

PPAR γ (Peroxisome Proliferator-Activated Receptors γ)

Από το σακχαρώδη διαβήτη και την αθηροσκλήρυνση, στη φλεγμονή και την καρκινογένεση

Σήμερα, 140 εκατομμύρια είναι τα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) σε όλο τον κόσμο και από αυτά, 90% έχουν ΣΔ τύπου 2 (ΣΔ-2). Η δυτικοποίηση του τρόπου ζωής –υπερκατανάλωση θερμίδων και λίπους– σε συνδυασμό με τη μειωμένη σωματική δραστηριότητα, οδηγούν σε παχυσαρκία και ΣΔ. Το 2025, ο αριθμός των ατόμων με ΣΔ αναμένεται να διπλασιαστεί (300 εκατομμύρια). Κάθε χρόνο, 3 εκατομμύρια άτομα πεθαίνουν από τις επιπλοκές της νόσου· το 70% από αυτά από καρδιαγγειακά νοσήματα. Η μείωση βάρους, με κατάλληλη δίαιτα και άσκηση, που είναι η λύση του προβλήματος, δυστυχώς επιτυγχάνεται από μικρό αριθμό ασθενών. Η φαρμακολογική θεραπεία με σουλφονουλιδίες και μετφορμίνη, που εφαρμόζεται από το 1950, μαζί με την ινσουλινοθεραπεία, δεν είναι αποτελεσματική, αφού το 70% των ασθενών έχουν γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c) >7% (μελέτη CODE-2). Η μελέτη UKPDS έδειξε μείωση των επιπλοκών, τουλάχιστον της μικροαγγειοπάθειας, με επίτευξη και διατήρηση HbA1c <7%.

Στην αρχή της νέας χιλιετίας διαπιστώνεται, συνεπώς, η αναγκαιότητα να αναπτυχθούν νέες στρατηγικές και νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις για το ΣΔ. Η βασική στρατηγική προσέγγισης είναι η ανακάλυψη νέων φαρμακευτικών παραγόντων με δράση στον κυρίαρχο αιτιοπαθογενετικό μηχανισμό, που είναι η αντίσταση στην ινσουλίνη (IR).¹ Ο ΣΔ-2 χαρακτηρίζεται βασικά από IR και από δυσλειτουργία του β -κυττάρου. Η IR παρατηρείται στο ¼ του γενικού πληθυσμού και σχεδόν σε όλα τα άτομα με ΣΔ-2 και, εκτός από την επίδραση που έχει στην ομοιόσταση της γλυκόζης, σχετίζεται στενά με πληθώρα μεταβολικών διαταραχών, που οδηγούν σε αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα από καρδιαγγειακή νόσο. Η παχυσαρκία, κυρίως η κεντρική σπλαχνική, συνδέεται στενά μέσω της IR με το ΣΔ-2. Η σχέση της IR και άλλων παραγόντων κινδύνου (υπέρταση, δυσλιπιδαιμία) με την καρδιαγγειακή νόσο έχει αποδειχθεί σε πολλές μελέτες, έστω και αν δεν έχουν ακόμη διευκρινιστεί πλήρως οι παθογενετικοί μηχανισμοί. Η σύγχρονη στρατηγική της θεραπευτικής αντιμετώπισης του ΣΔ-2 και της παχυσαρκίας

αποσκοπεί στην ανακοπή της μελλοντικής επιδημικής του αύξησης και στη μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας και έχει ως κύριο στόχο την άρση της IR. Νέοι αντιδιαβητικοί παράγοντες, όπως είναι οι θειαζολιδινεδιόνες (TZDs), μέσω ενεργοποίησης των πυρηνικών υποδοχέων PPAR γ στοχεύουν προς αυτή την κατεύθυνση.² Αν και είναι νωρίς, για να εκφραστούν μεγάλες προσδοκίες, τα μέχρι τώρα δεδομένα δημιουργούν συγκρατημένη αισιοδοξία.

Οι πυρηνικοί υποδοχείς αποτελούν ρυθμιστές μεγάλου αριθμού κρίσιμων φυσιολογικών διαδικασιών. Ο ακριβής αριθμός τους στα θηλαστικά δεν είναι γνωστός. Στον άνθρωπο, υπολογίζεται ότι υπάρχουν περίπου 2.000 πυρηνικοί υποδοχείς. Η ανακάλυψή τους, το 1990, έδωσε τη δυνατότητα αφενός να κατανοηθεί ο ρόλος της διαφοροποίησης των υπεροξυσωμάτων (peroxisome proliferation) σε πολλές μεταβολικές διαδικασίες και νοσήματα, όπως ο ΣΔ, η καρδιαγγειακή νόσος και η καρκινογένεση, και αφετέρου να ανακαλυφθούν φάρμακα, όπως οι TZDs και να εξηγηθούν οι μεταβολικές επιδράσεις, σε μοριακό και κυτταρικό επίπεδο. Ορμόνες, φαρμακευτικοί παράγοντες και χαμηλού μοριακού βάρους φυσικοί και διατροφικοί παράγοντες δρουν στο κύτταρο μετά από σύνδεση και ενεργοποίηση των πυρηνικών υποδοχέων. Οι πυρηνικοί υποδοχείς, μετά από τη σύνδεσή τους με τους συνδέτες (ligands), προκαλούν αλλαγές στη μεταγραφή του γονιδίου, στα επίπεδα του mRNA και της πρωτεϊνικής σύνθεσης, με αποτέλεσμα αλλαγές στην κυτταρική λειτουργία.

Οι PPARs είναι πυρηνικοί υποδοχείς, που παίζουν σημαντικό ρόλο στην έκφραση των γονιδίων, τα οποία ευθύνονται για το μεταβολισμό των λιπιδίων και την ομοιοστάση της γλυκόζης.³ Μέχρι σήμερα έχουν αναγνωρισθεί τρεις υπότυποι PPARs, οι α , γ και δ (ονομάζεται και β). Ο κάθε υποδοχέας ενεργοποιείται από ομάδες ουσιών-συνδετών, όπως λιπαρά οξέα ή προϊόντα αυτών, προσταγλανδίνες και φαρμακευτικούς παράγοντες, όπως είναι οι φιμπράτες και οι TZDs. Οι PPAR α εντοπίζονται κυρίως σε ιστούς που μεταβολίζουν λιπαρά οξέα, ενώ οι PPAR γ βρίσκονται σε ιστούς που αποθηκεύουν λίπος. Οι PPAR δ φαίνεται να βρίσκονται παντού. Ο PPAR α εκφράζεται κυρίως στο ήπαρ και παίζει βασικό ρόλο στην οξειδωση των λιπιδίων και ενεργοποιείται από τις φιμπράτες, οι οποίες εκδηλώνουν έτσι το υπολιπιδαιμικό τους αποτέλεσμα. Ο PPAR γ εκφράζεται καθ' υπερουχία στο λιπώδη ιστό και σε μικρότερα επίπεδα στο σκελετικό μυ και το ήπαρ. Παίζει βασικό ρόλο στη διαφοροποίηση των λιποκυττάρων, στη λιπογένεση και στην αποθήκευση λίπους, καθώς και στο μεταβολισμό και κυρίως στην πρόσληψη της γλυκόζης.

Η ενεργοποίηση των PPARs ολοκληρώνεται σε δύο στάδια. Στο πρώτο στάδιο, αφού η ουσία-συνδέτης προσδεθεί, ο PPAR σχηματίζει ετεροδιμερές με το ρετινοϊκό X υποδοχέα (RXR, retinoic acid X receptor). Στο δεύτερο στάδιο, το σύμπλεγμα PPAR/RXR αναγνωρίζει ένα ειδικό κομμάτι του εκκινήτη (promotor) πολλών γονιδίων, το οποίο είναι γνωστό ως PPRE και αποτελείται από δύο ταυτόσημες αλληλουχίες (CAGGTCA) σε απόσταση ενός μόνο νουκλεοτιδίου (Dr₁). Η σύνδεση του συμπλέγματος στο PPRE τροποποιεί τη μεταγραφή των γονιδίων.

Η έρευνα για τους PPARγ αναπτύχθηκε σημαντικά την τελευταία δεκαετία για δύο κυρίως λόγους. Ο πρώτος είναι ότι οι PPARγ διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη λιπογένεση, επειδή αποτελούν τον κύριο ρυθμιστή του "thrifty gene response", με αποτέλεσμα την κατάλληλη αποθήκευση ενέργειας. Ο δεύτερος λόγος είναι η ανακάλυψη ότι οι συνθετικοί συνδέτες, οι TZDs, αποτελούν υποσχόμενα αντιδιαβητικά φάρμακα στο ΣΔ-2. Σήμερα, οι PPARγ φαίνεται να έχουν πολλαπλό ρόλο σε πολλές θεμελιώδεις βιολογικές οδούς στο κύτταρο. Έτσι, πιθανολογείται ο ρόλος τους στο μεταβολισμό της γλυκόζης και των λιπιδίων (insulin-sensitizers), στον έλεγχο του κυτταρικού κύκλου, στην καρκινογένεση, στη φλεγμονή, στην αθηροσκληρόνωση και στην ανοσορρύθμιση. Ποικίλοι μεταβολικοί και ορμονικοί παράγοντες μεταβάλλουν την έκφραση του PPARγ.^{3,4} Η έκφραση του PPARγ στο λιπώδη ιστό δείχνει τη σημασία που έχει στη διαφοροποίηση των λιποκυττάρων και στη λιπογένεση.

Εκτός των γονιδίων που ήδη αναφέρθηκαν και τα οποία κυρίως εμπλέκονται στο μεταβολισμό των λιποκυττάρων, η λεπτίνη και ο TNFα, που παράγονται από τα λιποκύτταρα, φαίνεται να έχουν και αυτά ιδιαίτερο ρόλο στο μεταβολισμό των λιποκυττάρων.⁵ Η λεπτίνη προέρχεται από τα λιποκύτταρα και ασκεί έλεγχο του σωματικού βάρους και της κατανάλωσης ενέργειας. Η ελάττωση της συγκέντρωσης της λεπτίνης μετά από ενεργοποίηση του PPARγ σχετίζεται με αύξηση στην πρόσληψη της τροφής, η οποία παρέχει υποστρώματα για αποθήκευση στα λιποκύτταρα. Ο TNFα είναι ισχυρός αναστολέας της διαφοροποίησης των λιποκυττάρων. Ο TNFα αυξάνει τον PAI-1, μειώνει τους GLUT-4 στο λιπώδη και μυϊκό ιστό και επιδρά δυσμενώς στη μετάδοση του σήματος της ινσουλίνης στο υπόστρωμα (IRS-1). Η παχυσαρκία σχετίζεται με αύξηση της έκφρασης του TNFα στο λιπώδη ιστό. Η αύξηση της συγκέντρωσης του TNFα στο λιπώδη ιστό συνεισφέρει στην αντίσταση στην ινσουλίνη, στην παχυσαρκία. Θεραπεία με αγωνιστές PPARγ μειώνει την έκφραση του TNFα στο λιπώδη ιστό.

Οι PPARγ ενεργοποιούνται από μια ευρεία ποικιλία φυσικών και συνθετικών ενώσεων, όπως οι μεταβολίτες του αραχιδονικού οξέος, τα εικοσανοειδή και μη κεκορεσμένα λιπαρά οξέα, καθώς και συνθετικές ενώσεις (TZDs), οι οποίες είναι ισχυροί ευαισθητοποιητές ινσουλίνης. Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (NSAIDS) αποδείχθηκε ότι είναι συνδέτες υψηλής συγγένειας για τον PPARγ.

Εντύπωση προκαλεί το αντιδιαβητικό αποτέλεσμα των PPARγ-αγωνιστών, αφού επάγουν τη διαφοροποίηση των λιποκυττάρων, η οποία οδηγεί σε λιπογένεση και καταλήγει σε παχυσαρκία και αύξηση της IR. Φαίνεται ότι ο λιπώδης ιστός και η λιπογόνος δράση του PPARγ, που οδηγεί σε αποθήκευση ενέργειας στα λιποκύτταρα, συνεισφέρει στην ευαισθησία στη δράση της ινσουλίνης. Άτομα με λιποατροφία και διαγονιδιακά ποντίκια χωρίς λιπώδη ιστό έχουν εξαιρετικά υψηλά ποσοστά IR. Πέραν τούτου, τα διαφοροποιημένα λιποκύτταρα, από μεγάλα γίνονται μικρά, που είναι περισσότερο ινσουλινοευαίσθητα.

Άλλο ερώτημα είναι πώς δικαιολογείται η δράση των PPARγ-αγωνιστών στο σκελετικό μυ, αφού η έκφρασή τους στα κύτταρα αυτά είναι ελάχιστη. Φαίνεται ότι οι ελάχιστες ποσότητες του PPARγ στο μυ είναι κατάλληλες ή ότι μετά από θεραπεία με TZDs η ενεργοποίηση του PPARγ επηρεάζει θετικά την ευαισθησία του μυός στην ινσουλίνη, μέσω ενεργοποίησης της διαδικασίας σηματοδότησης από ουσίες που παράγονται από τα λιποκύτταρα. Τέτοιες ουσίες είναι οι πρωτεΐνες, τα λιπίδια και ο TNFα. Ο TNFα προκαλεί συστηματική IR, ενώ οι TZDs μειώνουν την έκφραση του TNFα και έτσι συνεισφέρουν στη βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη. Θετικό ρόλο ενδεχομένως παίζει και η λεπτίνη. Μεγάλη σημασία έχουν, ακόμα, τα λιπαρά οξέα, των οποίων οι αυξημένες συγκεντρώσεις μειώνουν το μεταβολισμό της γλυκόζης στο μυ.

Η ενεργοποίηση του PPARγ από τις TZDs επάγει τις LPL, FATP-1 και AC5 εκλεκτικά στο λιπώδη ιστό, χωρίς να αλλάζει η έκφραση αυτών των γονιδίων στο μυϊκό ιστό. Έτσι, παρατηρείται αύξηση της κάθαρσης των λιπιδίων και λιπαρών οξέων στο λιπώδη ιστό, χωρίς παράλληλη αύξηση της πρόσληψης λιπαρών οξέων στο μυ. Το αποτέλεσμα της «παγίδευσης» των λιπαρών οξέων στο λιπώδη ιστό θα μπορούσε να οδηγήσει σε μειωμένη συστηματική διάθεση και μειωμένη πρόσληψη λιπαρών οξέων από το μυ, βελτιώνοντας έτσι την ευαισθησία στην ινσουλίνη. Τέλος, η ενεργοποίηση του PPARγ συντελεί στην αύξηση των μεταφορέων GLUT-4 της γλυκόζης, γεγονός που έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη πρόσληψη της γλυκόζης στην περιφέρεια. Επιπλέον, αυξάνει την ενεργειακή κατανάλωση μέσω

των UCP2 και UCP3 (uncoupling protein). Ο ρόλος του PPAR γ , εκτός από την αποθήκευση λίπους στα λιποκύτταρα, είναι ιδιαίτερος στον εξωκυττάριο μεταβολισμό των λιπιδίων. Η συγκέντρωση των τριγλυκεριδίων καθορίζεται από την παραγωγή τους στο ήπαρ και στο έντερο και από το ρυθμό κάθαρσης, που ελέγχεται από την LPL και την απολιπρωτεΐνη C-III.^{5,6}

Σε κλινικό επίπεδο, από τις TZDs κυκλοφόρησε πρώτα η τρογλιταζόνη (Resulin) στις ΗΠΑ και στην Ιαπωνία. Το Μάρτιο του 2000 αποσύρθηκε λόγω σοβαρής ηπατοτοξικότητας ιδιοσυγκρασιακού τύπου, με 61 θανάτους και 7 περιπτώσεις μεταμόσχευσης ήπατος.⁷

Το Μάιο και τον Ιούνιο του 1999, κυκλοφόρησαν στις ΗΠΑ και στην Ιαπωνία, αντίστοιχα, η ροσιγλιταζόνη και η πιογλιταζόνη και δύο χρόνια αργότερα η ροσιγλιταζόνη στην Ευρώπη και στην Ελλάδα. Η πιογλιταζόνη αναμένεται να κυκλοφορήσει σύντομα στη χώρα μας.

Οι ενδείξεις (μονοθεραπεία και συνδυασμός με χάπια και ινσουλίνη στις ΗΠΑ και Ιαπωνία) στην Ευρώπη είναι μόνο συγχορήγηση με μετφορμίνη ή με σουλφονουλουρία. Μετά από χρήση σε πάνω από 1 εκατομμύριο άτομα, δεν έχει παρατηρηθεί ηπατοτοξικότητα. Παρόλα αυτά, συνιστάται τακτικός και περιοδικός έλεγχος των ηπατικών ενζύμων.^{8,9}

Οι TZDs, όπως αναφέρθηκε, επηρεάζουν τον κύριο παθογενετικό μηχανισμό του ΣΔ-2, που είναι η IR. Βελτιώνουν την ευαισθησία των περιφερικών ιστών (μυς, λιπώδης ιστός, ήπαρ) στην ινσουλίνη, αυξάνουν την πρόσληψη και τη χρησιμοποίηση της γλυκόζης και με χαμηλά επίπεδα ινσουλιναϊμίας (μείωση υπερινσουλιναϊμίας, που θεωρείται αθηρογόνος παράγοντας), μειώνουν τη γλυκόζη και την HbA1c. Η επίδραση στο λιπιδαιμικό προφίλ είναι ευεργετική, αφού μειώνουν τα ελεύθερα λιπαρά οξέα (FFA) και τα τριγλυκερίδια (Tg), αυξάνουν την HDL και, αν και αυξάνουν λίγο την LDL, διορθώνουν τις ποιοτικές διαταραχές, μετατρέπουν δηλαδή τις μεγάλες και πυκνές LDL σε μικρές και λιγότερο αθηρογόνες. Ευεργετική επίδραση ασκούν επίσης στην αρτηριακή υπέρταση.¹⁰

Ο ρόλος του PPAR γ στη διαδικασία της φλεγμονής έχει αναφερθεί σε σχέση με τον ανταγωνισμό στη δράση του TNF α . Οι αγωνιστές PPAR γ εμποδίζουν τη δράση των μακροφάγων και περιορίζουν την παραγωγή των κυτταροκινών, όπως TNF α , IL-1 β και IL-6. Οι PPAR γ εμφανίζουν συνεργική δράση με τα NSAIDs, τα οποία, εκτός από την αναστολή της κυκλοοξυγενάσης, ενεργοποιούν τους PPAR γ και PPAR α , με αποτέλεσμα να εκδηλώνουν αντιφλεγμο-

νώδη δράση μέσω καταστολής της σύνθεσης της κυτταροκίνης.¹¹

Υπό διερεύνηση παραμένει το ενδεχόμενο η ενεργοποίηση των PPAR γ μέσω των TZDs να έχει ευεργετική επίδραση στην αθηρογένεση. Η δράση των TZDs στην αθηρογένεση, μέσω ενεργοποίησης των PPAR γ , φαίνεται ότι είναι σύνθετη και πολύπλοκη και σε μερικές περιπτώσεις αντιφατική. Τα TZDs εκφράζονται στα μακροφάγα και αυξάνουν τη διαφοροποίησή τους. Συμμετέχουν στο σχηματισμό των αφρωδών κυττάρων, στην ομοιοστάση της χοληστερόλης και στην πρόσληψη των οξειδωμένων LDL, τις οποίες τελικώς οδηγούν σε απομάκρυνση από τα αφρώδη κύτταρα. Η μείωση της MMP-9 (μεταλλοπρωτεΐνωση-9) στα μακροφάγα εμποδίζει την αυξητική της επίδραση, που οδηγεί στη ρήξη της αθηρωματικής πλάκας. Παράλληλα, εκφράζονται στα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα και προκαλούν μείωση του PAI-1 (κύριος αντιθρομβολυτικός παράγοντας, αυξημένος στην IR και στην αθηρογένεση), μείωση της μικρολευκωματινουρίας, μείωση των τοπικών διαβιβαστών της φλεγμονής, μείωση του οξειδωτικού stress και αύξηση του NO (αγγειοδιασταλτικός παράγοντας), μείωση της ενδοθηλίνης (ισχυρός αγγειοσυσπαστικός παράγοντας) και βελτίωση έτσι της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας.^{3,5}

Πέραν αυτών, αναφέρθηκαν ευεργετικές επιδράσεις στην πρόκληση καρδιαγγειακής νόσου και στη διόρθωση της υπεργλυκαιμίας, της δυσλιπιδαιμίας και της αρτηριακής υπέρτασης.

Οι δυσμενείς επιπτώσεις που προκύπτουν από την ενεργοποίηση των PPAR γ από τις TZDs, μετριαζουν τον αρχικό ενθουσιασμό για τη λύση του προβλήματος της μείωσης της επίπτωσης του ΣΔ-2 και της νοσηρότητας και θνητότητας από καρδιαγγειακή νόσο. Η διαφοροποίηση των λιποκυττάρων, που οδηγεί σε λιπογένεση, συσσώρευση λίπους και παχυσαρκία, είναι παράγοντας IR και των δυσμενών επακόλουθών της. Στην πράξη, το βάρος αυξάνει, αν και όχι σημαντικά. Φαίνεται, μάλιστα, ότι αυξάνει το υποδόριο και όχι το σπλαχνικό λίπος. Τα λιποκύτταρα στην IR είναι πολύ μεγάλα σε σχέση με τα φυσιολογικά λιποκύτταρα και έχουν αυξημένη παραγωγή FFA, λεπτίνης και TNF α . Αυτά επιδεινώνουν την IR και οδηγούν το β-κύτταρο σε προσπάθειες αυξημένης έκκρισης ινσουλίνης. Όταν οι TZDs, μέσω ενεργοποίησης των PPAR γ , οδηγούν τα λιποκύτταρα σε διαφοροποίηση, αυξάνουν τον αριθμό τους, αλλά τα καθιστούν πολύ μικρότερα σε μέγεθος. Τα μικρά αυτά λιποκύτταρα είναι περισσότερο ινσουλινοευαίσθητα και εκκρίνουν μικρότερα ποσά FFA, TNF α και λεπτίνης. Η ινσουλίνη είναι δραστική και το β-κύτταρο δεν χρειάζεται να αυξήσει την έκκριση της ινσουλίνης (άρ-

ση IR). Μόλις πρόσφατα ανακαλύφθηκε μια νέα πρωτεΐνη, η resistin, η οποία εκκρίνεται από το λιποκύτταρο, προκαλεί IR και μέσω αυτής εκκρίνονται από τα λιποκύτταρα FFA, TNFα και λεπτίνη. Οι TZDs, μέσω ενεργοποίησης του PPARγ, προκαλούν καταστολή της resistin στα λιποκύτταρα και συνακόλουθα αναστολή της έκκρισης των παραπάνω παραγόντων (λεπτίνη, TNFα, FFA). Η δράση αυτή εξηγεί, πιθανώς, μέρος των αντιδιαβητικών δράσεων των TZDs.^{12,13}

Οι άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες (οίδημα, αναιμία) είναι μικρότερης σημασίας, χρίζουν όμως προσοχής σε άτομα με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας.

Σε σχέση με την καρκινογένεση, η ενεργοποίηση του PPARγ, μέσω των TZDs:

- α. Μειώνει την αύξηση και τη διαφοροποίηση των καρκινικών κυττάρων στο παχύ έντερο (προκαλεί τελική διαφοροποίηση)
- β. Μειώνει την αύξηση και αυξάνει την απόπτωση σε καρκινικά κύτταρα του μαστού
- γ. Μειώνει την αύξηση και αυξάνει τη νέκρωση των καρκινικών κυττάρων στον προστάτη
- δ. Μειώνει την IR στο σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών
- ε. Σε πειραματικά μοντέλα, όμοια των ανθρώπων, με οικογενή αδενωματώδη πολυποδίαση, προκαλεί αύξηση του αριθμού και του μεγέθους των πολυπόδων και πρόκληση καρκινώματος στο λεπτό και παχύ έντερο
- στ. Είναι γνωστή, τέλος, η θεραπευτική χρήση της τρογλιταζόνης σε περιπτώσεις λιποσαρκώματος.

Συμπερασματικά, οι TZDs ενδεχομένως να έχουν θεραπευτική θέση σε πολλές περιπτώσεις καρκίνου, με εξαίρεση την οικογενή αδενωματώδη πολυποδίαση.

Τελικά, οι προσδοκίες από τη χρήση των TZDs για μείωση της νοσηρότητας και θνητότητας από καρδιαγγειακή νόσο, σε άτομα με ΣΔ-2 ή με IGT ή γενικά με IR, δικαιολογούν αισιοδοξία; Προλαβαίνοντας μερικές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες και σεβόμενοι τις ενδείξεις και τις αντενδείξεις, έχουμε το δικαίωμα να είμαστε συγκρατημένα αισιόδοξοι, αναμένοντας τα αποτελέσματα πολλών κλινικών μελετών, μετά από μία περίπου 5ετία, που διεξάγονται ήδη και έχουν ως τελικό σημείο την πρόληψη των

καρδιαγγειακών συμβάντων. Πολλά αναμένονται, επίσης, από την ανακάλυψη νέων παραγόντων –μη TZDs– που θα έχουν πιο εκλεκτική δράση στους PPARγ ή και στους άλλους πυρηνικούς υποδοχείς (PPARα, PPARδ) και θα εμφανίζουν καλύτερα μεταβολικά αποτελέσματα, χωρίς τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες των TZDs.¹⁴

Σ.Ι. Παππάς

*Γ' Παθολογικό Τμήμα, ΠΓΝ Νίκαιας-Πειραιά
«Άγιος Παντελεήμων»*

1. DEFONZO RA. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1999, 133:73–74
2. DAY C. Thiazolidinediones: a new class of antidiabetic drugs. *Diabet Med* 1999, 16:179–192
3. NEVE BP, FRUCHART JC, STAELS B. Role of the peroxisome proliferator activated receptors (PPAR) in atherosclerosis. *Biochem Pharmacol* 2000, 60:1245–1250
4. AUWERX J. PPARgamma, the ultimate thrifty gene. *Diabetologia* 1999, 42:1033–1049
5. PARULKAR AA, PENDERGRASS ML, GRANDA-AYALA R, LEE TR, FONSECA VA. Nonhypoglycemic effects of thiazolidinediones. *Ann Intern Med* 2001, 134:61–71
6. WILLSON TM, BROWN PJ, STERNBACH DD, HENKE BR. The PPARs: from orphan receptors to drug discovery. *J Med Chem* 2000, 43: 527–550
7. WATKINS PB, WHITCOMB RW. Hepatic dysfunction associated with troglitazone. *N Engl J Med* 1998, 338:916–917
8. SCHOONJANS K, AUWERX J. Thiazolidinediones: an update. *Lancet* 2000, 355:1008–1010
9. FONSECA V, ROSENSTOCK J, PATWARDHAN R, SALZMAN A. Effect of metformin and rosiglitazone combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized control study. *JAMA* 2000, 283:1695–1702
10. KEMNITZ JW, ELSON DF, ROECKER EB, BAUM ST, BERGMAN RN, MEG-LASSON MD. Pioglitazone increases insulin sensitivity, reduces blood glucose, insulin, and lipid levels, and lowers blood pressure, in obese, insulin-resistant rhesus monkeys. *Diabetes* 1994, 43:204–211
11. VAMEQ J, LATRUFFE N. Medical significance of peroxisome proliferator activated receptors. *Lancet* 1999, 10:141–148
12. FLIER JS. Diabetes. The missing link with obesity? *Nature* 2001, 409:292–293
13. FUCHTENBUSCH M, STANDL E, SCHATZ H. Clinical efficacy of new thiazolidinediones and glinides in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabet* 2000, 108:151–163
14. KRENTZ AJ, BAILEY CJ, MELANDER A. Thiazolidinediones for type 2 diabetes. New agents reduce insulin resistance but need long term clinical trials. *Br Med J* 2000, 321:252–253