

Άρθρο Ανασκόπησης

Θειαζολιδινεδιόνες: Αντιδιαβητικά Φάρμακα με Καρδιαγγειακή Δράση

ΣΩΚΡΑΤΗΣ ΠΑΣΤΡΩΜΑΣ

A' Καρδιολογική Κλινική, Ευαγγελισμός, Αθήνα, Ελλάδα

Λέξεις ευρετηρίου:
Σακχαρώδης διαβήτης, ενδοθηλιακή λειτουργία, αντίσταση στην ινσουλίνη, αθηροσκλήρωση.

Ημερ. παραλαβής εργασίας:
21 Ιανουαρίου 2006
Ημερ. αποδοχής:
17 Ιουλίου 2006

Διεύθυνση
Επικοινωνίας:
Σωκράτης Παστρωμάς

Υψηλάντου 45-47,
Τ.Κ. 106 76 Αθήνα
Τηλ. 210 7201457

Οι θειαζολιδινεδιόνες είναι μια νέα γενιά αντιδιαβητικών φαρμάκων που χρησιμοποιούνται τα τελευταία χρόνια. Ο πρώτος εκπρόσωπος της κατηγορίας αυτής ήταν η τρογλιταζόνη που κυκλοφόρησε το 1997 και αποσύρθηκε από την κυκλοφορία το 1999. Έκτοτε και έως σήμερα κυκλοφορούν η ροσιγλιταζόνη και η πιογλιταζόνη. Τα φάρμακα αυτά χαρακτηρίζονται ως «ευαισθητοποιητές της ινσουλίνης» (Insulin sensitizers) και συνδέονται με τους πυρηνικούς υποδοχείς PPAR γ σχηματίζοντας ετεροδιμερή που προάγουν τον σχηματισμό πρωτεϊνών ρυθμιστικών για τον μεταβολισμό της γλυκόζης και των λιπιδίων. Οι θειαζολιδινεδιόνες ελαττώνουν τη συγκέντρωση ινσουλίνης πλάσματος, αυξάνουν τη δράση της στους περιφερικούς ιστούς οι οποίοι έτσι προσλαμβάνουν και μεταβολίζουν ευκολότερα τη γλυκόζη. Οι δράσεις τους στο λιπιδαιμικό προφίλ των διαβητικών ασθενών συνίστανται σε ήπια αύξηση των LDL λιποπρωτεϊνών, κυρίως των μεγάλου μεγέθους και μικρότερης πυκνότητας μορίων που είναι λιγότερο αθηρογόνα. Η HDL – C αυξάνεται γενικά με την επίδραση των θειαζολιδινεδιόνων, ενώ η επίδρασή τους στη συγκέντρωση των τριγλυκεριδίων είναι αμφιλεγόμενη. Η αρτηριακή πίεση ελαττώνεται γενικά, ενώ σημαντική είναι η επίδραση των θειαζολιδινεδιόνων στην ελάττωση της μικροαλβουμινουρίας, που αποτελεί κακό προγνωστικό δείκτη για τους διαβητικούς ασθενείς. Οι φλεγμονώδεις διεργασίες που διαδραματίζονται κατά τη διαδικασία της αθηρωμάτωσης φαίνεται ότι αναστέλλονται έως ενός βαθμού από τις θειαζολιδινεδιόνες. Έτσι, μειώνεται η παραγωγή προσκολλητικών μορίων VCAM – 1 και ICAM – 1 και φλεγμονωδών δεικτών είναι η IL – 6, η MMP – 9, η CRP, η E – σελεκτίνη και τα λευκά αιμοσφαίρια. Οι διαδικασίες πήξης και ινωδόλυσης που συμμετέχουν στην αθηρωμάτωση επηρεάζονται επίσης μέσω της ελάττωσης των επιπέδων του PAI – 1 και του ινωδογόνου. Σε γενικές γραμμές, οι θειαζολιδινεδιόνες βελτιώνουν το δείκτη FMD της βραχιονίου αρτηρίας, IMT των καρωτίδων και τον δείκτη PWV σε διάφορες μελέτες. Επιπλέον, σημαντική φαίνεται πως είναι η επίδραση των θειαζολιδινεδιόνων στη μείωση της επαναστένωσης που προκαλείται στα εμφυτευμένα stents των διαβητικών στεφανιαίων ασθενών που έχουν υποβληθεί σε αγγειοπλαστική. Η πιο σημαντική ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η αύξηση του σωματικού βάρους που προκαλείται από τις θειαζολιδινεδιόνες και η κατακράτηση υγρών που αυξάνουν τον όγκο πλάσματος, καθιστώντας τα φάρμακα αυτά απαγορευτικά προς το παρόν για τους ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια σταδίου III και IV κατά NYHA.

Οι ασθενείς που πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 εμφανίζουν μεγάλα ποσοστά νοσηρότητας και θνησιμότητας από καρδιαγγειακά νοσήματα, έως και τετραπλάσια σε σχέση με τους μη πάσχοντες.^{1,2} Είναι χαρακτηριστικό το γεγονός πως πλέον οι διαβητικοί ασθενείς που δεν έχουν υποστεί οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου θεωρούνται πως

έχουν τις ίδιες πιθανότητες να υποστούν έμφραγμα με τους μη διαβητικούς που έχουν στο ιστορικό τους ένα επεισόδιο οξέος εμφράγματος.³ Έτσι, είναι σαφές πως η ελάττωση του καρδιαγγειακού κινδύνου στους διαβητικούς τύπου 2 με τη φαρμακευτική θεραπεία είναι πρωταρχικής σημασίας.

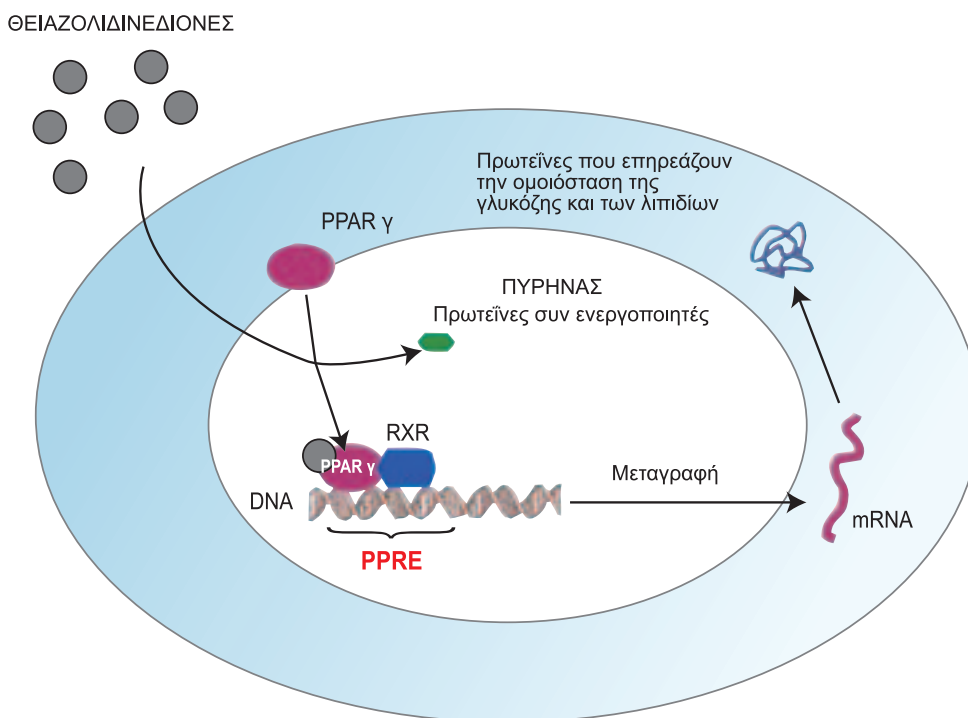
Τα τελευταία χρόνια χρησιμοποιείται

μια νέα τάξη αντιδιαβητικών φαρμάκων από του στόματος, οι θειαζολιδινεδιόνες (ή γλιταζόνες) που δρουν εκλεκτικά ως αγωνιστές στο επίπεδο των πυρηνικών υποδοχέων PPAR γ (peroxisome proliferators activated receptor γ) και συμβάλλουν πρωταρχικά στην ελάττωση της αντίστασης στην ινσουλίνη που εμφανίζεται στους διαβητικούς τύπου 2.^{4,5} Πέραν όμως της δράσης τους αυτής οι θειαζολιδινεδιόνες φαίνεται πως έχουν πλειοτροπική αγγειοπροστατευτική δράση διορθώνοντας τη διαβητική δυσλιπιδαιμία, την υπέρταση και τις διαταραχές των μηχανισμών πήξης και ινωδόλυσης που παρατηρούνται στους διαβητικούς ασθενείς και συμβάλλοντας έτσι συνολικά στην ελάττωση των κινδύνων που απορρέουν από το μεταβολικό σύνδρομο.⁶ Γενικά, υπάρχουν σήμερα πολλές ενδείξεις πως οι θειαζολιδινεδιόνες εκτός της αύξησης της ευαισθησίας στην ινσουλίνη στο επίπεδο κυρίως των λιποκυττάρων, των γραμμωτών μυών και του ήπατος, μπορούν να παρεμβαίνουν στους υποκείμενους μηχανισμούς της αθηρωμάτωσης και της φλεγμονής που χαρακτηρίζουν το σακχαρώδη διαβήτη.^{7,8} Από το 1999 κυκλοφορούν η ροσιγλιταζόνη και η πιογλιταζόνη, ενώ η τρογλιταζόνη που αποτελεί και το πρώτο μέλος της οικογένειας των γλιταζονών που χρησιμοποιήθηκε στην κλινική πράξη κυκλοφόρησε το 1997 και αποσύρθηκε το 2000 εξαιτίας της ηπατοτοξικότητάς της.⁹ Σε αυτή την ανασκόπηση θα προσπαθήσουμε να

παρουσιάσουμε τα πρόσφατα δεδομένα όσον αφορά την καρδιοπροστατευτική δράση των αντιδιαβητικών αυτών φαρμάκων.

Μηχανισμός δράσης των θειαζολιδινεδιονών

Οι PPARs υποδοχείς αποτελούν μέλη της μεγάλης οικογένειας των πυρηνικών υποδοχέων και ταξινομούνται σε τρεις ισομορφές, τους PPAR γ , PPAR α και PPAR δ που παίζουν σημαντικό ρόλο στον έλεγχο του μεταβολισμού των λιπιδίων.¹⁰ Φυσιολογικά συνδέονται με ενδογενή λιπαρά οξέα και διάφορα εικοσανοειδή, ενώ οι φιμπράτες και οι θειαζολιδινεδιόνες αποτελούν ενώσεις με ισχυρού βαθμού συνδετική ικανότητα με τους PPARs ιδιαίτερα δραστικές στην αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας και του σακχαρώδη διαβήτη.¹¹ Με τη σύνδεσή τους οι υποδοχείς ενεργοποιούνται και υφίστανται δομικές αλλαγές επιτρέποντας την προσκόλληση μιας συνοδού πρωτεΐνης ή και περισσοτέρων (coactivator) σχηματίζοντας έτσι ετεροδιμερή με έναν άλλο πυρηνικό υποδοχέα, τον υποδοχέα του 9 – cis – ρετινοϊκού οξέος (RXR). Αυτά τα ετεροδιμερή PPAR / RXR δεσμεύονται σε ειδικές αλληλουχίες γονιδίων του DNA [PPAR response elements (PPRE)]¹² (Σχήμα 1). Επιπλέον, οι PPARs μπορούν να αλληλεπιδρούν με άλλους μεταγραφικούς παράγοντες, με διαδικασία ανε-

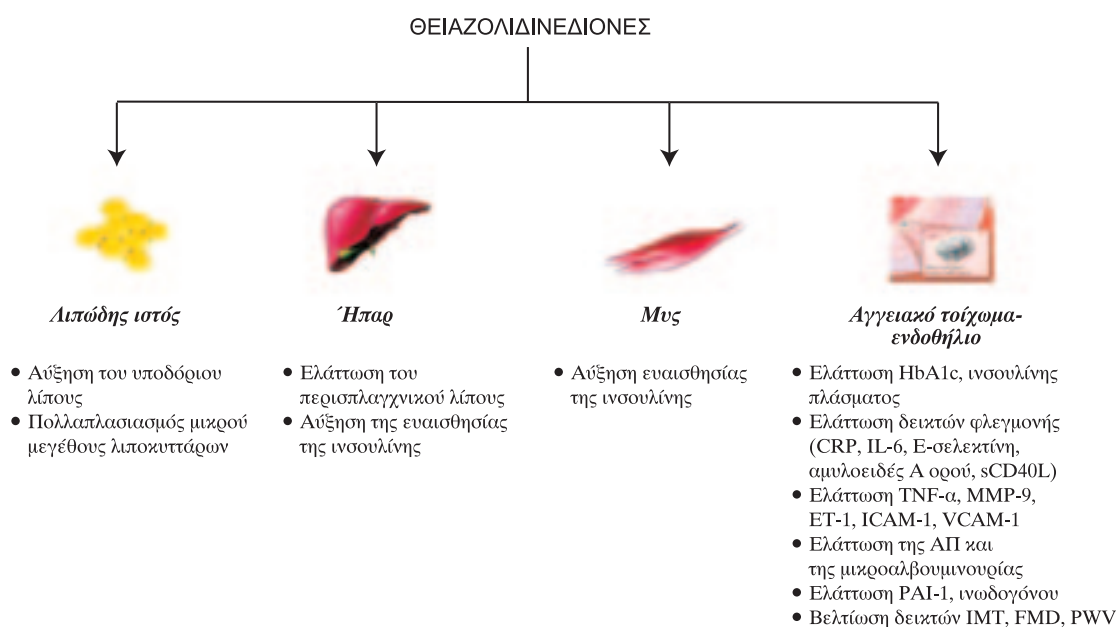


Σχήμα 1. Μηχανισμός δράσης θειαζολιδινεδιονών σε κυτταρικό επίπεδο.

ξάρτητη από τη σύνδεσή τους με το DNA, και να ασκούν αντιφλεγμονώδεις δράσεις καταστέλλοντας την έκφραση ορισμένων γονιδίων (όπως των IL – 2, IL – 6, IL – 8, TNF-α και μεταλλοπρωτεασών) μέσω παρεμβολής τους στις οδούς του nuclear factor – κB και της activator protein – 1 (AP – 1).¹³ Από τους PPARs, οι PPAR α απαντώνται συχνότερα στην καρδιά, το ήπαρ, τους νεφρούς και τους σκελετικούς μυς και ισχυροί αγωνιστές αυτών είναι οι φιμπράτες (φαινοφιμπράτη, σιπροφιμπράτη, γεμφιπροζίλη κ.λπ.) που έχουν ισχυρή υπολιπιδαιμική και αντιαθηρωματική δράση.¹⁴ Οι PPAR δ εκφράζονται περισσότερο στον λιπώδη ιστό προάγοντας τον μεταβολισμό των λιπών, συμβάλλοντας έτσι στην ελάττωση του σωματικού βάρους και στην προσαρμογή του μυϊκού ιστού σε διάφορες συνθήκες, όπως παρατεταμένη νηστεία ή άσκηση.¹⁵ Οι PPAR γ εκφράζονται συχνότερα στον λιπώδη ιστό αλλά απαντώνται επίσης στο ενδοθήλιο, στα μονοκύτταρα, μακροφάγα, λεμφοκύτταρα, στα κύτταρα του λείου μυϊκού ιστού των αγγείων (VSMCs), στα β – κύτταρα του παγκρέατος καθώς και στις αθηροσκληρυντικές βλάβες *in vivo*.^{13,16} Σε μικρότερο βαθμό υπάρχουν υποδοχείς PPAR γ στους ιστούς όπου κυριαρχούν οι PPAR α, δηλαδή στην καρδιά το ήπαρ και τους σκελετικούς μυς. Έτσι, είναι φανερό πως εκτός των άλλων, στόχος των θειαζολιδινεδιονών είναι ο λιπώδης ιστός όπου ελαττώνοντας τη συγκέντρωση στο πλάσμα των

ελεύθερων λιπαρών οξέων αυξάνεται η ευαισθησία της ινσουλίνης¹⁷ (Σχήμα 2).

Η αντίσταση στην ινσουλίνη θεωρείται από επιδημιολογικές μελέτες ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα και συνδέεται με ένα σύνολο άλλων παραγόντων κινδύνου που αθροιστικά ορίζουν το μεταβολικό σύνδρομο.¹⁸ Αυτοί είναι, η υπεργλυκαιμία νηστείας, η κοιλιακή παχυσαρκία, η υπέρταση, οι υψηλές τιμές τριγλυκεριδίων, η χαμηλή τιμή της HDL – C και η μικροαλβουμινουρία, που έχουν καθοριστεί τόσο από την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (WHO) όσο και από το National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III.¹⁹ Οι θειαζολιδινεδιόνες ελαττώνουν τη συγκέντρωση της ινσουλίνης και της γλυκόζης του πλάσματος, τόσο κατά τη νηστεία όσο και μεταγευματικά, αυξάνοντας την ικανότητα των περιφερικών ιστών να προσλαμβάνουν γλυκόζη και ελαττώνοντας τη συγκέντρωση των ελεύθερων λιπαρών οξέων.²⁰ Η ελαττωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη εκφράζεται κυρίως στους σκελετικούς μυς, όπου οι θειαζολιδινεδιόνες προκαλούν την ενεργοποίηση δυο πρωτεϊνών που είναι ανενεργείς στους διαβητικούς ασθενείς τύπου 2, της κινάσης της 3 – φωσφατιδυλινοσιτόλης και της Akt.²¹ Σημαντική είναι η διαδικασία του πολλαπλασιασμού των μικρού μεγέθους λιποκυττάρων, συγκριτικά με τα μεγάλου μεγέθους,²² τα οποία προσλαμβάνουν ευκολότερα τη γλυκόζη



Σχήμα 2. Μηχανισμός δράσης θειαζολιδινεδιονών σε ιστικό επίπεδο.

προκαλώντας έτσι ανακατανομή του σωματικού λίπους με αύξηση του υποδόριου λιπώδους ιστού και μείωση του περισπλαγγχνικού λίπους, πράγμα το οποίο εξηγεί, εν μέρει, και την προκαλούμενη αύξηση του σωματικού βάρους από τη χρήση των θειαζολιδινεδιονών. Στο επίπεδο του παγκρέατος η δράση των θειαζολιδινεδιονών έγκειται στην ελάττωση της συγκέντρωσης των λιπαρών οξέων που δρουν τοξικά στα β - κύτταρα.²³ Ακόμη, βελτιώνεται η λειτουργία των λιποκυττάρων καθώς διάφορα μόρια όπως η αδιπονεκτίνη, ο TNF- α και η ρεισιστίνη έχει βρεθεί σε πειραματόζωα πως παράγονται από γονίδια που ρυθμίζονται από τους αγωνιστές των PPAR γ . Η αδιπονεκτίνη κυκλοφορεί σε χαμηλές συγκεντρώσεις στο πλάσμα των ασθενών με διαβήτη τύπου 2, και ιδίως σε όσους είναι παχύσαρκοι, ενώ μετά από θεραπεία *in vivo* με θειαζολιδινεδιόνες η συγκέντρωσή της αυξάνει γεγονός που σε πειραματόζωα αυξάνει την ευαισθησία της ινσουλίνης χωρίς κάτι τέτοιο όμως να είναι αποδεδειγμένο για τους ανθρώπους.²⁴ Από μελέτες που έχουν διεξαχθεί διαπιστώνεται πως η ροσιγλιταζόνη έχει μεγαλύτερη ικανότητα σύνδεσης με τους υποδοχείς PPAR γ , σε σχέση με την πιογλιταζόνη, και έτσι η δόση που χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη αντιστοιχεί περίπου στο 1/6 αυτής της πιογλιταζόνης.²⁵

Επιδράσεις των θειαζολιδινεδιονών στο καρδιαγγειακό σύστημα

Η ροσιγλιταζόνη και η πιογλιταζόνη κυκλοφορούν από τις αρχές του 1999 και ως αντιδιαβητικά φάρμακα και χορηγούνται είτε ως μονοθεραπεία είτε συνδυάζονται με σουλφονουλουρίες και μετφορμίνη με πολύ καλά θεραπευτικά αποτελέσματα. Στις Η.Π.Α. χορηγούνται επιπλέον και επίσημα σε συνδυασμό με ινσουλίνη. Η υπογλυκαιμική τους δράση είναι τεκμηριωμένη και παρατηρείται, ανάλογα με τις συνθήκες, ελάττωση της γλυκόζης νηστείας κατά 60-80 mg / dL και της HbA_{1c} κατά 0,5%-1,5%. Η αποτελεσματικότητα πάντως τόσο της ροσιγλιταζόνης όσο και της πιογλιταζόνης φαίνεται πως είναι παρόμοια.

Επιδράσεις στο μεταβολισμό των λιπιδίων

Στη διαδικασία της αθηρωμάτωσης, και ιδίως στα πρώιμα στάδια αυτής, σημαντικός είναι ο ρόλος των θειαζολιδινεδιονών καθώς ρυθμίζουν τα επίπεδα χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων του πλάσματος, που αποτελούν κύριους παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο. Τα επίπεδα της LDL - C και της ολικής

χοληστερόλης φαίνεται πως αυξάνονται με την επίδραση των θειαζολιδινεδιονών, τόσο της ροσιγλιταζόνης όσο και της πιογλιταζόνης σε μικρότερο βαθμό.²⁷ Ωστόσο, η αύξηση αφορά τα μεγάλα μεγέθους λιγότερο πυκνά μόρια της LDL - C που είναι λιγότερο αθηρογόνα σε σχέση με τα μικρότερου μεγέθους πυκνότερα μόρια LDL - C.^{28,29} Αυτή η μεταβολή του μεγέθους των μορίων LDL - C από τις θειαζολιδινεδιόνες συντελεί στην ελάττωση της οξειδωσης τους και συνεπώς στην μείωση της κυκλοφορίας στο πλάσμα των οξειδωμένων μορίων LDL - C που είναι εξαιρετικά αθηρογόνα και τα οποία αποτελούν παράγοντα κινδύνου για την έναρξη και την πρόοδο της αθηροσκλήρυνσης.³⁰ Γενικά, οι αγωνιστές των PPAR γ έχουν ανασταλτική δράση πάνω στους υποδοχείς των οξειδωμένων μορίων LDL - C των ενδοθηλιακών κυττάρων μέσω ελάττωσης της ενδοκυττάριας παραγωγής ελεύθερων ριζών O₂. Επιπλέον, οι PPAR γ συντελούν στην πρόσληψη των μορίων της οξειδωμένης LDL από τα κυκλοφορούντα μακροφάγα κύτταρα και στην απομάκρυνσή τους από την κυκλοφορία.³¹ Η ομάδα των Lewin και συν.³² που αποτελούν τη Simvastatin / Thiazolidinedione Study Group διοργάνωσε μια πολυκεντρική, τυχαίοποιημένη, διπλή τυφλή παράλληλη μελέτη όπου συμμετείχαν διαβητικοί ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II και HbA_{1c} \leq 9,0% και LDL - C > 100 mg/dL οι οποίοι ελάμβαναν μια σταθερή δόση πιογλιταζόνης ή ροσιγλιταζόνης και στους οποίους προστέθηκε σιμβαστατίνη σε δόση 40 mg ή θεραπεία placebo για 24 εβδομάδες. Προέκυψε πως η ομάδα ασθενών που ελάμβαναν στατίνη είχαν στατιστικά σημαντικές μειώσεις της LDL - C κατά 34% από τις αρχικές τιμές, ενώ στην ομάδα placebo δεν παρατηρήθηκε μείωση.

Η συγκέντρωση της HDL - C είναι χαμηλή στους ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 ή σε ασθενείς με αντίσταση στην ινσουλίνη και αυτό αποτελεί ξεχωριστό παράγοντα κινδύνου για στεφανιαία νόσο. Οι θειαζολιδινεδιόνες αυξάνουν τη συγκέντρωση των μορίων HDL - C περίπου κατά 10% χωρίς σημαντικές διαφορές μεταξύ τους, ενώ το ποσοστό ελάττωσης των τριγλυκεριδίων ποικίλλει.²⁴ Η πιογλιταζόνη, σε μελέτες που έχουν γίνει φαίνεται πως προκαλεί αύξηση της HDL - C και ελάττωση των τριγλυκεριδίων η οποία μάλιστα είναι μεγαλύτερου βαθμού σε σχέση με τη ροσιγλιταζόνη εξαιτίας πιθανώς της μεγαλύτερης ικανότητάς της να συνδέεται με τους υποδοχείς PPAR α με τους οποίους ενώνονται επίσης οι φιμπράτες που προκαλούν σημαντική μείωση των τριγλυκεριδίων.³³ Σε μια μελέτη με 127 ασθενείς οι οποίοι λαμβάνανε τρογλιταζόνη οι Khan και συν.²⁷

έδειξαν πως η πιογλιταζόνη είναι πιο δραστική σε σχέση με τη ροσιγλιταζόνη όσον αφορά τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης, της LDL – C και των τριγλυκεριδίων. Η ροσιγλιταζόνη αυξάνει μεν την HDL – C αλλά η δράση της στα τριγλυκερίδια είναι αμφιλεγόμενη μιας και σε ορισμένες μελέτες δεν φαίνεται να προκαλεί καμιά μεταβολή στα τριγλυκερίδια, ενώ σε άλλες έχει φανεί ελάττωση αυτών καθώς και της HDL – C. Η τρογλιταζόνη, το τρίτο μέλος της οικογένειας, όπως προκύπτει από μελέτες αυξάνει την HDL – C κατά 5-8% και ελαττώνει τα τριγλυκερίδια κατά 15 - 20%.³⁴

Η λιποπρωτεΐνη (a) σχετίζεται με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο στους διαβητικούς ασθενείς και αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου³⁵ αν και υπάρχουν μελέτες που δείχνουν πως στους ασθενείς αυτούς τα επίπεδα της δεν είναι ιδιαίτερα αυξημένα.³⁶ Η επίδραση των θειαζολιδινεδιονών εδώ δεν είναι σαφής καθώς υπάρχουν ενδείξεις πως η πιογλιταζόνη δεν μεταβάλλει τη συγκέντρωση της Lp(a)³⁷ σε αντίθεση με την τρογλιταζόνη που αυξάνει την Lp(a) στους διαβητικούς ασθενείς.³⁸ Η ροσιγλιταζόνη σε μελέτη που έγινε αύξησε την Lp(a) κατά 15 % σε διαβητικούς ασθενείς μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας,³⁹ ενώ σε πιο πρόσφατη μελέτη μεγαλύτερης διάρκειας η Lp(a) ελαττώθηκε περίπου κατά 9%.⁴⁰ Είναι φανερό πως οι παρατηρούμενες διαφορές μεταξύ των θειαζολιδινεδιονών στο λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών και τα αντικρουόμενα αποτελέσματα κάποιων μελετών έχουν να κάνουν με το σχεδιασμό αυτών και τα χαρακτηριστικά των ασθενών που τις απαρτίζουν καθώς και με το γεγονός ότι αρκετές από αυτές έχουν διεξαχθεί με μικρό αριθμό ασθενών.

Επιδράσεις στην αρτηριακή πίεση

Οι θειαζολιδινεδιόνες γενικά ελαττώνουν την αρτηριακή πίεση τόσο σε πειραματόζωα όσο και σε διαβητικούς και μη ασθενείς καθώς και τη μικροαλβουμινουρία, που στους διαβητικούς ασθενείς αποτελεί την πρώιμη φάση νεφρικής νόσου.^{41,42} Είναι χαρακτηριστικό το γεγονός πως ο κίνδυνος εμφάνισης υπέρτασης στους διαβητικούς ασθενείς είναι 1,5 με 2 φορές μεγαλύτερος σε σχέση με το γενικό πληθυσμό.⁴³ Οι θειαζολιδινεδιόνες σε ποντίκια στα οποία ενίεται αγγειοτενσίνη II αναστέλλουν τις δομικές και λειτουργικές διεργασίες που συντελούνται στο αγγειακό τοίχωμα προκαλώντας ελάττωση της ΑΠ, της κυτταρικής αύξησης και της φλεγμονώδους διαδικασίας.⁴⁴ Η πιογλιταζόνη χορηγούμενη σε νορμοτασικά ποντίκια

ελαττώνει την ΑΠ αναστέλλοντας τους L – διαύλους ασβεστίου, αν και αυτό συμβαίνει με σχετικά μεγάλες δόσεις του φαρμάκου.⁴⁵ Τόσο η ροσιγλιταζόνη όσο και η πιογλιταζόνη ελαττώνουν στατιστικά σημαντικά την αρτηριακή πίεση γεγονός που αποδίδεται στη βελτίωση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, στην αναστολή έκκρισης της ενδοθηλίνης – 1, στην ελάττωση της διακίνησης ιόντων Ca^{+2} διαμέσου των διαύλων ασβεστίου και στην ενίσχυση της διαδικασίας φωσφορυλίωσης της συνθετάσης του μονοξειδίου του αζώτου (NO) με συνέπεια την αύξηση της απελευθέρωσής του.^{46,47} Η ροσιγλιταζόνη σε διαβητικούς ασθενείς ελαττώνει την αρτηριακή πίεση και βελτιώνει σημαντικά την ευαισθησία στην ινσουλίνη (που εκφράζεται με τους δείκτες HOMA, ινσουλίνη πλάσματος, HbA_{1c}), γεγονός που πιθανά υποδηλώνει ότι υπάρχει κοινή υποκείμενη αιτία των δύο αυτών διαταραχών.⁴⁸

Η μικροαλβουμινουρία αποτελεί σημαντικό προγνωστικό δείκτη καρδιαγγειακής νόσου στους διαβητικούς ασθενείς τύπου 2.⁴⁹ Σε δυο πρόσφατες πολυκεντρικές, διπλές τυφλές τυχαιοποιημένες μελέτες με σημαντικό αριθμό ασθενών (2444 και 1269 αντίστοιχα) η πιογλιταζόνη ελάττωσε το κλάσμα αλβουμίνης ούρων / κρεατινίνη ούρων στατιστικά σημαντικά σε σχέση με την μετφορμίνη, είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με σουλφονουλουρία.⁵⁰ Παρόμοια αποτελέσματα στο παραπάνω κλάσμα έχει και η τρογλιταζόνη σε σχέση με τη μετφορμίνη σύμφωνα με τους Imano και συν.,⁴² ενώ η ροσιγλιταζόνη επιπλέον βελτιώνει τη σπειραματική υπερδιήθηση (glomerular hyperfiltration) που παρατηρείται στα αρχικά στάδια της διαβητικής νεφροπάθειας και την ενδονεφρική διάθεση του NO αναστέλλοντας πιθανά την εξέλιξη της νεφρικής νόσου.⁵¹

Επιδράσεις στη λειτουργία του ενδοθελίου και στη διαδικασία της φλεγμονής

Οι παραπάνω επιδράσεις στο λιπιδαιμικό προφίλ και την αρτηριακή πίεση των διαβητικών ασθενών τύπου 2 είναι σαφές πως αναστέλλουν σε ένα βαθμό τη διαδικασία της αθηρωμάτωσης. Σημαντικό ρόλο παίζουν επίσης οι θειαζολιδινεδιόνες στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία καθώς οι PPAR γ έχουν ρυθμιστικό ρόλο στην χημειοταξία των μονοκυττάρων στα σημεία που παρατηρείται βλάβη του ενδοθελίου, καθορίζοντας έτσι τη φλεγμονώδη απόκριση στα μακροφάγα και στα κύτταρα του λείου μυϊκού ιστού των αγγείων (VSMCs).⁵² Έτσι, ελαττώνουν την παραγωγή μέσω κυτοκινών των προσκολλητικών μο-

ρίων VCAM – 1 και ICAM – 1 που συντελούν στην προσκόλληση των λεμφοκυττάρων και των μονοκυττάρων στις αθηρωματικές βλάβες.⁵³ Επιπλέον, οι θειαζολιδινεδιόνες επάγουν την έκφραση της συνθετάσης του NO, η παραγωγή του οποίου ελαττώνεται κατά τη φλεγμονή, ενώ ελαττώνουν την παραγωγή ενδοθηλίνης – 1 (ET – 1) που είναι μια ισχυρή αγγειοσυσπαστική ουσία.^{54,55} Στη διεργασία της αθηρωμάτωσης σημαντικό ρόλο διαδραματίζει η μετανάστευση των VSMCs από το μέσο στον έσω χιτώνα των αγγείων και ο πολλαπλασιασμός τους εκεί ως απάντηση στην ενδοθηλιακή βλάβη. Οι θειαζολιδινεδιόνες αναστέλλουν τη διαδικασία αυτή μέσω της ελάττωσης της προσκόλλησης των λεμφοκυττάρων και μακροφάγων στο τοίχωμα της βλάβης και της αναπαραγωγής των VSMCs τα οποία είναι η κύρια πηγή παραγωγής εξωκυττάρων μεταλλοπρωτεασών (MMP).^{56,57} Η σημαντικότερη από αυτές η MMP – 9 παρουσιάζει αυξημένη συγκέντρωση στην ινώδη κάψα της αθηρωματικής βλάβης και αποτελεί δείκτη αστάθειας της αθηρωματικής πλάκας και αυξημένου κινδύνου ρήξης της.⁵⁸ Είναι χαρακτηριστικό πως σε οξεία στεφανιαία σύνδρομο καθώς και μετά από επέμβαση bypass (αυξημένο stress) η συγκέντρωση της MMP – 9 είναι υψηλή, έως και 6 φορές πάνω από τη φυσιολογική.⁵⁹ Οι θειαζολιδινεδιόνες αναστέλλουν την υπερπλασία του έσω χιτώνα των αγγείων και σε μια μελέτη σε ποντίκια, τα οποία είχαν υποστεί ενδοθηλιακή βλάβη μετά από εισαγωγή καθετήρα με μπαλόνι, δείχθηκε η άμεση ανασταλτική τους δράση στη μετανάστευση των VSMC και στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων αυτών ανεξάρτητα από την αντιδιαβητική και υπολιπιδαιμική τους δράση.⁵⁶

Επιπλέον, στους διαβητικούς ασθενείς απαντώνται σε υψηλές συγκεντρώσεις ο PAI – 1 (αναστολέας ενεργοποίησης του πλασμινογόνου τύπου 1), που φυσιολογικά αναστέλλει την ινωδόλυση, και το ινωδογόνο που συμβάλλουν στην παθογένεια των οξείων στεφανιαίων επεισοδίων στους διαβητικούς και στους ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο.⁶⁰ Σε διαβητικούς ασθενείς με στεφανιαία νόσο έχει βρεθεί με ανοσοϊστοχημικές μεθόδους πως τα επίπεδα του PAI – 1 στα σημεία απόφραξης των στεφανιαίων αγγείων είναι υψηλά.⁶¹ Οι θειαζολιδινεδιόνες ελαττώνουν τα επίπεδα του PAI – 1 και του ινωδογόνου, ενώ η τρογλιταζόνη έχει δείξει πως *in vitro* ελαττώνει λόγω την ηπατική σύνθεση του PAI – 1 συνεπεία της ελάττωσης της ινσουλίνης πλάσματος.⁶² Ακόμη, οι θειαζολιδινεδιόνες μειώνουν την παραγωγή άλλων φλεγμονωδών δεικτών όπως είναι οι TNF-α, IL – 6, CRP, E – σελεκτίνη και το αμυλοειδές A του ορού.⁶³ Σε μια

διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη διαβητικών τύπου 2 οι Haffner και συν.⁶⁴ διαπίστωσαν πως μετά από 26 εβδομάδες θεραπείας με ροσιγλιταζόνη υπήρξε στατιστικά σημαντική μείωση των τιμών της CRP, της MMP – 9 και των λευκών αιμοσφαιρίων. Είναι χαρακτηριστικό πως έχει αναφερθεί ότι η συγκέντρωση του αμυλοειδούς A μειώθηκε μετά από θεραπεία 2 εβδομάδων με ροσιγλιταζόνη, ενώ τα επίπεδα του TNF-α ελαττώθηκαν σημαντικά μετά από θεραπεία 6 εβδομάδων.⁶⁵ Αξίζει να επισημανθεί το γεγονός πως η μέγιστη υπογλυκαιμική δράση των θειαζολιδινεδιόνων αναπτύσσεται μετά από 8 έως 12 εβδομάδες θεραπεία,⁶⁶ ενώ οι ελαττωμένες συγκεντρώσεις ισχυρών φλεγμονωδών δεικτών όπως είναι οι sCD40L και MMP – 9 επιτυγχάνονται πολύ νωρίτερα 2 περίπου εβδομάδες μετά από την έναρξη της θεραπείας.⁶⁷ Αυτό υποδηλώνει πως η επίδραση των θειαζολιδινεδιόνων στους φλεγμονώδεις αυτούς δείκτες πιθανώς γίνεται με άλλους μηχανισμούς διαφορετικούς από τη μεταβολική τους δράση.

Σε κλινικό επίπεδο, η εκτίμηση της ενδοθηλιακής λειτουργίας όσον αφορά τον κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου σε σχέση με την επίδραση των θειαζολιδινεδιόνων μπορεί να γίνει με μη επεμβατικές μεθόδους όπως είναι ο υπολογισμός της διαστολής της βραχιονίου αρτηρίας με υπερηχογραφική απεικόνιση B – Mode (flow mediated dilation FMD) ή η ταχύτητα διάδοσης του σφυγμικού κύματος (pulse wave velocity PWV). Σε αρκετές μελέτες οι θειαζολιδινεδιόνες βελτίωσαν την ενδοθηλιοεξαρτώμενη διαστολή της βραχιονίου αρτηρίας και μάλιστα χωρίς αυτό να σχετίζεται άμεσα με τη βελτίωση του γλυκαιμικού προφίλ.⁶⁸ Οι Sidhu και συν.⁶⁹ διαπίστωσαν πως η ροσιγλιταζόνη σε μη διαβητικούς στεφανιαίους ασθενείς παρά το ότι ελάττωσε τους δείκτες φλεγμονής και ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας δεν βελτίωσε τον FMD πιθανώς εξαιτίας των αυξημένων τιμών τριγλυκεριδίων και LDL, ενώ αντιθέτως σε μη διαβητικούς ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο η ροσιγλιταζόνη βελτίωσε τόσο την ενδοθηλιοεξαρτώμενη όσο και την μη ενδοθηλιοεξαρτώμενη διαστολή της βραχιονίου αρτηρίας ασχέτως από τις αυξημένες τιμές LDL και Apo – B.⁷⁰ Οι Satoh et al.⁷¹ διαπίστωσαν πως σε διαβητικούς ασθενείς η πιογλιταζόνη μετά από θεραπεία τριών μηνών ελάττωσε σημαντικά την PWV και την CRP τόσο σε αυτούς που βελτιώθηκε το γλυκαιμικό τους προφίλ (μείωση HbA_{1c} <1%) όσο και σε εκείνους που η μείωση της HbA_{1c} ήταν μεγαλύτερη >1%. Πρέπει να σημειωθεί πως ο δείκτης PWV σχετίζεται άμεσα ως προς την προγνωστική του αξία με τον IMT ως προς την θνησιμότητα των ασθενών αυτών.

Ενδείξεις από την επίδραση των θειαζολιδινεδιογών στην αθηρωμάτωση

Το πάχος του μέσου χιτώνα των καρωτίδων (intima media thickness IMT) αποτελεί έναν ακόμη πρώιμο δείκτη αθηρωμάτωσης και στεφανιαίας νόσου, έχει συσχετισθεί ευθέως με την υποκείμενη αντίσταση στην ινσουλίνη, και εκτιμάται επίσης με υπερηχογραφική μέτρηση M – Mode.⁷² Η ροσιγλιταζόνη, σε μελέτη από τους Sidhu και συν.⁷³, απέδειξε πως σε μη διαβητικούς ασθενείς με τεκμηριωμένη αγγειογραφικά στεφανιαία νόσο μετρίασε την αύξηση του IMT όχι όμως σε στατιστικά σημαντικά βαθμό, ίσως διότι οι ασθενείς που λάμβαναν ροσιγλιταζόνη λάμβαναν παράλληλα και άλλα φάρμακα που πιθανώς να βελτίωναν το IMT, όπως α - MEA, ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτασίνης και β - αναστολείς. Η ελάττωση του IMT δεν σχετιζόταν με την προκαλούμενη βελτίωση των τιμών της HbA_{1c} και των λιπιδίων πράγμα που καταδεικνύει μια πιθανή άμεση επίδραση των θειαζολιδινεδιογών στην αθηρωματική βλάβη. Οι Koshiyama και συν.⁷⁴ χορήγησαν πιογλιταζόνη σε δόση 30 mg ημερησίως για τρεις μήνες σε διαβητικούς ασθενείς τύπου 2 και διαπίστωσαν στατιστικά σημαντική ελάττωση του IMT σε σχέση με την ομάδα placebo, η οποία παρέμεινε σταθερή για τους επόμενους έξι μήνες χωρίς όμως να παρουσιαστεί περαιτέρω βελτίωση.

Σημαντικό πρόβλημα για τους διαβητικούς ασθενείς αποτελεί η επαναστένωση που παρατηρείται μετά την εμφύτευση stents και η οποία κυμαίνεται σε ποσοστά από 32-66%, που είναι πολύ υψηλότερα σε σχέση με τους μη διαβητικούς ασθενείς.⁷⁵ Οι θειαζολιδινεδιογώνες έχει αναφερθεί πως ελαττώνουν τα ποσοστά επαναστένωσης σε διαβητικούς ασθενείς, που σε συνδυασμό με τα επικαλυμμένα (drug eluting) stents μπορούν να προσφέρουν πολλά οφέλη προς την κατεύθυνση αυτή. Έτσι, πρόσφατα δημοσιεύθηκε τυχαίοποιημένη διπλή τυφλή μελέτη σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο χωρίς σακχαρώδη διαβήτη και στην οποία με τη χορήγηση πιογλιταζόνης και τη χρήση ενδοστεφανιαίου υπερηχογραφήματος διαπιστώθηκε μετά από 6 μήνες στατιστικά σημαντική μείωση της αύξησης του έσω χιτώνα των στεφανιαίων αγγείων όπου είχαν τοποθετηθεί stents (3,4% έναντι 32,3% των ασθενών της ομάδας ελέγχου).⁷⁶ Παρόμοια συμπεράσματα προκύπτουν και από την επίσης πρόσφατη μελέτη των Takagi και συν.,⁷⁷ η οποία διεξήχθη σε 76 διαβητικούς ασθενείς τύπου 2 και έδειξε πως η ομάδα των ασθενών που ελάμβαναν θειαζολιδινεδιογώνες εμφάνισαν σημαντικού βαθμού ελάττωση της υπερπλασίας του έσω χιτώνα των στεφανιαίων

αγγείων στα σημεία εμφύτευσης των stents καθώς και μεγαλύτερη ετερογένεια του νεοσχηματισθέντος ιστού. Η ροσιγλιταζόνη, σε μελέτη των Choi και συν.,⁷⁸ ελάττωσε στατιστικά σημαντικά το ποσοστό επαναστένωσης των εμφυτευμένων stents σε διαβητικούς τύπου 2 (17,6% η ομάδα ασθενών με ροσιγλιταζόνη έναντι 38,2% της ομάδας με εικονική θεραπεία), ανεξάρτητα από το γλυκαιμικό προφίλ των ασθενών. Ωστόσο οι Osman και συν.⁷⁹ σε μελέτη με μικρό αριθμό διαβητικών ασθενών αναφέρουν πως η ροσιγλιταζόνη δεν βελτιώνει το ποσοστό επαναστένωσης του stent 6 μήνες μετά τη λήψη ροσιγλιταζόνης.

Οι παραπάνω μελέτες αφενός περιελάμβαναν περιορισμένο αριθμό ασθενών και αφετέρου τα καταληκτικά τους σημεία (end points) δεν ήταν ιδιαίτερα ισχυρά, ενώ τα τελευταία χρόνια διεξάγονται μεγαλύτερες πολυκεντρικές κλινικές μελέτες με ισχυρότερα τελικά σημεία (π.χ. καρδιαγγειακή θνησιμότητα και νοσηρότητα). Η PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events) είναι η μόνη μεγάλη πολυκεντρική μελέτη της οποίας τα αποτελέσματα δημοσιεύτηκαν έως τώρα. Διεξήχθη από το 2002 έως το 2005 σε 19 ευρωπαϊκά κέντρα και συμπεριέλαβε 5238 διαβητικούς ασθενείς τύπου 2.⁸⁰ Το πρωταρχικό τελικό σημείο της μελέτης ήταν πολυσύνθετο και αφορούσε την μείωση της θνησιμότητας από κάθε αιτία, τη μείωση των μη θανατηφόρων εμφραγμάτων του μυοκαρδίου και στεφανιαίων επεισοδίων καθώς, του αριθμού των επεμβάσεων επαναγγείωσης των στεφανιαίων αγγείων και των αγγείων των κάτω άκρων, των εγκεφαλικών επεισοδίων και των επεμβάσεων ακρωτηριασμού των άκρων. Από τη μελέτη προέκυψε πως η πιογλιταζόνη ελάττωσε τα ποσοστά εμφάνισης των παραπάνω στους διαβητικούς ασθενείς όχι όμως σε στατιστικά σημαντικό βαθμό. Η ελάττωση όμως του δευτερογενούς τελικού σημείου, δηλαδή θανάτου από τα παραπάνω αίτια, των εμφραγμάτων και των εγκεφαλικών επεισοδίων, ήταν στατιστικά σημαντική. Μια άλλη μελέτη που είναι στη φάση της συλλογής ασθενών είναι η RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes) η οποία θα διερευνήσει τις επιπτώσεις της ροσιγλιταζόνης σε σημαντικό αριθμό ασθενών όσον αφορά τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου.⁸¹ Επίσης, η μελέτη PERISCOPE (Pioglitazone Effect on Regression of Intravascular Sonographic Coronary Obstruction Prospective Evaluation) ερευνά το βαθμό ελάττωσης της επαναστένωσης που επιφέρει η χρήση της πιογλιταζόνης μετά από αγγειοπλαστική των στεφανιαίων αρτηριών σε διαβητικούς ασθενείς.

Ανεπιθύμητες ενέργειες από τη δράση των θειαζολιδινεδιονών

Μια από τις ανεπιθύμητες ενέργειες των θειαζολιδινεδιονών είναι η αύξηση που προκαλούν στο σωματικό βάρος γεγονός στο οποίο συμβάλλουν πολλοί παράγοντες. Ένας από αυτούς είναι η αύξηση του υποδόριου λίπους και η ανακατανομή που συμβαίνει μιας και το περιπλαγχνικό λίπος ελαττώνεται με τη δράση των θειαζολιδινεδιονών.^{82,83} Επιπλέον, η κατακράτηση των υγρών που προκαλείται από τις θειαζολιδινεδιόνες και η προκαλούμενη αύξηση του όγκου του πλάσματος αποτελεί μια άλλη πιθανή αιτία αύξησης του σωματικού βάρους. Σε υγιείς εθελοντές που ελάμβαναν ροσιγλιταζόνη σε δόση 8 mg ημερησίως για 8 εβδομάδες η αύξηση του όγκου του πλάσματος ήταν της τάξης του 1,8 mL/kg, μικρή αλλά στατιστικά σημαντική σε σχέση με την ομάδα placebo.⁷ Αυτό συμβαίνει από τη συνεργική αγγειοδιασταλτική δράση της ινσουλίνης και των θειαζολιδινεδιονών στο αγγειακό ενδοθήλιο, την αύξηση της επαναρρόφησης του νατρίου, τη μείωση της γλυκοζουρίας και από άλλους παράγοντες όπως η αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος.⁸⁴ Η αύξηση του βάρους είναι μεγαλύτερη όταν οι θειαζολιδινεδιόνες συγχωρηγούνται με ινσουλίνη, και μικρότερη όταν συγχωρηγούνται με μετφορμίνη, σουλφονουλορίες ή ως μονοθεραπεία.⁸⁵

Παρά το γεγονός ότι μελέτες σε πειραματόζωα δείχνουν αύξηση της μάζας της αριστερής κοιλίας συνεπεία της έκπτυξης του ενδαγγειακού όγκου από τη μακροχρόνια χορήγηση τρογλιταζόνης,⁸⁶ σε κλινικές μελέτες στους ανθρώπους δεν παρατηρείται κάτι τέτοιο με καμία από τις τρεις θειαζολιδινεδιόνες.^{87,88} Όσον αφορά την επίδραση των θειαζολιδινεδιονών στην ισχαιμία του μυοκαρδίου έχουν διεξαχθεί μελέτες σε πειραματόζωα τόσο με ροσιγλιταζόνη όσο και με πιογλιταζόνη που δείχνουν πως η χορήγηση αυτών πριν από ένα επεισόδιο ισχαιμίας επιταχύνει την αποκατάσταση της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας.^{89,90} Αυτές οι δράσεις των θειαζολιδινεδιονών είναι ανεξάρτητες από την αντιδιαβητική τους δράση και ίσως σχετίζονται με αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις δράσεις τους.

Εξαιτίας της αύξησης των υγρών του σώματος από τη χρήση των θειαζολιδινεδιονών έχουν αναφερθεί περιστατικά πρόκλησης συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας με πρώτη εκδήλωση την εμφάνιση περιφερικών οιδημάτων αλλά και οξείος πνευμονικού οιδήματος.^{91,92} Σε μια σειρά 111 ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια που ήταν υπό θεραπεία με

θειαζολιδινεδιόνες, οι 19 από αυτούς (17%) εμφάνισαν περιφερικά οιδήματα τα οποία υποχώρησαν με τη διακοπή του φαρμάκου.⁹³ Βέβαια, η επίπτωση εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας σε μελέτες είναι μικρή αλλά στην κλινική πράξη έχουν αναφερθεί περιπτώσεις εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας και ιδίως όταν οι θειαζολιδινεδιόνες συνδυάζονται με ινσουλίνη.⁸³ Έτσι, είναι σκόπιμο να αποφεύγεται η χορήγηση τους σε διαβητικούς ασθενείς με καρδιακή νόσο για αυτό και έχει προταθεί να μην δίνονται σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια τάξης III και IV κατά New York Heart Association.

Συμπεράσματα

Από τα παραπάνω, είναι προφανές πως η δράση των θειαζολιδινεδιονών είναι πλειοτροπική καθώς μειώνουν αφενός την υπεργλυκαιμία των διαβητικών ασθενών τύπου 2 και αφετέρου βελτιώνουν τη λειτουργία του ενδοθηλίου, ελαττώνουν την υπερχοληστερόλη και αναστέλλουν σε κάποιο βαθμό τη διαδικασία της αθηρωμάτωσης. Έτσι, από τις ήδη υπάρχουσες μελέτες προκύπτουν ενδείξεις πως ο καρδιαγγειακός κίνδυνος ελαττώνεται στους ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 ή μεταβολικό σύνδρομο, αν και οι μελέτες αυτές στην πλειοψηφία τους είναι μικρής διάρκειας με μικρό αριθμό ασθενών. Οι μελέτες αυτές καθώς και άλλες που θα σχεδιαστούν θα πρέπει να απαντήσουν στα ερωτήματα που αφορούν τη δράση των θειαζολιδινεδιονών στη διαδικασία της επαναστένωσης των stents, όπου όπως αναφέρθηκε τα πορίσματα είναι αμφιλεγόμενα, καθώς και στο μεταβολικό σύνδρομο που αφορά ασθενείς με αντίσταση στην ινσουλίνη που δεν πάσχουν οπωσδήποτε από σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Επιπλέον, θα πρέπει να διερευνηθεί περαιτέρω η ασφάλεια χορήγησης των φαρμάκων αυτών και οι παρενέργειές τους, ιδίως σε ότι αφορά τη δυνατότητα χορήγησής τους σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια καθώς όπως αναφέρθηκε η κατακράτηση υγρών που προκαλούν οι θειαζολιδινεδιόνες δεν φαίνεται να είναι ιδιαίτερα σημαντικού βαθμού.

Βιβλιογραφία

1. King H, Aubert RE, Herman WH: Globalburden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998; 21: 1414-1431.
2. Schernthaner G: Cardiovascular mortality and morbidity in type-2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1996 Jul; 31 Suppl: S3-13.
3. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M:

- Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229-234.
4. Lehmann JM, Moore LB, Smith-Oliver TA, Wilkison WO, Willson TM, Kliewer SA: An antidiabetic thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxisome proliferators activated receptor gamma (PPAR gamma). *J Biol Chem* 1995; 270: 12953-12956.
 5. Einhorn D, Kipnes M, Glazer NB, Wishner W: Durability of glycemic control with pioglitazone in long-term combination and monotherapy. *Diabetes* 2001; 50 (Suppl.): A111.
 6. Parulkar AA, Pendergrass ML, Granda – Ayala R, Lee TR, Fonseca VA: Nonhypoglycemic effects of thiazolidinediones. *Ann Intern Med* 2001; 134: 61-71.
 7. AVANDIA® (rosiglitazone maleate). Prescribing information, 2005 GlaxoSmithKline.
 8. ACTOS (pioglitazone hydrochloride). Prescribing information, Takeda Pharmaceuticals America, Inc.
 9. Scheen AJ: Thiazolidinediones and liver toxicity. *Diabetes Metab*. 2001 Jun; 27(3): 305-313.
 10. Desvergne B, Wahli W: Peroxisome proliferators – activated receptors: nuclear control of metabolism. *Endocr Rev* 1999; 20: 649-688.
 11. Berger J, Moller DE: The mechanisms of action of PPARs. *Annu Rev Med* 2002; 53: 409-435.
 12. Chawla A, Repa JJ, Evans RM, Mangelsdorf DJ: Nuclear receptors and lipid physiology: opening the X-files. *Science* 2001; 294(5548): 1866-1870.
 13. Chinetti G, Fruchart JC, Staels B: Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): nuclear receptors at the crossroads between lipid metabolism and inflammation. *Inflamm Res* 2000; 49: 497-505.
 14. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al: Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1999; 341: 410-418.
 15. Luquet S, Lopez-Soriano J, Holst D, et al: Roles of peroxisome proliferator-activated receptor delta (PPARdelta) in the control of fatty acid catabolism. A new target for the treatment of metabolic syndrome. *Biochimie* 2004 Nov; 86(11): 833-837.
 16. Marx N, Duez H, Fruchart JC, Staels B: Peroxisome proliferator – activated receptors and atherogenesis: regulators of gene expression in vascular cells. *Circ Res* 2004; 94: 1168-1178.
 17. Willson TM, Lambert MH, Kliewer SA: Peroxisome proliferator-activated receptor gamma and metabolic disease. *Annu Rev Biochem* 2001; 70: 341-367.
 18. Davidson MB: Clinical implications of insulin resistance syndromes. *Am J Med* 1995; 99: 420-426.
 19. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-2497.
 20. Miyazaki Y, Glass L, Triplitt C, et al: Effect of rosiglitazone on glucose and nonesterified fatty acid metabolism in Type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 2001; 44: 2210-2219.
 21. Kim YB, Ciaraldi TP, Kong A, et al: Troglitazone but not metformin restores insulin stimulated phosphoinositide 3-kinase activity and increases p110[β] protein levels in skeletal muscle of type 2 diabetic subjects. *Diabetes* 2002; 51: 443-444.
 22. Miyazaki Y, Mahankali A, Matsuda M, et al: Effect of pioglitazone on abdominal fat distribution and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2784-2791.
 23. Juhl CB, Hollingdal M, Po/ksen N, Prange A, Lonnqvist F, Schmitz O: Influence of rosiglitazone treatment on β-cell function in type 2 diabetes: evidence of an increased ability of glucose to entrain high-frequency insulin pulsatility. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3794-3800.
 24. Yki – Järvinen H: Thiazolidinediones. *N Engl J Med* 2004; 351: 1106-1118.
 25. Adams M, Montague CT, Prins JB, et al: Activators of peroxisome proliferator-activated receptor γ have depot-specific effects on human preadipocyte differentiation. *J Clin Invest*. 1997; 100: 3149-3153.
 26. DeFronzo R: Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1999; 131: 281-303.
 27. Khan MA, St. Peter JV, Xue JL: A prospective, randomized comparison of the metabolic effects of pioglitazone or rosiglitazone in patients with type 2 diabetes who were previously treated with troglitazone. *Diabetes Care* 2002; 25(4): 708-711.
 28. Brunzell J, Cohen BR, Kreider M: Rosiglitazone favourably affects LDL-C and HDL-C heterogeneity in type 2 diabetes [abstract]. *Diabetes* 2001; 50(Suppl 2): A141.
 30. Chait A, Brazg RL, Tribble DL, Krauss RM: Susceptibility of small, dense, low-density lipoproteins to oxidative modification in subjects with the atherogenic lipoprotein phenotype, pattern B. *Am J Med* 1993; 94: 350-356.
 31. Mehta JL, Hu B, Chen J, Li D: Pioglitazone inhibits LOX-1 expression in human coronary artery endothelial cells by reducing intracellular superoxide radical generation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 2203-2208.
 32. Lewin AJ, Kipnes MS, Meneghini LF, et al: Simvastatin/Thiazolidinedione Study Group: Simvastatin/Thiazolidinedione Study Group: Effects of simvastatin on the lipid profile and attainment of low-density lipoprotein cholesterol goals when added to thiazolidinedione therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Ther* 2004; 26: 379-389.
 33. Jeroen PH van Wijk, Eelco JP de Koning, Edwin P: Martens, Rabelink TJ: Thiazolidinediones and Blood Lipids in Type 2 Diabetes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 1744-1749.)
 34. Saleh YM, Mudaliar SR, Henry RR: Metabolic and vascular effects of the thiazolidinedione troglitazone. *Diabetes Rev* 1999; 7: 55-76.
 35. Hiraga T, Kobayashi T, Okubo M, et al: Prospective study of lipoprotein(a) as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular disease in patients with diabetes. *Diabetes Care* 1995; 18: 241-244.
 36. Haffner SM, Morales PA, Stern MP, Gruber MK: Lp(a) concentrations in NIDDM. *Diabetes* 1992; 41: 1267-1272.
 37. Nagai Y, Abe T, Nomura G: Does pioglitazone, like troglitazone, increase serum levels of lipoprotein(a) in diabetic patients? *Diabetes Care* 2001; 24: 408-409.
 38. Ovalle F, Bell DS: Troglitazone's effect on lipoprotein(a) levels. *Diabetes Care* 1999; 22: 859-860.
 39. Ko SH, Song KH, Ahn YB, et al: The effect of rosiglitazone on serum lipoprotein(a) levels in Korean patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2003; 52: 731-734.
 40. Sarafidis PA, Lasaridis AN, Nilsson PM, et al : The effect of rosiglitazone on novel atherosclerotic risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension. An open-label observational study. *Metabolism*. 2005 Sep; 54(9): 1236-1242.
 41. Buchanan TA, Meehan WP, Jeng YY, et al: Blood pressure

- lowering by pioglitazone: Evidence for a direct vascular effect. *J Clin Invest* 1995; 96: 354-360.
42. Imano E, Kanda T, Nakatani Y, et al: Effect of troglitazone on microalbuminuria in patients with incipient diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 1998; 21: 2135-2139.
 43. Rosenstock J, Raskin P: Hypertension in diabetes mellitus. *Cardiol Clin* 1988; 6(4): 547-560.
 44. Diep QN, El Mabrouk M, Cohn JS, et al: Structure, endothelial function, cell growth, and inflammation in blood vessels of angiotensin II-infused rats: role of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. *Circulation* 2002; 105: 2296-2302.
 45. Kaufman LN, Peterson MM, DeGrange LM: Pioglitazone attenuates diet-induced hypertension in rats. *Metabolism* 1995; 44: 1105-1109.
 46. Kawasaki J, Hirano K, Nishimura J, Fujishima M, Kanaide H: Mechanisms of vasorelaxation induced by troglitazone, a novel antidiabetic drug, in the porcine coronary artery. *Circulation* 1998; 98: 2446-2452.
 47. Song J, Walsh MF, Igwe R et al. Troglitazone reduces contraction by inhibition of vascular smooth muscle cell Ca^{+2} currents and not endothelial nitric oxide production. *Diabetes* 1997; 46: 659-664.
 48. Sarafidis PA, Lasaridis AN, Nilsson PM, et al: Ambulatory blood pressure reduction after rosiglitazone treatment in patients with type 2 diabetes and hypertension correlates with insulin sensitivity increase. *J Hypertens.* 2004 Sep; 22(9): 1673-1674.
 49. Mattock MB, Morrish NJ, Viberti GC, Keen H, Fitzgerald AP, Jackson G: Prospective study of microalbuminuria as a predictor of mortality in NIDDM. *Diabetes* 1992; 41: 736-741.
 50. Erdmann E: Microalbuminuria as a marker of cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes. *Int J Cardiol* 2005 Jun 21.
 51. Pistrosch F, Herbrig K, Kindel B, Passauer J, Fischer S, Gross P: Rosiglitazone improves glomerular hyperfiltration, renal endothelial dysfunction, and microalbuminuria of incipient diabetic nephropathy in patients. *Diabetes* 2005 Jul; 54(7): 2206-2211.
 52. Goetze S, Xi XP, Kawano H, et al: PPAR – gamma ligands inhibit migration mediated by multiple chemoattractants in vascular smooth muscle cells. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 33: 798-806.
 53. Pasceri V, Wu HD, Willerson JT, Yeh ET: Modulation of vascular inflammation in vitro and in vivo by peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activators. *Circulation* 2000; 101: 235-238.
 54. Calnek DS, Mazzella L, Roser S, Roman J, Hart CM: Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma ligands increase release of nitric oxide from endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 52-57.
 55. Delerive P, Martin – Nizard F, Chinetti G, et al: Peroxisome proliferator-activated receptor activators inhibit thrombin – induced endothelin – 1 production in human vascular endothelial cells by inhibiting the activator protein – 1 signaling pathway. *Circ Res* 2003; 85: 394-402.
 56. Marx N, Schönbeck U, Lazar MA, Libby P, Plutzky J: Peroxisome proliferator- activated receptor gamma activators inhibit gene expression and migration in human vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 1998; 83: 1097-1103.
 57. Jeroen P.H. van Wijk, Ton J: Rabelink. Impact of Thiazolidinedione Therapy on Atherogenesis. *Curr Atheroscler Rep* 2005; 7: 369-374.
 58. Kai H, Ikeda H, Yasukawa H, et al: Peripheral blood levels of matrix metalloproteinases – 2 and – 9 are elevated in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 368-372.
 59. Steinberg J, Fink G, Picone A, et al: Evidence of increased matrix metalloproteinase-9 concentration in patients following cardiopulmonary bypass. *J Extra Corpor Technol* 2001; 33: 218-222.
 60. Jokl R, Colwell JA: Arterial thrombosis and atherosclerosis in diabetes. *Diabetes Reviews* 1997; 5: 316.
 61. Sobel BE: Coronary artery disease and fibrinolysis: from the blood to the vessel wall. *Thromb Haemost* 1999; 82(Suppl 1): 8-13.
 62. Nordt TK, Peter K, Bode C, Sobel BE. Differential regulation by troglitazone of plasminogen activator inhibitor type 1 in human hepatic and vascular cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1563-1568.
 63. Willa A. Hsueh, Ronald E. Law: PPAR γ and Atherosclerosis. Effects on Cell Growth and Movement. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1891-1895.
 64. Haffner SM, Greenberg AS, Weston WM, Chen H, Williams K, Freed MI. Effect of rosiglitazone treatment on nontraditional markers of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2002; 106: 679-684.
 65. Marx N, Froehlich J, Siam L, et al: Antidiabetic PPAR γ – activator rosiglitazone reduces MMP – 9 serum levels in type-2 diabetic patients with coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 283-288.
 66. Raskin P, Rappaport EB, Cole ST, Yan Y, Patwardhan R, Freed MI. Rosiglitazone short-term monotherapy lowers fasting and post-prandial glucose in patients with type II diabetes. *Diabetologia* 2000; 43: 278-284.
 67. Marx N, Imhof A, Froehlich J, et al: Effect of rosiglitazone treatment on soluble CD40L in type-2 diabetic patients with coronary artery disease. *Circulation* 2003; 107: 1954-1957.
 68. Pistrosch F, Passauer J, Fischer S, Fuecker K, Hanefeld M, Gross P. In type 2 diabetes, rosiglitazone therapy for insulin resistance ameliorates endothelial dysfunction independent of glucose control. *Diabetes Care* 2004; 27: 484-490.
 69. Sidhu JS, Cowan D, Kaski JC: Effects of rosiglitazone on endothelial function in men with coronary artery disease without diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2004; 94: 151-156.
 70. Wang TD, Chen WJ, Lin JW, Chen MF, Lee YT: Effects of rosiglitazone on endothelial function, C – reactive protein, and components of the metabolic syndrome in nondiabetic patients with the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2004; 93: 362-365.
 71. Satoh N, Ogawa Y, Usui T, et al: Antiatherogenic effect of pioglitazone in type 2 diabetic patients irrespective of the responsiveness to its antidiabetic effect. *Diabetes Care* 2003; 26: 2493-2499.
 72. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE: Common carotid intima – media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: The Rotterdam Study. *Circulation* 1997; 96: 1432-1437.
 73. Sidhu JS, Kaposzta Z, Markus HS, Kaski JC: Effect of rosiglitazone on common carotid intima-media thickness progression in coronary artery disease patients without diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 930-934.
 74. Koshiyama H, Shimono D, Kuwamura N, Minamikawa J, Nakamura Y. Rapid communication: inhibitory effect of pioglitazone on carotid arterial wall thickness in type 2 diabetes. *J Clin Endo Metab* 2001; 86: 3452-3456.
 75. Schofer J, Schluter M, Rau T, Hammer F, Haag N, Mathey DG: Influence of treatment modality on angiographic out-

- come after coronary stenting in diabetic patients: a controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1554-1559.
76. Marx N, Wohrle J, Nusser T, et al. Pioglitazone reduces neointima volume after coronary stent implantation: a randomized, placebo – controlled, double – blind trial in nondiabetic patients. *Circulation* 2005 Nov 1; 112(18): 2792-8. Epub 2005.
77. Takagi T, Yamamuro A, Tamita K, Katayama M, Morioka S. Thiazolidinedione treatment attenuates diffuse neointimal hyperplasia in restenotic lesions after coronary stent implantation in type 2 diabetic patients : an intravascular ultrasound study. *J Cardiol* 2005 Apr; 45(4): 139-147.
78. Choi D, Kim SK, Choi SH, et al: Preventative Effects of Rosiglitazone on Restenosis After Coronary Stent Implantation in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 2654-2660.
79. Osman A, Otero J, Brizolaro A, et al: Effect of rosiglitazone on restenosis after coronary stenting in patients with type 2 diabetes. *Am Heart J* 147: E23, 2004.
80. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al: Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1279-1289.
81. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H et al: Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes (RECORD): study design and protocol. *Diabetologia* 2005 Sep; 48(9): 1726-35. Epub 2005 Jul.
82. Kelly IE, Han TS, Walsh K, Lean ME. Effects of a thiazolidinedione compound on body fat and fat distribution of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 1999; 22: 288-293. Erratum in: *Diabetes Care* 1999; 22: 536.
83. Nakamura T, Funahashi T, Yamashita S, et al: Thiazolidinedione derivative improves fat distribution and multiple risk factors in subjects with visceral fat accumulation: double-blind placebo-controlled trial. *Diabetes Res Clin Pract* 2001; 54: 181-190.
84. Hosokawa M, Tsukada H, Fukuda K, et al: Troglitazone inhibits bicarbonate secretion in rat and human duodenum. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 290: 1080-1084.
85. Nesto RW, Bell D, Bonow R, et al: Thiazolidinedione Use, Fluid Retention, and Congestive Heart Failure. *Circulation* 2003; 108: 2941-2948.
86. Shimoyama M, Ogino K, Tanaka Y, Ikeda T, Hisatome I: Hemodynamic basis for the acute cardiac effects of troglitazone in isolated perfused rat hearts. *Diabetes*. 1999; 48: 609-615.
87. Ghazzi MN, Perez JE, Antonucci TK, et al: Cardiac and glycemic benefits of troglitazone treatment in NIDDM. The Troglitazone Study Group. *Diabetes* 1997; 46: 433-439.
88. Schneider RL, Shaffer SJ: Long-term echocardiographic assessment in patients with type 2 diabetes mellitus treated with pioglitazone. *Diabetes* 2000; 49(suppl 1): A124.
89. Yue TL, Chen J, Bao W: In vivo myocardial protection from ischemia/ reperfusion injury by the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist rosiglitazone. *Circulation* 2001; 104: 2588-2594.
90. Shiomi T, Tsutsui H, Hayashidani S, et al: Pioglitazone, a peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist, attenuates left ventricular remodeling and failure after experimental myocardial infarction. *Circulation* 2002; 106: 3126-3132.
91. Thomas ML, Lloyd SJ: Pulmonary edema associated with rosiglitazone and troglitazone. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 123-124.
92. Hirsch IB, Kelly J, Cooper S: Pulmonary edema associated with troglitazone therapy. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1811.
93. Tang WH, Francis GS, Hoogwerf BJ, Young JB: Fluid retention after initiation of thiazolidinedione therapy in diabetic patients with established chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1394-1398.