

Dr. Hidvégi Tibor, PhD

Tiazolidindionok és a cardiovascularis prevenció

A szív- és érrendszeri betegségek okozta halálozás a fejlődő és fejlett ipari országokban a haláloki statisztika első helyét foglalja el. Az anyagi jóléttel nem járt együtt az egészségkultúra elterjedése, az elhízás és mozgásszegény életmód¹ „diabesity” járványhoz vezetett, főként az alacsonyabb iskolai végzettségű, illetve bizonyos rasszhoz tartozó népcsoportok körében. Az egészségügyi ellátás költségei mindenütt folyamatosan növekednek, így a társadalom és az egészségügyi ellátást szervezők figyelme egyre inkább a megelőzés felé fordul. A 2-es típusú diabétesz cardiovascularis betegségekénti elfogadása ma már evidenciának tekinthető, a metabolikus szindróma, a cukorbetegség előállapotának korai felismerése, szűrése és kezelése – elsősorban az alapellátás szintjén – különös fontosságú. E tényen nem változtatott a metabolikus szindrómával kapcsolatos – még a kórkép tényét is vitató – közlemények megjelenése sem.²

A metabolikus szindróma koncepciója jó eszköz a diabétesz kórfejlődésének megértésére és a növekvő szív-érrendszeri halálozásra ráta egyszerű összegzése céljából a mindennapi klinikai gyakorlat számára.³

A cardiovascularis betegségek kockázati tényezőinek (hypertonia, lipid eltérések, inzulinrezisztencia, diabétesz, helytelen életmód, stb.) korai, hatásos kezelése időnként a polypragmasia határát érintő nagyszámú gyógyszerkészítmény alkalmazását igényli. Mindez nemcsak jelentős anyagi teherrel jár a beteg számára, de rontja az együttműködés esélyét és fokozza az esetleges interakciók arányát is. Fontos, hogy a kezelés során lehetőleg olyan gyógyszerkészítményeket alkalmazzunk, mely kedvező szív-érrendszeri hatással is rendelkezik. Az antihypertensivumok és lipid csökkentők fő hatásán túl egyes anti-diabeticumok cardiovascularis pleiotrop hatása is ismertté vált.

Dr. Hidvégi Tibor, PhD
Petz Aladár Megyei Oktató Kórház
Anyagcsere, Endokrin és Diabetológiai
Belgyógyászati Osztály
9023 Győr, Vasvári Pál u. 2.

A nucleáris peroxysoma – proliferátor aktiválta receptor (PPAR) család felfedezése és a PPAR γ agonista hatású készítmények, a tiazolidindionok (TZD) megismerése a diabétesz kezelésében új lehetőséget teremtett. Az első készítmény, a troglitazon 1997-ben került forgalomba, majd fatális májkárosodást okozó mellékhatások miatt 2000-ben kivonták. Az újabb gyógyszerek: pioglitazon és rosiglitazon biztonságosan alkalmazhatók, hazánkban a rosiglitazon rendelhető. A TZD kezelés helyéről a diabétesz kezelésében, tiazolidindionok és a PPAR receptorok klinikai jelentőségéről, farmakológiai és klinikai vonatkozásairól⁴ és helyéről az anti-diabeticus terápiában több összefoglaló jelent meg. Jelen közleményben a tiazolidindionok (TZD) cardiovascularis rendszerre gyakorolt hatásáról kívánunk áttekintést adni.

Pleiotrop vasculáris hatások

Az érlelmeszesedés folyamata az endothel funkciójának károsodásával kezdődik. A funkció romlására jellemző az endothel sejtek által termelt NO szintjének csökkenése, a

1. táblázat

Endothel sejtek	Gyulladásos cytokinek ↓ Proliferatio ↓ Migratio ↓ NO termelés ↑ Adheziós molekulák ↓
Az érrendszer simaizom sejtjei	Proliferatio ↓ Migratio ↓ Matrix metalloproteinase (MMP) termelés ↓ Fibrinolysis ↓
Monocyták/Macrophag sejtek	Proliferatio ↓ Migratio ↓ Inflammatio ↓ Revers cholesterin transport ↑
Egyéb, immunitással kapcsolatos sejtek	T sejt aktiváció ↓ Major histocompatibility complex class II. (MHC II) expressio ↓ T sejt proliferatio ↓ Gyulladásos cytokinek ↑

PPAR γ ligandok hatása a vasculáris sejtekre⁵

klinikum számára mérhető az arteria brachialis ischemiáját követő vaso-reactio (vasodilatatio) csökkenése. Ez a jelenség megtalálható metabolikus szindrómában is. Az inzulin, kötődve az endotheliális inzulin receptorhoz aktiválja az endotheliális NO synthet (eNOS), a fokozódó NO termelés vasodilatatiohoz vezet. E folyamat károsodik inzulinrezisztencia esetén „vasculáris inzulinrezisztencia” jön létre. Mindez jól megfigyelhető obesitas, hypertonia, és 2-es típusú diabétesz esetén.⁶

Az érrendszert érintő kórélettani folyamatok gyulladással és nem gyulladással kapcsolatos reakciók következményei lehetnek. Az 1. táblázatban a PPAR γ ligandok érrendszerre gyakorolt hatásait összegezzük.

a) Non inflammatorikus PPAR γ ligand hatások

A részlegesen elzáródott artéria ballontágítás, vagy stent kezelés hatására létrejövő keringésének helyreállítását követően gyakran az érfal nem gyulladással jellegű válasszal reagál. Az érfali simaizom sejtek (vascular smooth muscle cells – VSMCs) proliferációs és migrációs fázisba lépnek a neointima burjánzásának eredménye-

ként. Mindez a lumen szűkülésével járhat, mely további keringésromláshoz vezethet. A neointima káros reakciója TZD adásával kivédhető. A TZD hatása neointimára együtt jár többek között a mitogén aktiválta proteinkináz (MAPK) downregulációjával és a VSMCs proliferációjának gátlásával. Ugyanígy a VSMCs migrációjának gátlása is megfigyelhető, mindez a neointima mintegy 30%-os regressziójával járhat. A VSMCs migrációja az atheroscleroticus folyamat egyik fontos eleme. A matrix metalloproteinase (MMP) enzimeinek termelődése is csökken TZD hatására, melyek az atheroscleroticus plakk destabilizációjának és rupturájának kiváltó oka. Troglitazon és rosiglitazon gátolja a chorioidea sérülést követő neovascularizációt, így elméletileg a diabeteses retinopathia prevenciójában szerepe is lehet.

b) *Inflammatorikus PPAR γ ligand hatások*

Az érfalban zajló gyulladáshoz vezető kórfolyamatok megismerése a klinikum számára igen nagy jelentőségű, hiszen az atheroscleroticus szervkárosodás és halál megelőzése és kezelése a világon az elsődleges halálok befolyásolását érinti. Állatkísérletek során rosiglitazon alkalmazásával e folyamatot lassítani lehetett. Az érlemezés kialakulása az endothel sérülésével kezdődik. Ezt követően az endothel sejtek számos gyulladáshoz vezető citokint, és adheziós molekulát termelnek. Úgy tűnik a PPAR γ ligandok e folyamatot több ponton is befolyásolják. Az adheziós molekulák [vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1), intracellular adhesion molecule (ICAM-1)] serkentik a monocyták endothel felé irányuló mozgását, megtapadását, majd a mediába történő migrációját. A VCAM-1 és ICAM-1 expresszióját a PPAR γ ligandok gátolják. Az angiotensin II a különböző vasoaktív molekuláknak, többek között az adheziós molekuláknak, angiotensin II 1-es típusú receptorának erős stimulátora, e hatást lassítani illetve leállítani lehetett rosiglitazon vagy pioglitazon adásával kísérletes körülmények között. A PPAR γ ligandok az érrendszerben zajló kórfolyamatokban fontos szerepet játszó tumor necrosis factor α (TNF α), basalis és plasminogen activator inhibitor - 1 (PAI - 1) szintjét az endothel sejtekben. Pioglitazon és troglitazon, valamint a 15-deoxy-delta (12,14) - prostaglandin J(2) (15d-PGJ2), a PPAR gamma természetes ligandja

csökkentette az endothel sejtekben TNF α stimulációra létrejövő lectin - szerű oxidált alacsony denzitású lipoprotein receptor - 1 (LOX - 1) szintjét, mely az endothel sejtekben az oxidált LDL koleszterin felvételének jelentős csökkenését eredményezte. Homocystein fokozza a MMP aktivitását, 15d-PGJ2 hatására az aktivitás csökkent. A revers koleszterin transport javulása a macrophag sejtekben és a HDL koleszterin szint növekedése egyaránt fontos markere a cardiovascularis kockázat csökkenésének. A PPAR γ aktivációja az ATP-hez kötött kazetta fehérje - A1 (ABCA1) fokozott expressziójához vezet, mely hozzájárul a májsejtek koleszterin szintjének csökkenéséhez. Az atheroscleroticus plakk stabilitásának növekedése PPAR γ ligandok hatására a myocardialis infarctus esélyét csökkentheti.

Hypertonia és TZD kezelés

Inzulinrezisztencia és 2-es típusú diabetes esetén a hypertonia előfordulása gyakoribb. Mind kísérletes körülmények, mind klinikai vizsgálatok során TZD hatására a vérnyomás csökkenését igazolták, amely a szer glycaemiás hatásától független volt. 203 cukorbeteg vizsgáltak 52 hetes rosiglitazon és gliburide kezelés során. A rosszul beállított vérnyomású, továbbá ACE inhibitor, ARB, béta receptor blokkoló és calcium csatorna blokkoló készítményt szedőket a vizsgálatból kizárták. Diureticus kezelés megengedett volt. Mindkét antidiabeticum alkalmazása során a diastoles vérnyomás csökkenését találták, de a rosiglitazon hatásosabb volt. Egy másik vizsgálatban⁷ 16 hetes követés után 2-es típusú diabeteses személyek esetében a HbA1c értéke azonos mértékben csökkent, de a diastoles vérnyomás csökkenése csak a rosiglitazon csoportban volt megfigyelhető. Érdekes megfigyelés, hogy a TZD terápia vérnyomáscsökkentő hatása nem cukorbetegeken is érvényesül.⁸ 16 hetes rosiglitazon kezelést követően mind a systoles, mind a diastoles vérnyomás csökkenését észlelték - az inzulinrezisztencia mértékétől függetlenül - ép szénhidrát anyagcseréjű személyeken.

A bal kamra izomtömegének változása

A szív bal kamra tömeg echocardiographiával történő mérése a cardi-

ovascularis morbiditás és mortalitás független előjelzője. Inzulinrezisztencia esetén a bal kamra izomtömege növekszik, így feltételezhető, hogy a TZD kezelés hatására javuló inzulin érzékenység a bal kamra tömegének csökkenésével, esetleg a növekedés progressiójának mérséklődésével járhat. Állatkísérletes adatok fenti hipotézist megerősítették noradrenalin, angiotensin II, endothelin 1, és tumor necrosis factor - α (TNF - α) hatására létrejövő bal kamra hypertrophia esetén.⁹ Humán megfigyelésekkel mindezt igazolni nem tudták, azonban in vitro vizsgálatok során TZD alkalmazásával a szívizom myocytáinak hypertrophiáját sikerült gátolni. További, nagyobb betegcsoport megfigyelése szükséges az ellentmondás feloldása érdekében.

TZD és myocardialis ischaemia

Acut ischaemia esetén állatkísérletes vizsgálatok során a rosiglitazon kedvező hatású volt. Patkányszíven az arteria coronaria bal oldali leszálló ágának 30 percig tartó lekötését követően kialakuló myocardialis infarctus kiterjedését 24%-kal csökkentette, és a reperfüziót követő contractilis funkció is javult. A fehérvérsejtek és macrophag sejtek ischaemiás szívizomba történő infiltrációja is csökkent ugyanekkor. A védő hatás pontos mechanizmusa nem ismert, a PPAR γ koncentráció egészséges patkányok szívizomzatában alacsony. Sérülés hatására a PPAR γ expressziója megnő, így a TZD védő hatása jobban érvényesülhet. Azt is feltételezik, hogy a kedvező hatás más mechanizmus segítségével (glukóz felhasználás, lipid anyagcsere javulása) valósul meg.

Szívelégtelenség

Myocardialis infarctust követően a bal kamrában jellegzetes, nem kívánatos változások mennek végbe. Myocytá hypertrophia, interstitialis fibrosis alakul ki, melyet „remodelling”-nek neveznek. A hypertrophiát követő apoptosis folyamata, mely szívelégtelenséghez vezet pontosan még nem tisztázott. Az ischaemia/reperfusio, szabad gyökök, az sejt energiaforrásainak csökkenése, citokinek (TNF α , angiotensin II stb), jelentős szerepet játszanak az apoptosishoz vezető úton. Kísérletes körülmények között hypecholesterinaemiás nyulak esetében rosiglitazon

csökkentette az ischaemiát/reperfu-siot követő apoptózis mértékét és a szívelégtelenség kialakulását. Fontos megfigyelés, hogy a proinflammatorikus cytokinek termelődését a PPAR γ agonisták gátolják. Ha a kórfolyamat kialakult, TZD alkalmazása jelentős változással nem jár. Megfontolandó, hogy klinikai vizsgálatok során TZD kezelés esetén 16%-ban fordul elő alsóvégtagi oedema (NB! Magyarországon TZD és inzulin együttes alkalmazása nem engedélyezett) és az idült szívelégtelenség tünetei 1, illetve 3%-ban észlelhetők. Mindez elsősorban a folyadék retentio fokozódásával hozható összefüggésbe. 16 417 gyógyintézetből szívelégtelenség kórisméjével kibocsátott cukorbeteg adatainak elemzése meglepő eredménnyel járt. A vizsgált populációban 2226 fő TZD kezelésben részesült, itt az 1 éves halálozás alacsonyabb volt, mint a nem TZD terápiás csoportban. Az első, nagy betegcsoporton végzett vizsgálat (The Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events – ProActive) placeboval azonos hatást mutatott macrovasculáris szövődémmel terhelt betegek esetén az aktuális kezelés pioglitazonnal történt kiegészítése során össz-halálozás, nem halálos és silent infarctus, stroke, végtagamputatio, acut coronaria syndroma, koszorúér műtét vagy percutan beavatkozás, és alsóvégtagi érműtét tekintetében a megfigyelés 3 éve alatt. A halálozás, myocardialis infarctus, stroke, 16% csökkenést mutatott. A vizsgálat jelentős macrovasculáris szövődémmel rendelkező személyek esetében is biztató eredménnyel zárult.

A RECORD vizsgálat¹⁰ (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes) újabb adatokkal járul a TZD kezelés cardiovascularis hatásának jobb megismeréséhez. Rossz anyagcserehelyzetben lévő (HbA1c: 7,1–9,0%), cukorbetegek közül 2228

metformin, 2230 szulfanylurea kezelésben részesült. A randomizáció során rosiglitazon, metformin illetve szulfanylurea kiegészítést alkalmaztak. A HbA1c célérték 7%, amennyiben ez a 8,5%-ot meghaladja, a rosiglitazon csoportban harmadik antidiabeticum, a nem rosiglitazon kezelés során inzulin kiegészítés is megengedett. Az elsődleges végpontok: szív érrendszeri okok miatti első kórházi felvétel vagy halálozás. A rosiglitazon és a TZD kezelésben nem részesülő csoportok adatait elemzik cardiovascularis hatás, biztonságosság és hatásosság tekintetében. A RECORD vizsgálat 6 éves követése utáni eredmények hamarosan várhatók.

A TZD kezelés gyakorlati vonatkozásai

A tiazolidindionok (rosiglitazon) a 2-es típusú diabetes kezelésének hatékony, új lehetőségét képezik. A PPAR γ modulátor hatású készítmények javítják az inzulin érzékenységet az izom, zsír és májzövetben. Csökken az éhomi és postprandiális vércukor érték. Monoterápiában 0,5–1,5%-os HbA1c csökkenés érhető el a különböző klinikai vizsgálatok adatai szerint. Kedvező hatású az atherogén lipid profilra, biztonságosan alkalmazható, ígéretes cardiovascularis prevenció hatás tekintetében. Első antidiabeticumként rendelhető metformin intolerancia vagy ellenjavallat esetén, második antidiabeticumként adható metformin vagy szulfanylurea kiegészítéseként, ha a monoterápia esetén az anyagcserekontroll nem megfelelő. Hármass kombinációban adható metforminnal és szulfanylureával együtt. Fontos ellenjavallatot képez a NYHA I–IV stádiumú szívelégtelenség, súlyos májbetegség. Tilos együtt adni inzulin, valamint terhesség és szoptatás esetén.

A diabéteszes betegek modern kezelése során figyelemmel kell len-

nünk a szénhidrát anyagcsere javítása mellett a vasculáris szövődmények megelőzésére is. A korai hatásos kezelés és gondozás adhat reményt a hazánkban aggasztó mértékű cardiovascularis morbiditás és mortalitás csökkenésére.

Irodalomjegyzék:

1. Fehér J, Lengyel G: Táplálkozás és a szív – és érrendszeri betegségek miatti halálozás. *Orv Hetil* 2006.147: 1491-1496.
2. Kahn, R, Buse J, Ferranini E, Stern M: *The Metabolic Syndrome: Time for a Critical Appraisal: Joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for Study of Diabetes*. *Diabetes Care* 2005. 28: 2289-2304.
3. Sundström J, Wallhagen E, Risérus U, Byberg L, Zethelius B, Berne C, Limnd L, Ingelsson E: *Risk Associated With the Metabolic Syndrome Versus the Sum of Its Individual Components*. *Diabetes Care* 2006. 29: 1673 – 74.
4. Winkler G, Palik É, Salamon F, Tóth J, Cseh K: *A PPAR-rendszer és klinikai jelentősége*. *Diabetol Hung* 2003. 11: 153-164.
5. Collins A. R: *Pleiotropic Vascular Effects of PPAR γ ligands*. *Drug News Perspect* 2003. 16: 197-204.
6. Baron AD: *Vascular reactivity*. *Am J Cardiol* 1999. 84: 125-7.
7. Natali A, Baldeweg S, Toschi E, Capaldo B, Barbaro D, Gastaldelli A, Yudkin JS, Ferrannini E: *Vascular effects of improving metabolic control with metformin or rosiglitazone in type 2 diabetes*. *Diabetes Care* 2004. 27: 1349-57.
8. Raji A, Seely E W, Bekins S A, Williams G H, Simonson DC: *Rosiglitazone improves insulin sensitivity and lowers blood pressure in hypertensive patients*. *Diabetes Care* 2003. 26: 172-178.
9. Qayyum R, Schulman P: *Cardiovascular effects of the thiazolidinediones*. *Diabetes Metab Res Rev* 2006. 22: 88-97
10. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Gomis R, Hanefeld M, Dargie H, Komajda M, Gubb J, Biswas N, Jones NP: *Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes (RECORD): study design and protocol*. *Diabetologia*. 2005. 48: 1726-35.