

BALOGH ZOLTÁN DR., PARAGH GYÖRGY DR.

Debreceni Egyetem OEC, I. Belgyógyászati Klinika, Anyagcsere-betegségek Tanszék, Debrecen

KORAI BÉTASEJT-VÉDELEM – A DREAM-TANULMÁNY EREDMÉNYEI

A 2-es típusú cukorbetegség hátterében a fokozódó inzulinrezisztenciához társuló progresszív bétasejt-károsodás áll. A 2-es típusú diabétesz felismerésekor a működő béta-sejtek tömege közel 50%-kal csökkent, és ez a csökkenés már az emelkedett éhomi vércukor, illetve a csökkent glükóztolerancia (a prediabétesz) stádiumában is számottevő. A béta-sejtek károsodásában számos tényező játszhat szerepet, így a glükóztotoxicitás, a lipotoxicitás, valamint az inzulinrezisztencia miatti fokozott inzulinszekréciós terhelés okozta kimerülés. A béta-sejtek további károsodása a 2-es típusú diabétesz progressziójához, a mikro- és makrovaszkuláris szövődmények megjelenéséhez vezet. A DREAM-tanulmány 3 éves követés során igazolta, hogy napi 8 mg rosiglitazon a diabétesz kialakulását tekintve nagy rizikójú, emelkedett éhomi vércukorral, illetve csökkent glükóztoleranciával járó személyekben nagymértékben csökkenti a diabétesz kialakulásának relatív rizikóját, valamint jelentősen növeli a normoglykaemiás állapotba történő regressziót. Az eddigi adatok arra utalnak, hogy a thiazolidindionok a nagy rizikójú egyéneknél képesek lehetnek késleltetni, stabilizálni vagy akár megelőzni a diabéteszt, és ezek a hatások összefüggésben lehetnek a béta-sejtek működésének javulásával.

Kulcsszavak: bétasejt-védelem, thiazolidindion, rosiglitazon, DREAM

BETA-CELL PRESERVATION – RESULTS OF THE DIABETES REDUCTION ASSESSMENT WITH RAMIPRIL AND ROSIGLITAZONE MEDICATION STUDY. TYPE 2 DIABETES RESULTS FROM INCREASING INSULIN RESISTANCE COUPLED WITH PROGRESSIVE LOSS OF BETA-CELL FUNCTION. ONCE TYPE 2 DIABETES MELLITUS IS DIAGNOSED, BETA-CELL MASS IS ALREADY DECREASED BY AROUND 50% AND, EVEN IN PATIENTS WITH IMPAIRED FASTING GLUCOSE OR IMPAIRED GLUCOSE TOLERANCE (I.E. PREDIABETES) BETA-CELL MASS IS SIGNIFICANTLY REDUCED. SEVERAL PATHOMECHANISMS HAVE BEEN IDENTIFIED AS POTENTIAL CONTRIBUTORS TO BETA-CELL STRESS AND SUBSEQUENT DYSFUNCTION, INCLUDING GLUCOTOXICITY, LIPOTOXICITY AND INCREASED SECRETORY DEMAND DUE TO INSULIN RESISTANCE. FURTHER DETERIORATION OF BETA-CELL FUNCTION IS ASSOCIATED WITH PROGRESSION OF TYPE 2 DIABETES AND THE POTENTIAL DEVELOPMENT OF MICROVASCULAR AND MACROVASCULAR COMPLICATIONS. DREAM STUDY HAS SHOWN THAT ROSIGLITAZONE AT 8 MG DAILY FOR 3 YEARS SUBSTANTIALLY REDUCES INCIDENT TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND INCREASES THE LIKELIHOOD OF REGRESSION TO NORMOGLYCAEMIA IN A HIGH-RISK POPULATION (ADULTS WITH IMPAIRED FASTING GLUCOSE OR IMPAIRED GLUCOSE TOLERANCE, OR BOTH). INTERVENTION STUDIES SUGGEST THAT THIAZOLIDINEDIONES HAVE THE POTENTIAL TO DELAY, STABILIZE AND POSSIBLY EVEN PREVENT THE ONSET OF DIABETES IN HIGH-RISK PERSONALS, AND THESE EFFECTS APPEAR TO ACCOMPANY IMPROVEMENTS IN BETA-CELL FUNCTION.

Keywords: beta-cell preservation, thiazolidinedione, rosiglitazone, DREAM

A cukorbeteg – különösen a 2-es típusúak – száma világszerte ugrásszerűen emelkedik, ennek hátterében elsősorban a mozgásszegény életmód, helytelen, kalóriadús táplálkozás miatt gyakoribb visceralis elhízás, a társadalom idősebbé válása, valamint részben genetikai tényezők állhatnak. A 2-es típusú diabétesz

független rizikótényezője a kardiovaszkuláris megbetegedéseknek, a kialakuló mikro- és makrovaszkuláris szövődmények hatalmas terheket rónak a társadalomra. A 2-es típusú diabétesz hátterében a fokozódó inzulinrezisztenciához társuló progresszív bétasejt-károsodás áll. A 2-es típusú diabétesz felismerésekor a működő béta-

sejtek tömege közel 50%-kal csökkent, és ez a csökkenés már az emelkedett éhomi vércukor (impaired fasting glucose – IFG), illetve a csökkent glükóztolerancia (impaired glucose tolerance – IGT) – vagyis a prediabétesz – stádiumában is számottevő. Prediabéteszes egyéneknél 3 év alatt 29–55% valószínűséggel alakul ki mani-

feszt 2-es típusú cukorbetegség. Ezért igen nagy jelentőségű már a prediabetes stádiumában történő intervenció (életmód-változtatás vagy gyógyszeres beavatkozás) a cukorbetegség kialakulásának megelőzése, illetve késleltetése érdekében, amely egyúttal a szövődmények megelőzését is jelenti. Állatkísérletes adatok szerint a tiazolidindionoknak (TZD-knek, az ún. „glitazonoknak”), az incretinomimetikumoknak (a glucagon-like peptide-1 – GLP-1 rendszeren keresztül ható szereknek) és kevésbé a metforminnak lehet szerepe a bétasejt-működés megőrzésében, hasonló adatok humán vonatkozásban is ismertek a HOMA%B (homeostasis model of assessment of beta-cell function) módszer alkalmazásával. A metformin cukorbeteg személyekből nyert izolált szigetsejteken a redox-status javításával csökkentheti a béta-sejtek apoptosizának zavarát és patkány szigetsejteken is javíthatja az inzulinszekréción választ, azonban hosszabb távú alkalmazás során káros is lehet a metformin hatása: a glükóz-stimulálta inzulinszekréción károsítása és a béta-sejtek apoptosizának fokozása révén (1, 2). A béta-sejtek károsodásában számos tényező játszhat szerepet, így a glükóztotoxicitás, a lipotoxicitás, valamint az inzulinrezisztencia miatti fokozott inzulinszekréción terhelés okozta bétasejt-kimerülés.

GLÜKÓZTOXICITÁS

A béta-sejtekben a tartós hyperglykaemia hatására az oxidatív glükóz-metabolizmus során reaktív oxigén gyökök képződnek, amelyeket normál esetben a kataláz és a szuperoxid-dizmutáz (SOD) hatástalanítanak, de a glutation-peroxidáznak is szerepe van a redox-status szabályozásában. A tartós hyperglykaemia a béta-sejtekben a reaktív oxigén gyökök felszaporodásához vezet, ami károsítja a béta-sejtek különböző celluláris komponenseit, fokozza a béta-sejtek apoptosizát indukáló NFκB aktivitását, kiesik a pancreas duodenum homeobox 1 (PDX-1) működése, ami az inzulin promóter aktivitásának kulcsszabályozója. A tartós hyperglykaemia és a hyperlipidaemia krónikus oxidatív stresszt jelent a béta-sejtek számára, ami az inzulin-gén expressziójának károsodá-

sához és fokozott apoptosishoz vezet (3). A béta-sejtek fokozott apoptosisa miatt csökkenő béta-sejttömegnek a 2-es típusú diabetes kialakulásában nagy szerepe lehet (4). A hyperglykaemia a nutrient-sensing szerin/treonin protein-kináz aktiválása, az intracelluláris Ca^{2+} -szintjének növelése és a lokális interleukin-1 béta-szintézis fokozása révén károsítja a béta-sejtek működését (1).

LIPOTOXICITÁS

Visceralisan elhízott, illetve túlsúlyos, inzulinrezisztens személyekben a zsíresejtekben fokozott lipolízis következtében jelentősen megemelkedik a szérumban szabad zsírsav (free fatty acid – FFA) szintje, ami akután fokozza, krónikusan – 24 órán túli vizsgálatokban – azonban gátolja az inzulinszekréción. Glükóz jelenlétében a szabad zsírsavak oxidációja gátolt a béta-sejtekben, ami a hosszú-láncú acil-koenzim-A felhalmozódásához vezet, aktívulódik a kalcium-independens protein-kináz-C egy újabb leírt típusa (5). A hosszú-láncú acil-koenzim-A önmagában is csökkenti az inzulinszekréción, a béta-sejtek káliumcsatornáinak megnyitása révén. Egyúttal a béta-sejtekben károsodik a mitokondriumok működése, fokozódik az uncoupling protein-2 (UCP-2) expressziója, ami a béta-sejtekben csökkenti az ATP-szintet, az ATP/ADP hányadost, következményesen csökken az inzulin szekréción (6). Ezen kívül a zsírsav- vagy triglicerid-indukálta ceramidszintézis fokozódása a béta-sejtek apoptosizának felgyorsulásához vezet (7). Egy újabb hipotézis szerint a fokozott oxidatív stressz és az inzulinrezisztencia miatti fokozott inzulinszekréción terhelés a béta-sejtekben az endoplazmatikus retikulum károsodásához, citotoxikus amiloid-aggregátumok képződéséhez vezet (8). Azonban a kóros amiloid-lerakódás nem minden 2-es típusú cukorbetegben mutatható ki, pontos szerepe mindmáig nem ismert.

A béta-sejtek károsodása multifaktoriális, nem minden részletében ismert bonyolult folyamat. A 2-es típusú diabetes korai stádiumában valószínűleg a magas FFA-szintek okozta lipotoxicitás dominál, szemben a hyperglykaemiával, a fehérjék gliká-

ciójával és az amiloid-lerakó-dással (9), bár némileg ellentmond ennek, hogy az irodalmi adatok szerint a lipotoxicitás hatása csak tartós hyperglykaemia mellett érvényesül. Ezzel szemben a glükóztotoxicitás hyperlipidaemia hiányában is érvényesülhet (3). A zsíresejt eredetű tényezőknek (pl. adiponektin, TNF-α) a bétasejt-diszfunkción játszott szerepe még nem teljesen ismert (1).

Bár az inzulinrezisztencia (a májban, illetve perifériásan: a zsíresejtekben és a vázizmokban) gyakran társul visceralis elhízással, sok inzulinrezisztens személyben nem alakul ki sem bétasejt-működési zavar, sem diabetes mellitus. Ennek pontos okai – feltehetően mind genetikai, mind környezeti tényezők – még nem teljesen ismertek. Az inzulinrezisztencia miatt megnő a szérumban a szabad zsírsavak szintje (FFA), valamint a plazma glükózszt (a máj fokozott glükózttermelése és a perifériás szervek – vázizmok, zsíresejtek – csökkent glükózfelvetele, a GLUT-4-glükózttranszporter működésének csökkenése miatt).

A hyperlipidaemia és a tartós hyperglykaemia a fentebb részletezett módon károsítja a béta-sejtek működését, inzulinszekréciónját, végül fokozza a béta-sejtek apoptosizát. Az inzulinrezisztencia áttörésére irányuló fokozott inzulinszekréción terhelés (hyperinsulinaemia) a béta-sejtekben az endoplazmatikus retikulum károsodásához vezethet. Végeredményben az inzulinrezisztencia, glükóz, FFA és bétasejt-diszfunkción együttesen circulus vitiosus okozva vezet a diabetesz manifestálódásához és a 2-es típusú diabetesz progresszív romlásához.

Ebből az ördögi körből jelent kitorési lehetőséget az inzulinrezisztencia csökkentése, a szérumban FFA és vércukorszintek mérséklése útján a bétasejtek működésének megőrzése. A bétasejtekre háruló metabolikus terhelés (glükó- és lipotoxicitás) csökkentésével elméletileg vissza lehet térni a korábbi fiziológias állapothoz. Az inzulinrezisztencia és a bétasejtek működészavara hátterében álló közös kórfolyamatok (pl. a glükó- és FFA-szintek emelkedésével járó fokozott oxidatív stressznek mind az inzulinrezisztenciában, mind az inzulinszekréción zavarában szerepe van (10), ezen kívül az inzulinreceptor szubsztát-2 –

IRS-2 csökkent expressziójának fontos szerepe lehet az inzulinrezisztencia és a bétasejttömeg közötti kapcsolatban) azt valószínűsítik, hogy az inzulinrezisztencia csökkentését megcélzó terápiás beavatkozások egyúttal a béta-sejtek működését is javíthatják.

BÉTASEJT-VÉDELEM TIAZOLIDINDIONOKKAL

Ex vivo állatkísérletes diabétesz-modellekben azt észlelték, hogy elsősorban az inzulinrezisztenciát mérséklő tiazolidindionok javíthatják az inzulinsekreációs kapacitást, a béta-sejtek tömegét és szerkezetét megóvják az oxidatív stressztől (11, 12, 13). A tiazolidindionok a glykaemiás kontrolltól függetlenül is képesek nagymértékben csökkenteni az FFA-szintet, így indirekt módon védik a béta-sejteket a lipotoxicitástól (14), csökkentik az FFA-k beáramlását a szigetsejtekbe. Azonban a tiazolidindionok közvetlenül is hatással vannak a béta-sejtek működésére, ui. a béta-sejtekben a PPAR γ (peroxiszóma proliferátor-aktiválta receptor- γ) expresszálódik. A PPAR γ aktiválása a béta-sejtekben közvetlenül fokozza a glükózérzékelésben fontos proteinek termelődését és aktivitását, így a glükokinázét és a GLUT-2 glükóz transzporterét (15, 16). Úgy tűnik, hogy a TZD-k béta-sejtek génexpressziójára gyakorolt hatása részben PPAR γ -függő, részben attól független. Izolált humán szigetsejtekben *Lupi* és *mtsai*. kimutatták, hogy az FFA downregulálja a PPAR γ és az inzulin mRNS-expresszióját, valamint gátolja a glükóz-stimulálta inzulinsekreációt. A rosiglitazon képes kivédeni ezeket a hatásokat (17). Izolált patkány szigetsejtekben a rosiglitazon az IRS-2-asszociált foszfatidil-inozitol-3-kináz úton csökkentette az inzulinsekreációra érvényesülő lipotoxikus hatásokat (18). Újabb adatok szerint a rosiglitazonnak a béta-sejtek lipotoxicitását csökkentő hatása a béta-sejtekben az UCP-2-expresszió downregulálása révén valósul meg (19).

In vitro körülmények között a pioglitazon csökkentette a béta-sejtek apoptózisát, ennek hátterében a béta-sejtekben az NF κ B-aktiválódás kivédése állhat (20). A rosiglitazon képes jelentősen csökkenteni a szigetsejt-amiloid lerakódását és az ezáltal indukált szí-

getsejt-apoptosist (21). Humán klinikai vizsgálatokban a béta-sejtek működésének megítélésére a HOMA%B módszert, az inzulinogén index, a diszpozíciós index kiszámítását és a proinzulin/inzulin hányadost alkalmazzák. Míg a clamp-vizsgálatok a maximálisan stimulálható bétasejt-működést vizsgálják, a HOMA%B egy egyensúlyi állapotot becslő, egyszerű, nem túlságosan pontos módszer, amelyet a hosszú távú, nagy klinikai tanulmányokban alkalmaznak. A diszpozíciós index az intravénás glükóz alkalmazását követő akut inzulinválaszt vizsgálja, míg az inzulinogén index orális glükóztolerancia-teszt (OGTT) alkalmazásával vizsgálja a béta-sejtek működését. Az emelkedett proinzulin/inzulin hányados jellemző a 2-es típusú diabéteszre, az inzulin érési folyamatának károsodására utalva. Az OGTT-t és inzulin clamp-et alkalmazó tanulmányok 2-es típusú cukorbeteg 16 hetes rosiglitazon és pioglitazon kezelését követően az inzulinogén index növekedését igazolták (22, 23).

Roden és *mtsai*. összehasonlították a metforminnak és a pioglitazonnak a 2-es típusú cukorbeteg inzulínérzékenységre gyakorolt hatását, a QUICKI-t (Quantitative Insulin Sensitivity Check Indexet) alkalmazva. Azt találták, hogy az 52 hetes vizsgálat során mindvégig a pioglitazon javította nagyobb mértékben az inzulínérzékenységet (24). Egy másik, 12 hetes vizsgálatban normáltestsúlyú IGT-s személyekben azt észlelték (HOMA-IR és HOMA-béta számításával), hogy napi 4 mg rosiglitazon hatására csökkent az inzulinrezisztencia, javult a béta-sejtek működése, egyúttal megnőtt a plazma adiponektinszintje és csökkent a C-reaktív protein (CRP) szintje (25).

Egy nemrég tanulóban 17, orális antidiabetikummal rosszul kontrollált 2-es típusú cukorbetegnek rosiglitazont adva (ellentétben az inzulinadással) javult a pancreas béta-sejtek működése, a glükózra adott elsőfázisú inzulinsekreációs kapacitás, javult az inzulinogén index és csökkent a proinzulin/inzulin hányados (26). Egy másik vizsgálatban rosiglitazon adása csökkentette a proinzulin/inzulin arányt, ellentétben a placebóval és a gliburiddal (27). *Rosenblatt* és *mtsai*-nak 23 hetes tanulmányában a pioglitazon monoterápia csökkentette

a 2-es típusú cukorbeteg inzulínrezisztenciáját, egyúttal megóvta a béta-sejtek működését, amit a HOMA%B növekedése jelzett (28). A gliclazid és a pioglitazon monoterápiát közel 600, antidiabetikummal korábban még nem kezelt cukorbetegben összehasonlító randomizált, kettős vak vizsgálatban azt találták, hogy a pioglitazon a kezelés 16. hetében növelte a HOMA%B-értéket és ez a javulás a kezelés 2 éve alatt mindvégig fenntartható volt. Ezzel szemben a gliclazid – bár kezdetben kifejezetten növelte a HOMA%B értéket – azonban ez a kedvező eredmény gliclaziddal hosszú távon sokkal kevésbé volt fenntartható (29).

A klinikumból jól ismert, hogy az orális antidiabetikumokkal (egyenként) átlagosan ~1-2%-kal csökkenthető a HbA $_{1c}$ -érték, azonban a glitazonok egyedi sajátossága, hogy az inzulinrezisztencia kifejezett csökkentése miatt az elért jó eredményt 2 évet meghaladóan, hosszabb távon is sikerül fenntartani (30). Az első évben átlagosan 2-4 kg-os testsúlynövekedést eredményeznek a glitazonok, hasonlóan az inzulinkezelés elindítását követő súlygyarapodáshoz, ami a hazánkban nem engedélyezett glitazon+inzulin kombináció esetén elérheti akár a 6 kg-ot is (30). NYHA I-IV. stádiumú szívelégtelenség ellenjavallatukat képezi alkalmazásuknak, a folyadékretenciót okozó mellékhatásai miatt (3-6%-ban, inzulinval kombinálva maximum 15%-ban jelentkezhet klinikailag számottevő mértékben), illetve ronthatják a szívelégtelenséget. Hazánkban egyelőre nem elfogadott az inzulinval történő kombinálása a fentiek miatt. A később részletesen tárgyalt DREAM-vizsgálatban napi 8 mg rosiglitazon mellett 6,8%, placebo esetén 4,9% volt az ödéma előfordulási gyakorisága. Génexpresszió keresztlől érvényesülő hatásmódjuk miatt a vércukorszint csökkenése csak aránylag lassan, 7-10 nap múlva várható, ezért a dózisztitrálás is csak ezt követően jöhet szóba.

A TIAZOLIDINDIONOK HATÁSA AZ ATEROSZKLERÓZISRA

A peroxiszóma proliferátor-aktiválta receptorok (PPAR-ok) a szénhidrát- és

lipidanyagcserét szabályozó gének működését módosítják, egyúttal hatással vannak a különböző érfaali sejtekre is (31).

A PPAR γ -nak fontos szerepe van a zsírszövet differenciálódásának és a zsírraktározás szabályozásában, az inzulinrezisztenciát, az inzulinhatást is nagymértékben módosítják. Kifejezetten csökkentik a perifériás inzulinrezisztenciát, ezáltal a vércukorszintet. Fokozzák az adiponektin, csökkentik a TNF- α , leptin, rezisztin szintjét, gátolják a lipolízist, fokozzák a GLUT-4 glükóztanszporter aktivitását. Az alábbiakban röviden áttekintjük az ateroszklerózisban érintett érfaali sejtekre gyakorolt néhány hatásukat. A PPAR γ megtalálható az endothelsejtekben és az érfaali simaizomsejtekben. A TZD-k gátolják az érfaali simaizomsejtek migrációját és proliferációját, a makrofágokban a mátrix metalloproteináz-9 (MMP-9) és a scavenger receptor-A képződését, míg az ATP-kötő kazetta adaptor (ABCA-1) fehérje termelődésének fokozása révén fokozzák a reverz koleszterintranszportot. Az endothelsejtekben a TZD-k gátolják a TNF- α , interleukin-6 (IL-6) és IL-1 β expresszióját, mérséklék a TNF- α indukálta adhézis fehérjék (ICAM-1, VCAM-1) expresszióját, így védnek az érfaali gyulladás ellen. A glitazonok vazodilatációt okoznak (csökkentik az endothelin-1, fokozzák az NO szintézisét), egyúttal az érfaali simaizomsejtekben nemcsak gátolják a sejtnövekedést, de apoptosist is képesek indukálni (a DNA damage-

inducible 45 gén – GADD45 expresszióját fokozva) (31).

A glitazonok csökkenthetik a vaszkuláris remodelling jelenségét, javítják az endothelműködést, csökkentik az érfaali gyulladást. Egy éves pioglitazon kezelés csökkentette a von Willebrand-faktor (vWF – az endothel-diszfunkció markere), a PAI-1 és a fibrinogénszintet, növelte az antitrombin-III (AT-III) szintjét, valamint kimutatták pioglitazon hatására a carotis intima-media falvastagság csökkenését is (32).

A glitazonok átlagosan 4-5 Hgmm-rel képesek csökkenteni a szisztolés, 2-4 Hgmm-rel a diasztolés vérnyomást, ami nem elhanyagolható, mivel a nagy tanulmányokból ismert, hogy már akár 2 Hgmm-es szisztolés vérnyomáscsökkenés 10%-kal mérsékelheti a stroke, 7%-kal csökkentheti a koronáriabetegség okozta mortalitást (33). A glitazonok vérnyomáscsökkentő hatásának hátterében egyes adatok szerint a feszültségfüggő, L-típusú Ca²⁺-csatornák gátlása, valamint az érfaali simaizomsejtekben az angiotenzin-II 1-es típusú receptora (AT₁) mRNS-ének és receptor-fehérjéjének csökkent expressziója állhat (33). Emellett kimutatták, hogy a rosiglitazon 30-50%-kal növeli a vázizmok vazopermeabilitását, aminek az inzulinrezisztencia csökkentése mellett a vérnyomáscsökkentő hatásban is szerepe lehet. Leírták glitazonok hatására a mikroalbuminuria mérséklődését is.

A szisztémás gyulladás markereit (a CRP és IL-6 szintet), az ateroszklerotikus plakk rupturájáért felelős MMP-9, valamint egyéb nem-tradicionális rizikótényezők (mint pl. az akut koronária szindrómában a lipidektől függetlenül gyakran magas szintű proaterogén szolubilis CD₄₀ ligand) szérumszintjeit képes jelentősen csökkenteni a rosiglitazon (31, 34). A rosiglitazon+atorvastatin kombináció a lipidszintek előnyös befolyásolása mellett kedvező hatású volt a fenti biomarkerek szintjére is (34). A rosiglitazon csökkentette diabéteszes koronáriabeteggekben az endothelaktivitást tükröző E-szelektin és a von Willebrand-faktor szintjét (35) (1. táblázat).

A glitazonok nagyrészt kedvező hatásúak a metabolikus szindrómára és 2-es típusú diabéteszre jellemző atherogen dyslipidaemiára. Különösen a PPAR α -aktiváló hatással is némileg rendelkező pioglitazon csökkenti a trigliceridszintet, növeli a HDL-szintet, valamint csökkentheti a small-dense LDL arányát, a rosiglitazon lipidekre gyakorolt hatása kevésbé előnyös. Lewin és mtsainak adatai szerint pioglitazon vagy rosiglitazon mellé adott napi 40 mg simvastatin előnyös hatással volt a lipidszintekre (37). A rosiglitazon+atorvastatin kombináció hatására csökkent a makrofágok belsejében a koleszterinszint, ami kedvező antiateroszklerotikus hatást jelent. Biztosítók az eddigi eredmények a nem-alkoholos zsírmájra kifejtett hatásaikról is.

Klinikailag figyelemre méltó hatása a glitazonoknak, hogy több tanulmányban képesek voltak csökkenteni a koronáriastentek restenosisának esélyét (38, 39). Nemrég igazolták, hogy a PPAR γ -aktiváló glitazonok a csontvelői eredetű angiogén progenitor sejtek differenciálódását elősegítve fejthetik ki a fenti előnyös hatásukat, a korai re-endothelizációt az érkatéteres beavatkozásokat követően (40).

A fenti kedvező hatások alapján joggal feltételezhető, hogy a glitazonok a cukorbeteg kardiovaszkuláris morbiditását és mortalitását is képesek csökkenteni (2. táblázat).

Azonban még nem állnak rendelkezésünkre ún. keményvégpontú tanulmányok ennek a biztos igazolására. A PROACTIVE vizsgálatban 5238 beteg szerepelt (2605 kapott pioglitazont és

1. TÁBLÁZAT: A TIAZOLIDINDIONOK KARDIOPROTEKTÍV MOLEKULÁRIS HATÁSAI (STAELS NYOMÁN) (36)

CÉLSEJT	MOLEKULÁRIS HATÁS	KLINIKAI HATÁS
ENDOTHELSEJT	↓ ADHÉZIÓS MOLEKULÁK EXPRESSZIÓJA (VCAM-1, ICAM-1, E-SZELEKTIN) ↓ ENDOTHELIN-1 ↑ NO	↓ MONOCYTÁK/MAKROFÁGOK ÉRFALHOZ KITAPADÁSA ↓ VAZOKONSTRIKCIÓ ↑ VAZODILATÁCIÓ
MAKROFÁGOK	↓ CITOKINTERMELÉS ↓ LDL OXIDÁCIÓJA ↓ OXIDÁLT LDL FELVÉTELE	↓ KEMOTAXIS/GYULLADÁS ↓ FATTY STREAK-KÉPZŐDÉS ↓ FATTY STREAK-KÉPZŐDÉS
ÉRFAALI SIMAIZOMSEJTEK	↓ MIGRÁCIÓ/PROLIFERÁCIÓ ↓ MÁTRIX METALLOENZIMEK	↓ ÉRFALI REMODELLING ↑ PLAKK-STABILITÁS
LIMFOCITÁK	↓ CITOKINTERMELÉS (IL, INF γ , TNF α) ↓ PROLIFERÁCIÓ	↓ KEMOTAXIS/GYULLADÁS ↓ GYULLADÁSOS VÁLASZ
TROMBOCITÁK	↓ AGGREGÁCIÓ	↓ TROMBÓZIS

2. TÁBLÁZAT: A TIAZOLIDINDIONOK HATÁSA A KARDIOVASZKULÁRIS RIZIKÓFAKTOROKRA (KENDALL NYOMÁN) (30)

KARDIOVASZKULÁRIS RIZIKÓFAKTOR	A GLITAZON TERÁPIA HATÁSAI
HYPERGLYKAEMIA	↓ HbA _{1c} , ÉHOMI ÉS POSZTPRANDIÁLIS VÉRCUKOR
HIPERTÓNIA	↓ VÉRNYOMÁS
DYSLIPIDAEMIA	↓ TRIGLICERIDSZINT ↑ HDL-SZINT ↑ LDL-PARTIKULUM MÉRET (KEVÉSBÉ ATHEROGÉN)
ENDOTHEL-AKTIVÁCIÓ MARKEREI	↓ CRP ↓ FIBRINOGEN ↓ MATRIX METALLOPROTEINÁZ-9 ↓ TNF α
FOKOZOTT TROMBÓZISVESZÉLY JELEI	↓ PAI-1 ↓ TROMBOCITAAGGREGÁCIÓ

2633 beteg kapott placebót a korábban alkalmazott antidiabetikus kezelés mellett), az átlagosan 34,5 hónapos nyomonkövetés során a szükséges lipidcsökkentő, antihipertenzív és trombocitaaggregáció-gátló kezelés nem változott. Az elsődleges összevont végpontok (összhalálozás, nem-végzetes szívinfarktus, stroke, akut koronária szindróma, boka fölötti amputáció, revaszkularizációs szükséglet) nem-szignifikáns mértékben csökkentek (10%-kal, $p=0,095$). A fontosabb másodlagos végpontok 16%-kal, szignifikánsan csökkentek a pioglitazon csoportban. Az aktív csoportban a szövőd-mények magas száma óvatosságra int, további elemzést igényel (41, 42). A 2006 végén lezárult ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial) vizsgálatban 4 éves követés során a rosiglitazon, metformin vagy gliburid monoterápia hatását figyelték a 2-es típusú diabétesz progressziójára. Elsődleges végpont a monoterápia elégtelen-né válásának időtartama volt (éhom-i vércukor >10 mmol/l), másodlagos kiértékelési szempontot az inzulinogén index, a HOMA%B, valamint a proinzulin/inzulin arány alapján meghatározott bétasejt-működés jelentett (43).

EDDIGI DIABÉTESZ PREVENCIÓS TANULMÁNYOK

Mind a finn Diabetes Prevention Study-ban (DPS; betegek száma=522), mind a Diabetes Prevention Programban (DPP; betegek szá-

ma=3234) az intenzív életmódkezelés (diéta és rendszeres testmozgás) 58%-kal csökkentette az IGT-s személyekben átlagosan 3 éves követés alatt a diabétesz kialakulásának veszélyét (44). A DPP metformin-ágán 31%-kal csökkent a diabétesz kialakulásának esélye (45). A STOP-NIDDM-vizsgálatban 3,3 éves követés alatt az acarbose 25%-kal csökkentette a diabétesz kialakulását az IGT-ből (46). Ezzel szemben a 6 éves Early Diabetes Intervention Trial-ban (EDIT) nem volt igazolható a metformin, illetve az acarbose diabéteszt megelőző hatása emelkedett éhomi vércukor (IFG) esetén. Az IGT-seken elvégzett Da Qing tanulmányban 6 éves követés során a diéta 31%-kal, a rendszeres testmozgás 46%-kal, míg a diéta és testmozgás kombinálása 42%-kal csökkentette a diabétesz megjelenésének rizikóját (47). A DPP-ben 10 hónapig (a troglitazon májkárosító hatása miatt a kereskedelemről kivonásáig) 585 beteg troglitazont szedett, és a testsúly-növekedés ellenére a diabétesz kialakulásának rizikója 75%-kal csökkent (48). A Troglitazone in Prevention Of Diabetes (TRIPOD) tanulmányban 266, a diabétesz kialakulását tekintve nagy rizikójú, gesztációs diabéteszes előzményű, spanyol származású nő-beteget kezeltek troglitazonnal (vs. placebo). Az átlagosan 30 hónapos kezelés alatt a troglitazon 55%-kal csökkentette a 2-es típusú diabétesz kialakulását. Az az adat, hogy akik a troglitazont több mint 3 évig szedték, gyakorlatilag mentesek maradtak a

diabétesztől, azt sejteti, hogy valódi diabéteszmegelőzésről is lehet beszélni. A vizsgálat lezárulta után 8 hónappal a diabétesztől mentes, troglitazont szedő személyekben a vizsgálat elkezdése után 4,5 évvel is stabilan jó vércukorértékek és bétasejt-működés volt igazolható, míg a placebót szedő csoportban a diabétesz progressziója volt észlelhető (49). A troglitazon kereskedelemről kivonása után a TRIPOD-vizsgálatot a pioglitazonnal végzett 3 éves PIPOD (Pioglitazone in Prevention of Diabetes) tanulmány követte, amiben arra kerestek választ, hogy a TRIPOD-ban troglitazonnal elért stabil normoglykaemia és bétasejt-működés fenntartható-e. A bétasejt-működést a diszpozíciós index számításával mérték és azt találták, hogy a diabéteszszel szembeni védettség a TRIPOD utáni 3 éves pioglitazon kezelés alatt is megmaradt (50). Egy újabb 3 éves vizsgálatban (betegek száma=172) troglitazont, majd pioglitazont vagy rosiglitazont adva IGT-s, vagy inzulinrezisztens személyeknek azt találták, hogy a kontrollcsoporttal szemben a glitazont szedők között 89%-kal kisebb volt a diabétesz kialakulásának rizikója (51). Az eltérő hatásmód miatt elvileg ígéretesnek tűnik a béta-sejtek működésének megőrzésében a glitazon+ incretinomimetikum (exendin-4, liraglutid, vildagliptin, sitagliptin) kombináció (52). Ebbe a diabétesz prevenció sorba illeszkedik be a DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) tanulmány (53).

DREAM-VIZSGÁLAT

5269, 30 év fölötti IFG-s (éhomi vércukor: 6,1–6,9 mmol/l), vagy IGT-s (a 2 órás cukorterheléses vércukorérték 7,8–11,0 mmol/l) személyt vontak be a multicentrikus, randomizált, kettős vak, 2×2 faktoriális vizsgálatba (2635 egyén kapott rosiglitazont, 2634 ramiprilt). (Izolált IGT 3028, izolált IFG 739, kombinált IGT+IFG 1502 esetben volt igazolható.) A tanulmányban a placebóval szemben napi 8 mg rosiglitazon vagy napi 15 mg ramipril diabéteszkialakulásra gyakorolt hatását vizsgálták, átlagosan 3 éves követési idő alatt. A gyógyszeres kezelést az egészséges étkezést

és testmozgást elősegítő életmód-terápiára építették rá. Az értékelés során elsődleges végpont a diabétesz kialakulása, valamint bármely eredetű halálozás volt.

Másodlagos végpontoknak az alábbiak számítottak: a normális éhomi vércukorértékre történő visszatérés, vagy OGTT 2 órás értéke 7,8 mmol/l alatt, bármilyen kardialis történés (szívinfarktus, stroke, szívelégtelenség, akut veseelégtelenség, újraélesztést igénylő malignus kamrai ritmuszavar). A rosiglitazon szedők 10,6%-a, a placebót szedők 25%-a vált diabéteszessé, a primer kombinált végpont 60%-os rizikócsökkenést mutatott ($p < 0,0001$), ezen belül külön a diabétesz kialakulását illetően 62%-os csökkenés volt igazolható ($p < 0,0001$) a rosiglitazon csoportban (vs. placebo).

A rosiglitazon szedőknek 71%-kal nagyobb esélye volt a normoglykaemiás állapothoz visszatérni ($p < 0,0001$), mint a placebót szedőknek és ez a testsúlytól, BMI-től független volt (51% vs. 30%). A rosiglitazon mind az éhomi, mind a posztprandiális vércu-

korszint szignifikáns csökkenését eredményezte (0,5 mmol/l-rel, illetve 1,6 mmol/l-rel) ($p < 0,0001$ mindkét esetben).

A testsúly 2,2 kg-mal nagyobb mértékben nőtt a rosiglitazon szedők körében, de a derék/csőpó hányados szignifikánsan alacsonyabb lett a vizsgálat végére ($p < 0,0001$), amit a csípőkírfogat átlagosan 1,8 cm-es növekedése magyaráz a rosiglitazon szedők körében.

A halálozásban nem volt szignifikáns különbség (1,1% vs. 1,3%). A másodlagos végpontokat tekintve nem volt szignifikáns különbség, a rosiglitazon általában jól tolerálható volt. Igazolt szívelégtelenség 0,5%-ban fordult elő rosiglitazon mellett, míg placebo esetén 0,1%-ban ($p = 0,01$), halálos kimenetelű szívelégtelenséget nem észleltek.

A májenzimek közül az ALT (GPT) átlagosan 4,2 U/l-rel csökkent a rosiglitazon csoportban a placebohoz képest ($p < 0,0001$) (53). Mindez a troglitazon miatt – glitazonokkal szembeni esetleg még meglevő aggályokat is eloszlatja.

KÖVETKEZTETÉSEK

Hazánkban nincs egyetlen, diabétesz prevencióra törzskönyvezett gyógyszer sem. Jelen ajánlás szerint a rosiglitazon a 2-es típusú cukorbetegnek monoterápiában csak metformin-intolerancia vagy metformin-ellenjavallat esetén adható, ha diétával és rendszeres testmozgással nem kontrollálható a diabétesz. Kombinálható metforminnal és/vagy szulfanilureával, ha monoterápiában azokkal nem lehet elérni a megfelelő glykaemiás kontrollt. Hazánkban glitazon inzulinval nem adható együtt a szívelégtelenség kialakulásának fokozott veszélye miatt. Annak eldöntésére, hogy a diabétesz kialakulási gyakoriságának mérséklése egyúttal a kardio- és cerebrovaszkuláris morbiditást és mortalitást is csökkenti-e, további, jól megtervezett vizsgálatok szükségesek. A rosiglitazon adása elsősorban a korai stádiumú 2-es típusú diabéteszben nyújt előnyt, a cukorbetegség progressziójának lassításával, a diabétesz „stabilizálásával”, a béta-sejtek működésének megőrzése útján (1).

IRODALOM

- Campbell IW, Mariz S. Beta-Cell preservation with thiazolidinediones. *Diab Res Clin Pract.* (2006), doi: 10.1016/j.diabres.2006.08.015.
- Kefas BA, Cai Y, Kerckhofs K, et al. Metformin-induced stimulation of AMP-activated protein kinase in beta-cells impairs their glucose responsiveness and can lead to apoptosis. *Biochem. Pharmacol* 2004; 68: 409–416.
- Robertson RP, Harmon J, Tran PQ, Poitout V. Beta-cell glucose toxicity, lipotoxicity, and chronic oxidative stress in type 2 diabetes. *Diabetes* 2004; 53: S119–S124.
- Rhodes CJ. Type 2 diabetes- a matter of beta-cell life and death? *Science* 2005; 307: 380–384.
- Maedler K, Sergeev P, Ris F, et al. Glucose-induced beta cell production of IL-1beta contributes to glucotoxicity in human pancreatic islets. *J Clin Invest* 2002; 110: 851–860.
- Anello M, Lupi R, Spampinato D, et al. Functional and morphological alterations of mitochondria in pancreatic beta cells from type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 2005; 48: 282–289.
- Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet* 2005; 365: 1333–1347.
- Hayden MR, Tyagi SC, Kerklo MM, et al. Type 2 diabetes mellitus as a conformational disease. *J Pancreas* 2005; 6: 287–302.
- Bell DSH. Beta-Cell rejuvenation with thiazolidinediones. *Am J Med* 2003; 115: 20S–23S.
- Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, et al. Are oxidative stress-activated signaling pathways mediators of insulin resistance and beta-cell dysfunction? *Diabetes* 2003; 52: 1–8.
- Finewood DT, McArthur MD, Kojwang D, et al. Beta-Cell mass dynamics in Zucker diabetic fatty rats. Rosiglitazone prevents the rise in net cell death. *Diabetes* 2001; 50: 1021–1029.
- Diani AR, Sawada G, Wyse B, et al. Pioglitazone preserves pancreatic islet structure and insulin secretory function in three murine models of type 2 diabetes. *Am J Physiol* 2004; 286: E116–E122.
- Ishida H, Takizawa M, Ozawa S, et al. Pioglitazone improves insulin capacity and prevents the loss of beta-cell mass in obese diabetic db/db mice: possible protection of beta cells from oxidative stress. *Metabolism* 2004; 53: 488–494.
- van Wijk JP, de Koning EJ, Castro Cabezas M, et al. Rosiglitazone improves postprandial triglyceride and free fatty acid metabolism in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 844–849.
- Kim HI, Kim JW, Kim SH, et al. Identification and functional characterization of the peroxisomal proliferator response element in rat GLUT2 promoter. *Diabetes* 2000; 49: 1517–1524.
- Kim HI, Cha JY, Kim SY, et al. Peroxisomal proliferator-activated receptor-gamma upregulates glucokinase gene expression in beta-cells. *Diabetes* 2002; 51: 676–685.
- Lupi R, Di Guerra S, Marselli L, et al. Rosiglitazone prevents the impairment of human islet function induced by fatty acids: evidence for a role of PPARgamma2 in the modulation of insulin secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 286: E560–E567.
- Yuan L, An HX, Deng XL, et al. Rosiglitazone reverses insulin secretion altered by chronic exposure to free fatty acid via IRS-2-associated phosphatidylinositol 3-kinase pathway. *Acta Pharmacol Sin* 2003; 24: 429–434.
- Tian JY, Li G, Gu YY, et al. Role and mechanism of rosiglitazone on the impairment of insulin secretion induced by free fatty acids on isolated rat islets. *Chin Med J (Engl)* 2006; 119: 574–580.
- Zeender E, Maedler K, Bosco D, et al. Pioglitazone and sodium salicylate protect human beta-cells against apoptosis and impairment of insulin secretion induced by glucose and interleukin-1-beta. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5059–5066.
- Hull RL, Shen ZP, Watts MR, et al. Long-term treatment with rosiglitazone and metformin reduces the extent of, but does not prevent, islet amyloid deposition in mice expressing the gene for human islet amyloid polypeptide. *Diabetes* 2005; 54: 2235–2244.
- Miyazaki Y, He H, Mandarino LJ, DeFronzo RA. Rosiglitazone improves downstream insulin receptor signaling in type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2003; 52: 1943–1950.
- Miyazaki Y, Matsuda M, DeFronzo RA. Dose-response effect of pioglitazone on insulin sensitivity and insulin secretion in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 517–523.

24. Roden M, Laakso M, Johns D, et al. Long-term effects of pioglitazone and metformin on insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2005; 22: 1101–1106.
25. Hung Y-J, Lin S-H, Pei D, et al. Rosiglitazone improves insulin sensitivity in nonobese subjects with impaired glucose tolerance: the role of adiponectin and C-reactive protein. *Metabolism* 2006; 55: 439–444.
26. Ovalle F, Bell DSH. Effect of rosiglitazone versus insulin on the pancreatic beta-cell function of subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 2585–2589.
27. Smith SA, Porter LE, Biswas N, Freed MI. Rosiglitazone, but not glyburide, reduces circulating proinsulin and the proinsulin:insulin ratio in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 6048–6053.
28. Rosenblatt S, Miskin B, Glazer NB, et al. The impact of pioglitazone on glycemic control and atherogenic dyslipidemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Coron Artery Dis* 2001; 12: 413–423.
29. Tan MH, Baki A, Krahulec B, et al. Comparison of pioglitazone and glidazide in sustaining glycemic control over 2 years in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 544–550.
30. Kendall DM. Thiazolidinediones. The case for early use. *Diabetes Care* 2006; 29: 154–157.
31. Touyz RM, Schiffrin EL. Peroxisome proliferator-activated receptors in vascular biology-molecular mechanisms and clinical implications. *Vasc Pharmacol* 2006; 45: 19–28.
32. Erdmann E. Diabetes and cardiovascular risk markers. *Curr Med Res Opin* 2005; 21 (Suppl 1): S21–S28.
33. Sarafidis PA, Lasaridis AN. Actions of peroxisome proliferator-activated receptors- α agonists explaining a possible blood pressure-lowering effect. *AJH* 2006; 19: 646–653.
34. Chu C-S, Lee K-T, Lee MY, et al. Effects of rosiglitazone alone and in combination with atorvastatin on nontraditional markers of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2006; 97: 646–650.
35. Varo N, Vicent D, Libby P, et al. Elevated plasma levels of the atherogenic mediator soluble CD40 ligand in diabetic patients. A novel target of thiazolidinediones. *Circulation* 2003; 107: 2664–2669.
36. Staels B. PPAR α and atherosclerosis. *Curr Med Res Opin* 2005; 21 (Suppl 1): S13–S20.
37. Ewin AJ, Kipnes MS, Meneghini LF, et al. Effects of simvastatin on the lipid profile and attainment of low-density lipoprotein cholesterol goals when added to thiazolidinedione therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Ther* 2004; 26: 379–389.
38. Choi D, Kim SK, Choi SH, et al. Preventative effects of rosiglitazone on restenosis after coronary stent implantation in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 2654–2660.
39. Takagi I, Yamamoto A, Tamita K, et al. Pioglitazone reduces neointimal tissue proliferation after coronary stent implantation in patients with type 2 diabetes mellitus: an intravascular ultrasound scanning study. *Am Heart J* 2003; 146: 366.
40. Wang CH, Ciliberti N, Li SH, et al. Rosiglitazone facilitates angiogenic progenitor cell differentiation toward endothelial lineage — A new paradigm in glitazone pleiotropy. *Circulation* 2004; 109: 1392–1400.
41. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, et al. on behalf of the PROactive investigators: 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.
42. Leiter LA. Can thiazolidinediones delay disease progression in type 2 diabetes? *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 1193–1201.
43. Skyler JS. Effects of glycemic control on diabetes complications and on the prevention of diabetes. *Clinical Diabetes* 2004; 22: 162–166.
44. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344: 1343–1350.
45. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393–403.
46. Chassin JL, Josse RG, Gomis R, et al. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2072–2077.
47. Pan XR, Li GW, Hu YH, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997; 20: 537–544.
48. Knowler WC, Hamman RF, Edelstein SL, et al. Prevention of type 2 diabetes with troglitazone in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes* 2005; 54: 1150–1156.
49. Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, et al. Preservation of pancreatic beta-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk hispanic women. *Diabetes* 2002; 51: 2796–2803.
50. Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, et al. Effects of pioglitazone on pancreatic beta-cell function and diabetes risk in Hispanic women with prior gestational diabetes. *Diabetes* 2006; 55: 517–522.
51. Durbin RJ. Thiazolidinedione therapy in the prevention/delay of type 2 diabetes in patients with impaired glucose tolerance and insulin resistance. *Diab Obes Metab* 2004; 6: 280–285.
52. Zander M, Christiansen A, Madsbad S, Holst JJ. Additive effects of glucagon-like peptide 1 and pioglitazone in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 1910–1914.
53. The DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators. Effects of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 1096–1105.