

# ROSIGLITAZONE – ВЪЗМОЖНОСТИ, НАДХВЪРЛЯЩИ ГЛИКЕМИЧНИЯ КОНТРОЛ ПРИ ЗАХАРЕН ДИАБЕТ

**Д-р Здравко Каменов**

Клиника по ендокринология, МБАЛ “Александровска”, МУ, София

Обект на това изложение са някои аспекти в действието на rosiglitazone извън гликемичния контрол, който е разгледан другаде. Диференциацията между “гликемични” и “екстрагликемични” ефекти е условна поради взаимовръзките между гликемията от една страна и дислипидемията, артериалната хипертония, възпалението, хемокоагулацията и т.н. от друга. Освен това, повечето студии са проведени при пациенти със захарен диабет тип 2 (ЗД2), който е индикацията за приложението на медикамента. Rosiglitazone повишава HDL и променя разпределението на субфракциите в LDL – от малки, плътни и атерогенни към по-големи и по-малко атерогенни. В хода на лечението намалява артериалното налягане и микроалбуминурията и се подобрява ендотелната функция. Установено е намаление на възпалителната активност (CRP), риска от руптура на атеросклеротичната плака (матриксната металопротеиназа тип 9), прокагулантното състояние при ЗД2 (PAI-1). Особено удачна е комбинацията с metformin, която има комплементарен и адитивен ефект.

Специално внимание се обръща на синдрома на поликистозните яйчници (СПЯ), който се характеризира с инсулинова резистентност, метаболитен синдром и повишен риск за ЗД2 и ССЗ. Все повече студии, включително и собствени данни, подкрепят благоприятния ефект на rosiglitazone при СПЯ, но той, както и широко прилаганият при такива случаи metformin, все още нямат СПЯ като официална индикация.

**Заключение:** Въз основа на изложените факти може да се направи извод за плеiotропен благоприятен ефект на rosiglitazone по отношение на общия сърдечно-съдов риск, надхвърлящ гликемичния контрол при захарен диабет. Данните от последните години налагат по-нататъшни изследвания за адекватното му позициониране в терапевтичните схеми и на групи (преддиабетни, СПЯ и т.н.) състояния на инсулинова резистентност или повишен съдов риск.

Метаболитният синдром (МС) има комплексна патогенеза и лечението му също трябва да бъде комплексно. Медикаментите, които се използват, трябва да отговарят на редица специфични условия:

Затължителни:

- да са максимално ефективни по отношение на основната си индикация;
- да имат минимални странични ефекти;

- да не влошават други елементи на МС.  
Препоръчителни (много често определящи разпространението на медикамента):

- принципно нов механизъм на действие;
- благоприятен ефект и по отношение на други елементи на МС, участващи в патогенезата му (плейотропен ефект);
- приемът им да не влошава качеството на живот – да е по възможност еднократно дневно.

Обект на това изложение са някои аспекти в действието на *rosiglitazone* извън гликемичния контрол, който е разгледан другаде. Диференциацията между “гликемични” и “екстрагликемични” ефекти е условна и се прави от гледна точка поради няколко съображения:

- Освен към захарен диабет тип 2 (ЗД2), инсулиновата резистентност (ИР) води през хиперинсулинемията до дислипидемия, ендотелна дисфункция, възпалителни промени, атеросклероза, хипертония, хиперкоагулация и др. Самата хипергликемия потенцира тези патогенетични механизми, а те от своя страна задълбочават гликемичния проблем.
- Известно е, че началото на ЗД2 е значително по-рано от момента на диагностицирането му, когато става дума за сърдечно-съдов риск и смъртност, които в края на краищата определят прогнозата на пациента.
- Понастоящем *rosiglitazone* е индициран само за лечение на ЗД2 и почти всички “екстрагликемични” ефекти се изследват също при пациентите с диабет.

ЗД се характеризира с повишена склонност към дислипидемия, която в съчетание с други съдови фактори води до акцелерирана атерогенеза – ключов патогенетичен механизъм в макросъдовите усложнения. Най-типични са намалените нива на липопротеините с висока плътност (HDL) и високите нива на триглицеридите (TG). Специфичен проблем са и липопротеините с ниска плътност (LDL). Дори когато са количествено нормални, те са с променен качествен състав. Преобладават малките плътни LDL-частици (small dense LDL) с високи концентрации на апов. Те са лесно податливи на окисление. Оксидираните LDL са особено атерогенни, по-бавно се поглъщат от субендотелните макрофаги, които се превръщат в пенести клетки и индуцират по-нататък атерогенните промени (1). В едно проучване при недиабетици се оказва, че преобладаването на малките плътни LDL-частици увеличава риска от миокарден инфаркт 3 пъти, независимо от нивата на HDL и TG (2). При ЗД значението на LDL-състава е още по-голямо (3). Опит за ограничаване на неблагоприятния ефект на такъв диабетен LDL-фенотип на настоящия етап се прави с механичното намаление на общото количество LDL – таргетни нива до 2.6 mmol/l. Една група възможност открива *rosiglitazone*. Добавен в доза 4 и 8 мг към стандартното лечение със статин, той дозозависимо увеличава броя на пациентите, които преминават към големи леки LDL (4).

Нивата на HDL се повишават при лечение с *rosiglitazone*. В едно двойно-сляпо плацебо-контролирано проучване 348 пациенти се лекуват с метформин, комбиниран с плацебо, 4 мг или 8 мг *rosiglitazone* в продължение на половин година. Установява се увеличение на HDL съответно с 0.06, 0.12 (p=0.002 в сравнение с плацебо) и 0.16 (p=0.002 в сравнение с плацебо) mmol/l в тези групи. Свободните мастни киселини (FFA) – един от основните индуктори на инсулиновата резистентност, също намаляват (p=0.0003 и p<0.0001 спрямо плацебо). Установява се и увеличение на LDL и съответно на общия холестерол (p<0.0001 и p<0.0001), но съотношението общ холестерол/HDL, както и TG не се променят значимо (5).

В друго рандомизирано, 16-седмично проучване при 243 пациенти със ЗД2 се

установява, че увеличението в нивата на HDL (+6%) при лечение с rosiglitazone е най-вече за сметка на подчертано протективната субфракция - HDL<sub>2</sub> (+13%). Авторите констатираха повишение на LDL (+9%), но при благоприятна промяна в неговия фенотип 52% от участниците са увеличили големите за сметка на малките плътни LDL-частици. Добавянето на atorvastatin е довело до изразено понижение на LDL (-39%), TG (-27%) и аполипопротеин В (-35%). Изводът е за подчертан благоприятен ефект на такава комбинация върху липидния профил (6).

По отношение на артериалното налягане се установява намаление с  $2.3 \pm 5.6$  mmHg ( $p=0.0016$ ) за диастолното и без промяна за систолното налягане в хода на едногодишно лечение. Средното артериално налягане също има тенденция към намаление ( $p = 0.0823$ ) (7).

Повишеното артериално налягане е един от основните механизми, които заедно с хипергликемията води до бъбречните усложнения при ЗД. Микроалбуминурията е най-ранният рутинно-достъпен маркер за микросъдово ангажиране в хода на ЗД. G. Bakris и съпр. изследват промените в съотношението албумин/креатинин в урината (UACR) при едногодишно лечение с glibenclamide и rosiglitazone и установяват, че с rosiglitazone то намалява сигнификантно както в общата група пациенти, така и при тези, които са имали изначална микроалбуминурия (8). В комбинация с metformin rosiglitazone също води до значимо намаление на UACR (9). Тези ефекти не са свързани с промяната в гликемията тъй като контролът на КЗ при пациентите, лекувани с rosiglitazone, е сходен с този в групите на glibenclamide и metformin. Приема се връзка с понижаването на АН, но вероятно има и специфични за rosiglitazone ендотелни механизми.

Протективният ефект на rosiglitazone върху ендотела беше показан от италиански колектив (10). В двойно-сляпо проучване се прилагат rosiglitazone, metformin или плацебо за 4 месеца. Установява се намаление ( $p<0.05$ ) на диастолното АН с 2 mm. Само в групата с rosiglitazone се констатира подобрение на отговора в областта на предмишницата на въведен интраартериално ацетилхолин +40% спрямо изходното ( $p < 0.05$ ) и +70% спрямо плацебо ( $p < 0.005$ ). Изводът е, че само приложението на rosiglitazone води до подобрение на ендотел-зависимата вазодилатация при ЗД2. Авторите установяват и намаление на циркулиращите концентрации на FFA и тумор-некротизиращия фактор алфа (TNF- $\alpha$ ). Тази констатация насочва към друга група екстрагликемични ефекти на rosiglitazone, която има пряко отношение към разгледаните липидни аспекти на атеросклеротичния процес и към неговата възпалителна индукция.

С-реактивният протеин (CRP) е един от най-често използваните маркери за възпалителна активност. С навлизането на високо-чувствителните методи за изследването му стана възможно да се доловят концентрациите, характерни за субклиничното възпаление, което се счита за един от тригерите и на атеросклеротичния процес. Освен като епифеномен, CRP има и самостоятелно значение в развитието на възпалителния процес. Той може да активира комплемента, индуцира експресията на адхезионни молекули, в процеса на атерогенезата се депонира в артериалната стена, може да се свързва с немодифициран LDL и чрез макроиноцитоза формиращия комплекс се поема от макрофагите, потенциращо образуването на свободни радикали и модифицирането на LDL в атеросклеротичната лезия.

Руптурата на атеросклеротичната плака е критичен момент в нейната еволюция, който превръща не особено опасните и бавно-прогресиращи промени в съдовата стена в едно животно-застрашаващо състояние. Матриксните металлопротеинази, и особено тип 9 (MMP-9), участват активно в руптурата на плаката

и могат да бъдат маркер за риска от коронарен инцидент. In vitro и експериментални студии демонстрираха, че тиазолидиндионите намаляват експресията на тези маркери. S. M. Haffner и сътр. в двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване установяват намаление на нивата на CRP и MMP-9 спрямо плацебо и спрямо изходните стойности ( $p < 0.01$ ), от което правят извода за благоприятен ефект на препаратите по отношение на общия сърдечно-съдов риск (11).

Плазмените нива на PAI-1 са повишени при обезитет и инсулинова резистентност, корелират положително с елементите на метаболитния синдром, приемат се като предиктор на ЗД тип 2 и ССЗ. Данни от литературата сочат, че нивата на PAI-1 се асоциират със смъртността от атеросклеротични инциденти, като някои от клиничните проучвания дават основание той да се приеме като независим рисков фактор за коронарна съдова болест. В условията на протромбогенно състояние, като ЗД, беше показано намаление на PAI-1 при приложение на rosiglitazone (12).

В множество публикации се потвърждава комлементарният или адитивен ефект на комбинацията metformin + rosiglitazone при ЗД2.

	rosiglitazone	metformin
малки плътни LDL	↓ <sup>1,4</sup>	→ <sup>2</sup>
LDL	↑ <sup>1,3,4</sup>	↓ <sup>3,5</sup>
HDL	↑ <sup>1,2,3,4</sup>	→ <sup>2,5</sup> или ↑ <sup>3</sup>
TG	→ <sup>1,4</sup> или ↓ <sup>2,3</sup>	→ <sup>2</sup> или ↓ <sup>3,5</sup>
FFA	↓ <sup>1</sup>	↓ <sup>5,6</sup>
Инсулинова резистентност	↓ <sup>4</sup>	↓ <sup>5,6,8</sup>
Артериално налягане	↓ <sup>4</sup>	→ <sup>6</sup>
Ендотелна функция	↑ <sup>4</sup>	↑ <sup>6</sup>
Микроалбуминурия	↓ <sup>4,7</sup>	→ <sup>8</sup>
PAI-1	↓ <sup>2,4</sup>	↓ <sup>2,5,8</sup>
CRP	↓ <sup>2,4</sup>	↓ <sup>4</sup>

<sup>1</sup> Freed MI, et al. Am J Cardiol 2002; 90:947–952; <sup>2</sup> Chu NV, et al. Diabetes Care 2002; 25:542–549; <sup>3</sup> DeFronzo RA. Ann Int Med 1999; 131:281–303; <sup>4</sup> Viberti GC. Int J Clin Pract 2003; 57:128–134; <sup>5</sup> Kirpichnikov D, et al. Ann Int Med 2002; 137:25–33; <sup>6</sup> Mather KJ, et al. J Am Coll Cardiol 2001; 37:1344–1350; <sup>7</sup> Bakris G, et al. J Hum Hypertens 2003; 17:7–12; <sup>8</sup> UKPDS Group. UKPDS 34. Lancet 1998; 352:854–865.

Обобщавайки казаното, rosiglitazone има плейотропен спектър на действие, който излиза извън гликемичния контрол и по различни механизми намалява сърдечно-съдовия риск. При вече налична коронарна болест и проведено стентирание rosiglitazone намалява честотата на рестенозите, която в условията на ЗД е по-висока (13).

В края на миналия век синдромът на поликистозните яйчници (СПЯ) привлече вниманието в медицинските среди главно поради 2 причини: високата честота (5–10% от жените в репродуктивна възраст (14,15)) и сериозната неблагоприятна здравна прогноза – увеличен СС риск. През 1935 г. Stein и Leventhal описват 7 случая с олиго-/аменорея и поликистозни яйчници (16). Още в това първо описание прави впечатление клиничната хетерогенност на СПЯ – от пациентките 3 са били обезни, 5 хирзутни, от които 1 обезна и 1 слаба с акне. Според консенсусното становище на експертната конференция от Потердам - European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE), и American Society for Reproductive Medicine (ASRM) от 2003 г. диагнозата се поставя при наличие на 2 от трите критерия:

- олиго- или ановулация
- хиперандрогения - клинична и/или лабораторна

- поликистозни яйчници след изключване на друга причина!

Създадени са различни теории за патогенезата на СПЯ:

- централна
- овариална
- метаболитна.

Днес се налага метаболитната теория. При СПЯ много често се доказва ИР и хиперинсулинемия. Доказани са различни патогенетични механизми. Например след свързването си с инсулина в неговия мембранен клетъчен рецептор се осъществява автофосфорилиране на тирозина, след което се активира система от вторични посредници, водеща до крайните ефекти на хормона (фиг. 1).

Дефект, водещ до засилено фосфорилиране на серина, затруднява този процес и индуцира ИР (17).

Освен това, засиленото сериновото фосфорилиране активира ключовия ензим за синтеза на андрогените – P450c17 (фиг. 2) (18). По този начин един и същ дефект води до ИР и свръхсекреция на андрогени.

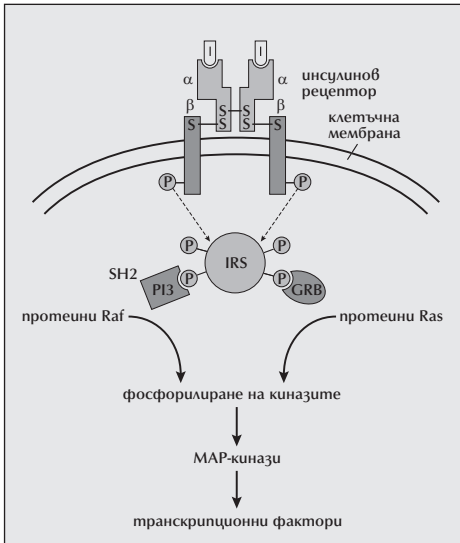
Инсулиновата резистентност не е универсален признак на СПЯ. Тя се открива средно при 50-70% от жените със СПЯ (19, 20).

Естествено е, че 60-80% от пълните жени с СПЯ имат ИР. Изненадващ е фактът, че и при 30-50% от слабите жени тя може да бъде открита (21, 22).

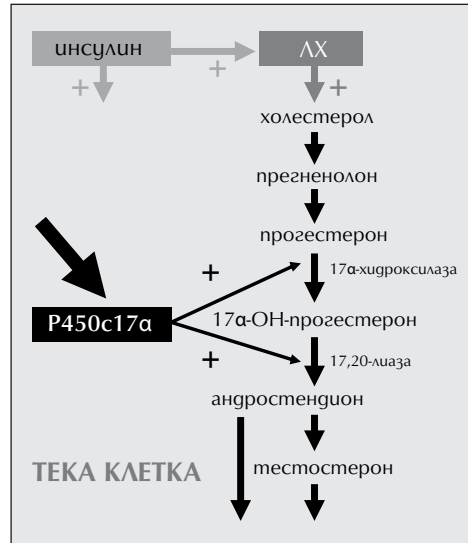
Откриването на тези т.н. метаболитно-обезни, но с нормално тегло пациентки налага търсенето на ИР и метаболитни отклонения практически при всяка жена със СПЯ.

На базата на ИР се разгръщат известните рискови фактори от комплекса на метаболитния синдром. Например честотата на нарушения глюкозен толеранс (НГТ) е 7 пъти по-висока в сравнение с контролните по възраст и тегло жени без СПЯ (23). Рискът една жена да има НГТ или ЗД2 на 40-годишна възраст е 40% (24)

На базата на математически модел с основни параметри артериална хипер-



Фиг. 1. Пострецепторен дефект води до инсулинова резистентност.



Фиг. 2. Комбиниран дефект води до ИР и свръхсекреция на андрогени от яйчника.

тония и ЗД, E. Dahlgren и сътр. установяват, че СПЯ увеличава 7 пъти риска от миокарден инфаркт във възрастта 40-60 години (25).

На базата на натрупаните данни естествено възникна идеята към конвенционалното до тогава лечение, съсредоточено върху овариалната супресия и приложението на антиандрогени, да се добавят методи за инсулиново осъществяване и редукция на теглото. Промяната в стила на живот (диета и физическа активност) е доказана като най-ефективна в дългосрочен план, но също така и с невисок комплайнс от пациентите. Метформин направи революция в лечението на СПЯ с намаление на ИР, теглото и хирзутизма и индукция на овулаторния цикъл, особено в комбинация с кломифен цитрат. Учудващо е, че при около 300 публикации, повечето от които показващи благоприятен ефект, СПЯ все още не фигурира като индикация за метформин.

Глитазоните са по-нова група инсулинови осъществители и също привлякоха вниманието като терапевтична възможност при СПЯ. Редица успешни студии с troglitazone показаха благоприятния му ефект, но скоро след това той беше изтеглен от пазара заради хепатотоксичност. Освен намаляване на ИР, той, за разлика от metformin, директно подтиска ключовите ензими за синтеза на андрогените - 17 $\alpha$ -хидроксиллазата и 17,20-лиаза (26, 27).

Постепенно се натрупват данни и за успешно приложение на rosiglitazone при СПЯ. При лечение с него се установява:

- намаление на нивата на ИРИ, гликемията на гладно, общия и свободния тестостерон и възстановяване на овулаторния цикъл при 11 от 12 лекувани в продължение на 6 месеца с доза 4 мг обезни жени, без промяна в ИТМ (28).
- намаление на ИРИ, НОМА, IGF-1, Т/Х и нарастване на IGFBP-1 и QUICKI, възстановяване на МЦ при 22/23 жени за 3 месеца терапия с доза 4 мг (29).
- 80% възстановяване на овулацията при комбинирано лечение със СС срещу 59% само на СС (30).
- Ефективност и при нормален ИТМ. При 40 жени с ИТМ  $\approx$  24 кг/м<sup>2</sup> rosiglitazone в доза 2 или 4 мг за 8 месеца води до намаление на НОМА-индекса, имуно-реактивния инсулин, свободния и общия тестостерон и гр. и индуцира овулация при 15 от 20 (2 мг) и 19 от 20 (4мг) жени (31).

У нас също се проведе проучване с приложение на rosiglitazone при 60 жени със СПЯ, разделени в 3 групи – само на орален контрацептив (ОК); на ОК + metformin; на ОК + rosiglitazone. Участваха 3 центъра: Клиниката по ендокринология при МБАЛ “Александровска”, Клиничният център по ендокринология СБАЛЕНГ и Катедрата по Акушерство и гинекология при МУ, София. Установихме сигнификантно намаляване на тестостерона, ДХЕА-С и андростендиона, както и на лептина, резистина и TNF-alpha без промяна в теглото при лечението с rosiglitazone. Резултатите са в подготовка за печат.

Въпреки натрупващите се данни за положителен ефект на rosiglitazone при СПЯ, той (както и metformin) все още няма като регистрирана индикация това състояние.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Въз основа на изложените факти може да се направи извод за плейотропен благоприятен ефект на rosiglitazone по отношение на общия сърдечно-съдов риск, надхвърлящ гликемичния контрол при захарен диабет. Данните от последните години налагат по-нататъшни изследвания за адекватното му позициониране в терапевтичните схеми и на други (предиабетни, СПЯ и т.н.) състояния на инсулинова резистентност или повишен съдов риск.



## КНИГОПИС

1. Austin MA, Edwards KL Small, dense low density lipoproteins, the insulin resistance syndrome and noninsulin-dependent diabetes. *Curr Opin Lipidol*. 1996 Jun;7(3):167-71.
2. Austin MA, et al. Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. *JAMA*. 1988 Oct 7;260(13):1917-21
3. Sniderman AD et al. Hypertriglyceridemic hyperapoB in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002 Mar;25(3):579-82.
4. Brunzell JD, et al. Presented at ACC 2004, New Orleans; Poster 1124-192
5. Fonseca V. et al. Effect of metformin and rosiglitazone combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2000 Apr 5;283(13):1695-702.
6. Freed MI. et al. Effects of rosiglitazone alone and in combination with atorvastatin on the metabolic abnormalities in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2002 Nov 1;90(9):947-52.
7. St John Sutton M. et al. A comparison of the effects of rosiglitazone and glyburide on cardiovascular function and glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002 Nov;25(11):2058-64
8. Bakris G. et al. Rosiglitazone reduces urinary albumin excretion in type II diabetes. *J Hum Hypertens*. 2003 Jan;17(1):7-12.
9. Bakris GL, et al. *Diabetes* 2005; 54(suppl 1):A134.
10. Natali A. et al. Vascular effects of improving metabolic control with metformin or rosiglitazone in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004 Jun;27(6):1349-57
11. Haffner SM. et al. Effect of rosiglitazone treatment on nontraditional markers of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2002 Aug 6;106(6):679-84
12. Freed M, et al. *Diabetologia* 2000; 43 (Suppl. 1):A267.
13. Choi D. et al. Preventative effects of rosiglitazone on restenosis after coronary stent implantation in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004 Nov;27(11):2654-60.
14. Knochenhauer ES, et al. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3078-3082
15. Diamanti-Kandarakis E, et al. A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4006-4011.
16. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhoea Associated with bilateral polycystic ovaries. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1935; 29: 181-191
17. Hotamisligil GS. Mechanisms of TNF-alpha-induced insulin resistance. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999;107:119-25.
18. Hotamisligil GS. Mechanisms of TNF-alpha-induced insulin resistance. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999;107:119-25.
19. Dunaif A, et al. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome: *Diabetes* 38, 1989, 1165-1174,
20. Legro RS, et al. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998, 83, 2694-2698.
21. Falsetti L. et al. Management of Hirsutism. *Am J Clin Dermatol* 2000 Mar-Apr; 1 (2): 89-99
22. Moran C. et al. Etiological Review of Hirsutism in 250 patients. *Arch Med Res* 1994; 25 (3): 311-314.

23. Legro RS, et.al. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:165-9.
24. Legro RS. Diabetes prevalence and risk factors in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001;28:99-109.
25. Dahlgren E. et al.: Polycystic ovary syndrome and risk for myocardial infarction: evaluated from a risk factor model based on a prospective population study of women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992, 71:599-604.
26. Arlt W. et al. Thiazolidinediones but not metformin directly inhibit the steroidogenic enzymes P450c17 and 3beta -hydroxysteroid dehydrogenase. *J Biol Chem.* 2001 May 18;276(20):16767-71
27. Mitwally MF. et al.Trogglitazone: a possible modulator of ovarian steroidogenesis. *J Soc Gynecol Investig.* 2002 May-Jun;9(3):163-7.
28. Sepilian V, Nagamani M.Effects of rosiglitazone in obese women with polycystic ovary syndrome and severe insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Jan;90(1):60-5. Epub 2004 Oct 13
29. Belli SH. et al. Effect of rosiglitazone on insulin resistance, growth factors, and reproductive disturbances in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004 Mar;81(3):624-9.
30. Zhang CL. et al. Effect of rosiglitazone on ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2004 Mar;39(3):173-5.
31. Dereli D. et al. Endocrine and metabolic effects of rosiglitazone in non-obese women with polycystic ovary disease. *Endocr J.* 2005 Jun;52(3):299-308.