

Anna Modzelewska, Małgorzata Szlachowska, Anna Zonenberg, Ida Kinalska

Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Białymstoku

# Tiazolidinediony a insulinooporność

## Thiazolidinediones and insulin resistance

### STRESZCZENIE

Tiazolidinediony są stosunkowo nową grupą leków przeciwcukrzycowych, które zwiększają wrażliwość na insulinę tkanek wątroby, komórek tłuszczowych i mięśni, a w efekcie poprawiają obwodowe zużycie glukozy. Głównym mechanizmem ich działania jest pobudzanie jądrowego receptora aktywowanego proliferatorem peroksyosomów PPAR $\gamma$  (agoniści PPAR $\gamma$ ). Receptor ten kontroluje różnicowanie adipocytów, magazynowanie tłuszczów i wrażliwość na insulinę. Tiazolidinediony wpływają na proliferację komórek i parametry gospodarki lipidowej, zwiększają beztłuszczową masę ciała, a zmniejszają całkowitą zawartość tkanki tłuszczowej w organizmie oraz ekspresję leptyny i czynnika nekrotyzującego guza (TNF- $\alpha$ , *tumor necrosis factor*).

**Słowa kluczowe:** tiazolidinediony, rosiglitazon, troglitazon, insulinooporność, cukrzyca

### ABSTRACT

Thiazolidinediones — insulin sensitizers — are a relatively new class of antidiabetic agents which enhance sensitivity to insulin in the liver, adipose tissue and muscles, resulting in improved insulin-mediated glucose disposal. They work through activation of the peroxisome proliferator — activated receptor, a nuclear receptor that regulates the expres-

sion of several genes involved in metabolism. This receptor controls adipocyte differentiation, lipid storage and insulin sensitization. Thiazolidinediones have effects on cell proliferation and tumorigenesis. Gliatazons have influence on lipids parameters, increase lean body mass and decrease total body fat. They reduce expression of leptin and tumor necrosis factor.

**Key words:** thiazolidinediones, rosiglitazone, troglitazone, insulin resistance, diabetes mellitus

### Wstęp

Ponad 140 milionów ludzi na świecie choruje na cukrzycę, w tym 90% na cukrzycę typu 2. Liczba chorych nieustannie się zwiększa. Każdego roku około 3 miliony ludzi umiera z powodu powikłań cukrzycowych [1].

Leczenie chorych na cukrzycę typu 2 obejmuje normalizację glikemii, zaburzeń lipidowych i ciśnienia tętniczego krwi, w celu zmniejszenia ryzyka rozwoju powikłań. Istotnymi elementami są przestrzeganie diety oraz stosowanie racjonalnego wysiłku fizycznego, często jednak konieczne jest zastosowanie leczenia farmakologicznego. Do najbardziej rozpowszechnionych doustnych leków hipoglikemizujących należą pochodne sulfonilomocznika, biguanidu oraz inhibitory  $\alpha$ -glukozydazy. Nadal jednak trwają poszukiwania nowych leków, o innym punkcie uchwytu niż dotychczas stosowane, które pozwoliłyby na uzyskanie jak najlepszej kontroli metabolicznej u chorych na cukrzycę typu 2. W chwili obecnej wielką nadzieję wiąże się z tiazolidinedionami — lekami zwiększającymi wrażliwość na insulinę. W związku z dużym rozpowszechnieniem insulinooporności zastosowanie tiazolidinedionów być może pozwoli na poprawę komfortu i wydłużenie życia wielu tysięcy osób.

Adres do korespondencji: lek. med. Anna Modzelewska  
Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych  
Akademii Medycznej w Białymstoku  
15-276 Białystok, ul. M. Curie-Skłodowskiej 24a  
tel. (0 85) 746 86 60, faks: (0 85) 744 76 11  
e-mail: mszelachowska@poczta.onet.pl

Diabetologia Praktyczna 2002, tom 3, nr 4, 219-225  
Copyright ©2002 Via Medica

Nadesłano: 15.09.02      Przyjęto do druku: 20.10.02

## Patogeneza cukrzycy typu 2

Cukrzyca jest chorobą metaboliczną o niezna-nej do końca etiologii. Charakteryzuje się prze-wlekłą hiperglikemią z towarzyszącymi zaburzenia-mi metabolizmu tłuszczów i białek, spowodowa-nymi defektem wydzielania i/lub działania insuli-ny. Skutkiem cukrzycy jest przewlekłe uszkodzenie różnych narządów, prowadzące do postępujących powikłań, na przykład: retinopatii, nefropatii oraz neuropatii.

U chorych na cukrzycę częściej występują ob-jawy choroby wieńcowej oraz miażdżycy tętnic ob-wodowych i mózgowych [2]. Na patogenzę cukrzycy typu 2 składa się wiele czynników. Z jednej strony jest to współistniejący układ czynników genetycznych i środowiskowych, a z drugiej — wzajemne oddzia-ływanie zaburzonego wydzielania insuliny oraz jej nieprawidłowego obwodowego działania, czyli in-sulinooporności.

### Czynniki genetyczne

W wyniku intensywnych badań nad poznaniem genetycznego podłoża cukrzycy typu 2 udowodnio-no związek mutacji i polimorfizmów wielu genów zarówno z monogenową, jak i złożoną formą cho-roby. Postacie monogenowe stanowią mniejszość (ok. 5% wszystkich przypadków) i są z reguły konse-kwencją rzadkich mutacji w pojedynczych genach. Formy złożone powstają wskutek działania różnych czynników, głównie w wyniku interakcji środowiska i podłoża genetycznego oraz oddziaływania różnych genów. Do złożonych postaci mutacji w cukrzycy typu 2 predysponują stosunkowo częste polimorfi-zmy, związane z różnicami sekwencji w egzonach, co powoduje tworzenie wariantów aminokwaso-wych, lub w intronach, co prowadzi do zmiany eks-presji genów. Niedawno zidentyfikowano 2 geny pre-dysponujące do złożonych form cukrzycy typu 2. Pierwszy z nich to peroksymalny aktywowany proli-feracyjnie receptor PPAR (*Peroxisome Proliferator — Activated Receptor*) — jest to jądrowy receptor re-gulujący adipogenezę. Częsty polimorfizm PRO2ALA wiąże się z cukrzycą typu 2 w kilku grupach etnicz-nych i może odpowiadać aż za 25% tej choroby. Drugim genem jest calpaina 10 — członek dużej rod-ziny proteaz wewnątrzkomórkowych [3].

Wykazano, że w zakresie genów receptorów aktywatora proliferacji peroksysonu gamma (PPAR $\gamma$ ) mogą występować co najmniej dwa polimorfizmy mające w odniesieniu do cukrzycy charakter protek-cyjny (wariant PRO2ALA) bądź sprzyjający rozwojowi cukrzycy typu 2 (wariant ABCC8). Znajomość polimorfizmów w tym zakresie ma istotne znacze-

nie w przypadku analizowania mechanizmu działa-nia ważnej grupy leków — tiazolidinedionów — ak-tywujących swoiście receptory PPAR $\gamma$  [4].

Oprócz czynników genetycznych i środowisko-wych (wysokokalorycznej diety, palenia tytoniu, niskiej aktywności fizycznej) oraz takich czynników ryzyka, jak: otyłość, hipercholesterolemia, hipertriglicydemia czy nadciśnienie tętnicze krwi istotną rolę w patogenezie cukrzycy typu 2 odgrywa insulinooporność.

### Insulinooporność

Insulinooporność tkankowa uwarunkowana ge-netycznie (pierwotna) lub nabyta (wtórna) to stan, w którym prawidłowa ilość insuliny powoduje mniej-sze niż fizjologicznie niezbędne efekty metabolicz-ne. Dotyczy to przede wszystkim wątroby, tkanki tłuszczowej i mięśni szkieletowych. Insulinooporność, ze względu na mechanizmy jej powstawania, moż-na podzielić na: przedreceptorową, receptorową i poreceptorową. Insulinooporność przedreceptoro-wa powstaje wskutek odczynów immunologicznych, genetycznie uwarunkowanych zmian w budowie cząsteczki insuliny, obecności hormonów hipergli-kemizujących czy procesu degradacji insuliny i doty-czy zaburzeń w czynności i strukturze receptora in-sulinowego. Natomiast insulinooporność porecep-torowa polega na zaburzeniach wytwarzania i dzia-łania drugiego przekaźnika, czyli procesów sygnali-zujących łączenie insuliny z receptorem i autofosfo-rylację jego podjednostki  $\beta$ -kinazy tyrozynowej — do kinaz białkowych i enzymów katabolizujących me-tabolizm glukozy. Istotną rolę odgrywa tu zwiąk-szenie lipolizy i wzrost stężenia wolnych kwasów tłuszczowych w osoczu.

Na podstawie wyników nowych badań doty-czących patogeny insulinooporności zaobserwo-wano związek zwiększonej ekspresji genu dla czyn-nika martwicy guza TNF- $\alpha$  w mięśniach szkieletowych i adipocytach. Ostatnio u homozygotycznych otyłych myszy, pozbawionych ekspresji genu TNF- $\alpha$ , zaob-serwowano znaczące obniżenie insulinooporności w przeciwieństwie do otyłych myszy z prawidłową espresją tego genu. Obserwacje te sugerują, że TNF- $\alpha$  znacznie osłabia działanie insuliny (prawdopodobnie na skutek osłabienia aktywności insulinowego receptora kinazy tyrozynowej). Mechanizm, w któ-rym ekspresja TNF- $\alpha$  jest zmieniona, nie jest do koń-ca poznany. Wykryto dwa polimorfizmy w promo-torze TNF- $\alpha$ . Wydaje się, że związek z insulinoopor-nością ma polimorfizm w pozycji -238 genu promo-tora TNF- $\alpha$  [5].

W patogenezie insulinooporności interesująca jest koncepcja tak zwanego „oszczędnego” genoty-

pu predysponującego do cukrzycy typu 2 i otyłości. Tę hipotezę wysunięto na podstawie badań przeprowadzonych w szczepie Indian Pima i mieszkańców wyspy Nuru. Uważa się, że występowanie „oszczędnego” genotypu wiąże się z niższym tempem przemiany materii i zmniejszoną płodnością [6]. Niektórzy autorzy uważają, że za gromadzenie materiału energetycznego w okresie obfitości pożywienia odpowiedzialne są geny „oszczędzania” („*thrifty susceptibility genes*). Inni wysuwają koncepcję selektywnej oporności insulinowej w mięśniach, jako metabolicznej ekspresji „oszczędnego” genotypu [7]. Istnieją również poglądy poddające w wątpliwość słuszność tej koncepcji [8]. Na podstawie danych można przypuszczać, że geny te wytworzyły się w wyniku adaptacji organizmu do długotrwałych okresów niedożywienia lub głodu. Przeprowadzone w ostatnich latach badania wykazały, że w warunkach głodu organizm „oszczędza” energię, zmniejszając syntezę trijodotyroniny (T3). Równocześnie wzrasta stężenie rT3, ponieważ jest hamowana 5'-dejodynaza (T4-5'-D), odpowiedzialna za obwodową konwersję T4 do T3. 5'-dejodynaza jest adaptacyjnym enzymem wrażliwości tkankowej na insulinę, a gen kodujący T4-5'-D jest genem regulującym aktywność kinazy tyrozyny (podjednostki  $\beta$  receptora dla insuliny). Konsekwencją zmniejszenia obwodowej konwersji T4 do T3 ze wzrostem rT3 jest upośledzenie wykorzystania glukozy i insuliny w szlakach cyklu pentozowego, heksozaminowego i cyklu Krebsa. Jeżeli dojdzie do utrwalenia takiego nieprawidłowego „stanu równowagi”, może się rozwinąć insulinooporność tkankowa, nawet w warunkach hiperalimentacji [9].

### Następstwa insulinooporności

Niezależnie od patomechanizmu, w momencie powstawania insulinooporności dochodzi do stanu, w którym organizm jest zmuszony do produkcji większej ilości insuliny w celu zachowania homeostazy procesów metabolicznych. Insulinooporność z kompensacyjną hiperinsulinemią stanowią patofizjologiczną podstawę takich stanów, jak: otyłość trzewna, nadciśnienie tętnicze, dyslipidemie, hiperurykemia, zespół policystycznych jajników czy miażdżyca. Zarówno insulinooporność, jak i współistniejące z nią dyslipidemie, przede wszystkim hipertriglicerydemia i niskie stężenie cholesterolu lipoprotein o dużej gęstości (HDL), nadciśnienie tętnicze czy nietolerancja glukozy, stanowią główną grupę czynników rozwoju miażdżycy i z tego powodu określono je jako tak zwany zespół insulinooporności (IRS, *insulin resistance syndrome*) [10]. Jednocześnie inni

badacze donoszą, że objawy makroangiopatii często wyprzedzają wystąpienie klinicznych objawów cukrzycy, co sugeruje obecność podobnych czynników patofizjologicznych, predysponujących do rozwoju choroby niedokrwiennej serca i cukrzycy typu 2 [11].

Mając na uwadze fakt, że insulinooporność wiąże się z ryzykiem rozwoju cukrzycy typu 2, miażdżycy, choroby niedokrwiennej serca, a także powikłań typu makroangiopatii — udaru mózgu czy zawału serca, należy zwrócić szczególną uwagę na prawidłowe i szybkie rozpoznanie insulinooporności, a także skuteczne jej zwalczanie.

### Tiazolidinediony — leki zwiększające wrażliwość na działanie insuliny

Coraz lepsza znajomość patogenezy cukrzycy pozwoliła na poszukiwanie nowych leków, które mogłyby zmniejszać nie tylko ryzyko rozwoju powikłań przewlekłej hiperglikemii, ale nawet cukrzycy typu 2. Tą nową grupą leków są leki zwiększające wrażliwość na insulinę, czyli tiazolidinediony.

Na początku lat 90. rozpoznano składniki 3 nowych genów o działaniu przeciwcukrzycowym, na poziomie receptorów jądrowych, działających jako czynniki transkrypcyjne (receptory aktywowanego proliferatora peroksyzomu: PPAR $\alpha$ , PPAR $\beta$ , PPAR $\gamma$ ) [1]. Związki te wpływają stymulująco na receptory PPAR $\gamma$ , zwiększając wrażliwość komórek wątroby, tkanki tłuszczowej i mięśni na insulinę.

### Działanie tiazolidinedionów

Głównym mechanizmem działania tej grupy leków jest pobudzenie jądrowego receptora **aktywowanego proliferatorem peroksyzomów PPAR $\gamma$**  (agoniści PPAR $\gamma$ ) [12].

Ludzki gen PPAR $\gamma$  posiada 9 eksonów i zajmuje ponad 100 kb genomowego DNA [13]. Jego *locus* jest mapowane na chromosomie 3p25 w proksymalnej części *locus* dla RAR $\beta$  i TR $\beta$  (3p21) [14]. Obecnie u ludzi rozpoznano 3 izoformy genu PPAR $\gamma$ : PPAR $\gamma$ 1, PPAR $\gamma$ 2, PPAR $\gamma$ 3. Każdy z tych genów ma swój własny PPAR $\gamma$  promotor ze specyficznym i charakterystycznym modelem ekspresji [13, 15]. PPAR $\gamma$  ulega ekspresji przede wszystkim w komórkach tłuszczowych, biorąc udział w kontroli różnicowania adipocytów oraz w tak zwanej oszczędnej odpowiedzi. Aktywność PPAR $\gamma$  wiąże się z obniżeniem masy ciała, zwiększeniem wrażliwości na insulinę i wzrostem stężenia cholesterolu frakcji HDL w surowicy krwi [16].

Tkanka tłuszczowa jest głównym miejscem działania tiazolidinedionów, które powodują zwiększenie masy komórek tłuszczowych, co wydaje się nielogiczne z punktu widzenia związku otyłości z in-

sulinoopornością. Wiadomo jednak, że komórki tłuszczowe są niezbędne w celu utrzymania homeostazy glukozy, co udowadnia związek pomiędzy lipoatrofią a insulinoopornością. Wydaje się, że lipogenna aktywność PPAR $\gamma$  przyczynia się do zwiększonej wrażliwości na insulinę. Glitazony indukują wychwytywanie kwasów tłuszczowych przez adipocyty [17]. Lazar [18] w swojej pracy omawia wpływ receptorów aktywowanych proliferatorami peroksyzomów typu  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) na metabolizm lipidów w makrofagach. Komórki te, po fagocytozie utlenionych lipidów, przekształcają się w błonie wewnętrznej tętnic w tak zwane komórki piankowate. Nagromadzenie się tych komórek jest najwcześniejszym objawem patomorfologicznym miażdżycy. Autor rozważa, czy leki z tej grupy, działając na bogate w PPAR $\gamma$  makrofagi w ścianie tętnicy, chronią ją przed rozwojem miażdżycy, czy też ten proces nasilają. U zwierząt glitazony wpływają na hamowanie procesu aterosogenezy, co wskazuje na ochronne działanie receptorów PPAR $\gamma$  w makrofagach. Tę sugestię potwierdza mniejsze wytwarzanie prozapalnych interleukin przez te komórki [18].

Natomiast badania przeprowadzone na linii komórek macierzystych szpiku myszy, pozbawionych genu dla PPAR $\gamma$ , wykazały, że receptor ten nie jest potrzebny do prawidłowego różnicowania i dojrzewania makrofagów [19]. Tylko komórki kontroli z obecnym receptorem PPAR $\gamma$  wykazywały znaczny wzrost gęstości receptorów CD 36 pod wpływem troglitazonu i innych ligandów PPAR $\gamma$ . Jednak nie wykazano różnicy w liczbie pobranych utlenionych LDL między komórkami, które mają ten receptor, a tymi, które są pozbawione PPAR $\gamma$ . Prawdopodobnie jest to spowodowane występowaniem w dojrziałych makrofagach większej liczby receptorów dla utlenionych LDL, co wyrównuje brak indukcji CD 36 przez glitazony. Oceniono także przeciwwapalny wpływ ligandów PPAR $\gamma$  na makrofagi aktywowane lipopolisacharydem bakteryjnym (LPS, *lipopolysaccharide*). Pod wpływem tego związku zachodzi w makrofagach synteza takich cytokin, jak: TNF- $\alpha$  i IL-6. Ligandy PPAR $\gamma$ , w tym glitazony, hamują produkcję tych cytokin, niezależnie od obecności samego receptora. W związku z tym można stwierdzić, że przeciwmiażdżycowe działanie glitazonów polega na zmniejszeniu wytwarzania prozapalnych cytokin i hamowaniu indukcji i NOS (syntaza tlenu azotu) oraz COX-2 (cyklooksygenaza kwasu arachidonowego) w makrofagach, ale mechanizm tego procesu wymaga wyjaśnienia, ponieważ wbrew oczekiwaniom leki te działają nawet przy braku tego receptora [19].

Chinetti i wsp. [20] badali efekt stymulacji PPAR $\alpha$  i PPAR $\gamma$  na powstawanie komórek piankowatych z makrofagów. Eksperymenty prowadzono w obecności ligandu PPAR $\alpha$  (fibrat) lub PPAR $\gamma$  (glitazony). Z badań wynika, że glitazony i fibry nie nasilają akumulacji cholesterolu w makrofagach, co potwierdzono również w przypadku inkubacji z utlenionymi LDL. Przyczyny braku przemiany makrofagów w komórki piankowe w obecności ligandów PPAR należy szukać w przyspieszonym usuwaniu lipidów z wnętrza makrofagów. Pobudzenie receptorów PPAR okazało się sygnałem do zwiększenia syntezy przebłonowego transportera cholesterolu związanego z apolipoproteiną A (AB-CA1). Makrofagi osób z chorobą tangierską, charakteryzującą się niedoborem ABCA1, nie były chronione przez glitazony przed powstawaniem komórek piankowatych. Stosowane od dawna fibry i niedawno wprowadzone do stosowania klinicznego glitazony mogą opóźnić rozwój miażdżycy w wyniku działania na PPAR, zwiększając usuwanie cholesterolu z makrofagów fagocytujących utlenione LDL [20].

Mechanizm działania tiazolidinedionów jednak nie został do końca wyjaśniony. Uważa się, że przedstawiciele tej klasy mogą modulować kilka procesów wpływających na wzrost wrażliwości na insulinę, między innymi wpływ na aktywność kinazy receptora insulinowego, fosforylację receptora insulinowego, liczbę receptorów insulinowych i wątrobowy metabolizm glukozy [21]. Jednocześnie tiazolidinediony mogą oddziaływać na metabolizm węglowodanów przez redukcję i zmniejszenie dostępności lipidów układowych i komórkowych [22].

Receptor PPAR $\gamma$  ulega w wysokim stopniu ekspresji w komórkach tłuszczowych ssaków i reguluje transkrypcję kilku genów koniecznych do różnicowania preadipocytów, a także insulinowych mediatorów pośredniczących w wychwycie glukozy przez tkanki obwodowe. Tiazolidinediony przyczyniają się do różnicowania adipocytów również przez pobudzanie receptora PPAR $\gamma$ . Zmniejszają ekspresję leptyny (sygnałowego czynnika przekazywanego przez gen *ob*, który reguluje apetyt, masę ciała i równowagę energetyczną) oraz TNF- $\alpha$ , jednocześnie zwiększając ekspresję lipazy lipoproteinowej, białka wiążącego lipidy adipocytów (aP2) i GLUT 4, który odgrywa główną rolę w ułatwianiu transportu glukozy do adipocytów i mięśni szkieletowych [23].

Na podstawie badań wykazano, że stosowanie tiazolidinedionów u szczurów wpływa na wzrost apetytu i nadmierne gromadzenie brunatnej tkanki

tłuszczowej (termogeneza). Obecnie nie ma danych o znaczącym wpływie tiazolidinedionów na przyrost masy tłuszczowej u ludzi [24, 25].

### Tiazolidinediony — historia

Prekursorem tiazolidinedionów był cyglitazon, analog klofibratu. W 1982 roku sklasyfikowano go jako lek obniżający stężenie lipidów i glukozy, ale ze względu na hepatotoksyczność zaprzestano dalszych prac badawczych nad jego zastosowaniem [26].

Troglitazon był pierwszym preparatem z grupy tiazolidinedionów, zastosowanym jako lek hipoglikemizujący. W Stanach Zjednoczonych wprowadzono go do leczenia w marcu 1997 roku, a w Europie rok później, gdzie po kilku tygodniach został wycofany ze względu na hepatotoksyczność (podejrzenie indukcji karcynogenezy w wątrobie i ciężkie uszkodzenia komórek wątroby w mechanizmie idiosynkrazji). Wykazano, że lek ten był przyczyną zgonu lub spowodował konieczność przeprowadzenia transplantacji wątroby. W marcu 2000 roku lek całkowicie wycofano z monoterapii, a utrzymano stosowanie w warunkach szczególnej kontroli w Stanach Zjednoczonych. W krajach Unii Europejskiej nie wyrażono zgody na rejestrację tego leku [27, 28].

Pioglitazon i rosiglitazon wprowadzono do leczenia w Stanach Zjednoczonych w 1999 roku, jako leki stosowane zarówno w monoterapii, jak i w terapii skojarzonej, w cukrzycy typu 2. W Europie zostały wprowadzone do leczenia rok później [28], a w Polsce rosiglitazon zarejestrowano w 2001 roku pod nazwą Avandia.

### Tiazolidinediony w cukrzycy

Rosiglitazon to nowy lek w walce z insulinoopornością — jednym z mechanizmów leżących u podstaw zaburzeń metabolicznych u większości chorych na cukrzycę typu 2. W zwierzęcym modelu insulinooporności rosiglitazon obniża stężenie glukozy w surowicy krwi, stężenie insuliny i triglicerydów [22].

Lek ten wykazuje bardzo wysokie powinowactwo do receptora PPAR $\gamma$  (stała dysocjacji (Kd) w przybliżeniu 40 nmol/l) [12]. Ma większe powinowactwo do PPAR $\gamma$  w ludzkich adipocytach (10 nmol/l) niż pioglitazon (360 nmol/l) czy troglitazon (1050 nmol/l). Ekspozycja multipotentjalnych komórek pnia C3H10T1/2 czy ludzkich preadipocytów *in vitro* na działanie rosiglitazonu w stężeniu tak niskim, jak 100 nmol/l zapoczątkowała ich różnicowanie do adipocytów. Ekspresja PPAR $\gamma$  w komórkach C3H10T1/2 zwiększała się 3-krotnie [12, 29]. Rosiglitazon hamuje *in vitro* ekspresję genu leptyny w szczurzych adipocytach 3T3-L1 [24, 30].

Wykazano, że lek ten osłabia rozwój nefropatii cukrzycowej i degeneracji komórek wysp trzustkowych. W badaniach przeprowadzonych u szczurów Zuckera podawanie rosiglitazonu w dawce 50  $\mu$ mol/kg diety zmniejszało istotnie stopień uszkodzenia nerek i działało ochronnie na komórki wysp trzustkowych, które ulegają zmianom morfologicznym w procesie adaptacji do przewlekłej hiperinsulinemii. Podawany profilaktycznie młodym szczurom przez 9 miesięcy opóźniał lub znacznie zmniejszał proteinurię. Opóźnienie postępu proteinurii zaobserwowano także u starszych szczurów (w wieku 24–25 tygodni) z utrwaloną proteinurią. W obu grupach stwierdzono normalizację aktywności N-acetylo- $\beta$ -D-glukozaaminidazy (wskaźnik uszkodzenia kanalików nerkowych bliższych) i osłabienie wzrostu ciśnienia tętniczego krwi, które towarzyszy rozwijającej się proteinurii [25].

Rosiglitazon nie indukuje cytochromu P4503A4 oraz nie wchodzi w klinicznie istotne interakcje z nifedypiną, doustnymi lekami antykoncepcyjnymi, metforminą, digoksyną, ranitydyną ani akarbozą, podobnie jak dwa pozostałe tiazolidinediony [31–35].

Wykazano, że farmakokinetyka rosiglitazonu była niezmienną u osób z łagodną [36], a także schyłkową niewydolnością nerek, którą leczono hemodializą [37].

W badaniach przeprowadzonych u otyłych szczurów z insulinoopornością i otyłych myszy z hiperглиkemią rosiglitazon znacząco zmniejszał stężenie glukozy, insuliny i triglicerydów w surowicy krwi, a także niezestryfikowanych kwasów tłuszczowych i ciał ketonowych [22].

Hipoglikemizujące działanie rosiglitazonu *in vivo*, tak jak innych tiazolidinedionów, wiąże się z jego powinowactwem do receptora PPAR $\gamma$ .

W badaniach myszy *db/db* rosiglitazon w dawce 30  $\mu$ mol/kg diety zwiększał powierzchnię i liczbę wysp trzustkowych oraz zawartość w nich insuliny [38].

### Działania niepożądane tiazolidinedionów

**Wpływ na wątrobę.** Po wprowadzeniu na rynek amerykański troglitazonu zaobserwowano, że u 1,9% chorych na cukrzycę nastąpił wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) w surowicy, który 3-krotnie przekraczał normę. Następnie pojawiły się informacje na temat ciężkiego toksycznego uszkodzenia wątroby. U osób leczonych troglitazonem zaobserwowano 43 przypadki ostrej niewydolności wątroby i 28 zgonów z powodu niewydolności wątroby. Komitet Doradczy (*Endocrine Advisory Committee*) FDA zalecił wycofanie troglitazo-

nu stosowanego w monoterapii w cukrzycy typu 2 [27]. W przeciwieństwie do troglitazonu, który wywierał toksyczny wpływ na komórki wątroby w stężeniu 20  $\mu\text{mol/l}$ , w przypadku rosiglitazonu działanie to odnotowano przy stężeniu powyżej 100  $\mu\text{mol/l}$ . Pacjentów, u których stężenie aminotransferaz przekracza 3-krotnie normę, nie powinno się leczyć pochodnymi tiazolidinedionów. Wzrost aktywności enzymów wątrobowych w surowicy obserwuje się u 0,25% chorych na cukrzycę leczonych pioglitazonem oraz u 0,2% otrzymujących rosiglitazon. Do chwili obecnej 2-krotnie doniesienie o uszkodzeniu wątroby po zastosowaniu rosiglitazonu [39].

**Wpływ na układ krążenia.** Rosiglitazon i troglitazon mogą powodować obrzęki i retencję płynów [40]. Retencja płynów, niedokrwistość i wzrost stężenia obciążenia wstępnego serca powodowały przerost lewej komory serca u zwierząt, którym podawano wyżej wymienione leki [41]. W niektórych badaniach obserwuje się również wzrost stężenia cholesterolu frakcji LDL [1, 39, 41]. Ze względu na ryzyko pojawienia się polipów jelita leki te są przeciwwskazane u osób z rodzinną polipowatością jelita [1].

**Przyrost masy ciała.** Glitazony powodują przyrost masy ciała. Po stosowaniu tej grupy leków przez 2 lata zaobserwowano przyrost masy ciała większy o 3,7% niż przy stosowaniu metforminy i o 6,3% niż przy stosowaniu pochodnych sulfonilomocznika.

We wszystkich badaniach klinicznych u chorych na cukrzycę typu 2 leczonych troglitazonem obserwowano zmniejszenie stężenia hemoglobiny o około 3%. Efekt ten przypisuje się rozcieńczeniu wskutek zatrzymania wody w ustroju i zwiększenia objętości osocza. U około 5% leczonych troglitazonem obserwowano obrzęki, dlatego lek ten jest przeciwwskazany u chorych na cukrzycę z niewydolnością serca III lub IV klasy według NYHA [1, 27, 28].

Preparaty stymulujące receptory PPAR $\gamma$  są coraz powszechniej stosowane jako leki zwiększające wrażliwość na insulinę. Niekorzystny wpływ glitazonów może częściowo wynikać z działań polegających na wyłącznej stymulacji tych receptorów. Wydaje się, że preparaty modulujące PPAR $\gamma$  mogą mieć pozytywne znaczenie w zmniejszaniu insulinooporności, z pominięciem negatywnych skutków wyłącznej ich stymulacji. Grupa tych preparatów może odgrywać rolę nie tylko agonistów, lecz również antagonistów lub odwróconych agonistów receptora PPAR $\gamma$  i w ten sposób modyfikować jego działanie. Należy podkreślić, że niektórzy uważają gen tego receptora za słynny gen spichrzania, związany z insulinoopornością typową dla cukrzycy typu 2 w społeczeństwach cywilizowanych [42].

## PIŚMIENNICTWO

- Schoonjans K., Auwerx J.: Thiazolidinediones: an update. *Lancet* 2000; 355 (9208): 1008–1010.
- Reaven G.M., Lithell H., Landsberg L.: Hypertension and associated metabolic abnormalities — the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: 374–381.
- Małecki M.: Postępy genetyki cukrzycy typu 2. *Diabetologia Polska* 2001; 8: 15.
- Sieradzki J.: Insulinooporność jako istotny czynnik w etiopatogenezie cukrzycy typu 2. Sesja satelitarna. Przełom w leczeniu cukrzycy typu 2. VIII Zjazd PTD Białystok — Mikołajki 17–20.05.2001, s. 6.
- Uysal K.T., Wiesbrock S.M., Marino M.W., Hotamisligil G.S.: Protection from obesity — induced insulin resistance in mice lacking TNF- $\alpha$ . *Function. Nature* 1997; 389: 610–614.
- Dowse G., Zimmet P.Z., Finch C.F., Collins V.R.: Decline in incidence of epidemic glucose intolerance in Nauruans: implications for „thrifty genotype”. *Am. J. Epidemiol.* 1991; 133: 1093–1104.
- O’Dea K. Westernisation, insulin resistance and diabetes in Australian aborigines. *Med. J. Aust.* 1991; 155: 258–264.
- Reaven G.: Hypothesis: muscle insulin resistance is the („not-so”) thrifty genotype. *Diabetologia* 1998; 41: 482–484.
- Pigoń-Węgiel A., Węgiel A.: Molekularne aspekty insulinooporności. *Diabetologia Polska* 2000; 7: 254–257.
- O’Doherty R., Stein D., Foley J.: Insulin resistance. *Diabetologia* 1997; 40: B10–B15.
- Utriainen T., Takala T., Yki-Järvinen H.: Insulin resistance characterizes glucose uptake in skeletal muscle but not in the heart in NIDDM. *Diabetologia* 1998, 41: 555–559.
- Lehmann J.M., Moore L.B., Smith-Oliver T.A., Wilkison W.O., Willson T.M., Kliewer S.A.: An antidiabetic thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR gamma). *J. Biol. Chem.* 1995; 270: 12 953–12 956.
- Fajas L., Auboeuf D.: Organization, promoter analysis and expression of the human PPAR $\gamma$  gene. *J. Biol. Chem.* 1997; 272: 18 779–18 789.
- Greene M.E., Blumberg B. Isolation of the human peroxisome proliferator activated receptor gamma cDNA: expression in hematopoietic cells and chromosomal mapping. *Gene Expr.* 1995; 4: 281–299.
- Fajas L., Fruchart J.C., Auwerx J.: PPAR $\gamma$ 3 mRNA: a distinct PPAR $\gamma$  mRNA subtype transcribed from an independent promoter. *FEBS Lett* 1998; 438: 55–60.
- Deeb S., Fajas L.: Pro12 Ala substitution in the human peroxisome proliferator-activated receptor gamma 2 is associated with decreased receptor activity, improved insulin sensitivity, and lowered body mass index. *Nat. Genet.* 1998; 20: 284–287.
- Schwartz S., Raskin P. Effect of troglitazon in insulin-treated patients with type II diabetes. *N. Engl. J. Med.* 1998; 338: 861–866.
- Lazar M.A.: Progress in cardiovascular biology: PPAR for the course. *Nature Medicine* 2001; 7: 23–24.
- Chawla A., Barak Y., Nagy L., Liao D., Tontonoz P., Evans R.M.: PPAR $\gamma$  dependent and independent effects on macrophage — gene expression in lipid metabolism and inflammation. *Nature Medicine* 2001; 7: 48–52.
- Chinetti G., Lestavel S., Bocher V. i wsp.: PPAR $\alpha$  and PPAR $\gamma$  activators induce cholesterol removal from human macrophage foam cells through stimulation of ABCA1 pathway. *Nature Medicine* 2001; 7: 53–58.
- Grossman S., Lessem J.: Mechanisms and clinical effects of thiazolidinediones. *Expert Opin. Invest. Drug* 1997; 6: 1025–1040.
- Oakes N.D., Kennedy C.J., Jenkins A.B., Laybutt D.R., Chisholm D.J., Kraegen E.W.: A new antidiabetic agent, BRL 49653, reduces lipid availability and improves insulin action and glucose regulation in the rat. *Diabetes* 1994; 43: 1203–1210.

23. Spiegelman B.M.: PPAR $\gamma$ : Adipogenic regulator and thiazolidinedione receptor. *Diabetes* 1998; 47: 507–514.
24. De Vos P., Lefebvre A.M., Miller S.G. i wsp.: Thiazolidinediones repress *ob* gene expression in rodents via activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *J. Clin. Invest.* 1996; 15, 98: 1004–1009.
25. Buckingham R.E., Al-Barazanji K.A., Toseland C.D. i wsp.: Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist, rosiglitazone, protects against nephropathy and pancreatic islet abnormalities in Zucker fatty rats. *Diabetes* 1998; 47: 1326–1334.
26. Saltiel A.R., Olefsky J.M.: Thiazolidinediones in the treatment of insulin resistance and type II diabetes. *Diabetes* 1996; 45: 1661–1669.
27. Plosker G.L., Faulds D.: Troglitazone: a review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 1999; 57: 409–438.
28. Gale E.A.M.: Lessons from the glitazones: a story of drug development. *Lancet* 2001; 357: 1870–1875.
29. Adams M., Montague C.T., Prins J.B. i wsp.: Activators of peroxisome proliferator-activated receptor gamma have depot-specific effects on human preadipocyte differentiation. *J. Clin. Invest.* 1997; 100: 3149–3153.
30. Kallen C., Lazar M.: Antidiabetic thiazolidinediones inhibit leptin (*ob*) gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1996, 11, 93: 5793–5796.
31. Harris R.Z., Inglis A.M., Miller A.K. i wsp.: Rosiglitazone has no clinically significant effect on nifedipine pharmacokinetics. *J. Clin. Pharmacol.* 1999; 39: 1189–1194.
32. Miller A.K., Inglis A.M., Culkin K.T., Jorkasky D.K., Freed M.I.: The effect of acarbose on the pharmacokinetics of rosiglitazone. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2001; 57: 105–109.
33. Di Cicco R.A., Miller A.K., Patterson S., Freed M.I.: Rosiglitazone does not affect the steady-state pharmacokinetics of digoxin. *J. Clin. Pharmacol.* 2000; 40: 1516–1521.
34. Di Cicco R.A., Allen A., Carr A., Fowles S., Jorkasky D.K., Freed M.I.: Rosiglitazone does not alter the pharmacokinetics of metformin. *J. Clin. Pharmacol.* 2000; 40: 1280–1285.
35. Inglis A.M., Miller A.K., Culkin K.T. i wsp.: Lack of effect of rosiglitazone on the pharmacokinetics of oral contraceptives in healthy female volunteers. *J. Clin. Pharmacol.* 2001; 41: 683–690.
36. Chapelsky M., Thompson K., Miller A.: Pharmacokinetics of rosiglitazone (RSG). *Clin. Pharmacol. Ther.* 1999; 65: 186.
37. Thompson K., Zussman B., Miller A.: Pharmacokinetics of rosiglitazone are unaltered in hemodialysis patients. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1999; 65: 186.
38. Lister C.A., Boam D., Bretherton-Watt D. i wsp.: Rosiglitazone increases pancreatic islet area, number and insulin content, but not insulin gene expression. *Diabetologia* 1998; 41 (supl. 1): A169.
39. Forman L.M., Simmons D.A., Diamond R.H.: Hepatic failure in a patient taking rosiglitazone. *Ann. Intern. Med.* 2000; 132: 118–121.
40. Walker A., Naderali E., Chattington P. i wsp.: Differential vasoactive effects of the insulin sensitizers rosiglitazone (BRL 49653) and troglitazone on human small arteries *in vitro*. *Diabetes* 1998; 47: 810–814.
41. Barman-Balfour J.A., Polsker G.L.: Rosiglitazone. *Drugs* 1999; 57: 921–922.
42. Auwerx J.: PPAR $\gamma$ , the ultimate thirfty gene. *Diabetologia* 1999; 42: 1033–1049.

