

Θεραπευτικές παρεμβάσεις με οδηγό την  
παθοφυσιολογία του διαβήτη σε ασθενείς  
παχύσαρκους που δεν ρυθμίζονται με  
αντιδιαβητικά δισκία

Μαριάννα Μπενρουμπή  
Διαβητολογικό Κέντρο  
Γ.Ν.Αθηνών « Πολυκλινική »

- Άνδρας ηλικίας 55 ετών, επαγγελματικά δραστήριος, που εμφάνισε διαβήτη πριν από 7 χρόνια. Έχει BMI 33 , τους τελευταίους 6 μήνες δύο μετρήσεις HbA1c 7.7 και 8.2%  
Από το κληρονομικό ιστορικό αναφέρει ότι ο πατέρας του είχε διαβήτη τύπου 2 και ότι υπέστη έμφραγμα σε ηλικία 60 ετών.
- Αναφέρει συνεχείς προσπάθειες απώλειας βάρους , με μάλλον απογοητευτικά αποτελέσματα, δεν έχει συμπτωματολογία λόγω του διαβήτη του και βρίσκεται σε αγωγή με μετφορμίνη 850mg x 2 και γλιπεριρίδη 4mg ημερησίως, από έτους.

- Ο ίδιος αποδίδει την απορρύθμιση του διαβήτη του, τους τελευταίους 3-4 μήνες στο άγχος που αντιμετωπίζει στην δουλειά του.
- Καπνίζει περί τα 15 τσιγάρα ημερησίως, δεν ασκείται και πίνει λίγο όταν βρεθεί με παρέα.
- Από διαιτίας παρουσιάζει υπέρταση, για την οποία βρίσκεται σε αγωγή με ΑΜΕΑ με ικανοποιητική ανταπόκριση ( Α.Π 125/80mmHg).
- Αναφέρει συμπτωματολογία περιφερικής νευροπάθειας, με κύρια εκδήλωση αιμωδίες και νυκτερινές καυσαλγίες. Πρόσφατη εξέταση βυθού δεν έδειξε ευρήματα αμφιβληστροειδοπάθειας.

- Από τον εργαστηριακό του έλεγχο:
- Κρεατινίνη 0.9mg/dl, χοληστερίνη 240m/dl HDL 34mg/dl LDL 120 mg/dl , Τριγλυκερίδια 180 mg/dl SGOT 25 U/L SGPT 28 U/l γ GT 21 U/l , αλκαλική φωσφατάση 45 U/l , ουρικό οξύ 4.5 mg/dl. Αμυλάση ορού 30mg/dl
- Από την γενική αίματος Hb 13,8 g/dl Ht 42.4% .

# Δεδομένα:

- ✓ Ετών 55
- ✓ Διαβήτης 7 χρόνια
- ✓ BMI 33
- ✓ HbA1c 8.2%
- ✓ Μετφορμίνη 850χ2 Γλιμεπιρίδη 4mg.

# Θεραπευτικές επιλογές

- Να επιμείνουμε στο σκέλος διατροφή με στόχο την απώλεια βάρους.
- Να προσθέσουμε πιογλιταζόνη.
- Να αυξήσουμε τη δόση της γλιμεπιρίδης στην ανώτατη επιτρεπόμενη : 6mg.
- Να προσθέσουμε έναν DPP-4
- Να προσθέσουμε ανάλογο ινσουλίνης μακράς διάρκειας μια φορά την ημέρα.
- Να προσθέσουμε GLP-1

# Πριν από τέσσερα χρόνια:.....

- ✓ Ετών 51
- ✓ Διαβήτης 3 χρόνια
- ✓ BMI 33
- ✓ HbA1c 7.7%
- ✓ Μετφορμίνη 850χ2 Πιογλιταζόνη 30mg

# Η εξενατίδη σε ασθενείς που χρησιμοποιούν θειαζολιδινεδιόνες με ή χωρίς μετφορμίνη

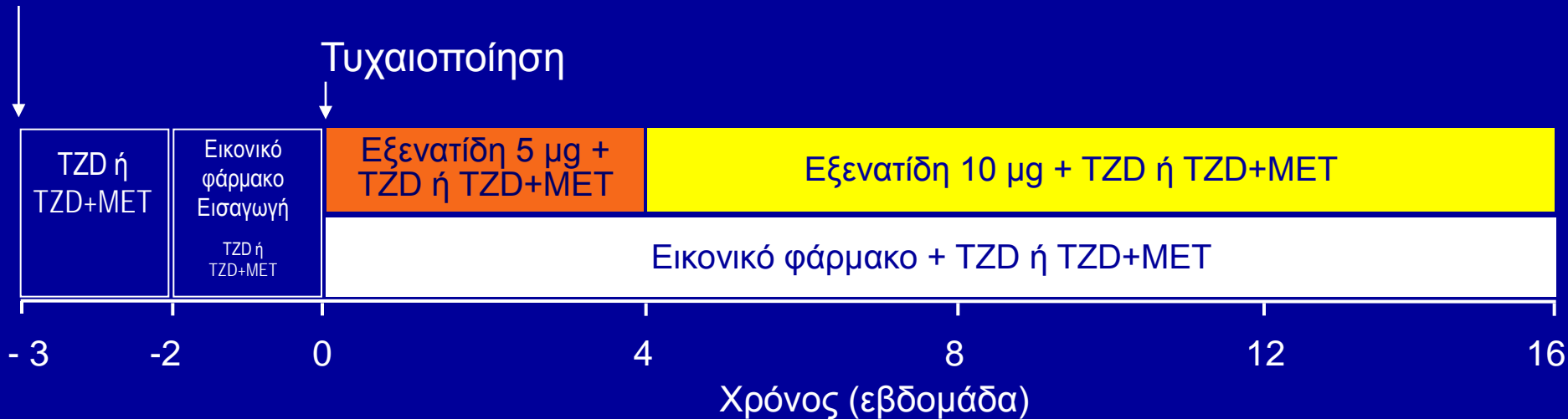
- ♦ Να συγκριθεί η επίδραση της εξενατίδης έναντι του εικονικού φαρμάκου στο γλυκαιμικό έλεγχο σε ασθενείς με υποβέλτιστο έλεγχο του διαβήτη τύπου 2, που λαμβάνουν θειαζολιδινεδιόνη (TZD) ή θειαζολιδινεδιόνη (TZD) συν μετφορμίνη (MET)
- ♦ Πρωτεύον τελικό σημείο
  - Μεταβολή της HbA<sub>1c</sub> από την αρχική εκτίμηση
- ♦ Δευτερεύοντα τελικά σημεία
  - Γλυκόζη ορού νηστείας
  - Εξέταση αυτοπαρακολούθησης της γλυκόζης αίματος 7 σημείων
  - Σωματικό βάρος
  - Ποσοστό ασθενών που πέτυχαν τιμή HbA<sub>1c</sub> ≤7,0% και <6,5%



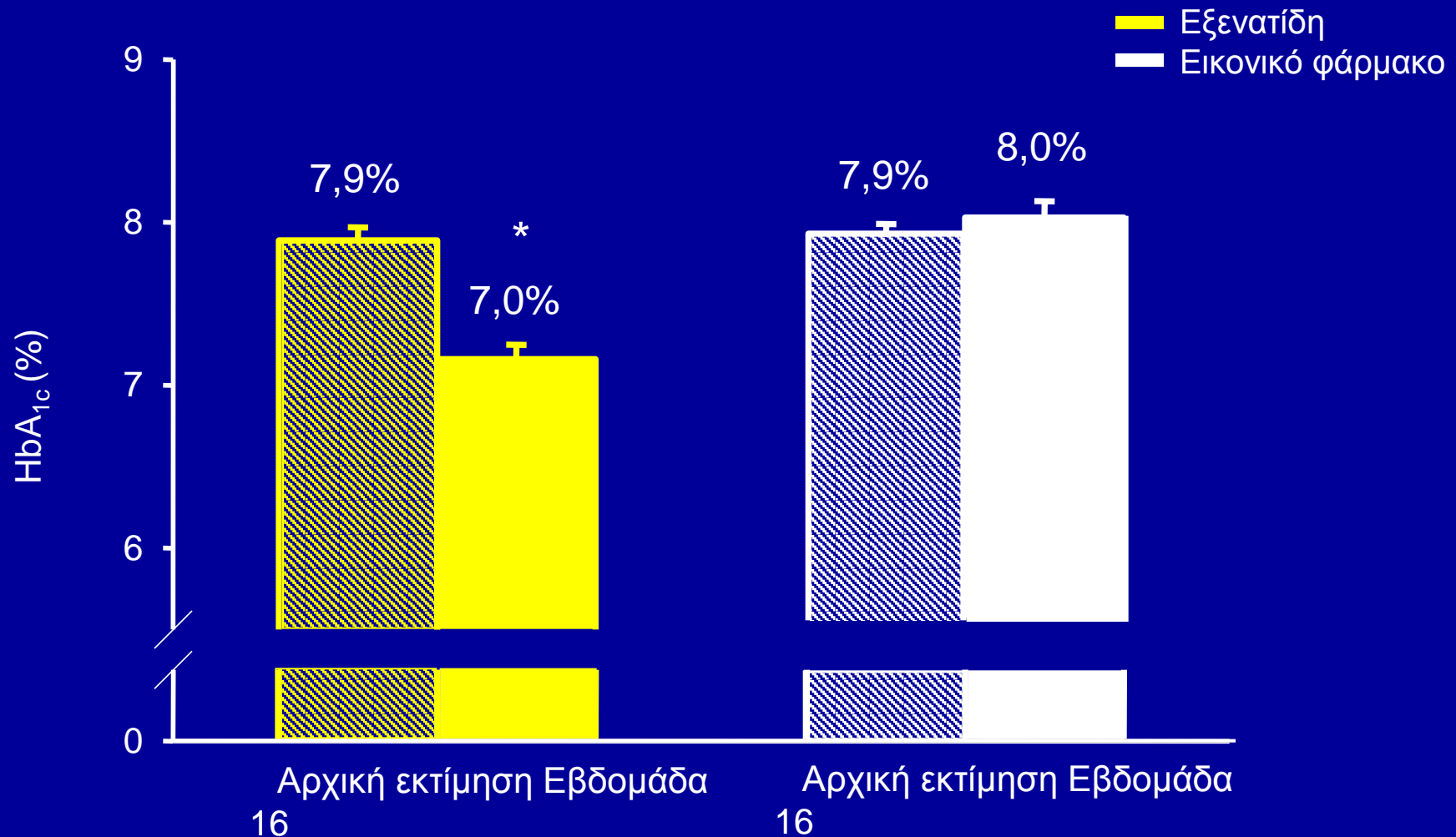
# Η εξενατίδη σε συνδυασμό με TZD: Σχεδιασμός της μελέτης

- ♦ Εξενατίδη έναντι εικονικού φαρμάκου, σταθερή δόση δις ημερησίως
- ♦ 16 εβδομάδες θεραπείας
- ♦ δείγμα πρόθεσης θεραπείας\*: N = 233

Διαλογή (HbA<sub>1c</sub> ≥7,1% έως ≤10,0%)



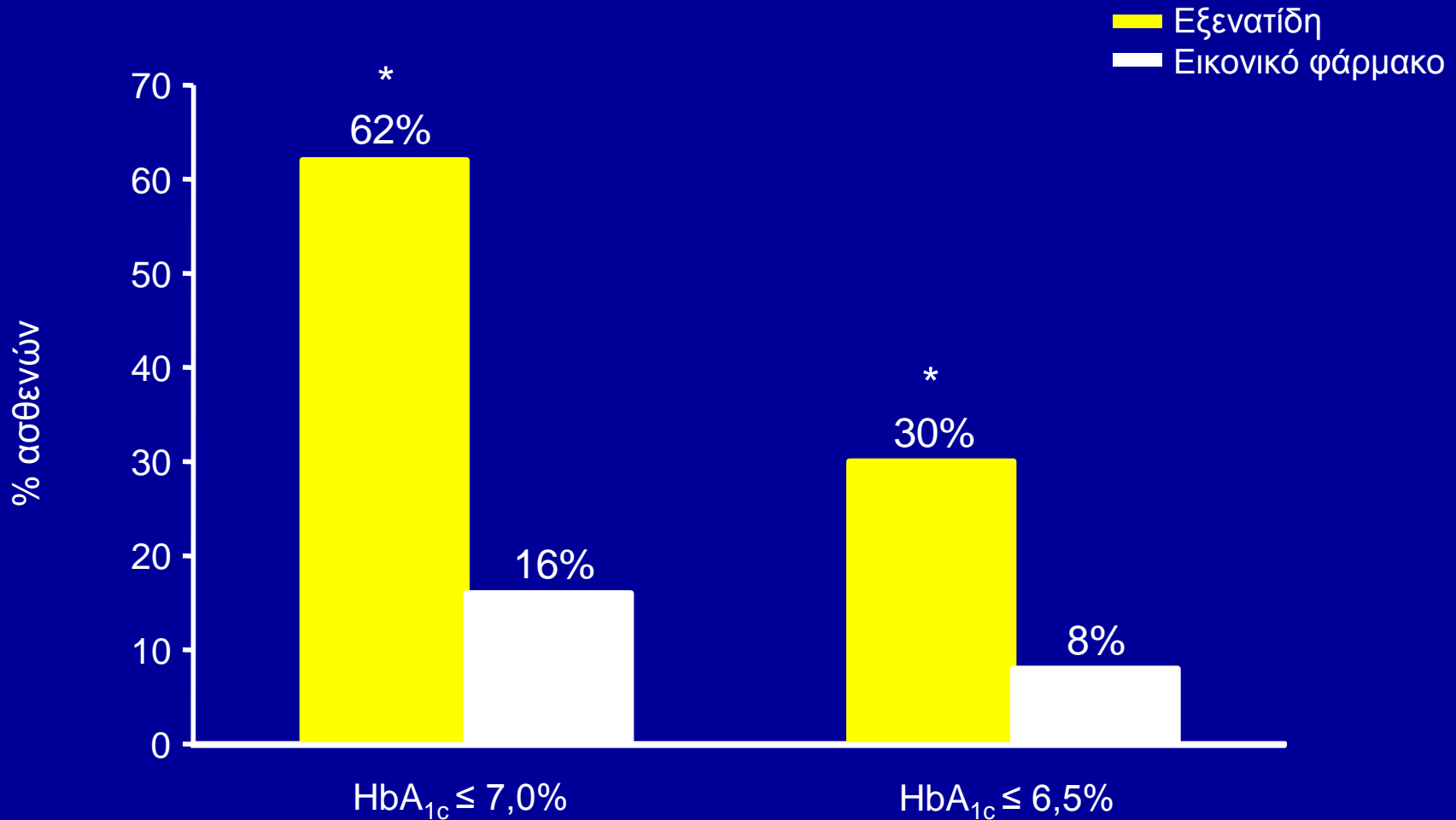
# Η εξενατίδη σε συνδυασμό με TZD: Η HbA<sub>1c</sub> στην αρχική εκτίμηση και την εβδομάδα 16



Δείγμα πρόθεσης θεραπείας ασθενών, μέση τιμή + ΤΛ, \* -0,98 [95% CI, -1,21% έως -0,74%], n = 117 για την εξενατίδη, n = 105 για το εικονικό φάρμακο.

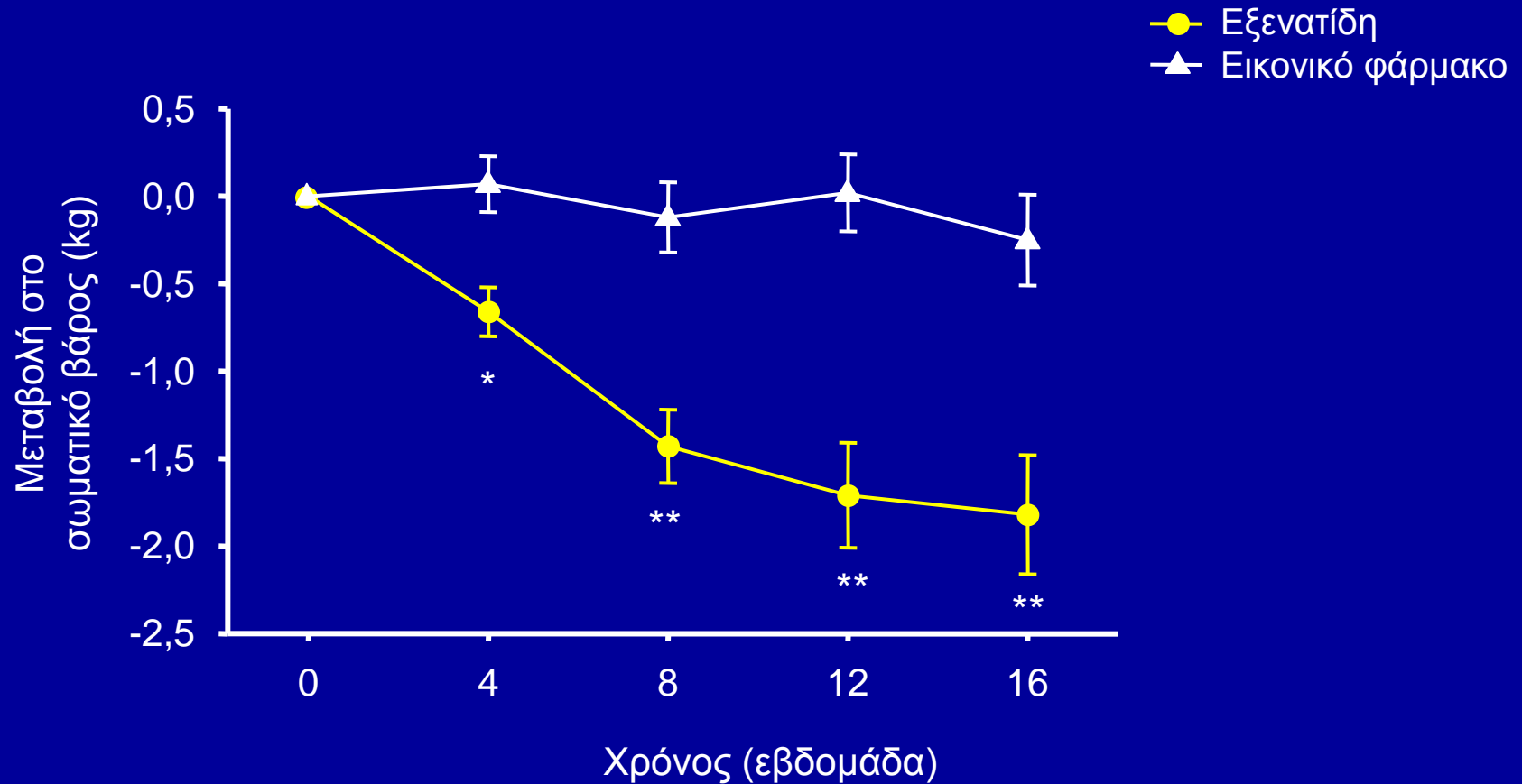
Zinman B, et al. *Ann Intern Med.* 2007;146:477-485.

# Η εξενατίδη σε συνδυασμό με TZD: Ασθενείς που επιτυγχάνουν το στόχο της HbA<sub>1c</sub>



Δείγμα ασθενών ανά πρωτόκολλο: τυχαίοποιημένοι ασθενείς χωρίς παραβιάσεις του πρωτοκόλλου οι οποίοι είτε ολοκλήρωσαν το πρωτόκολλο είτε έλαβαν θεραπεία για τουλάχιστον 16 εβδομάδες. Αρχική HbA<sub>1c</sub> >7% ή 6,5%. \*p<0,001.  
Zinman B, et al. *Ann Intern Med.* 2007;146:477-485.

# Η εξενατίδη σε συνδυασμό με TZD: Μεταβολή στο σωματικό βάρος



Δείγμα ασθενών με πρόθεση θεραπείας. Το γράφημα δείχνει τη μέση τιμή  $\pm$  ΤΑ, \*  $p < 0,01$ , \*\*  $p < 0,001$ . Σωματικό βάρος στην αρχική εκτίμηση για ολόκληρο το δείγμα πρόθεσης θεραπείας (Μέση τιμή  $\pm$  ΤΑ), εξενατίδη:  $97,5 \pm 18,8$  kg, εικονικό φάρμακο:  $96,9 \pm 19,0$  kg.

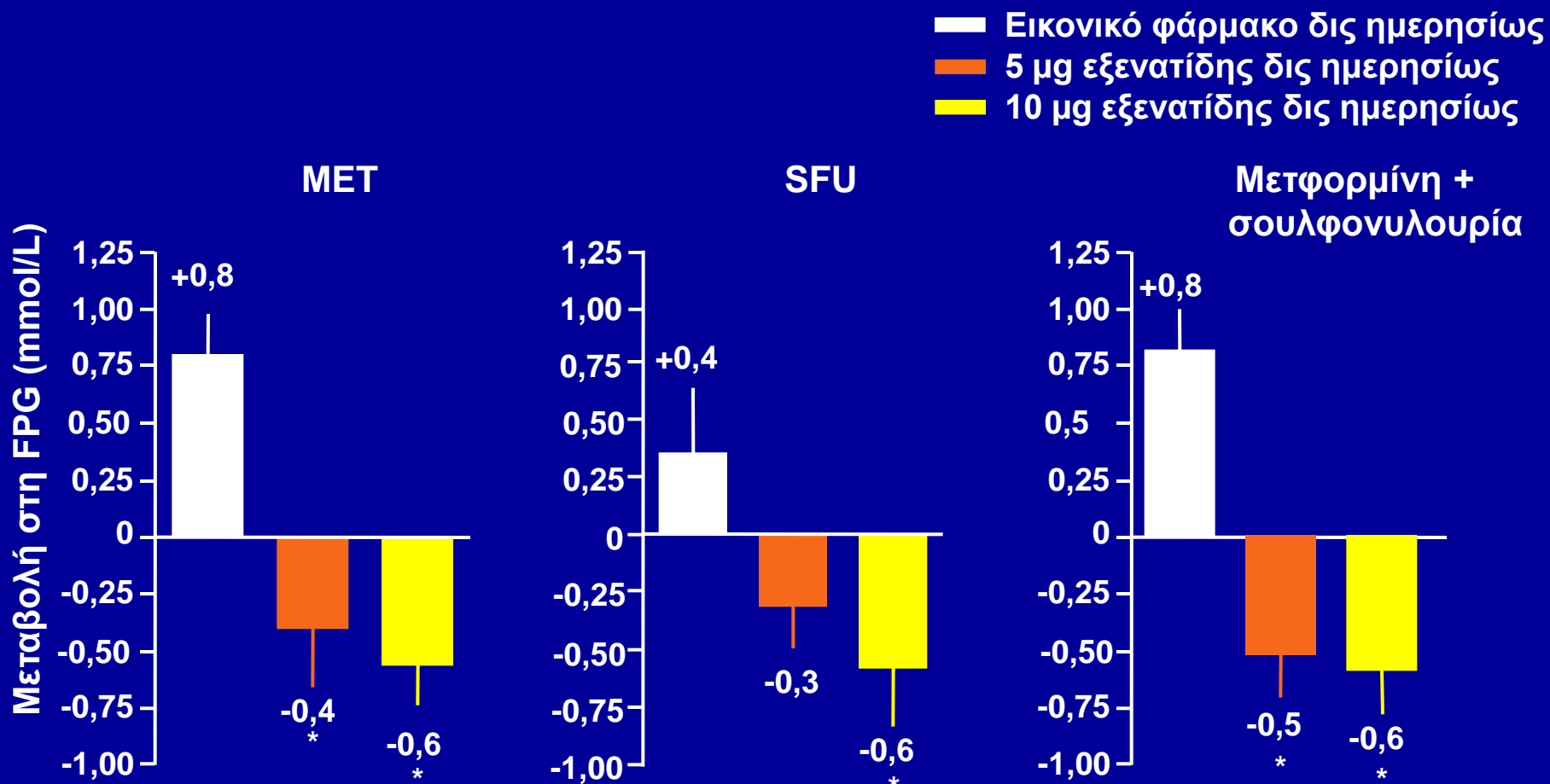
Zinman B, et al. *Ann Intern Med.* 2007;146:477-485. Copyright © 2007 Annals of Internal Medicine. Ανατύπωση με άδεια από το Annals of Internal Medicine.

- ✓ Ετών 55
- ✓ Διαβήτης 7 χρόνια
- ✓ BMI 33
- ✓ HbA1c 7.9%
- ✓ Μετφορμίνη 850χ2 Γλιμεπιρίδη 4mg.

# Θεραπευτικές επιλογές

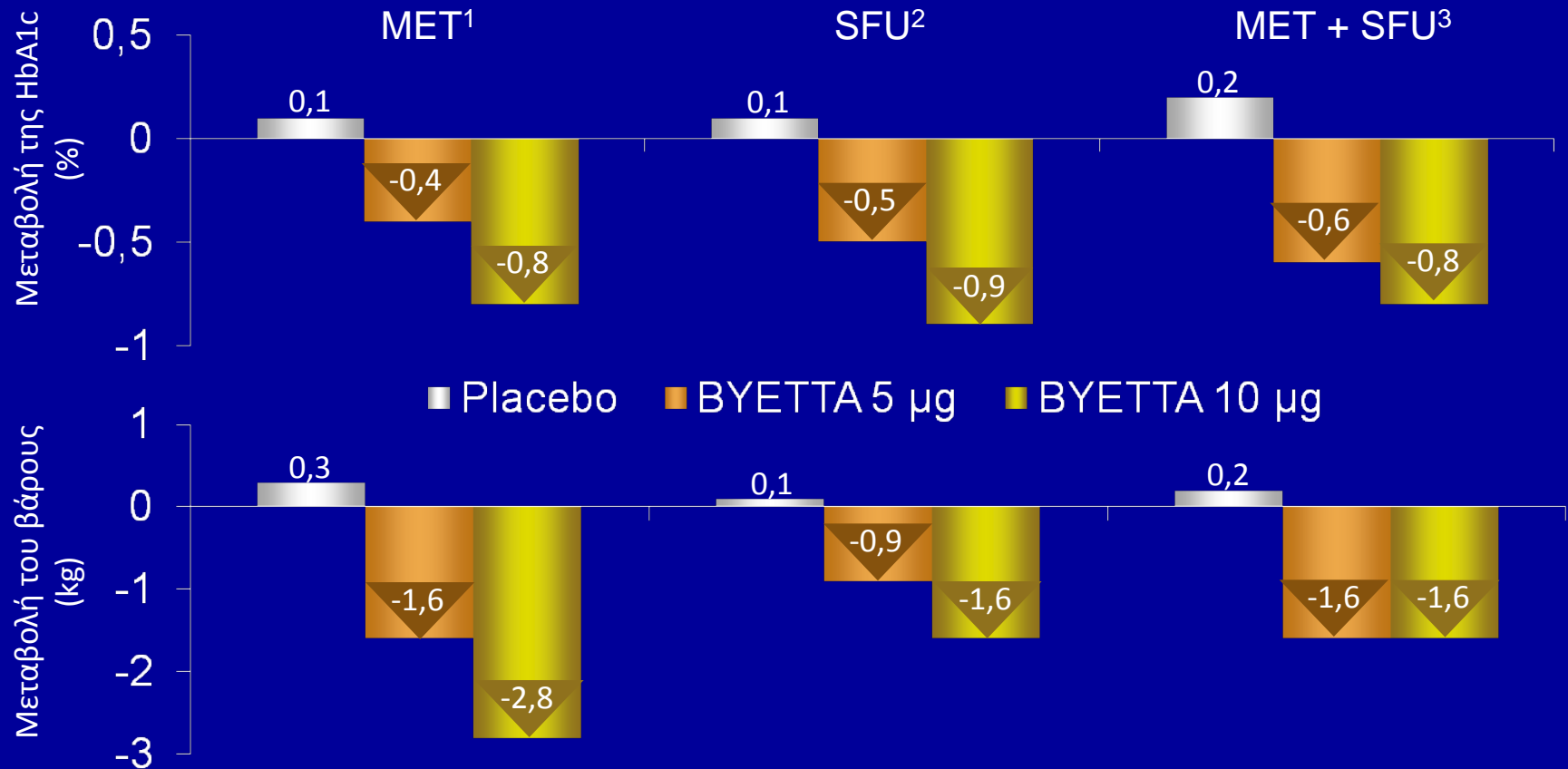
- Να επιμείνουμε στο σκέλος διατροφή με στόχο την απώλεια βάρους.
- Να προσθέσουμε πιογλιταζόνη.
- Να αυξήσουμε τη δόση της γλιμεπιρίδης στην ανώτατη επιτρεπόμενη : 6mg.
- Να προσθέσουμε έναν DPP-4
- Να προσθέσουμε ανάλογο ινσουλίνης μακράς διάρκειας μια φορά την ημέρα.
- Να προσθέσουμε GLP-1

# Μεγάλες κλινικές μελέτες φάσης 3: Η εξενατίδη μείωσε τη γλυκόζη πλάσματος νηστείας στις 30 εβδομάδες



Πληθυσμός πρόθεσης θεραπείας. Μέση τιμή (ΤΛ). MET (N = 336), SFU (N = 377), MET + SFU (N = 733). \*p<0,05 έναντι του εικονικού φαρμάκου. Η μέση τιμή της FPG στην αρχική εκτίμηση ποίκιλε από 9,3 mmol/L έως 10,8 mmol/L σε όλα τα σκέλη της μελέτης. DeFronzo RA, et al. *Diabetes Care*.2005;28:1092-1100. Buse JB, et al. *Diabetes Care*. 2004;27:2628-2635. Kendall DM, et al. *Diabetes Care*. 2005;28:1083-1091.

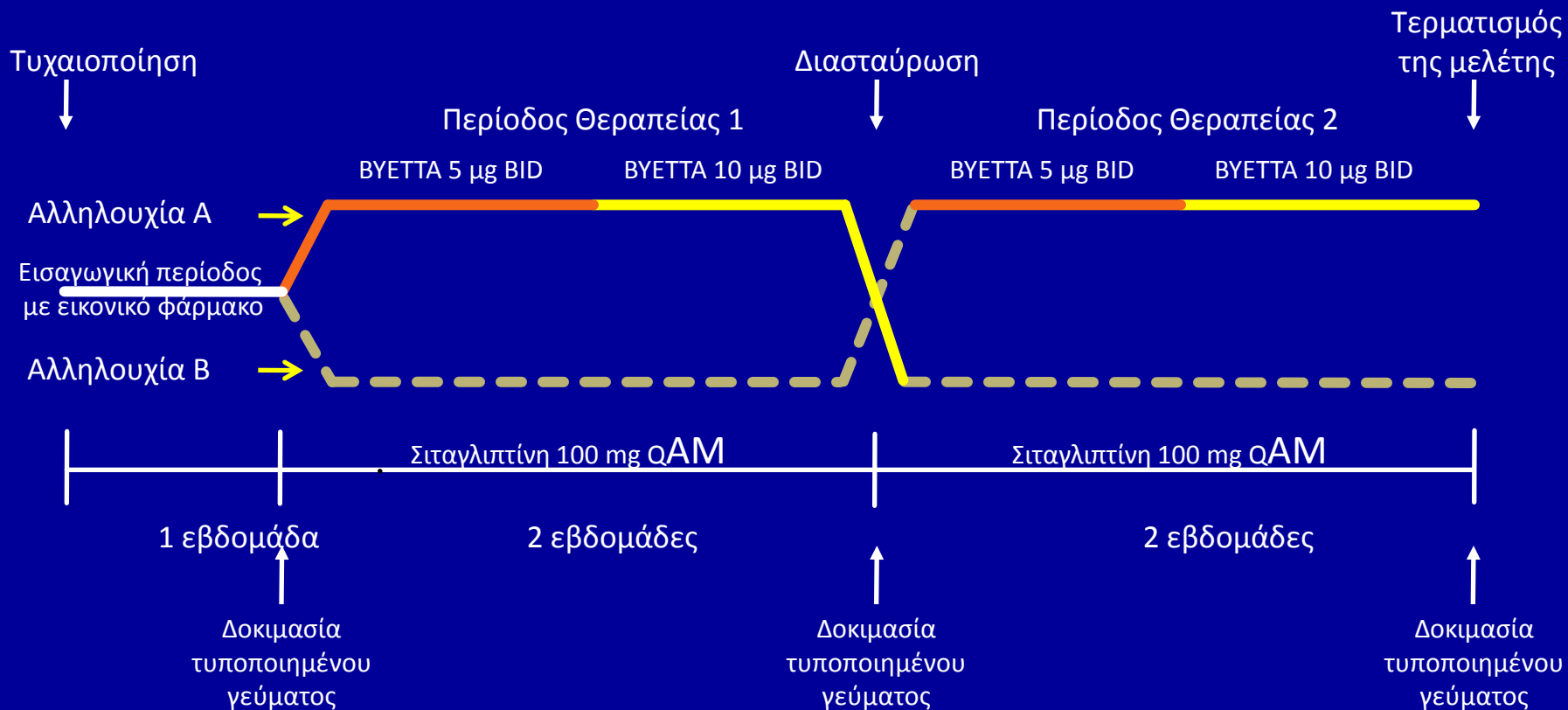
# Μεγάλες κλινικές μελέτες Φάσης 3 της ένεσης ΒΥΕΤΤΑ® (εξενατίδη): Μεταβολή της HbA1c και του βάρους στις 30 εβδομάδες, σε σχέση με το σημείο αναφοράς





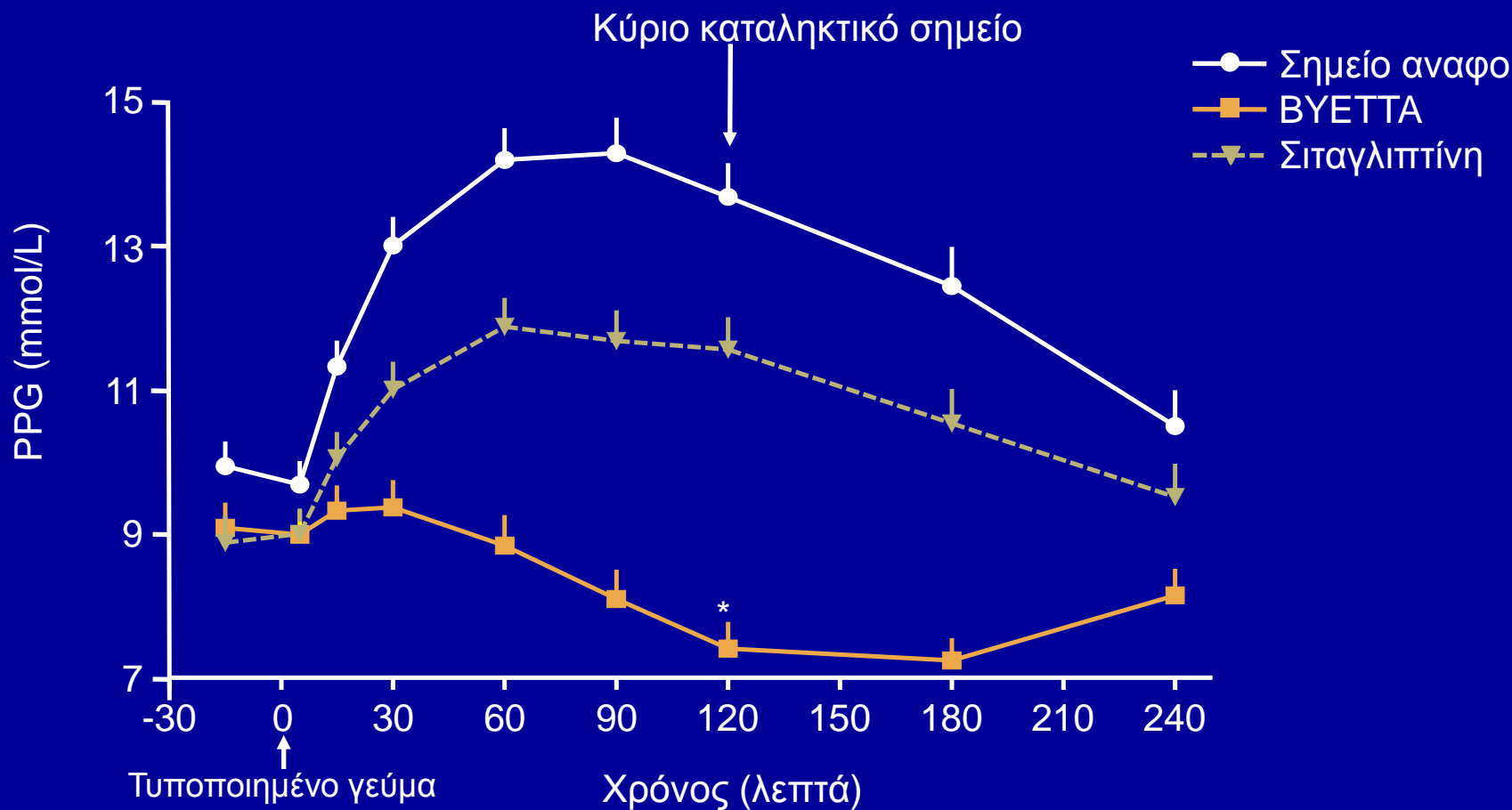
# Μελέτη του ΜΟΑ της ένεσης ΒΥΕΤΤΑ® (εξενατίδη) έναντι της σιταγλιπτίνης: Σχεδιασμός της μελέτης

- Κύριο καταληκτικό σημείο: σύγκριση των δράσεων της ένεσης ΒΥΕΤΤΑ και της σιταγλιπτίνης στις 2ωρες συγκεντρώσεις ΡΡG σε ασθενείς με ΣΔ2

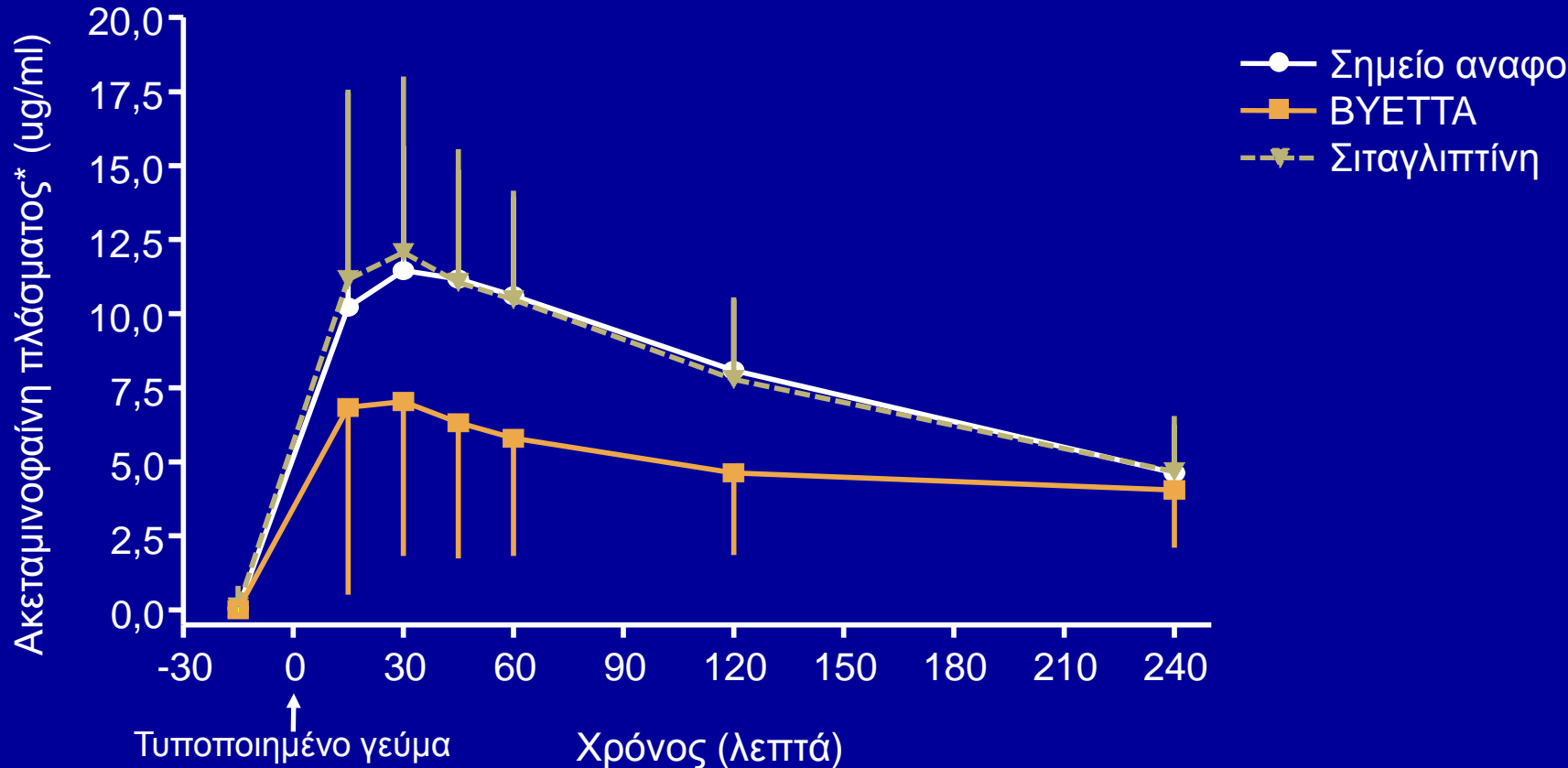


ΜΟΑ = μηχανισμός δράσης, ΡΡG = μεταγευματική γλυκόζη, Q<sub>AM</sub> = άπαξ

# Η ένεση ΒΥΕΤΤΑ® (εξενατίδη) μείωσε τις συγκεντρώσεις PPG σε μεγαλύτερο βαθμό απ' ό,τι η σιταγλιπτίνη



# Η ένεση ΒΥΕΤΤΑ® (εξενατίδη) επιβραδύνει τη γαστρική κένωση σε σύγκριση με τη σιταγλιπτίνη



\*Η ακεταμινοφαίνη απορροφάται μόνο μετά από κένωση του στομάχου. Επομένως, τα επίπεδα πλάσματος της ακεταμινοφαίνης μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να μετρηθεί ο ρυθμός κένωσης του στομάχου.

# Μελέτη ΗΕΕΛΑ: σκεπτικό

- ◆ Τόσο η ινσουλίνη glargine<sup>1</sup> όσο και η εξενατίδη<sup>2</sup> σχετίζονται με βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου, αλλά
  - Η ινσουλίνη συχνά σχετίζεται με αύξηση βάρους, επιδεινώνοντας την προϋπάρχουσα παχυσαρκία<sup>1,3</sup>
  - Η εξενατίδη<sup>2</sup> σχετίζεται με βελτιώσεις στην απώλεια βάρους
- ◆ Επομένως, υπάρχει επιστημονικό ενδιαφέρον για τη σύγκριση της εξενατίδης και της ινσουλίνης glargine σε ότι αφορά τόσο τον γλυκαιμικό έλεγχο όσο και το βάρος
- ◆ Η μελέτη ΗΕΕΛΑ σχεδιάστηκε ειδικά για να αντικατοπτρίσει την προσέγγιση του Ην. Βασιλείου στον γλυκαιμικό έλεγχο<sup>2</sup> και περιλαμβάνει έναν πληθυσμό ασθενών με υψηλότερο καρδιαγγειακό κίνδυνο σε σχέση με προηγούμενες μελέτες

# Μελέτη ΗΕΕΛΑ: ορισμός του καρδιαγγειακού κινδύνου

- ♦ Ιστορικό προηγούμενου CV επεισοδίου (ΕΜ, εγκεφαλικό επεισόδιο, ΤΙΑ), περιφερικής αγγειοπάθειας (καθόλου τους τελευταίους 6 μήνες) ή παθολογικού παράγοντα κινδύνου, που ορίζεται ως τουλάχιστον ένα από τα παρακάτω:
  - LDL >3,0 mmol/L
  - Τριγλυκερίδια >1,7 mmol/L
  - Συστολική ΑΠ >130 mmHg
  - Διαστολική ΑΠ >80 mmHg
  - Περιφέρεια μέσης
    - Ευρώπη: >94 cm άνδρες, >80 cm γυναίκες
    - ΝΑ Ασία: >90 cm άνδρες, >80 cm γυναίκες
  - HDL <1,0 mmol/L στους άνδρες και <1,3 mmol/L στις γυναίκες

ΕΜ: έμφραγμα του μυοκαρδίου, ΤΙΑ: παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο

# Μελέτη ΗΕΕΛΑ: σκοποί

## ♦ Κύριος σκοπός

Να καθοριστεί κατά πόσο η εξενατίδη παρέχει καλύτερο έλεγχο της HbA1c από τη βασική ινσουλίνη, με ελάχιστη αύξηση βάρους

## ♦ Κύριο σύνθετο καταληκτικό σημείο

Ποσοστό ασθενών επαρκώς ελεγχόμενων, με τελική HbA1c  $\leq 7,4\%^\dagger$  και αύξηση βάρους  $\leq 1$  kg

<sup>†</sup> Ο στόχος για το επίπεδο HbA1c ήταν 7,4% με βάση τις κατευθυντήριες γραμμές που ίσχυαν στο Ην. Βασίλειο κατά το χρόνο σχεδιασμού της μελέτης (2005/2006)

# Μελέτη ΗΕΕΛΑ: σκοποί (συνέχεια)

## Συμπεριλαμβάνονται οι δευτερεύοντες σκοποί

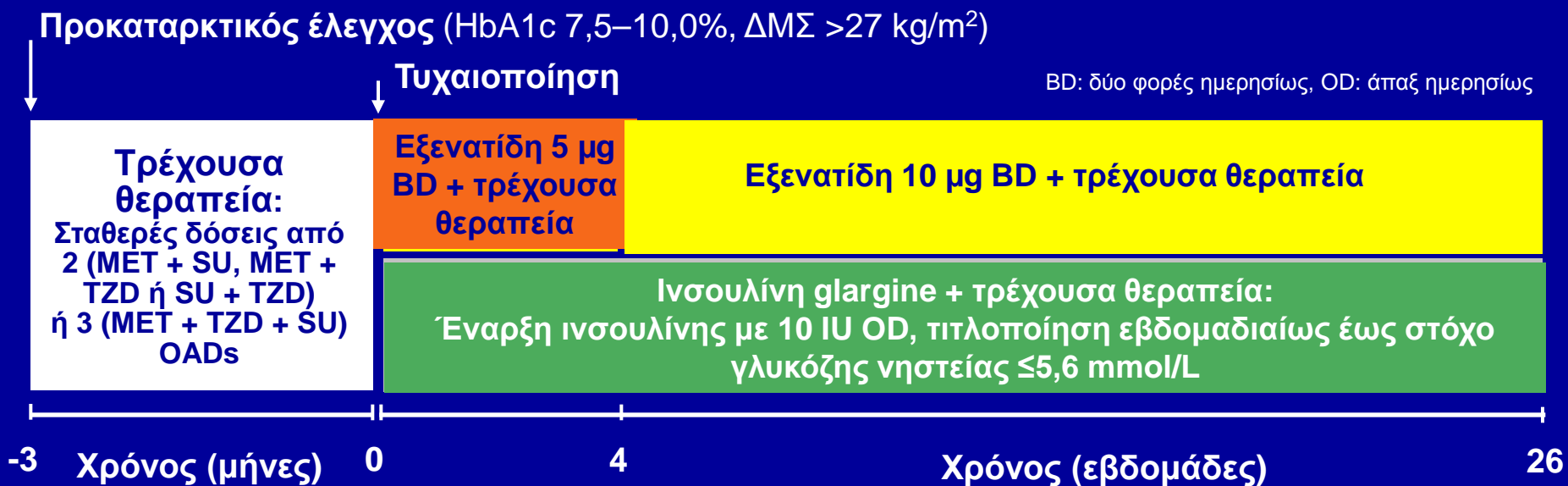
- Μεταβολή της HbA1c
- Μεταβολή του βάρους
- Υπογλυκαιμία
- Ασφάλεια
- Διερεύνηση της αλληλεπίδρασης μεταξύ της θεραπευτικής δράσης και των χαρακτηριστικών στο σημείο αναφοράς, π.χ. αριθμός OADs, χορήγηση TZD, κ.λπ.

† Ο στόχος για το επίπεδο HbA1c ήταν 7,4% με βάση τις κατευθυντήριες γραμμές που ίσχυαν στο Ην. Βασίλειο κατά το χρόνο σχεδιασμού της μελέτης (2005/2006)

OADs: από του στόματος αντιδιαβητικά, TZD: θειαζολιδινεδιόνη

# Μελέτη HEELA: σχεδιασμός

- ♦ Και οι δύο θεραπείες ήταν αυτοχορηγούμενες, με χρήση πένας μίας χρήσης με προγεμισμένα φυσίγγια
- ♦ Το μέγεθος δείγματος 234 ασθενών υπολογίστηκε έτσι ώστε να παρέχει ισχύ 90% για την ανίχνευση διαφοράς στο υποθετικό ποσοστό κύριας ανταπόκρισης 51% (εξενατίδη) έναντι 27% (ινσουλίνη glargine), με δίπλευρο επίπεδο σημαντικότητας 5% και με ποσοστό διακοπής της θεραπείας 20%

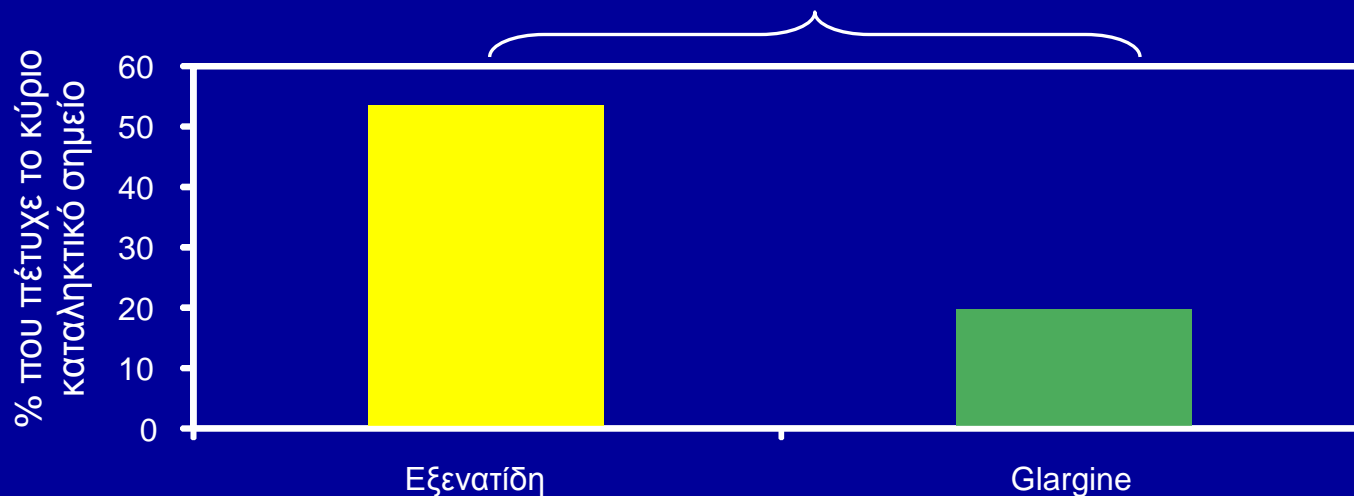




# Μελέτη ΗΕΕΛΑ: ανάλυση του κύριου καταληκτικού σημείου

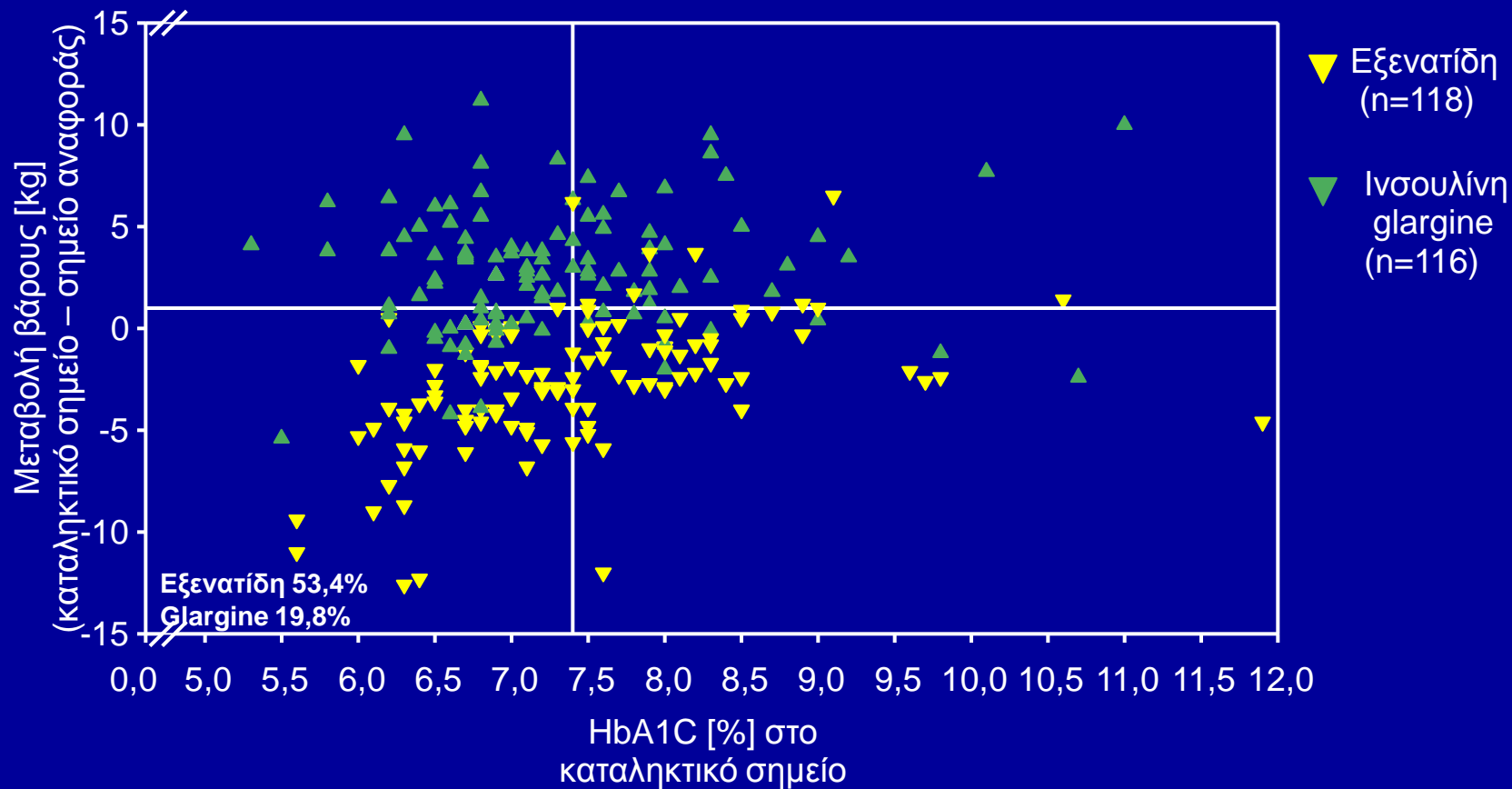
Παρατηρούμενες τιμές	Εξενατίδη (N=118)	Ινσουλίνη glargine (N=116)
Ασθενείς που πέτυχαν τιμή HbA1c $\leq 7,4\%$ με ελάχιστη αύξηση βάρους ( $\leq 1\text{kg}$ )* [95% CI]	63 (53,4%) [44,0 - 62,6]	23 (19,8%) [13,0 - 28,3]

$p < 0,001^*$   
Λόγος πιθανοτήτων = 4,71, 95% CI = [2,62 - 8,46]



- Μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης που περιελάμβανε τη θεραπεία και τον αριθμό των OADs στο σημείο αναφοράς (2, 3) ως κύριους παράγοντες.
- Οι ασθενείς που λάμβαναν μόνο 1 OAD στο σημείο αναφοράς (n=2) συμπεριλήφθηκαν στην ομάδα των 2 OADs. Οι ασθενείς με απόντα δεδομένα πριν ή μετά το σημείο αναφοράς αντιμετωπίστηκαν ως μη ανταποκριθέντες.

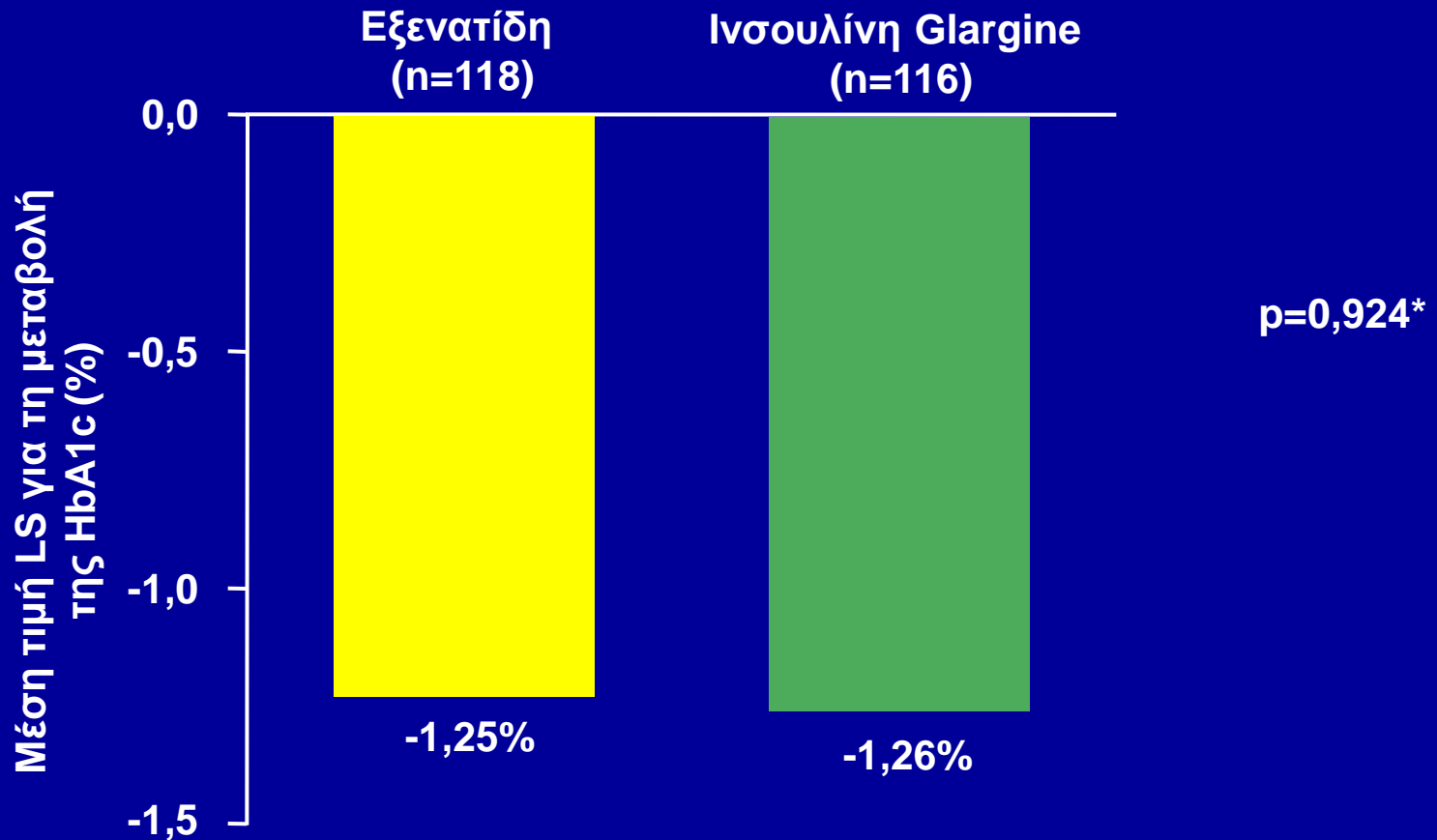
# Μελέτη ΗΕΕΛΑ: ανάλυση του κύριου καταληκτικού σημείου



Η ινσουλίνη glargine ξεκίνησε με δόση 10 IU/ημέρα χορηγούμενη κατά την κατάκλιση και τιτλοποιούμενη εβδομαδιαίως έως τον στόχο γλυκόζης νηστείας  $\leq 5,6$  mmol/L

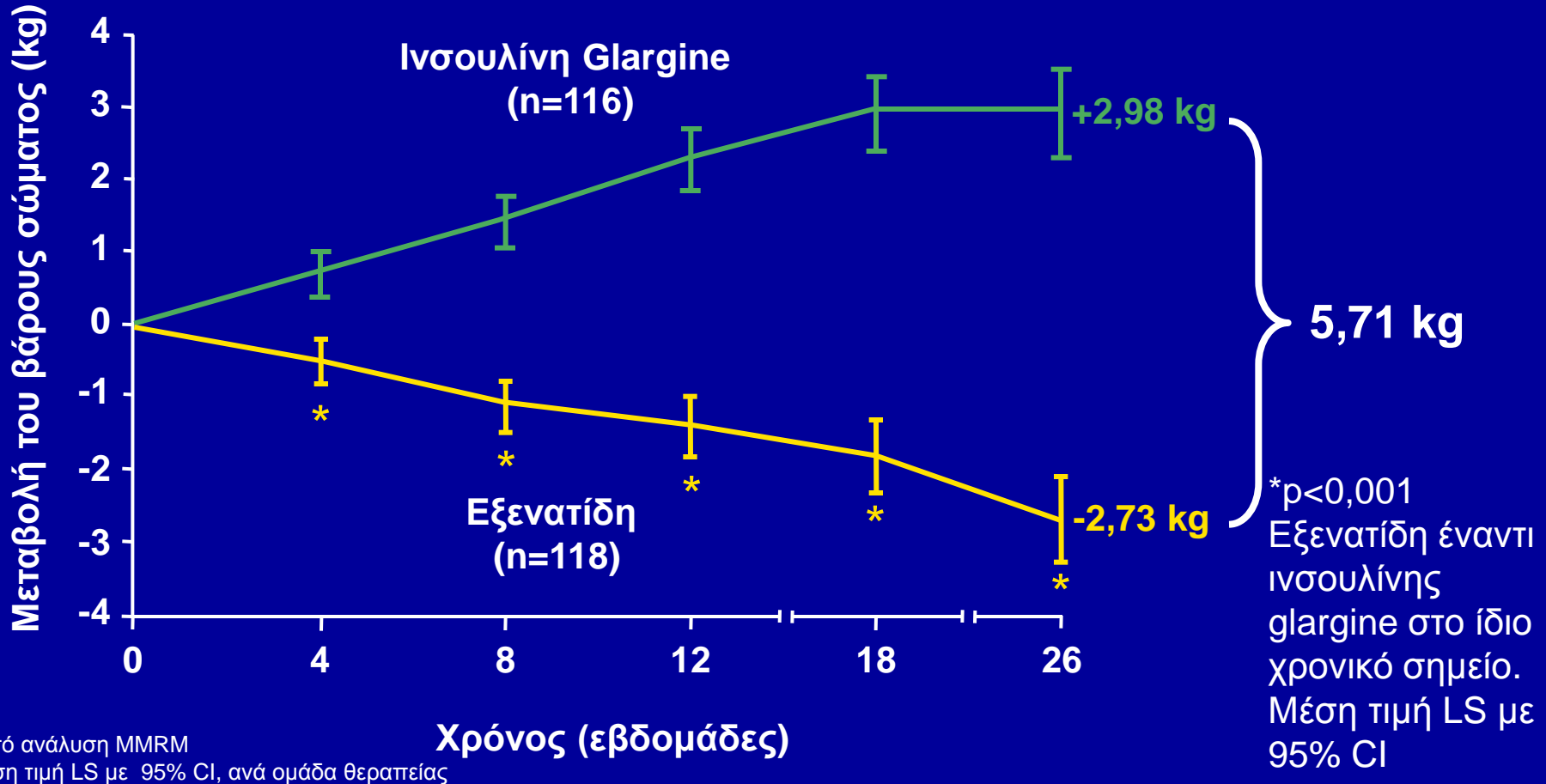
Η μέση (SD) δόση της ινσουλίνης glargine στο καταληκτικό σημείο ήταν 38,7 (23,5) IU/ημέρα

# Μελέτη ΗΕΕΛΑ: αποτελέσματα για τη μεταβολή της HbA1c

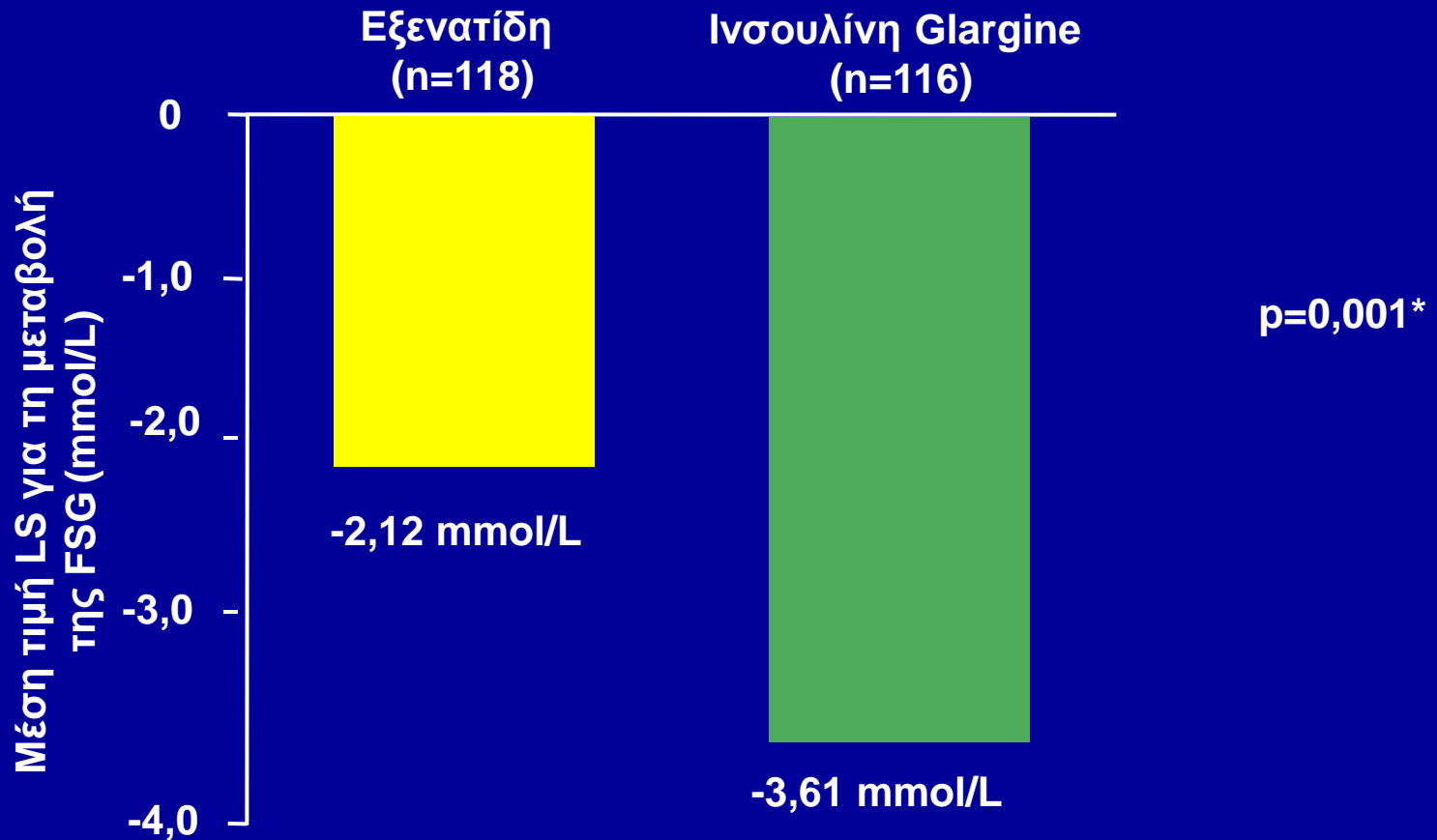


\*Από ανάλυση MMRM (Μικτό Μοντέλο Επαναλαμβανόμενων Μετρήσεων), LS: ελάχιστα τετράγωνα

# Μελέτη ΗΕΕΛΑ: αποτελέσματα για τη μεταβολή βάρους



# Μελέτη ΗΕΕΛΑ: αποτελέσματα της μεταβολής της γλυκόζης ορού νηστείας

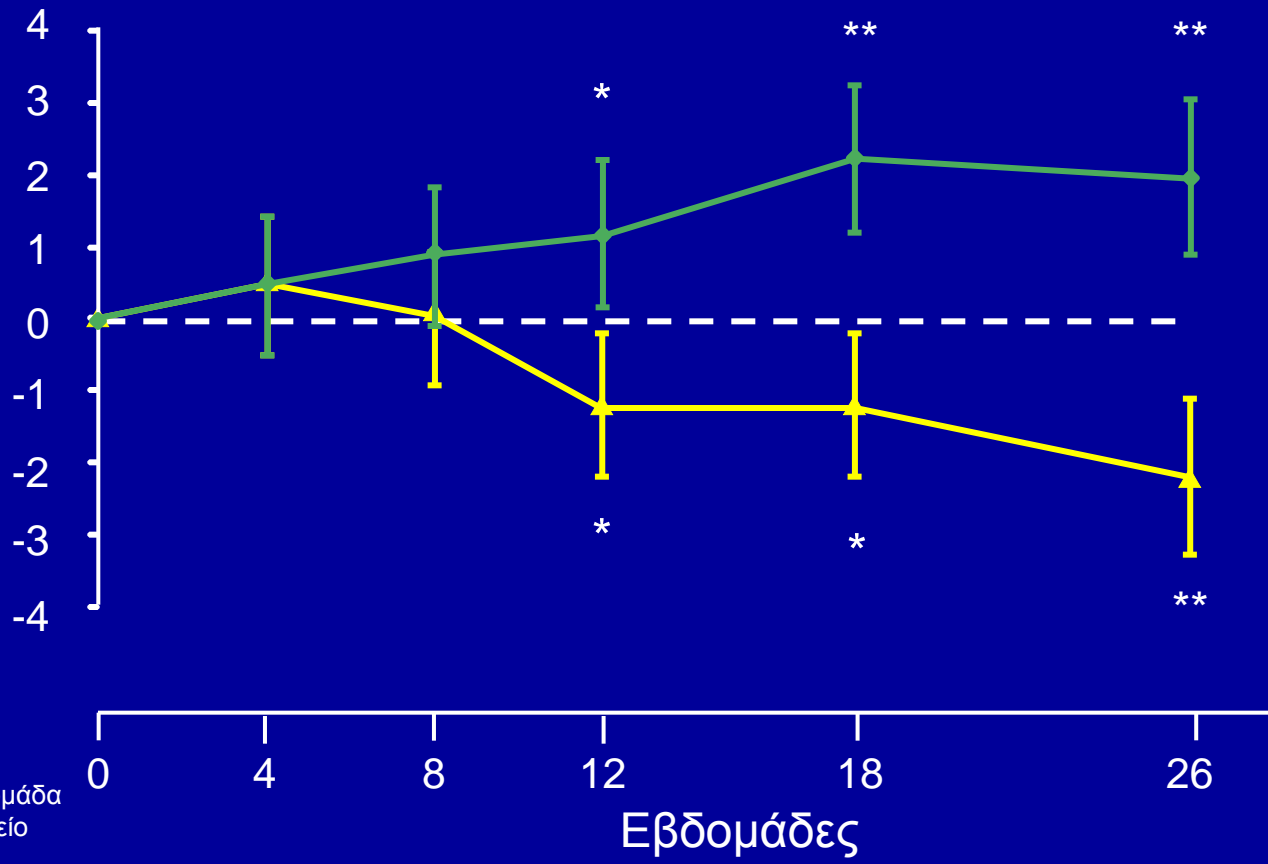


\*Από ανάλυση συμμεταβλητότητας (ANCOVA), LS: ελάχιστα τετράγωνα

# Μελέτη ΗΕΕΛΑ: μεταβολή της περιφέρειας μέσης<sup>1</sup>

(Μέση τιμή LS [95% CI]<sup>a</sup>, FAS)

Μεταβολή της περιφέρειας μέσης (cm)  
καταληκτικό σημείο – σημείο αναφοράς



4,2 cm  
p<0,001

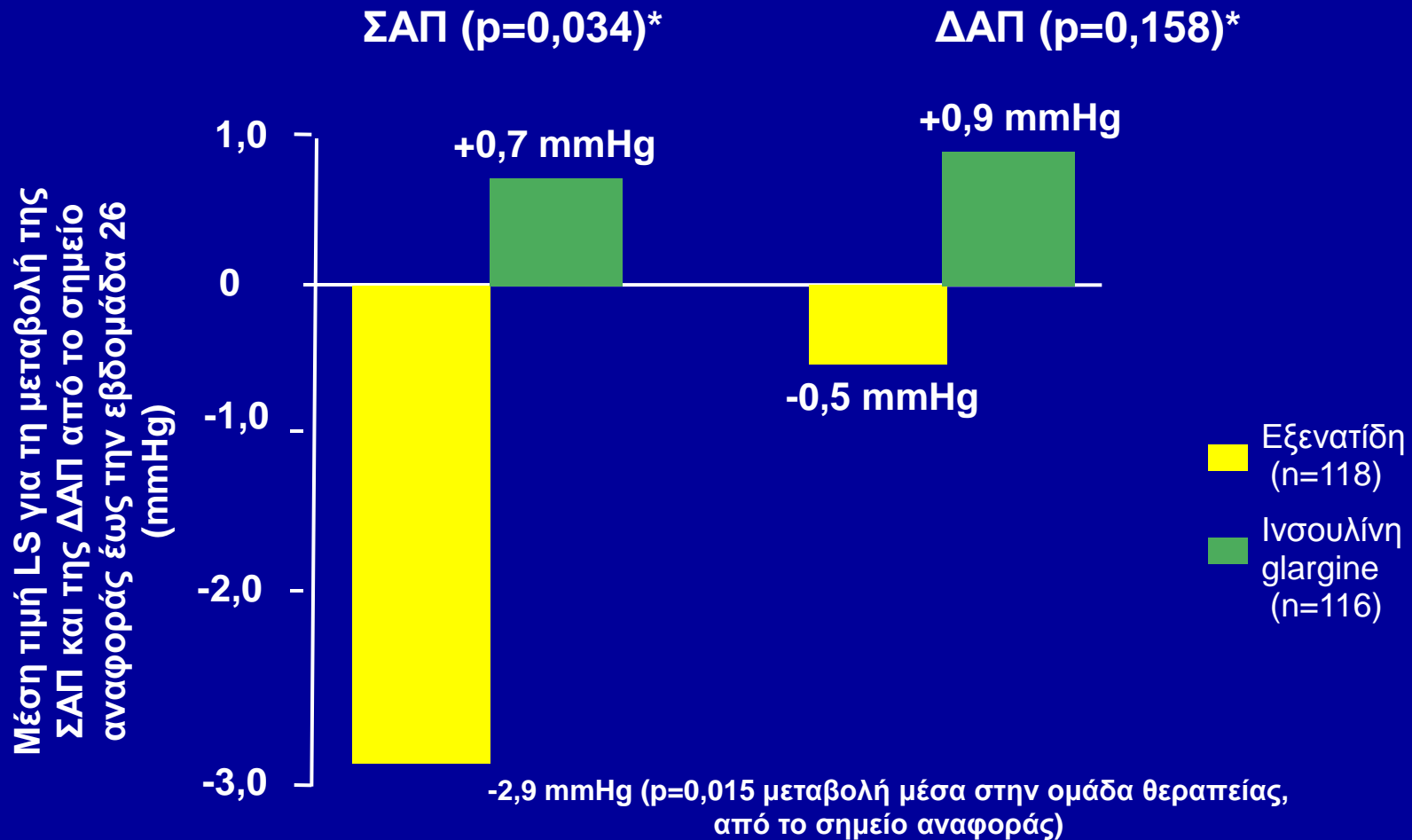
Μεταβολή μέσα στην ομάδα  
θεραπείας από το σημείο  
αναφοράς:  
\*p<0,05  
\*\*p<0,001

—▲— Εξενατίδη (n=118)      —◆— Ινσουλίνη Glargine (n=116)

<sup>a</sup>Από ανάλυση MMRM,  
FAS = πλήρης ομάδα  
ανάλυσης

<sup>1</sup>Data on file, Eli Lilly and Co and/or one of its subsidiaries  
Davies MJ, et al. *Diabetes Obes Metabol.* 2009; 11:1153-1162

# Μελέτη ΗΕΕΛΑ: μεταβολές της αρτηριακής πίεσης



\*Από ανάλυση συμμεταβλητότητας (ANCOVA), πλήρης ομάδα ανάλυσης, LS: ελάχιστα τετράγωνα

# Μελέτη ΗΕΕΛΑ: υπογλυκαιμία

- ◆ Συνολική επίπτωση υπογλυκαιμίας
  - 59 (50,0%) ασθενείς έναντι 68 (59,6%) ασθενών με την εξενατίδη και την ινσουλίνη glargine, αντίστοιχα ( $p=0,139$ )
  
- ◆ Η επίπτωση της υπογλυκαιμίας επιβεβαιώθηκε με τιμή γλυκόζης αίματος  $<3,4$  mmol/l
  - 37 (31,4%) έναντι 42 (36,8%) με την εξενατίδη και την ινσουλίνη glargine, αντίστοιχα ( $p=0,369$ )



# Μελέτη ΗΕΕΛΑ: υπογλυκαιμία

- ◆ Η επίπτωση της νυχτερινής υπογλυκαιμίας ήταν χαμηλότερη με την εξενατίδη
  - 14 (11,9%) ασθενείς έναντι 34 (29,8%) ασθενών με επεισόδια νυχτερινής υπογλυκαιμίας ( $p=0,001$ )
  
- ◆ Δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στην επίπτωση της βαριάς υπογλυκαιμίας μεταξύ της εξενατίδης και της ινσουλίνης glargine
  - 5 (4,2%) ασθενείς έναντι 6 (5,3%) ασθενών με επεισόδια βαριάς υπογλυκαιμίας ( $p=0,716$ )

# Περίληψη

- ◆ Οι αριθμοί των ασθενών που διέκοψαν λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών δεν διέφερε στατιστικώς σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας
- ◆ Η νυχτερινή υπογλυκαιμία ήταν χαμηλότερη με την εξενατίδη
- ◆ Καμία σημαντική διαφορά στα επεισόδια βαριάς υπογλυκαιμίας μεταξύ της εξενατίδης και της ινσουλίνης glargine
- ◆ Η προσθήκη εξενατίδης οδήγησε σε σημαντικά μεγαλύτερες βελτιώσεις σε ορισμένες παραμέτρους καρδιαγγειακού κινδύνου, σε σύγκριση με την ινσουλίνη glargine
- ◆ Οι μειώσεις του ΔΜΣ, της περιφέρειας μέσης και της LDL-χοληστερόλης ήταν στατιστικώς σημαντικά μεγαλύτερες με την εξενατίδη από ό,τι με την ινσουλίνη glargine

# Επίπτωση παγκρεατίτιδας σε άτομα με ή χωρίς διαβήτη

## Ασθενείς χωρίς διαβήτη

- ♦ Οι πρόσφατες εκτιμήσεις της επίπτωσης της παγκρεατίτιδας στον γενικό πληθυσμό των ΗΠΑ έχουν ως εξής:
  - 0,7 επεισόδια λαμβάνουν χώρα ανά 1.000 ενήλικες το χρόνο<sup>1</sup>
  - Βαριά νόσος αναπτύσσεται στο 15%-20% αυτών των περιστατικών παγκρεατίτιδας<sup>2,3</sup>
  - Θάνατος επέρχεται στο 2%-9% των περιστατικών<sup>2,3</sup>
  - Η προκαλούμενη από φάρμακα παγκρεατίτιδα είναι ένα σχετικά σπάνιο επεισόδιο (1,4%-2,0% του συνόλου των περιστατικών)<sup>3</sup>

## Ασθενείς με ΣΔ2

- ♦ Πρόσφατη επιδημιολογική μελέτη ανέφερε ότι οι ασθενείς με ΣΔ2 έχουν σχεδόν 3πλάσιο κίνδυνο να αναπτύξουν παγκρεατίτιδα, σε σύγκριση με τα άτομα χωρίς διαβήτη<sup>4</sup>

## Αναφορά του ποσοστού παγκρεατίτιδας και ένεση ΒΥΕΤΤΑ® (εξενατίδη)

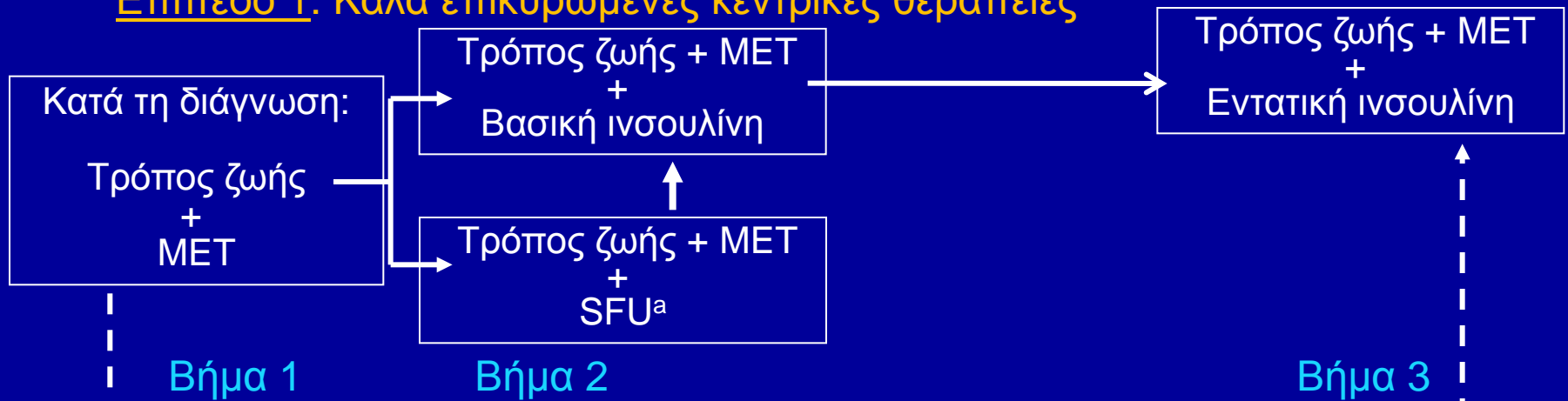
- ♦ Το αθροιστικό ποσοστό αναφοράς παγκρεατίτιδας είναι 0,57 επεισόδια ανά 1.000 έτη ασθενών έκθεσης στην ένεση ΒΥΕΤΤΑ\*
- ♦ Τα περισσότερα περιστατικά παγκρεατίτιδας απέδραμαν με υποστηρικτική θεραπεία και διακοπή του ύποπτου φαρμάκου, συμπεριλαμβανομένου του ΒΥΕΤΤΑ

# Σύνοψη των κλινικών δεδομένων

- ◆ Η εξενατίδη είναι πρώτη στην τάξη των μιμητικών της ινκρετίνης που μοιράζεται αρκετές γλυκορυθμιστικές δράσεις με το GLP-1:
  - Βελτιώνει τη γλυκοζοεξαρτώμενη έκκριση ινσουλίνης
  - Μειώνει τα επίπεδα της μεταγευματικής γλυκαγόνης
  - Επιβραδύνει το ρυθμό της γαστρικής κένωσης
  - Μειώνει την πρόσληψη τροφής και σωματικού βάρους
  - Επηρεάζει τα β-κύτταρα
- ◆ Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης III, η εξενατίδη:
  - Μείωσε τη HbA<sub>1c</sub> ~1%
  - Μείωσε το σωματικό βάρος κατά 4-5 lbs
  - Έδειξε παρατεταμένες επιδράσεις στις μελέτες επέκτασης (δεδομένα 2 ετών)
- ◆ Σε σύγκριση με την ινσουλίνη, η εξενατίδη παρέχει παρόμοιες βελτιώσεις στη HbA<sub>1c</sub>, με πιθανά πλεονεκτήματα που προκύπτουν από τον αυστηρότερο μεταγευματικό έλεγχο και το μειωμένο σωματικό βάρος

# Δήλωση ομοφωνίας των ADA/EASD για την αντιμετώπιση του ΣΔ2

## Επίπεδο 1: Καλά επικυρωμένες κεντρικές θεραπείες



## Επίπεδο 2: Λιγότερο καλά επικυρωμένες κεντρικές θεραπείες

