

PPAR γ -agonister – antidiabetika med gunstig effekt på kardiovaskulær risiko?

Sammendrag

Bakgrunn. Peroxisomproliferatoraktivert reseptor (PPAR) γ -agonistene, glitazoner, er godt etablert som glukosesenkende medikamenter som påvirker følsomheten for insulin, og er i vanlig klinisk bruk hos type 2-diabetikere. Undersøkelser tyder på at de kan ha effekt også på andre kardiovaskulære risikofaktorer.

Materiale og metode. Artikkelen bygger på søk i Medline, i hovedsak etter kliniske studier.

Resultater og fortolkning. I mindre studier er det påvist reduksjon i blodtrykk og albuminutskilling, bedret lipidprofil og endotelfunksjon, antiinflammatoriske egenskaper, og mindre vekst av glatte muskelceller ved bruk av PPAR γ -agonister. Denne gruppen medikamenter fremstår derfor med potensielt antiaterosklerotiske egenskaper. Større kliniske studier vil kunne gi oss svar på om denne nye typen antidiabetika kan redusere forekomsten av mikrovaskulære og makrovaskulære komplikasjoner ved diabetes. Videre forventes en avklaring om denne typen medikamenter også kan være av nytte hos pasienter med nedsatt glukosetoleranse eller med metabolsk kardiovaskulært syndrom.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter:
Se til slutt i artikkelen

Ingrid Os

ingrid.os@medisin.uio.no
Nyremedisinsk avdeling
Ullevål universitetssykehus
og
Fakultetsdivisjon Ullevål
Universitetet i Oslo
0407 Oslo

Så langt har tre ulike peroksisomproliferatoraktiverte reseptorer (PPAR) blitt identifisert, og disse har fått navnet PPAR α , PPAR β/δ og PPAR γ . De tilhører kjerne-reseptorsuperfamilien som karakteriseres av at reseptoren er en transkripsjonsfaktor (1, 2) som ved aktivering påvirker genekspressjon for flere kardiovaskulære risikofaktorer. Medikamenter som aktiverer PPAR γ og PPAR α har vært i klinisk bruk i mange år, det dreier seg om glitazoner, som brukes i behandling av type 2-diabetes, og lipidsenkende fibrater.

Det metabolske kardiovaskulære syndromet (også kalt insulinresistenssyndromet) er samlebetegnelse på flere risikofaktorer som ofte opptrer samtidig. Nedsatt insulinfølsomhet ledsages av andre metabolske forstyrrelser som abdominal fedme, overvekt, nedsatt glukosetoleranse, forstyrrelser i fettstoffsiftet, samt høyt blodtrykk, koagulasjonsforstyrrelser, plateaktivering og økt albuminutskilling i urinen.

I denne artikkelen vil mer ukjente, men potensielt viktige effekter av PPAR γ -agonister dvs. glitazoner, bli omtalt. Effekter på blodtrykk og nyrefunksjon vektlegges, mens kardiovaskulære forhold generelt bare blir kort omtalt. Artikkelen bygger på litteratursøk i Medline med tanke på kliniske undersøkelser av effekter av PPAR γ -agonister på blodtrykk, albuminuri og aterosklerose. Eksperimentelle data vil også kort bli omtalt, mest der det mangler kliniske undersøkelser og for å forklare mulige virkemekanismer. Det foreligger en rekke studier av glukoseregulering med PPAR γ -agonister hos personer med type 2 diabetes. Dette er tidligere kort omtalt i Tidsskriftet (3) og i nyere oversiktsartikler (1, 2), og vil derfor ikke tas opp her.

PPAR α finnes hovedsakelig i fettvev, men er også påvist i β -celler i pancreas, i endotelceller og glatte muskelceller (1, 2) og i nyre-vev (4). Glitazoner eller tiazolindioner (rozigitazon og pioglitazon er tilgjengelige

i Norge) er PPAR γ -agonister og øker følsomheten for insulin i lever og fettvev og øker også det insulinstimulerte glukoseopptaket i perifert vev. Generelt kan man si at PPAR har en sentral rolle i omsetningen av lipider (2). Effekten av PPAR γ -agonister synes å være noe varierende, særlig på LDL-kolesterolnivået (1, 2). Men det kan skyldes at mens rosiglitazon er en ren PPAR γ -agonist, er pioglitazon også delvis en PPAR α -agonist, iallfall in vitro. Økning i HDL-kolesterolnivået og en noe mer inkonsistent reduksjon i antall triglyserider går igjen i de fleste glitazonstudiene. De molekylære mekanismene for lipidpåvirkning er ukjente (2), men kan delvis være medierte via effekten på insulinfølsomhet. I tillegg har de ulike glitazonene en rekke andre effekter (tab 1, 2). Det er økende interesse for disse medikamentene pga. mulige immunmodulerende, antiinflammatoriske og veksthemmende egenskaper på glatte muskelceller, noe som kan være av terapeutisk betydning for å forebygge aterosklerose (5–7).

PPAR α finnes i lever, nyre, hjerte, skjelettmuskulatur og i karvegg (2). Fibrater er de mest kjente PPAR α -agonistene, og er i mange år blitt brukt i behandling av lipidforstyrrelser (særlig hypertriglyseridemi), og er vist å kunne hemme ateroskleroseutvikling (8, 9). Fibrater er ikke registrert i Norge. Kunnskapen om PPAR β/δ er langt mer begrenset, men disse reseptorene er også involvert i lipidmetabolismen i perifert vev (1, 7, 10), men substanser som binder seg til reseptorene, er under utvikling og vil sannsynligvis bedre vår forståelse også av PPAR β/δ .

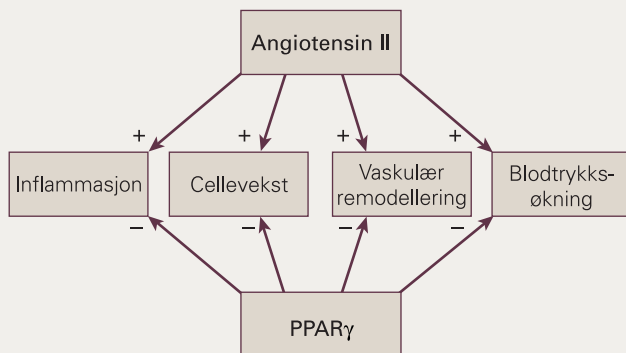
PPAR γ -agonister og væskeretensjon

Det blir sagt at kroppsvekten øker med 2–3 kg for hver 1 % fall i HbA_{1c} ved bruk av gli-

! Hovedbudskap

- Peroxisomproliferator-aktiverte reseptor (PPAR) γ -agonister, glitazoner (pioglitazon og rosiglitazon) stimulerer kjerne-reseptorene PPAR γ (transkripsjonsfaktor for gener implisert i ateroskleroseutviklingen)
- Disse agonistene øker følsomheten for insulin i lever, fettvev og muskelceller
- De bedrer lipidprofilen, men øker fettlagring – noe som kan gi vektøkning

Figur 1



PPAR γ kan hemme angiotensin II-effekter (7)

tazonpreparater (1). En mulig årsak er økt fettlagring, men væskeretensjon bidrar også. Perifere ødemer er rapportert hos en del pasienter (vanligvis rundt 5%, men høyere forekomst er beskrevet i enkelte studier), og det er kasuistiske rapporter om forverring av hjertesvikt og akutt lungeødem (11). Insulin påvirker renal natriumreabsorpsjon, og ved oppstart av insulinbehandling kan det av og til oppstå forbigående og kortvarige perifere ødemer. Økt følsomhet for insulin ved bruk av glitazoner kunne derfor tenkes å forklare væskeretensjon. Årsaken til væskeretensjon er imidlertid ikke sikkert klarlagt. Økt natriumreabsorpsjon i nyrene som en kompensatorisk svar på perifer vasodilatasjon har også vært diskutert. En direkte effekt på nyretubuliceller av PPAR γ -agonister kan heller ikke utelukkes (12). I en placebokontrollert, randomisert overkrysningsstudie hos friske unge normotensive menn ble nyrefunksjon undersøkt under pågående pioglitazonbehandling (12). Etter vanlig saltinntak i kosten i fire uker, ble forsøkspersonene i perioder gitt henholdsvis saltfattig og saltrik

kost. Undersøkelsen viste at pioglitazon økte saltopptaket i proksimale tubuli i forhold til placebo, særlig i perioden med lavt saltinntak. Plasmareninaktiviteten økte i forhold til placebo både ved lavt og høyt saltinntak, men det ble ikke funnet noen hemodynamisk påvirkning av pioglitazon (12).

PPAR γ -agonister og blodtrykksreduksjon

I den nyrefysiologiske studien var forsøkspersonene friske, ikke insulinresistente, og de hadde normalt blodtrykk (12). Forfatterne mente at selv om de ikke klarte å påvise blodtrykksfall under behandlingen med PPAR γ -agonisten pioglitazon, kunne det likevel ikke utelukkes at et blodtrykksfall ble motvirket av tendens til salt- og vannretensjon, økt renin- og økt sympatikusaktivitet.

De første indikasjonene på at PPAR γ -agonister kan senke blodtrykket hos mennesket, kom for ti år siden (13). Blodtrykket ble redusert i størrelsesorden 18/12 mm Hg hos hypertensive type 2-diabetikere som ble be-

handlet med troglitazon i åtte uker. Det ble funnet en sterk sammenheng mellom endring i insulinfølsomhet og endring i blodtrykket. Senere har flere randomiserte og kontrollerte studier (14–20), men ikke alle (21), vist at PPAR γ -agonister har en blodtrykksenkende effekt. De tidlige blodtrykksstudiene ble i hovedsak gjort med troglitazon som senere ble trukket fra markedet verden over pga. hepatotoksisk effekt. Men studier med andre PPAR γ -agonister, både pioglitazon (14, 16, 17) og rosiglitazon (15, 18–20) har vist den samme effekten på blodtrykket.

Sammenheng mellom insulinresistens og blodtrykk har vært diskutert lenge, og også vært undersøkt i flere arbeider fra Ullevål universitetssykehus, sist i et arbeid med norske rekrutter (22). Unge menn med høyt blodtrykk ved sesjonsundersøkelsen har nedsatt insulinfølsomhet og økt sympatisk aktivitet. Hva som kommer først, sympatisk aktivisering eller insulinresistens, er fortsatt under debatt. For 15 år siden vakte en svensk studie oppmerksomhet siden metformin resulterte i et betydelig blodtrykksfall i tillegg til glukosesenkning og lipideffekter hos hypertensive type 2-diabetikere (23). Undersøkelsen ble tatt til inntekt for at insulinresistens er viktig for hypertensjonsutviklingen ved diabetes, men ble kritisert fordi designen ikke var tilfredsstillende. Senere randomiserte, placebokontrollerte studier kunne ikke reproducere funnet med metformin.

Årsaken til blodtrykksreduksjonen ved bruk av PPAR γ -agonister kan skyldes bedret insulinfølsomhet, men andre mekanismer kan være vel så viktige. Diabetes type 2 er forbundet med uttalt aldersrelatert reduksjon i elastisiteten i de store pulsårene. Behandling med rosiglitazon har vist å øke pulsårelastisiteten (15, 24). Det kan imidlertid være vanskelig å skille mellom direkte effekter av PPAR γ -agonister, og indirekte effekter via økt insulinfølsomhet.

PPAR γ -agonister og albuminutskilling i urinen

Økt albuminutskilling i urinen er forbundet med økt kardiovaskulær risiko i tillegg til at det er en markør for begynnende nyreskade. Albuminutskilling påvirkes både av glukosekontroll og av blodtrykksnivå. Dersom PPAR γ -agonister har effekt på blodtrykket i tillegg til å bedre glukosekontroll, vil en effekt på albuminutskillingen ikke være uventet. Spørsmålet er om PPAR γ -agonister også har direkte effekter siden reseptoren (PPAR γ) er påvist i mesangialt vev (4). Det foreligger flere studier hvor PPAR γ -agonist er sammenliknet med ulike perorale antidiabetiske medikamenter (både forskjellige sulfonylurea, metformin og voglibose (25–27)) med hensyn til effekt på albuminutskilling. Studiene er små og vanskelige å tolke, og gir ikke sikkert svar på om den konsistente reduksjonen i albuminutskilling som ses ved bruk av PPAR γ -agonister til forskjell fra andre glukosesenkende

Tabell 1 Forenklet oversikt over mulige angrepspunkter ved aktivering av PPAR γ og PPAR α (1)

Lever	Skjelettmuskulatur	Fettvev	Karvegg
Lipoprotein metabolisme α	Fettsyrenedbrytning α	Økt differensiering γ	Reduksjon i adhesjonsmolekyler α og γ
Økt fettsyreopptak α	Økt glukoseopptak γ	Øker fettsyreopptak og lagring γ	Reduksjon i cytokiner inflammasjonsmediatorer α og γ
Fettsyrenedbrytning α		Økt adiponektin (økt insulinfølsomhet og antiaterogene egenskaper) γ	Nedsatt endotelin α og γ
		Nedregulering av omdanning fra kortison til kortisol γ	Økt kolesteroleffluks α , β og γ
Nedsatt inflammasjonsmediatorer (CRP, fibrinogen) α , γ		Økt intravaskulær lipolyse γ	
		Økt glukoseopptak γ	Cytokiner og betennelsesmediatorer α og γ

Tabell 2 Effekter av PPAR γ -agonister som nå utredes i kliniske studier

Øker natriumreabsorpsjon i proksimale tubuli
Bedrer arteriell elastisitet
Blodtrykksreduksjon
Albuminutskilling
Reduserer C-reaktivt protein og andre inflammasjonsmarkører
Nedregulerer plasminogenaktivatorhemmer (PAI-1)-genekspressjon
Fibrinolytisk kapasitet bedres
Effekt på restenosering etter stenting
Bedrer endotelfunksjon
Reduserer plateaktivering
Veksthemmende effekt på glatte muskelceller

medikamentene, skyldes en direkte nyreeffekt, eller er et resultat av hemodynamisk påvirkning eller blodglukosesenkning.

PPAR γ -agonister og koronar hjertesykdom

På bakgrunn av eksperimentelle data som tyder på at PPAR γ -agonister har potensielle antiaterosklerotiske effekter utover bedret insulinfølsomhet (5–7) (tab 2), er det stor interesse for denne medikamentgruppen også utenfor diabetesfeltet. Effekten av PPAR γ motvirker mange av effektene av angiotensin II som vi kjenner som en sentral aktør i ateroskleroseutviklingen (fig 1) (7). Det er mulig vi kan få noen flere svar når den sekundærprofylaktiske studien med pioglitazon som inkluderer 5 238 pasienter med type 2-diabetes og makrovaskulær sykdom er gjennomført (28). Det primære endepunktet er makrovaskulær sykdom, og studien skal etter planen avsluttes i 2005.

Oppsummering og konklusjon

PPAR γ -agonistene glitazon er antidiabetika som bedrer insulinfølsomheten og glukosekontrollen, men de har i tillegg effekt på lipidmetabolisme og inflammasjonsmarkører. På bakgrunn av den økte forekomsten av diabetes type 2 og den høye risikoen for hjerte- og karsykdom blant personer med diabetes og nedsatt insulinfølsomhet, vil medikamenter som påvirker flere risikofaktorer samtidig være interessante. PPAR γ -aktivering påvirker karvegg og kardiovaskulære risikofaktorer, og kan derfor bidra til redusert ateroskleroseutvikling.

Til tross for tendens til væskeretensjon er den blodtrykksenkende effekt av PPAR γ -agonistene konsistent. I flere av studiene er det også vist sammenheng mellom fallet i blodtrykk og bedret insulinfølsomhet. Ulempen med mange av studiene er kort observasjonstid og at de er for små til å være konklusive. Funnene er mindre overbevisende når det gjelder albuminutskilling i det mikroalbuminuriske område, men flere og større stu-

dier av lengre varighet vil muligens styrke oppfatningen om en reell reduksjon ved bruk av PPAR γ -agonister som glitazoner. Det finnes ingen studier hvor PPAR γ -agonister er utprøvd hos pasienter med albuminuri.

Både eksperimentelle studier og store kliniske utprøvinger vil kunne gi oss svar på om PPAR γ -agonister som glitazoner kan bremse diabetesrelaterte mikrovaskulære komplikasjoner som nefropati. Men enda mer spenning knyttes til spørsmålet om denne typen medikamenter også kan redusere hjerte- og karsykdom og død blant personer med diabetes type 2. Videre forventes det at bruken av slike medikamenter avklares hos pasienter med metabolsk kardiovaskulært syndrom eller insulinresistenssyndromet.

Manuskriptet ble godkjent 1.7. 2005.

Oppgitte interessekonflikter: Ingrid Os har i løpet av de siste fem år mottatt foredragshonorar i emner som ikke er relatert til bruk av antidiabetika, men fra firmaer som markedsfører antidiabetisk medikasjon: Aventis, Eli Lilly, Glaxo-SmithKline og Novo Nordisk.

Litteratur

1. Yki-Järvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med* 2004; 351: 1106–18.
2. Barbier O, Torra IP, Duguay Y et al. Pleiotropic actions of peroxisome proliferators-activated receptors in lipid metabolism and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 717–26.
3. Thorsby P, Kilhovd B, Sletmo R et al. Blodsukker-senkende behandling ved type 2-diabetes. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2000; 120: 2434–40.
4. Hsueh WA, Nicholas SB. Peroxisome-proliferator-activated receptor- γ in the renal mesangium. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002; 11: 191–5.
5. Roberts AW, Thomas A, Rees A et al. Peroxisome proliferators-activated receptor-gamma agonists in atherosclerosis: current evidence and future directions. *Curr Opin Lipidol* 2003; 14: 567–73.
6. Sidhu JS, Cowan D, Kaski J-C. The effects of rosiglitazone, a peroxisome proliferators-activated receptor-gamma agonist, on markers of endothelial cell activation, C-reactive protein, and fibrinogen levels in non-diabetic coronary artery disease patients. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1757–63.
7. Hsueh WA, Bruemmer D. Peroxisome proliferators.activated receptor γ : implications for cardiovascular disease. *Hypertension* 2004; 43: 297–305.
8. 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. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 410–8.
9. Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomized study. *Lancet* 2001; 357: 905–10.
10. Chawla A, Repa JJ, Evans RM et al. Nuclear receptors and lipid physiology: opening the X-files. *Science* 2001; 294: 1866–70.
11. Inoue K, Sano H. Troglitazone-induced pulmonary edema. *Arch Intern Med* 2000; 160: 871–2.
12. Zanchi A, Chioloro A, Maillard M et al. Effects of the peroxisomal proliferators-activated receptor- γ agonist pioglitazone on renal and hormonal responses to salt in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1140–5.
13. Ogihara T, Rakugi H, Ikegami H et al. Enhancement of insulin sensitivity by troglitazone lowers blood pressure in diabetic hypertensives. *Am J Hypertens* 1995; 8: 316–20.
14. Gerber P, Lubben G, Heusler S et al. Effects of pioglitazone on metabolic control and blood pressure: a randomized study in patients with type 2 diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin* 2003; 19: 532–9.
15. Honisett SY, Stojanovska L, Sudhir K et al. Rosiglitazone lowers blood pressure and increases arterial compliance in postmenopausal women with type 2 diabetes. *Diab Care* 2003; 26: 3194–5.
16. Negro R, Dazzi D, Hassan H, Pezzarossa A. Pioglitazone reduces blood pressure in non-dipping diabetes patients. *Minerva Endocrinol* 2004; 29: 11–7.
17. Fullert S, Schneider F, Haak E, Rau H, Badenhoop K, Lubben G, et al. Effects of pioglitazone in nondiabetic patients with arterial hypertension: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 5503–6.
18. Raji A, Seely EW, Bekins SA, Williams GH, Simonson DC. Rosiglitazone improves insulin sensitivity and lowers blood pressure in hypertensive patients. *Diab care* 2003; 26: 172–8.
19. Sutton MS, Rendell M, Dandona P, Dole JF, Murphy K, Patwardhan R, Patel J, et al. A comparison of the effects of rosiglitazone and glubryride on cardiovascular function and glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 2058–64.
20. Bennett SMA, Agrawal A, Elasha H et al. Rosiglitazone improves insulin sensitivity, glucose tolerance and ambulatory blood pressure in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabet Med* 2004; 21: 415–22.
21. Kawano Y, Okuda N, Minami J et al. Effects of a low-energy diet and an insulin-sensitizing agent on ambulatory blood pressure in overweight hypertensive patients. *J Hypertens* 2000; 18: 1451–6.
22. Fossum E, Høeggen A, Reims HM et al. High screening blood pressure is related to sympathetic nervous system activity and insulin resistance in healthy young men. *Blood Press* 2004; 13: 89–94.
23. Landin K, Tengborn L, Smith U. Treating insulin resistance in hypertension with metformin reduces both blood pressure and metabolic risk factors. *J Intern Med* 1991; 229: 181–7.
24. Shargorodsky M, Weinstein J, Gavish D et al. Treatment with rosiglitazone reduces hyperinsulinemia and improves arterial elasticity in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Hypertens* 2003; 16: 617–22.
25. Yanagawa T, Araki A, Sasamoto K et al. Effect of antidiabetic medications on microalbuminuria in patients with type 2 diabetes. *Metabolism* 2004; 53: 353–7.
26. Nakamura T, Ushiyama C, Shimada N et al. Comparative effects of pioglitazone, glibenclamide, and voglibose on urinary albumin excretion and albumin excretion in diabetes patients. *J Diabetes Complications* 2000; 14: 250–4.
27. Bakris G, Viberti G, Weston WM et al. Rosiglitazone reduces urinary albumin excretion in type II diabetes. *J Hum Hypertens* 2003; 17: 7–12.
28. Charbonnel B, Dormandy J, Erdmann E et al on behalf of the PROactive study group. The prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events (PROactive). *Diabetes Care* 2004; 27: 1647–53.