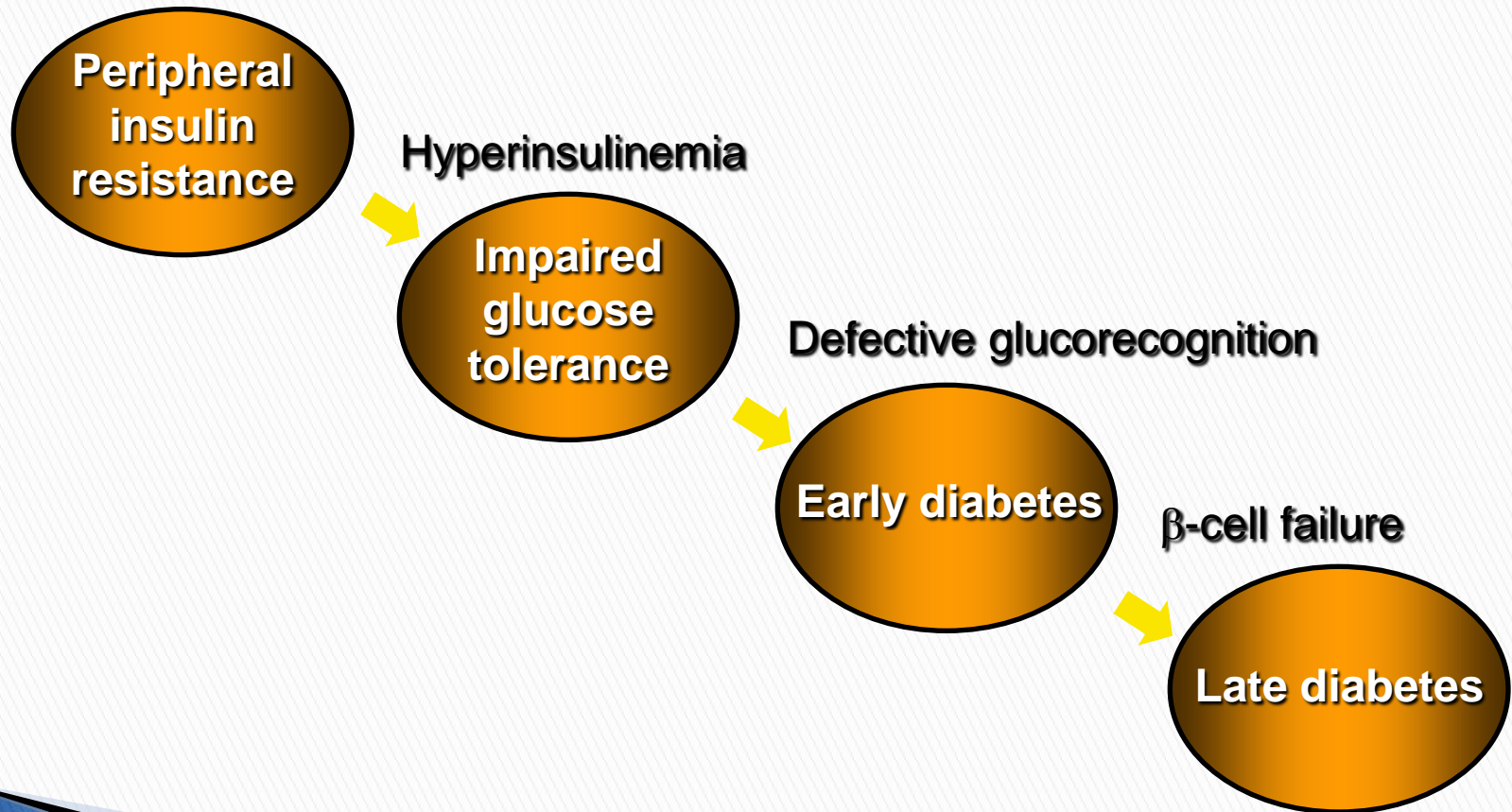


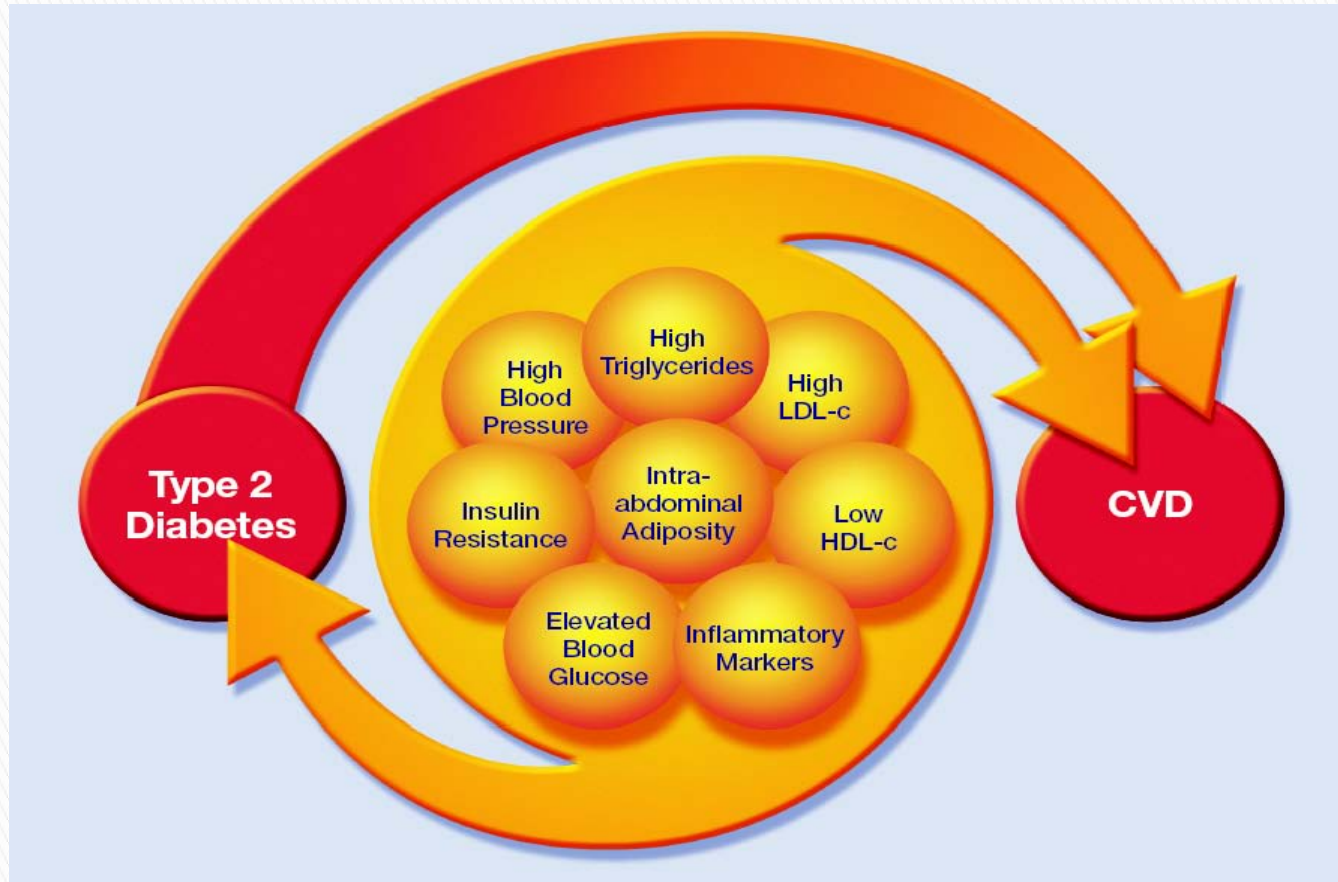
# Νέοι PPAR αγωνιστές

Dr Δέσποινα Καραγιάννη  
παθολόγος-διαβητολόγος  
διευθύντρια ΕΣΥ  
Γ.Ν.Θ <<Άγιος Παύλος>>

# Metabolic Staging of Type 2 Diabetes



# Cardiometabolic risk (CMR)\*





# ΣΔ-καρδιαγγειακές επιπλοκές και σύγχρονες θεραπείες

- ▶ Οι καρδιαγγειακές επιπλοκές του διαβήτη αποτελούν την κύρια αιτία της νοσηρότητας και θνητότητας του διαβητικού πληθυσμού και η συχνότητά τους αυξάνει σταθερά και στις αναπτυσσόμενες χώρες.
- ▶ **Σύγχρονες θεραπείες που έχουν την δυνατότητα τόσο να ελέγχουν τον διαβήτη όσο και να αναστέλλουν την πρόοδο των καρδιαγγειακών επιπλοκών, μπορεί να αποτελέσουν μια <<σαγηνευτική>> θεραπευτική επιλογή για τους διαβητικούς.**

# Νέοι PPAR αγωνιστές

- ▶ Δεν πρόκειται ουσιαστικά για νέα φάρμακα, αλλά για συνδυασμούς ουσιών με δράση γνωστή από χρόνια σε ορισμένες μεταβολικές παραμέτρους.
- ▶ Ωστόσο, ***η πολυπλοκότητα της δράσης των ουσιών αυτών που ακόμη ερευνάται, εκτός από την υψηλή τους αποτελεσματικότητα σε συγκεκριμένους στόχους, εγείρει θέματα ασφάλειας και ανεπιθύμητων ενεργειών***

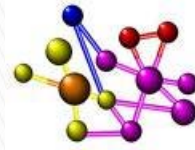




# Τι είναι οι PPARs( Peroxisome proliferator activated receptors);

- ▶ Ανήκουν στην οικογένεια των πυρηνικών υποδοχέων και είναι πυρηνικοί μεταγραφικοί παράγοντες που ρυθμίζουν την έκφραση γονιδίων που εμπλέκονται στον μεταβολισμό των λιπιδίων, στην ομοιόσταση της γλυκόζης και στην φλεγμονώδη διαδικασία.
- ▶ Τρεις ισομορφές τους, που κωδικοποιούνται από διαφορετικά γονίδια, έχουν ονομαστεί **PPAR $\alpha$** , **PPAR $\gamma$**  και **PPAR $\delta$** .





# Φαρμακευτικοί αγωνιστές PPAR

- ▶ Το ευρύ φάσμα των πιθανών θεραπευτικών δυνατοτήτων των φαρμακευτικών αγωνιστών αυτών των υποδοχέων, αποτέλεσε έναν ελκυστικό και ενδιαφέροντα στόχο για την φαρμακευτική έρευνα, στο σκέλος της δράσης τους που αφορά παράγοντες κινδύνου σχετιζόμενους με το μεταβολικό σύνδρομο και τον διαβήτη τύπου 2.



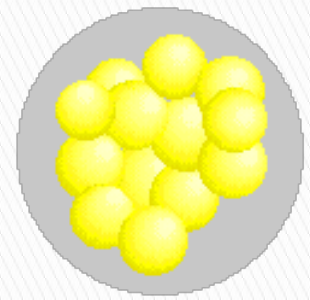


# PPARα δράση-PPARγ δράση PPARα/γ δράση

- ▶ Στο μεταβολικό προφίλ και στην προστασία του καρδιαγγειακού
- ▶ Δράση σε άλλα όργανα και συστήματα

# PPARα υποδοχείς:

## Μεταβολισμός λιπών



- ▶ Η ενεργοποίηση των PPARα υποδοχέων προάγει τον μεταβολισμό των λιπών και αυξάνει την σύνθεση της HDL χοληστερόλης.
- ▶ Οι PPARα εκφράζονται σε ιστούς με έντονη οξειδωτική δραστηριότητα του λίπους, όπως το ήπαρ, ο νεφρός και το μυοκάρδιο. Επίσης εκφράζονται στα κύτταρα του αγγειακού ενδοθηλίου και των λείων μυικών ινών, καθώς και στα μακροφάγα και τα T-λεμφοκύτταρα.

# PPARα αγωνιστές

- ▶ Το καρδιοπροστατευτικό αποτέλεσμα επιπρόσθετο της υπολιπιδαιμικής δράσης των φαρμάκων αυτής της κατηγορίας (φιμπράτες), αποδείχθηκε σε πειραματικές και κλινικές μελέτες.
- ▶ Οι PPARα αγωνιστές έχουν επίσης **αντιαθηρωματική δράση** αναστέλλοντας την δραστηριότητα μεταγραφικών παραγόντων, μεσολαβητών φλεγμονής και μορίων προσκόλλησης, ενώ παράλληλα **βελτιώνουν την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία** μέσω ελάττωσης του οξειδωτικού stress.

# PPARα αγωνιστές: Κλινικές μελέτες

- ▶ **Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS)**
- ▶ **Veterans Affairs HDL Intervention Study (VA-HIT)**



Και οι δύο απέδειξαν θετικά αποτελέσματα PPARα αγωνιστών στην ελάττωση των καρδιοαγγειακών επιπλοκών στους διαβητικούς, τα οποία δεν μπορούν να αποδοθούν μόνο στην βελτίωση των λιπιδίων.

# Ανεπιθύμητες ενέργειες των PPARα αγωνιστών

- ▶ **Οι φιμπράτες**, που χρησιμοποιούνται εδώ και 30 χρόνια, είναι η πλέον μελετημένη κατηγορία PPARα αγωνιστών.
- ▶ Θεωρούνται γενικά ασφαλή φάρμακα, ωστόσο έχουν συνδεθεί με:
  - ▶ **Μυοπάθεια και ραβδομυόλυση**
  - ▶ **Αύξηση της κρεατινίνης**
  - ▶ **Αύξηση της ομοκυστεΐνης**
  - ▶ **Χολολιθίαση**

# PPARα δράση- μυοπάθεια-ραβδομύωση

## PPARα δράση - αύξηση της ομοκυστεΐνης?

Η μυοπάθεια πιθανόν είναι το αποτέλεσμα της ενεργοποίησης των PPARα υποδοχέων στους σκελετικούς μυς (**αυξημένη δραστηριότητα της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης**, που εκφράζεται από γονίδιο άμεσα συνδεδεμένο με τους PPAR υποδοχείς). Αντίθετα η υπερομοκυστεϊναιμία δεν έχει συνδεθεί άμεσα με PPARα δράση, ούτε υπάρχει κάποια υπόθεση επί του θέματος.



# PPARα δράση και αύξηση της κρεατινίνης

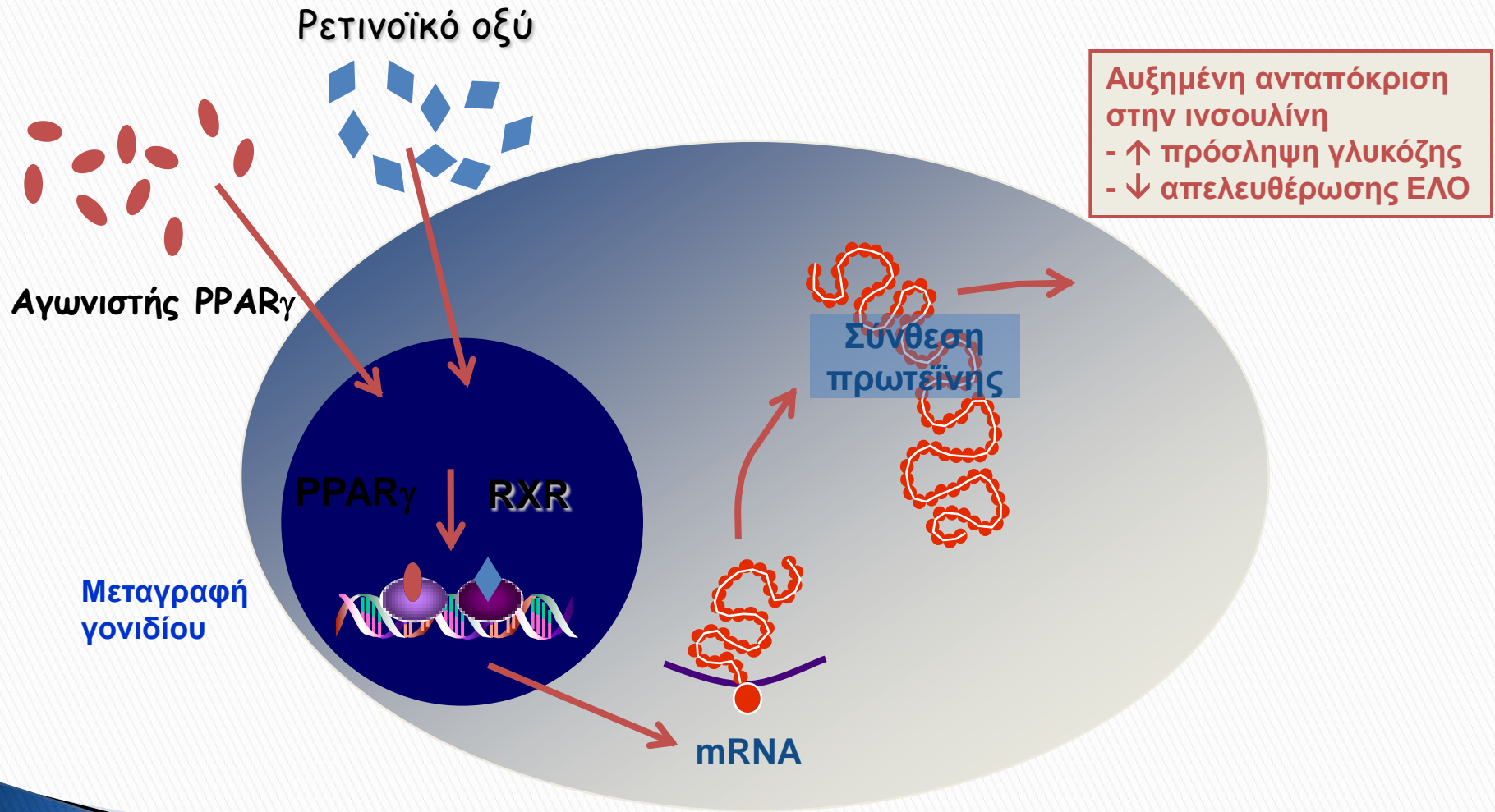
- ▶ Δεν έχει ακόμη διευκρινισθεί αν η αύξηση της κρεατινίνης σχετίζεται με PPARα δράση.
- ▶ Από πολλούς συγγραφείς προτείνεται ως εξήγηση η προς τα κάτω ρύθμιση (**down regulation**) της νεφρικής **κυκλοοξυγενάσης**, που ρυθμίζεται από τους PPARα, με αποτέλεσμα **ελαττωμένη σύνθεση αγγειοδιασταλτικών προσταγλανδινών**.
- ▶ Για άλλους πάλι η αύξηση της κρεατινίνης αντικατοπτρίζει αλλαγές στην νεφρική αιμοδυναμική, καθώς **οι φимπράτες αυξάνουν την νατριούρηση** οδηγώντας σε **συρρίκνωση του εξωκυττάριου όγκου** και επακόλουθη αύξηση ουρίας και κρεατινίνης.

# PPARα δράση και καρκινογένεση σε πειραματικά μοντέλα

Παρ' όλο που οι φιλμπράτες χρησιμοποιούνται 30 χρόνια σε ανθρώπους χωρίς να παρατηρηθεί αυξημένο ποσοστό καρκίνου, δυνατόν να προκαλέσουν ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα σε πειραματόζωα και η παρενέργεια αυτή αποδίδεται από τους ερευνητές στην PPARα δράση τους.

Υπάρχουν επίσης μελέτες που αναφέρουν καρκινογόνο επίδραση της PPARα δράσης στο πάγκρεας σε πειραματόζωα.

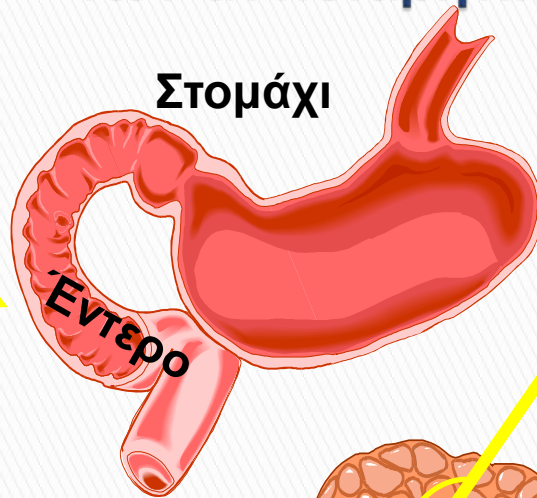
# Η ενεργοποίηση του PPAR $\gamma$ αυξάνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη



# Κατηγορίες και τρόπος δράσης των αντιδιαβητικών δισκίων

**Αναστολείς α-γλυκοσιδασών**

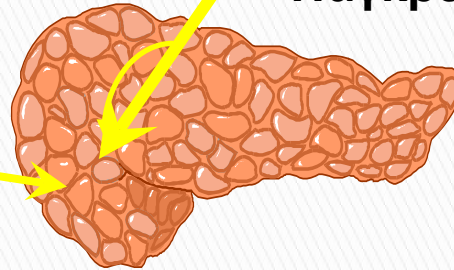
Μείωση της απορρόφησης υδατανθράκων



**Μεγλιτινίδες:**

Αύξηση της πρώιμης έκκρισης ινσουλίνης

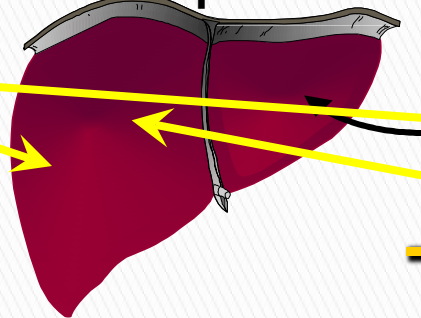
Πάγκρεας



**Σουλφονουλουρίδες:**

Διέγερση της έκκρισης ινσουλίνης

Ήπαρ



Λιπώδης ιστός



**Διγουανίδια:**

Μείωση ηπατικής παραγωγής γλυκόζης

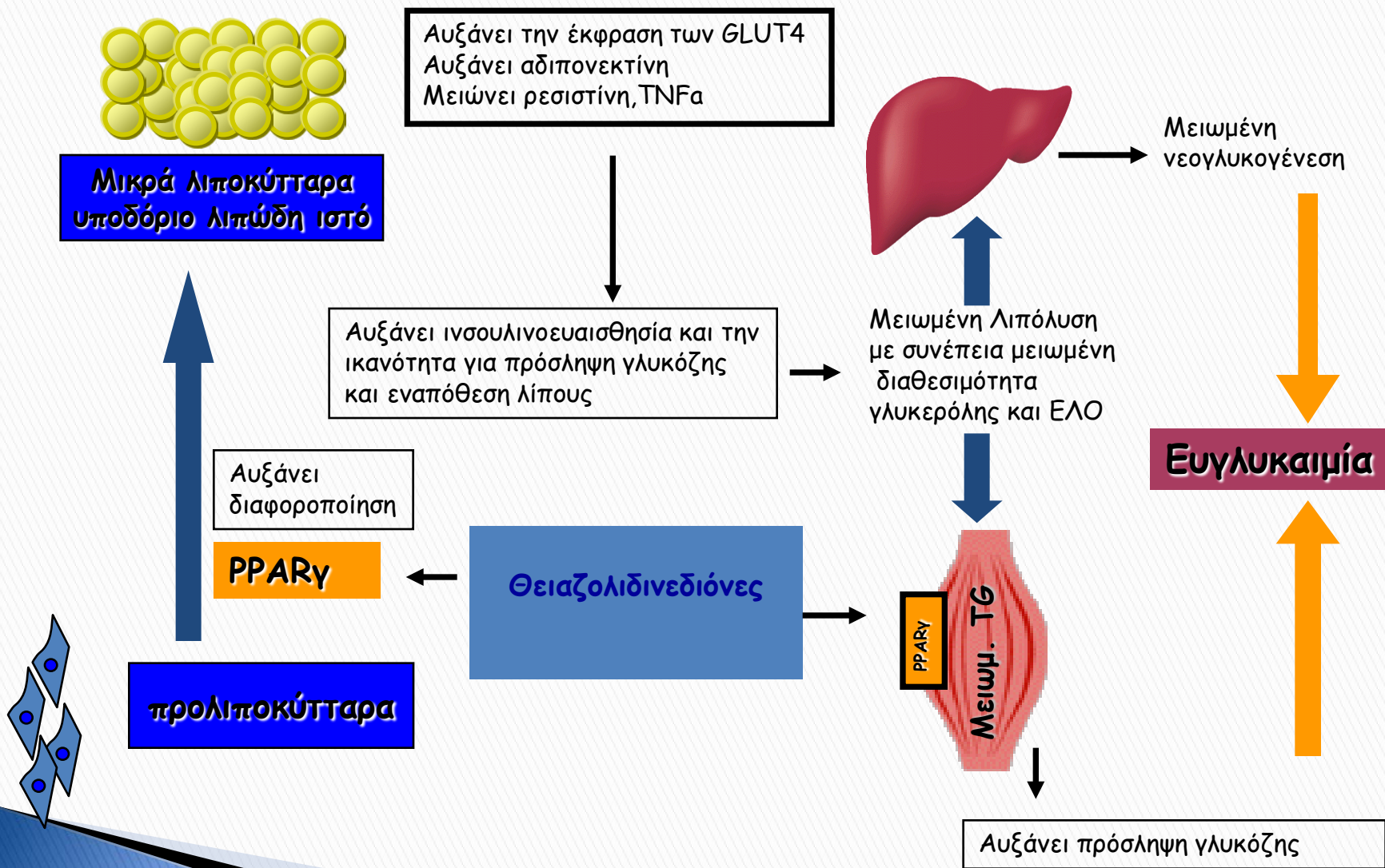
Μύες



**Θειαζολιδινεδιόνες:**

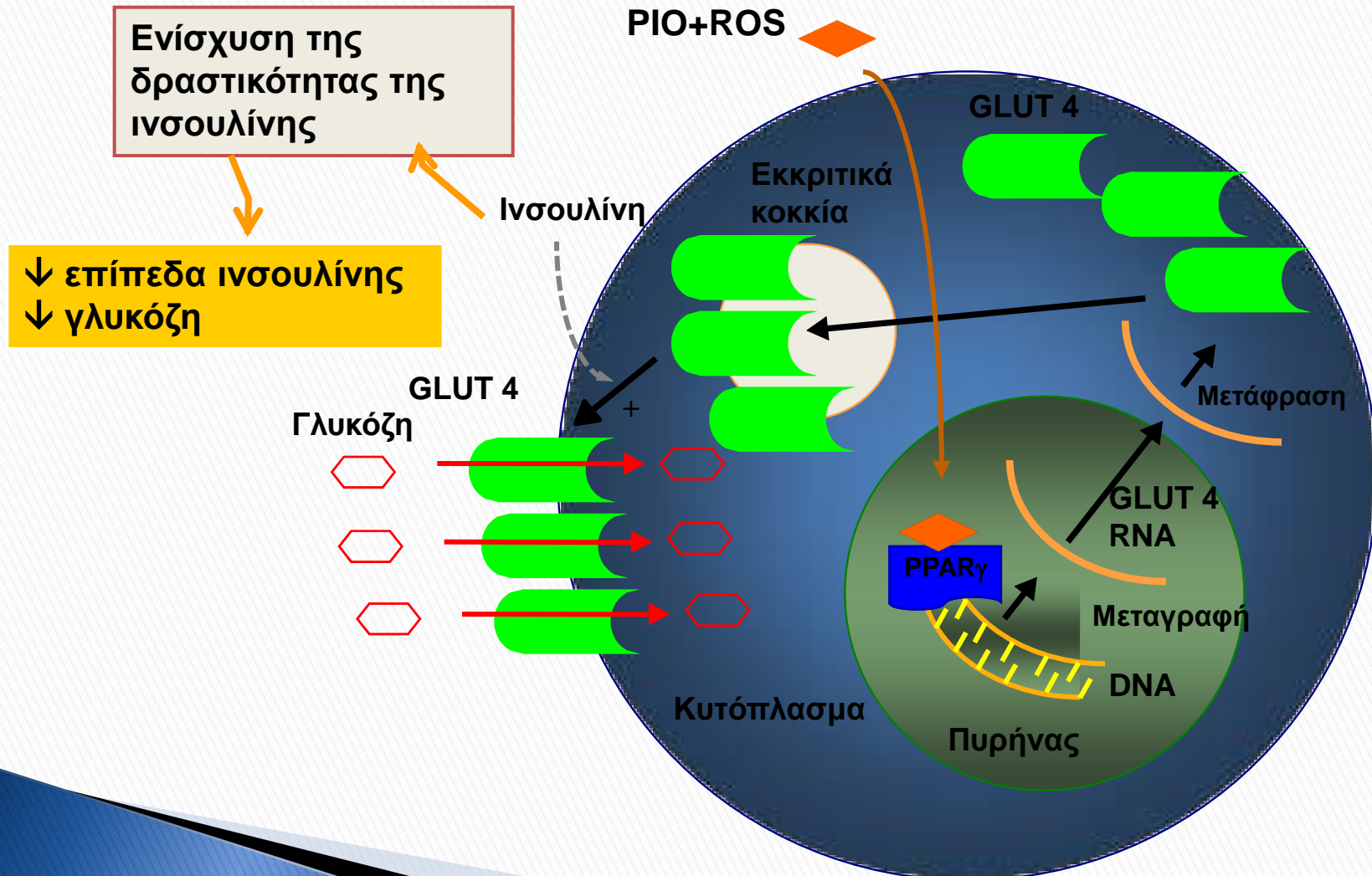
Μείωση της αντίστασης στην ινσουλίνη

# Θειαζολιδινεδιόνες- Ο μηχανισμός δράσης





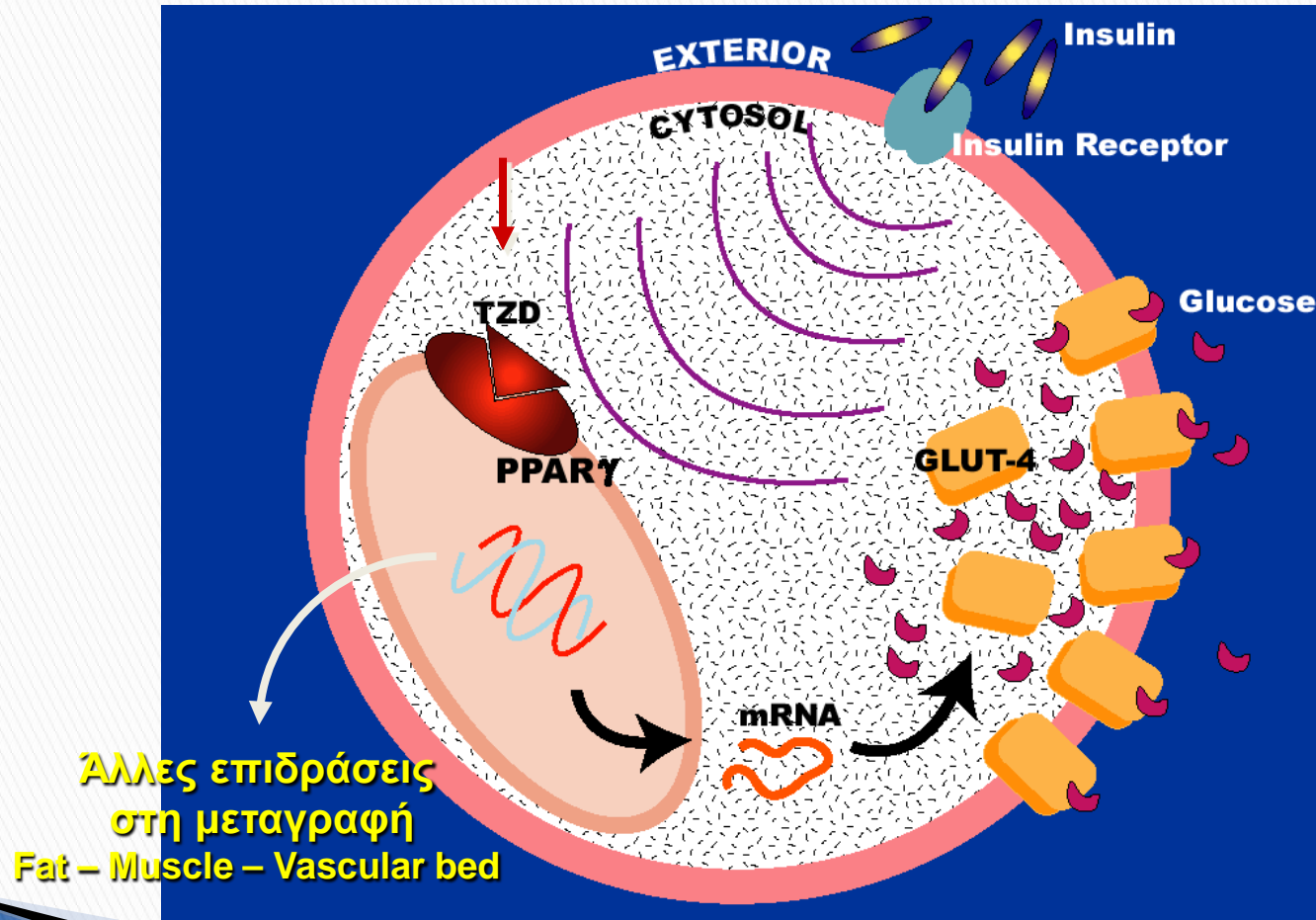
# Μηχανισμός Δράσης των Θειαζολιδινεδιονών





# Στοχεύοντας την Αντίσταση στην Ινσουλίνη,

μηχανισμός δράσης Θειαζολιδινοδίων (TZD's).



*Adapted from Inzucchi, 1999; Yale University, unpublished*

# PPAR $\gamma$ αγωνιστές: πιογλιταζόνη- ροσιγλιταζόνη

## Πλειοτροπική δράση στην πρόληψη καρδιοαγγειακών επιπλοκών:

Αναστολή μεσολαβητών φλεγμονής: TNF $\alpha$ /IL-1/IL-6/iNOS

Αναστολή μεταγραφικών παραγόντων: NF- $\kappa$ B/Egr-1/AP-1

Αναστολή VSMC (σχετίζεται με την αθηρωματική διαδικασία)

Ελάττωση ΑΠ μέσω αναστολής δράσης της Rho κινάσης, απελευθέρωσης NO και απ ευθείας δράσης τους ως αναστολέων διαύλων ασβεστίου.

**Προλαμβάνουν την πρόοδο της καρδιακής υπερτροφίας και έχουν προστατευτικά αποτελέσματα στην μυοκαρδιακή ισχαιμία μέσω ελάττωσης του καταρράκτη της φλεγμονής και του οξειδωτικού stress.**

# Κλινικές μελέτες με PPARγ αγωνιστές

- ▶ **PROACTIVE** (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): απέδειξε το **καρδιοπροστατευτικό** αποτέλεσμα της πιογλιταζόνης έναντι των καρδιοαγγειακών συμβαμάτων στους διαβητικούς.
- ▶ **ADOPT** (A Diabetes Outcome Progression Trial) **μεγαλύτερος καρδιαγγειακός κίνδυνος** στους ασθενείς υπό θεραπεία με ροσιγλιταζόνη.
- ▶ **DREAM** (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication): η θεραπεία με ροσιγλιταζόνη **αύξησε κατά 37% τον καρδιαγγειακό κίνδυνο** σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο.

# PPARγ και καρδιαγγειακός κίνδυνος: Τι ισχύει τελικά;

- ▶ Τα αντικρουόμενα και απογοητευτικά αποτελέσματα των πρόσφατων κλινικών μελετών δρομολόγησαν την **RECORD** (**R**osiglitazone **E**valuated for **C**ardiac **O**utcomes and **R**egulation of Glycemia in **D**iabetes), που διαπίστωσε επίσης αύξηση του κινδύνου σε καρδιαγγειακά συμβάματα.
- ▶ Τελικά, μετά την δημοσίευση 2 επιπλέον μελετών τον Ιούνιο του 2010 στα περιοδικά JAMA και Arch Intern Med, το φάρμακο αποσύρθηκε.

# Ανεπιθύμητες ενέργειες PPARγ αγωνιστών

- ▶ Κατακράτηση υγρών και οίδημα
- ▶ Λιπώδης διήθηση μυελού
- ▶ Αναιμία-λευκοπενία
- ▶ Αύξηση ηπατικών ενζύμων



# PPAR $\gamma$ δράση και παρενέργειες

- ▶ **Η κατακράτηση υγρών** φαίνεται να συνδέεται με την δραστηριότητα της αντλίας νατρίου στο νεφρικό επιθήλιο, **δράση σχετιζόμενη με PPAR $\gamma$  υποδοχείς**, τόσο στον άνθρωπο, όσο και στα πειραματόζωα.
- ▶ **Το οίδημα** που εμφανίζεται σε ένα ποσοστό 10-15% στους ασθενείς που λαμβάνουν PPAR $\gamma$  αγωνιστές, αποδίδεται αφ ενός μεν στην αύξηση της υδροστατικής πίεσης λόγω αύξησης του εξωκυττάριου όγκου, αφ' ετέρου δε στην **αύξηση της έκφρασης του VEGF (PPAR $\gamma$  δράση)**, ο οποίος αυξάνει με την σειρά του την αγγειακή διαπερατότητα.

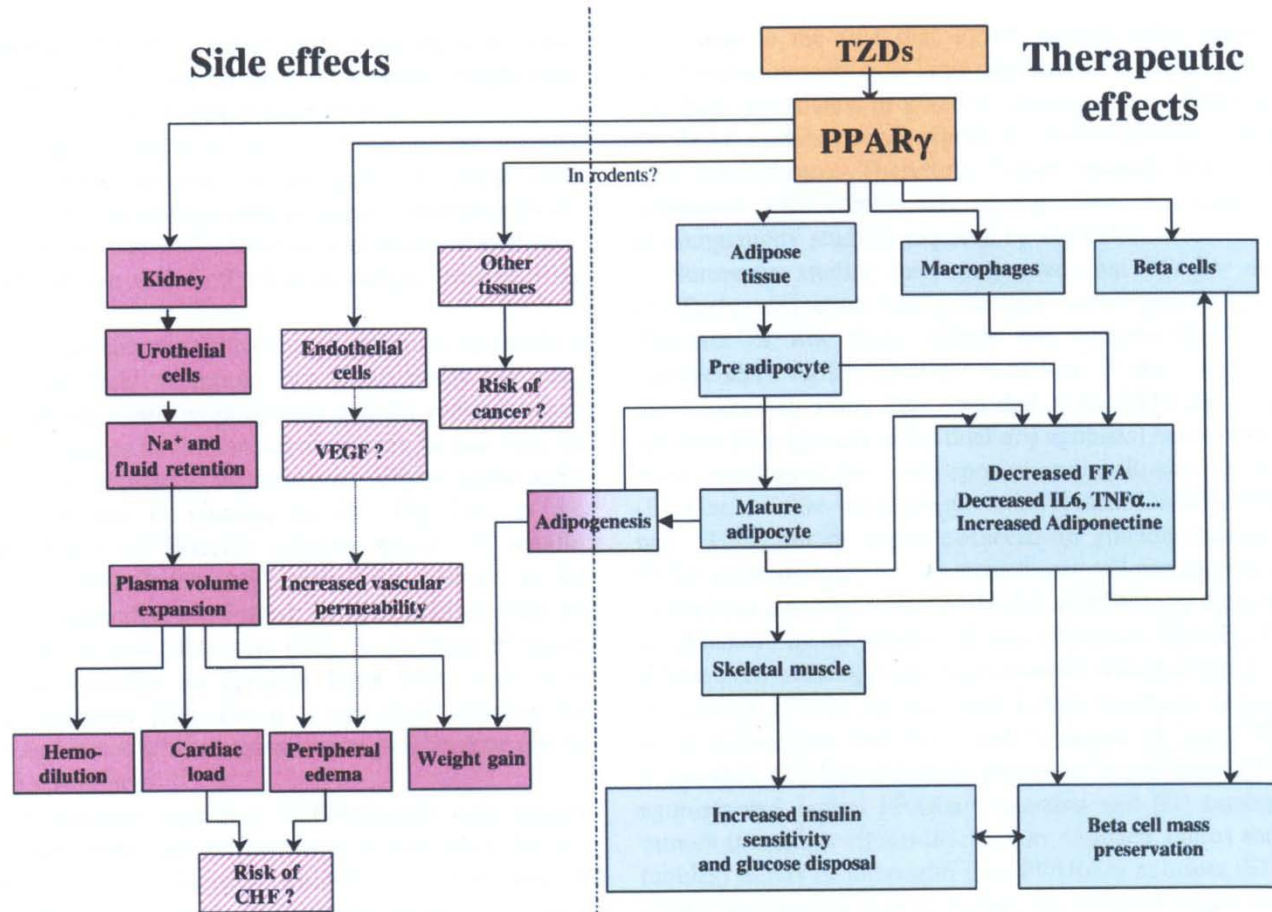


# PPAR $\gamma$ δράση και παρενέργειες

- ▶ **Αύξηση βάρους:** η ενεργοποίηση των PPAR $\gamma$  προάγει την διαφοροποίηση των προλιποκυττάρων σε ώριμα λιποκύτταρα, αναπροσαρμόζει τον μεταβολισμό των λιπιδίων ελαττώνοντας την λιποτοξικότητα και **ανακατανέμει το λίπος**, ελαττώνοντας το σπλαγχνικό και αυξάνοντας το υποδόριο.
- ▶ Η δράση αυτή θεωρείται ευεργετική, παρά την αύξηση του ολικού σωματικού λίπους, καθώς **αυξάνεται η έκφραση της αντιπονεκτίνης και ελαττώνεται η έκφραση ρεισιστίνης, IL6 και TNF $\alpha$ .**
- ▶ Πρόσφατα στοιχεία δείχνουν ότι οι νέοι εκλεκτικοί PPAR $\gamma$  modulators έχουν την δυνατότητα να μην συσχετίζουν την λιπογένεση με την αύξηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη και ως εκ τούτου να μην προκαλούν αύξηση βάρους.

# Θεραπευτικές δράσεις και ανεπιθύμητες ενέργειες PPAR $\gamma$ αγωνιστών

A. Rubenstrunk et al. / *Biochimica et Biophysica Acta* 1771 (2007) 1065–1081



# PPARδ υποδοχείς-αγωνιστές

- ▶ Οι PPARδ υποδοχείς σχετίζονται, απ' ότι μέχρι σήμερα γνωρίζουμε, με τον **μεταβολισμό των λιπαρών οξέων και την καταστολή της φλεγμονής.**
- ▶ Από κλινικές μελέτες που βρίσκονται σε εξέλιξη, οι PPARδ αγωνιστές ελαττώνουν την έκφραση φλεγμονωδών μεσολαβητών και μορίων προσκόλλησης, επομένως πιθανώς να συμβάλλουν στην **αναστολή της αθηρωματικής διαδικασίας.**

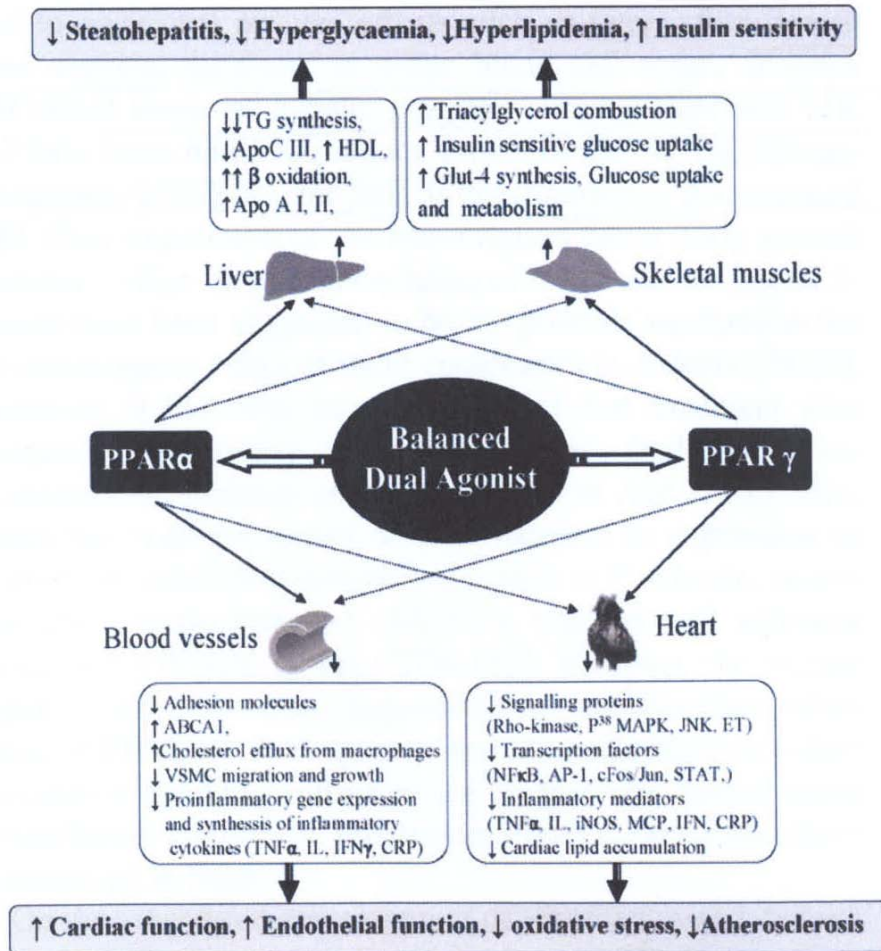
# Διπλοί PPARα/γ

- ▶ Οι διπλοί PPARα/γ αγωνιστές αποτελούν μια νέα κατηγορία φαρμάκων που δημιουργήθηκε για να στοχεύσει τόσο τους PPARα, όσο και τους PPARγ υποδοχείς, **προκειμένου να αποκομίσει συνεργικά αντιδιαβητικά και καρδιοπροστατευτικά αποτελέσματα.**
- ▶ Πρόκειται για τις ουσίες **naveglitazar, netoglitazone, muraglitazar, ragaglitazar, tesaglitazar, imiglitazar, MK767, LY929 και LSN862.**





# Οι συνεργικές ωφέλιμες δράσεις των PPARα/γ αγωνιστών



# PPAR $\alpha/\gamma$

- ▶ Σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες, οι PPAR $\alpha/\gamma$  ελαττώνουν τα τριγλυκερίδια, αυξάνουν τα επίπεδα της HDL και βελτιώνουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη.

Kedall MD, Rubin CJ, Mohideen P et al. Improvement of glycemic control , triglycerides and HDL cholesterol levels with muraglitazar, a dual (alpha/gamma) peroxisome proliferator –activated receptor activator , in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a double-blind, randomised, pioglitazone –comparative study. *Diabetes Care* 2006;29:1016-23.

Fievet C, Fruchart JC, Staels B. PPAR $\alpha$  and PPAR $\gamma$  dual agonists for the treatment of type 2 diabetes and the metabolic syndrome. *Curr Opin Pharmacol* 2006;6:606-14



# PPAR $\alpha/\gamma$

- ▶ Η θεραπεία με ragaglitazar ελάττωσε σημαντικά την αρτηριακή πίεση σε υπερτασικά ποντίκια και βελτίωσε την ενδοθηλιακή λειτουργία στα διαβητικά ποντίκια Zucker. Η θεραπεία με DRF 2159 βελτίωσε το λιπιδαιμικό προφίλ και την αορτική δυσκαμψία σε ZDF ποντίκια, συγκρινόμενη με την πιογλιταζόνη.

Mamnoor PK, Hedge P, Datla SR et al. Antihypertensive effect of ragaglitazar: a novel PPARalpha and gamma dual activator. *Pharmacol Res* 2006;54:129-35

Chakrabarti R, Misra P, Vikramadithyan RK et al. Antidiabetic and hypolipidemic potential of DRF 2519-a dual activator of PPAR-alpha and PPAR-gamma. *Eur J Pharmacol* 2004;491:195-206

# ΡΡΑΡα/γ

► Ωστόσο....

1+1 δεν κάνουν πάντοτε 2



itf326033 www.fotosearch.gr

# PPARα/γ: Η έκπληξη

- ▶ Η χορήγηση **muraglitazar** και **tesaglitazar** διεκόπη στην φάση III των κλινικών δοκιμών για λόγους ασφαλείας, λόγω παρενεργειών.
- ▶ Η muraglitazar ελάττωσε την HbA<sub>1c</sub> και βελτίωσε το λιπιδαιμικό προφίλ. Ωστόσο, η κλινική μελέτη με το συγκεκριμένο φάρμακο διεκόπη λόγω υψηλότερης επίπτωσης **οιδήματος και καρδιακής ανεπάρκειας**.
- ▶ Η tesaglitazar είχε ευνοϊκή δράση στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και ευεργετικά αποτελέσματα στην υπεργλυκαιμία και στην δυσλιπιδαιμία. Η χορήγησή της όμως διεκόπη όταν διαπιστώθηκε **ελάττωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης και αύξηση της κρεατινίνης**.
- ▶ Nissen SE, Wolski K et al. Effect of muraglitazar on death and major adverse cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2005; 294:258-61
- ▶ Conlon D. Goodbye glitazars? *Br J Diabetes Vasc Dis* 2006;6:135-7

# PPARα/γ και ανεπιθύμητες ενέργειες

- ▶ **Η ισορροπημένη σύνδεση των PPARα/γ αγωνιστών, τόσο με τους α όσο και με τους γ υπότυπους του πυρηνικού υποδοχέα, είναι λογικά απαραίτητη για να επιτευχθούν τα καλύτερα δυνατά βιολογικά αποτελέσματα που οι υποδοχείς αυτοί ευοδώνουν.**
- ▶ **Η θεραπευτική υπερδραστηριοποίηση των PPARα και PPARγ υπάρχει πιθανότητα να συνδέεται με καρκινογένεση, νεφρική δυσλειτουργία, κατακράτηση υγρών και καρδιακή ανεπάρκεια.**

Blasi ER, Heyen J, Hemkens M. Effects of chronic PPAR-agonist treatment on cardio-renal structure, function, and blood pressure in sprague-dawley rats. *J Pharmacol Toxicol Meth* 2007; 16: 256-9

# PPARα/γ και ανεπιθύμητες ενέργειες

- ▶ Η ragaglitazar –ΜΚ θεωρήθηκε υπεύθυνη για ουροθηλιακό καρκίνωμα και αιμαγγειοσάρκωμα σε πειραματόζωα.
- ▶ Η καρκινογένεση αποδόθηκε σε υπερέκφραση του μεταγραφικού παράγοντα early growth response-1 (Egr-1)

# PPARα/γ-ανεπιθύμητες ενέργειες

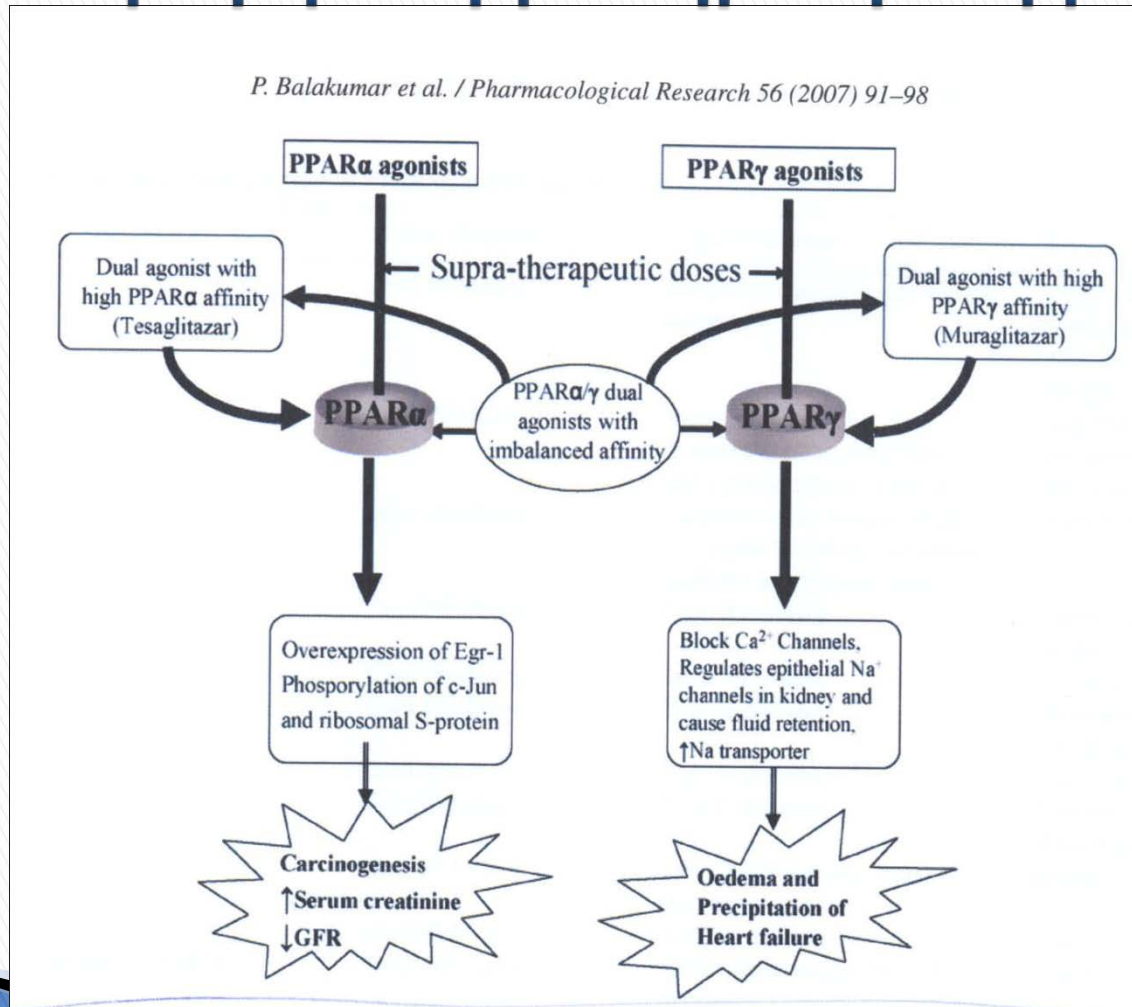
- ▶ Η υψηλή συγγένεια της muraglitazar με PPARγ υποδοχείς και της tesaglitazar με PPARα η μη ισορροπημένη δηλαδή σύνδεσή τους, θα μπορούσε να εξηγήσει τις παρατηρηθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες, λόγω **υπερέκφρασης του ισχυρότερου υποδοχέα**.
- ▶ Αντίθετα, κλινική μελέτη με σύγχρονη χορήγηση φενοφιμπράτης-ροσιγλιταζόνης, είχε καλά αποτελέσματα, χωρίς ιδιαίτερες παρενέργειες.

Seber S, Ucak S, Basat O. The effect of dual PPARα/γ stimulation with combination of rosiglitazone and fenofibrate on metabolic parameters in type 2 diabetic patients. Diab Res Clin Prac 2006;71:52-8



# Πιθανοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στις ανεπιθύμητες ενέργειες PPARα/γ αγωνιστών με μη ισορροπημένη συγγένεια

*P. Balakumar et al. / Pharmacological Research 56 (2007) 91–98*



# Η πρόκληση των α/γ διπλών αγωνιστών



- ▶ Ένα μόριο με ισορροπημένη αλληλεπίδραση με δύο διαφορετικούς υποδοχείς που εκφράζονται σε διαφορετικούς τομείς δράσης.
- ▶ C333H και T33 αποτελούν νέα μόρια με ιδιότητες ευαισθητοποιητή ινσουλίνης και υπολιπιδαιμικού.
- ▶ Οι μελέτες που αξιολογούν την αποτελεσματικότητά τους βρίσκονται σε εξέλιξη.

# PPARα/δ και PPARγ/δ διπλοί αγωνιστές

- ▶ ***Η ίδια λογική, της αποκόμισης συνεργικού οφέλους από ένα μόριο που στοχεύει <<διπλά>>, ισχύει και στην περίπτωση των άλλων διπλών συνδυασμών.***
- ▶ Οι PPARα/δ φαίνεται ότι θα αποδειχθούν ιδιαίτερα χρήσιμοι στην αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας και της ινσουλινοαντίστασης, ελαττώνοντας παράλληλα τον κίνδυνο αθηρωμάτωσης.
- ▶ Οι PPARγ/δ ελαττώνουν τα επίπεδα γλυκόζης, προκαλώντας μικρότερη αύξηση βάρους από την ροσιγλιταζόνη.
- ▶ Κλινικές μελέτες με τα φάρμακα αυτά βρίσκονται σε εξέλιξη

# PPARα/γ/δ παναγωνιστές

- ▶ Η **μπεξαφιμπράτη**, ένας γνωστός υπολιπιδαιμικός παράγοντας, παράγωγο του φυλλικού οξέος, είναι η πρώτη ουσία που δοκιμάστηκε κλινικά ως PPARα/γ/δ αγωνιστής. Βελτίωσε την ινσουλινοευαισθησία, ανέστειλε την πρόοδο της αθηροσκλήρωσης και δεν προκάλεσε την αύξηση βάρους που συνδέεται με τους PPARγ αγωνιστές. Οι κλινικές μελέτες έδειξαν επίσης ελάττωση του ρυθμού επιδείνωσης της στεφανιαίας νόσου.
- ▶ Tenenbaum A, Motro M, Fisman EZ. Dual and pan-peroxisome proloferator-activated receptors (PPAR) co-agonism:the bezafibrate lessons. *Cardiovasc Diabetol* 2005;4:1-5
- ▶ Tenenbaum A, Motro M, Fisman EZ. Bezafibrate for the secondary prevention of myocardial infraction in patients with metabolic syndrome. *Arch Int Med* 2005; 165:1154-60

# Νέοι PPAR παναγωνιστές

- ▶ LY-465608
- ▶ DRF-11605
- ▶ CS-204
- ▶ GW-625019
- ▶ GW-677954
- ▶ PLX 204
- ▶ DRL-11605





# Το μέλλον: selective PPAR modulators (SPPARMs)

- ▶ Η εμπειρία τόσο από την χρήση στην κλινική πράξη των PPAR $\alpha$  και  $\gamma$  αγωνιστών, όσο και από την προσπάθεια συνδυαστικών μορφών με συνεργική δράση, οδηγεί πλέον σε προσεγγίσεις που στοχεύουν στην ελάττωση των παρενεργειών των φαρμάκων αυτής της κατηγορίας.
- ▶ ***Το ζητούμενο είναι η ισορροπημένη και εκλεκτική δράση των ισομορφών.***



# SPPARMs

- ▶ **Ο ιδανικός εκλεκτικός PPAR modulator θα πρέπει να <<συντονίζει>> τις δράσεις του επιτυγχάνοντας τα βέλτιστα μεταβολικά αποτελέσματα χωρίς επιπλοκές.**
- ▶ Αν και δεν έχει αποδειχθεί, το πιθανότερο είναι ότι οι παρενέργειες των PPAR αγωνιστών οφείλονται στην πλήρη ενεργοποίησή τους. Οι <<μερικοί>> λοιπόν **αγωνιστές των PPAR** ίσως αποτελούν μια άλλη προσέγγιση.

# SPPARMs

- ▶ ***Metaglidasen***: ο πρώτος ευαισθητοποιητής ινσουλίνης που υποστηρίζει ότι είναι SPPARM. Τα αποτελέσματα από την φάση II δείχνουν ότι βελτίωσε όλες τις μεταβολικές παραμέτρους, χωρίς να παρατηρηθεί κατακράτηση υγρών, οίδημα ή αύξηση βάρους.
- ▶ Άλλα μόρια SPPARM βρίσκονται υπό έρευνα: ***TZDpa, SPPARM12, T131***

# Συνοψίζοντας..

- ▶ Οι PPAR αποτελούν ρυθμιστές σημαντικών παθοφυσιολογικών δρόμων που εμπλέκονται στην παθογένεση του διαβήτη και της καρδιαγγειακής νόσου, αλλά οι μέχρι τώρα γνωστοί φαρμακευτικοί αγωνιστές τους ενοχοποιούνται για ένα ευρύ φάσμα ανεπιθύμητων ενεργειών και αμφιλεγόμενων κλινικών ερευνών

# Συνοψίζοντας..

- ▶ *Μια εναλλακτική στρατηγική στην θεραπευτική τους χρήση μπορεί να ακολουθηθεί με την ευρύτερη και πληρέστερη κατανόηση της βιολογίας τους.*



- ▶ Πρόσφατες έρευνες έχουν επανακαθορίσει την μοριακή δομή και την φαρμακολογία νέων μεταβολικών ρυθμιστών των PPAR

# Νέοι ΡΡΑΡ αγωνιστές

- ▶ Πολλές ελπίδες, αλλά και πολλές απογοητεύσεις σκιαγραφούν το προφίλ και την πορεία αυτής της κατηγορίας.
- ▶ Το σκεπτικό όμως των SPPARM μοιάζει ελκυστικό και ελπιδοφόρο. Το εγγύς μέλλον θα το δικαιώσει ή θα το απορρίψει.

