Φάρμακα που στοχεύουν την αντίσταση στην ινσουλίνη

20

ΑΓΑΘ. ΤΣΑΤΣΟΥΛΗΣ

Ενδοκρινολογική Κλινική, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

1.0. Εισαγωγή

Ο διαβήτης τύπου 2 (ΣΔ2) χαρακτηρίζεται από αντίσταση των οργάνων στόχων στις μεταβολικές δράσεις της ινσουλίνης και αδυναμία των β-κυττάρων του παγκρέατος να εκκρίνουν την απαραίτητη ποσότητα ινσουλίνης για να αντισταθμίσει την ινσουλινοαντίσταση. Αποτέλεσμα των διαταραχών αυτών είναι η μειωμένη πρόσληψη γλυκόζης στους σκελετικούς μύες μετά τη λήψη τροφής και η αυξημένη παραγωγή γλυκόζης στο ήπαρ κατά τη νηστεία, με συνέπεια την υπεργλυκαιμία.

Οι υποκείμενοι μηχανισμοί που ευθύνονται για την αντίσταστη στην ινσουλίνη δεν είναι απόλυτα γνωστοί, αλλά θεωρείται ότι η τελευταία σχετίζεται με την κεντρική παχυσαρκία και τη δυσλειτουργία του σπλαχνικού λιπώδους ιστού. Τρεις είναι οι πιθανοί παράγοντες που συνοδεύουν την κεντρική παχυσαρκία και ενοχοποιούνται για την αντίσταση στην ινσουλίνη και τις εκδηλώσεις του Μεταβολικού Συνδρόμου και κατά συνέπεια του ΣΔ2: η χρόνια υποκλινική φλεγμονή, η λιποτοξικότητα και το οξειδωτικό stress και stress του ενδοπλασματικού δικτύου (ER stress).

Η κεντρική παρχυσαρκία συνοδεύεται από αυξημένη συσσώρευση ενεργοποιημένων μακροφάγων στο σπλαχνικό λιπώδη ιστό με αποτέλεσμα αύξηση των προφλεγμονωδών κυτταροκινών (TNFα, IL-6). Επιπλέον, τα λιποκύτταρα του σπλαχνικού λιπώδους ιστού υφίστανται πιο εύκολα λιπόλυση παρουσία κατεχολαμινών (stress) και προφλεγμονωδών κυτταροκινών με αποτέλεσμα απελευθέρωση ελευθέρων λιπαρών οξέων (ΕΛΟ) μέσω της πυλαίας στο ήπαρ, τους μύες, την καρδιά και το πάγκρεας. Από το άλλο μέρος, τα λιποκύτταρα αυτά εκκρίνουν λιγότερο αδιπονεκτίνη, της οποίας ο ρόλος είναι η β-οξείδωση των ΕΛΟ στους περιφερικούς ιστούς.

Η αθρόα συσσώρευση ΕΛΟ στους περιφερικούς ιστούς και η αδυναμία οξείδωσής τους οδηγούν στην «έκτοπη λιπογένεση» με συνέπειες ανάλογα με το όργανο/ιστό που προσβάλλεται. Στο ήπαρ αναπτύσσεται ηπατική στεάτωση με συνέπειες τη δυσλιπιδαιμία και τη νεογλυκογένεση, λόγω δημιουργίας αντίστασης στην

ινσουλίνη. Στους σκελετικούς μύες, η ενδομυοκυτταρική συσσώρευση λιπιδίων και κεραμιδίων προκαλεί αντίσταση στη γλυκομεταβολική δράση της ινσουλίνης μέσω φωσφορυλίωσης των υποστρωμάτων ινσουλίνης σε θέσεις σερίνης αντί τυροσίνης. Τέλος, στο πάγκρεας τα β-κύτταρα υφίστανται απόπτωση λόγω της λιποτοξικότητας.

Η IL-6 που προέρχεται από τα σπλαχνικά λιποκύτταρα, διεγείρει στο ήπαρ την παραγωγή πρωτεινών οξείας φάσεως όπως CRP και ινωδογόνο και δημιουργείται έτσι μια συστηματική υποκλινική φλεγμονή. Οι παράγοντες φλεγμονής συμβάλλουν στην περαιτέρω μείωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη τόσο στο ήπαρ όσο και τους σκελετικούς μύες αλλά και στην απόπτωση των β-κυττάρων του παγκρέατος και τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου που είναι και η απαρχή της αθηρωμάτωσης (5). Τόσο η λιποτοξικότητα όσο και η χρόνια υποκλινική φλεγμονή δημιουργούν κυτττταρικό οξειδωτικό stress με την παραγωγή ριζών οξυγόνου (ROS) και ER stress που επίσης συμβάλουν στην αντίσταση στην ινσουλίνη.

Ως συνέπεια της αντίστασης στην ινσουλίνη, η οποία όπως προαναφέρθηκε είναι αποτέλεσμα της έκτοπης εναπόθεσης λιπιδίων και της υποκλινικής φλεγμονής, τα β-κύτταρα του παγκρέατος αναγκάζονται να υπερλειτουργήσουν για να διατηρήσουν την ομοιοστασία της γλυκόζης. Όμως, λόγω της λιποτοξικότητας, υφίστανται καταπόνηση και στα άτομα εκείνα που έχουν γενετική προδιάθεση, εξαντλούνται ενωρίτερα με αποτέλεσμα την κλινική εκδήλωση του ΣΔ2.

2.0. Φάρμακα που στοχεύουν την αντίσταση στην ινσουλίνη

Επειδή η αντίσταση στην ινσουλίνη αποτελεί τον κύριο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη του ΣΔ2, η θεραπευτική αντιμετώπιση του διαβήτη περιλαμβάνει φάρμακα που βοηθούν στη βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη. Υπάρχουν 2 κατηγορίες τέτοιων φαρμάκων: τα διγουανίδια (μετφορμίνη) και οι θειαζολιδινεδιόνες (ροζιγλιταζόνη και πιογλιταζόνη). Ο μηχανισμός όμως δράσης αυτών των φαρμάκων δεν απόλυτα γνωστός. Η μετφορμίνη είναι σχετικά πιο δραστική στη μείωση της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης, ενώ η θειαζολιδινεδιόνες (TZDs) βελτιώνουν έμμεσα την ευαισθησία στην ινσουλίνη μειώνοντας τη λιποτοξικότητα και την χρόνια υποκλινική φλεγμονή.

2.1. Μετφορμίνη

Η μετφορμίνη είναι το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο αντιδιαβητικό φάρμακο και αποτελεί την πρώτη επιλογή μαζί με την αλλαγή του τρόπου ζωής, στη θεραπευτική αντιμετώπιση του ΣΔ2.

Η κύρια δράση της μετφορμίνης είναι η μείωση της ηπατικής παραγωγής της γλυκόζης και η ευόδωση της δράσης της ινσουλίνης στους περιφερικούς ιστούς. Σε ηπατικό επίπεδο, η μετφορμίνη καταστέλλει τα ένζυμα της νεογλυκογένεσης

με την ενίσχυση της δράσης της ινσουλίνης και τη μείωση της παροχής στο ήπαρ υποστρωμάτων της νεογλυκογένεσης όπως το γαλακτικό οξύ. Επίσης αμβλύνει τη δράση της γλυκαγόνης και έτσι μειώνει το ρυθμό της γλυκογονόλυσης. Στους σκελετικούς μύες η μετφορμίνη αυξάνει την πρόσληψη της γλυκόζης και την γλυκογονοσύνθεση αυξάνοντας τον αριθμό και τη δράση τόσο των ινσουλινο-ευαίσθητων όσο και των ευαίσθητων στη γλυκόζη μεταφορέων γλυκόζης. Η μετφορμίνη επίσης μειώνει τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων και των ΕΛΟ.

Σε μοριακό επίπεδο, η μετφορμίνη έχει δειχθεί ότι διεγείρει τη δραστηριότητα της AMP κινάσης και ευοδώνει την έκφραση του μεταγραφικού παράγοντα PGC-1α. Η AMP κινάση είναι μια σερίνη/θρεονίνη κινάση που λειτουργεί ως αισθητήρας της ενδοκυττάριας ενέργειας. Έτσι αύξηση του λόγου AMP:ATP προκαλεί φωσφορυλίωση της θρεονίνης και ενεργοποίηση της AMPK. Σε απάντηση της ενεργοποίησης αυτής το κύτταρο μειώνει τις μεταβολικές οδούς που καταναλώνουν ATP και αυξάνει τις οδούς παραγωγής ATP. Η AMPK διεγείρεται από φυσιολογικά ερεθίσματα όπως η άσκηση, η μυϊκή συστολή και ορμόνες όπως η αδιπονεκτίνη και η λεπτίνη. Η ενεργοποιημένη AMPK αναστέλλει τη νεογλυκογένεση και τη λιπογένεση, ενώ ευοδώνει τη λιπόλυση και την οξείδωση των ΕΛΟ στους περιφερικούς ιστούς.

Έτσι, η μετφορμίνη διεγείροντας την AMPK μειώνει την λιποτοξικότητα. Η μετφορμίνη επίσης έχει ευεργετική επίδραση σε δείκτες φλεγμονής όπως η CRP. Όμως, η αντιφλεγμονώδης δράση της μετφορμίνης είναι μικρότερη εκείνης των TZDs.

Τέλος, η μετφορμίνη μειώνει το οξειδωτικό stress, το οποίο, όπως προαναφέρθηκε, συμβάλλει στην αντίσταση στην ινσουλίνη.

2.2. Θειαζολιδινεδιόνες (γλιταζόνες)

Οι γλιταζόνες είναι αγωνιστές των PPARγ υποδοχέων. Οι PPAR υποδοχείς ανήκουν στην υπεροικογένεια των πυρηνικών υποδοχέων και δρουν ως μεταγραφικοί παράγοντες στην έκφραση διαφόρων γονιδίων στα όργανα στόχους. Διακρίνονται τρεις υπότυποι PPAR υποδοχέων, οι PPARα, οι PPARγ και οι PPARδ ή β. Ως φυσικοί διεγέρτες (ligands) των υποδοχέων αυτών θεωρούνται διάφορα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα των τροφών και προσταγλανδίνες. Συνθετικοί αγωνιστές των PPARα υποδοχέων είναι οι φιμπράτες, ενώ των PPARγ οι θειαζολιδινεδιόνες ή γλιταζόνες. Οι Γλιταζόνες που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη είναι δύο, η πιογλιταζόνη και η ροζιγλιταζόνη. Η τελευταία έχει αμιγή δράση PPARγ, ενώ η πιογλιταζόνη είναι και μερικός αγωνιστής των PPARα υποδοχέων.

Οι PPARγ υποδοχείς κατανέμονται κυρίως στο λιπώδη ιστό, στα μακροφάγα και το ενδοθήλιο των αγγείων και λιγότερο στους σκελετικούς μύες και τα β-κύτταρα του παγκρέατος, ενώ οι PPARα υποδοχείς απαντώνται περισσότερο στο ήπαρ, τους νεφρούς, την καρδιά και τα αγγεία.

Ο φυσιολογικός ρόλος των PPARγ υποδοχέων δεν είναι απόλυτα γνωστός. Φαίνεται ότι λειτουργούν κυρίως ως παράγοντες διαφοροποίησης των λιποκυττάρων

από πρόδρομα μεσεγχυματικά κύτταρα, με αποτέλεσμα τη δημιουργία νέων λειτουργικών, ευαίσθητων στην ινσουλίνη λιποκυττάρων για την αποθήκευση της ενέργειας των τροφών υπό μορφήν τριγλυκεριδίων (TG). Από το άλλο μέρος, προκαλούν απόπτωση των παλαιών υπερτροφικών λιποκυττάρων και διευκολύνουν την ανανέωση του λιπώδους ιστού. Οι παραπάνω λιπορυθμιστικές δράσεις των PPARγ υποδοχέων αφορούν κυρίως τον περιφερικό λιπώδη ιστό και λιγότερο το σπλαχνικό λίπος. Αυτό τεκμαίρεται και από τον κλινικό φαινότυπο που εμφανίζουν άτομα με σπάνιες απενεργοποιητικές μεταλλάξεις των γονιδίων των PPARγ υποδοχέων. Τα άτομα αυτά εμφανίζουν μια μορφή μερικής λιποδυστροφίας στην οποία υπάρχει έλλειψη λιπώδους ιστού στη γλουτιαιομηριαία περιοχή και σχετική αύξηση του λίπους στον κορμό και τη σπλαχνική περιοχή. Οι μεταβολικές διαταραχές που συνοδεύουν τη γενετική αυτή διαταραχή χαρακτηρίζονται από αντίσταση στην ινσουλίνη με πρώιμη εκδήλωση διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ 2), σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών στις γυναίκες καθώς και δυσλιπιδαιμία και υπέρταση, εκδηλώσεις που θυμίζουν το Μεταβολικό Σύνδρομο.

Επιπλέον, οι PPARγ υποδοχείς επάγουν την απόπτωση των ενεργοποιημένων μακροφάγων, τόσο εκείνων που διηθούν το σπλαχνικό λιπώδη ιστό, όσο και των μακροφάγων που εισβάλλουν στο ενδοθήλιο των αγγείων. Με τον τρόπο αυτό, οι PPARγ αγωνιστές ασκούν γενικώς αντιφλεγμονώδη δράση [(1)].

Συμπεραίνεται λοιπόν ότι ο φυσιολογικός ρόλος των PPARγ υποδοχέων είναι η συμμετοχή τους στη διαφοροποίηση των λιποκυττάρων και την κατανομή τους στις περιφερικές λιποαποθήκες με σκοπό την αποθήκευση λίπους υπό μορφή TG. Για το σκοπό αυτό ευαισθητοποιούν και τη λιπογενετική δράση της ινσουλίνης στο λιπώδη ιστό. Επιπλέον, η ενεργοποίηση των PPARγ υποδοχέων συνοδεύεται και από αντιφλεγμονώδη δράση.

2.2.1. Οι Μεταβολικές δράσεις των Γλιταζονών

Με βάση τα προαναφερθέντα για τη φυσιολογική δράση των PPARγ υποδοχέων και τον κεντρικό ρόλο της κοιλιακής παχυσαρκίας στην ανάπτυξη του Μεταβολικού Συνδρόμου και κατά συνέπεια τον ΣΔ 2, η χρήση των PPARγ αγωνιστών στα άτομα με ΣΔ 2 αναμένεται να έχει ευεργετικά αποτελέσματα.

Οι Γλιταζόνες δρώντας κυρίως στο λιπώδη ιστό διεγείρουν τη δημιουργία νέων λειτουργικών και ευαίσθητων στην ινσουλίνη λιποκυττάρων, κυρίως στον περιφερικό λιπώδη ιστό, για να αποθηκεύσουν την περίσσεια της ενέργειας των τροφών υπό μορφή TG. Αυτό συνεπάγεται την μείωση της παροχής ΕΛΟ στους περιφερικούς ιστούς με αποτέλεσμα τη μείωση της λιποτοξικότητας και των συνεπειών της. Έτσι μειώνεται η ηπατική στεάτωση, η αντίσταση στην ινσουλίνη στους σκελετικούς μύες και βελτιώνεται η λειτουργικότητα των β-κυττάρων, λόγω της ανακούφισης από τη λιποτοξικότητα. Στις παραπάνω ευεργετικές επιδράσεις συμβάλλει και η συνακόλουθη αύξηση της αδιπονεκτίνης, η οποία περαιτέρω μειώνει την έκτοπη

λιπογένεση και λιποτοξικότητα λόγω της αύξησης της β-οξείδωσης των ΕΛΟ στους περιφερικούς ιστούς.

Από το άλλο μέρος, οι γλιταζόνες μέσω απόπτωσης των μακροφάγων στο σπλαχνικό λιπώδη ιστό και της γενικότερης αντιφλεγμονώδους δράσης περιορίζουν την υποκλινική φλεγμονή και έμμεσα βελτιώνουν την ευαισθησία στη δράση της ινσουλίνης, τη λειτουργικότητα των β-κυττάρων, αλλά και τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου των αγγείων.

Πράγματι η χρήση των Γλιταζονών στην κλινική πράξη έδειξε ότι βελτιώνουν τους δείκτες αντίστασης στην ινσουλίνη, μειώνουν σημαντικά τη γλυκόζη αίματος και την HbA1c σε άτομα με ΣΔ 2, βελτιώνουν το λιπιδαιμικό profile καθώς και τους δείκτες φλεγμονής και τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου. Η μελέτη DREAM έδειξε ότι, σε άτομα με διαταραχή ανοχής γλυκόζης, η ροζιγλιταζόνη καθυστερεί την εμφάνιση του διαβήτη, πράγμα που σημαίνει ότι πιθανώς οι γλιταζόνες βελτιώνουν και τη λειτουργικότητα των β-κυττάρων.

Για τις ευεργετικές αυτές μεταβολικές επιδράσεις υπάρχει και ένα τίμημα. Με δεδομένο ότι οι γλιταζόνες δημιουργούν νέα λιποκύτταρα και προκαλούν κατακράτηση ύδατος στα νεφρικά σωληνάρια, είναι επόμενο να υπάρχει αύξηση του σωματικού βάρους καθώς και κίνδυνος για καρδιακή ανεπάρκεια σε άτομα με υποκείμενη καρδιακή δυσλειτουργία.

2.2.2. Γλιταζόνες και καρδιαγγειακός κίνδυνος

2.2.2.1. Γλιταζόνες και παράγοντες κινδύνου

Όπως προαναφέρθηκε, οι γλιταζόνες τροποποιούν πολλούς από τους γνωστούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου με βάση τις πλειοτροπικές τους δράσεις συμπεριλαμβανομένης της μείωσης της αντίστασης στην ινσουλίνη, της αύξησης της αδιπονεκτίνης και της μείωσης των παραγόντων φλεγμονής.

Όσον αφορά τη διαβητική δυσλιπιδαιμία, και οι δύο γλιταζόνες μειώνουν τα ΕΛΟ και αυξάνουν την HDL-χοληστερόλη αλλά διαφέρουν ως προς τη δράση τους στα τριγλυκερίδια, με την πιογλιταζόνη να μειώνει τα επίπεδα και τη ροζιγλιταζόνη να μην τα επηρεάζει ή να τα αυξάνει ελαφρώς. Η διαφορά αυτή πιθανώς να οφείλεται στο γεγονός ότι η πιογλιταζόνη ενέχει και μερική δράση PPARα, ενώ η ροζιγλιταζόνη είναι αμιγής PPARγ αγωνιστής. Επίσης η πιογλιταζόνη μειώνει τη συγκέντρωση της LDL-χοληστερόλης και η ροζιγλιταζόνη την αυξάνει, αλλά και οι δύο φαίνεται ότι αυξάνουν το μέγεθος των LDL μορίων προς λιγότερο αθηρογόνα. Όσον αφορά δε την λιποπρωτείνη (α), υπάρχει μια αναφορά ότι η ροζιγλιταζόνη την αυξάνει, ενώ η πιογλιταζόνη δεν φαίνεται να την επηρεάζει. Σχετικά με τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και τους προθρομβωτικούς παράγοντες, υπάρχουν δεδομένα ότι οι γλιταζόνες βελτιώνουν την αντιδραστικότητα των αγγείων, μειώνουν τον PAI-1 και την CRP καθώς επίσης μειώνουν την συγκολητικότητα των αιμοπεταλίων και το οξειδωτικό stress. Τέλος, υπάρχουν ενδείξεις ότι οι γλιταζόνες μειώνουν και το

πάχος του έσω-μέσου χιτώνα των αγγείων.

Φαίνεται λοιπόν ότι οι γλιταζόνες βελτιώνουν όλους τους μείζονες παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, με εξαίρεση την αύξηση του σωματικού βάρους λόγω αύξησης της λιπογένεσης και της κατακράτησης ύδατος. Μια άλλη αναμενόμενη παρενέργεια των γλιταζονών είναι η μείωση της οστικής μάζας, αφού διεγείρουν την διαφοροποίηση πρόδρομων μεσεγχυτικών κυττάρων προς λιποκύτταρα και όχι προς οστεοβλάστες [11].

2.2.2.2. Γλιταζόνες και καρδιαγγειακά συμβάματα

Με βάση τα παραπάνω, θα ανέμενε κανένας σημαντική μείωση και των καρδιαγγειακών συμβαμάτων από τη χρήση των γλιταζονών στην κλινική πράξη. Όμως αυτή η προσδοκία δε φαίνεται να έχει πλήρως ικανοποιηθεί.

Η πρώτη μεγάλη τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη στην κατεύθυνση αυτή ήταν η μελέτη PROactive στην οποία συμμετείχαν πάνω από 5.000 ασθενείς με ΣΔ2 και προυπάρχουσα μακροαγγειακή νόσο, στους οποίους προστέθηκε πιογλιταζόνη ή εικονικό φάρμακο στην τρέχουσα θεραπεία. Ως πρωτογενές καταληκτικό σημείο είχε ορισθεί ο θάνατος από κάθε αιτία, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, εγκεφαλικό επεισόδιο, ενδοαγγειακή ή χειρουργική παρέμβαση στα στεφανιαία ή περιφερικά αγγεία και οι ακρωτηριασμοί των άκρων πάνω από τα σφυρά. Ως δευτερογενές καταληκτικό σημείο τέθηκε ο θάνατος από κάθε αιτία, το έμφραγμα του μυοκαρδίου και το εγκεφαλικό επεισόδιο. Μετά από παρακολούθηση 45 μηνών τα αποτελέσματα έδειξαν μη σημαντική μείωση του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου αλλά σημαντική μείωση του δευτερογενούς καταληκτικού σημείου. Η αντίστοιχη προοπτική κλινική μελέτη που αφορά το ρόλο της ροζιγλιταζόνης στη μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων, η μελέτη RECORD, βρίσκεται σε εξέλιξη και αναμένεται να περατωθεί το έτος 2009.

Εν τω μεταξύ, μια πρόσφατη μετα-ανάλυση 42 κλινικών δοκιμών στις οποίες συγκρίθηκε η ροζιγλιταζόνη με εικονικό ή άλλο αντιδιαβητικό φάρμακο σε πάνω από 27.000 ασθενείς με ΣΔ2 έδειξε ότι η ροζιγλιταζόνη συνοδευόταν από αυξημένο κίνδυνο για έμφραγμα του μυοκαρδίου και καρδιαγγειακό θάνατο. Η μελέτη αυτή δέχθηκε πολλές κριτικές για τη μεθοδολογία που ακολούθησε αλλά δημιούργησε σύγχυση στην ιατρική κοινότητα. Ακολούθησαν διάφορες μετα-αναλύσεις με αντικρουόμενα αποτελέσματα όσον αφορά τον καρδιαγγειακό κίνδυνο από τις γλιταζόνες. Έτσι, μέχρι να ανακοινωθούν τα αποτελέσματα της μελέτης RECORD το ερώτημα παραμένει αναπάντητο.

2.2.2.3. Γλιταζόνες και καρδιαγγεικός κίνδυνος – Η βιολογική άποψη

Η ιστορία των γλιταζονών σχετικά με την καρδιαγγειακή προστασία θυμίζει κάπως την ιστορία με τα οιστρογόνα και τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Τα τελευταία, φαίνεται ότι ασκούν θετική ή αρνητική επίδραση στην αθηροθρομβωτική διεργα-

σία ανάλογα με το στάδιο της αθηρωμάτωσης και της κατάστασης των αγγείων. Έτσι τα οιστρογόνα προστατεύουν το ενδοθήλιο των αγγείων όσο αυτό είναι υγιές, αλλά σε προυπάρχουσες αθηρωματικές βλάβες μπορεί να επιδεινώσουν την αθηροθρομβωτική διεργασία.

Κάτι ανάλογο πιθανώς να συμβαίνει και με τις γλιταζόνες. Εάν θυμηθούμε ότι μια από τις κύριες δράσεις των PPARγ υποδοχέων είναι η αύξηση της απόπτωσης των ενεργοποιημένων μακροφάγων, τότε η δράση αυτή από τη χορήγηση των PPARγ-αγωνιστών, μπορεί να έχει αμφίρροπα αποτελέσματα. Από το ένα μέρος, η δράση στα μακροφάγα που διηθούν το σπλαχνικό λιπώδη ιστό και το ενδοθήλιο των αγγείων μπορεί να είναι ευεργετική, διότι μειώνει το φορτίο της φλεγμονής. Από το άλλο μέρος, η αυξημένη απόπτωση των μακροφάγων σε μια προχωρημένη αθηροσκληρωτική βλάβη μπορεί να προκαλέσει νέκρωση της βλάβης και να επισπεύσει την αθηροθρομβωτική διεργασία.

Πράγματι, μια πρόσφατη πειραματική μελέτη έδειξε ότι η χορήγηση γλιταζονών αυξάνει την απόπτωση των μακροφάγων και παράλληλα τη νέκρωση της αθηρωματικής πλάκας σε προχωρημένες αθηροσκληρυντικές βλάβες ποντικών με γονιδιακή απάλειψη των υποδοχέων της LDL.

Έτσι το ερώτημα εάν οι γλιταζόνες ενέχουν καρδιαγγειακό κίνδυνο δεν μπορεί να απαντηθεί με ένα απλό ναι ή όχι. Πιθανώς σε ασθενείς με ΣΔ2 χωρίς σοβαρή αθηρωμάτωση των αγγείων οι γλιταζόνες να ασκούν ευεργετικές δράσεις και σε άλλους με προχωρημένες αθηροσκληρωτικές βλάβες να αποβαίνουν επικίνδυνες. Αυτό παραμένει να διαλευκανθεί με περαιτέρω πειραματικές και κλινικές μελέτες, ώστε να γίνεται επιλογή των ασθενών εκείνων που θα ωφελούνται από τη χρήση των γλιταζονών όσον αφορά τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Ως τότε τα φάρμακα αυτά θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με προχωρημένη καρδιαγγειακή νόσο σύμφωνα με τις οδηγίες των αρμοδίων φορέων.

2.2.3. Συμπεράσματα

Οι γλιταζόνες βελτιώνουν τις δύο κύριες διαταραχές που συνοδεύουν την κεντρική παχυσαρκία, δηλαδή την έκτοπη εναπόθεση λίπους και την υποκλινική φλεγμονή. Έτσι, έμμεσα μειώνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη και ανακουφίζουν τα β-παγκεατικά κύτταρα από την λιποτοξικότητα. Αναμενόμενες παρενέργειες είναι η αύξηση του σωματικού βάρους και το περιφερικό οίδημα καθώς και η μείωση της οστικής μάζας. Πιθανώς η χρήση τους σε άτομα με προχωρημένες αθηρωματικές πλάκες να επισπεύδει την αθηροθρομβωτική διεργασία, ενώ στα πρώιμα στάδια να καθυστερεί την εξέλιξη της αθηρωμάτωσης. Η υπόθεση αυτή χρήζει περαιτέρω διερεύνησης.

Βιβλιογραφία

1. Cornier M-A, Dabelea D, Hernandez TL et al. The Metabolic Syndrome. Endocr Reviews 2008; 29: 777-822
2. Unger RH. Minireview: Weapons of lean body mass destruction: the role of ectopic lipids in the metabolic syndrome. Endocrinology 2003; 144:5159-68
3. Vincent HK, Taylor AG. Biomarkers and potential mechanisms of obesity- induced oxidant stress in humans. Intern J Obesity 2006; 30:400-18
4. Giannavelli R, Aragona M, Coppelli A, Del Prato S. Reducing insulin resistance with metformin: the evidence today. Diabetes Metab 2003;29: 6528-35
5. Hundall RS, Krssak M, Dufour S et al. Mechanish be which metformin reduces glucose production in type 2 diabetes. Diabetes 2000; 49:2063-9
6. Suwa M, Egashira T, Nakano H, et al. Metformin incresses the PGC-1α protein and oxidative enzyme activities possibly via AMPK phosphorylation in skeletal muscle in vivo. J Applied Physiol. 2006; 101:1685-92
7. Towler MC, Hardie G. AMP-activated protein kinase in metabolic control and insulin signalling. Circ. Res. 2007; 100:328-41
8. Berger I and Moller DE. The mechanisms of action of PPARs. Ann Rev Med 2002; 53: 409-435
9. Yki-Jarvinen et al. Thiazolidinediones. N Engl J Med 2004 ; 351:1106-1118
10. Semple RK, Chatterjee KK, O Rahilly. PPARγ and human metabolic disease. J Clin Invest 2006; 116: 581-589
11. Urger RH.Lipid overload and overflow: metabolic trauma and the metabolic syndrome.Trends Endocrinol Metab 2003; 144:2195-2200
12. Lyon CJ, Law RE, Hsueh WA. Minireview: Adiposity, inflammation and atherosclerosis. Endocrinology 2003; 144: 2195-2200
13. Smith S.A. Central role of adipocytes in the insulin sensitizing and cardiovascular risk modifying actions of the thiazolidinediones. Biochemie 2003; 85:1219-1230
14. Sharma AM, Staels B. Review: Peroxisone proliferator-activated receptor and adipose tissue-understanding obesity-related changes in regulation of lipid and glucose metabolism. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 386-395
15. Kelly AS, Bank AJ. The cardiovascular effects of the thiazolidinediones: a review of the clinical data. J Diabetes Complic 2007; 21: 326-334
16. Giannini S, Serio M, Galli A. Pleiotropic effects of thiazolidinediones: taking a look beyond antidiabetic activity. J Endocrinol Invest 2004; 27: 482-491
17. The DREAM (Diabetes Reduction Assessment with ramipril and rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. Lancet 2006; 368: 1096-1105
18. Schwartz AV, Sellmeyer DE, Vittinghoff E et al. Thiazolidinedione use and bone loss in older diabetic adults. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:3349-3354
19. Dormandy SA, Charbonnel B, Eckland BJA, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive study (PROspective proglitazone clinical trial in macrovascular events): a randomised controlled trial. Lancet 2005; 366: 1279-1289
20. Home PD, Pocock S.J, Beck Nielsen H, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes - an interim analysis. N Engl J Med 2007; 317: 28-38
21. Nissen SE, Wolski K. Effect of Rosigliatzone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. N Engl J Med 2007; 356:2457-2471

22. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis of randomized trials. JAMA 2007 ; 12: 1180-1188
23. Kocky MM, Herman AG. Apoptosis in atherosclerosis: beneficial or detrimental? Cardiovasc Res 2000; 45: 736-746
24. Thorp E, Kariakose G, Shah T et al. Pioglitazone increases macrophage apoptosis and plaque necrosis in advanced atherosclerotic lesions of nondiabetic low-density lipoprotein receptor-null mice. Circulation 2007; 116: 2182-2190