

Inzulin senzitivizující léky

A. Šmahelová

Diabetologické centrum, vedoucí doc. MUDr. Alena Šmahelová, Ph.D., Kliniky gerontologické a metabolické Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Luboš Sobotka, CSc.

Souhrn: Inzulin senzitivizující léky jsou dnes ve formě metforminu jako základního léku součástí léčby prakticky každého diabetika 2. typu. Na počátku terapie je používán metformin, později jsou často používány inzulinové senzitivizéry (PPAR- γ stimulatory) rosiglitazon a pioglitazon. V současné době dochází ve skupině inzulinových senzitivizérů k rozsáhlému výzkumu nových farmak. Ve vývoji jsou tzv. double senzitivizéry, panPPAR senzitivizéry, PPAR- δ senzitivizéry. Nejperspektivnější skupinou jsou selektivní modulátory PPAR- γ .

Klíčová slova: metformin – rosiglitazon – pioglitazon – PPAR senzitivizéry – selektivní PPAR modulátory – panPPAR senzitivizéry

Insulin Sensitizing Drugs

Summary: Currently, insulin sensitizing drugs in the form of metformin as the basic drug are part of the treatment of practically any type II diabetic patient. At the beginning of the therapy, metformin is used; later, insulin sensitizers (PPAR- γ stimulators) such as rosiglitazone and pioglitazone are often applied. Nowadays, extensive research into new pharmaceuticals is being conducted in the group of insulin sensitizers. So-called double sensitizers, panPPAR sensitizers or PPAR- δ sensitizers, are being developed. The most promising group is of the PPAR- γ selective modulators.

Key words: metformin – rosiglitazone – pioglitazone – PPAR sensitizers – selective PPAR modulators – panPPAR sensitizers

Úvod

V současné době se v klinické praxi používá řada léků, které ovlivňují inzulinovou rezistenci. Patří k nim zejména thiazolidindiony, metformin, v menší míře pak antihypertenziva agonisté α 1-adrenergických receptorů, inhibitory ACE, antagonisté AT₁ receptoru [1].

Metformin

Metformin je dnes lékem první volby u všech diabetiků 2. typu bez ohledu na body mass index [2]. Podle doporučení Americké diabetologické asociace z ledna roku 2008 je experty doporučeno zvážit u rizikových pacientů podání metforminu už v prediabetickém stadiu. Někteří toto rozhodnutí zpochybňují, protože u každého pacienta s poruchou glykoregulace (IFG – impaired fasting glucose či IGT – impaired glucose tolerance) se nerozvine manifestní diabetes [3]. Hlavní účinek metforminu je potlačení glukoneogeneze, má však i další efekty na glukózový a lipidový metabolismus. Snižuje hladiny inzulinu, je tedy inzulin šetřící lék. Zvýšení inzulinové senzitivity nebylo ve všech studiích s metfor-

minem zcela jednoznačně prokázáno. Mechanismus účinku metforminu je zcela odlišný od mechanismu účinku thiazolidindionů, dominuje suprese glukoneogeneze, a tím i výdej glukózy z jater. Metformin je vhodnější označit jako inzulin šetřící lék, i když se používá i pojem inzulinového senzitivizéru [4].

Potlačení glukoneogeneze a zvýšení jejího využití ve svalu zvyšuje účinek inzulinu. Metformin snižuje hyperinzulinemii nalačno, obvykle stabilizuje hmotnost a může usnadnit snižování hmotnosti. Metformin v dávce 2krát 850 mg denně snížil riziko progresu poruchy glukózové tolerance do manifestního diabetu o 31 % [5], snižuje triglyceridemii a LDL-cholesterol. Vliv na krevní tlak není klinicky prokázán, prokazatelně však snižuje hladinu PAI 1, agregaci destiček a hladiny fibrinogenu. U obézních diabetiků bylo prokázáno snížení výskytu infarktu myokardu, makroangiopatických komplikací a o 1/3 i kardiovaskulární mortality [4].

U diabetiků 2. typu snižuje metformin glykemii nalačno průměrně o 2,6 mmol/l, hodnotu HbA_{1c} o 1–2 %. Většinou nestačí monoterapie a je nutná

včasná kombinace s dalšími antidiabetiky (sulfonylureou, thiazolidindiony, inkretinová analoga, gliptiny, inzulinem) [2].

Inzulinové senzitivizéry

Do skupiny inzulinových senzitivizérů patří agonisté PPAR- γ – thiazolidindiony, které dnes využíváme v rutinní klinické praxi jako antidiabetika. V experimentu byla prokázána u primátů a králíků jejich schopnost ovlivnit široké spektrum abnormalit, které jsou sdružovány pod pojem metabolický syndrom. PPAR aktivita byla však popsána i u dalších molekul, např. u antihypertenziv (telmisartan) a sulfonylureového antidiabetika glimepiridu, klinický význam je ale sporný [6].

Mechanismus pleiotropních účinků thiazolidindionů vychází primárně z tukové tkáně. I když stále není detailně prozkoumán, je nepochybné, že thiazolidindiony ovlivňují jaderné receptory v tukových buňkách. Snižují akumulaci viscerálního tuku, mobilizují mastné kyseliny, snižují tvorbu cytokinů (např. TNF- α) a zvyšují tvorbu adiponektinu. Ve svalech se účinek projevuje zvýšenou

utilizací glukózy, v jaterní buňce potlačením glukoneogeneze, zpomaluje se vyčerpání funkce β -buněk. Důležitým výsledkem účinku thiazolidindionů je zlepšení funkce endotelu cév.

Protektivní účinek rosiglitazonu na inzulínovou sekreci byl prokázán nejen experimentálně, ale i klinicky. Cavaughan prokázal u 14 obézních osob s poruchou glukózové tolerance při medikaci troglitazonem (proti skupině s placebem) zvýšení sekrece inzulínu při každé glykemii [7]. V klinické studii ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial) se u diabetiků 2. typu rovněž potvrdil dlouhodobý protektivní vliv rosiglitazonu na funkci β -buněk [8]. Inzulín senzitivizující léky (v této studii tedy metformin i rosiglitazon) vedly k selhání léčby v monoterapii významně méně než sulfonylurea.

V současné době jsou v klinické praxi rutinně používány 2 zástupci thiazolidindionů, první zástupce thiazolidindionů – troglitazon byl již před několika lety stažen z trhu pro zvýšený výskyt jaterního selhání. Tyto pluripotentní metabolické léky zlepšují u diabetiků 2. typu inzulínovou rezistenci – zvyšují tedy citlivost na inzulín („inzulínové senzitivizéry“), zvyšují sekreci inzulínu, nevyvolávají hypoglykemie. Renální insuficience není kontraindikací jejich podání a jsou dobře tolerovány.

Z klinických studií jsou pro praxi důležité zejména výsledky vlivu thiazolidindionů na lipidové spektrum, kardiovaskulární komplikace a kostní metabolismus.

Review 6 randomizovaných klinických studií potvrdila snížení LDL-cholesterolu u pioglitazonu, mírné zvýšení LDL-cholesterolu u rosiglitazonu, zvýšení HDL-cholesterolu o 10 % a snížení hladiny triglyceridů u obou zástupců [9]. V randomizované studii, srovnávající přímo účinky pioglitazonu a rosiglitazonu na lipidové spektrum, obdrželo 735 dyslipidemických diabetiků 2. typu náhodně rosiglitazon nebo pioglitazon. U pioglitazonu ve srovnání s rosiglitazonem došlo k snížení triglyceridů o 0,59 mmol/l (vs 0,15 mmol/l), zvý-

šení HDL-cholesterolu o 0,13 mmol/l (vs 0,06 mmol/l) a snížení LDL-cholesterolu o 0,32 mmol/l, u rosiglitazonu bylo zjištěno zvýšení o 0,55 mmol/l [10].

V roce 2007 byla publikována metaanalýza Nissena, která ukazovala na zvýšený výskyt kardiovaskulárních příhod při léčbě rosiglitazonem [11]. Již dříve bylo prokázáno, že thiazolidindiony mají kromě hypoglykemizujícího účinku také další účinky: snížení krevního tlaku, úprava dyslipidemie, efekt na strukturu a funkci cév, efekt na úpravu sekrečního profilu adipokinů a na snížení oxidačního stresu a efekt na stabilizaci koronárních lézí. Nežádoucí účinky se projevují retencí tekutin, zhoršením srdečního selhání a vzestupem hmotnosti. Proto byl výsledek Nissenovy metaanalýzy překvapující. Stimulace PPAR- γ ovlivňuje děje proaterogenní i antiaterogenní. PPAR stimulace se také uplatňuje v řízení exprese genů zapojených v metabolismu lipidů a glycidů, regulaci inzulínové senzitivity, karcinogenezi a dělení buněk a v regulaci zánětlivé reakce [6].

Největší diskuze se týkala i dalších studií, které zkoumají vztahy PPAR- γ stimulace k ateroskleróze. Ve studii PROACTIVE (PROspective PioglitAzone Clinical Trial In MacroVascular Events) [12] s pioglitazonem byl efekt jasně pozitivní. Výskyt kardiovaskulárních příhod poklesl nesignifikantně o 10 % ($p = 0,095$), o 16 % klesla celková mortalita a výskyt nefatálního infarktu myokardu a cévní mozkové příhody ($p = 0,027$).

V květnu roku 2007 uveřejnil časopis New England Journal of Medicine Nissenovu metaanalýzu studií s rosiglitazonem [11], poukazující na zvýšený výskyt infarktu myokardu a úmrtí z kardiovaskulárních příčin u pacientů léčených rosiglitazonem. Retrospektivní Nissenova metaanalýza zahrnula 40 malých a 2 velké klinické studie DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) a ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial) ve srovnání

s kontrolní skupinou, léčenou jinými léky než rosiglitazonem. V rosiglitazonové skupině bylo popsáno 86 případů infarktu myokardu ve srovnání se 72 případy u kontrolní skupiny a dále 39 úmrtí z kardiovaskulárních příčin ve srovnání s 22 u kontrol. Riziko infarktu myokardu po terapii rosiglitazonem bylo stanoveno 1,43 (1,03–1,98; $p = 0,03$) a riziko kardiovaskulárního úmrtí 1,64 (0,98–2,74; $p = 0,06$). Riziko úmrtí ze všech příčin bylo nesignifikantní 1,18 (0,89–1,55; $p = 0,24$).

Přes rozsáhlou diskuzi byl lék ponechán mezinárodními autoritami – americkou FDA (Food and Drug Administration), evropskou EMEA (European Medicines Agency) i naším SÚKL (Státní ústav pro kontrolu léčiv) na trhu. Pozitivní efekty inzulínových senzitivizérů nepochybně převažují nad kontroverzními. Po zveřejnění výsledků, vyvolávajících pochybnosti v souvislosti s léčbou rosiglitazonem, byla publikována předběžná analýza probíhající prospektivní studie RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes) [13]. Jedná se o velkou randomizovanou klinickou studii, jejímž cílem je zjistit bezpečnost léčby rosiglitazonem v kombinaci se sulfonylureou nebo metforminem. Předběžná zpráva zahrnuje data 4 447 účastníků sledovaných průměrně 3,75 let, přičemž zjištěné riziko kardiovaskulárního úmrtí je 0,83 (0,5–1,36; $p = 0,46$), riziko infarktu myokardu 1,17 (0,75–1,82; $p = 0,5$) a riziko kardiálního selhání 2,24 (1,27–3,97; $p = 0,006$). Tyto výsledky tedy nepotvrdily kardiotoxické vlivy rosiglitazonu. Benefity z podání tohoto léku pravděpodobně převažují. Po publikovaných analýzách pak EMEA v lednu roku 2008 upravila kontraindikace podání rosiglitazonu, takže zahrnují alergie na složky léku, srdeční selhání nebo anamnézu srdečního selhání (NYHA I–IV), akutní koronární syndromy (nestabilní angina pectoris, NSTEMI a STEMI), zhoršení jaterních funkcí a diabetickou ketoacidózu a diabetické prekoma.

Thiazolidindiony zůstávají dále významnou skupinou perorálních anti-diabetik a v kombinaci s metforminem jako lékem první volby jsou dnes jako jedna z možností léčby diabetu 2. typu nepostradatelné.

Vedlejší účinky dnešních inzulínových senzitivizérů

Vývoj inzulínových senzitivizérů pokračuje dále, už dnes je zkoušena řada inzulínových senzitivizérů, působících pozitivně na hyperglykémii i na komplikace diabetu.

K hlavním nežádoucím účinkům této lékové skupiny patří retence tekutin a městnavé srdeční selhání. Retence tekutin může vzniknout u všech thiazolidindionů. Periferní otoky se vyskytují u 4–6 % pacientů (vs 1–2 % u placeba), častěji se vyskytují při anamnéze srdečního selhání a mohou vést k zhoršení srdečního selhání. To je vysvětlováno zvýšenou reabsorpcí sodíku v membráně buněk sběracích tubulů za přispění dalšího faktoru (např. srdečního selhání). Klíčové je pozorné klinické sledování rizikového pacienta, doplnění o adekvátní vyšetření (RTG, EKG, echokardiografické vyšetření a další podle stavu).

Thiazolidindiony zasahují také do kostního metabolismu. Po pioglitazonu i rosiglitazonu byl zjištěn častější výskyt fraktur u žen (nikoliv u mužů) ve srovnání s placebem, především na dolních končetinách [14].

Metformin a inzulínové senzitivizéry v prevenci diabetu 2. typu

K využití metforminu v léčbě pacientů s glykoregulačními poruchami před vznikem diabetu vedla především studie DPP (Diabetes Prevention Program), která ukázala výrazný úspěch podání metforminu v prevenci diabetu.

Zajímavé jsou výsledky thiazolidindionů v prevenci diabetu [15]. U studie TRIPOD (Troglitazone In Prevention Of Diabetes) s ženami s gestačním diabetem a DPP (u obézních lidí s poruchou glykoregulace) přinesly nadějně výsledky s troglitazonem ve snížení roz-

Tab. 1. Syntetické PPAR-δ agonisté [16].

Látka	Společnost	Fáze
GW501516	GSK	II
GW610742	GSK	ve vývoji
L-165041	Merck	ve vývoji
komponenta (S) ^{-Si}	Kasuga*	objev

Tab. 2. SPPARM (selektivní PPAR modulátory/parciální agonisté) [16].

Látka	Společnost	Fáze
MK-0533(nTZDpa)	Merck	II
FK-614	Astell	II
PA-082	Roche	preklinická
GW376501	GSK	I
Baloglitazone (DRF-2593)	Dr Reddy's	II
	Rheosciences	kompletována
Telmisartan	Boehringer (hypertenze)	na trhu

Tab. 3. Duální PPAR agonisté [16].

Látka	Společnost	Fáze
PPAR-α, PPAR-γ		
muraglitazar (Pargluva)	BMS	stop (KVS příhody)
tesaglitazar (Galida)	Astra	stop (renální funkce)
ragaglitazar (DRF-2725)	Dr Reddy's (NN)	stop (urotelální karcinom)
naveglitazar	Eli Lilly	stop
sipoglitazar	Takeda	stop
aleglitazar (R 1439)	Roche	II
AVE0847	SA	II
AZD 6610	Astra	II
PPAR-α, PPAR-δ		
GW2433	GSK (kožní)	výzkum
TIPP401	Kasuga et al	
PPAR-δ, PPAR-γ		
látka 23	GSK	výzkum
látka 20	Lilly	výzkum
deriváty kyseliny propionové	Lilly	výzkum

voje poruchy glykoregulace. Tento lék byl ale později stažen z klinického užívání. Vůbec největším úspěchem prevence diabetu je 82% pokles výskytu diabetu při užití pioglitazonu ve studii ACT NOW (ACTos NOW for the Prevention of Diabetes). Podobný je i výsledek studie DREAM, kde rosiglitazon snížil výskyt diabetu o 60 % [15].

Potenciální nové léky ovlivňující PPAR

Výzkum léků ovlivňujících PPAR receptory není zdaleka u konce. Ve vývoji je

řada dalších léků ovlivňujících PPAR receptory [16]. Rosiglitazon a pioglitazon jsou klasické γ-senzitivizéry.

Přehled dnes vyvíjených PPAR-δ senzitivizérů uvádí tab. 1. Část těchto látek má velkou perspektivu i v léčbě obezity a kožních onemocnění [6,17].

Velmi perspektivní skupinou jsou tzv. selektivní modulátory PPAR-γ (SPPARM), parciální agonisté PPAR-γ (tab. 2). Koncept jejich klinického využití je založen na interakci agonista-selektivního receptor-kofaktor, která ovlivňuje regulaci genu. Selektivní PPAR-γ

Tab. 4. PanPPAR agonisté [16].

Látka	Společnost	Indikace	Fáze
bezafibrát	Boehringer	KVS onem.	na trhu
	GmgH/ChongKun	AS	
	Dang Pharma	DM2	
chiglitazar	Shenzhen	DM2	I
CS204	Shenzhen	MS	objev
DRL-11605	Perlecan Pharma	obezita	I
GW677954	GSK	DM2 + MS	II
GW625019	GSK	DM2 + MS	I
netoglitazone	Mitsubishi Pharma	obezita	II
PLX204	Wyeth	DM2 + MS	II
LY465608	Lilly	DM2 + MS	objev

modulátory mají žádoucí efekt na metabolismus glukózy bez vedlejšího účinku (např. na zvýšení hmotnosti). Tyto látky mají tedy menší adipogenní účinek než klasické thiazolidindiony [16].

Důležitou skupinou jsou tzv. double senzitivizéry α - γ (tab. 3), které působí jako antidiabetika i hypolipidemika. Významné jsou i kombinace s působením na PPAR- δ . Tzv. glitazary se dostaly do pokročilé fáze klinického vývoje, jejich distribuce však byla pro vedlejší účinky zastavena.

Patrně nejvíce perspektivní skupinou jsou tzv. panPPAR agonisté. Jejich efekt by měl být podle experimentů na zvířatech velmi komplexní. Prozatímni výsledky potvrzují významné snížení inzulínové rezistence, zlepšení lipidogramu i obezity a pravděpodobně mají též komplexní efekt na metabolický syndrom. Je zajímavé, že panPPAR senzitivizér, působící na PPAR- α , PPAR- γ i PPAR- δ , je bezafibrát, tedy látka velmi stará. Její další efekty kromě hypolipidemického jsou však velmi slabé [18]. V tab. 4 je uvedena řada perspektivních látek ovlivňujících diabetes, lipidy, aterosogenezi i metabolický syndrom.

Závěr

Skupina inzulin senzitivizujících léků je dnes významnou součástí léčby diabetu

a v určité fázi onemocnění je užívá prakticky každý diabetik 2. typu. Metformin je dnes antidiabetikem první volby, rovněž thiazolidindiony si udržely své významné postavení v léčbě. Pokračuje vývoj celé řady dalších variant léků ovlivňujících receptory PPAR. Počet vyvíjených PPAR senzitivizérů je extrémně vysoký a je velmi pravděpodobné, že v budoucnu půjde o látky léčící nejen diabetes 2. typu, ale komplexně i metabolický syndrom.

Literatura

1. Zwieter PA, Lancia G. The metabolic syndrome – a therapeutic challenge. European society of hypertension 2005.
2. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB et al. American Diabetes Association; European Association for Study of Diabetes. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2009; 32: 193–203.
3. Rosenstock J. Reflecting on type 2 diabetes prevention: more questions than answers. Diabetes Obes Metab 2007; 9 (Supl 1): 3–11.
4. Šmahelová A. Metformin. In: Haluzík M (ed). Trendy v endokrinologii č. 12. Praha: Galén 2008.
5. DPP Research group: The Diabetes Prevention Program (DPP): description of lifestyle intervention. Diabetes Care 2002; 25: 2165–2171.

6. Haluzík M, Svačina Š. Metabolický syndrom a jaderné receptory PPAR. Praha: Grada Publishing 2005.

7. Cavaghan MK, Ehrmann DA, Byrne MM et al. Treatment with the oral antidiabetic agent troglitazone improves beta cell responses to glucose in subjects with impaired glucose tolerance. J Clin Invest 1997; 100: 530–537.

8. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA et al. ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. N Engl J Med 2006; 355: 2427–2443.

9. Yki-Järvinen H. Thiazolidinediones. N Engl J Med 2004; 351: 1106–1118.

10. Goldberg RB, Kendall DM, Deeg MA et al. GLAI Study Investigators. A comparison of lipid and glycemic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. Diabetes Care 2005; 28: 1547–1554.

11. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. N Engl J Med 2007; 356: 2457–2471.

12. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. Lancet 2005; 366: 1279–1289.

13. Home PD, Jones NP, Pocock SJ et al. RECORD Study Group. Rosiglitazone RECORD study: glucose control outcomes at 18 months. Diabet Med 2007; 24: 626–634.

14. Loke YK, Singh S, Furberg CD. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. CMAJ 2009; 180: 32–39.

15. Svačina Š. Prevence diabetu a jeho komplikací. Praha: Triton 2008.

16. Gross B, Staels B. PPAR agonists: multimodal drugs for the treatment of type-2 diabetes. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2007; 21: 687–710.

17. Svačina Š. Metabolické receptory PPAR a kůže. Vnitř Lék 2006; 52: 451–453.

18. Tenenbaum A, Motro M, Fisman EZ. Dual and pan-peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) co-agonism: the bezafibrate lessons. Cardiovasc Diabetol 2005; 4: 14.

doc. MUDr. Alena Šmahelová, Ph.D.

www.fnhk.cz

e-mail: smahelov@fnhk.cuni.cz

Doručeno do redakce: 14. 2. 2009