

THERAPEUTISCHE AANWINSTEN

ROSIGLITAZON IN DE BEHANDELING VAN DIABETES MELLITUS TYPE 2:
STAND VAN ZAKEN

G. VANHAVERBEKE¹, C. MATHIEU^{1,2}

Inleiding

Diabetes mellitus type 2 (DM type 2) is een ernstige aandoening met een stijgende prevalentie. Deze aandoening wordt in sterke mate geassocieerd met het ontstaan van ernstige complicaties, zowel van micro- als van macroangiopathische aard, die verantwoordelijk zijn voor de hoge cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit.

DM type 2 is een „bipolaire” aandoening waarbij zowel een verminderde gevoeligheid voor het endogene insuline als een gestoorde insulinesecretie een belangrijke rol spelen in de pathogenese en de evolutie van deze ziekte. De insulineresistentie is verantwoordelijk zowel voor meerdere metabole afwijkingen (syndroom X of metabool syndroom) als in grote mate voor de macrovasculaire complicaties. Dit probleem van insulineresistentie kent een zeer hoge prevalentie in de westerse wereld en reikt veel verder dan de DM-type-2-populatie alleen. Type-2-diabetici hebben nog een bijkomend probleem, namelijk een gestoorde bètacelfunctie die niet in staat is aan de verhoogde insulinebehoefte (een gevolg van de insulineresistentie) te voldoen. De combinatie van beide is verantwoordelijk voor het ontwikkelen van een chronische hyperglykemie.

Dit artikel beoogt een overzicht te geven en het profiel te schetsen van een nieuw geneesmiddel in het therapeutische arsenaal voor de behandeling van DM type 2.

Samenvatting

Rosiglitazon (Avandia[®]) is primair een insuline-„sensitizer” die de perifere weefsels opnieuw gevoeliger maakt voor het lichaamseigen insuline. Metformine daarentegen heeft in hoofdzaak effect op de gluconeogenese in de lever. Rosiglitazon vermindert de plasma-glucosespiegels en de glucoseproductie door de lever en verbetert de glucosetolerantie bij patiënten met diabetes mellitus type 2. Door zijn complementair werkingsmechanisme treden er belangrijke dalingen op van het HbA_{1c}, zowel in combinatie met metformine als in combinatie met sulfonylureumderivaten.

In Europa is het gebruik van rosiglitazon momenteel beperkt tot deze combinaties, terwijl het in de Verenigde Staten ook in monotherapie kan gebruikt worden.

Rosiglitazon wordt in het algemeen goed verdragen en heeft, gezien zijn werkingsmechanisme, een zeer beperkt risico van hypoglykemie. Meer en meer gegevens wijzen erop dat de glitazonen effecten hebben die verder reiken dan de glykemiecontrole alleen. Zowel op de klassieke als op de nieuwere cardiovasculaire risicofactoren werden gunstige effecten genoteerd. Daarenboven zijn er aanwijzingen dat rosiglitazon een β -cel-preserverend effect heeft.

De glitazonen maken het mogelijk om op een meer fundamentele wijze in te grijpen op de onderliggende pathofysiologische mechanismen die aan de basis liggen van diabetes mellitus type 2 en het gerelateerde metabool syndroom.

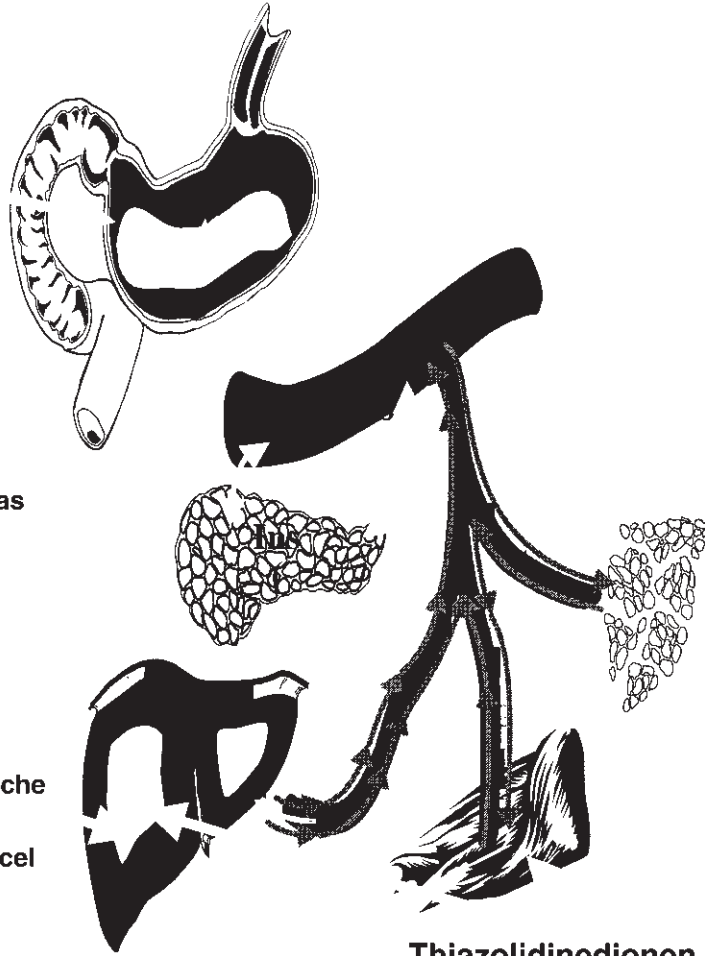
¹ Dienst Endocrinologie, Universitaire Ziekenhuizen Leuven.

² Correspondentieadres: prof. dr. C. Mathieu, Dienst Endocrinologie, Universitaire Ziekenhuizen Leuven, Herestraat 49, 3000 Leuven.

Acarbose
vermindert
de absorptie
van glucose

Sulfonylurea
Repaglinide
stimuleert de pancreas

Metformine
- vermindert de hepatische
glucoseproductie
- effect op spier- en vetcel



Thiazolidinedionen
verminderen insulineresistentie

Fig. 1: Voorstelling van het werkingmechanisme van de verschillende orale antidiabetesmiddelen

Werkingsmechanisme (fig. 1)

De thiazolidinedionen (TZD's) verbeteren in eerste instantie de metabole controle bij DM type 2 door het verbeteren van de insulinegevoeligheid. De TZD's zijn liganden voor een in de celkern gelegen receptor, namelijk de PPAR γ -receptor. PPAR γ is één van de 3 bekende PPAR-receptoren. PPAR staat voor „peroxisome proliferator-activated receptor”, afkomstig van de effecten gezien op peroxisomen bij knaagdieren. Deze PPAR-receptoren maken deel uit van een veel grotere familie van in de celkern gelegen receptoren (1). Andere receptoren die tot deze

superfamilie behoren zijn o.a. de thyreoïdhormoonreceptor en de steroïdreceptoren.

De TZD's zijn liganden die binden aan de PPAR γ -receptor en op deze wijze de transcriptie moduleren van genen betrokken bij de regulering van het lipiden- en koolhydratenmetabolisme. Daarenboven spelen zij eveneens een rol in processen van celdifferentiatie, inflammatie en atherosclerose. Lange tijd werden deze PPAR γ -receptoren beschouwd als „orphan”-receptoren omdat de natuurlijke liganden niet bekend waren. Ondertussen weet men dat vrije vetzuren en afgeleiden (eicosanoiden, prostanoïden) zoals *prostaglandine J2* natuurlijke

liganden zijn voor deze receptoren. Onlangs heeft men ontdekt dat ook de fibraten hun werking uitoefenen via PPAR-receptoren, nl. de PPAR α -receptoren.

De PPAR γ -receptor maakt deel uit van een heterodimeer (PPAR γ -RXR) die bindingssites heeft voor zowel de TZD's als voor retinoïden. Wanneer TZD's zich binden aan deze heterodimeer, wordt deze geactiveerd. Deze geactiveerde receptor, die gaat fungeren als transcriptiefactor, bindt ter hoogte van een zgn. „PPAR response element” (PPRE) van genen die zo'n element bevatten. Verschillende genen die tussenkomen in de regulering van lipidentransport en -metabolisme en de normale insulineactie, bevatten zo een PPRE. PPAR γ -receptoren worden in hoge concentraties teruggevonden in adipocyten, en in mindere mate in de skeletspieren en de lever. Zij komen echter ook voor in macrofagen, het vasculair endothelium, het colonepithel, de nieren, de bètacellen en andere.

Het specifieke mechanisme waarmee de TZD's de insulinegevoeligheid verbeteren is nog niet volledig gekend, doch er zijn duidelijke aanwijzingen dat de primaire effecten van deze PPAR γ -liganden in een activatie van de PPAR γ -receptoren in de adipocyten liggen en dat de verhoogde insulinegevoeligheid in de skeletspieren grotendeels secundair hieraan is (2). Als kandidaten voor het signaal tussen de vetcel en skeletspiercel zijn er vrije vetzuren (FFA's), tumornecrosisfactor- α (TNF- α) en adiponectine. Andere gegevens wijzen erop dat een beperkt aandeel van de verbeterde insulinegevoeligheid van de skeletspier gemedieerd kan zijn via de PPAR γ -receptoren in het skeletspierweefsel zelf. PPAR γ -agonisten bewerkstelligen een differentiatie in het subcutane vetweefsel van precursorcellen naar gedifferentieerde insulinegevoelige kleine adipocyten. Op die manier wordt de lipolyse onderdrukt en treedt een belangrijke daling van FFA op in de circulatie. Tegenwoordig weet men dat een stijging van de FFA's een belangrijke rol speelt in de pathogenese van DM type 2 en het metabool syndroom. Bovendien heeft men onlangs ontdekt dat adipocyten zeer actieve cellen zijn, met hormonale en/of paracrine functies en dit via de regeling van de vrijzetting van FFA's, maar ook van *adipocytokinen* zoals TNF- α , leptine, resistine, en adiponectine (3, 4).

De invloed die de glitazonen hebben op de verschillende vetdepots, verschilt naargelang

het subcutaan of intra-abdominaal vet betreft. Glitazonen veroorzaken een toename van het subcutane vetweefsel, terwijl er in het intra-abdominale vetweefsel een lichte afname is van het viscerale (metabool actieve) vet en er een duidelijke daling optreedt van het intrahepatisch vetgehalte (5). Dit is belangrijk aangezien het intra-abdominale vet nauw samenhangt met het voorkomen van het dysmetabool syndroom, DM type 2 en het ontstaan van macrovasculaire aandoeningen.

Farmacokinetiek

De absolute biologische beschikbaarheid van rosiglitazon bedraagt 99% en de plasmapijkconcentratie wordt bereikt na 1 uur (1,75 uur wanneer toegediend met voedsel). Rosiglitazon kan genomen worden samen met of los van de maaltijd aangezien de „area under the curve” (AUC) niet gewijzigd wordt. Rosiglitazon wordt in de lever gemetaboliseerd door N-demethylering en hydroxylering gevolgd door conjugatie met sulfaat en glucuronzuur. Rosiglitazon wordt in hoofdzaak gemetaboliseerd via het iso-enzym CYP2C8 en slechts in geringe mate door CYP2C9 die een mineure pathway is. In tegenstelling tot het vroegere troglitazon en tot pioglitazon komt het CYP3A4 niet tussen in de metabolisatie van rosiglitazon. Dit kan belangrijk zijn, vooral in het kader van „gepolymediceerde” patiënten.

Studies toonden aan dat nierfunctiebeperking en leeftijd geen klinisch significante invloed uitoefenen op de farmacokinetiek. Vandaar dat gebruik bij ouderen of patiënten met lichte of matige nierinsufficiëntie geen aanpassing vereist van de dosis (6). Er zijn geen interacties vermeld met verschillende producten gemetaboliseerd door CYP-enzymen (warfarine, nifedipine, ethinylestradiol, norethindron), noch met andere medicaties die vaak door diabetici gebruikt worden (metformine, acarbose, atorvastatine, fibraten).

Farmacodynamisch profiel

Receptoraffiniteit en werkingsmechanisme

Zoals hoger vermeld, binden de TZD's aan de PPAR γ -receptoren. De bindingsaffiniteit voor de PPAR γ -receptor (rosiglitazon > pioglitazon > troglitazon) van de verschillende

TABEL 1

Overzicht van de effecten beschreven met rosiglitazon op zowel de gevestigde cardiovasculaire risicofactoren als op sommige van de nieuwere cardiovasculaire markers

Gunstige effecten van rosiglitazon op	
Gevestigde cardiovasculaire risicofactoren	Nieuwe cardiovasculaire risicomerkers
<ul style="list-style-type: none"> – daling van <i>glykemie</i> / HbA_{1c} – <i>lipidenprofiel</i>: stijging HDL_c; daling small dense LDL_c, daling van de vrije vetzuren – daling van de <i>bloeddruk</i> – daling van <i>microalbuminurie</i> 	<ul style="list-style-type: none"> daling CRP daling PAI-1 daling MMP-9
CRP; C-reactieve proteïne; PAI-1: „plasminogen activator inhibitor-1; MMP-9: matrixmetalloproteïnase-9; HDL: „high-density lipoprotein”; LDL: „low-density lipoprotein”	

moleculen is nauw gecorreleerd met hun vermogen om de glykemie te doen dalen, wat erop wijst dat hun hypoglykemiërende werking gemedieerd wordt via binding aan deze receptor.

Metabole effecten en klinisch gebruik (tabel 1)

Rosiglitazon werd zowel bestudeerd in monotherapie, combinatietherapie met andere orale antidiabetica, als in combinatie met insuline. Het behouden van perifere insulinegevoeligheid is één van de belangrijkste pijlers van de behandeling bij diabetes-type-2-patiënten. Momenteel zijn rosiglitazon samen met pioglitazon en metformine de enige producten die de insulinegevoeligheid medicamenteus bevorderen. De glitazonen zijn dan ook de eerstekeuzetherapie na onvoldoende effect van dieet, opdrijven van de lichaamsactiviteit en metformine. Rosiglitazon heeft zijn plaats vroegtijdig in de behandeling van DM type 2. In Europa zijn voorlopig enkel de combinatie van glitazonen met ofwel metformine ofwel een sulfonylureumderivaat geregistreerd als indicatie. Enkel patiënten met een BMI boven 27 krijgen in België terugbetaling in combinatie met metformine. Bij intolerantie voor metformine kunnen ze gebruikt worden in combinatie met een sulfonylureum. Rosiglitazon wordt zowel gebruikt in een dosis van 4 mg/dag als in een dosis van 8 mg/dag, verdeeld over één of twee innamen per dag. Grofweg resulteert een behandeling met rosiglitazon in een daling van de HbA_{1c} -waarden met ongeveer 1 %-eenheid.

Rosiglitazon werd tevens bestudeerd in combinatie met insuline. De resultaten in termen van

glykemiecontrole en vermindering van de insulinedosis zijn bemoedigend. Aangezien er in de insulinecombinatiestudies een licht verhoogde toename van hartfalen gezien werd, wordt het gebruik in combinatie met insuline in Europa voorlopig niet aangeraden en dit zowel voor rosiglitazon als voor pioglitazon.

Er dient opgemerkt dat er thans geen goede gecontroleerde, prospectieve, dubbelblinde studies voorhanden zijn die de verschillende glitazonen rechtstreeks met elkaar vergelijken. Bij de beoordeling van de literatuurgegevens moet rekening gehouden worden met de verschillende „baseline” demografische gegevens van de rosiglitazon-, pioglitazon- en troglitazonstudiepopulaties. Zo lagen de gemiddelde baseline- HbA_{1c} -waarden merkkelijk hoger in de pioglitazonstudiepopulatie vergeleken met de rosiglitazonstudiepopulatie en hadden de patiënten in de pioglitazonstudies globaal hogere baseline-triglyceridewaarden. Daarenboven is het zo dat rosiglitazon wereldwijd geregistreerd is in de 4 en de 8 mg dagdosis (4-8/mg per dag in combinatie met metformine, 4 mg in combinatie met sulfonylureum), terwijl pioglitazon in Europa enkel geregistreerd is in de 15 en de 30 mg dagdosis (in de VS is wel 45 mg geregistreerd).

Belangrijk is er zich bewust van te zijn dat het effect op de glykemiecontrole zich bij deze moleculen geleidelijk instelt en dat het meerdere weken kan duren vooraleer het maximale effect op de nuchtere glykemie duidelijk wordt (8-tal weken). De effecten op het HbA_{1c} zullen nog iets later volgen. Naast effecten op de nuchtere glykemie en het HbA_{1c} , lijkt rosiglitazon eveneens een gunstig effect te hebben op de postprandiale glykemie (7).

Effecten op insulineresistentie

Insulineresistentie, zoals gemeten met het Homeostasis Model Assessment voor insulineresistentie (HOMA-IR = $\text{insuline}(\mu\text{IU/ml}) \times \text{glucose}(\text{mmol/l})/22,5$) of de standaardtechniek, de euglykemische hyperinsulinemische clamp-techniek, is duidelijk geassocieerd met een verhoogd risico van cardiovasculair lijden. Rosiglitazon verbetert de insulinegevoeligheid, gemeten met beide methodes (8, 9).

Effecten op het lipidenprofiel

De thiazolidinedionen hebben een duidelijke invloed op de „diabetische” dyslipidemie. Het diabetische-dyslipidemiepatroon dat optreedt bij patiënten met insulineresistentie, wordt gekenmerkt door een laag HDLc, een overwicht van „small dense” LDL (het niveau van het globale LDLc verschilt niet duidelijk van de niet-diabetische populatie), en vaak ook verhoogde triglyceriden. De effecten op het lipidenprofiel gezien met de glitazonen zijn complex en velerlei, en thans slechts partieel begrepen. Rosiglitazon doet de FFA's dalen met ongeveer 20 à 25% (10). Vrije vetzuren spelen een belangrijke pathofysiologische rol en zijn lipotoxisch zowel voor de perifere weefsels (verminderde insulinegevoeligheid) als voor de bètacel.

Rosiglitazon doet het HDLc stijgen met 10-15%, waarbij in hoofdzaak de HDL2-fractie lijkt te stijgen. Deze stijging van het HDLc is progressief (6, 11). Het LDLc stijgt eveneens met ongeveer 10-15% en dit gedurende de eerste 2 à 3 maanden van de behandeling, waarna een plateau optreedt. Deze stijging in LDLc blijkt een gevolg te zijn van een toename van de LDL-partikelgrootte eerder dan van een toename van het aantal LDL-partikels. Er treedt dus een shift op van het kleine dense LDL-fenotype naar de grotere, minder dense LDL-partikels, wat gunstig zou moeten zijn, aangezien het vooral de kleine dense LDL-partikels zijn die voor een verhoogd atheroscleroserisico zorgen. Daarenboven zijn er gegevens die bevestigen dat rosiglitazon in combinatie met atorvastatine vooral een effect heeft op de partikelgrootte, terwijl atorvastatine een daling bewerkstelligt van het totale LDLc-gehalte (12). Het effect van rosiglitazon op de triglyceriden, zoals blijkt uit de klinische studiepopulatie, blijkt eerder neutraal te zijn. Sommige preliminaire vergelijkende studies suggereren dat pioglitazon een duidelijker triglyceridenverlagend effect heeft dan rosiglitazon. De baseline-

triglyceridewaarden in het klinisch onderzoeksprogramma rond pioglitazon waren echter hoger vergeleken met de rosiglitazonstudiepopulatie. Degelijke prospectieve, dubbelblind gerandomiseerde studies zijn nodig om na te kijken of er inderdaad verschillen bestaan tussen de verschillende thiazolidinedionen.

Al bij al lijken de glitazonen een gunstig effect op de lipiden uit te oefenen, hoewel meteen ook moet opgemerkt worden dat deze producten geen hypolipemiërende geneesmiddelen zijn, en dat vele diabetici sowieso nood hebben aan een specifieke hypolipemiërende therapie. Thans werkt men aan de ontwikkeling van moleculen die beschouwd worden als echte dubbele agonisten omdat zij zowel werken op PPAR α als op PPAR γ . Zo is er ragaglitazar (een niet-TZD-PPAR-ligand) dat een duidelijke bindingsaffiniteit heeft voor zowel de PPAR γ - als de PPAR α -receptor, en dit in tegenstelling tot rosiglitazon en pioglitazon die beide in vitro een zwakke en vrij vergelijkbare affiniteit hebben voor de PPAR α -receptor.

Effecten op inflammatie en atherosclerose (tabel 1)

Patiënten met insulineresistentie lopen een sterk verhoogd risico van het ontwikkelen van hart- en vaatziekten. Sinds enkele jaren is geweten dat een licht verhoogde C-reactieve proteïne (CRP), gemeten met een „high sensitivity” methode (hsCRP), gepaard gaat met een verhoogd risico van cardiovasculaire pathologie. Atherosclerotische aandoeningen hebben een duidelijke inflammatoire component. DM type 2, gekenmerkt door de aanwezigheid van insulineresistentie, is een aandoening die eveneens gekenmerkt wordt door een lage graad van chronische inflammatie. Zo is niet alleen de CRP licht verhoogd bij DM type 2, doch de aanwezigheid van een verhoogde hsCRP is tevens een prognostische risicofactor voor het ontwikkelen van DM type 2.

Uit klinische resultaten blijkt dat rosiglitazon de CRP doet dalen met ongeveer 30%. Meerdere andere gegevens wijzen erop dat rosiglitazon een beschermend effect zou kunnen hebben op cardiovasculair vlak. Zo zijn er recente preklinische gegevens die tonen dat rosiglitazon de ischemie/reperfusieschade beperkt en de infarctgrootte vermindert bij ZDR-ratten waarbij de LAD (linker anterior descendens coronaire arterie) tijdelijk afgesloten werd (14).

PPAR γ -receptoren komen ook voor in de macrofagen, die o.a. voorkomen ter hoogte van atherosclerotische plaques en daar transformeren tot schuimcellen. Rosiglitazon heeft een remmend effect op de rekrutering en migratie van macrofagen in de vaatwand. Verminderde cytokineproductie door de macrofagen lijkt verder bij te dragen tot de anti-inflammatoire eigenschappen die gezien worden met rosiglitazon en met andere glitazonen (2).

Effecten op de bloeddruk en de vasculatuur (tabel 1)

Hypertensie is één van de componenten van het insulineresistentiesyndroom. PPAR γ -receptoren worden ook tot expressie gebracht in het endotheel, de glomerulus en het mesangium. Uit preklinische gegevens blijkt dat de toediening van rosiglitazon de ontwikkeling van hypertensie bij Zucker fatty rats kon voorkomen. Klinische gegevens (m.b.v. ambulante 24-uursbloeddrukmetingen) bij type-2-diabetici tonen dat rosiglitazon de diastolische bloeddruk doet dalen met 2-3 mmHg (vs. geen verandering met glibenclamide), waarbij de systolische bloeddruk ongewijzigd bleef (vs. een stijging met glibenclamide) (15-16). Hoewel deze dalingen bescheiden zijn in vergelijking met een antihypertensivum, blijven deze statistisch significante gegevens toch klinisch relevant. Ook zijn er gegevens gerapporteerd bij patiënten met gestoorde glucosetolerantie („impaired glucose tolerance”, IGT) die nog meer uitgesproken dalingen tonen van zowel de diastolische (-7 mmHg) als de systolische bloeddruk (-6,4 mmHg). Dit kan mogelijk verklaard worden door vasodilatatie als gevolg van een verbeterde endotheelfunctie.

Echocardiografiestudies, verricht om de structuur en functie van het hart te bestuderen, toonden geen nadelige effecten aan (17). Ondanks de lichte plasmavolumetoename gezien met alle glitazonen, is het geruststellend te noteren dat met rosiglitazon de effecten op de bloeddruk gunstig zijn.

Glitazonen lijken ook een remmend effect te hebben op de migratie en proliferatie van de gladde spiercellen in de vaatwand, wat gunstig zou moeten zijn op het vlak van atherosclerose en wat potentieel nuttig zou kunnen zijn voor de preventie van restenose na PTCA als gevolg van neo-intimahyperplasie.

Rosiglitazon lijkt een gunstige invloed uit te oefenen op de endotheeldisfunctie die aanwezig is bij DM type 2. Zo is er o.a. een duidelijke toename van de „flow mediated” vasodilatatie in de a. brachialis. Ook PAI-1 („plasminogen activator inhibitor”), een andere merker van endotheeldisfunctie en gestoorde fibrinolyse, daalt duidelijk onder rosiglitazontherapie.

MMP-9 (matrixmetalloproteïnase-9) is een enzym dat een rol speelt in de ruptuur van onstabiele plaques door de fibreuze kap in deze plaques af te breken. Studies met rosiglitazon tonen aan dat MMP-9 daalt, wat het risico van plaqueruptuur zou moeten doen dalen. Deze observatie, samen met andere gegevens zoals een verminderde „reactive oxygen species”(ROS)-productie, de bovenvermelde dalingen in CRP en een vermindering van de microalbuminurie, zijn aanwijzingen dat rosiglitazon het potentieel heeft om het cardiovasculaire risico te doen dalen en dit onafhankelijk van zijn gunstig effect op de glykemiecontrole.

Effecten op de urinaire albumine-excretie (tabel 1)

Microalbuminurie is een merker van endotheeldisfunctie, die kan wijzen op glomerulaire pathologie, en wordt meer en meer beschouwd als een belangrijke risicomarker voor macrovasculaire pathologie (18). Uit studies blijkt dat rosiglitazon en glibenclamide beide de microalbuminurie doen dalen tegenover de baseline, doch na 52 weken behandeling is enkel voor rosiglitazon de daling vs. de baseline statistisch significant. Van de patiënten met microalbuminurie bij de start bereikte 43% normoalbuminurie, vergeleken met 6% voor de groep behandeld met glibenclamide (15). Hoewel de verschillen in de rosiglitazon-groep meer uitgesproken lijken dan in de glibenclamidegroep (en dit voor een vergelijkbare glykemiecontrole), zijn de verschillen onderling niet significant, wat er waarschijnlijk aan te wijzen is dat deze studie niet „gepowerd” was voor deze parameter. De daling van de microalbuminurie vertoonde een sterke correlatie met de lichte verlaging van de bloeddruk (ambulante 24-uursmeting) gezien met rosiglitazon. Een mogelijke bijkomende verklaring kan eventueel zijn dat PPAR γ -receptoren ook voorkomen in de mesangiale cellen.

1. Lichaamsgewicht en vetredistributie

Met uitzondering van metformine, wordt er een toename van het lichaamsgewicht waargenomen met alle hypoglykemiërende therapieën gaande van de klassieke sulfonyleureumderivaten tot en met insuline. Dit is in hoofdzaak een gevolg van de verbeterde metabole controle. In geval van de glitazonen is er vooral een toename van subcutane vetmassa, wat een rechtstreeks gevolg is van de farmacologische werking. Hoewel een toename van het gewicht vaak gepaard gaat met een toename van de insuline-resistentie, is dit hier zeker niet het geval, daar het om een toename van metabool inactief vet gaat. Er blijkt zelfs dat het effect op de glykemie en de insulineresistentie gemeten met de HOMA-IR meer uitgesproken is naarmate de baseline-BMI hoger was. Doorgaans resulteert een behandeling met rosiglitazon in een gemiddelde gewichtstoename van 3 à 4 kg.

In tegenstelling tot de toename van de subcutane vetmassa is er eerder een lichte daling van de intra-abdominale vetmassa. Zo zijn er meerdere rapporten die een afname van het gehalte intrahepatisch aantonen, wijzend op een verbetering van de non-alcoholische leversteatose alsook eventueel van de hieraan geassocieerde non-alcoholische steatohepatitis (NASH) die vaak gezien wordt bij diabetici en andere personen met het insulineresistentiesyndroom (9, 19, 20). Waar gerapporteerd, gingen de verbeteringen in radiografische parameters voor leversteatose gepaard met een verbetering van de leverfunctietests.

Daarenboven, en in lijn met het effect van rosiglitazon op de insulinesensitiviteit, werden gunstige effecten gezien als een daling van de TNF- α -secretie, van resistine en leptine (factoren die zelf geassocieerd worden met insulineresistentie), alsook een stijging van adiponecine (een adipocytokine dat de insulinegevoeligheid verbetert).

2. Vochtretentie

Glitazonen, maar ook andere PPAR γ -liganden, veroorzaken een lichte vochtretentie en plasmavolume-expansie. Dit resulteert in een lichte daling van de hematocriet met ongeveer 3 %-eenheden. Onderzoek toont aan dat deze daling een gevolg is van een hemodilutie zonder dat er sprake is van een invloed op de erytropoëse of de afbraak van de rode bloedcellen.

Perifere en pulmonale oedemen zijn de meest voorkomende neveneffecten van rosiglitazon. Het juiste mechanisme voor deze vochtretentie is niet erg duidelijk. Enerzijds is het mogelijk dat dit fenomeen insulinegedieerd is omdat insuline op zich ook een licht natrium- en vochtophopend effect heeft in de nier. Idris et al. toonden in vitro aan dat bij hoge therapeutische concentraties van rosiglitazon een omkeerbare toename optrad van de pulmonale endotheliale permeabiliteit (21). De glitazonen hebben een gunstig effect op de endotheelfunctie, leidend tot een lokale perifere vasodilatatie gepaard gaande met een fenomeen van lokale „pooling” en redistributie in het vasculaire bed. Dit zou dan zowel kunnen verklaren waarom er een lichte plasmavolumetoename is, alsook waarom er af en toe een lichte tot matige graad van oedeem wordt gezien, vnl. gelokaliseerd in de onderste ledematen. Dit legt vermoedelijk ook uit waarom in de meerderheid van de gevallen waar oedemen gemeld werden in de klinische studies, er geen sprake was van onderliggend hartfalen. Uiteraard dient de arts, onafhankelijk van een eventuele behandeling met glitazonen, altijd onderliggend hartfalen als één van de mogelijke oorzaken uit te sluiten wanneer hij geconfronteerd wordt met een patiënt die oedemen ontwikkelt.

Deze gegevens, alsook de licht verhoogde incidentie van hartfalen wanneer glitazonen in combinatie met insuline worden toegediend (patiënten met langere ziektegeschiedenis en een uitgebreidere cardiovasculaire voorgeschiedenis), maken dat gebruik van rosiglitazon en pioglitazon in Europa niet aangeraden wordt bij patiënten met een probleem of voorgeschiedenis van hartfalen.

Veiligheidsprofiel

De belangrijkste reden tot bezorgdheid bij het gebruik van de TZD's waren de zeldzame maar ernstige gevallen van hepatotoxiciteit te wijten aan troglitazon, de eerste molecule van deze klasse. Troglitazon werd om deze reden van de markt gehaald (VS). Deze idiosyncrasie kan mogelijk een verklaring vinden in het feit dat troglitazon een vitamine-E-zijketen heeft en dat bij de metabolisatie een chinonenmetabooliet gevormd wordt. Ondertussen werden rosiglitazon en pioglitazon in de VS en Europa gecommercialiseerd. Reeds in de preklinische fase, maar ook uit de klinischestudiegegevens

blijkt dat er een duidelijk verschil is tussen troglitazon en de huidige glitazonen. In klinische studies met rosiglitazon, waar meer dan 5.000 patiënten rosiglitazon namen met in totaal 7.000 patiënt-gebruiks jaren (ca. 2.800 pat. \geq 1 jaar, ca. 1.900 pat. \geq 2 jaar en ca. 650 pat. \geq 3 jaar) zijn de gerapporteerde gevallen van transaminasestijging vergelijkbaar met de placebo- of met andere te vergelijken actieve groepen. Wanneer men kijkt naar de patiënten die vóór inclusie licht verhoogde transaminasewaarden hadden (tot 2,5 keer de bovenste waarde van het normale), ziet men zelfs een daling, zowel t.o.v. de vertrekwaarden alsook t.o.v. de placebo- of andere te vergelijken actieve groepen. Dit stemt overeen met de gunstige gegevens die gerapporteerd werden door onderzoekers bij patiënten met leversteatose en/of steatohepatitis.

Wereldwijd werden reeds meer dan 4 miljoen patiënten behandeld met rosiglitazon. Zeer zeldzame gevallen van leverdisfunctie werden gerapporteerd, doch zonder dat er een duidelijk oorzakelijk verband kon gelegd worden (22, 23). Hoewel rosiglitazon en pioglitazon niet de hepatotoxiciteit delen die gezien werd met troglitazon, blijft het voorlopig aangeraden om de leverfunctietests te monitoren (zie bijsluiters rosiglitazon en pioglitazon).

Andere mogelijke effecten zoals toename van het lichaamsgewicht en soms ook een zekere vochtretentie zijn wel klasse-effecten.

Invloed op de bètacelfunctie

Meerdere gegevens wijzen erop dat glitazonen, en meer in het bijzonder rosiglitazon, een bètacelpreserverend effect heeft. Reeds door de verbeterde insulinegevoeligheid wordt de bètacel minder onder druk gezet en ook de daling van de vrije vetzuren (verminderde lipotoxiciteit) heeft een gunstige invloed op het functioneren van de bètacel. Dit zijn indirecte mechanismen. Daarenboven is het niet uitgesloten dat er mogelijk ook een direct effect op de bètacel is. Meerdere preklinische en histopathologisch onderbouwde gegevens tonen dat rosiglitazon in staat is bescherming te bieden tegen het natuurlijke verlies van bètacelmasse. Zo zag men een toename van de eilandjesoppervlakte met 50-65% en een verdubbeling van de eilandjesdensiteit bij *db/db*-muizen (24). Bij Zucker fatty rats

verhinderde de toediening van rosiglitazon de evolutie van insulineresistentie naar diabetes, waarbij tevens de eilandjesstructuur en de insuline-inhoud in de bètacellen bewaard bleef (25, 26). Finegood et al. toonden bij ZDF-ratten aan dat rosiglitazon niet enkel in staat was de evolutie naar DM type 2 te verhinderen, doch ook dat er een daling optreedt in de netto bètaceldood wat resulteerde in een toename en preservatie van de bètacelmasse (27). Deze bevindingen worden ondersteund door klinische gegevens bij type-2-diabetici, zowel in de monotherapie studies, als in combinatie met metformine of een sulfonyleumderivaat (28).

Deze gegevens zijn waardevol gezien de progressieve achteruitgang van de bètacelfunctie over de tijd – gezien met alle tot recentelijk beschikbare therapieën – verantwoordelijk is voor het verlies van de glykemiecontrole over de tijd en dit bij het merendeel van de patiënten.

Besluit

Rosiglitazon, behorende tot een nieuwe klasse van orale antidiabetesmiddelen, de thiazolidinedionen, is een selectieve en momenteel de meest potente PPAR γ -receptoragonist, die door zijn werkingsmechanisme leidt tot een verbetering van de gevoeligheid voor het endogene insuline. De huidige in Europa geregistreerde indicaties, net zoals voor de andere glitazonen, beperken het gebruik van rosiglitazon tot associatie met een bestaande monotherapie met hetzij metformine, hetzij een sulfonyleumderivaat. Gegevens tonen aan dat rosiglitazon inwerkt op beide fundamentele onderliggende oorzaken van diabetes mellitus type 2 en dit door de insulineresistentie te verminderen en door de bètacelfunctie te verbeteren.

Abstract

Rosiglitazone in the treatment of type 2 diabetes

Rosiglitazone is primarily an „insulin sensitizer” which enhances the sensitivity of the peripheral tissues for the available endogenous insulin. Metformin on the contrary has primarily an effect on hepatic gluconeogenesis. Rosiglitazone reduces plasma glucose levels and

glucose production by the liver and improves glucose tolerance in patients with type 2 diabetes. Due to its complementary mode of action important reductions in HbA_{1c} can be obtained, both in combination with metformin as with sulphonylureas.

In Europe, the use of rosiglitazone is currently restricted to the combinations mentioned above; in the United States though it can also be used in monotherapy.

In general, rosiglitazone is well tolerated and has, due to its mode of action, a very reduced

incidence of hypoglycemia. More and more data indicate that glitazones exert effects beyond glycemic control. Beneficial effects have been shown on both established as well as on emerging cardiovascular risk factors. Moreover, rosiglitazone has β -cell preserving effects.

With the glitazones it becomes possible to intervene fundamentally with the underlying pathophysiological mechanisms, which are at the basis of type 2 diabetes and the metabolic syndrome.

LITERATUUR

- LATRUFFE N, VAMECQ J. Peroxisome proliferators and peroxisome proliferator activated receptors (PPARs) as regulators of lipid metabolism. *Biochimie* 1997; 79: 81-94.
- SEWTER C, VIDAL-PUIG A. PPARgamma and the thiazolidinediones: molecular basis for a treatment of „Syndrome X“? *Diabetes Obes Metab* 2002; 4: 239-248.
- STEFAN N, VOZAROVA B, FUNAHASHI T, et al. Plasma adiponectin concentration is associated with skeletal muscle insulin receptor tyrosine phosphorylation, and low plasma concentration precedes a decrease in whole-body insulin sensitivity in humans. *Diabetes* 2002; 51: 1884-1888.
- GREENBERG AS, MCDANIEL ML. Identifying the links between obesity, insulin resistance and beta-cell function: potential role of adipocyte-derived cytokines in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Eur J Clin Invest* 2002; 32 (Suppl 3): 24-34.
- MORI Y, MURAKAWA Y, et al. Effect of troglitazone on body fat distribution in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 1999; 22: 908-912.
- WAGSTAFF AJ, GOA KL. Rosiglitazone: a review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2002; 62: 1805-1837.
- RASKIN P, RAPPAPORT EB, COLE ST, YAN Y, PATWARDHAN R, FREED MI. Rosiglitazone short-term monotherapy lowers fasting and post-prandial glucose in patients with type II diabetes. *Diabetologia* 2000; 43: 278-284.
- WERNER AL, TRAVAGLINI MT. A review of rosiglitazone in type 2 diabetes mellitus. *Pharmacotherapy* 2001; 21: 1082-1099.
- CAREY DG, DOWIN GJ, GALLOWAY GJ, et al. Effect of rosiglitazone on insulin sensitivity and body composition in type 2 diabetic patients [corrected]. *Obes Res* 2002; 10: 1008-1015.
- LEBOVITZ HE. Clinician's manual on insulin resistance. London: Science Press, 2002.
- JONES NP, MATHER R, OWEN S, PORTER L, PATWARDHAN R. Long-term efficacy of rosiglitazone as monotherapy or in combination with metformin (abstract). *Diabetologia* 2000; 43 (Suppl 1): A192-A736.
- FREED MI, RATNER R, MARCOVINA SM, et al. Effects of rosiglitazone alone and in combination with atorvastatin on the metabolic abnormalities in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002; 90: 947-952.
- FREEMAN DJ, NORRIE J, CASLAKE MJ, et al. C-reactive protein is an independent predictor of risk for the development of diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Diabetes* 2002; 51: 1596-1600.
- YUE TI TL, CHEN J, BAO W, et al. In vivo myocardial protection from ischemia/reperfusion injury by the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist rosiglitazone. *Circulation* 2001; 104: 2588-2594.
- BAKRIS G, VIBERTI G, WESTON WM, HEISE M, PORTER LE, FREED MI. Rosiglitazone reduces urinary albumin excretion in type II diabetes. *J Hum Hypertens* 2003; 17: 7-12.
- BAKRIS GL, DOLE J, PORTER L, HUANG C, FREED M. Rosiglitazone improves blood pressure in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2000; 49 (Suppl 1): 96-388.
- ST JOHN-SUTTON M, RENDELL M, DANDONA P, et al. A comparison of the effects of rosiglitazone and glyburide on cardiovascular function and glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 2058-2064.
- ISOMAA B, ALMGREN P, TUOMI T, FORSEN B, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24: 683-689.
- PAGANO G, PACINI M, MUSSO G, et al. Nonalcoholic steatohepatitis, insulin resistance, and metabolic syndrome: further evidence for an etiologic association. *Hepatology* 2002; 35: 367-372.
- KELLEY D, MCKOLANIS T, KELLEY CA. Comparative effects of rosiglitazone and metformin of fatty liver and visceral adiposity in type 2 diabetes mellitus (abstract). *Diabetes* 2002; 51 (Suppl 2): A142.
- IDRIS I, GRAY S, DONNELLY R. Rosiglitazone and pulmonary oedema: an acute dose-dependent effect on human endothelial cell permeability. *Diabetologia* 2003; 46: 288-290.
- LEBOVITZ HE, KREIDER M, FREED MI. Evaluation of liver function in type 2 diabetic patients during clinical trials: evidence that rosiglitazone does not cause hepatic dysfunction. *Diabetes Care* 2002; 25: 815-821.
- SHEEN AJ. Hepatotoxicity with thiazolidinediones. Is it a class effect? *Drug Saf* 2001; 24: 873-888.
- SMITH S, BOAM D, BRETHERTON-WATT D, et al. Rosiglitazone increases pancreatic islet area, density and insulin content, but not insulin gene expression (abstract). *Diabetes* 1998; 47 (Suppl): A72.

25. BUCKINGHAM RE, AL BARAZANJI KA, TOSELAND CD, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist, rosiglitazone, protects against nephropathy and pancreatic islet abnormalities in Zucker fatty rats. *Diabetes* 1998; *47*: 1326-1334.
26. SMITH SA, LISTER CA, TOSELAND CD, BUCKINGHAM RE. Rosiglitazone prevents the onset of hyperglycaemia and proteinuria in the Zucker diabetic fatty rat. *Diabetes Obes Metab* 2000; *2*: 363-372.
27. FINEGOOD 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.
28. MATTHEWS DR, BAKST A, WESTON WM, HEMYARI P. Rosiglitazone decreases insulin resistance and improves beta-cell function in patients with type 2 diabetes (abstract). *Diabetologia*, 2002; *42 (Suppl 2)*: A228-A858.