

Αντιαθηρωματικές ιδιότητες της ινσουλίνης

Δημ. Θ. Καραμήτσος

8-5-2009

Επιδημιολογικές εργασίες σε μη διαβητικά άτομα

- Βρέθηκαν ασθενείς συσχετίσεις τιμών ινσουλίνης πλάσματος με καρδιαγγειακά επεισόδια

- άλλοτε με τιμές νηστείας
- άλλοτε με τιμές 2 ωρών μ.φ
- άλλοτε με φυλετική προτίμηση

Orchard TJ et al. Am Epidemiol 1983;118:326-337

Pyorala K, _et al. Diabetes/metabolism reviews.1987; 3:463-524.

Fontbonne A et al. Diabetologia. 1991;34:356-361.

Després JP et al. N Engl J Med. 1996;334:952-957.

Παρατηρήσεις περί του αντιθέτου

- Η ινσουλίνη αυξάνεται στην παχυσαρκία
- Η γλυκόζη αυξάνεται στο στρες
- Η ινσουλίνη εκκρίνεται όταν αυξάνεται η γλυκόζη

Άρα: Ενδέχεται οι συσχετίσεις να είναι έμμεσες

Πειραματική διάταξη σε κύτταρα αορτής ποντικών

Stout 1990. Σε μεγάλες συγκεντρώσεις ινσουλίνης in vitro αύξηση πολλαπλασιασμού λείων μυϊκών κυττάρων.

Stout 1990. Η ινσουλίνη διεγείρει τη σύνθεση των λιπιδίων in vitro σε απομονωμένες αρτηρίες.

Stout RW. Diabetes Care 1990;13:631-654.

Αντίλογος 1

Οι συγκεντρώσεις ινσουλίνης στο πείραμα του Stout ήταν πολύ ανώτερες των φυσιολογικών

Οι συγκεντρώσεις ινσουλίνης των παχύσαρκων ατόμων δεν είναι ικανές να αυξήσουν την **MAP-κινάση**, άρα και να αυξήσουν τις μιτώσεις

Αντίλογος 2

- Στον ΣΔ τύπου 2 οι συγκεντρώσεις ινσουλίνης είναι βιολογικώς ανεπαρκείς και μικρότερες των αντιστοίχων που έχουν οι φυσιολογικοί παχύσαρκοι.
- Άρα είναι απίθανο να ισχύουν οι συνθήκες του πειράματος του Stout

Αντίλογος 3

- **Jarret 1988:** Λανθασμένη η μεθοδολογία της συχέτισης ινσουλίνης και αθηρωμάτωσης
- **Wingard et al 1995:** Δεν υπάρχουν θετικές συσχετίσεις ινσουλίνης πλάσματος και καρδιαγγειακών συμβαμάτων
(ΣΔ τύπου 2 σε πληθυσμιακές μελέτες)

Jarret RG . Diabetologia 1988;31:71-75.

Wingard DL et al. Diabetes Care 1995;18:1299-1304

Αντίλογος 4

- **Durrington 1992:** Δεν υπάρχει υπερινσουλιναμία στον ΣΔ τύπου 2 και η ινσουλίνη δεν έχει σχέση με την αθηρωμάτωση.
- **Davies et al 1993.** Insulin deficiency rather than hyperinsulinaemia in type 2 diabetes.

Durrington PN. Diab Medicine 1992;9:597-600

Davies et al. Diab Medicine 1993;10:305-312.

Statement ADA

- Η ινσουλίνη δεν προκαλεί αθηρωμάτωση

Αντιαθηρωματικές δράσεις ινσουλίνης



Αντιφλεγμονώδεις δράσεις ινσουλίνης 1

- Μειώνει TNF-a που παράγεται από περιτοναϊκά κύτταρα εξιδρώματος
- Προλαμβάνει την πνευμονίτιδα που προκαλεί ο TNF-a
- Προστατεύει από την περιπυλαία φλεγμονή στο ήπαρ
- Έχει αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες στα κύτταρα της αορτής

Αντιφλεγμονώδεις δράσεις ινσουλίνης 2

- Σε συνεχή έγχυση η ινσουλίνη (2u/h) ελαττώνει τους παράγοντες **TLR-2 & TLR-4** καθώς και **PU1** που είναι ουσίες κλειδιά για τη βιοσύνθεση των TLRs
(TLRs = *υποδοχείς αναγνώρισης παθογόνων μικροοργανισμών*)

Αγγειοδιασταλτικές δράσεις ινσουλίνης

Η ΙΝΣ ελαττώνει την αγγειοσυσπαστική δράση της νοραδρεναλίνης

Η ΙΝΣ έχει διασταλτικές δράσεις στα αρτηρίδια τα τριχοειδή και τα φλεβίδια

Η ΙΝΣ αυξάνει τη συνθετάση του ΝΟ και προκαλεί έκλυση ΝΟ

Grover A, et al. Hypertension 1995;25:779-784.
Scherrer et al. J Clin Invest 1994; 94:2511-2515.
Riddel DR, Owen JS. Vitam Horm 1999;57:25-48.

Αντιαιμοπεταλιακή και αντιθρομβωτική δράση ινσουλίνης

- Η ινσουλίνη ελαττώνει τη συγκολλητικότητα των αιμοπεταλίων μέσω του NO-cGMP
- Καταστέλλει το ενδοκυττάριο μόριο -1 προσκόλλησης
- Καταστέλλει την έκφραση της χυμοελεκτικής πρωτεΐνης των μονοκυττάρων
- Καταστέλλει τις μεταλλοπρωτεϊνάσες -2 και -9.
- Καταστέλλει τον ιστικό παράγοντα
- Καταστέλλει τον PAI-1
- Ελαττώνει τον VEGF

Riddel DR, Owen JS. Vitam Horm 1999;57:25-48.
Dandona et al. J Clin Endocrinol 2001;86:3257-3265.
Landin K et al. Thromb Haemost 1991;65:130-133.

Αντιφλεγμονώδης και ινωδολυτική δράση ινσουλίνης

Μικρή συνεχής δόση ινσουλίνης

- μειώνει σε εμφραγματίες δείκτες φλεγμονής
 - την CRP και Α-αμυλοειδές
 - το οξειδωτικό στρες
- αυξάνει την ινωδόλυση

Dandona et al metab syndr Disord 2004;2:137-142.
Landin K et al. Thromb Haemost 1991;65:130-133.

Καρδιοπροστατευτική δράση χορήγησης ινσουλίνης

- Μειώνει το μέγεθος εμφραγματικής περιοχής στο μυοκάρδιο κατά 45%(σε πειραματόζωα)
- Προλαμβάνει την αύξηση του PAI-1 που προκαλεί η θρομβόλυση
- Ελαττώνει την αυξημένη συγκολλητικότητα των αιμοπεταλίων
- Η ΙΝΣ μαζί με γλυκόζη και Κάλιο μειώνει
 - το μέγεθος του εμφράγματος
 - την CRP (κατά 40%) και CPK (κατά 60%)

Jonassen AK, et al. J Mol Cell Cardiol 2000;32:757-764.

Gao F, et al. Circulation 2002;105:1497-1502.

Landin K, et al. Thromb Haemost 1991;65:130-133.

Zhang HX, et al. J Cardiovasc Pharmacol 2006;48:306-313.

Chaudhuri A, et al. Am J Cardiol 2007;100:1614-1618.

Μεγάλες κλινικές μελέτες με όφελος από ινσουλινοθεραπεία

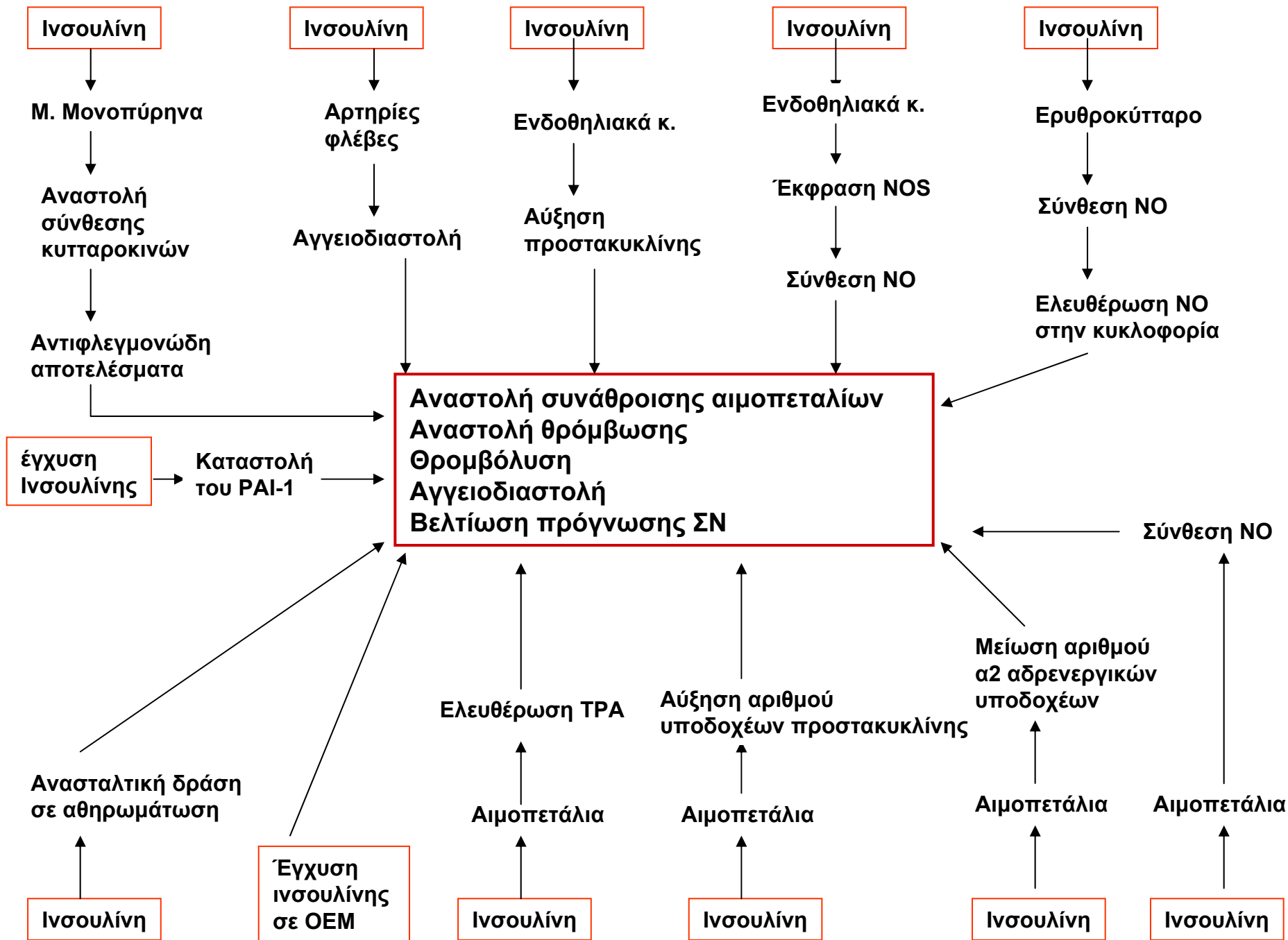
- **DIGAMI 1** **+++**
- **DIGAMI 2** **+/-**
- **CREATE –ECLA** **++**
- **DCCT -EDIC** **++**

Malmberg K. BMJ 1997;314:1512-1515.

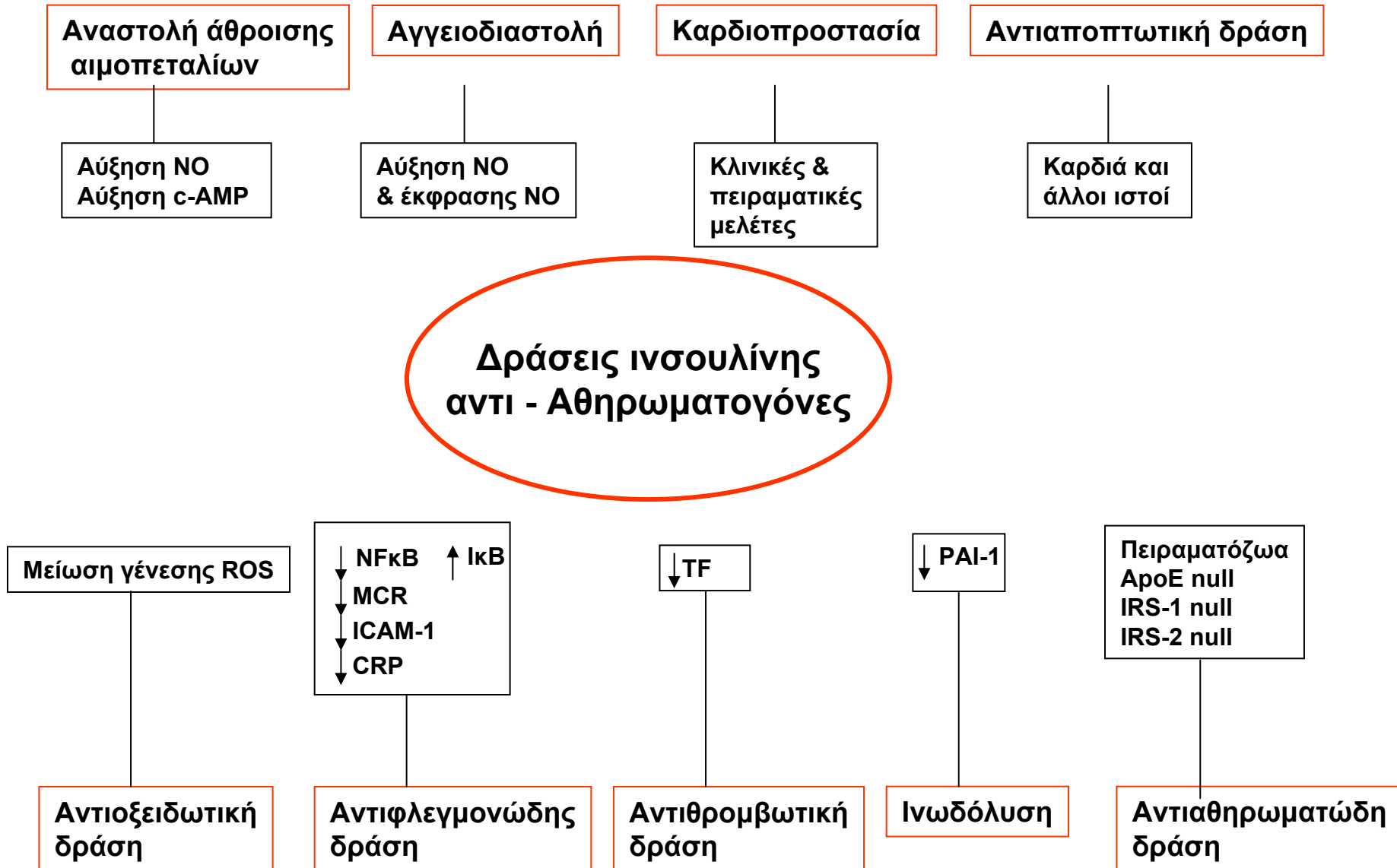
Malmberg K, et al. Eur Heart J 2005;26:650-661.

CREATE-ECLA trial group. JAMA 2005;293:437-446.

Nathan DM et al. N Eng J Med 2005;353:2643-2653.



Δράσεις ινσουλίνης πλην των μεταβολικών



Συμπεράσματα

Η ΙΝΣ είναι αντιαθηρωματογόνος ορμόνη

Η αποτελεσματικότητα της ΙΝΣ αυξάνεται στην
ευγλυκαιμία

Σε καταστάσεις αντίστασης στην ινσουλίνη έχουμε
αυξημένη αθηρωμάτωση γιατί η ινσουλίνη δρα
ανεπαρκώς

**Οι αντιαθηρωματικές δράσεις της ινσουλίνης
την απογειώνουν
γιατί είναι μοναδική στο είδος της**



Ευχαριστώ για την προσοχή σας

Ήταν ένα ωραίο ταξίδι

με τις

Αντιαθροματικές Ιδιότητες της Ινσουλίνης

