

**ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΑΝΟΧΗ ΤΟΥ
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΥ ΝΙΚΟΤΙΝΙΚΟΥ
ΟΞΕΟΣ/ΛΑΡΟΠΙΠΡΑΝΤΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΔΤ2
ΚΑΙ ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ**

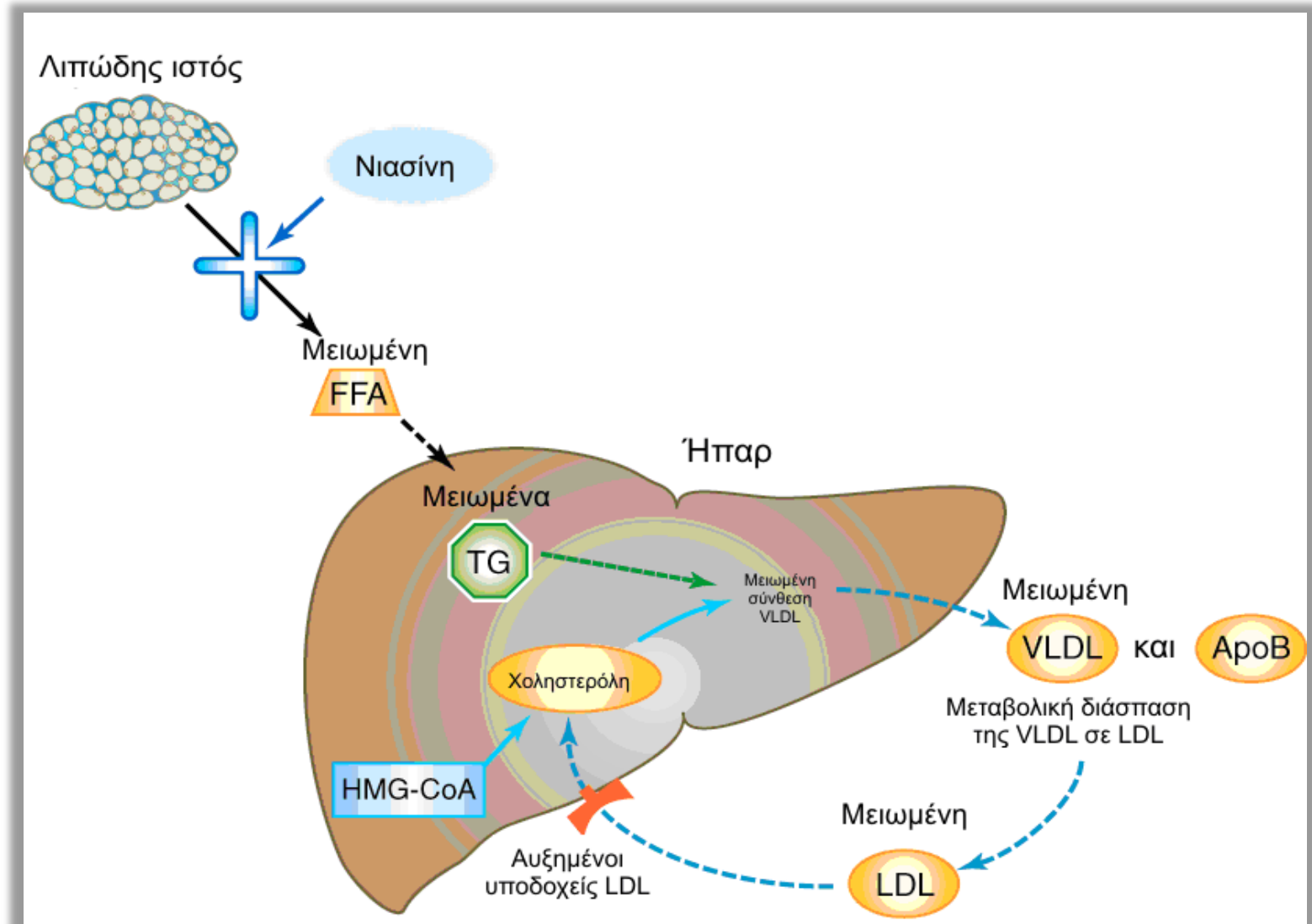
**Θ. Τζώτζας, Σ. Καρράς, Θ. Καλτσάς,
Ζ. Κελεπούρης, Κ. Τζιόμαλος, Φ. Παπαδοπούλου,
Ε. Μεμή, Μ. Λιάππη, Η. Ευθυμίου**

***Κλινική Ενδοκρινολογίας, Διαβήτη και
Μεταβολισμού,
Νοσοκομείο Παναγία, Θεσσαλονίκη***

ΝΙΚΟΤΙΝΙΚΟ ΟΞΥ-ΙΣΤΟΡΙΚΟ

- Η υπολιπιδαιμική δράση της νιασίνης (1955)
- Ως μονοθεραπεία στη 2γενή πρόληψη ΚΑΝ (CDP ,1976)-Flushing+++
- Ανάλογο (Acipimox,1990´s)
- Νικοτινικό ελεγχόμενης αποδέσμευσης (ER,2000´s)
- Συνδυασμός Νικοτινικού-ER/Λαροπιπράντης (αντι-flushing παράγοντα),2007[Tredaptive [R](#)]

Νικοτινικό οξύ: Μηχανισμός Δράσης

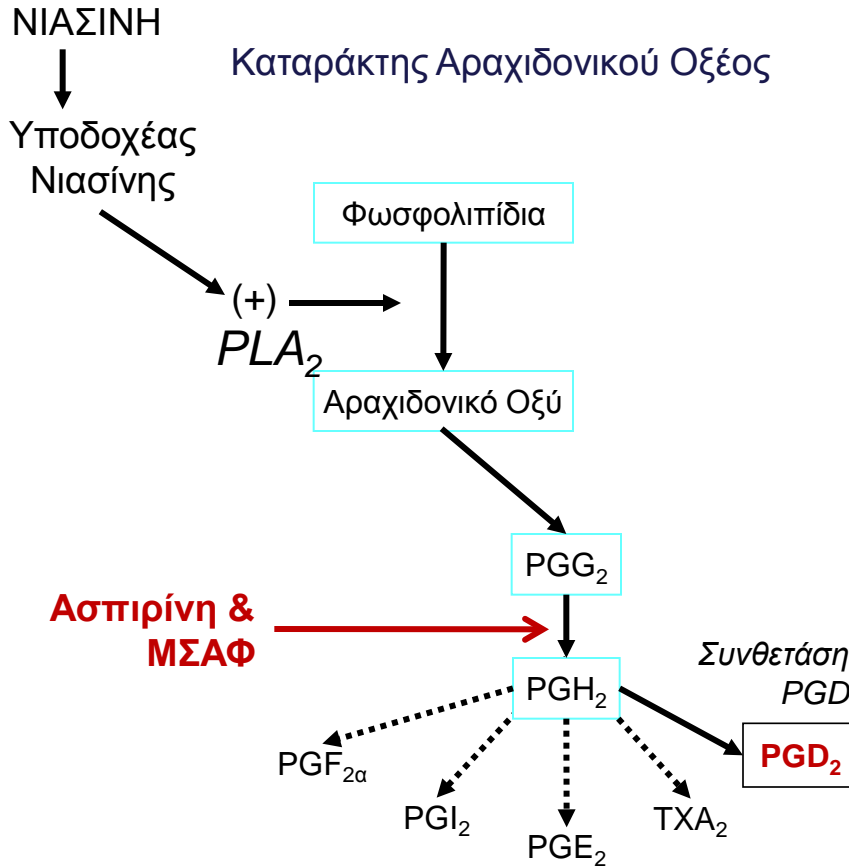


ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΡΑΣΗΣ ΤΟΥ ΝΙΚΟΤΙΝΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ

- Μείωση ΕΛΟ και VLDL τριγλυκεριδίων
- **Μείωση σύνθεσης ΤΓΛ (↓ DGAT-2)**
- **Μείωση ηπατ. καταβολισμού Απο-A1**
- **Μείωση ηπατ. καταβολισμού HDL**
- **Επαγωγή αναστροφής μεταφοράς χοληστερόλης στα μακροφάγα**
- **Μείωση LP(a)**

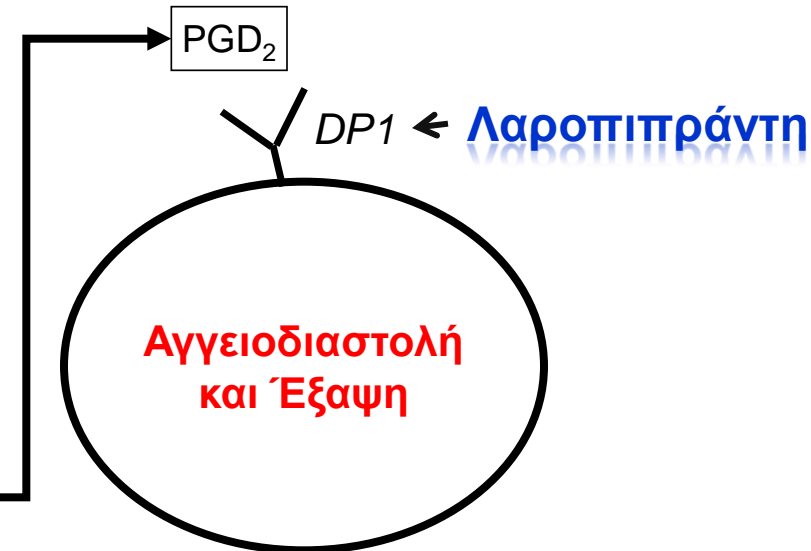
Δράση Λαροπιπράντης

Επιδερμικά κύτταρα Langerhans



Δερματικά Αιμοφόρα Αγγεία

Οδός Πρόκλησης Έξαψης μέσω του Υποδοχέα DP1 της Προσταγλανδίνης D₂



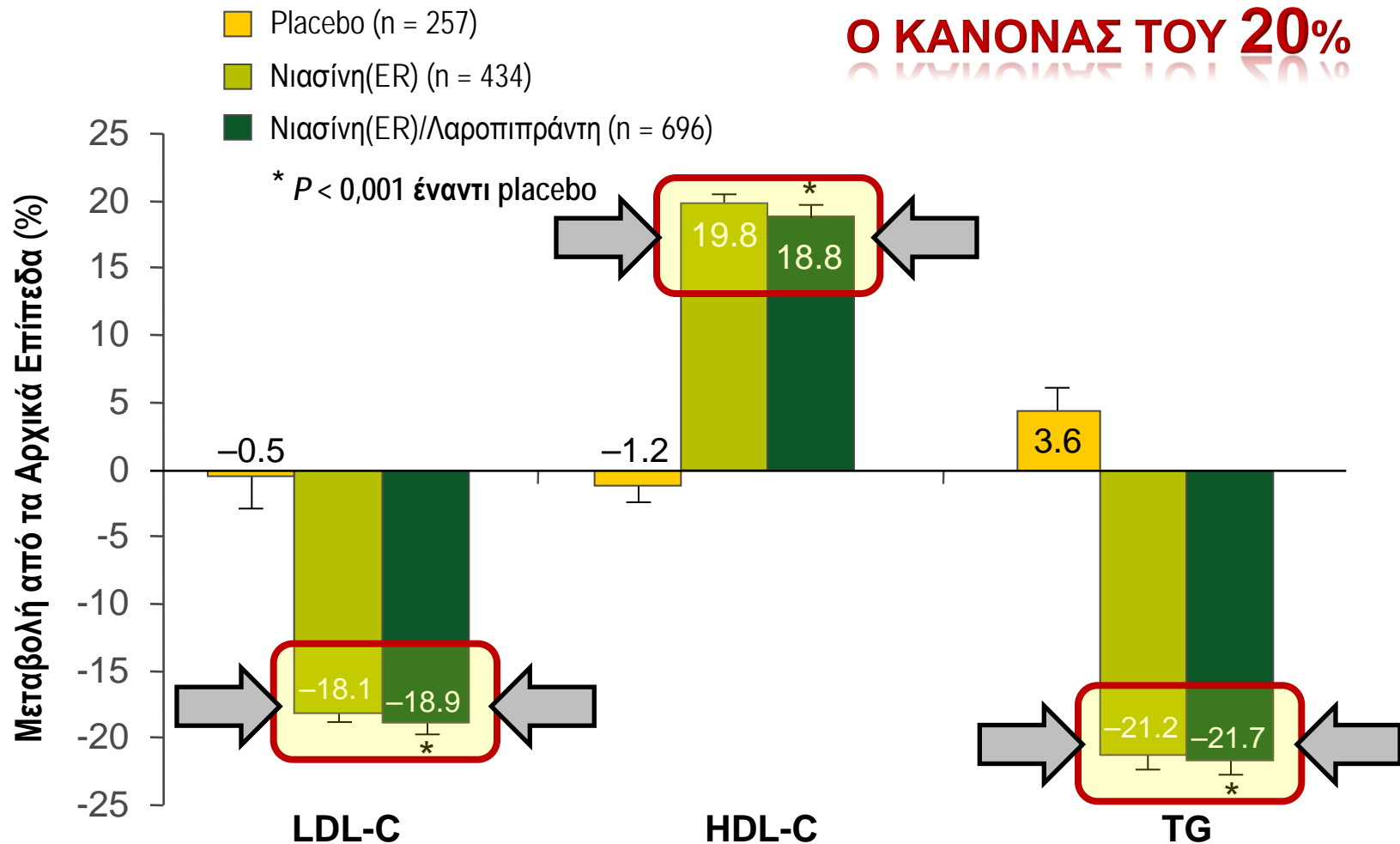
PG=prostaglandin; PLA_2 =phospholipase A₂; TXA₂=thromboxane A₂.

Dashed arrows are normal parts of the arachidonic acid pathway that may or may not occur in Langerhans cells.

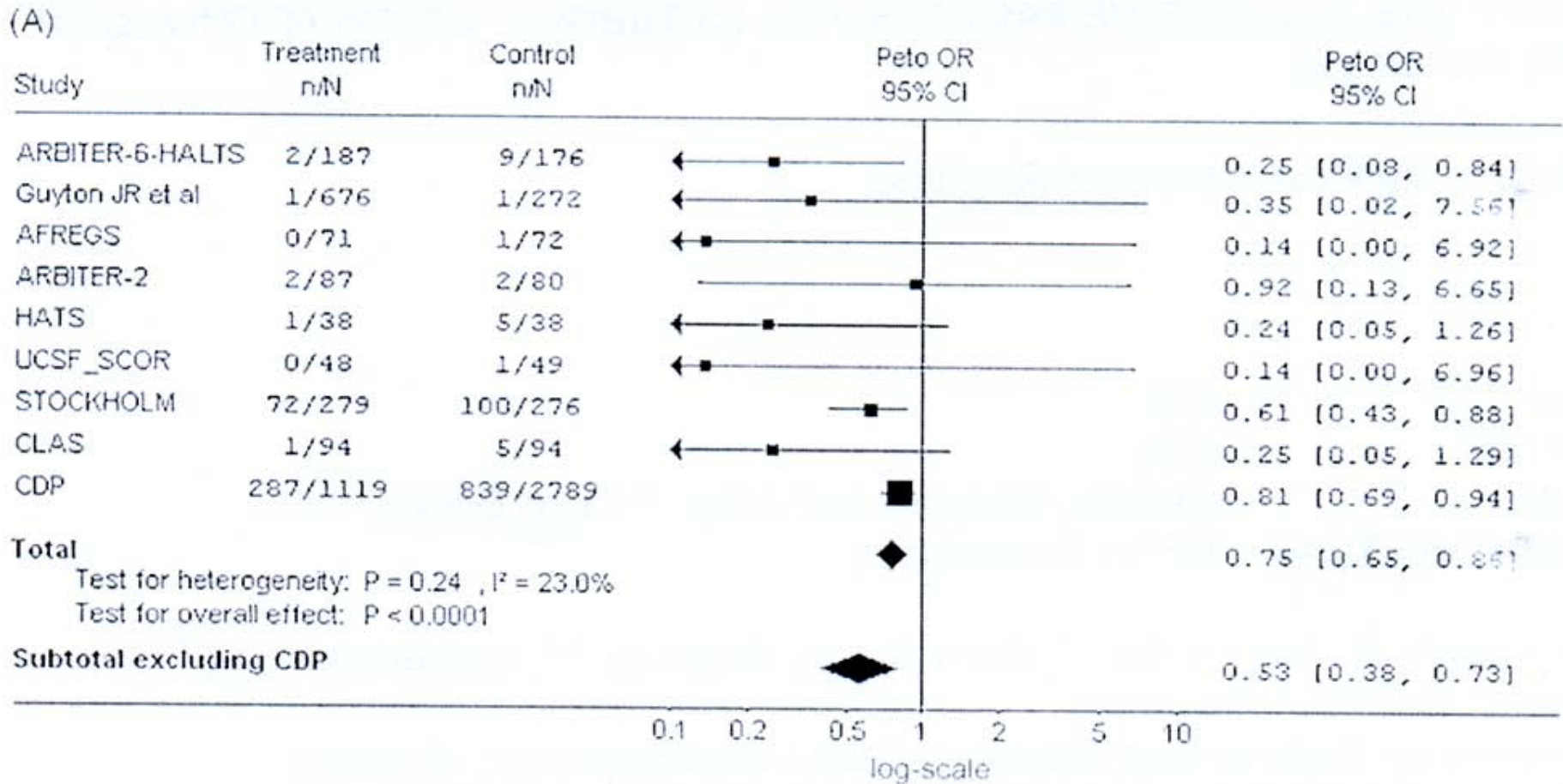
Maciejewski-Lenoir D et al. *J Invest Dermatol.* 2006;126:2637–2646; Narumiya S et al. *Physiol Rev.* 1999;79:1193–1226;

Cheng K et al. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006;103:6682–6687; Morrow JD et al. *Prostaglandins.* 1989;38:263–274.

Lipid / Flushing Study (p.20): Υπολιπιδαιμική Αποτελεσματικότητα (εβδ. 12–24)



ΝΙΚΟΤΙΝΙΚΟ ΟΞΥ: ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ ΣΕ ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΣΥΜΒΑΜΑΤΑ



Επίδραση νιασίνης στη γλυκαιμία

-- Αύξηση γλυκόζης +4-5%,

HBA1c <+0,3%

--Αυξήσεις παροδικές, αναστρέψιμες

-- Πιο έκδηλες σε ΣΔΤ2


ΣΚΟΠΟΣ

- Να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα και ανοχή του συνδυασμού NI/ΛΑΡ σε ασθενείς με ΣΔτ2 και δυσλιπιδαιμία
- Να διερευνηθεί ένα μονοπάτι του μηχανισμού δράσης

ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΙ

Τυχαιοποιήθηκαν 55 ασθενείς ΣΔτ2(37Γ, 18Α)

- Σε δίαιτα, αντιδιαβητικά δισκία και/η ινσουλίνη
- Δυσλιπιδαιμία (ΤΓΛ>150mg/dl και/ή HDL <50mg/dl (Γ), HDL<40 (Α)). Όλοι ελάμβαναν ήδη στατίνη.

- 2 ομάδες 
 - 1^η 28 ασθενείς έλαβαν NI/ΛΑΡ(2 γρ/20mg)/Η
 - 2^η 27 ασθενείς βιταμίνη Β6 250 mg/Ηγια 3 μήνες

Αποκλείσθηκαν:

- Ασθενείς με μετρίου βαθμού νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια
- Ηλικία >80 χρ.
- Παρουσία εξάψεων
- Τριγλυκερίδια>1000 mg/dl

Οδηγίες: Συνέχιση ίδιας δίαιτας και αντιδιαβητικής αγωγής

Μετρήσεις

- Βάρος, BMI, περίμετρος μέσης (ΠΜ)
- Αρτηριακή πίεση
- Βασικός εργαστηριακός έλεγχος
- Λιπίδια ορού, απολιποπρωτεΐνες A και B, LP(a)
- Γλυκόζη (ν και μγ), HbA1c, ινσουλίνη και δείκτης HOMA(σε μη ινσουλινορυθ/νους)
- Ινωδογόνο

ΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΣΕ ΧΡΟΝΟ 0'

	Ομάδα νικοτινικού (n = 28)	Ομάδα ελέγχου (n = 27)	p
Ηλικία (χρ)	62,0±9,9	64,1±11,1	NS
Άνδρες (%)	44	24	NS
Διάρκεια διαβήτη (μήνες)	101,4±57,1	108,9±79,9	NS
Υπέρταση (%)	76	84	NS
Δισκία (%)	80	80	NS
Ινσουλίνη (%)	28	16	NS

ΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΣΕ ΧΡΟΝΟ 0'

	NI/ΛΑΡ	Controls	
Σ.Βάρος	84,6±13,3	82,8±15,9	NS
BMI	31,0±4,2	31,4±4,7	NS
Π.Μέσης	101,2±11,3	100,5±9,9	NS
Συστολική ΑΠ	131,8±10,8	132,6±10,9	NS
Διαστολική ΑΠ	84,4±7,5	83,2±8,1	NS
Γλυκόζη (ν)	156,0±42,4	151,1±53,9	NS
Γλυκόζη (μγ)	170,8±37,9	174,0±42,4	NS
Ινσουλίνη	21,1±30,1	17,8±33,3	NS
HOMA -IR	7,2±10,4	4,9±11,7	NS
HBA1c	8,1±1,8	7,9±2,2	NS

ΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΣΕ ΧΡΟΝΟ 0'

ΝΙ/ΛΑΡ

Controls

Χοληστερόλη	199,2±51,2	186,7±30,4	NS
Τριγλυκερίδια	224,1±75,8	211,7±61,9	NS
HDL	38,5±5,9	42,2±8,6	NS
LDL	117,8±43,3	109,5±25,6	NS
ΑποΑ	1,3±0,2	1,5±0,2	NS
ΑποΒ	0,9±0,2	0,9±0,3	NS
Lp(a)	17,1±21,6	19,2±34,3	NS
Ινωδογόνο	287,5±72,8	301,7±91,8	NS

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ

NI/ΛΑΡ(n=25): Σημαντικές μεταβολές

	Έναρξη μελέτης	Μετά 3 μήνες	Μεταβολή (%)	p
Π.Μέσης	101,2±11,3	100,1±11,2	-0,9	0,043
Χολ/λη	199,2±51,2	165,3±32,2	-12	0,013
ΤΓΛ	224,1±75,8	129,9±53,5	-37,5	< 0,001
HDL	38,5±5,9	44,3±10,7	+15	0,002
LDL	117,8±43,3	96,5±24,5	-6,4	0,030
ΑποB	0,9±0,2	0,7±0,2	-25,5	0,001
Lp(a)	17,1±21,6	12,4±13,9	-10,5	0,034
γGT	31,9±30,2	26,8±25,1	-8,3	0,031
CPK	118,9±63,1	137,1±76,5	+21,4	0,027
Ουρικό	4,9±1,1	5,9±1,3	+19,1	0,014

NI/ΛΑΡ: Μεταβολισμός υδατανθράκων*

	Έναρξη μελέτης	Μετά 3 μήνες	p
Γλυκόζη (v)	156,0±42,4	145,1±67,9	NS
Γλυκόζη (μγ)	170,8±37,9	178,9±54,4	NS
Ινσουλίνη	21,1±30,1	15,4±10,8	NS
HOMA	7,2±3,4	6,3±5,2	NS
HbA1c	8,1±1,8	7,6±1,4	NS

* Παροδική αύξηση γλυκόζης σε 4/25 ασθενείς

Ομάδα ελέγχου: Μεταβολισμός υδατανθράκων

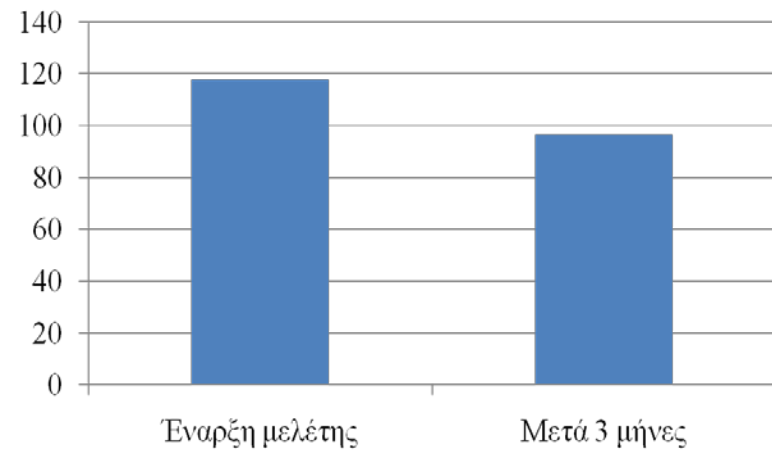
	Έναρξη μελέτης	Μετά 3 μήνες	p
Γλυκόζη (v)	151,1±53,9	144,6±39,9	NS
Γλυκόζη (μγ)	174,0±42,4	175,6±43,8	NS
Ινσουλίνη	17,8±4,3	14,2±5,0	NS
HOMA	4,9±1,7	4,7±1,9	NS
HbA1c	7,9±2,2	8,2±2,7	NS

Ομάδα ελέγχου(n=25): Σημαντικές μεταβολές

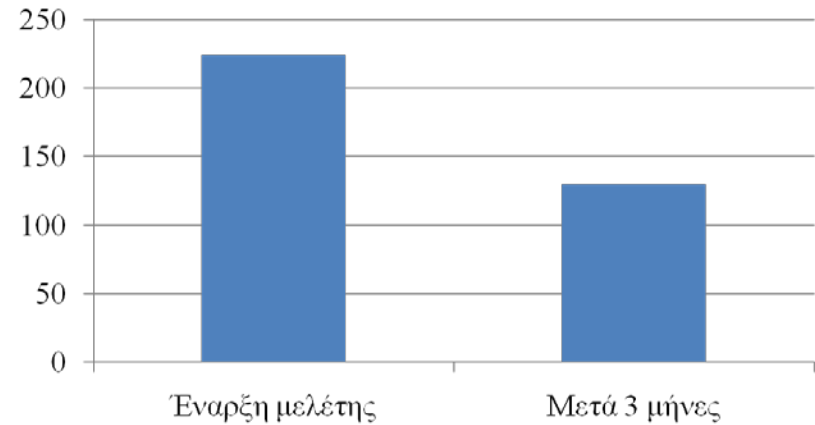
	Έναρξη μελέτης	Μετά 3 μήνες	Μεταβολή (%)	p
Π. Μέσης	100,5±9,9	99,4±9,8	-0,9	0,008
ΤΓΛ	211,7±61,9	184,3±61,4	-11,6	0,009
Ινωδογόνο	301,7±91,8	258,0±54,2	-7,8	0,021
SGOT	20,0±6,4	25,1±7,9	+36,7	0,022

Μεταβολές λιπιδίων –Ομάδα ΝΙ/ΛΑΡ

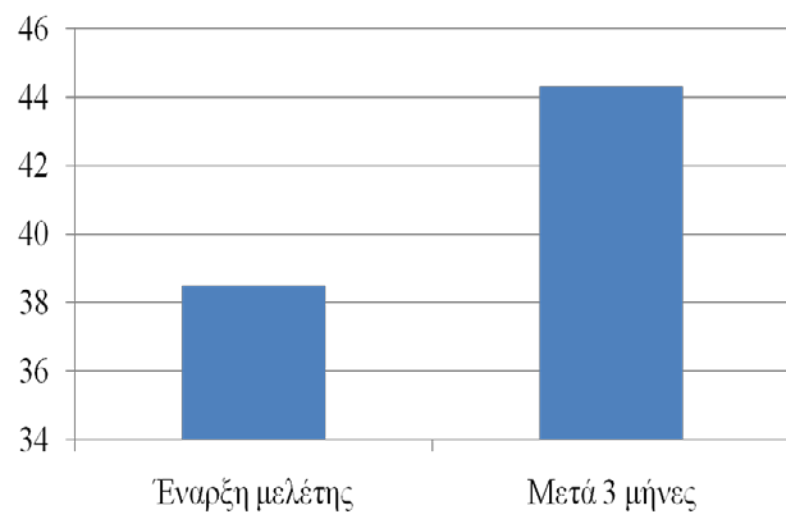
**Μεταβολή LDL-C στην ομάδα του νικοτινικού
($p = 0,030$)**



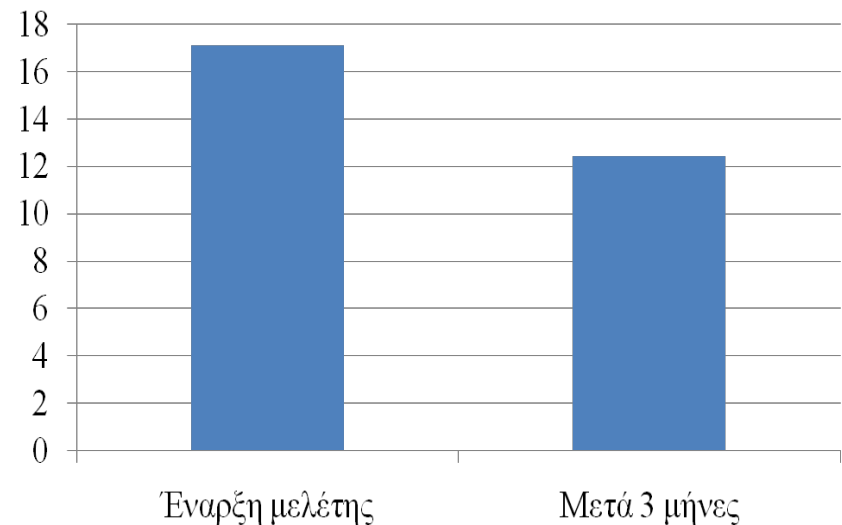
**Μεταβολή TG στην ομάδα του νικοτινικού
($p < 0,001$)**



**Μεταβολή HDL-C στην ομάδα του νικοτινικού
($p = 0,002$)**

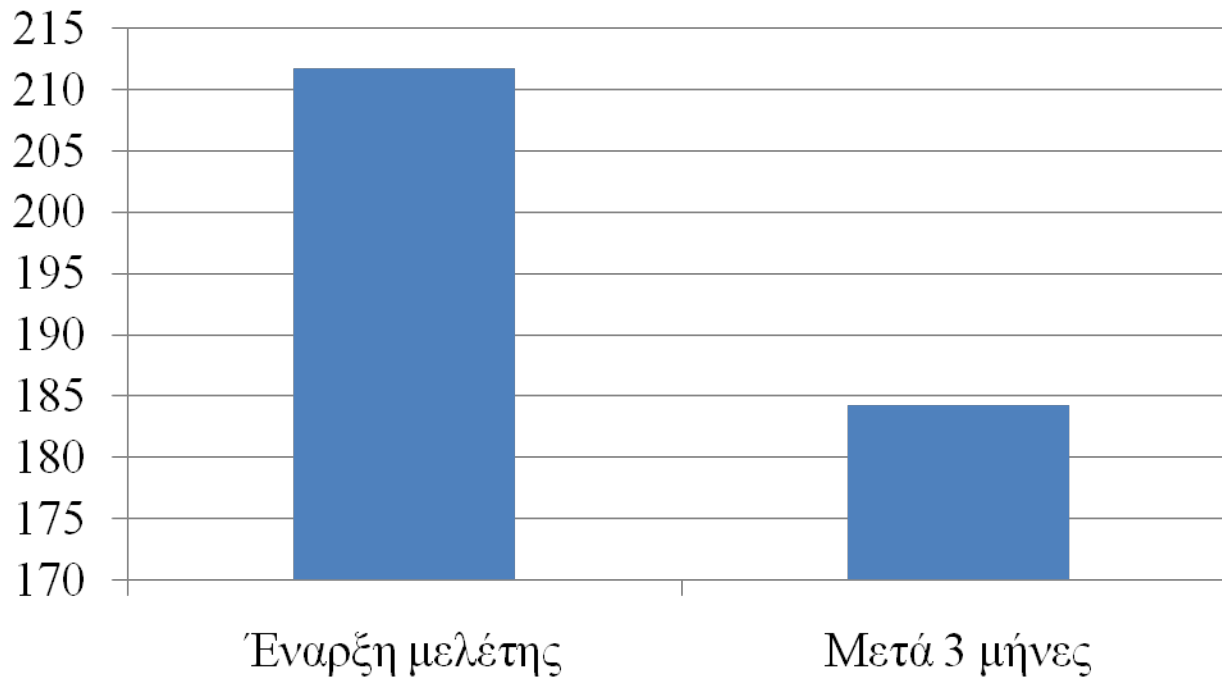


**Μεταβολή Lp(a) στην ομάδα του νικοτινικού
($p = 0,034$)**



Μεταβολές λιπιδίων – Ομάδα Ελέγχου

Μεταβολή TG στην ομάδα ελέγχου
($p = 0,009$)



Ανεπιθύμητες ενέργειες

Ομάδα ΝΙ/ΛΑΡ(n=25)

3/28 ασθενείς διέκοψαν τη θεραπεία (2 λόγω υπεργλυκαιμίας και 1 λόγω εξάψεων)

Κνησμός	Έντονος	3	→ 12%
	Μέτριος-ήπιος	3	→ 12%
Εξάψεις	Σοβαρές	2	→ 8%
	Μέτριες-ήπιες	2	→ 8%
Αύξηση γλυκαιμίας		2	
Ναυτία-Τάση προς έμετο		2	
Εξάνθημα		1	
Αύξηση SGPT ++		1	
Αύξηση ουρικού ++		1	

Συνολικά

**15/25 (60%): κλινική
εκδήλωση ανεπιθύμητων
ενεργειών**

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Η χορήγηση σε ασθενείς με ΣΔτ2 του σταθερού συνδυασμού νικοτινικού/λαροπριπάντης μαζί με στατίνη βελτίωσε σημαντικά τα βασικά λιπίδια, ιδίως ΤΓΛ και HDL αλλά και τη LP(a), συμβάλλοντας στην επίτευξη του LDL-στόχου
- Το φάρμακο αρχικά επηρέασε σε μερικούς ασθενείς τα επίπεδα γλυκόζης, όμως στο τέλος του 3μήνου δεν διαπιστώθηκε σημαντική μεταβολή της HbA1c
- Σε σημαντικό ποσοστό παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες ιδίως κνησμός και εξάψεις αλλά και ήπιες βιοχημικές μεταβολές όπως αύξηση του ουρικού και της CPK

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Από τη μελέτη μας φαίνεται η χρησιμότητα του συνδυασμού NI/ΛΑΡ σε διαβητικούς ασθενείς, πρέπει όμως να γίνουν επιμέρους αναλύσεις ώστε να ταυτοποιηθεί η υποομάδα των διαβητικών ασθενών που θα ωφεληθεί περισσότερο με τις λιγότερες παρενέργειες