

Е.В. Степанова

Харьковский национальный медицинский университет

## АГОНИСТЫ PPAR $\gamma$ В КОРРЕКЦИИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ И ДИАБЕТЕ 2 ТИПА

**Ключевые слова:** тиазолидиндионы, двойные и селективные агонисты PPAR $\gamma$ , сартаны, инсулинорезистентность, диабет 2 типа.

Тиазолидиндионы (ТЗД) оказывают плеiotропный эффект, нормализуя метаболические нарушения, связанные с инсулинорезистентностью (ИР), метаболическим синдромом и сахарным диабетом второго типа (СД-2) [5]. Препараты этого ряда относятся к высокоаффинным лигандам ядерных рецепторов гамма-активируемых пролифератором пероксисом (PPAR $\gamma$ ) — транскрипционного фактора, определяющего дифференциацию адипоцитов [15]. ТЗД повышают чувствительность тканей к инсулину, регулируют гомеостаз глюкозы, способствуют аккумуляции липидов в подкожном жире, тем самым предотвращая их накопление в мышцах и печени. Глитазары относятся к новому классу антидиабетических препаратов, которые активируют ядерные рецепторы PPAR. Каждый подтип рецептора опосредует различные физиологические эффекты, связанные с гомеостазом глюкозы и метаболизмом липидов. Активация PPAR $\gamma$  снижает инсулинорезистентность (ИР) и улучшает гликемический контроль, в то время как активация PPAR $\alpha$  снижает уровень триглицеридов (ТГ) и повышает показатель холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП).

Активация PPAR $\gamma$  глитазарами повышает чувствительность к инсулину, в то время как активация PPAR $\alpha$  снижает уровень ТГ и повышает показатель ЛПВП. Таким образом, двойные агонисты PPAR $\alpha/\gamma$  класса глитазаров активируют два типа рецепторов, нормализуют гипергликемию и дислипидемию. Свойствами лигандов PPAR $\gamma$  также обладают некоторые блокаторы рецепторов ангиотензина II. Телмисартан улучшает метаболические параметры при СД-2. Сартаны, помимо свойств блокаторов рецепторов ангиотензина II, активирующие PPAR $\gamma$ , снижают проявление эффекта, связанного с повышением массы тела и параллельно с этим сохраняют

PPAR $\gamma$ -опосредованный метаболический эффект, обеспечивают новую терапевтическую стратегию в лечении метаболического синдрома и СД-2.

### МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ

Механизм действия тиазолидиндионов проявляется через связывание с PPAR $\gamma$ -ядерными рецепторами, действующими как фактор транскрипционной активности специфических генов, вовлеченных в метаболизм глюкозы и липидов. PPAR $\gamma$  совместно с PPAR $\alpha$  и PPAR $\delta$  являются членами семейства ядерных гормональных рецепторов, включающих ретинол X рецептор (RXR), рецептор витамина D и рецептор тиреоидного гормона. PPARs играют критическую роль как сенсоры липидов и регуляторы метаболизма липидов [23, 42].

PPARs регулируют транскрипцию генов двумя механизмами. Первый, ДНК-зависимый, механизм включает связывание с PPAR-ответственными элементами — PPARE генов-мишеней, второй — транскрепрессивный механизм, который объясняет противовоспалительное действие PPARs (рис. 1) [20].

Высокая степень экспрессии PPAR $\alpha$  отмечена в тканях с высокой степенью метаболизма жирных кислот (ЖК), таких, как бурая жировая ткань, печень, почки, сердце. Рецепторы этого типа являются мишенью для фибратов. Меньше сведений о физиологической роли PPAR $\delta$ , экспрессия которых представлена во многих тканях, хотя последние исследования показали их роль в липидном питании макрофагов и трофобластов, имплантации бластоцистов, заживлении ран, регуляции катаболизма ЖК и гомеостазе энергии. PPAR $\gamma$  обнаруживаются преимущественно в адипозной ткани, клетках кишечника и макрофагах, хотя незначительная экспрессия этих рецепторов происходит и в других тканях, включая скелетные мышцы и эндотелий [8, 25, 34, 46].

PPAR образуют гетеродимеры с RXR, и этот комплекс связывается со специфическим ответственным

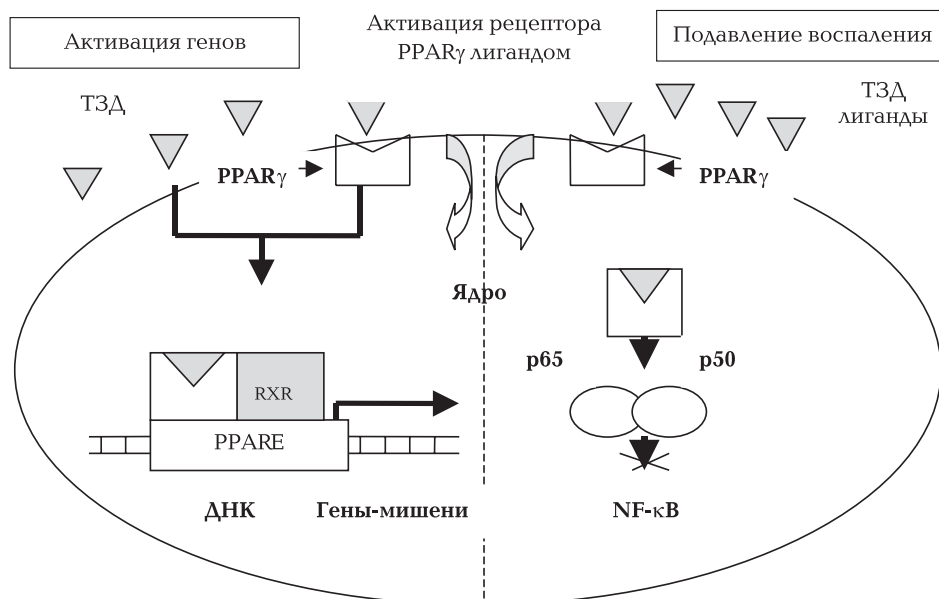


Рис. 1. Молекулярные механизмы активации экспрессии генов, отвечающих за метаболизм липидов и глюкозы, и механизмов противовоспалительного действия, связанного с ингибированием ядерного фактора каппа В (NF-κB)

ным элементом PPARE генов-мишеней, вовлеченных в метаболизм глюкозы и липидов [42]. К эндогенным лигандам PPAR $\gamma$  относятся длинноцепочечные ненасыщенные ЖК и простаноиды. ИР связана со многими факторами, регулирующими метаболизм инсулина в мышцах, печени и адипозной ткани. Преимущественной мишенью ТЗД является жировая ткань, где их эффект на стимулированный инсулином захват глюкозы может быть вторичным по отношению к изменениям в адипозной ткани, в которой экспрессия PPAR $\gamma$  преобладает, изменяют периферическую чувствительность к инсулину. ТЗД селективно стимулируют липогенетическую активность в жировой ткани в ответ на повышение супрессорного действия инсулина на липолиз. Препараты этого ряда снижают инфильтрацию СЖК в другие ткани. Наконец, ТЗД изменяют экспрессию и высвобождение адипокинов. Уровень резистина и фактора некроза опухоли (ФНО)  $\alpha$ , которые потенциально могут снижать чувствительность к инсулину, уменьшается на фоне приема препаратов этого ряда, а уровень адипонектина наоборот увеличивается [26, 45]. В итоге ТЗД повышают способность адипозной ткани к запасанию липидов, повышая количество маленьких адипоцитов. Этот липогенетический эффект потенциально может вести к снижению аккумуляции липидов в других чувствительных к инсулину тканях, таких, как мышцы и печень, уменьшая ИР. Таким образом, ТЗД относятся к перспективным препаратам, которые способны улучшать чувствительность тканей к инсулину у лиц с ожирением и липодистрофией при СД-2 [9].

#### КЛИНИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

ТЗД оказывают различные эффекты на метаболические нарушения, связанные с ИР [3]. Уникальность ТЗД, в отличие от других антидиабети-

ческих препаратов, заключается в том, что их действие на ИР связано с повышением инсулинозависимого захвата глюкозы в скелетных мышцах, подавлением продукции глюкозы печенью и улучшением секреции инсулина панкреатическими  $\beta$ -клетками (рис. 2) [7].

Для клинического использования разрешены пиоглитазон и розиглитазон. Монотерапия этими препаратами значительно улучшает чувствительность к инсулину и гликемический контроль у лиц с СД-2 путем снижения плазменного уровня глюкозы, инсулина и гликозилированного гемоглобина от 0,5 до 1,9 % [24, 28]. При комбинации с другими антидиабетическими препаратами розиглитазон и пиоглитазон оказывают аддитивный эффект на гликемический контроль по сравнению с монотерапией [7, 10].

#### ЭФФЕКТ НА АДИПОЦИТЫ И ЛИПИДНЫЙ ПРОФИЛЬ СЫВОРОТКИ КРОВИ

Типичный липидный профиль при СД-2 характеризуется низким уровнем ЛПВП, гипертриглицеридемией, преобладанием в кровотоке маленьких плотных частиц липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Пиоглитазон и розиглитазон оказывают положительный эффект в снижении комплексного дислипидемического состояния [13, 38, 40, 45]. Комбинированная терапия на протяжении 26 нед, включающая розиглитазон и метформин, привела к повышению уровня ЛПВП на 13,3 %, к снижению уровня ЛПНП на 18,6 % и не влияла на уровень общего холестерина (ОХС) [14]. Пиоглитазон в отличие от розиглитазона снижал уровень ОХС и ТГ у пациентов с СД-2 [21]. Доказана ключевая роль PPAR $\gamma$  в регуляции адипогенеза. Экспозиция преадипоцитов человека с ТЗД индуцирует их дифференциацию. Преадипоциты из подкожной абдоминальной жировой ткани дифференцировались мед-

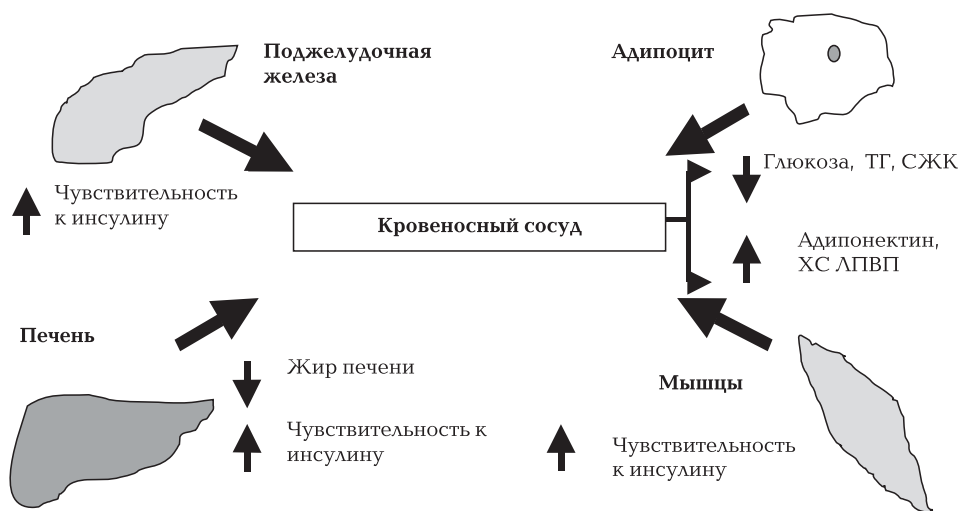


Рис. 2. Влияние тиазолидиндионов на уровень глюкозы, триглицеридов (ТГ), свободных жирных кислот (СЖК) и чувствительность к инсулину

леннее в ответ на действие ТЗД по сравнению с преадипоцитами висцерального происхождения. По экспериментальным данным установлено, что PPAR $\gamma$  являются не только ключевым фактором адипогенеза, но и основным детерминатором распределения жировых отложений [44]. У пациентов с СД-2 количество висцерального жира снижалось или не изменялось на фоне приема ТЗД, тогда как количество подкожного жира увеличивалось. Хорошо известно, что уровень метаболической активности подкожного жира значительно ниже висцерального. Этот факт объясняет положительные эффекты ТЗД несмотря на увеличение массы тела [1].

#### ЭФФЕКТ ТИАЗОЛИДИНДИОНОВ НА ВОСПАЛЕНИЕ И АТЕРОСКЛЕРОЗ

Атерогенез связан с инфильтрацией липидов через сосудистый эндотелий и с воспалением. Агонисты PPAR $\gamma$  снижают экспрессию эндотелиального сосудистого хемоаттрактанта моноцитов VCAM-1 и внутриклеточной адгезивной молекулы-1. Таким образом ТЗД, модулируя воспаление, могут оказывать антиатерогенный эффект на ранних стадиях атеросклероза [4, 33, 46]. В дальнейшем иммунный ответ, хемотаксис моноцитов, активация Т-клеток и миграция гладкомышечных клеток способствуют формированию атеросклеротической бляшки. Недавно продемонстрировано, что розиглитазон и пиоглитазон оказывают прямой противовоспалительный эффект, влияя на моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 и на его рецептор — CCR2 [19]. Моноциты в артериальной интиме трансформируются в макрофаги, накапливая липиды, превращаются в пенные клетки, которые активно секретируют кислородные радикалы и воспалительные цитокины. ТЗД повышают экспрессию PPAR $\gamma$  в макрофагах и снижают воспалительный ответ в активированных моноцитах и макрофагах [39]. Таким образом, активация PPAR $\gamma$  в макрофагах в артериальной интиме может снижать продукцию цитокинов, лимитируя локальный воспалительный ответ.

#### ЭФФЕКТ НА ЭНДОТЕЛИАЛЬНУЮ ДИСФУНКЦИЮ И ДАВЛЕНИЕ КРОВИ

ТЗД оказывают положительные эффекты на эндотелиальную дисфункцию [41, 43]. Азота оксид (NO) эндотелиального происхождения отвечает за вазодилатацию. При СД экспрессия эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) снижена. Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о способности ТЗД повышать экспрессию eNOS. Помимо этого ТЗД оказывают влияние на экспрессию эндотелина-1 — потенциального вазоконстриктора эндотелиального происхождения. Розиглитазон снижает эндотелиальную дисфункцию при СД-2 [16, 17, 29]. ТЗД также действуют на гликемию, тем самым снижая кардиоваскулярный риск при СД-2 [46]. Прием розиглитазона в течение 12 нед улучшал количество эндотелиальных прогенаторных клеток и их миграционную активность. Эти эффекты препаратов опосредованы PPAR $\gamma$  [35]. Экспериментальные исследования показали, что ТЗД могут быть применимы для коррекции гипертензии, связанной с ИР. Терапия розиглитазоном в течение 52 нед приводила к существенному снижению систолического, диастолического и среднего артериального давления [9]. В другом исследовании было показано, что снижение среднего артериального давления значительно коррелировало со снижением уровня плазменного инсулина [18].

#### ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ ДИАБЕТА

ИР является ключевым механизмом нарушения толерантности к глюкозе. В трех больших исследованиях продемонстрирован благоприятный эффект снижения массы тела, диеты и регулярных физических нагрузок на улучшение толерантности к глюкозе. Повышение риска диабета при нарушении толерантности к глюкозе составляет 3—9 % в год. ТЗД улучшают чувствительность к инсулину при состоянии ИР без диабета, включая ожирение и нарушение толерантности к глюкозе [2, 9, 11]. Durbin и другие продемонстрировали, что случаи диабета после трех лет нарушения толерантности

к глюкозе уменьшились на 88,9 % на фоне приема ТЗД по сравнению с контрольной группой [11].

Развитие диабета с преддиабетического состояния связано с повреждением функции  $\beta$ -клеток гликолипотоксичностью. Двойное слепое проспективное, рандомизированное плацебо контролируемое исследование TRIPOD (Troglitazony in the Prevention of Diabetes Mellitus) женщин без диабета, но с предварительным пищевым диабетом показало, что троглитазон существенно улучшает не только гликемический профиль, чувствительность к инсулину, но и функцию  $\beta$ -клеток через 8 мес после прекращения лечения [6]. Троглитазон уменьшал количество случаев диабета на 50 % у женщин с высоким риском. Все эти данные свидетельствуют о значительной роли препаратов этого класса в предупреждении СД-2 [6, 9].

### БЕЗОПАСНОСТЬ

ТЗД относительно безопасны и хорошо переносятся. Розиглитазон и пиоглитазон не являются токсичными для печени. Случаи гепатотоксичности отмечаются у одного из 100 тысяч пациентов. Молекулярные механизмы этого эффекта неизвестны. Терапия ТЗД сопровождается повышением массы тела на 3—5 кг дозозависимым способом, периферической эдемией. Увеличение массы тела, связанное с применением ТЗД, обусловлено перераспределением висцерального и подкожного жира. Висцеральная адипозная ткань отличается от подкожной жировой ткани морфологически и функционально. Эффект инсулина имеет тенденцию к снижению, а эффекты глюкокортикоидов и катехоламинов — к повышению в висцеральной адипозной ткани по сравнению с подкожной [30].

При терапии ТЗД задержка жидкости приводит к увеличению объема плазмы и вызывает отеки. Чаще всего встречается периферическая эдема (стоп, лодыжек, рук и лица). В клинической практике у 3—5 % пациентов, принимавших пиоглитазон или розиглитазон, развивалась периферическая эдема [30]. Более чем в 15 % случаев наблюдается эдема при комбинированной терапии, включающей инсулин или сульфанилдиуретики [27]. Хотя достоверно неизвестны причины возникновения эдемы в этих случаях, в некоторых исследованиях отмечено повышение концентрации факторов сосудистой проницаемости и эндотелийзависимой вазодилатации [30, 31]. Исследуется вопрос влияния генетических факторов на развитие побочных эффектов глитазаров (отеков). На генетически модифицированной линии мышей с делецией гена PPAR $\gamma$  в почечных канальцах был изучен потенциальный механизм индукции тиазолидинонами отеков и сердечной недостаточности. У них не происходила задержка Na<sup>+</sup> в ответ на ТЗД. Результаты этого эксперимента доказывают роль PPAR $\gamma$  в регуляции задержки Na<sup>+</sup>. Предполагают, что полиморфизм Pro12Ala гена PPAR $\gamma$ , распространенность которого составляет от 8 до 20 % в различных популяциях, является важным фактором риска отека [48]. Другой фактор риска —

женский пол и изменение массы тела. При генотипе Pro12Pro риск отеков составляет 50 % [20]. Определение этого генотипа до назначения ТЗД является важным фактором предупреждения риска развития отеков. В то же время в других исследованиях не установлен значительный эффект этого типа полиморфизма в ответ на ТЗД.

Агонисты PPAR $\gamma$  также обладают свойством блокирования активности кальциевых каналов и стимулирования высвобождения азота оксида [9], что также связано с развитием отеков в 5—10 % случаев. Агонисты PPAR $\gamma$  повышают опосредованную инсулином реабсорбцию натрия почками. Отек легких является наиболее распространенным побочным эффектом на фоне антидиабетических агентов нетиазолидиндионного ряда по сравнению с ТЗД (80 против 11 %). На фоне приема ТЗД редко наблюдается обострение застойной СН, поэтому пациентов с выраженной СН не включали в клинические исследования, также ТЗД не рекомендуют пациентам с СН III—IV функциональных классов [9, 30].

В исследованиях Nissen и других показано, что применение розиглитазона связано с риском инфаркта миокарда, но исследование включало незначительное количество пациентов [32]. Механизм увеличения смертности от сердечно-сосудистых осложнений, связанных с приемом розиглитазона, остается неисследованным. Одним из потенциальных факторов может быть умеренное снижение уровня гемоглобина как результат физиологического стресса, провоцирующего ишемию миокарда. Эти факты нуждаются во всестороннем исследовании для выяснения кардиоваскулярного риска, связанного с приемом ТЗД [32, 36].

### САРТАНЫ — СЕЛЕКТИВНЫЕ МОДУЛЯТОРЫ АКТИВНОСТИ PPAR $\gamma$

В последнее время синтезированы новые лиганды PPAR $\gamma$ , оказывающие положительный эффект без побочных действий и играющие ключевую роль в новых терапевтических стратегиях при коррекции метаболических нарушений, связанных с ИР и СД-2. Свойствами агонистов PPAR $\gamma$  также обладают некоторые блокаторы рецепторов ангиотензина II, широко используемые в качестве гипотензивного средства [47]. Клиническими исследованиями доказано, что риск развития СД-2 на фоне терапии блокаторами рецепторов ангиотензина I типа по сравнению с другими препаратами, снижается. Телмисартан улучшает метаболические параметры при СД-2 и относится к группе препаратов, которые обладают не только свойствами блокаторов рецепторов ангиотензина II, но и лигандов PPAR $\gamma$ . Преинкубация адипоцитов с пиоглитазоном, телмисартаном и ирбесартаном в течение 72 ч значительно повышала инсулинзависимый и независимый от инсулина захват деоксиглюкозы клетками, в то время как эпросартан не оказывал такого эффекта. На линии генетически модифицированных мышей и у пациентов с мутацией гена PPAR $\gamma$  показано, что как частичный

агонизм, так и неполный антагонизм рецепторов этого типа обеспечивает оптимальный подход в коррекции метаболических нарушений. Поэтому исследование лигандов PPAR $\gamma$  с умеренным или более специфическим способом действия (модифицирующим) является важным направлением в коррекции метаболических нарушений при ИР и СД-2. Регулируемая блокаторами рецепторов к ангиотензину II экспрессия генов, вовлеченных в метаболизм липидов в адипоцитах, была умеренной по сравнению с эффектом глитазона. Рецепторы простаглицина являются важным индуктором адипогенеза. Пиоглитазон в отличие от блокаторов рецепторов повышает экспрессию рецепторов простаглицина. Другим важным посредником сохранения липидов в адипоцитах является глицеролкиназа ТЗД относится к потенциальным стимуляторам этого фермента. Блокаторы рецепторов ангиотензина II вызывают умеренное повышение активности этого фермента по сравнению с ТЗД [43, 47].

В эксперименте у животных с индуцированным ожирением телмисартан и пиоглитазон повышали чувствительность к инсулину, но только телмисартан способствовал снижению жировой массы у животных. В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании, включавшем 119 пациентов с умеренной гипертензией, только телмисартан значительно снижал уровень ТГ, в то время как эпросартан, не обладающий свойством активировать PPAR $\gamma$ , не оказывал такого эффекта. Селективная модуляция PPAR $\gamma$  сартанами включает различные конформационные изменения, влияющие на связывание рецепторов с кофакторами и дифференцированную экспрессию генов. Препараты этого ряда могут снижать влияние активации PPAR $\gamma$  на увеличение массы тела и параллельно с этим сохранять PPAR $\gamma$ -опосредованный метаболический эффект, обеспечивая новую терапевтическую стратегию в лечении СД-2 или метаболического синдрома.

#### ПЕРСПЕКТИВЫ

ТЗД снижают уровень глюкозы, улучшают чувствительность к инсулину, и поэтому являются перспективными в лечении при СД-2, фармакологически могут предупреждать СД-2 и сопутствующие метаболические нарушения.

Противовоспалительные свойства ТЗД представляют интерес в плане коррекции атеросклероза, в основе которого лежит воспалительный компонент. Иммуномодулирующее и противовоспалительное

действие может оказывать мощный кардиоваскулярный эффект, связанный с СД-2. Данные исследований Prospective Pioglitazone Clinical Trial In Macrovascular Events (PROactive study) показывают, что пиоглитазон снижает частоту случаев фатального и нефатального инфаркта миокарда, острого коронарного синдрома и повторного инсульта у пациентов с высоким риском СД-2 [12, 48]. С другой стороны, метаболический контроль, как суррогатная конечная точка, не показал клинически значимого отличия между эффективностью препаратов этого ряда и другими антидиабетическими препаратами, а случаев отека было значительно больше.

В исследовании ADOPT сравнивали действие розиглитазона с метформином и глобуридом на гликемический контроль. Кумулятивные случаи недостаточной монотерапии в течение 5 лет отмечены у 15 % пациентов, принимавших розиглитазон, у 21 % больных, получавших метформин, и в 34 % случаев лечения глобуридом [22].

Результаты больших рандомизированных исследований — RECORD (Rosiglitazone evaluated for cardiac outcomes and regulation of glycemia in diabetes), ACCORD (Action to control cardiovascular risk in diabetes), PPAR (PPAR $\gamma$  agonists for the prevention of late adverse events following percutaneous revascularization) — окончательно проясняют эффекты ТЗД на толерантность к глюкозе и СД-2 [9].

ТЗД снижают экспрессию адипокинов, отвечающих за ИР, и повышают уровень адипонектина. Адипонектин подобно инсулину стимулирует продукцию NO клетками сосудистого эндотелия и снижает эндотелиальную дисфункцию, вызванную ФНО $\alpha$ . ТЗД снижают экспрессию ФНО $\alpha$  макрофагами, путем подавления экспрессии хемотаксического белка MCP-1 моноцитами, и подавляют их инфильтрацию в адипозную ткань

Таким образом, ТЗД оказывают положительный эффект в коррекции липидного обмена, могут оказывать антиатерогенный эффект на ранних стадиях атеросклероза, снижают эндотелиальную дисфункцию при СД-2, а также оказывают эффект на гликемию, тем самым снижают кардиоваскулярный риск при СД-2, играют значительную роль в предупреждении его развития. Препараты этого ряда относительно безопасны и могут обеспечить новую терапевтическую стратегию в коррекции ИР, лечении метаболического синдрома, СД-2 и применяться в комбинации с антигипертензивными препаратами для коррекции АГ, связанной с ИР.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bays H., Mandarin L., DeFronzo R.A. Role of the adipocyte, free fatty acids, and ectopic fat in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: peroxisomal proliferators-activated receptor agonists provide a rational therapeutic approach // J. Clin. Endocrinol. Metab.— 2004.— Vol. 89.— P. 463—478.

2. Bennett S.M., Agrawal A., Elasha H. et al. Rosiglitazone improves insulin sensitivity, glucose tolerance and ambulatory blood pressure in subjects with impaired glucose tolerance // Diabet Med.— 2004.— Vol. 21.— P. 415—422.

3. Bhatia V., Viswanathan P. Insulin resistance and PPAR insulin sensitizers // Curr. Opin. Investig. Drugs.— 2006.— Vol. 7.— P. 891—897.

4. *Blaschke F., Caglayan E., Hsueh W.A.* Peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists: their role as vasoprotective agents in diabetes // *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.*— 2006.— Vol.— 35.— P. 561—574.
5. *Boden G., Zhang M.* Recent findings concerning thiazolidinediones in the treatment of diabetes // *Expert. Opin. Invest. Drugs.*— 2006.— Vol. 15.— P. 243—250.
6. *Buchanan T.A., Xiang A.H., Peters R.K. et al.* Preservation of pancreatic beta-cell function and prevention of Type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high risk hispanic women // *Diabetes.*— 2002.— Vol. 51.— P. 2796—2803.
7. *Camp H.S.* Thiazolidinediones in diabetes: current status and future outlook // *Curr. Opin. in Investig. Drugs.*— 2003.— Vol. 4.— P. 406—411.
8. *Chawla A., Lee C.H., Barak Y. et al.* PPARdelta is a very low-density lipoprotein sensor in macrophages // *Proc. Natl. Acad. Sc. USA.*— 2003.— Vol. 100.— P. 1268—1273.
9. *Chiarelli F., Di Marzio D.* Peroxisome proliferators-activated receptor- $\gamma$  agonists and diabetes: Current evidence and future perspectives // *Vasc. Health. Risk. Manag.*— 2008.— Vol. 4, № 2.— P. 297—304.
10. *Diamant M., Heine R.J.* Thiazolidinediones in type 2 diabetes mellitus: current clinical evidence // *Drugs.*— 2003.— Vol. 63.— P. 1373—1405.
11. *Durbin R.J.* Thiazolidinedione therapy in the prevention/delay of type 2 diabetes in patients with impaired glucose tolerance and insulin resistance // *Diabetes. Obes. Metab.*— 2004.— Vol. 6.— P. 280—285.
12. *Erdmann E., Dormandy J.A., Charbonnel B. et al.* The effect of pioglitazone on recurrent myocardial infarction in 2,445 patients with type 2 diabetes and previous myocardial infarction: results from the PROactive (PROactive 05) Study // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2007.— Vol. 49.— P. 1772—1780.
13. *Phillips L.S., Grunberger G., Miller E. et al.* For the Rosiglitazone Clinical Trials Study Group. Once- and twice-daily dosing with rosiglitazone improves glycemic control in patients with type 2 diabetes // *Diabetes Care.*— 2001.— Vol. 24.— P. 308—315.
14. *Fonseca V., Rosenstock J., Patwardhan R. et al.* Effect of metformin and rosiglitazone combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial // *JAMA.*— 2000.— Vol. 283.— P. 1695—1702.
15. *Gerstein H.C., Yusuf S., Holman R. et al.* The DREAM Trial Investigators. Rationale, design and recruitment characteristics of a large, simple international trial of diabetes prevention: the DREAM trial // *Diabetologia.*— 2004.— Vol. 47.— P. 1519—1527.
16. *Goya K., Sumitani S., Otsuki M. et al.* The thiazolidinedione drug troglitazone up-regulates nitric oxide synthase expression in vascular endothelial cells // *J. Diabetes. Complications.*— 2006.— Vol. 20.— P. 336—342.
17. *Horio T., Suzuki M., Takamisawa I. et al.* Pioglitazone-induced insulin sensitization improves vascular endothelial function in nondiabetic patients with essential hypertension // *Am. J. Hypertens.*— 2005.— Vol. 18.— P. 1626—1630.
18. *Iglarz M., Touyz R.M., Amiri F.* Effect of peroxisome proliferator-activated receptor-delta and-gamma activators on vascular remodelling in endothelin-dependent hypertension // *Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol.*— 2003.— Vol. 23.— P. 45—51.
19. *Ishibashi M., Egashira K., Hiasa K. et al.* Antiinflammatory and antiarteriosclerotic effects of pioglitazone // *Hypertension.*— 2002.— Vol. 40.— P. 687—693.
20. *Jarvinen H.* Thiazolidinediones // *N. Engl. J. Med.*— 2004.— Vol. 351.— P. 1106—1118.
21. *Khan M.A., St. Peter J.V., Xue J.L.* A prospective, randomized comparison of the metabolic effects of pioglitazone or rosiglitazone in patients with type 2 diabetes who were previously treated with troglitazone // *Diabetes Care.*— 2002.— Vol. 25.— P. 708—711.
22. *Kahn S.E., Haffner S.M., Heise M.A. et al.* ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy // *N. Engl. J. Med.*— 2006.— Vol. 12.— P. 355: 2427—2443.
23. *Kliwer S.A., Lehmann J.M., Milburn M.V. et al.* The PPARs and PXR: nuclear xenobiotic receptors that define novel hormone signalling pathways // *Recent. Prog. Horm. Res.*— 1999.— Vol. 54.— P. 345—367.
24. *Lebovitz H.E., Dole J.F., Patwardhan R. et al.* Rosiglitazone monotherapy is effective in patients with type 2 diabetes // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2001.— Vol. 86.— P. 280—288.
25. *Lim H., Dey S.K.* PPAR delta functions as a prostacyclin receptor in blastocyst implantation // *Trends. Endocrinol. Metab.*— 2000.— Vol. 11.— P. 137—142.
26. *Maeda N., Takahashi M., Funahashi T. et al.* PPAR-gamma ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein // *Diabetes.*— 2001.— Vol. 50.— P. 2094—2099.
27. *Malinowski J.M., Bolesta S.* Rosiglitazone in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a critical review // *Clin. Ther.*— 2000.— Vol. 22.— P. 1151—1168.
28. *Miyazaki Y., Mahankali A., Matsuda M. et al.* Improved glycemic control and enhanced insulin sensitivity in type 2 diabetic subjects treated with pioglitazone // *Diabetes Care.*— 2001.— Vol. 24.— P. 710—719.
29. *Natali A., Baldeweg S., Toschi E.* Rosiglitazone directly improves endothelial function in type 2 diabetic patients // *Diabetes.*— 2002.— Vol. 51(suppl. 2).— P. 573—A142.
30. *Nesto R.W., Bell D., Bonow R.O., Fonseca V. et al.* Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure: a consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association // *Circulation.*— 2003.— Vol. 108.— P. 2941—2948.
31. *Niemeyer N.V., Janney L.M.* Thiazolidinedione-induced edema // *Pharmacotherapy.*— 2002.— Vol. 22.— P. 924—929.
32. *Nissen S.E., Wolski K.* Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes // *N. Engl. J. Med.*— 2007.— Vol. 356.— P. 2457—2471.
33. *Pasceri V., Wu H., Willerson J., Yeh E.* Modular of vascular inflammation in vitro and in vivo by peroxisome proliferator activated receptor-activators // *Circulation.*— 2001.— Vol. 101.— P. 235—238.
34. *Perry C.G., Petrie J.R.* Insulin-sensitising agents: beyond thiazolidinediones // *Exp. Opin. Emerg. Drugs.*— 2002.— Vol. 7.— P. 165—174.
35. *Pistrosch F., Herbring K., Oelschlaegel U. et al.* PPAR-gamma-agonist rosiglitazone increases number and migratory activity of cultured endothelial progenitor cells // *Atherosclerosis.*— 2005.— Vol. 183.— P. 163—167.
36. *Psaty B.M., Furberg C.D.* The record on rosiglitazone and risk of myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.*— 2007.— Vol. 357.— P. 67—69.
37. *Redondo S., Hristov M., Gumbel D. et al.* Biphasic effect of pioglitazone on isolated human endothelial progenitor cells: involvement of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma and transforming growth factor-beta 1 // *Thromb. Haemost.*— 2007.— Vol. 97.— P. 979—987.
38. *Richter B., Bandeira-Echtler E., Bergerhoff K. et al.* Pioglitazone for type 2 diabetes mellitus // *Cochrane Database Syst. Rev.*— 2006.— Vol. 18.— CD006060.
39. *Roberts A.W., Thomas A., Rees A. et al.* Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonists in atherosclerosis: current evidence and future directions // *Curr. Opin. Lipidol.*— 2003.— Vol. 14.— P. 567—573.
40. *Rosenstock J., Einhorn D., Hershon K. et al.* For the pioglitazone 014 study group. Efficacy and safety of pioglitazone in type 2 diabetes: a randomised, placebo-controlled

study in patients receiving stable insulin therapy // *Int. J. Clin. Pract.*— 2002.— Vol. 56.— P. 251—257.

41. *Schiffrin E.L., Amiri F., Benkirane K. et al.* Peroxisome proliferator-activated receptors: vascular and cardiac effects in hypertension // *Hypertension.*— 2003.— Vol. 42.— P. 664—668.

42. *Shiraki T., Kamiya N., Shiki S. et al.* Alpha, beta-unsaturated ketone is a core moiety of natural ligands for covalent binding to peroxisome proliferator-activated receptor gamma // *J. Biol. Chem.*— 2005.— Vol. 280.— P. 14145—14153.

43. *Schupp M., Clemenz M., Gineste R.* Molecular characterization of new selective peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  modulations with angiotensin receptor blocking activity // *Diabetes.*— 2005.— Vol. 54.— P. 3442—3452.

44. *Tsai Y.S., Maeda N.* PPAR-gamma: a critical determinant of body fat distribution in humans and mice // *Trends Cardiovasc. Med.*— 2005.— Vol. 15.— P. 81—85.

45. *Vasudevan A.R., Balasubramanyam A.* Thiazolidinediones: a review of their mechanism of insulin sensitization, therapeutic potential, clinical efficacy, and tolerability // *Diabetes Technol. Ther.*— 2004.— Vol. 6.— P. 850—863.

46. *Wang C.H., Ciliberti N., Li S.H. et al.* Rosiglitazone facilitates angiogenic progenitor cell differentiation toward endothelial lineage: a new paradigm in glitazone pleiotropy // *Circulation.*— 2004.— № 109.— P. 1392—1400.

47. *Wang M., Tafuri S.* Modulation of PPAR gamma activity with pharmaceutical agents: treatment of insulin resistance and atherosclerosis // *J. Cell. Biochem.*— 2006.— Vol. 98.— P. 38—47.

48. *Wilcox R., Bousser M.G., Betteridge D.J. et al.* Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events 04) // *Stroke.*— 2007.— Vol. 38.— P. 865—873.

О.В. Степанова

### АГОНІСТИ PPAR $\gamma$ У КОРЕКЦІЇ МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ ПРИ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ ТА ДІАБЕТИ 2 ТИПУ

Ліганди, що активують рецептор, який активується проліфератором пероксисом (PPAR)  $\gamma$ , поліпшують функцію жирової тканини та чутливість до інсуліну, запобігають прогресуванню діабету 2 типу і атеросклерозу. Агоністи PPAR відіграють важливу роль у регуляції метаболізму глюкози та ліпідів. Їх застосовують при дисліпідемії та гіперглікемії. Окрім впливу на метаболізм глюкози, агоністи PPAR діють на метаболізм ліпідів. Тіазолідиндіони значно покращують глікемічний контроль та загальну чутливість до інсуліну. PPAR $\gamma$  значною мірою експресуються в жировій тканині, їх активація тіазолідиндіонами змінює топографію жиру, фенотип адипоцитів та підвищує експресію генів, причетних до метаболізму жирних кислот і накопичення тригліцеридів. Ліганди, що активують PPAR $\gamma$ , поліпшують функції жирової тканини і запобігають прогресуванню інсулінорезистентності до діабету та ендотеліальної дисфункції до атеросклерозу. Однак клінічне застосування тіазолідиндіонів значно обмежене внаслідок можливих побічних ефектів: затримка рідини в організмі, гемодилуції та серцева недостатність у 15 % пацієнтів.

E.V. Stepanova

### THE PPAR $\gamma$ AGONISTS IN CORRECTION OF METABOLIC ABNORMALITIES AT INSULIN RESISTANCE AND TYPE 2 DIABETES

It is known that ligands, up-regulating peroxisome proliferator-activated receptors gamma (PPAR $\gamma$ ), improve functions of fatty tissue and insulin resistance, and promote prevention of progression of type 2 diabetes and atherosclerosis. PPAR $\gamma$  agonists play an important role in the regulating of both glucose and lipid metabolism. Besides of their effects on glucose metabolism, PPAR $\gamma$  agonists influence on lipids metabolism. Thiazolidinediones (TZDs) significantly improve glycaemic control and general insulin sensitivity. PPAR $\gamma$  are mainly expressed in the fatty tissue, and their activation with TZDs alters fat topography and adipocytes phenotype, and up-regulates expression of genes involved in fatty acid metabolism and triglyceride accumulation. PPAR $\gamma$ -activating ligands improve adipose tissue function and may have a role in preventing of insulin resistance to diabetes and of endothelial dysfunction to atherosclerosis. However, the clinical use of TZDs is significantly limited by possible side effects: fluid retention, hemodilution and heart failure in up to 15 % of patients.