

Derivati tiazolidindiona – mehanizam delovanja, biotransformacija i neželjena dejstva

Olivera Čudina*, Jasmina Brborić

Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Katedra za farmaceutsku hemiju, Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd, Srbija

*Autor za korespondenciju. e-mail: ocudina@pharmacy.bg.ac.rs

Kratak sadržaj

Dijabetes tipa 2 je metaboličko oboljenje koje karakteriše relativni nedostatak insulina, rezistencija na insulin i povećano oslobađanje glukoze iz jetre. Lekovi koji se koriste u terapiji ovog oboljenja (hipoglikemici) mogu se klasifikovati u sedam različitih grupa. Tiazolidindioni (glitazoni) povećavaju osetljivost na insulin, preuzimanje i potrošnju glukoze u mišićima i masnom tkivu, a sve to utiče na smanjeno oslobađanje glukoze iz jetre. Ovi lekovi su agonisti PPAR receptora (receptori aktivirani proliferatorom peroksizoma) i dovode do transkripcije gena uključenih u metabolizam glukoze i lipida. Tiazolidindioni se međusobno razlikuju po strukturi supstituenata na 2,4-tiazolidindionu. Podležu intenzivnom metabolizmu u jetri, sa svim metaboličkim promenama na tiazolidinskom prstenu ili susednoj aril grupi. Postoji veliko interesovanje za metabolizam troglitazona, jer se njegova hepatotoksičnost povezuje sa metabolitom troglitazona tipa hinona. Tiazolidindioni (rosiglitazon i pioglitazon) su odobreni kao monoterapija ili u kombinaciji sa metforminom, derivatima sulfonilureje ili insulinom. Nažalost, novija istraživanja i meta-analize ukazale su na to da oba leka povećavaju faktore kardiovaskularnog rizika i učestalost srčane insuficijencije.

Ključne reči: oralni antidijabetici, tiazolidindioni, agonisti PPAR receptora, dijabetes tipa 2

Uvod

Dijabetes tipa 2 (insulin-nezavisni dijabetes) karakteriše rezistencija na insulin u efektivnom organu i/ili smanjena sekrecija insulina. Za razliku od naglog gubitka funkcije β -ćelija koja je karakteristična za dijabetes tipa 1, pankreasne β -ćelije u dijabetesu tipa 2 podležu progresivnom pogoršanju u toku dužeg perioda.

Rezistencija na insulin nastaje kada se kod bolesnika stvori visoki titar antiinsulinskih IgG antitela i poveća potreba bolesnika za insulinom. Rezistencija na insulin često uzrokuje inicijalno povećanje nivoa insulina u plazmi, kao rezultat kompenzatornog povećanja sekrecije insulina. Na ovom stepenu, nivoi glukoze u krvi su normalni i bolest je asimptomatska. Kako u daljem toku bolesti funkcija β -ćelija opada, a rezistencija na insulin raste, razvija se hiperglikemija. Ovi bolesnici su često gojazni i obično obole u odraslom dobu; incidenca ovog tipa dijabetesa raste sa starošću. Rezistencija na insulin je važan deo patogeneze dijabetesa tipa 2 i povezana je sa povećanim kardiovaskularnim mortalitetom koji prati vrlo čest „metabolički sindrom“ (visceralna gojaznost, hipertenzija, poremećaj lipida u krvi) (1, 2).

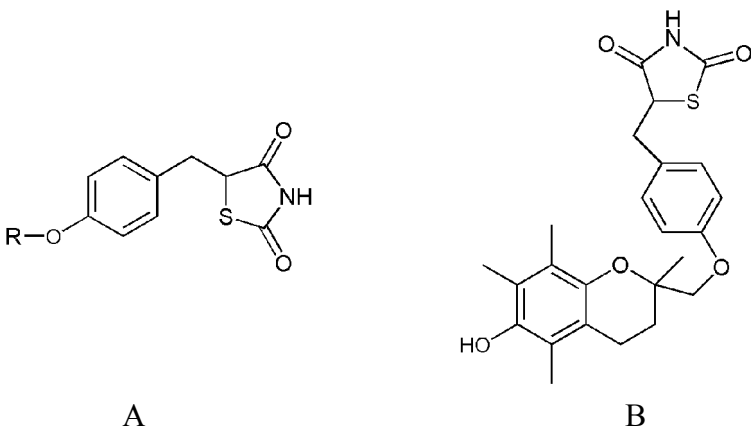
Za većinu pacijenata sa dijabetesom tipa 2 stanje se može poboljšati odgovarajućim promenama u životu, prvenstveno u režimu ishrane i redovnoj fizičkoj aktivnosti. Za pacijente koji na ovaj način ne mogu da normalizuju nivo glukoze u krvi, u terapiju se uvodi oralni antidijabetik.

Oralni antidijabetici se mogu podeliti u sedam grupa: bigvanidi, derivati sulfonilureje, meglitinidi, tiazolidindioni, inhibitori α -glukozidaze, agonisti inkretina i inhibitori dipeptidil peptidaze-4 (3).

Derivati tiazolidindiona (glitazoni)

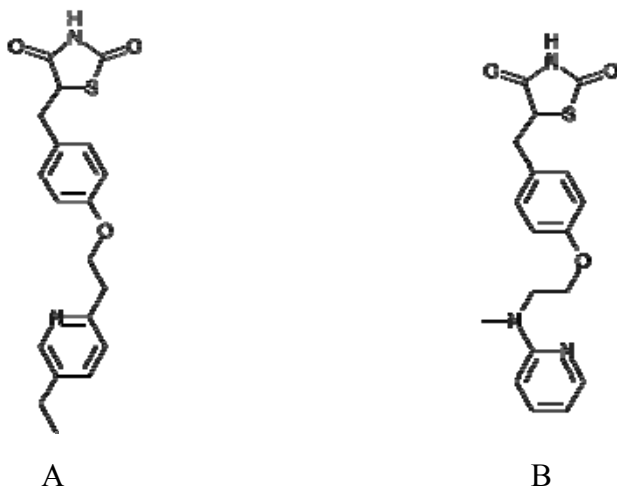
Tiazolidindioni pripadaju grupi hipoglikemika koji su označeni kao senzibilizatori na dejstvo insulina. Deluju tako što povećavaju osetljivost ciljnih organa (masno tkivo, skeletna muskulatura, jetra) na insulin i tako smanjuju koncentraciju glukoze u krvi (4). Ovi lekovi smanjuju oslobađanje glukoze iz jetre i povećavaju preuzimanje glukoze u mišiće, potencirajući efekat endogenog insulina i smanjujući potrebu za insulinom za oko 30 %. Osim toga, favorizuju metabolizam ugljenih hidrata, iskorišćavanje glukoze i lipogenezu u odnosu na oksidaciju lipida (5).

Tiazolidindioni se međusobno razlikuju po strukturi lipofilnog supstituenta (R) u položaju 5. Opšta formula glitazona, derivata 2,4-tiazolidindiona predstavljena je na Slici 1 (A).



Slika 1. Opšta formula glitazona (A) i struktura troglitazona (B)

Prvi otkriveni glitazon bio je ciglitazon, analog klofibrata, čiji je antihiperглиkemijski efekat otkriven slučajno. Troglitazon (Slika 1(B)) je uveden u terapiju u Americi 1997. i predstavlja prvi lek na tržištu iz grupe glitazona. Iako su kliničke studije ukazivale na moguću hepaticnost i kardiotoksičnost, verovalo se da lek može da se koristi ako je funkcija jetre pod strogom kontrolom (6). Međutim, oštećenja jetre su u nekim slučajevima imala i letalni ishod, i lek je povučen iz upotrebe 2000. godine (7). Tokom 1999. na tržištu su se pojavila dva nova glitazona – pioglitazon i rosiglitazon (Slika 2). Oba leka su odobrena za monoterapiju ili kombinaciju sa metforminom, derivatima sulfonilureje ili insulinom. Noviji podaci ukazuju na preporuke Evropske i Britanske agencije za lekove da se rosiglitazon povuče iz terapije, jer su istraživanja i meta-analize ukazale da ovaj lek povećava faktore kardiovaskularnog rizika (8, 9).



A: 5-[[4-[2-(5-Etil-2-piridinil)etoksi]fenil]metil]-2,4-tiazolidindion
 B: 5-[[4-[2-(Metil-2-piridinil)amino]etoksi]fenil]metil]-2,4-tiazolidindion

Slika 2. Strukture pioglitazona (A) i rosiglitazona (B)

Molekularne osnove mehanizma dejstva

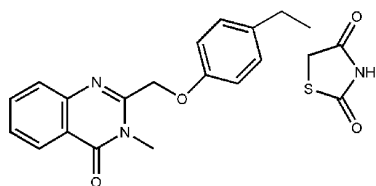
Tiazolidindioni su visoko selektivni egzogeni agonisti PPAR γ receptora (receptori aktivirani proliferatorom peroksizoma) koji kontrolišu osetljivost na insulin u mišićnom i masnom tkivu. Postoje tri podtipa ovih receptora lokalizovanih u jedru: alfa, gama i delta, a podtipovi alfa i gama su uključeni u regulaciju metabolizma lipida. PPAR α receptori su prisutni uglavnom u jetri, srcu, skeletnoj muskulaturi i zidovima krvnih sudova. PPAR γ receptori su lokalizovani u masnom tkivu, pankreasnim β -ćelijama, vaskularnom endotelu, makrofagama i skeletnoj muskulaturi gojaznih i dijabetičara (10). Ovi receptori grade heterodimer sa receptorom za 9-cis retinoinsku kiselinu (RXR). Kada se tiazolidindion veže za kompleks PPAR γ -RXR, on se strukturno menja, vežuje za DNK i dovodi do transkripcije gena, značajne za prenošenje signala posle vezivanja insulina za njegov receptor (11). PPAR γ receptori imaju centralnu ulogu u regulaciji diferencijacije adipocita. Ova diferencijacija vodi ka ekspresiji nekoliko različitih gena koji su uključeni u homeostazu glukoze i lipida. Na taj način se kontroliše diferencijacija masnih ćelija, povećava mitogeneza i preuzimanje masnih kiselina i glukoze.

Struktura PPAR γ i dimera PPAR γ /RXR sa koaktivatorom SRC-1 (steroid receptor koaktivator) određena je kristalografski (12, 13). Svi PPAR receptori imaju džep za vezivanje liganda u obliku slova Y, a podtipovi γ i α imaju i dodatnu površinu za vezivanje većih liganada. PPAR γ selektivni ligandi u strukturi većinom sadrže kiselu grupu (karboksilne grupe ili tiazolidindioni).

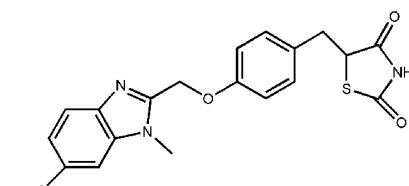
Interesantno je da različiti tiazolidindioni imaju različite efekte na α i γ podtipove PPAR receptora. Troglitazon i rosiglitazon su čisti PPAR γ agonisti, dok pioglitazon pokazuje i PPAR α efekte. Povećanje osetljivosti na insulin u masnom tkivu može se dovesti u vezu sa produkcijom adipokina aktivacijom PPAR γ receptora (14).

Tiazolidindioni u fazi kliničkih ispitivanja

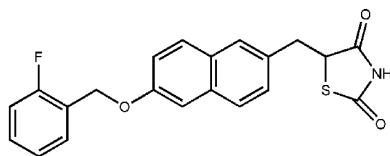
Nekoliko novijih tiazolidindiona ispituju se kao dvojni PPAR agonisti koji bi mogli da se koriste u terapiji hiperglikemija i hiperlipidemija. U fazi kliničkih ispitivanja nalazi se više tiazolidindiona koji su pokazali dobru aktivnost na eksperimentalnim animalnim modelima (Slika 3).



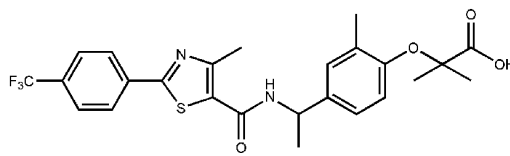
BALAGLITAZON



RIVOGLITAZON



NETOGLITAZON



KRP 297

Slika 3. Neki od novijih tiazolidindiona u fazi kliničkog ispitivanja

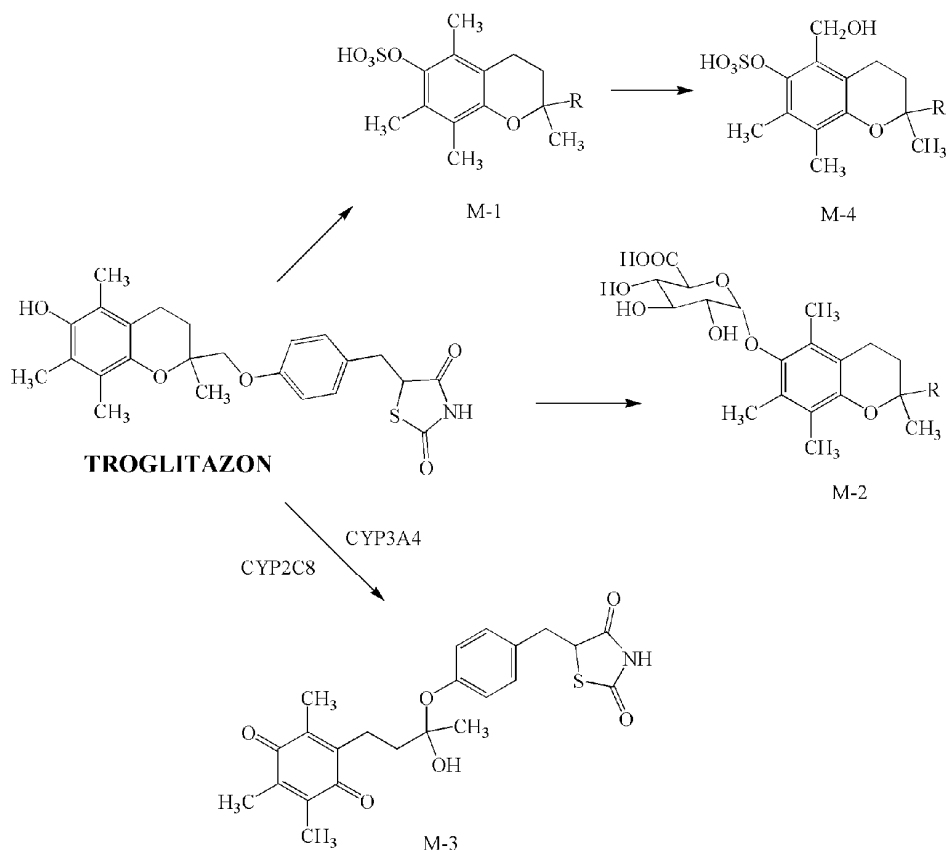
Jedan od tzv. dvojnih agonista, derivata tiazolidindiona je muraglitazar, sa povećanom incidencom kardiotoksičnosti (15). Drugi dvojni PPAR agonista je aleglitazar koji povoljno deluje kod poremećaja glikoregulacije i metabolizma masti, što se manifestuje normalizacijom vrednosti HbA1C,

triglicerida, LDL i HDL holesterola. Obimnije i dugotrajnije studije ispitivanja potencijalne kardiotoksičnosti su u planu (16).

Biotransformacija

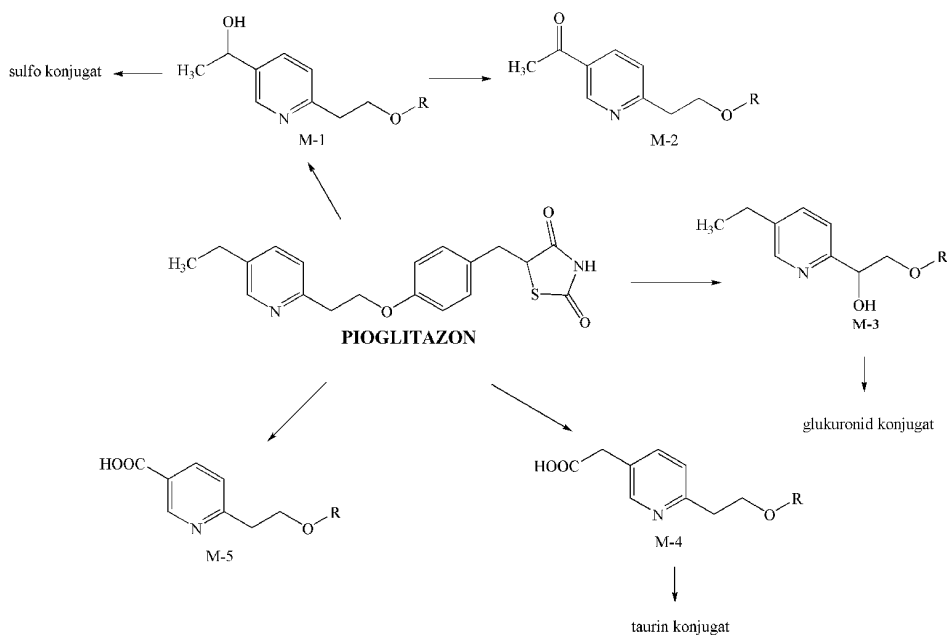
Dejstvo tiazolidindiona na glikemiju nastaje sporo, maksimalni efekat se postiže posle 1-2 meseca lečenja. Ovi lekovi se skoro u potpunosti apsorbuju, tako da se maksimalna koncentracija u plazmi postiže za oko 2 sata. Oko 99 % se vezuje za proteine plazme. Podležu intenzivnom metabolizmu u jetri, sa svim metaboličkim promenama na tiazolidinskom prstenu (oksidacija i otvaranje) ili susednoj aril grupi. Metaboliti se zadržavaju izuzetno dugo u cirkulaciji (rosiglitazon-150 sati, pioglitazon-24 sata).

Tiazolidindioni su optički aktivni i u terapiji se koristi racemska smeša. Ustanovljeno je da enantiomeri racemizuju u biosredini, pa stereochemija nije značajna za njihovu aktivnost (17). Postoji veliko interesovanje za metabolizam troglitazona, jer se njegova hepatotoksičnost povezuje sa metabolitima. Metaboličke studije na životinjama ukazuju na prisustvo 4 metabolita, a glavni metabolit u humanom organizmu je sulfo konjugat metabolita M-1 (Slika 4). Smatra se da je metabolit tipa hinona (M-3) reaktivni intermedijer odgovoran za hepatotoksičnost (18).



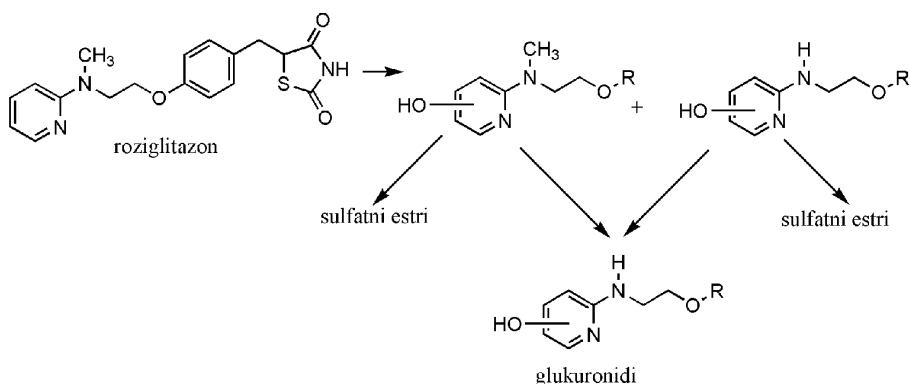
Slika 4. Metabolizam troglitazona

Pioglitazon metaboliše uglavnom preko CYP2C i CYP3A4 izoenzima (Slika 5). Detektovano je 8 različitih metabolita koji su rezultat hidroksilacije i oksidacije bočnog lanca piridina (19). Metaboliti pioglitazona se u obliku konjugata uglavnom eliminišu putem žuči. Smatra se da metaboliti M-1, M-2 i M-3 doprinose biološkoj aktivnosti pioglitazona.



Slika 5. Metabolizam pioglitazona

Metabolizam rosiglitazona je ispitivan u humanom organizmu i utvrđeno je da metaboliše preko CYP2C8 do slabo aktivnih metabolita. Identifikovano je 14 metabolita koji su konjugati hidroksilovanih i N-demetilovanih proizvoda sa sulfonskom i glukuronskom kiselinom (20), a eliminišu se uglavnom putem urina (Slika 6). Smatra se da ovi metaboliti ne utiču na biološku aktivnost rosiglitazona.



Slika 6. Metabolizam rosiglitazona

Neželjena dejstva

Najčešća neželjena dejstva su hipoglikemija sa padom nivoa triglicerida, povećanje vrednosti HDL i LDL frakcija holesterola, porast telesne mase i retencija tečnosti. Telesna masa se na početku terapije povećava za 1-4 kg, a stabilizuje u toku 6-12 meseci. Porast telesne mase se može delimično objasniti retencijom tečnosti. Volumen plazme se povećava za oko 500 ml, uz istovremeno smanjenje koncentracije hemoglobina; uočen je i porast volumena ekstravaskularne tečnosti i povećano deponovanje potkožnog masnog tkiva (21). Retencija tečnosti predstavlja ozbiljan problem jer može da izazove ili pogorša insuficijenciju srca koja predstavlja kontraindikaciju za primenu ovih lekova. Neželjeni simptomi nepoznatog porekla uključuju glavobolju, zamor i GIT poremećaje.

U novijim epidemiološkim izveštajima pokazano je da postoji rizik od pojave kancera mokraćne bešike kod pacijenata koji su na terapiji pioglitazonom duže od 12 meseci. Pokazano je da primena tiazolidindiona približno dvostruko povećava rizik od spontanih fraktura kostiju, što dodatno ograničava upotrebu ovih lekova (22).

Tiazolidindioni su kontraindikovani u trudnoći, laktaciji, kod dece i oboljenja jetre.

Sadašnje mesto tiazolidindiona u lečenju dijabetesa melitusa tipa 2

Tiazolidindioni se u SAD nalaze u kliničkoj primeni kao monoterapija ili u kombinaciji sa drugim oralnim hipoglikemicima u terapiji dijabetesa tipa 2 (rezistencija na insulin). U Evropi je kontraindikovana primena tiazolidindiona sa insulinom zbog mogućnosti povećanja rizika od insuficijencije srca. U Americi se, međutim, tiazolidindioni koriste i u kombinaciji sa insulinom.

Zbog dokaza o povećanom kardiovaskularnom riziku rosiglitazon je 2010. povučen iz prometa u Evropskoj uniji, a u SAD je njegova primena podvrgnuta strogim ograničenjima. U slučaju pioglitazona, FDA i EMA kao regulatorna tela u SAD i Evropskoj uniji, donela su odluku 2011. godine da je odnos koristi i rizika i dalje prihvatljiv za ograničenu populaciju pacijenata, te da se može i dalje primenjivati (22).

Prema registru iz 2011. na našem tržištu nema preparata sa tiazolidindionima (23).

Literatura:

1. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. Farmakologija. Peto izdanje. Beograd: Data Status, 2005: 386.
2. Lemke LT, Williams AD. Foyes Principles of Medicinal Chemistry. 6th ed: Lippincott Williams & Wilkins, 2008: 855.
3. Lorenzati B, Zucco C, Miglietta S, Lamberti F, Bruno G. Oral Hypoglycemic Drugs: Pathophysiological Basis of Their Mechanism of Action. *Pharmaceuticals* 2010; 3: 3005-20.
4. Petersen KF, Krssak M, Inzucchi S, Cline GW, Dufour S, Shulman GI. Mechanism of troglitazone action in type 2 diabetes. *Diabetes* 2000; 49: 827-31.
5. Kolak M, Yki-Jarvinen H, Kannisto K. Effects of chronic rosiglitazone therapy on gene expression in human adipose tissue *in vivo* in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 720-24.
6. Driscoll J, Ghazzi M, Perez J, Huang S, Whitcomb R. 96-Week follow up on cardiac safety in patients with type II diabetes treated with troglitazone. *Diabetes* 1997; 46 (1 Suppl): 149A.
7. Valiquett T, Huang S, Whitcomb R. Effects of troglitazone monotherapy in patients with NIDDM: a 6-month multicenter study. *Diabetes* 1997; 46 (1 Suppl): 43A.
8. Rosen CJ. The Rosiglitazone Story-Lessons from an FDA Advisory Committee Meeting. *N Engl J Med* 2007; 357: 844-46.
9. Singh S. Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone: a meta-analysis. *JAMA* 2007; 298: 1189-95.
10. Park KS, Ciaraldi TP, Abrams-Carter L, Mudaliar S, Nikoulina SE, Henry RR. PPAR-gamma gene expression is elevated in skeletal muscle of obese and type II diabetic subjects. *Diabetes* 1997; 46: 1230-34.
11. Sternbach DD. Modulators of Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (PPARs). *Annu Rep Med Chem* 2003; 38: 71-80.
12. Nolte RT, Wisley GB, Westin S, Cobb JE, Lambert MH, Kurokawa R, Rosenfeld MG, Willson TM, Glass CK, Milburn MV. Ligand binding and co-activator assembly of the peroxisome proliferator-activated receptor- γ . *Nature* 1998; 395: 137-43.
13. Gampe RT Jr, Montana VG, Lambert MH, Miller AB, Bledsoe RK, Milburn MV, Kliewer SA, Willson TM, Xu HE. Asymmetry in the PPAR γ /RXR α crystal structure reveals the molecular basis of heterodimerization among nuclear receptors. *Mol Cell* 2000; 5: 545-55.
14. Sharma AM, Staels B. Review: Peroxisome proliferator-activated receptor gamma and adipose tissue-understanding obesity-related changes in regulation of lipid and glucose metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 386-95.

15. 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: 2581-86.
16. Henry RR, Lincoff AM, Mudaliar S, Rabbia M, Chognot C, Herz M. Effect of the dual peroxisome proliferator-activated receptor-alpha/gamma agonist aleglitazar on risk of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes (SYNCHRONY): a phase II, randomised, dose-ranging study. *Lancet* 2009; 374: 126-35.
17. Vladimirov S, Živanov-Stakić D. Farmaceutska hemija II deo, Farmaceutski fakultet, Beograd, 2006: 124
18. Yamazaki H, Shibata A, Suzuki M, Nakajima M, Shimada N, Guengerich FP, Yokoi T. Oxidation of troglitazone to a quinone-type metabolite catalyzed by cytochrome P-450 2C8 and P-450 3A4 in human liver microsomes. *Drug Metab Dispos* 1999; 27:1260-66.
19. Kreter PA, Colletti AE, Doss GA, Miller RR. Disposition and metabolism of the hypoglycemic agent pioglitazone in rats. *Drug Metab Dispos* 1994; 22: 625-30.
20. Cox PJ, Ryan DA, Hollis FJ, Harris AM, Miller AK, Vousde M, Cowley H. Absorption, disposition, and metabolism of rosiglitazone, a potent thiazolidinedione insulin sensitizer, in humans. *Drug Metab Dispos* 2000; 28: 772-80.
21. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ. Henderson G. Rang and Dale's Pharmacology. 7th ed. Spain: Elsevier, 2011: 381.
22. Savić M, Farmakologija oralnih hipoglikemijskih lekova, *Arh. Farm.* 2011; 61(4): 400-401.
23. Ivanović Lj. ur., Registar lekova 2011, BB-Soft, Beograd, 2011.

Thiazolidinediones – Mechanism of Action, Biotransformation and Side Effects

Olivera Čudina, Jasmina Brborić

University of Belgrade - Faculty of Pharmacy, Institute of Pharmaceutical Chemistry, Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade, Serbia

Summary

Type 2 diabetes is a metabolic syndrome characterized by relative insulin deficiency, insulin resistance and increased hepatic glucose output. Medications used to treat the disease (hypoglycemic agents) are divided in seven distinct classes. One of those classes, thiazolidindiones („glitazones”), are known as insulin sensitizers and act mainly by improving peripheral uptake and utilization of glucose in muscle and fat, finally decreasing liver glucose production. These drugs activate one or more peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs), which regulate gene expression in response to ligand binding. The thiazolidindiones differ by the nature of the groups attached to the 2,4-thiazolidindione nucleus. These agents are extensively metabolized with all metabolic changes occurring on thiazolidine ring or adjacent aryl group. Considerable interest in the metabolism of troglitazone exists, because hepatic toxicity may be associated with a quinone-type metabolite of troglitazone. Thiazolidindiones (rosiglitazone and pioglitazone) have been approved for monotherapy and combination therapy with metformin, sulfonylureas or insulin. Unfortunately, some studies and meta-analyses suggested that both drugs improve a number of cardiovascular risk factors and enhance incidence of heart failure.

Key words: Oral hypoglycemic drugs, Thiazolidinediones, PPAR agonists, Type 2 diabetes
