* 2005 Dec 12-26;165(22):2644-50.
4. *Impact of metabolic syndrome criteria on cardiovascular disease risk in people with newly diagnosed type 2 diabetes.* Epub 2005 Dec 10. Guzder RN et al. *Diabetologia.* 2006 Jan;49(1):49-55.
5. *Age, gender and metabolic syndrome-related coronary heart disease in U.S. adults.* Tong W et al. *Int J Cardiol.* 2005 Oct 10;104(3):288-91.
6. *Is visceral obesity the cause of the metabolic syndrome?* Despres JP. *Ann Med.* 2006;38(1):52-63.
7. *Is insulin resistance the cause of the metabolic syndrome?* Ferrannini E. *Ann Med.* 2006;38(1):42-51.
8. *How to best define the metabolic syndrome.* Magliano DJ et al. *Ann Med.* 2006;38(1):34-41.
9. *"Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: Final report of the Lyon Diet Heart Study,"* de Lorgeril M et al. *Circulation.* 1999;99:779-785

Διαταραχές που συσχετίζονται με την αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης και την υπερινσουληναιμία

Δυσανεξία στη γλυκόζη

- διαταραχή γλυκόζης
- διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη

Διαταραχές του μεταβολισμού του ουρικού οξέος

- αυξημένη συγκέντρωση ουρικού οξέος στο πλάσμα
- μειωμένη νεφρική απέκκριση του ουρικού οξέος

Δυσλιπιδαιμία

- αυξημένα τριγλυκερίδια - μειωμένη HDL-C
- ύπαρξη μικρών πυκνών LDL
- αυξημένη μεταγευματική λιπαιμία

Αιμοδυναμικές διαταραχές

- αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος
- αυξημένη νεφρική κατακράτηση νατρίου
- αυξημένη αρτηριακή πίεση

Διαταραχές αιμοστάσης

- αυξημένη συγκέντρωση του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλάσμινογόνου (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)
- αυξημένη συγκέντρωση του ινωδογόνου

Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία

- αυξημένη συγκέντρωση προσκολλητικών μορίων (ICAM, VCAM)
- μικροθρομβωματουρία
- αυξημένο ADMA

Φλεγμονή

- αυξημένα επίπεδα CRP, TNF-α, IL-6
- αυξημένα επίπεδα resistin, μειωμένη adiponectin

Λοιπή

- λιπώδες ήπαρ
- σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών
- σύνδρομο υπνικής άπνοιας;

Meigs JB. *The metabolic syndrome.* BMJ 2003;327: 61-62
Eckel R, Grundy S, Zimmet P. *Lancet* 2005; 365: 1415

Διαβητολογικό κέντρο Τζανείου Γ.Ν. Πειραιά

Πίνακας 1.

International Diabetes Federation (IDF): Definition of metabolic syndrome – 2005

- **Central obesity: waist circumference ≥ 94 cm (Europid men); ≥ 80 cm (Europid women)**

PLUS any two of the following:

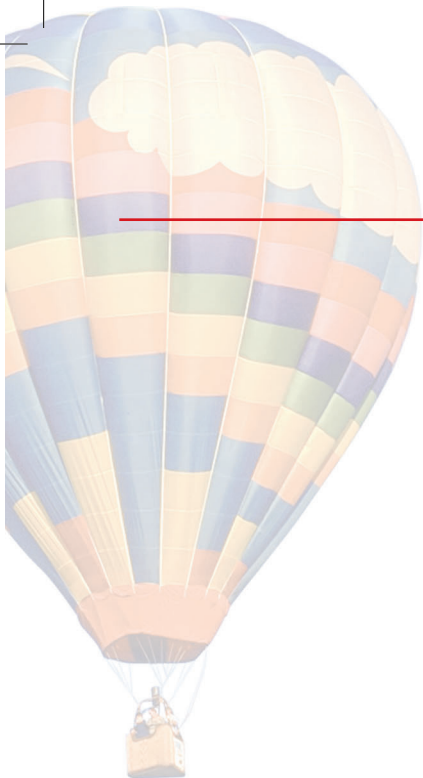
- **Raised triglycerides level ≥ 150 mg/dL**
- **Reduced HDL cholesterol: < 40 mg/dL (men); < 50 mg/dL (women)**
- **Raised blood pressure:**
 - Systolic ≥ 130 mm Hg
 - Diastolic ≥ 85 mm Hg
- **Raised fasting plasma glucose (FPG) ≥ 100 mg/dL; or previously treated type 2 diabetes**

Metabolic syndrome definitions

WHO	NCEP
Required: Insulin in top 25%; glucose ≥ 110 mg/dL; 2-hour glucose ≥ 140 mg/dL	No specific required parameters
And ≥ 2 of:	And ≥ 3 of:
HDL cholesterol < 35 mg/dL (men) < 40 mg/dL (women)	Glucose ≥ 110 mg/dL < 40 mg/dL (men) < 50 mg/dL (women)
Triglycerides ≥ 150 mg/dL	Triglycerides ≥ 150 mg/dL
Obesity (Waist/hip ratio) > 0.9 (men) > 0.85 (women)	Obesity (waist) ≥ 102 cm (men) ≥ 88 cm (women)
BMI ≥ 30 kg/m ²	
Hypertension $\geq 140/90$ mm Hg	Hypertension $\geq 130/85$ mm Hg

http://mhqibdoc.who.int/hq/1999/WHO_NCD_NCS_99.2.pdf NCEP Panel. *Circulation.* 2002;106:3143-3421

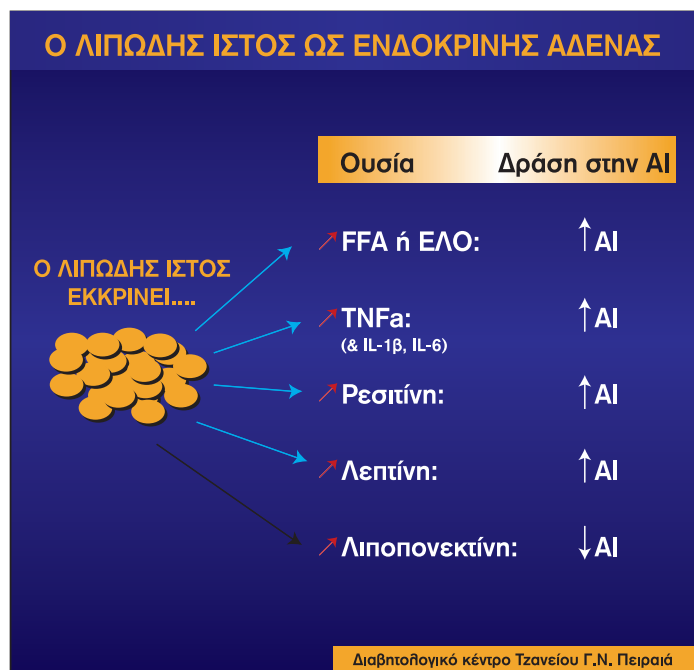
Πίνακες 2, 3.



Π Ε Ρ Ι Λ Η Ψ Ε Ι Σ



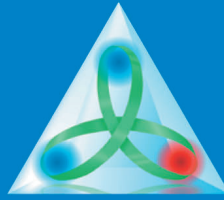
Εικόνα 1.



Εικόνα 2.

MICARDIS®

ΤΕΛΜΙΣΑΡΤΑΝΗ 80mg



MICARDISPLUS®

ΤΕΛΜΙΣΑΡΤΑΝΗ 80mg + ΥΔΡΟΧΛΩΡΟΘΕΙΑΖΙΔΗ 12,5mg



Μ. ΠΙΤΣΙΛΙΔΗΣ Α.Ε.

Mic-MicPlus 2/06/201-1-4444

Boehringer Ingelheim Ελλάς Α.Ε.

Ελληνικού 2, 166 77 Ελληνικό-Αθήνα, Τηλ.: 210 8906 300

Γραφείο Μακεδονίας Θράκης: Αιγαίου 84, 551 32 Καλαμαριά, Θεσσαλονίκη, Τηλ.: 2310 424 663

Τηλ. Φαρμακοεπαγρύπτησης: 210 89 83 019

