

Η επίδραση της βραχείας χορήγησης της D-φενφλουραμίνης στο γλυκαιμικό και λιπιδαιμικό προφίλ σε ασθενείς με ΣΔ τύπου II και ανδρικού τύπου παχυσαρκία

Περίληψη

Μ. Μπουγουλιά
Η. Ευθυμίου
Θ. Τζώτζας
Φ. Παπαχριστοδούλου
Δ. Δουκίδης

Παρουσιάζουμε τα αποτελέσματα της μελέτης μας από τη βραχεία χορήγηση (7 ημέρες) της D-φενφλουραμίνης στο γλυκαιμικό και λιπιδαιμικό προφίλ σε παχύσαρκους διαβητικούς ασθενείς τύπου II, χωρίς να υποβληθούν σε ειδικό διαιτολόγιο και ελάττωση του σωματικού τους βάρους. Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική ελάττωση γλυκόζης και χοληστερόλης και στις δυο ομάδες (ομάδα A ελέγχου, ομάδα B παχύσαρκοι διαβητικοί) καθώς και στατιστικά σημαντική ελάττωση ινσουλίνης και τριγλυκεριδίων μόνο στην ομάδα B. Η διαπιστωθείσα ελάττωση των τιμών του σακχάρου, της ινσουλίνης, της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων, αποδίδεται σε περιφερική δράση του φαρμάκου, που βελτιώνει τη δράση της ινσουλίνης σε μετα-υποδοχειακό επίπεδο.

Η D-Φενφλουραμίνη (D-f) είναι φάρμακο που διεγείρει την απελευθέρωση της σεροτονίνης στους μέσους υποθαλαμικούς πυρήνες του μεσεγκεφάλου, μειώνοντας έτσι την πρόσληψη τροφής και ιδίως των υδατανθράκων. Τα τελευταία χρόνια χρησιμοποιείται ευρέως σαν ανορεξιογόνο φάρμακο σε παχύσαρκους ασθενείς, με ή χωρίς ΣΔ τύπου II. Στη βιβλιογραφία υπάρχουν αναφορές ότι η D-f εκτός από την ανορεξιογόνο δράση της έχει απ' ευθείας περιφερική δράση στους ιστούς αυξάνοντας την δραστηριότητα της ινσουλίνης^{1,2,3,4}.

Σκοπός της παρούσης μελέτης ήταν η εκτίμηση της περιφερικής δράσης της D-f, ελέγχοντας το γλυκαιμικό και λιπιδαιμικό προφίλ ασθενών με ΣΔ τύπου II και ανδρικού τύπου παχυσαρκία μετά βραχυχρόνια χορήγηση του φαρμάκου.

Ασθενείς και μέθοδοι

Μελετήσαμε 2 ομάδες ασθενών. Η πρώτη ομάδα (ομάδα A, μάρτυρες) περιελάμβανε 10 παχύσαρκα άτομα χωρίς ΣΔ (1 άνδρας, 9 γυναίκες) με τα εξής χαρακτηριστικά: ηλικία $51,2 \pm 13$ χρ. (ΜΟ \pm SD), βάρος σώματος (ΒΣ): 95 ± 22 kg*, δείκτης μάζας σώματος (ΒΜΙ): $38,7 \pm 7,4$ kg.m⁻², αναλογία περιμέτρου μέσης/ ισχίων (W/H): $0,92 \pm 0,06$, γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαι-

ρίνη (HBA_{1c}): 5,8 ± 0,4% και δοκιμασία ανοχής γλυκόζης (OGTT test) φυσιολογική. Η ομάδα Β (ασθενών) περιελάμβανε 10 παχύσαρκα άτομα με ΣΔ τύπου ΙΙ (2 άνδρες, 8 γυναίκες) με πρόσφατη έναρξη της νόσου (3-5 μήνες) χωρίς καμία αγωγή και τα εξής χαρακτηριστικά: ηλικία 57 ± 8,9 χρ., ΒΣ: 91,5 ± 19,7 Kg*, BMI: 36,23 ± 7,37 kgm⁻², W/H 0,93 ± 0,04, HBA_{1c}: 7,08 ± 0,8%.

Όπως φαίνεται από τα παραπάνω χαρακτηριστικά οι δυο ομάδες δε διέφεραν σημαντικά ως προς την ηλικία και το βάρος του σώματος.

Χορηγήσαμε (D-f) 2 δισκία την ημέρα (15 mgx2) για 1 εβδομάδα και μετρήσαμε πριν και μετά ινσουλίνη, γλυκόζη, ολ. χοληστερόλη, τριγλυκερίδια, HDL, LDL, ουρικό οξύ.

Κατά τη διάρκεια της επταήμερης μελέτης οι ασθενείς και των δύο ομάδων είχαν ελεύθερο διαιτολόγιο και διατήρησαν σταθερό σωματικό βάρος. Ασθενείς με υποθυρεοειδισμό, ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια, νεφρωσικό σύνδρομο όπως επίσης και οι βαρείς καπνιστές αποκλείστηκαν από τη μελέτη.

Η ινσουλίνη μετρήθηκε με ραδιοϊσοτοπική μέθοδο (RIA). Οι βιοχημικές παράμετροι όπως γλυκόζη, χοληστερόλη, τριγλυκερίδια και ουρικό οξύ μετρήθηκαν με χρωματομετρική μέθοδο (bioanalyzer wako chemicals GmbH). Η HDL μετρήθηκε με ενζυματική μέθοδο (biosis) και η HBA_{1c} με χρωματογραφία ανταλλαγής ιόντων. Οι φυσιολογικές τιμές με το δικό μας εργαστήριο είναι, γλυκόζη: 70-120 mg/dl, Ολ. χολ: 140-200 mg/dl, Τριγλ. 40-165 mg/dl, HDL > 35 mg/dl, LDL < 160 mg/dl, Ινσ: 5-25 μUI/ml, Ουρικό οξύ 2,4-7 mg/dl.

Η στατιστική επεξεργασία έγινε με Stu-

dent's unpaired t-test.

Αποτελέσματα

Όπως φαίνεται στον επόμενο πίνακα 1 διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική ελάττωση γλυκόζης (p < 0,05) και χοληστερίνης (p < 0,05) και στις δύο ομάδες καθώς και στατιστικά σημαντική ελάττωση ινσουλίνης (p < 0,01) και τριγλυκεριδίων (p < 0,01) μόνο στην ομάδα Β (παχύσαρκοι διαβητικοί). Επίσης δεν παρατηρήθηκαν μεταβολές στις τιμές των LDL, HDL και ουρικού οξέος.

Συζήτηση

Τα κύρια ευρήματά μας στους παχύσαρκους ασθενείς με ΣΔ τύπου ΙΙ (ομάδα Β) ήταν η μείωση των τιμών της γλυκόζης και της ινσουλίνης νηστείας χωρίς να μεταβληθεί το σωματικό τους βάρος και να περιοριστεί η πρόσληψη των θερμίδων. Αυτό εξηγείται έμμεσα από την αυξημένη δράση της ινσουλίνης στους περιφερικούς ιστούς σε μετα-υποδοχειακό επίπεδο (post receptor effect) με αποτέλεσμα την καλύτερη χρησιμοποίηση της γλυκόζης στην περιφέρεια. Το εύρημα αυτό συμφωνεί με ανάλογα δεδομένα της βιβλιογραφίας^{1,3,8,9}. Σε μία παρόμοια μελέτη οι Scheen και συν.⁴ χρησιμοποιώντας ευγλυκαιμικό υπερινσουλιναιμικό clamp βρήκαν σε ασθενείς με ΣΔ τύπου ΙΙ μετά από χορήγηση για μια εβδομάδα D-f αυξημένη κατανάλωση της γλυκόζης και μείωση της τιμής της στο αίμα.

Στην ομάδα ελέγχου (ομάδα Α) διαπιστώθηκε ελάττωση μόνο της τιμής της γλυκόζης και όχι της ινσουλίνης. Αναφορικά με το εύρημά μας αυ-

Πίνακας 1

	Ομάδα Α (ελέγχου n° 10)		Ομάδα Β (n° 10)	
	Πριν	Μετά	Πριν	Μετά
Γλυκόζη (mg/dl)	104,7 ± 15	94,5 ± 17,2	170,7 ± 39,4	135,5 ± 20,7*
Ινσ. (μUI/ml)	23,2 ± 5,8	21,9 ± 4,9	26,2 ± 8,5	22,2 ± 6,9**
Χοληστερίνη (mg/dl)	242,8 ± 51,8	207,5 ± 40*	263,6 ± 51,1	251,4 ± 51*
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	217,8 ± 74,6	189,3 ± 62,7	205,9 ± 64,7	180,7 ± 74,8**
HDL (mg/dl)	36,1 ± 8,6	34,9 ± 5	38 ± 6,2	36,7 ± 3,5
LDL (mg/dl)	162,9 ± 53,4	135,3 ± 37,2	184 ± 50,8	178,1 ± 49,4
Ουρία (mg/dl)	6,5 ± 1,2	6,6 ± 1,18	6,2 ± 1,4	5,7 ± 1,02

*p < 0.05, **p < 0,01

τό στην βιβλιογραφία υπάρχουν αντικρουόμενα δεδομένα σε ανάλογες εργασίες στους παχύσαρκους. Ο Loop P και συν. βρήκε μείωση μόνο των τιμών της γλυκόζης¹. Πιθανός μηχανισμός του ευρήματος αυτού είναι η αναστολή της γλυκονογένεσης όπως διαπιστώθηκε από πειραματική εργασία σε μεμονωμένα ηπατοκύτταρα¹.

Οι μεταβολές που παρατηρήθηκαν στις παραμέτρους των λιπιδίων είναι αρκετά εντυπωσιακές για τον βραχύ χρόνο της θεραπείας. Η βελτίωση των τριγλυκεριδίων στην ομάδα Β μπορεί να αποδοθεί στην καλύτερη δράση της ινσουλίνης με συνέπεια τη μείωση της λιπόλυσης στον λιπώδη ιστό. Κατ' αυτόν τον τρόπο έχουμε μειωμένη παροχή ελεύθερων λιπαρών οξέων (FFA) στο ήπαρ, που έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση των τριγλυκεριδίων. Παρ' όλο το βραχύ χρονικό διάστημα για το οποίο χορηγήθηκε το φάρμακο οι μεταβολές της χοληστερίνης που παρατηρήθηκαν και στις δύο ομάδες δεν είναι εύκολο να ερμηνευτούν. Ανάλογο εύρημα εξ' όσων μπορούμε να γνωρίζουμε δεν έχει μέχρι σήμερα αναφερθεί στην βιβλιογραφία.

Συμπερασματικά από την εργασία μας αυτή διαπιστώσαμε ότι η D-f ασκεί περιφερική δράση βελτιώνοντας τη δράση της ινσουλίνης σε μεταυποδοχειακό επίπεδο στους ιστούς και προκαλεί ελάττωση της γλυκόζης, της ινσουλίνης και των λιπιδίων στους διαβητικούς ασθενείς τύπου II.

Summary

Bougoulia M, Efthymiou EI, Tzotzas Th, Papachristodoulou F, Doukidis D. The influence of short time administration of d- fenfluramine in glyce-mic and lipidemic profil in Type II diabefic patients and male type obesity. *Hellen Diabetol Chron* 1996; 2: 135-137.

In this study the levels of glucose, insulin, total cholesterol, LDL, HDL and triglycerides were measured in 20 obese patients, 10 with NIDDM and 10 controls, before and 7 days after

the administration of d-fenfluramine. Patients and controls were on a free diet during the period of investigation. A decrease in the levels of glucose, insulin, total cholesterol and triglycerides were found in the group of patients with NIDDM, which is postulated to be the result of the peripheral action of the drug, which as it is well known to day, enhances the insulin's effect at the post receptor level.

Βιβλιογραφία

1. Holdway IM, Wallace E, Westbrooke L, et al. Effect of dexfenfluramine on body weight, blood pressure, insulin resistance and serum chotesterol in obese individuals. *Int J Obesity*. 1995; 19: 749-751.
2. Andersen H, Richelsen B, Bak J, et al. Influence of short term dexfenfluramine therapy on glucose and lipid metabolism in obese nondiabetic patiets. *Acta Endocrinologica* 1993; 128: 251-8.
3. Willey KA, Molyneax LA, Overland JE, Yue DK. The effects of dexfenfluramine on blood glyose control in patients with type 2 diabetes. *Diabetic Medicine* 1992; 9: 341-343.
4. Scheen A, Paolisso G, Salvatore T, Lefebvre P. Improvement of insulin-induced glucose disposal in obese patients with NIDDM after 1-wk treatment with d-fenfluramine. *Diabetes care* 1991; 14: 325-332.
5. Glaser B, Raven Y, Norynberg G, et al. Acute and chronic effects of dexfenfluramine on glucose and insulin response to intravenous glucose in diabetic and non-diabetic obese subjects. *Diabetes Research* 1992; 19: 165-176.
6. Bremer J, Scott R, Lintott C. Dexfenfluramine reduces cardiovascular risk factors. *Int J Obesity* 1994; 18: 199-205.
7. Richter W, Donner MG, Schwandt P. Dexenfluramine inhibits catecholamine stimulated in vitro lipolysis in human fat cells. *Int J Obesity* 1995; 19: 503-505.
8. Turtle JR, Burgess JA. Hypoglycaemic action of fenfluramine in diabetes mellitus. *Diabetes* 1973; 22: 85-867.
9. Proietto J, Thorburn A, Fabris S, Harrison L. Effect of dexfenfluramine on glucose turnover in non-insulin – dependent diabetes mellitus. *Diabetes research and clinical practice*. 1994; 127-134.