

## Pochodne tiazolidynodionu. Efekty farmakoterapii chorób sercowo-naczyniowych

### *Thiazolidinedione derivatives. Effects of pharmacotherapy of cardiovascular diseases*

Natalia Wierzbowska, Karolina Żurawska, Weronika Ossowska

Katedra i Zakład Fizjologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin

#### Streszczenie

W ostatnich latach jednym z potencjalnych celów terapeutycznych w leczeniu chorób sercowo-naczyniowych stał się receptor gamma aktywowany przez proliferatory peroksyosomów. W organizmie ludzkim PPAR- $\gamma$  znajduje się przede wszystkim w tkance tłuszczowej, ale występuje również w innych tkankach, w tym w sercu i naczyniach krwionośnych. Wyniki badań klinicznych potwierdzają korzyści wynikające z aktywacji PPAR- $\gamma$  w chorobach sercowo-naczyniowych. Aktywacja PPAR- $\gamma$  wykazuje szerokie spektrum działań korzystnych dla serca i naczyń krwionośnych takich jak poprawa funkcji śródbłonna, hamowanie rozwoju miażdżycy, działanie przeciwzapalne, przeciwoksydacyjne, zmniejszenie hipertrofii mięśnia sercowego czy poprawa jego funkcji rozkurczowej. W niniejszym przeglądzie przedstawiamy dostępne leki należące do rodziny TZD, ze szczególnym uwzględnieniem ich skuteczności i bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego. (*Farm Współ* 2023; 16: 200-208) doi: 10.53139/FW.20231618

*Słowa kluczowe:* PPAR- $\gamma$ , choroby sercowo-naczyniowe, pioglitazon, rozyglitazon, balaglitazon, lobeglitazon

#### Abstract

In recent years, peroxisome proliferator-activated receptor gamma has become a potential therapeutic target for treating cardiovascular diseases. In the human body, PPAR- $\gamma$  is found primarily in adipose tissue but also in other tissues, including the heart and blood vessels. Results of clinical trials support the benefits of PPAR- $\gamma$  activation in cardiovascular disease. PPAR- $\gamma$  activation exhibits a broad spectrum of beneficial cardiovascular effects such as improving endothelial function, inhibiting the development of atherosclerosis, anti-inflammatory effect, antioxidant effect, reducing myocardial hypertrophy and improving myocardial diastolic function. In this review, we present the available drugs belonging to the TZD family, focusing on their cardiovascular efficacy and safety. (*Farm Współ* 2023; 16: 200-208) doi: 10.53139/FW.20231618

*Keywords:* PPAR- $\gamma$ , cardiovascular diseases, pioglitazone, rosiglitazone, balaglitazone, lobeglitazone

#### Wstęp

Choroby sercowo-naczyniowe (ang. *cardiovascular diseases*, CVD) od wielu lat stanowią główną przyczynę zgonów wśród populacji europejskiej. Wyższą śmiertelność z powodu CVD stwierdza się wśród przedstawicieli płci żeńskiej, przy czym wskaźniki zachorowalności oraz śmiertelności standaryzowane według wieku okazują się być wyższe u mężczyzn niż u kobiet. Każdego roku traconych jest ponad 60 milionów potencjalnych lat życia z powodu CVD [1].

Według definicji World Health Organisation (WHO; 2021) choroby sercowo-naczyniowe są grupą zaburzeń pracy serca oraz naczyń krwionośnych, które mogą prowadzić do wystąpienia zawału serca czy też udaru mózgu. Z tego powodu wykrycie ich pierwszych objawów daje możliwość zapobiegania powikłaniom poprzez zastosowanie prewencji w postaci zmiany stylu życia lub wprowadzenia odpowiedniej farmakoterapii. Na ten moment podstawowe leczenie obejmuje stosowanie takich leków jak kwas acetylosalicylowy, beta blokery, inhibitory konwertazy angiotensyny czy statyny [2].

Obiecującą strategią w leczeniu osób obarczonych ryzykiem wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych okazało się być poznanie mechanizmu działania receptorów aktywowanych proliferatorem peroksyosomów (ang. *peroxisome proliferator-activated receptor*, PPAR). Receptory te występują w 3 formach ( $\alpha, \beta, \gamma$ ), z czego na ten moment receptor  $\gamma$  został najlepiej przebadany. Występuje on w trzech izoformach – PPAR- $\gamma 1$  i PPAR- $\gamma 3$  znajdują się w wątrobie, jelicie i śledzionie, natomiast PPAR- $\gamma 2$  wykazuje ekspresję wyłącznie w brunatnej tkance tłuszczowej [3]. Mechanizm działania PPAR'ów polega na regulacji ekspresji genów biorących udział w metabolizmie glukozy, lipidów i reakcji zapalnej organizmu. Naturalnymi aktywatorami dla PPAR- $\gamma$  są naturalne i syntetyczne kwasy tłuszczowe, m.in. kwas linolowy (ang. *linoleic acid*, LA), kwas  $\alpha$ -linolenowy (ang.  *$\alpha$ -linolenic acid*, ALA), kwas eikozapentaenowy (ang. *eicosapentaenoic acid*, EPA) oraz jego pochodne, np. kwas hydroksyoktadecadienowy (ang. *hydroxyoctadecadienoic acid*, HODE). Syntetycznymi ligandami dla PPAR- $\gamma$  są leki należące do grupy tiazolidynodionów (ang. *thiazolidinediones*, TZD), które znajdują zastosowanie w terapii pacjentów z cukrzycą typu 2. Niestety w przeciwieństwie do naturalnych aktywatorów leki te mogą powodować działania niepożądane upośledzając pracę takich narządów jak wątroba i serce [4]. Trwają jednak badania nad wykorzystaniem potencjału aktywatorów PPAR- $\gamma$ , a jednym z nadrzędnych celów terapeutycznych stały się choroby sercowo-naczyniowe.

### Funkcje metaboliczne PPAR- $\gamma$

Badania donoszą, że izoforma gamma receptorów aktywowanych proliferatorami peroksyosomów ma kluczowe znaczenie dla insulinowrażliwości wątroby, tkanki tłuszczowej i mięśni szkieletowych [5,6]. Pochodne tiazolidynodionu stosowane są w leczeniu cukrzycy typu 2 w monoterapii lub terapii skojarzonej. Przyczyniają się do poprawy kontroli glikemii poprzez zwiększenie wrażliwości tkanek na insulinę, a także bezpośredni wpływ na aktywność enzymów zaangażowanych w proces glikacji hemoglobiny. Badania pokazują, że TZD obniżają stężenie glukozy i insuliny na czczo oraz zmniejszają stężenie hemoglobiny glikowanej A1c (HbA1c) o ok 1% [7].

Aktywacja receptorów PPAR- $\gamma$  wpływa na stężenie wolnych kwasów tłuszczowych w osoczu krwi na kilka sposobów. Po pierwsze może zwiększyć ekspresję genów kodujących enzymy odpowiedzialne za proces betaoksydacji, dzięki czemu zwiększa się wykorzy-

stanie kwasów tłuszczowych przez organizm. Po drugie hamuje lipogenezę, co pozwala na ograniczenie wytwarzania WKT i wreszcie reguluje transport kwasów tłuszczowych, co wpływa na dystrybucję kwasów tłuszczowych w organizmie. Aktywatory receptorów PPAR- $\gamma$  skutecznie obniżają poziom WKT w osoczu oraz ograniczają nadmierne gromadzenie się lipidów w tkankach obwodowych, takich jak wątroba, mięśnie szkieletowe i serce [8]. Badania wykazały, że stężenie WKT zmniejsza się już po 4 tygodniach od rozpoczęcia terapii pochodnymi TZD [9]. Leczenie pioglitazonem lub rozyglitazonem pacjentów z cukrzycą typu 2 wiąże się ze znaczną poprawą poziomu trójglicerydów (TG) w osoczu, a także poziomu lipoprotein o wysokiej gęstości (ang. *high density lipoprotein*, HDL) oraz poziomu i wielkości lipoprotein o niskiej gęstości (ang. *low density lipoprotein*, LDL). Wpływ pochodnych TZD na gospodarkę lipidową polega m.in. na przyspieszeniu hydrolizy TG, zwiększeniu produkcji HDL, zmniejszeniu produkcji cząstek LDL w wątrobie i zwiększeniu klirensu tych cząstek [10].

PPAR $\gamma$  reguluje transkrypcję genów zaangażowanych w różnicowanie adipocytów. Pochodne TZD zwiększają aktywność PPAR $\gamma$  w preadipocytach, w efekcie następuje zwiększenie liczby adipocytów i ich zdolności do magazynowania lipidów [11,12]. Adipocyty wydzielają różne hormony i czynniki, w tym cytokiny, chemokiny i inne biologicznie aktywne cząsteczki powszechnie określane jako adipokiny, których produkcja podlega regulacji przez PPAR $\gamma$ . Adipokiny i cytokiny zapalne wpływają na metabolizm wątrobowy i mięśniowy oraz wrażliwość całego organizmu na insulinę [13].

W przeciwieństwie do tkanki tłuszczowej, wątroba, mięśnie szkieletowe i serce wykazują ekspresję białka PPAR- $\gamma$  na niskim lub umiarkowanym poziomie. Jednak w pewnych warunkach patofizjologicznych ekspresja białka PPAR- $\gamma$  w w/w tkankach wzrasta. Badania wykazały, że ekspresja wątrobowego PPAR- $\gamma$  jest zwiększona w przypadku otyłości, cukrzycy czy też w chorobach sercowo-naczyniowych [14,15]. Wynika to z rozwoju pętli dodatniego sprzężenia zwrotnego. Insulinooporność, która towarzyszy w/w chorobom prowadzi do wzrostu poziomu NEFA, a z kolei podwyższony poziom NEFA nasila insulinoooporność. W efekcie dochodzi do wzrostu ekspresji białka PPAR- $\gamma$  w porównaniu z funkcjonowaniem organizmu w warunkach fizjologii. Z tego względu pochodne tiazolidynodionu stały się celem terapeutycznym

w leczeniu w/w chorób, w tym chorób sercowo-naczyniowych. W niniejszym przeglądzie przedstawiamy dostępne leki należące do rodziny TZD, ze szczególnym uwzględnieniem ich skuteczności i bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego.

## Rola aktywatorów PPARy w patogenezie i terapii chorób krążenia

Aktywatory PPARy wykazują szerokie spektrum działań korzystnych dla funkcjonowania układu sercowo-naczyniowego. Pochodne TZD zmniejszają ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej poprzez ograniczenie rozwoju miażdżycy tętnic wieńcowych, między innymi dzięki poprawie profilu lipidowego pacjentów z DM2 oraz działaniu przeciwzapalnemu i właściwościom antyoksydacyjnym [16]. Badania wykazały, że pochodne TZD mogą wpływać na kilka sposobów na obniżenie ciśnienia tętniczego krwi. Aktywacja PPARy powoduje poprawę funkcji śródbłonna, dzięki czemu następuje zwiększenie wydzielania tlenu azotu II (NO), który rozszerza naczynia krwionośne i zmniejsza opór naczyniowy, tym samym korzystnie wpływając na przepływ krwi [17]. Ponadto pochodne TZD wykazują właściwości diuretyczne i natriuretyczne, co również może przyczynić się do obniżenia ciśnienia krwi [18]. W badaniach klinicznych wykazano, że stosowanie pochodnych TZD może wpływać na poprawę funkcji rozkurczowej serca u pacjentów z insulinoopornością i cukrzycą typu 2 [19]. Mimo pozytywnego wpływu na stan układu krążenia terapia TZD niesie za sobą ryzyko efektów ubocznych takich jak obrzęki i zwiększenie masy ciała, co u niektórych pacjentów może wpłynąć negatywnie na rozwój nadciśnienia tętniczego i niewydolności serca [20].

## Pioglitazon

Pioglitazon to lek z grupy pochodnych tiazolidynodionu, który poprzez aktywację PPAR- $\gamma$ 1 i PPAR- $\gamma$ 2 powoduje zwiększenie wychwytu i wykorzystania glukozy w narządach obwodowych, hamuje glukoneogenezę w wątrobie oraz wpływa na poprawę profilu lipidowego zmniejszając poziom TG czy zwiększając poziom HDL [21]. Korzystny wpływ pioglitazonu na gospodarkę węglowodanową i lipidową pacjentów z T2DM umożliwia przeciwdziałanie głównym czynnikom ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych.

Badanie PROactive Study zostało wykonane w celu oceny ryzyka sercowo-naczyniowego ze stosowania pioglitazonu (od 15 mg do 45 mg). W badaniu wzięło udział 5238 pacjentów chorych na cukrzycę typu 2

(T2DM), u których doszło do powikłań makroangiopatycznych. W grupie stosującej pioglitazon w porównaniu do grupy otrzymującej placebo zaobserwowano spadek śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny, spadek częstości zawałów mięśnia sercowego (MI) niezakończonych zgonem oraz spadek ryzyka udaru mózgu. Śmiertelność z powodu niewydolności serca nie różniła się w obu grupach. Badanie PROactive dowiodło, że pioglitazon powoduje zmniejszenie poziomu białka C-reaktywnego, markeru stanu zapalnego, oraz zwiększenie stężenia adiponektyny, hormonu wydzielanego przez tkankę tłuszczową, który wykazuje działanie przeciwzapalne i przeciwnowotworowe. Wyniki badania PROactive sugerują, że pioglitazon może bezpośrednio wykazywać korzystny wpływ na procesy zapalne, oksydacyjne i metaboliczne, które przyczyniają się do rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych u pacjentów z cukrzycą typu 2 [22].

W badaniu PERISCOPE udowodniono zahamowanie progresji zmian miażdżycowych w naczyniach wieńcowych u pacjentów chorych na T2DM pioglitazonem w porównaniu do pacjentów leczonych glimepirydem. Postęp rozwoju miażdżycy wieńcowej oceniono za pomocą ultrasonografii naczyń wieńcowych, wykorzystując technikę wewnątrznacyniową (ang. *intravascular ultrasound*, IVUS), która umożliwia wizualizację wewnętrznej struktury naczyń wieńcowych. Pacjenci zostali poddani badaniu IVUS na początku badania i po 18 miesiącach leczenia pioglitazonem lub glimepirydem. Wyniki badania wykazały, że pacjenci otrzymujący pioglitazon mieli istotnie statystycznie zmniejszenie średniego wyniku rozwoju miażdżycy w porównaniu do grupy otrzymującej glimepiryd. Autorzy badania PERISCOPE sugerują, że pioglitazon może mieć korzystny wpływ na ryzyko sercowo-naczyniowe poprzez zmniejszenie postępu miażdżycy wieńcowej [16].

W ramach projektu IRIS analizowano wpływ pioglitazonu (45 mg) na efekty terapeutyczne wśród 3867 pacjentów z insulinoopornością, bez rozpoznanej cukrzycy, którzy w przeciągu ostatnich 180 dni przeszli udar niedokrwienny lub napad przemijającego niedokrwienia mózgu (ang. *transient ischemic attack*, TIA). Głównym punktem końcowym badania było wystąpienie poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, takich jak zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienny, hospitalizacja z w/w powodów lub zgon z w/w powodów. Wyniki badania wykazały, że pioglitazon nie wpłynął znacząco na wystąpienie

głównego punktu końcowego związanego z ryzykiem sercowo-naczyniowym w porównaniu do grupy *placebo*. Nie zaobserwowano również statystycznie istotnych różnic w podgrupach pacjentów w zależności od poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA1c) czy obecności cukrzycy. Jednak warto zauważyć, że badanie to skupiało się na pacjentach po przebytym udarze niedokrwiennym lub TIA, a nie na całej populacji pacjentów z cukrzycą, co mogło wpłynąć na taki wynik analizy. Dodatkowo odnotowano, że pioglitazon zwiększa częstość występowania przyrostu masy ciała, obrzęków i złamań [20].

## Rozyglitazon

Rozyglitazon to selektywny agonista PPAR $\gamma$ , który wpływa głównie na receptory zlokalizowane w tkance tłuszczowej, mięśniach i wątrobie. Badania dowodzą, że rozyglitazon zwiększa wrażliwość tkanek na insulinę oraz powoduje spadek stężenia WKT, jednak szczegółowy mechanizm działania leku u pacjentów z T2DM pozostaje niewyjaśniony [23].

Metaanaliza badań randomizowanych wykazała, że rozyglitazon powoduje znaczący wzrost ryzyka zawału mięśnia sercowego oraz ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Do metaanalizy zostały włączone badania, w których czas ekspozycji na działanie rozyglitazonu przekraczał 24 tygodnie. Zaznaczono, że próba była ograniczona brakiem dostępu do oryginalnych danych źródłowych, ale pomimo tych ograniczeń pacjenci i lekarze powinni wziąć pod uwagę potencjalne poważne niepożądane skutki sercowo-naczyniowe leczenia rozyglitazonem w cukrzycy typu 2. Autorzy przedstawili kilka możliwych hipotez wyjaśniających te wyniki, ale żadna z nich nie została wówczas ostatecznie potwierdzona. Zaobserwowano, że rozyglitazon może powodować zatrzymywanie płynów w organizmie, co prowadzi do zwiększonego obciążenia układu sercowo-naczyniowego, a tym samym wzrostu ryzyka sercowo-naczyniowego. Autorzy sugerują, że rozyglitazon może zwiększać ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych poprzez wpływ na ekspresję czynników krzepnięcia i fibrylizy. Dodatkowo zaobserwowano, że rozyglitazon może wpływać na funkcję naczyń krwionośnych powodując wzrost stężenia wazokonstrykcyjnej endoteliny czy też spadek stężenia wazodylatacyjnego tlenu azotu, co w efekcie upośledza przepływ krwi przez naczynia krwionośne i prowadzi do zaburzeń mechanizmów kontrolujących ciśnienie krwi [24].

Kolejna metaanaliza została poszerzona o dane z raportów badań ADOPT, RECORD i DREAM, które wykazały wzrost ryzyka niewydolności serca u pacjentów stosujących rozyglitazon. Różne metody obliczeń wykazały zwiększenie ryzyka zawału mięśnia sercowego u pacjentów leczonych rozyglitazonem, ale nie było dowodów na związek pomiędzy rozyglitazonem a zgonem z przyczyn sercowo-naczyniowych [25].

W metaanalizie sprzed kilku lat dokonano oceny ryzyka rozwoju zdarzeń sercowo-naczyniowych w następstwie długoterminowego stosowania rozyglitazonu w grupie 20 079 pacjentów z cukrzycą typu 2. Do analizy włączono randomizowane badania kontrolowane (RCT), badania kohortowe i badania kliniczno-kontrolne, w których zastosowano leczenie z co najmniej sześciomiesięczną obserwacją u pacjentów z cukrzycą typu 2. Analizowano długoterminowy wpływ rozyglitazonu na ryzyko sercowo-naczyniowe w porównaniu z bazowym lekiem insulinowym. Wyniki metaanalizy wskazują, że pacjenci z T2DM przyjmujący rozyglitazon są narażeni na większe ryzyko niewydolności serca, z niewielkim wzrostem ryzyka zawału mięśnia sercowego, bez istotnie zwiększonego ryzyka udaru mózgu, śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych i śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny w porównaniu z *placebo* [26].

## Balaglitazon

Balaglitazon w przeciwieństwie do pozostałych leków jest częściowym agonistą receptorów PPAR- $\gamma$ . Wskazuje się, że selektywni agoniści mogą charakteryzować się mniejszą ilością działań niepożądanych w przeciwieństwie do leków niewybiórczych. Niemniej jednak na ten moment brakuje badań porównujących obie grupy farmaceutyków [27].

W celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa częściowego agonisty PPAR $\gamma$  – balaglitazonu – wykonano badanie porównujące efekty jego działania w zależności od dawki (10 i 20 mg) do *placebo* oraz efektów działania pioglitazonu (45 mg). Do badania zakwalifikowano 409 pacjentów z T2DM pozostających na stabilnej insulinoterapii. Analiza wykazała, że po upływie 26 tygodni nastąpił istotny spadek poziomu hemoglobiny glikowanej u pacjentów przyjmujących balaglitazon lub pioglitazon w porównaniu z *placebo* oraz porównywalny spadek glikemii na czczo w każdej z trzech grup otrzymujących pochodną tiazolidynodionu. Ponadto zaobserwowano, że włączenie balaglitazonu w dawce 10 mg spowodowało zwiększenie

masy ciała i retencji płynów w porównaniu do *placebo*, jednak był to niższy wzrost niż przy stosowaniu 20 mg balaglitazonu lub 45 mg pioglitazonu. Balaglitazon w żadnej z dawek nie wydawał się zmniejszać gęstości mineralnej kości, podczas gdy pioglitazon wykazywał tendencję do negatywnego wpływu na gęstość mineralną kości. W grupie leczonej 10 mg balaglitazonu zaobserwowano rzadsze niż w pozostałych grupach występowanie powikłań takich jak niewydolność serca, obrzęki obwodowe i zawał mięśnia sercowego. Ostatecznie w badaniu stwierdzono że okres 26 tygodni jest zbyt krótki, aby wyciągnąć ostateczne wnioski dotyczące zarówno utraty masy kostnej, jak i punktów końcowych choroby sercowo-naczyniowej [28]. Na ten moment balaglitazon znajduje się w trakcie dalszych badań klinicznych [27].

### Lobeglitazon

Lobeglitazon to nowy agonista PPAR $\gamma$  o właściwościach przeciwmiażdżycowych, które na ten moment zostały wykazane na etapie badań przedklinicznych. W badaniu z 2015 roku udowodniono, że lobeglitazon, znacząco hamuje tworzenie się neointymy tętnic szyjnych szczurów poprzez tłumienie proliferacji, migracji i apoptozy komórek mięśni gładkich naczyń (ang. *vascular smooth muscle cells*, VSMC). Działanie przeciwmiażdżycowe lobeglitazonu wynika również z poprawy indukowanej czynnikiem martwicy nowotworów alfa (ang. *tumor necrosis factor  $\alpha$* , TNF $\alpha$ ) adhezji monocytów do komórek śródbłonka naczyń. Ponadto badanie wykazało, że leczenie lobeglitazonem wpływa korzystnie na gospodarkę węglowodanową i lipidową m.in. poprzez zwiększenie wrażliwości na insulinę, obniżenie poziomu krążącego białka C-reaktywnego (CRP) i białka chemoatrakcyjnego monocytów 1 (ang. *monocyte chemoattractant protein*, MCP-1) oraz zwiększenie poziomu adiponektyny [29].

W badaniu klinicznym z 2021 roku porównywano wpływ lobeglitazonu (0,5 mg) i pioglitazonu (15 mg) na redukcję albuminurii u pacjentów z T2DM stosujących metforminę. Skuteczność leczenia oceniano na podstawie analizy zmian wartości wskaźnika albumina/kreatynina w moczu (ang. *urine albumin-creatinine ratio*, uACR). Po 24 tyg wykazano nieznaczny spadek uACR w grupie przyjmującej lobeglitazon i nieznaczny wzrost w grupie przyjmującej pioglitazon bez zmian w szacunkowym współczynniku filtracji kłębuszkowej (ang. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR). Badanie dowiodło, że lobeglitazon w większym

stopniu niż pioglitazon zmniejsza ryzyko pojawienia się lub nasilenia przetrwałej albuminurii. Wyniki pokazują, że włączenie lobeglitazonu do terapii pacjentów z T2DM leczonych metforminą pozwala na skuteczną redukcję albuminurii, która stanowi kluczowy czynnik prognostyczny chorób serca [30]. Obecnie lobeglitazon dopuszczony jest do stosowania w praktyce klinicznej w niektórych krajach azjatyckich takich jak Korea. Jednakże na ten moment brakuje danych dotyczących jego skuteczności i bezpieczeństwa u osób należących do innych ras [31].

### Rywoglitazon

Rywoglitazon to nowy agonista PPAR $\gamma$ , o niewielkim wpływie na aktywność PPAR $\alpha$  i PPAR $\delta$ . Badania pokazują, że rywoglitazon aktywuje ludzki PPAR $\gamma$  silniej niż pioglitazon czy rozyglitazon [32].

W celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa rywoglitazonu przeprowadzono badanie obejmujące 287 pacjentów z cukrzycą typu 2 (HbA1c w przedziale od 6,5 do 12,0%) leczoną co najwyżej jednym doustnym lekiem przeciwcukrzycowym. Pacjenci otrzymywali 0,5, 1 lub 1,5 mg rywoglitazonu bądź pioglitazonu w dawce 30 mg. Badanie wykazało, że w porównaniu z *placebo* zmiany wartości HbA1c były istotne statystycznie dla każdej z grup otrzymujący pochodną tiazolidynodionu. Jednak między grupami leczonymi rywoglitazonem i pioglitazonem nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w redukcji wartości HbA1c. Autorzy badania sugerują, że niewielkie bezwzględne zmiany HbA1c mogły być spowodowane niskim wyjściowym poziomem HbA1c i krótkim okresem półtrwania leków przeciwcukrzycowych. Ponadto badanie wykazało, że stosowanie rywoglitazonu pozwala na redukcję poziomu TG i wzrost poziomu HDL przy braku wpływu na poziom LDL. Analiza eksploracyjna dowiodła neutralnego lub korzystnego wpływu rywoglitazonu na markery stanu zapalnego, miażdżycę tętnic szyjnych i czynność mięśnia sercowego. Rywoglitazon spowodował spadek poziomu białek ostrej fazy, takich jak CRP, pozwalając na redukcję stanu zapalnego, który odgrywa istotną rolę w rozwoju chorób sercowo-naczyniowych, w tym nadciśnienia tętniczego i miażdżycy [33]. Takie wyniki sugerują, że terapia z udziałem rywoglitazonu może pozwolić na zmniejszenie ryzyka wystąpienia udaru mózgu czy też choroby niedokrwiennej serca, stawiając kolejne wyzwania na drodze badań klinicznych z udziałem rywoglitazonu.

## Saroglitazar

Saroglitazar to dualny agonista PPAR, który działa na dwa podtypy PPAR –  $\alpha$  i  $\gamma$  – stąd jego nazwa różni się od pozostałych aktywatorów PPAR- $\gamma$  dopuszczonych do stosowania w praktyce klinicznej. PPAR- $\alpha$  zaangażowany jest w regulację metabolizmu lipidów. Jego aktywacja prowadzi do zwiększonej ekspresji genów odpowiedzialnych za utlenianie kwasów tłuszczowych, dzięki czemu wzrasta ich wykorzystanie jako źródło energii dla organizmu. Dodatkowo poprzez aktywację formy  $\alpha$  następuje hamowanie lipogenezy oraz ograniczenie uwalniania WKT do krwioobiegu. Jednoczesna aktywacja PPAR- $\alpha$  i PPAR- $\gamma$  wykazuje synergistyczny wpływ na metabolizm glukozy i lipidów. Zaburzenia gospodarki lipidowej przyczyniają się do zwiększonego ryzyka CVD u pacjentów z T2DM. Stosowanie leków umożliwiających jednocześnie lepszą kontrolę glikemii i poprawę profilu lipidowego pozwala na zwalczanie kluczowych czynników ryzyka rozwoju sercowo-naczyniowych powikłań cukrzycy [34].

Badanie PRESS XII zainicjowano w celu porównania skuteczności i bezpieczeństwa ze stosowania saroglitazaru (2 i 4 mg) i pioglitazonu (30 mg) u pacjentów z T2DM (HbA1c  $\geq 7,5\%$ ). Dla każdej z grup odnotowano istotną statystycznie redukcję HbA1c oraz poprawę parametrów lipidowych w stosunku do poziomu wyjściowego. Większość działań niepożądanych oceniono jako łagodne bądź umiarkowane i ustąpiły one do czasu zakończenia 56-tygodniowego badania. Badanie wykazało, że saroglitazar korzystnie wpływa na gospodarkę węglowodanową i lipidową pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących metforminę, a także ma obiecujący potencjał w redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z T2DM. W porównaniu do innych grup w grupie pacjentów otrzymujących saroglitazar zaobserwowano zmniejszenie wskaźnika FRS (ang. *Framingham Risk Score*) będącego narzędziem oceny ryzyka sercowo-naczyniowego, które uwzględnia wiek, płeć, poziom cholesterolu całkowitego i frakcji LDL i HDL, ciśnienie skurczowe i rozkurczowe krwi, palenie tytoniu, cukrzycę oraz wywiad rodzinny w kierunku chorób sercowo-naczyniowych [35].

Skuteczność i bezpieczeństwo terapii saroglitazarem potwierdziła obszerna metaanaliza obejmująca 5824 pacjentów z T2DM. Do badania zakwalifikowano pacjentów z zaburzeniami gospodarki lipidowej w przebiegu cukrzycy typu 2, którzy przyjmowali 4 mg saroglitazaru przez okres co najmniej 12 tygodni. Analiza wykazała, że saroglitazar korzystnie

wpływa na kontrolę ryzyka sercowo-naczyniowego skutecznie redukując poziom cholesterolu całkowitego, TG, LDL, HbA1c oraz podnosząc poziom HDL w stosunku do poziomu wyjściowego. Dodatkową korzyścią ze stosowania saroglitazaru okazał się być spadek poziomu aminotransferazy alaninowej (ALT) oraz poprawa funkcji wątroby u pacjentów z niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby. W badaniu nie zaobserwowano wpływu saroglitazaru na masę ciała pacjentów oraz nie odnotowano istotnych zdarzeń niepożądanych [36].

## Podsumowanie

Indywidualizacja leczenia pozwala na dostosowanie terapii do potrzeb i charakterystyki danego pacjenta, z uwzględnieniem jego wieku, płci, chorób współistniejących czy też stylu życia. Obecnie pochodne tiazolidynodionu znajdują zastosowanie głównie w terapii cukrzycy typu 2. W Polsce jedynym zarejestrowanym lekiem z grupy pochodnych tiazolidynodionu jest pioglitazon, natomiast nie rekomenduje się go w leczeniu cukrzycy typu 2 ze względu na dostępność bezpieczniejszych alternatywnych leków. W praktyce klinicznej pioglitazon znajduje zastosowanie w leczeniu DM2 w ramach terapii skojarzonej (z metforminą, pochodną sulfonilomocznika bądź insuliną) u osób z nadwagą, otyłością czy insulinopornością (np. w przypadku zespołu policystycznych jajników).

W ostatnich latach PPAR- $\gamma$  stały się celem terapeutycznym także w leczeniu chorób sercowo-naczyniowych, które często towarzyszą zaburzeniom gospodarki węglowodanowej oraz stanowią główną przyczynę zgonu pacjentów z T2DM. Wprowadzenie na rynek aktywatorów PPAR- $\gamma$  stwarza szansę na poprawę czynności układu sercowo-naczyniowego nie tylko pacjentów z cukrzycą. Badania wykazały, że pochodne tiazolidynodionu wpływają na poprawę profilu lipidowego, zmniejszają ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej czy też obniżają ciśnienie krwi. Jednak wątpliwości rodzi szereg poważnych działań niepożądanych takich jak wzrost ryzyka zawału mięśnia sercowego oraz rozwój niewydolności serca. Mimo to aktywatory PPAR- $\gamma$  budzą zainteresowanie badaczy ze względu na swój wysoki potencjał farmakologiczny.

Tabela I. Porównawcza charakterystyka wybranych przedstawicieli rodziny pochodnych tiazolidynodionu [16;20;22;24-26;28;30-31;33;35-38]  
 Table I. Comparative characterization of selected members of the thiazolidinedione derivative family [16;20;22;24-26;28;30-31;33;35-38]

	Pioglitazon	Rozyglitazon	Baloglitazon	Lobeglitazon	Rywoglitazon	Saroglitazar
Profil lipidowy	↓ LDL, ↓ TG, ↑ HDL	↓ LDL, ↓ TG, ↑ HDL	↓ LDL, ↓ TG, ↑ HDL	↓ LDL, ↓ TG, ↑ HDL	↓ LDL, ↓ TG, ↑ HDL	↓ LDL, ↓ TG, ↑ HDL
Masa ciała	↑	↑	↑	↑	nieznany wpływ	nieznany wpływ
Ryzyko hipoglikemii	brak	brak	brak	brak	brak	brak
Efekty sercowo-naczyniowe	Spadek ryzyka MI niezakończzonego zgonem i udaru mózgu Działanie przeciw-miażdżycowe	Wzrost ryzyka MI, niewydolności serca, udaru mózgu i zgonów z przyczyn w/w	Brak bezpośrednich dowodów	Działanie przeciw-miażdżycowe	Brak bezpośrednich dowodów	Brak bezpośrednich dowodów
Dostępność	dostępny w większości krajów, jedyny lek z grupy pochodnych tiazolidynodionu zarejestrowany w Polsce	wycofany z Europy, dopuszczony w Stanach Zjednoczonych	zatrzymany na etapie badań klinicznych	zatrzymany na etapie badań klinicznych w Europie i Stanach Zjednoczonych, dopuszczony w niektórych krajach azjatyckich	zatrzymany na etapie badań klinicznych	dopuszczony w Indiach
Wskazania	DM2	DM2	DM2	DM2	DM2	DM2, MS, stłuszczenie wątroby
Sposób podania	doustnie, z jedzeniem	doustnie, z jedzeniem	doustnie, z jedzeniem	doustnie, z jedzeniem	doustnie, z jedzeniem	doustnie, z jedzeniem
Dawkowanie	15-30 mg na dobę	4-8 mg na dobę	10-30 mg na dobę	0,5-1 mg na dobę	2-4 mg na dobę	zazwyczaj 4 mg na dobę
Działania niepożądane	Zwiększone ryzyko złamań kości, raka pęcherza moczowego Obrzęki Zmiany skórne	Zwiększone ryzyko złamań kości, raka pęcherza moczowego Obrzęki Zmiany skórne	Bóle brzucha Biegunka, Nudności Zmęczenie Zwiększone ryzyko infekcji dróg moczowych	Bóle brzucha Biegunka, Nudności Zmęczenie Zwiększone ryzyko infekcji dróg moczowych	Bóle brzucha Biegunka, Nudności Zmęczenie Zwiększone ryzyko infekcji dróg moczowych	Bóle brzucha Nudności Zmęczenie soczewki oka Zwiększone ryzyko raka pęcherza moczowego
Przeciwwskazania	Niewydolność serca Choroby wątroby Niewydolność nerek Ciąża i laktacja	Niewydolność serca Choroby wątroby Niewydolność nerek Ciąża i laktacja	Niewydolność serca Choroby wątroby Niewydolność nerek Ciąża i laktacja	Niewydolność serca Choroby wątroby Niewydolność nerek Ciąża i laktacja	Niewydolność serca Choroby wątroby Niewydolność nerek Ciąża i laktacja	Niewydolność serca Choroby wątroby Niewydolność nerek Ciąża i laktacja

Skróty: MI (ang. myocardial infarction; tłum. zawał mięśnia sercowego), DM2 (ang. type 2 diabetes mellitus; tłum. cukrzyca typu 2), MS (ang. metabolic syndrome; tłum. zespół metaboliczny)

Konflikt interesów / Conflict of interest  
Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address  
✉ Natalia Wierzbowska  
Katedra i Zakład Fizjologii,  
Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin  
Al. Powstańców Wielkopolskich 72, 70-111 Szczecin  
☎ (+48 91) 466 16 11  
✉ nwierzbowska0505@gmail.com

### Piśmiennictwo/References

1. Townsend N, Kazakiewicz D, Lucy Wright F, et al. Epidemiology of cardiovascular disease in Europe. *Nat Rev Cardiol.* 2022;19(2):133-43.
2. World Health Organization (WHO); (2021, June 06); Cardiovascular diseases (CVDs) [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).
3. Vitale SG, Laganà AS, Nigro A, et al. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Modulation during Metabolic Diseases and Cancers: Master and Minions. *PPAR Res.* 2016;2016:6517313.
4. Marion-Letellier R, Savoye G, Ghosh S. Fatty acids, eicosanoids and PPAR gamma. *Eur J Pharmacol.* 2016;785:44-9.
5. Kintscher U, Law RE. PPARgamma-mediated insulin sensitization: the importance of fat versus muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005;288(2):E287-E291.
6. Walth-Hummel AA, Herzig S, Rohm M. Nuclear Receptors in Energy Metabolism. *Adv Exp Med Biol.* 2022;1390:61-82.
7. Esposito K, Chiodini P, Bellastella G, et al. Proportion of patients at HbA1c target <7% with eight classes of antidiabetic drugs in type 2 diabetes: systematic review of 218 randomized controlled trials with 78 945 patients. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14(3):228-33.
8. Tontonoz P, Spiegelman BM. Fat and beyond: the diverse biology of PPARgamma. *Annu Rev Biochem.* 2008;77:289-312.
9. Tsuchiya K, Akaza I, Yoshimoto T, et al. Pioglitazone improves endothelial function with increased adiponectin and high-density lipoprotein cholesterol levels in type 2 diabetes. *Endocr J.* 2009;56(5):691-8.
10. Goldberg RB, Kendall DM, Deeg MA, et al. A comparison of lipid and glycemic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care.* 2005;28(7):1547-54.
11. Brun RP, Tontonoz P, Forman BM, et al. Differential activation of adipogenesis by multiple PPAR isoforms. *Genes Dev.* 1996;10(8):974-84.
12. Mansour M. The roles of peroxisome proliferator-activated receptors in the metabolic syndrome. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2014;121:217-66.
13. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, et al. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol.* 2011;11(2):85-97.
14. Park KS, Ciaraldi TP, Abrams-Carter L, et al. PPAR-gamma gene expression is elevated in skeletal muscle of obese and type II diabetic subjects. *Diabetes.* 1997;46(7):1230-4.
15. Marfella R, Di Filippo C, Portoghese M, et al. Myocardial lipid accumulation in patients with pressure-overloaded heart and metabolic syndrome. *J Lipid Res.* 2009;50(11):2314-23.
16. Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, et al. Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the PERISCOPE randomized controlled trial. *JAMA.* 2008;299(13):1561-73.
17. Dandona P, Ghanim H, Chaudhuri A, et al. Thiazolidinediones-improving endothelial function and potential long-term benefits on cardiovascular disease in subjects with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications.* 2008;22(1):62-75.
18. Guan Y, Hao C, Cha DR, et al. Thiazolidinediones expand body fluid volume through PPARgamma stimulation of ENaC-mediated renal salt absorption. *Nat Med.* 2005;11(8):861-6.
19. Horio T, Suzuki M, Suzuki K, et al. Pioglitazone improves left ventricular diastolic function in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens.* 2005;18(7):949-57.
20. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, et al. Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med.* 2016;374(14):1321-31.
21. Smith U. Pioglitazone: mechanism of action. *Int J Clin Pract Suppl.* 2001;(121):13-8.
22. 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(9493):1279-89.
23. Wu X. Candidate genes associated with the effect of rosiglitazone on glycemic control and cardiovascular system in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Exp Ther Med.* 2019 Mar;17(3):2039-46.
24. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med.* 2007;356(24):2457-71.



25. Dahabreh IJ, Economopoulos K. Meta-analysis of rare events: an update and sensitivity analysis of cardiovascular events in randomized trials of rosiglitazone. *Clin Trials*. 2008;5(2):116-20.
26. Cheng D, Gao H, Li W. Long-term risk of rosiglitazone on cardiovascular events – a systematic review and meta-analysis. *Endokrynol Pol*. 2018;69(4):381-94.
27. Levien TL, Baker DE. Nowe leki przeciwcukrzycowe w fazie prac badawczych. *Diabetologia po Dyplomie*. 2009;3(6):43-56.
28. Henriksen K, Byrjalsen I, Qvist P, et al. Efficacy and safety of the PPAR $\gamma$  partial agonist balaglitazone compared with pioglitazone and *placebo*: a phase III, randomized, parallel-group study in patients with type 2 diabetes on stable insulin therapy. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011;27(4):392-401.
29. Lim S, Lee KS, Lee JE, et al. Effect of a new PPAR-gamma agonist, lobeglitazone, on neointimal formation after balloon injury in rats and the development of atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2015;243(1):107-19.
30. Kim KS, Hong S, Ahn HY, et al. Comparative Efficacy of Lobeglitazone Versus Pioglitazone on Albuminuria in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Ther*. 2021;12(1):171-81.
31. Yoo J, Jeon J, Baik M, et al. Lobeglitazone, a novel thiazolidinedione, for secondary prevention in patients with ischemic stroke: a nationwide nested case-control study. *Cardiovasc Diabetol*. 2023;22(1):106.
32. Kanda S, Nakashima R, Takahashi K, et al. Potent antidiabetic effects of rivoglitazone, a novel peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist, in obese diabetic rodent models. *J Pharmacol Sci*. 2009;111(2):155-66.
33. Kong AP, Yamasaki A, Ozaki R, et al. A randomized-controlled trial to investigate the effects of rivoglitazone, a novel PPAR gamma agonist on glucose-lipid control in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13(9):806-13.
34. Sosale A, Saboo B, Sosale B. Saroglitazar for the treatment of hypertriglyceridemia in patients with type 2 diabetes: current evidence. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2015;8:189-96.
35. Krishnappa M, Patil K, Parmar K, et al. Effect of saroglitazar 2 mg and 4 mg on glycemic control, lipid profile and cardiovascular disease risk in patients with type 2 diabetes mellitus: a 56-week, randomized, double blind, phase 3 study (PRESS XII study). *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):93.
36. Kaul U, Parmar D, Manjunath K, et al. New dual peroxisome proliferator activated receptor agonist-Saroglitazar in diabetic dyslipidemia and non-alcoholic fatty liver disease: integrated analysis of the real world evidence. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18(1):80.
37. Krentz AJ. Rosiglitazone: trials, tribulations and termination. *Drugs*. 2011;71(2):123-30.
38. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. (2023). Wytyczne Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2023 roku. Red. J. Kowalski, A. Nowak. Warszawa: Wydawnictwo PTD.