

# Van fundamentele research tot klinisch praktijk

## Ppar- $\alpha$ en het metabool syndroom

Dr. Claude Biéva

*Patiënt Care, augustus-september 2003, volume 26, nummer 7 - pg. 25-27*

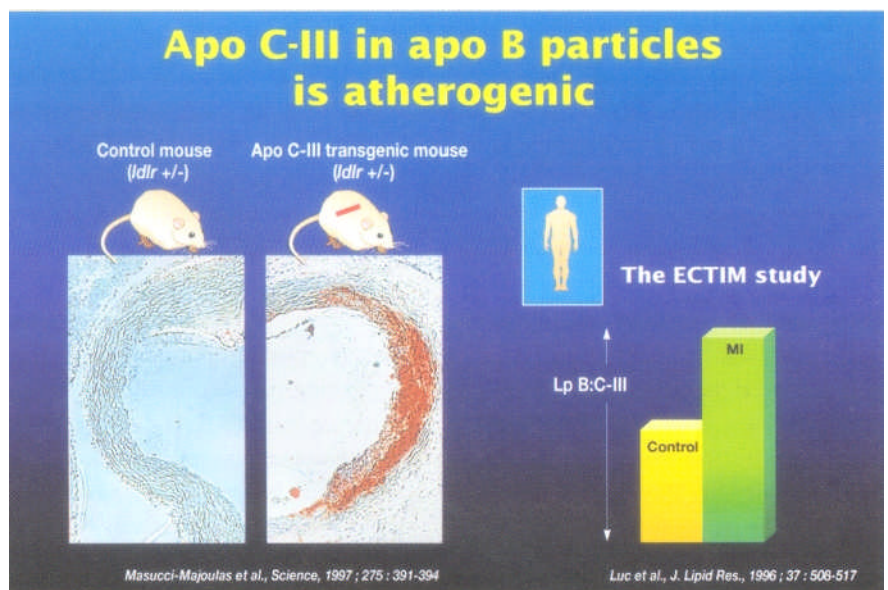
Twee hoogst actuele onderwerpen stonden op het programma van deze 5th workshop georganiseerd door de laboratoria Fournier in het kader van de research omtrent arteriosclerose. Sprekers waren 2 prestigieuze genodigden: Prof. J.C. Fruchard (Institut Pasteur, Lille), pionier van het onderzoek in verband met deze cellulaire receptoren, en Prof. J.P. Després (Canada) gekend om zijn kennis van het metabool syndroom in zijn verschillende aspecten.

Peroxisome-Proliferator-Activated Receptor-alpha en het metabool syndroom zijn 2 thema's die niet per toeval gekozen werden. Ze zijn in feite nauw met elkaar verbonden binnen een continuum dat begint bij het fundamentele - de betrokkenheid van deze receptoren bij dyslipidemie - en eindigt bij de kliniek, met name de cardiovasculaire aandoeningen, arteriosclerose en het metabool syndroom. Het concept van de PPAR- $\alpha$  is recent. Het ontstond in de jaren '90 met het werk van Essenvan en Green en vervolgens van Staels en Fruchart (1998) die aan toonden dat deze transcriptiefactoren een soort regulatie van de genen bewerkstelligen via hun interactie met natuurlijke liganden - zoals een vetzuur - of synthetische (zoals de fenofibraat molecule, die hypolipemiërend werkt). Dit domein kent tegenwoordig belan - rijke ontwikkelingen sedert het aantonen van pleiotrope effecten die even gunstig zijn als initieel onverwacht. Recenter nog is het metabool syndroom. Dit is het gevolg van het huidige inzicht dat er naast geïsoleerde risico factoren synoniem van diabetes, hypertensie, dislipidemie, enz..., er een moeilijk in te schatten globaal risico bestaat. Het gaat om een syndroom niet afwijkingen zonder evidente pathologische expressie dat het lipiden- en suikermetabolisme aantast. Dat leidt tot overgewicht en in sommige gevallen tot een lichte arteriële hypertensie. Dit leidt heel natuurlijk tot het evoceren van de laatste schakel in de keten, de aloude atherosclerose met zijn cardiovasculaire gevolgen op kop van de oorzaken van mortaliteit, met ongeveer 40% sterfgevallen, ver vóór kanker. Zij is het finale doelwit van elke medicamenteuze therapie geïnspireerd door deze 2 concepten.

### PPAR- $\alpha$ : 5 letters om te onthouden

De PPAR- $\alpha$  zijn transcriptiefactoren aanwezig in de kern van de hepatocyten. Wanneer ze geactiveerd worden door een ligand zoals fenofibraat, volgt er een cascade van gebeurtenissen die leidt tot een transactivatie van sommige genen, met diverse gunstige effecten:

- ♦ toename van de synthese van apo A2 en apo A1 (het meest anti-atherogene van de apoproteïnen A);
- ♦ vermindering van de synthese van apo C III, wat de klaring van VLDL doet toenemen, naast zuivering van LDL-cholesterol;
- ♦ toename van de synthese van lipoproteïne-lipasen, met als gevolg het afbouwen van partikels rijk aan triglyceriden en toename van de bèta-oxidatie van de vetzuren op hepatisch vlak.



Deze variaties van de proteïnen uiteten zich vooreerst op anatomisch vlak: kwantificeerbare letsels ontwikkeld onder invloed van een lipidendieet regresseren spectaculair (95%) na overexpressie van het

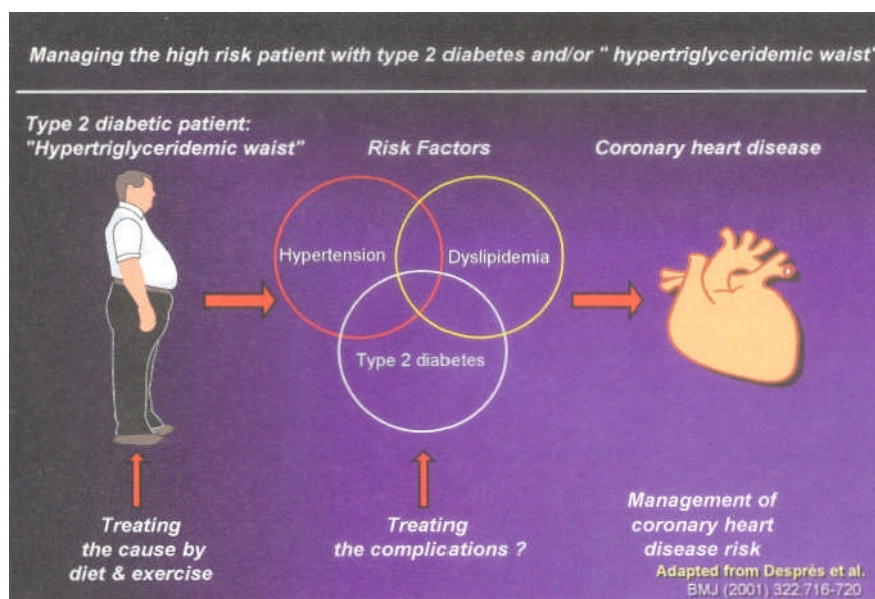
apo A1-geen bekomen met een PPAR- $\alpha$ -agonist (fibraat en vetzuur). Ze hebben ook een klinische uitwerking: triglyceriden en atherogene kleine en dense LDL-partikels verminderen, met alle gunstige gevolgen van dien. Het blijft hier echter niet bij. Door hun aanwezigheid in menselijke endothele cellen zouden de PPAR- $\alpha$  een anti-inflammatoir effect kunnen hebben op vasculair vlak. Recente studies tonen aan dat de plasmatische waarden van CRP en fibrinogeen verlaagd zijn na activering van PPAR- $\alpha$ , dat de expressie van hun genen (geïnduceerd door IL-1 en IL-6, 2 proteïnen die overigens erkend zijn als cardiovasculaire risicofactoren) belemmert. De PPAR- $\alpha$  inhiberen eveneens de adhesie van monocyt en ze induceren de apoptose van macrofagen geactiveerd door TNF- $\alpha$ . De opstapeling van cholesterol in de macrofagen is echter precies een oorzaak van plaqueruptuur, wat leidt tot de bedenking dat fenofibraat via de overexpressie van PPAR- $\alpha$  de stabiliteit van de atherosclerotische plaque zou kunnen vergroten. Naast dit belangrijk effect komt er nog een effect van vermindering van de vasoconstrictie. Dus in totaal een hele reeks gunstige effecten die arteriosclerose kunnen doen verminderen. Een besluit dringt zich op: de PPAR- $\alpha$  hebben tegenwoordig sterk het statuut van 'eenvoudige' cellulaire receptoren overtroffen. Door hun interactie met fenofibraat krijgen ze een belangrijke plaats bij de preventie van arteriosclerose. Deze fundamentele gegevens uit zich klinisch door een daling van de mortaliteit (VA-HIT-studie).

## Het metabool syndroom: een stand van zaken

In de geïndustrialiseerde landen lijkt de mortaliteit door cardiovasculaire aandoeningen (eerste doodsoorzaak met ongeveer 40% van de sterfgevallen) zich thans te stabiliseren, terwijl ze in de jaren '60 tot '90 sterk teruggedrongen was (- 60% in de Verenigde Staten). De meest logische uitleg voor deze tendens tot het niet regresseren en misschien zelf tot progressie blijkt het bestaan te zijn, naast de zichtbare risicofactoren, van een slecht gekende risicofactor die 'metabool syndroom' genoemd wordt.

De WHO en het NCEP (National Cholesterol Education Program) omschrijven dit syndroom via een reeks cardiovasculaire risicofactoren: drie biochemische risicofactoren (HDL-cholesterol, triglyceriden, glycemie), naast bloeddruk en overgewicht (gemeten via buikomtrek of BMI). Recente studies wijzen erop dat patiënten met dit syndroom een kans hebben van een cardiovasculaire gebeurtenis die 3 maal hoger ligt ten opzichte van personen die er niet aan lijden, zelfs wanneer er geen hoge LDL-cholesterol, hypertensie of diabetes is. Eén van de redenen voor de toename van het risico is dat het metabool profiel zeer atherogeen is, met vorming van atherosclerotische plaques die aan de oorsprong liggen van myocardinfarct en andere cardiale aandoeningen.

Wie zou er getroffen zijn door het metabool syndroom? Het antwoord luidt één volwassene op 4 of 5, naargelang het land, met een hogere prevalentie in de oudere bevolkingslagen. Bij de 50-plussers zou het metabool syndroom in de Verenigde Staten de 40% overschrijden en in Europa ongeveer 30% bedragen. De prevalentie neemt toe om een reeks redenen, waaronder de bevorderende werking van susceptibiliteitsgenen en de invloed van omgevingsfactoren zoals een sedentair leven en de voedingsgewoonten. Hoe kan men een metabool syndroom opsporen bij patiënten zonder pathognomonische symptomen? Er worden in dit verband twee eenvoudige merkers voorgesteld: de buikomtrek (een gevoelige en specifieke maat van het viscerale en subcutane vet) en het triglyceridenpeil. Door toepassing ervan kunnen meer dan 80% van de patiënten niet een metabool syndroom geïdentificeerd worden. In een Canadese studie is de prevalentie van een buikomtrek > 90 cm 45%, 26,6% die van een triglyceridenpeil < 2 mmol/l en



Wie zou er getroffen zijn door het metabool syndroom? Het antwoord luidt één volwassene op 4 of 5, naargelang het land, met een hogere prevalentie in de oudere bevolkingslagen. Bij de 50-plussers zou het metabool syndroom in de Verenigde Staten de 40% overschrijden en in Europa ongeveer 30% bedragen. De prevalentie neemt toe om een reeks redenen, waaronder de bevorderende werking van susceptibiliteitsgenen en de invloed van omgevingsfactoren zoals een sedentair leven en de voedingsgewoonten. Hoe kan men een metabool syndroom opsporen bij patiënten zonder pathognomonische symptomen? Er worden in dit verband twee eenvoudige merkers voorgesteld: de buikomtrek (een gevoelige en specifieke maat van het viscerale en subcutane vet) en het triglyceridenpeil. Door toepassing ervan kunnen meer dan 80% van de patiënten niet een metabool syndroom geïdentificeerd worden. In een Canadese studie is de prevalentie van een buikomtrek > 90 cm 45%, 26,6% die van een triglyceridenpeil < 2 mmol/l en

18,7% die van een triglyceridenpeil > 2 mmol/l. Rest nog de behandeling voor deze patiënten te definiëren, op welke anomalieën in te werken en volgens welke modaliteiten. Er is duidelijk nood aan complementaire studies die aan het "Institut du Syndrome Métabolique" al zijn betekenis zullen verlenen.

## **Belangrijke troeven**

Fenofibraat en PPAR- $\alpha$  zijn ontegensprekelijk belangrijke troeven geworden in de strijd tegen atherosclerose. De waargenomen pleiotrope effecten openen de weg voor nieuwe therapeutische keuzen, waaronder die van eens combinatie statine/fibraat wel eens determinant zou kunnen blijken dankzij de synergetische werking van de 2 betrokken therapeutische klassen. De buikomtrek en de triglyceriden zijn 2 merkers geassocieerd met nieuwe metabole risicofactoren: insuline en apo B, triglyceriden en kleine en dichte LDL. Concreet zouden de abdominale obesitas en diens directe uitingen zoals dyslipidemie, insulineweerstand, hypertensie, inflammatoir profiel, coagulatiestoornissen... het onzichtbare deel zijn van een ijsberg waarvan slechts de hyperglycemie zichtbaar is. Een nieuw kapittel van de strijd tegen de atherosclerose wordt nu geschreven; vervolg tijdens de volgende workshop.

## **PPAR-agonisten: medicaties van de toekomst?**

Alle actuele gegevens wijzen erop: via reprogrammering van de expressie van sommige sleutelgenen van het lipidenmetabolisme hebben de agonisten van de PPAR- $\alpha$  als doelwit de metabole en inflammatoire disfuncties die leiden tot atherosclerose. Ze liggen centraal in de moleculaire mechanismen die de risicofactoren reguleren. Of ze nu als naam fenofibraat hebben (voor de nucleaire  $\alpha$ -receptoren) of glitazones (voor de  $\gamma$ -receptoren), ze betekenen een nieuwe benadering van de pathogenese van diabetes en obesitas binnen het kader van het metabool syndroom. Agonisten van PPAR- $\alpha$ , waaronder fenofibraat, werken in op de belangrijkste wegen van het ontstaan van atherosclerose, zowel op metabool vlak (toename van de apo A1, A2, van het LP-lipase, van de mitochondriale bèta-oxidatie, verminderde productie van Apo C3) als op vasculair vlak, met anti-inflammatoire en antitrombotische effecten. Deze reeks effecten bekomen door inwerking op het vlak van de genen zelf maakt van deze therapeutische klasse een uitgelezen middel voor de behandeling van pathologieën met vele vertakkingen zoals het metabool syndroom en atherosclerose. Des te meer dat er ook complementariteit bestaat met andere therapeutische klassen, zoals die van de statines, wat toelaat in te werken op het totale lipidenbilan, met reducties van LDL-cholesterol en triglyceriden die 40 tot 50% kunnen halen, samen met een toename van de HDL-cholesterol van ongeveer 20%. De klasse van de glitazones zou eveneens kunnen passen in een tritherapie op basis van fenofibraat en een statine. Complementaire studies zijn nog nodig om deze strategieën een definitieve plaats toe te kennen, maar al deze gegevens en perspectieven illustreren reeds ruim het belangrijke potentieel van de PPAR-agonisten. Hier prijkt fenofibraat duidelijk in de lijn van een moderne farmacologie die zoekt naar werkelijk innoverende therapeutische oplossingen, in de lijn van de inhibitoren van het tyrosine-kinase (chronische myeloïde leukemie), gehumaniseerde monoklonale antilichamen (borstkanker) of recombinant geactiveerd proteïne C (behandeling van sepsis).

## **De laboratoria Fournier steunen het 'Institut du Syndrome Métabolique'**

Voor de aanpak van dit syndroom dat tegenwoordig een waar probleem voor de volksgezondheid blijkt te zijn, steunen de laboratoria Fournier het nieuwe "Institut du Syndrome Métabolique". Dit instituut heeft drie hoofdmissies: het vermeerderen van de kennis omtrent het syndroom, het verspreiden van deze kennis bij professionele gezondheidswerkers, openbare instanties en het grote publiek en het bijdragen tot de research over de etiopathogenese van deze ziekte. Daartoe leidt een internationaal wetenschappelijk comité bestaande uit een twaalfstal experts de onderzoekingen en biedt het zijn competentie aan in de verschillende disciplines (lipidologie, diabetologie, cardiologie, obesitas, genetica) en ook in fundamentele wetenschappen, epidemiologie en gezondheidseconomie. Aan het hoofd staan Prof. P. Barter, Voorzitter, professor in de cardiologie en directeur van het Cardiaal Onderzoeksinstituut te Sydney, en 2 vice-voorzitters, Frank Sacks, professor in de preventie van cardiovasculaire aandoeningen te Harvard en Rudy Holman, professor in de diabetologie te Oxford (UK). In de toekomst zal men consensussen opstellen en aanbevelingen uitvaardigen voor de verbetering van de diagnose, de preventie en de behandeling; men zal beurzen voor klinische, fundamentele of epidemiologische studies toekennen en een reeks basale gegevens vergaren die een overzicht bieden van de inspanningen geleverd in dit domein.