

Αντιαθηρωματικές ιδιότητες της ινσουλίνης

Δ.Θ. Καραμήτσος

Σε ορισμένες επιδημιολογικές εργασίες συσχετίστηκαν τα ανευρεθέντα επίπεδα ινσουλίνης πλάσματος σε φυσιολογικά άτομα με την αθηρωμάτωση και τα καρδιαγγειακά επεισόδια.¹⁻⁴ Επίσης σε πειραματικά μοντέλα *in vitro* είχε παρατηρηθεί -με μεγάλες, όμως, συγκεντρώσεις ινσουλίνης (μη φυσιολογικές)- προαγωγή της αύξησης καλλιεργούμενων μυϊκών κυττάρων.⁵ Τα δεδομένα αυτά δημιούργησαν την άποψη ότι η ινσουλίνη είναι μια αθηρωματογόνο ορμόνη. Σε φυσιολογικές, όμως, συγκεντρώσεις ινσουλίνης δεν βρέθηκαν επιδράσεις που ευνοούν την αθηρωμάτωση. Ακόμη, οι συγκεντρώσεις ινσουλίνης που βρίσκονται σε παχύσαρκα άτομα δεν είναι ικανές να αυξήσουν την MAP-κινάση (κινάση που αυξάνει τις μιτώσεις και κατά συνέπεια τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων).⁶ Αν και σε διαβητικά άτομα δεν βρέθηκαν επιδημιολογικές συσχετίσεις ενοχοποιητικές της ινσουλίνης πλάσματος για προαγωγή της αθηρωμάτωσης, πολλοί -επί σειρά ετών- υποστήριζαν, ακριβώς, ότι η ινσουλίνη προάγει την αθηρωματογόνο διαδικασία και ορισμένες φαρμακευτικές εταιρίες με έντεχνες διαφημίσεις προέβαλλαν το ότι τα φάρμακά τους δεν προκαλούν έκκριση ινσουλίνης, άρα, κατά το σκεπτικόν τους, δεν προάγουν την αθηρωμάτωση.

Στην παχυσαρκία και σε καταστάσεις που αυξάνεται η αντίσταση στην ινσουλίνη έχουμε κατ' ανάγκη αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης στο πλάσμα, αλλά, ταυτοχρόνως, ιδίως τα παχύσαρκα άτομα έχουν αυξημένες τιμές σε πλειάδα παραγόντων που προδιαθέτουν σε αθηρωμάτωση. Στον ΣΔ τύπου 2 - στα πρώτα χρόνια της νόσου - παρά τις σχετικά υψηλές τιμές ινσουλίνης πλάσματος, αυτές είναι ανεπαρκείς για να επιφέρουν ομαλό μεταβολισμό, άρα βιολογικώς έχουμε ανεπαρκή ινσουλινική δράση.^{7,8} Ο επιδημιολόγος Jarret με άρθρο του έχει εκφράσει τις αντιρρήσεις του στις απόψεις που βασίζόμενες σε επιδημιολογικές παρατηρήσεις θεωρούν την ινσουλίνη ως αθηρωματογόνο και επιπλέον άσκησε κριτική στις διάφορες μεθοδολογίες που χρησιμοποιήθηκαν.⁹ Επίσης σε ανασκόπηση μελετών που έγιναν σε διαβητικούς πληθυσμούς η Wingard και συν. αναφέρουν ότι δεν βρήκαν θετικές συσχετίσεις ινσουλίνης και αθηρωμάτωσης.¹⁰ Παρόμοια κριτική στάση σε αυτές τις απόψεις δημοσίευσαν και άλλοι επιστήμονες, όπως ο πολύ γνωστός για τις δημοσιεύσεις του Durrington.¹¹ Δεδομένου ότι κάθε επιδημιολογική συσχέτιση δεν αποτελεί υποχρεωτικά και αιτιολογική σύνδεση, έχει ενδιαφέρον

Ομ. Καθηγητής
Ιατρικής Σχολής ΑΠΘ,
Παθολογίας - Διαβητολογίας
Θεσσαλονίκη

να δούμε στοιχεία που έχουν προκύψει μετά από μελέτες της πρόσφατης δεκαπενταετίας, βάσει των οποίων η ινσουλίνη όχι μόνο δεν προάγει την αθηρωμάτωση, αλλά αντιθέτως έχει αντιαθηρωματικές και αντιθρομβωτικές ιδιότητες και επιδράσεις. Σύμφωνα με πολυάριθμες μελέτες η ινσουλίνη ασκεί δράσεις *in vitro* και *in vivo* που είναι αγγειοδιασταλτικές, αντιαιμοπεταλιακές και αντιφλεγμονώδεις. Επίσης η ινσουλίνη αναστέλλει τη λιπόλυση, οπότε ελαττώνει τα τριγλυκερίδια του πλάσματος και εμποδίζει τη δημιουργία των μικρών πυκνών LDL, οι οποίες είναι περισσότερο αθηρωματογόνες και επειδή ελαττώνει τα ελεύθερα λιπαρά οξέα προστατεύει από αρρυθμίες.⁶

Δεδομένου ότι η αθηρωμάτωση είναι μια χρόνια φλεγμονώδης διαδικασία, εικάζεται ότι οι αντιφλεγμονώδεις επιδράσεις της ινσουλίνης δρουν προστατεύοντας από την αθηρωμάτωση. Ότι η ινσουλίνη έχει αντιφλεγμονώδεις δράσεις έχει βρεθεί σε πολλές μελέτες που έγιναν σε πειραματόζωα. Για παράδειγμα η ινσουλίνη ελαττώνει τον TNF- α που παράγεται από περιτοναϊκά κύτταρα εξιδρώματος, προλαμβάνει τη διάμεσο πνευμονίτιδα που προκαλεί ο TNF- α , και προστατεύει από την περιπυλαία φλεγμονή στο ήπαρ. Επίσης η ινσουλίνη μειώνει τη μετανάστευση μακροφάγων μέσω της ελαττώσεως της έκφρασης του MIF που είναι ο ανασταλατικός παράγων της μετανάστευσης τους. Αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες της ινσουλίνης έχουν δείχθει και σε ανθρώπινα ενδοθηλιακά κύτταρα της αορτής (HAEC).^{6,12}

Οι αγγειοδιασταλτικές επιδράσεις της ινσουλίνης φαίνεται ότι ασκούνται με άμεσο τρόπο στα αρτηρίδια, τα τριχοειδή και τα φλεβίδια Αυτό συμβαίνει γιατί η ινσουλίνη προκαλεί έκλυση NO και αυξάνει τη συνθετάση του NO που εκφράζεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα.^{13,14}

Επίσης η ινσουλίνη ελαττώνει την αυξημένη συγκολλητικότητα των αιμοπεταλίων που παρατηρείται στην υπεργλυκαιμία. Η αντιαιμοπεταλιακή δράση της ινσουλίνης ασκείται μέσω της οδού NO-cGMP.¹⁵ Σε καταστάσεις αντίστασης στην ινσουλίνη υπάρχει προδιάθεση για αθηρωμάτωση, γιατί η ινσουλίνη δεν μπορεί να ασκήσει τις ευεργετικές της δράσεις, οπότε υπάρχει αυξημένη αγγειακή απαντητικότητα σε αγγειοσυσπαστικά ερεθίσματα, αυξημένη συγκολλητικότητα των αιμοπεταλίων, δυσλιπιδαιμία, και αυξημένη προδιάθεση για φλεγμονή, η οποία εκδηλώνεται και με την αυξημένη CRP.¹⁶

Μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι η ινσουλίνη κα-

ταστέλλει το ενδοκυττάριο μόριο-1 προσκόλλησης, την έκφραση της χυμοελεκτικής των μονοκυττάρων πρωτεΐνης-1 και τη δέσμευση του πυρηνικού παράγοντα kB (NF-kB). Επίσης με την ινσουλίνη αυξάνεται ο αναστολέας του ενδοκυττάρου NF-kB.¹²

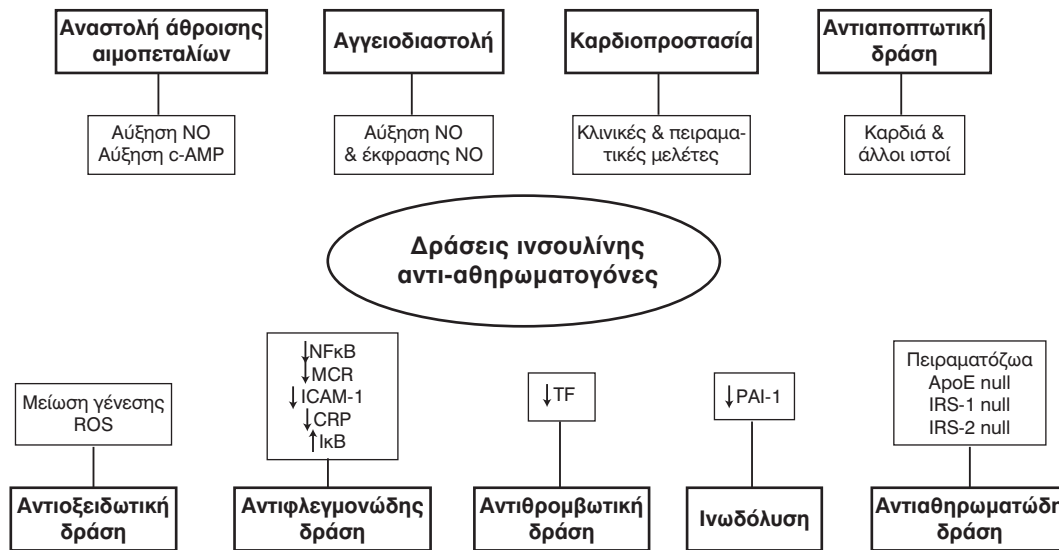
Η χορήγηση ινσουλίνης, σε δόσεις που διατηρούν τη γλυκόζη πλάσματος στα φυσιολογικά όρια, ελαττώνει σημαντικά πολλούς θρομβογόνους παράγοντες, όπως το ενδοκυττάριο μόριο-1 προσκόλλησης, την χυμοελεκτική των μονοκυττάρων πρωτεΐνη-1, τις μεταλλοπρωτεϊνάσες -2 και -9, τον ιστικό παράγοντα, και τον PAI-1. Όλες οι παραπάνω επιδράσεις είναι τέτοιες που αντιστρατεύονται στην αθηρωματογόνο διαδικασία.¹²

Επιπλέον σχετικά πρόσφατα (2008) ανακοινώθηκε ότι η ινσουλίνη μπορεί σε συνεχή έγχυση φυσιολογικών δόσεων (2 U/h) να ελαττώσει τους παράγοντες TLR-2 και -4 καθώς και PU1 που είναι ουσίες κλειδιά για τη βιοσύνθεση των TRRs. Οι τελευταίοι είναι υποδοχείς που αναγνωρίζουν μικροοργανισμούς – βακτήρια, μύκητες, ιούς – και ξεκινούν την φλεγμονώδη αντίδραση μέσω ενεργοποίησης γνωστών παραγόντων που προάγουν τη φλεγμονή.¹⁷

Καρδιοπροστατευτική δράση της ινσουλίνης δείχθηκε σε απομονωμένη καρδιά ποντικού, ακόμη και χωρίς την παρουσία καλίου και γλυκόζης, στη φάση της επαναιμάτωσης μετά από άρση απόφραξης στεφανιαίας αρτηρίας (μείωση μεγέθους εμφράκτου κατά 45%).¹⁸ Το φαινόμενο αυτό αποδίδεται στην αντιαποπρωτική επίδραση της ινσουλίνης η οποία γίνεται μέσω PI3 κινάσης, Akt, BAD, φωσφορυλίωσης της συνθετάσης του NO.¹⁹

Η ινσουλίνη προλαμβάνει την αύξηση του PAI-1 που προκαλείται από θρομβολυτικό φάρμακο (reteplase), καθώς επίσης την αύξηση της p47^{phox}.²⁰ Η χορήγηση ινσουλίνης μαζί με γλυκόζη και κάλιο σε πειραματόζωα ελαττώνει το μέγεθος του εμφράκτου στο μυοκάρδιο. Το αποτέλεσμα αυτό έχει σχέση με την αντιαποπρωτική της δράση και οφείλεται κυρίως στην ινσουλίνη και όχι στη γλυκόζη και το κάλιο.²¹

Παράλληλα με τα πειραματικά δεδομένα υπάρχουν και κλινικές μελέτες που προσφέρουν υποστήριξη στην άποψη ότι η ινσουλίνη δρα προστατεύοντας από την αθηρωμάτωση. Έτσι, η χορηγούμενη συνεχώς ενδοφλεβίως ινσουλίνη σε ασθενείς με έμφραγμα μυοκαρδίου ελαττώνει την CRP κατά 40% και προλαβαίνει την αύξηση του PAI-1.²² Φαίνεται ότι η αυξημένη CRP στο έμφραγμα μυοκαρδίου συμμετέχει στην παθογένεση του με-



Σχ. 1. Δράσεις ινσουλίνης αντιαθηρωματογόνες.

γέθους του εμφράγματος, γι' αυτό και η ανωτέρω επίδραση της ινσουλίνης παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον. Επίσης η συνεχής έγχυση ινσουλίνης σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 ελαττώνει την αυξημένη συγκολλητικότητα των αιμοπεταλίων σε καταστάσεις οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου.²³ Η χορήγηση ινσουλίνης μαζί με γλυκόζη και Κάλιο και η ινσουλινοθεραπεία επί ένα τουλάχιστον τρίμηνο είχε σημαντικά θετική επίδραση στη θνητότητα του ενός χρόνου από το έμφραγμα στη μελέτη DIGAMI 1.²⁴ Στη μελέτη DiGAMI 2 η υπεργλυκαιμία δεν είχε αντιμετωπιστεί αρκετά ικανοποιητικά, οπότε η έλλειψη διαφοράς στην έκβαση πιθανώς οφείλεται στη βλαπτική επίδραση της υπεργλυκαιμίας.²⁵ Στη μελέτη CREATE_ECLA που είχε ως αντικείμενο τη χορήγηση ινσουλίνης-γλυκόζης-καλίου δεν επιτεύχθηκαν φυσιολογικές τιμές γλυκόζης πλάσματος (μέση τιμή 187 mg/dl). Όσοι, όμως, είχαν γλυκόζη πλάσματος στο κατώτερο 1/4 των τιμών είχαν καλύτερη έκβαση από αυτούς που είχαν τιμές γλυκόζης στο ανώτερο 1/4 των τιμών.²⁶

Μεγάλες μελέτες όπως η DCCT και η UKPDS (στον ΣΔ τύπου 1 και ΣΔ τύπου 2 αντίστοιχα) αρχικά έδειξαν ότι με καλύτερη ρύθμιση της γλυκαιμίας υπάρχει οριακό πλεονέκτημα (Statistical trend) για την προστασία από καρδιαγγειακά επεισόδια, το οποίο ενώ προσέγγιζε το όριο της στατιστικής σημαντικότητας δεν το υπερβείναι. Παράταση των παρατηρήσεων της DCCT (μελέτη EDIC) για περισσότερα χρόνια έδειξε ότι η καλύτερη ρύθμιση της γλυκαιμίας προστατεύει από την αθηρωματική διαδικασία.²⁷

Στο σχήμα 1 παριστάνονται επιγραμματικά οι περισσότερες από τις αντιαθηρωματογόνες επιδράσεις της ινσουλίνης.

Φαίνεται ότι, επειδή η αθηρωμάτωση είναι βραδεία διαδικασία, για να φανούν θετικά αποτελέσματα από μια θεραπεία – όπως εν προκειμένω με την ινσουλίνη – απαιτούνται πολλά χρόνια θεραπευτικής παρέμβασης, με μεθόδους που είτε αυξάνουν την προσφερόμενη ινσουλίνη είτε βελτιώνουν τη δραστηριότητά της.

Συμπεράσματα

Το τελικό συμπέρασμα είναι ότι η ινσουλίνη έχει σαφώς αντιφλεγμονώδεις, αντιθρομβωτικές και αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες. Επιπλέον βελτιώνει τα αυξημένα τριγλυκερίδια και μειώνει τα ελεύθερα λιπαρά οξέα. Για όλους αυτούς τους λόγους η ινσουλίνη πρέπει να θεωρηθεί ότι είναι μια κατ' εξοχήν αντιαθηρωματογόνος ορμόνη.²⁸ Για τη μέγιστη αποτελεσματικότητα της ινσουλίνης στην αντιαθηρωματογόνο δράση της συντελεί φυσικά και η ικανοποιητική ρύθμιση της γλυκαιμίας.^{28,29} Αντιθέτως η αντίσταση στην ινσουλίνη δρα προάγοντας την αθηρωματική διαδικασία μεταξύ άλλων και διότι δεν μπορεί να ασκήσει η ινσουλίνη τις αντιαθηρωματογόνες επιδράσεις της.^{30, 31}

Βιβλιογραφία

1. Orchard TJ, Becker DJ, Bates M. Plasma insulin and lipoprotein concentrations: an atherogenic association? *Am J Epidemiol* 1983; 118: 326-37.
2. Pyörälä K, Laakso M, Uusitupa M. Diabetes and athero-

- sclerosis: an epidemiologic view. *Diabetes/metabolism reviews*. 1987; 3: 463-524.
3. Fontbonne A, Charles MA, Thibault N, et al. Hyperinsulinaemia as a predictor of coronary heart disease mortality in a healthy population: the Paris Prospective Study, 15-year follow-up. *Diabetologia* 1991; 34: 356-61.
 4. Després JP, Lamarche B, Mauriège P, et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med* 1996; 334: 952-7.
 5. Stout RW. Insulin and atheroma. *Diabetes Care* 1990; 13: 631-54.
 6. Dandona P, Aljada A, Dhindsa S, Garg R. Insulin as an anti-inflammatory and antiatherosclerotic hormone. *Clin Cornerstone* 2003; Suppl 4: S13-20.
 7. Davies MJ, Metcalfe J, Gray IP, Day JL, Hales CN. Insulin deficiency rather than hyperinsulinaemia in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Diabetic Medicine* 1993; 10: 305-12.
 8. Nesher R, Della Casa L, Litvin Y, et al. Insulin deficiency and insulin resistance in type 2 diabetes: Quantitative contributions of pancreatic and peripheral responses to glucose homeostasis. *Eur J Clin Invest* 1987; 17: 266-74.
 9. Jarrett RG. Is insulin atherogenic. *Diabetologia* 1988; 31: 71-5.
 10. Wingard DL, Barret-Connor EL, Ferrara A. Is insulin really a heart disease risk factor? *Diabetes Care* 1995; 18: 1299-304.
 11. Durrington PN. Is insulin atherogenic? *Diabetic Medicine* 1992; 9: 597-600.
 12. Dandona P, Aljada A, Mohanty P, et al. Insulin inhibits intranuclear NFκB and stimulates IκB in mononuclear cells in obese subjects: evidence for an anti-inflammatory effect? *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3257-65.
 13. Grover A, Padginton C, Wilson MF, Sung BH, Izzo JL Jr, Dandona P. Insulin attenuates norepinephrine-induced venoconstriction. An ultrasonographic study. *Hypertension*. 1995; 25: 779-84.
 14. Scherrer U, Randin D, Vollenweider P, Vollenweider L, Nicod P. Nitric oxide release accounts for insulin's vascular effects in humans. *J Clin Invest* 1994; 94: 2511-5.
 15. Riddell DR, Owen JS. Nitric oxide and platelet aggregation. *Vitam Horm* 1999; 57: 25-48.
 16. Mavridis G, Souliou E, Diza E, et al. Inflammatory cytokines in insulin-treated patients with type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008; 18: 471-6.
 17. Ghanim H, Mohanty P, Deopukar R et al. Acute modulation of toll-like receptors by insulin. *Diabetes Care* 2008; 31: 1827-31.
 18. Jonassen AK, Brar BK, Mjos OD, et al. Insulin administered at reoxygenation exerts a cardioprotective effect in monocytes by a possible antiapoptotic mechanism. *J Mol Cell Cardiol* 2000; 32: 757-64.
 19. Gao F, Gao E, Yue TL, et al. Nitric oxide mediates the antiapoptotic effect of insulin in myocardial ischemia-reperfusion: the roles of PI3-kinase, Akt, and endothelial nitric oxide synthase phosphorylation. *Circulation* 2002; 105: 1497-502.
 20. Landin K, Tengborn L, Chmielewska J, von Schenck H, Smith U. The acute effect of insulin on tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor in man. *Thromb Haemost* 1991; 65: 130-3.
 21. Zhang HX, Zang YM, Huo JH, et al. Physiologically tolerable insulin reduces myocardial injury and improves cardiac functional recovery in myocardial ischemic/reperfused dogs. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006; 48: 306-13.
 22. Chaudhuri A, Janicke D, Wilson M, et al. Effect of modified glucose-insulin-potassium on free fatty acids, matrix metalloproteinase, and myoglobin in ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2007; 100: 1614-8.
 23. Worthley MI, Holmes AS, Willoughby SR, et al. The deleterious effects of hyperglycemia on platelet function in diabetic patients with acute coronary syndromes: mediation by superoxide production, resolution with intensive insulin administration. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 304-10.
 24. Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *BMJ* 1997; 314: 1512-5.
 25. Malmberg K, Rydén L, Wedel H, et al. DIGAMI 2 Investigators. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J* 2005; 26: 650-61.
 26. CREATE-ECLA trial group investigators. Effect of glucose-insulin-potassium infusion on mortality in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. The CREATE-ECLA randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293: 437-46.
 27. Nathan DM, Cleary PA, Borch-Johnsen KJ, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; 353: 2643-53.
 28. Dandona P, Chaudhuri A, Ghanim H, Mohanty P. Insulin as an anti-inflammatory and antiatherogenic modulator. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53(Suppl 5): S14-20.
 29. Kim T, Chan KK, Dhaliwall JK, et al. Anti-atherogenic effect of insulin in vivo. *J Vasc Res* 2005; 42: 455-62.
 30. Cersosimo E, DeFronzo RA. Insulin resistance and endothelial dysfunction: the road map to cardiovascular diseases. *Diabetes Metab Res Rev* 2006; 22: 423-36.
 31. Amar J, Perez L, Burcelin R, Chamontin B. Arteries, inflammation and insulin resistance. *J Hypertens Suppl* 2006; 24: S18-20.