

Agoniści receptora PPAR γ a zapobieganie powikłaniom sercowo-naczyniowym w cukrzycy typu 2. Wyniki badania PROactive

The PPAR γ receptor agonists and prevention of cardio-vascular complications in patients with type 2 diabetes. The results of the PROactive study

Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1279-89.

Aleksandra Szymborska-Kajane, Krzysztof Strojek

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii, Śląska Akademia Medyczna, Zabrze

Kardiol Pol 2006; 64: 322-325

Cukrzycę typu 2 charakteryzuje hiperglikemia oraz zespół towarzyszących nieprawidłowości metabolicznych, leżących u podłoża przewlekłych powikłań naczyniowych. Jednym z najważniejszych powikłań cukrzycy typu 2 jest miażdżycza naczyń obwodowych [1], stanowiąca przyczynę nie tylko zwiększonej chorobowości, ale także śmiertelności [2]. Rosnącą częstość powikłań o charakterze makroangiopatii tylko częściowo można tłumaczyć obecnością klasycznych czynników ryzyka, jak: wiek, zaburzenia lipidowe, nadciśnienie tętnicze czy otyłość. Badanie UKPDS wykazało, że powikłania choroby można zmniejszyć poprzez intensywną kontrolę glikemii [3]. Nie stwierdzono jednakże istotnego zmniejszenia częstości występowania powikłań makronaczyniowych, z wyjątkiem chorych otyłych leczonych metforminą [4]. Tej dodatkowej korzyści, w opisanej grupie chorych, nie można wyjaśnić jedynie poprzez kontrolę glikemii. Wysłunięto hipotezę, że korzystne działanie metforminy wiąże się z jej zdolnością poprawy wrażliwości tkanek obwodowych na działanie insuliny [5]. Od niedawna ważną klasą leków stosowanych w leczeniu cukrzycy typu 2 są pochodne tiazolidinedionów – agoniści receptora PPAR γ (*peroxisome proliferator activated receptor gamma*). Fizjologiczna

rola receptora PPAR γ polega przede wszystkim na regulacji transkrypcji białek biorących udział w różnicowaniu adipocytów i w metabolizmie lipidów [6]. Innym, równie istotnym działaniem PPAR γ jest wpływ na gospodarkę węglowodanową. Aktywatory receptorów poprawiają wychwyty glukozy i jej utylizację w mięśniach szkieletowych, pobudzają glikolizę oraz hamują glukoneogenezę w hepatocytach [7, 8]. Hamują również wątrobową produkcję glukozy oraz wpływają na poprawę wydzielania insuliny w komórkach trzustki. Otwarte pozostaje pytanie, czy leki tej grupy zmniejszają ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych niezależnie od efektu hipoglikemizującego. Rozstrzygnięciu tego problemu służyło omawiane badanie PROACTIVE (*PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events*). W tym badaniu z randomizacją, kontrolowanym *placebo*, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby uczestniczyło 5238 chorych na cukrzycę typu 2 ze współistniejącymi powikłaniami makronaczyniowymi (Tabela I). Chorych podzielono na 2 grupy: leczonych pioglitazonem vs *placebo*, które to leczenie dołączono do dotychczasowej terapii hipoglikemizującej. Celem leczenia hipoglikemizującego było osiągnięcie stężenia HbA1c <6,5%.

Adres do korespondencji:

prof. Krzysztof Strojek, Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii Śląskiej Akademii Medycznej, ul. 3 Maja 13/15; 41-800 Zabrze, tel. +48 32 271 25 11, faks. +48 32 271 46 17, e-mail: kstrojek@slam.katowice.pl

Badanie miało na celu:

- ▀ ocenę, czy stosowanie pioglitazonu redukuje zachorowalność i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę typu 2 z powikłaniami makronaczyniowymi;
- ▀ ocenę bezpieczeństwa i tolerancji stosowania pioglitazonu w tej grupie chorych.

Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy (*primary endpoint*) stanowiły: całkowita śmiertelność, zawał mięśnia sercowego (w tym nieme niedokrwienie), udar, ostry zespół wieńcowy, konieczność zabiegów rewaskularyzacji naczyń lub zabiegów amputacji kończyny związane z chorobą. Dodatkowo wprowadzono pojęcie uszczegółowionego pierwszorzędowego punktu końcowego (*prespecified*), który obejmował pojawienie się pierwszego po randomizacji epizodu zawału serca (z wyłączeniem niemego niedokrwienia), udaru mózgu lub zgonu. Po blisko 3-letnim okresie obserwacji w grupie otrzymującej pioglitazon wykazano nieistotne, 10% obniżenie względnego ryzyka wystąpienia wszystkich pierwotnych punktów końcowych ($p=0,095$) i 16%,

istotną redukcję ryzyka wystąpienia całkowitej śmiertelności, zawału mięśnia sercowego oraz udaru mózgu w porównaniu z grupą otrzymującą placebo ($p=0,027$, Tabela II). W grupie otrzymującej placebo istotnie częściej dołączano do terapii insulinę i metforminę. W grupie leczonej pioglitazonem zaobserwowano istotnie większy spadek stężenia hemoglobiny glikowanej, triglicerydów, ciśnienia tętniczego, znamieny wzrost frakcji HDL- i LDL-cholesterolu oraz większy przyrost masy ciała w porównaniu z grupą placebo. Przeprowadzona przez autorów analiza wieloczynnikowa nie wykazała wpływu zmiany tych parametrów na ryzyko wystąpienia punktów końcowych. Autorzy przeprowadzili również analizę objawów niepożądanych. W grupie leczonej pioglitazonem zanotowano istotnie częstsze epizody niewydolności serca i zapalenia płuc w porównaniu z grupą placebo (Tabela III). Co więcej, u 562 chorych z grupy leczonej aktywnie zaobserwowano obrzęki kończyn dolnych bez towarzyszącej niewydolności serca w porównaniu do 341 chorych z grupy placebo. Grupa leczona placebo znamienne częściej wymagała hospitalizacji wynikających z choroby podstawowej (cukrzycy).

Tabela I. Choroby układu sercowo-naczyniowego w grupach badanych w chwili włączenia do badania

	pioglitazon n=2605	placebo n=2633
przeżyty zawał mięśnia sercowego	1230 (47%)	1215 (46%)
przeżyty udar mózgu	486 (19%)	498 (19%)
PTCA lub pomostowanie naczyń w wywiadzie	804 (31%)	807 (31%)
ostry zespół wieńcowy w wywiadzie	355 (14%)	360 (14%)
choroba niedokrwienna serca	1246 (48%)	1274 (48%)
objawowa choroba naczyń obwodowych	504 (19%)	539 (20%)
≥2 kryteria choroby dużych naczyń	1223 (47%)	1278 (48%)

Tabela II. Podsumowanie wyników

	pioglitazon (%)	placebo (%)	RR (%)	p
pierwszorzędowy punkt końcowy	21	23,5	10	0,095
przeddefiniowany punkt końcowy (<i>prespecified</i>)	12,3	14,4	16	0,027

Tabela III. Wybrane objawy niepożądane zaobserwowane w badanych grupach

	pioglitazon n=2605		placebo n=2633		p
	ilość zdarzeń	liczba chorych	ilość zdarzeń	liczba chorych	
zapalenie płuc	57	53 (2%)	37	35 (1%)	0,047
niewydolność serca	417	281 (11%)	302	198 (8%)	<0,0001
niewydolność serca niewymagająca hospitalizacji	160	132 (5%)	117	90 (3%)	0,003
niewydolność serca wymagająca hospitalizacji	209	149 (6%)	153	108 (4%)	0,007
zgon z powodu niewydolności serca	25	25 (1%)	22	22 (1%)	0,634

Komentarz

Prezentowane badanie jest pierwszym opublikowanym opracowaniem dotyczącym analizy wpływu tiazolidinedionów na występowanie powikłań sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę. Badanie zostało wykonane na szczególnie trudnej grupie chorych po przebytym epizodzie sercowo-naczyniowym, przy czym połowa badanych przeżyła dwa lub więcej epizodów. Można oczekiwać, że w grupie chorych w tak zaawansowanym stadium powikłań sercowo-naczyniowych możliwość zahamowania procesu miażdżycowego jest bardzo ograniczona. Mimo to w badaniu zaobserwowano 16% redukcję śmiertelności, występowania zawału serca i udaru. Na uwagę zasługuje fakt, że korzystnemu wpływowi pioglitazonu na występowanie powikłań sercowo-naczyniowych towarzyszył 4-krotnie większy wzrost liczby obrzęków i 2-krotnie większa liczba epizodów niewydolności krążenia. Niewydolność serca dotyczyła znamiennej części chorych leczonych pioglitazonem (10,8% vs 7,5%; $p < 0,0001$), pomimo faktu, że jednym z kryteriów wyłączenia była niewydolność serca ≥ 2 w skali NYHA. Brak wystandaryzowanych w badaniu metod diagnostyki niewydolności serca również mógł spowodować nierozpoznanie powikłania u chorych, u których w trakcie obserwacji wystąpiły obrzęki kończyn dolnych, stwierdzane znamiennej częściej w grupie leczonej aktywnie. Co więcej, w grupie tej stwierdzano również istotnie częściej incydenty zapalenia płuc, którego objawy, na skutek braku ujednoczonych kryteriów rozpoznania niewydolności serca, mogły zostać błędnie zinterpretowane. Wyniki wielu przeprowadzonych badań wskazują na związek pomiędzy kontrolą glikemii a wystąpieniem niewydolności serca [9]. W przypadku zwiększenia odsetka HbA1c o 1% obserwowano zwiększenie ryzyka wystąpienia niewydolności o 8–19% [10]. Stwierdzono ponadto, że serce chorych na cukrzycę jest bardziej wrażliwe na wysokie wartości ciśnienia tętniczego. W badaniu UKPDS wzrost ciśnienia skurczowego o każde 10 mmHg wiązał się z 14% zwiększeniem ryzyka niewydolności serca [11]. Co ciekawe, w badaniu PROACTIVE zarówno wyższe wartości ciśnienia tętniczego, jak i gorszą kontrolę glikemii obserwowano w grupie leczonej *placebo*, w której epizody niewydolności serca były rozpoznawane rzadziej. U chorych otrzymujących pioglitazon stwierdzono 4-krotnie wyższy przyrost masy ciała w porównaniu z grupą *placebo*. W szeregu badań wykazano, że otyłość, niezależnie od cukrzycy, stanowi istotny czynnik ryzyka rozwoju niewydolności serca [12]. Ryzyko niewydolności krążenia jest szczególnie duże przy dysfunkcji mięśnia sercowego po przebytym epizodzie wieńcowym czy w przypadku kardiomiopatii cukrzycowej. Badanie PROACTIVE dotyczyło stosowania pioglitazonu u chorych w prewencji wtórnej. Jego wyniki wskazują, że zastosowanie pioglitazonu jest korzystne w przypadku, gdy leczenie nie będzie wyzwalalo niewydolności krążenia [13]. Brak wystarczających dowodów rozstrzygających kwestię terapii tiazolidinedionami u chorych z niewydolnością serca. Jedyny dostępny przedstawiciel tej grupy w Polsce, rozyglitazon, jest przeciwwskazany u chorych z niewydolnością serca w klasie I–IV NYHA. Do tej pory niewiele wiadomo również na temat bezpieczeństwa stosowania glitazonów z insuliną, których połączenie może nasilać lub prowadzić do rozwoju niewydolności serca. U chorych na cukrzycę przebieg incydentów sercowo-naczyniowych, a także późniejsze rokowanie są bardziej poważne niż w populacji ogólnej. U większości chorych niewydolność serca będąca następstwem choroby niedokrwiennej serca może przebiegać bezobjawowo, a co za tym idzie stanowić ryzyko nierozpoznania jej w chwili włączenia pochodnych tiazolidinedionów. Do rozstrzygnięcia w przyszłości pozostaje kwestia miejsca tiazolidinedionów w leczeniu cukrzycy, a w szczególności w prewencji pierwotnej powikłań sercowo-naczyniowych, efektu grupy czy poszczególnych preparatów, możliwości identyfikacji chorych narażonych na wystąpienie powikłań terapii, które zniwelują jej korzystny efekt.

Aktualny stan wiedzy wskazuje na to, że tiazolidinediony są lekami skutecznie obniżającymi glikemię na drodze redukcji insulinooporności o nieokreślonym wpływie na redukcję późnych powikłań i wciąż nieznanym bezpieczeństwie długotrwałej terapii.

Piśmiennictwo

1. Role of cardiovascular risk factors in prevention and treatment of macrovascular disease in diabetes. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 1989; 12: 573-9.
2. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 412-9.
3. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352: 837-53.
4. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352: 854-65.
5. Guthrie R. Treatment of non-insulin-dependent diabetes mellitus with metformin. *J Am Board Fam Pract* 1997; 10: 213-21.
6. Yki-Jarvinen H. Related Articles, Links Thiazolidinediones. *N Engl J Med* 2004; 351: 1106-18.
7. Tanaka T, Itoh H, Doi K, et al. Down regulation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma expression by inflammatory cytokines and its reversal by thiazolidinediones. *Diabetologia* 1999; 42: 702-10.
8. Park KS, Ciaraldi TP, Lindgren K, et al. Troglitazone effects on gene expression in human skeletal muscle of type II diabetes

- involve up-regulation of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2830-5.
9. Bertoni AG, Hundley WG, Massing MW, et al. Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 699-703.
 10. Iribarren C, Karter AJ, Go AS, et al. Glycemic control and heart failure among adult patients with diabetes. *Circulation* 2001; 103: 2668-73.
 11. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 412-9.
 12. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 305-13.
 13. Yki-Jarvinen H. The PROactive study: some answers, many questions. *Lancet* 2005; 366: 1241-2.

Komentarz redakcyjny

prof. dr hab. n. med. Tomasz Pasierski

Oddział Kardiologii, Centralny Szpital Kolejowy, Warszawa



Badanie PROACTIVE dotyczy jednego z najważniejszych wyzwań współczesnej kardiologii – problemu prewencji powikłań sercowo-naczyniowych w szczególnie zagrożonych ich wystąpieniem grupie chorych na cukrzycę typu 2 [1]. Badanie to było prowadzone również w Polsce, a jednym z jego współautorów jest prof. Jan Tatoń. Oceniono pioglitazon, reprezentanta bardzo interesującej klasy leków: tiazolidinedionów – agonistów receptora PPAR γ . Najnowsze doniesienia wskazują na to, że leki te poprzez regulację aktywności genów mogą mieć korzystny wpływ na ograniczenie wywołanych miażdżycą procesów zapalnych toczących się w ścianie naczynia [2]. Lek ten ma również bardzo interesujące działania u osób bez cukrzycy: poprawia u nich czynność śród-błonka naczyniowego [3], może też zmniejszać częstość występowania restenozy po zabiegach angioplastyki wieńcowej [4].

Badanie PROACTIVE nie wykazało znamiennej redukcji *bardzo złożonego* punktu końcowego, przyjętego w podobny sposób jak w badaniach STENO i obejmującego poza typowymi punktami końcowymi również zabiegi rewaskularyzacyjne (zarówno wieńcowe, jak i na tętnicach obwodowych) oraz amputacje kończyn. Co jednak ważne, powszechnie stosowany w badaniach układu sercowo-naczyniowego złożony punkt końcowy obejmujący śmiertelność całkowitą, zawały serca oraz udary uległ redukcji o 16% ($p=0,027$). Warto od razu zauważyć, że cena osiągnięcia takiego sukcesu przy leczeniu pioglitazonem może być bardzo wysoka, a liczba chorych, których należy leczyć przez 3 lata, od-

powiadająca okresowi trwania PROACTIVE, aby uniknąć jednego z tych powikłań (NNT), wynosi 48. Dla porównania, oszacowane na podstawie wyników badania 4S NNT dla leczenia simwastatyną i uniknięcia jednego zawału serca u chorych na cukrzycę przy leczeniu trwającym 5,5 roku wynosi 7 [5]. Zważywszy wysoką cenę pioglitazonu, na jego refundację w Polsce, a co za tym idzie szerokie zastosowanie, będziemy musieli jeszcze poczekać. Być może do tego czasu warto by podjąć większe wysiłki zmierzające do lepszej kontroli glikemii, ciśnienia tętniczego i zaburzeń gospodarki lipidowej w tej grupie chorych.

Niewydolność serca jest częstym powikłaniem cukrzycy. Od dawna wiadomo, że tiazolidinediony zwiększają częstość występowania niewydolności serca i nasilają jej objawy. Zjawisko to dotyczy ok. 10% chorych z cukrzycą i niewydolnością serca, którzy otrzymywali takie leczenie [7]. Z ponad 7-krotnym wzrostem ryzyka wystąpienia niewydolności serca wiąże się również stosowanie innego bardzo interesującego z farmakologicznego punktu widzenia leku przeciwcukrzycowego – muraglitazaru – podwójnego agonisty receptorów PPAR: α i γ [8].

Opublikowany w 2004 r. wspólny raport ADA i AHA określił główne czynniki ryzyka rozwoju niewydolności serca u chorych leczonych tiazolidinedionami [9]. Są to:

- niewydolność serca w wywiadzie;
- choroba wieńcowa w wywiadzie;
- nadciśnienie tętnicze;
- przerost lewej komory;
- niewydolność nerek;
- wiek powyżej 70 lat;
- płeć kobieca;
- leczenie insuliną.

Zagrożenie to potwierdziły wyniki badania PROACTIVE, co podkreślają nasi komentatorzy. Warto podnieść tu jednak pewne zastrzeżenia. Niewydolność serca nie była w tym badaniu obiektywizowana, a wszyscy wiemy, że jej rozpoznanie w warunkach klinicznych obarczone jest dużym błędem. Nie jest również dla mnie jasne, czy niewydolność serca występująca w wyniku stosowania leku jest równie obciążająca co niewydolność serca pojawiająca się samoistnie.

W badaniu PROACTIVE niewydolność serca wystąpiła u 10,78% chorych przyjmujących pioglitazon i u 7,51% otrzymujących placebo, czyli ryzyko względne było większe aż o 43,5%. Nie przełożyło się to jednak na wzrost częstości zgonów z powodu niewydolności serca, które wystąpiły u jedynie 1% chorych w obydwu grupach. W sytuacji mniejszych niż oczekiwano korzyści ze stosowania pioglitazonu problem towarzyszącej mu niewydolności serca niewątpliwie stanowi jednak poważne ograniczenie do szerszego stosowania tego leku.

Piśmiennictwo

1. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ* 2006; 332: 73-8.
2. Marx N, Duez H, Fruchart JC, et al. Peroxisome proliferator-activated receptors and atherogenesis: regulators of gene expression in vascular cells. *Circ Res* 2004; 94: 1168-78.
3. Campia U, Matuskey LA, Panza JA. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activation with pioglitazone improves endothelium-dependent dilation in nondiabetic patients with major cardiovascular risk factors. *Circulation* 2006; 113: 867-75.
4. Marx N, Wohrle J, Nusser T, et al. Pioglitazone reduces neointima volume after coronary stent implantation: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial in nondiabetic patients. *Circulation* 2005; 112: 2792-8.
5. Haffner SM, Alexander CM, Cook TJ, et al. Reduced coronary events in simvastatin-treated patients with coronary heart disease and diabetes or impaired fasting glucose levels: subgroup analyses in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2661-7.
6. Tang WH, Francis GS, Hoogwerf BJ, et al. Fluid retention after initiation of thiazolidinedione therapy in diabetic patients with established chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1394-8.
7. Nissen SE, Wolski K, Topol EJ. Effect of muraglitazar on death and major adverse cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2005; 294: 2581-6.
8. Nesto RW, Bell D, Bonow RO, et al. Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure: a consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2004; 27: 256-63.