

PPAR γ agonistleri

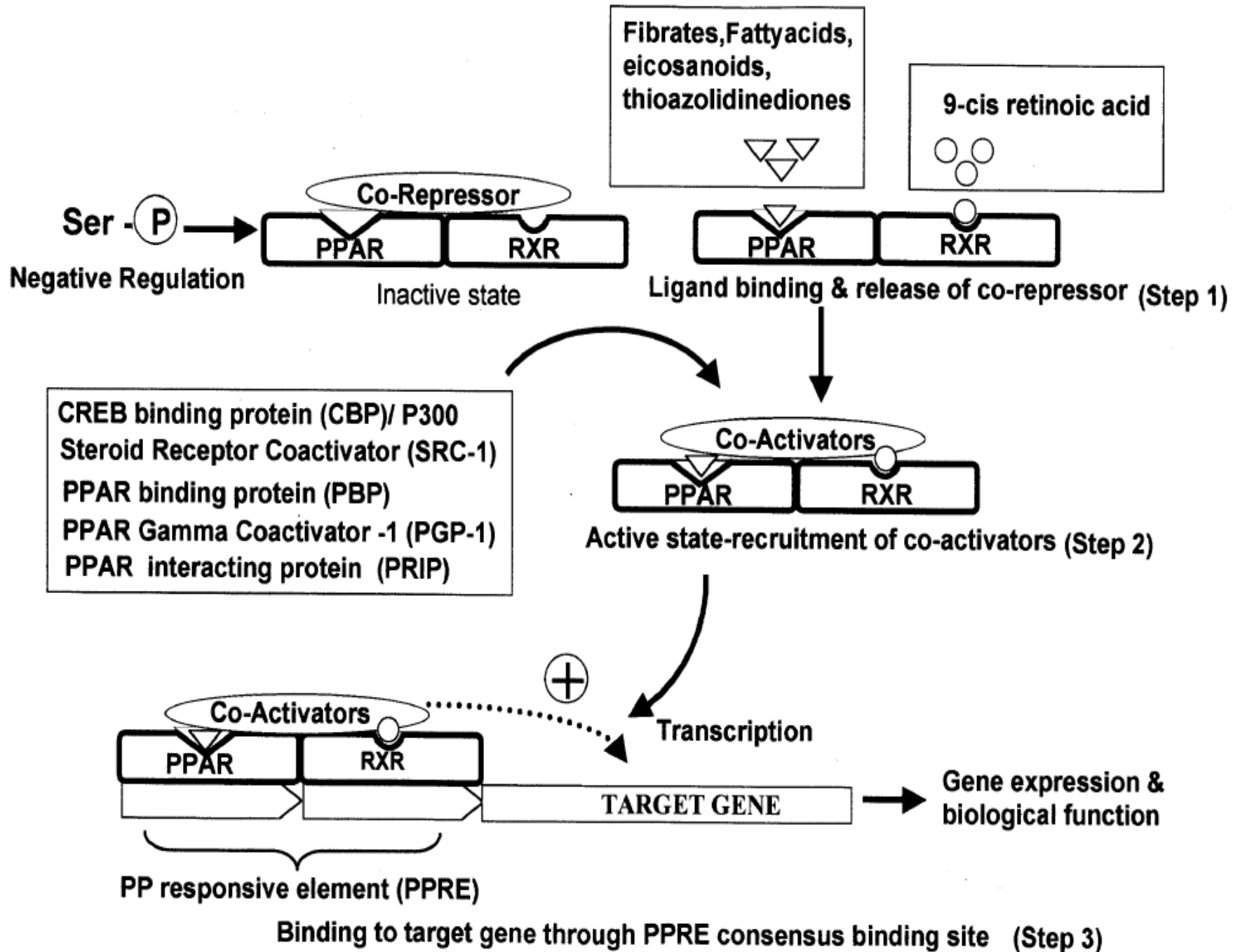
(Peroxisome Proliferator-Activated Receptor)

Doç. Dr. Erdiñç Ertürk
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakóltesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD

II. Ulusal Obezite Kongresi& I. Beslenme
Sempozyumu 10 Nisan 2004 Denizli

PPAR

- Nükleer reseptör ailesinin bir üyesidir
- Gen ekspresyonuna neden olan transkripsiyon faktörüdürler
- Ligantlar tarafından regüle edilirler
- Kendilerine özgü peroksizom proliferatör yanıt elemanlarına (PPRE) bağlanırlar
- Retinoik asit ile kompleks oluşturduktan sonra gen transkripsiyonunu başlatırlar



PPAR alt tipleri

- PPAR α
 - Esas olarak karaciğerde
 - Bol olarak kalp ve böbrekte
 - Çok az olarak adipozit, kas dokusu, vasküler düz kas hücresi, endotel hücresi, makrofaj
 - SYA hepatik uptake'ini artırır
- PPAR δ
- PPAR γ

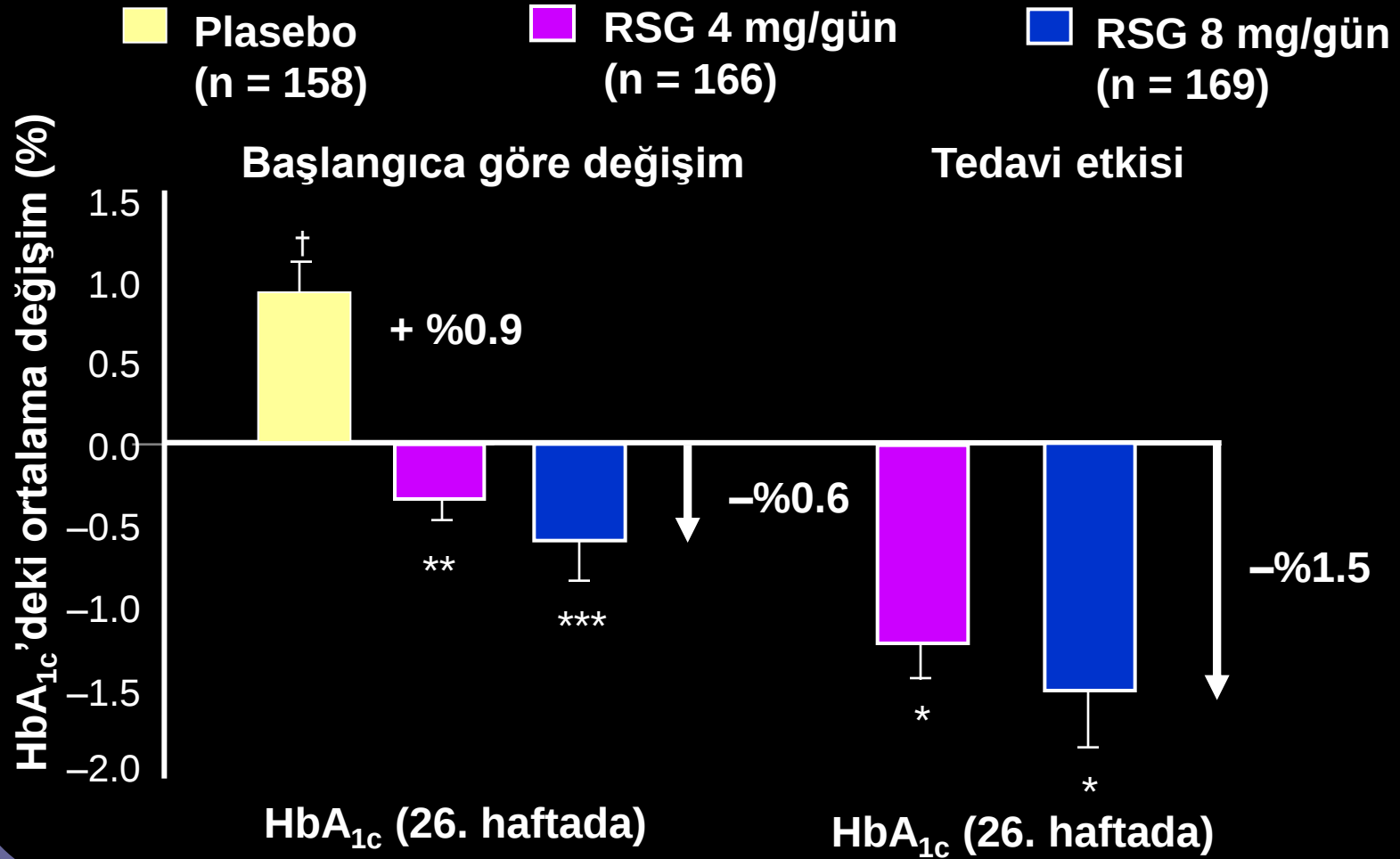
PPAR γ

- PPAR γ 1
 - Yoğun olarak adipoz dokuda,
 - Daha az iskelet kası, kalp, karaciğer, pankreas, colon, makrofajlar, endotel hücre
- PPAR γ 2 hemen sadece yağ dokusunda eksprese edilir
- PPAR γ nın doğal ligantları yağ asitleri ve eikosanoidlerdir
- Thiazolidinedionlar PPAR γ nın sentetik ligantlarıdır (PPAR agonist)

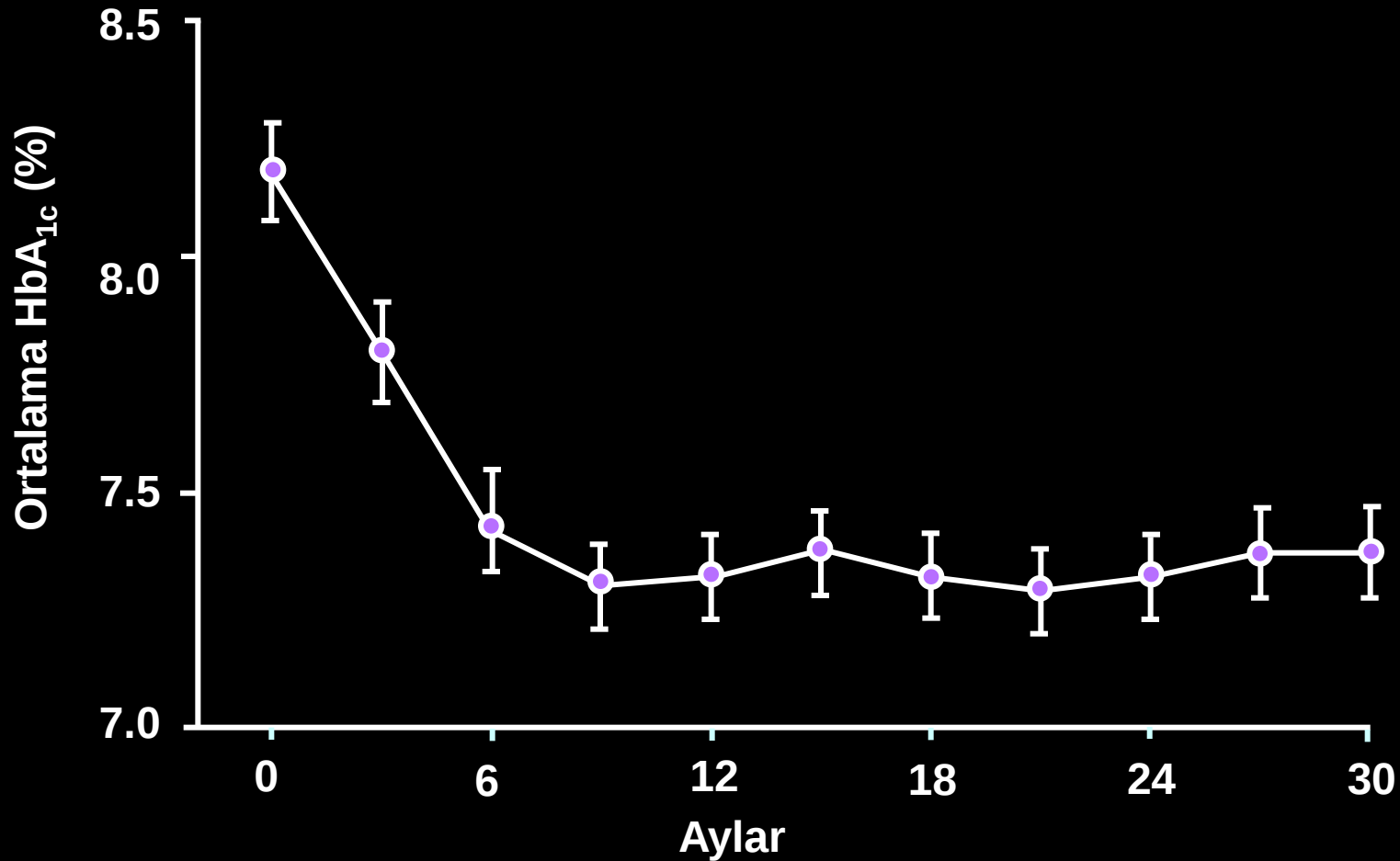
Tarihçe

- 1980
 - Ciglitazone Antioksidan
 - Englitazone
- 1997
 - Troglitazone
- 1999
 - Rosiglitazone, Pioglitazone
- 2000
 - Troglitazone marketten çekildi

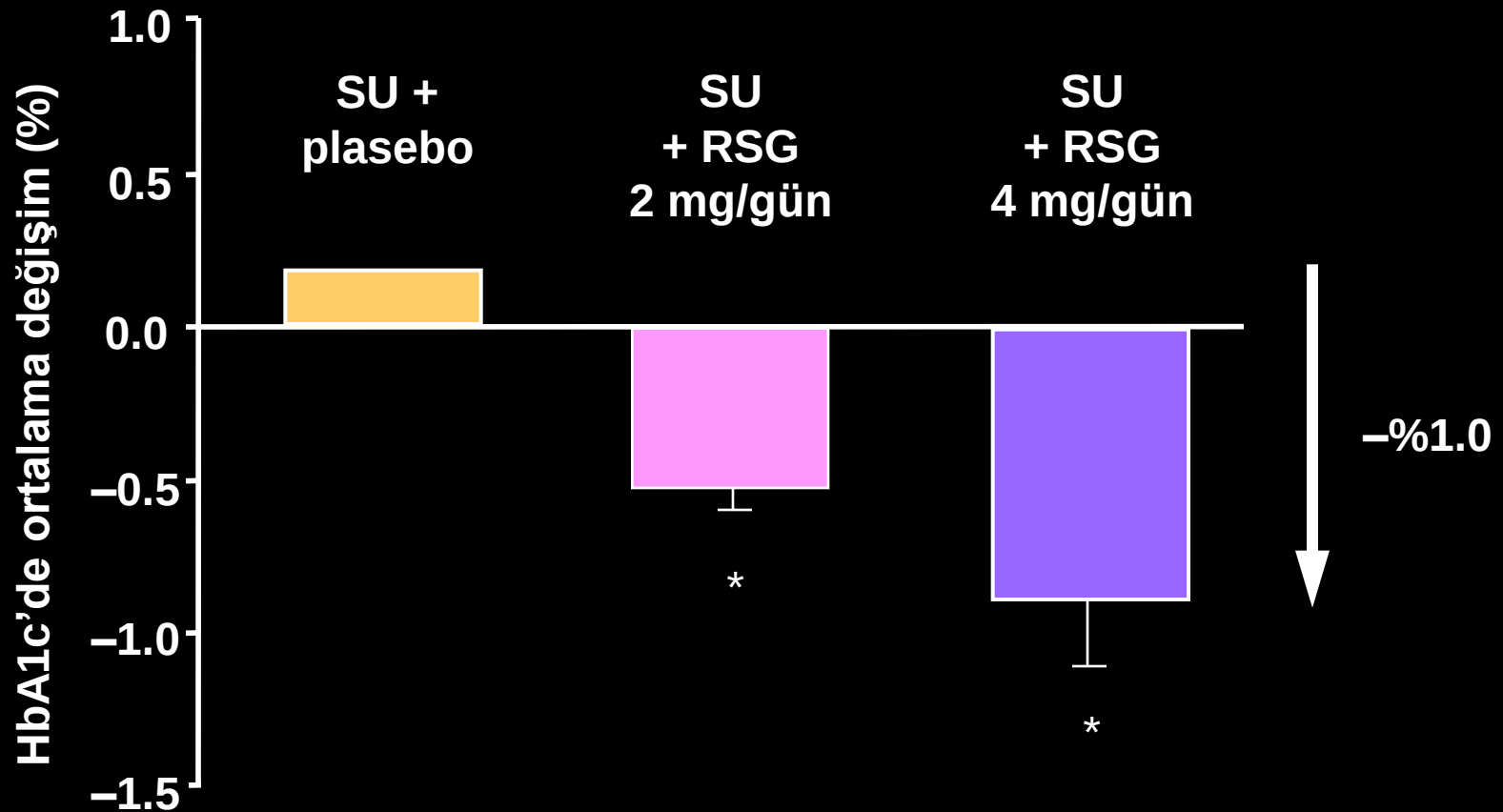
HbA_{1c}'yi etkin bir biçimde düşürür



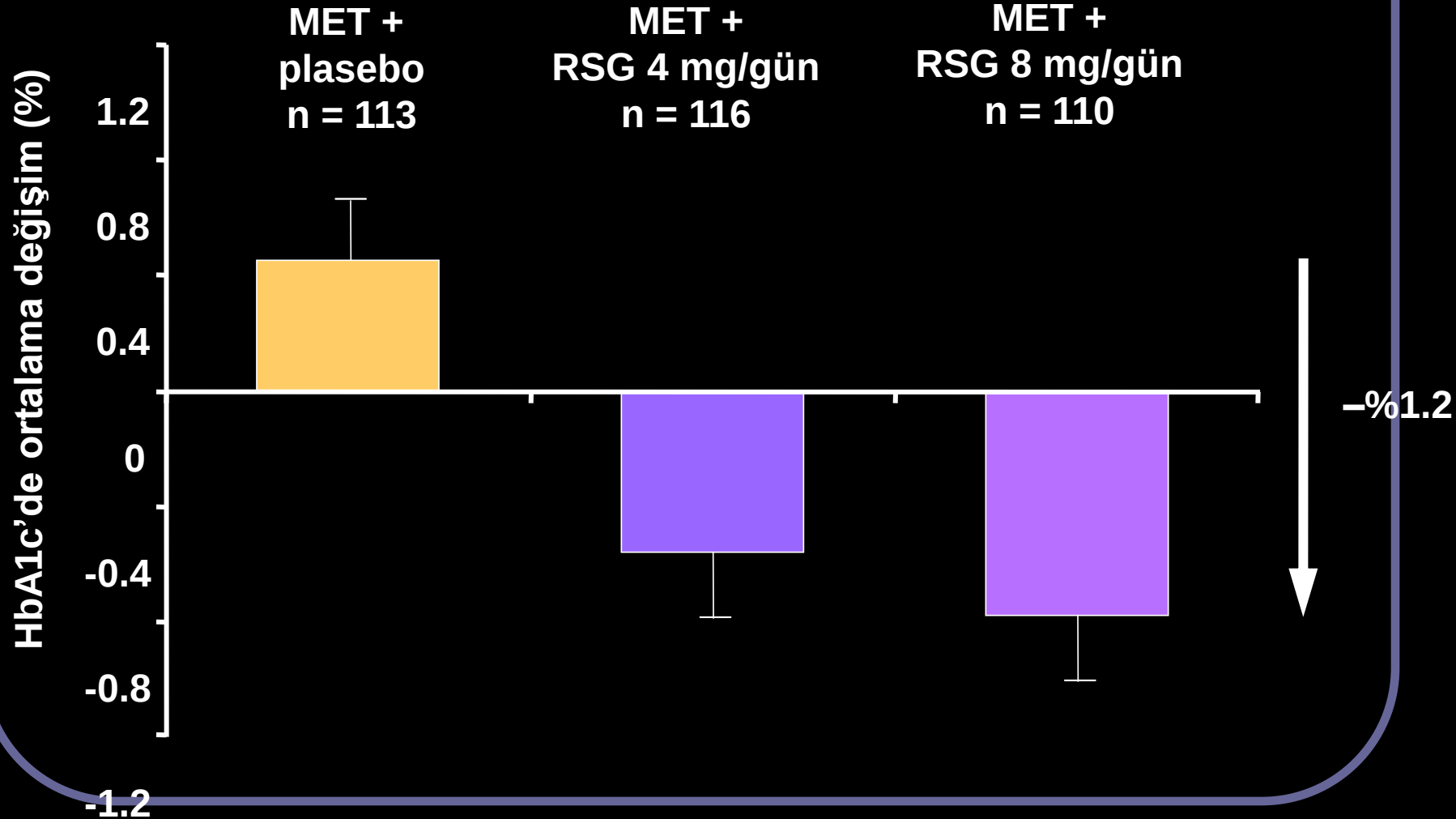
Kalıcı glisemik kontrol (n = 171)



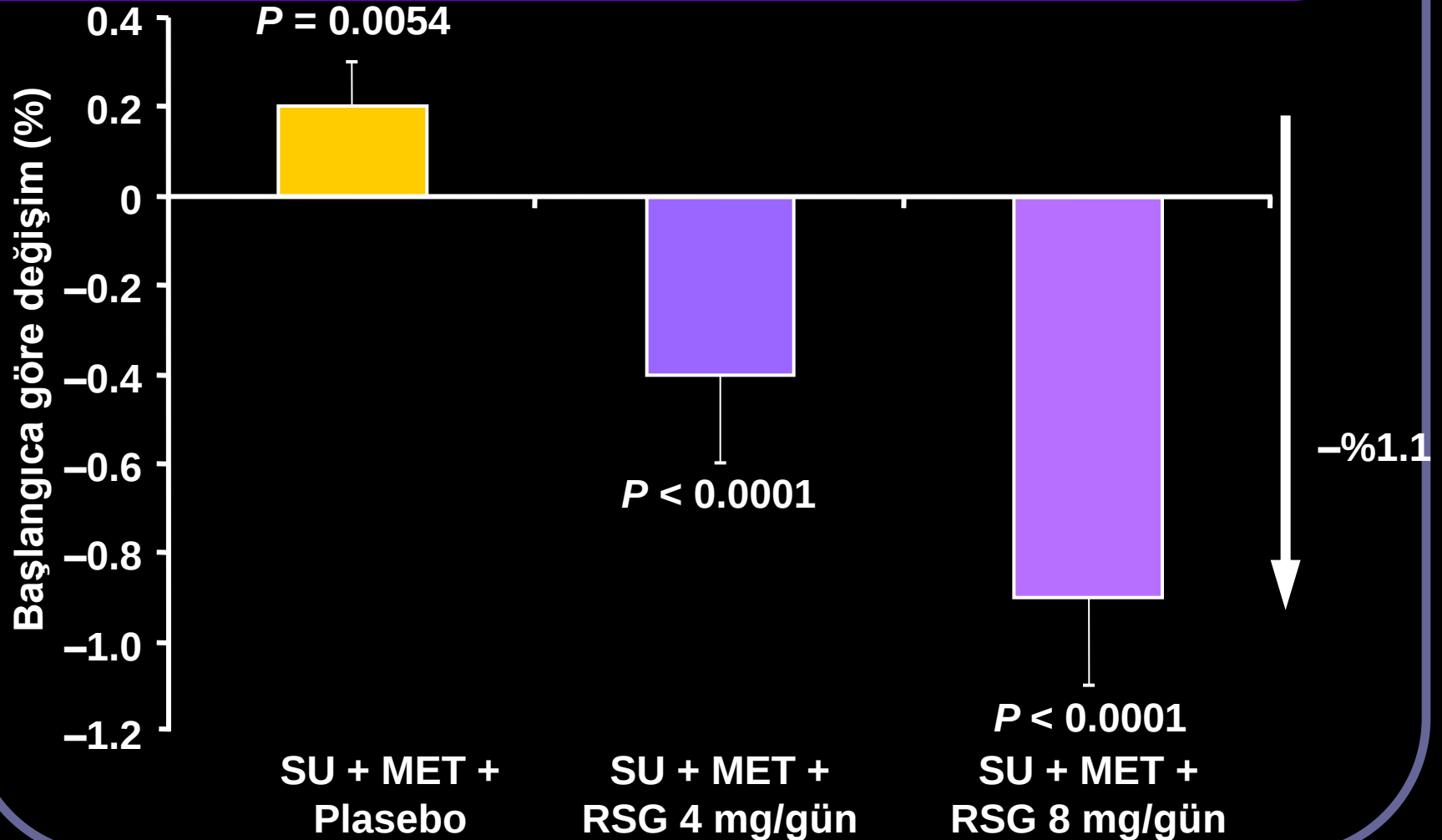
Sülfonilüre kombinasyonu (n=574, 26 hafta)



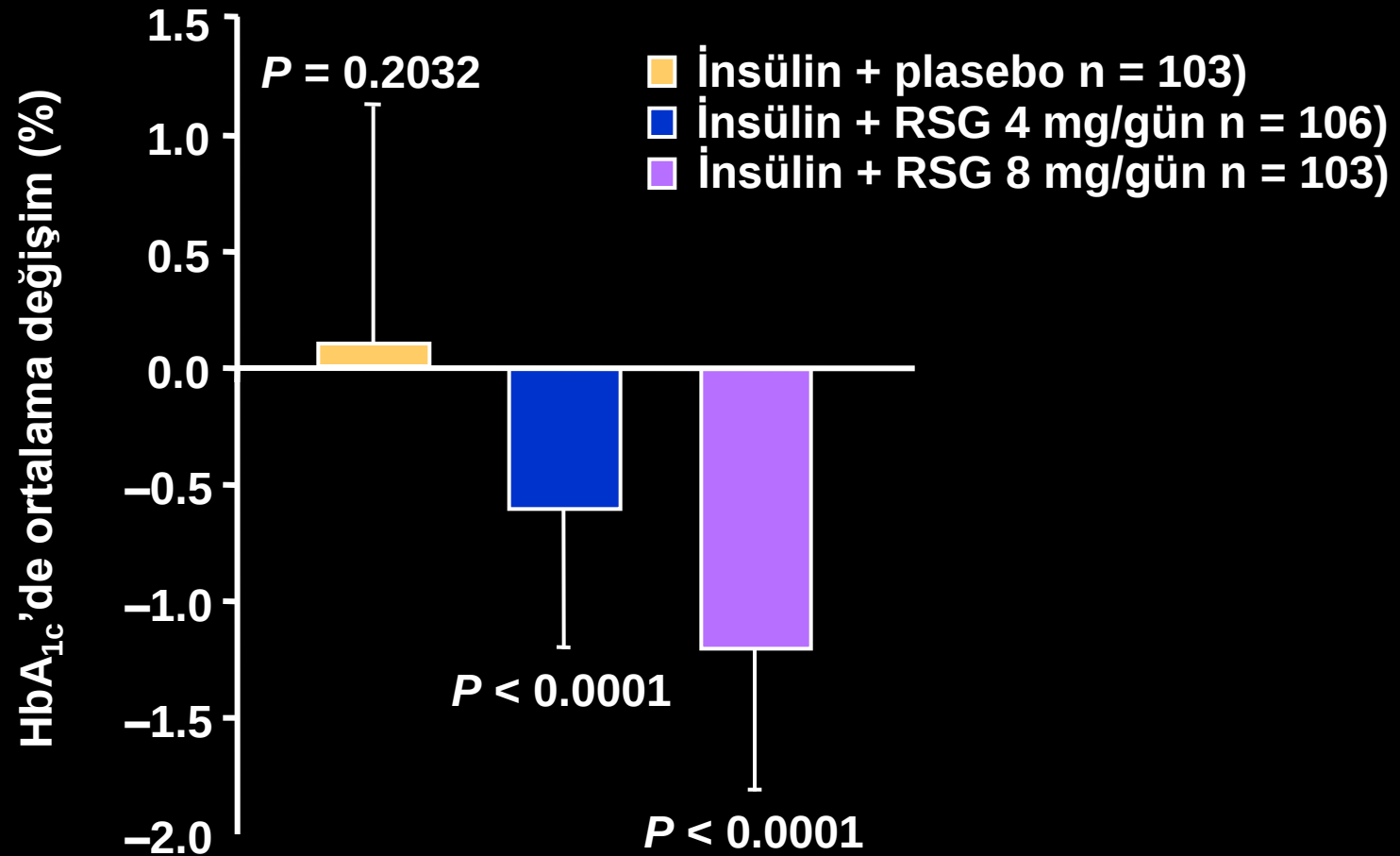
Metformin kombinasyonu (n=348, 26 hafta)



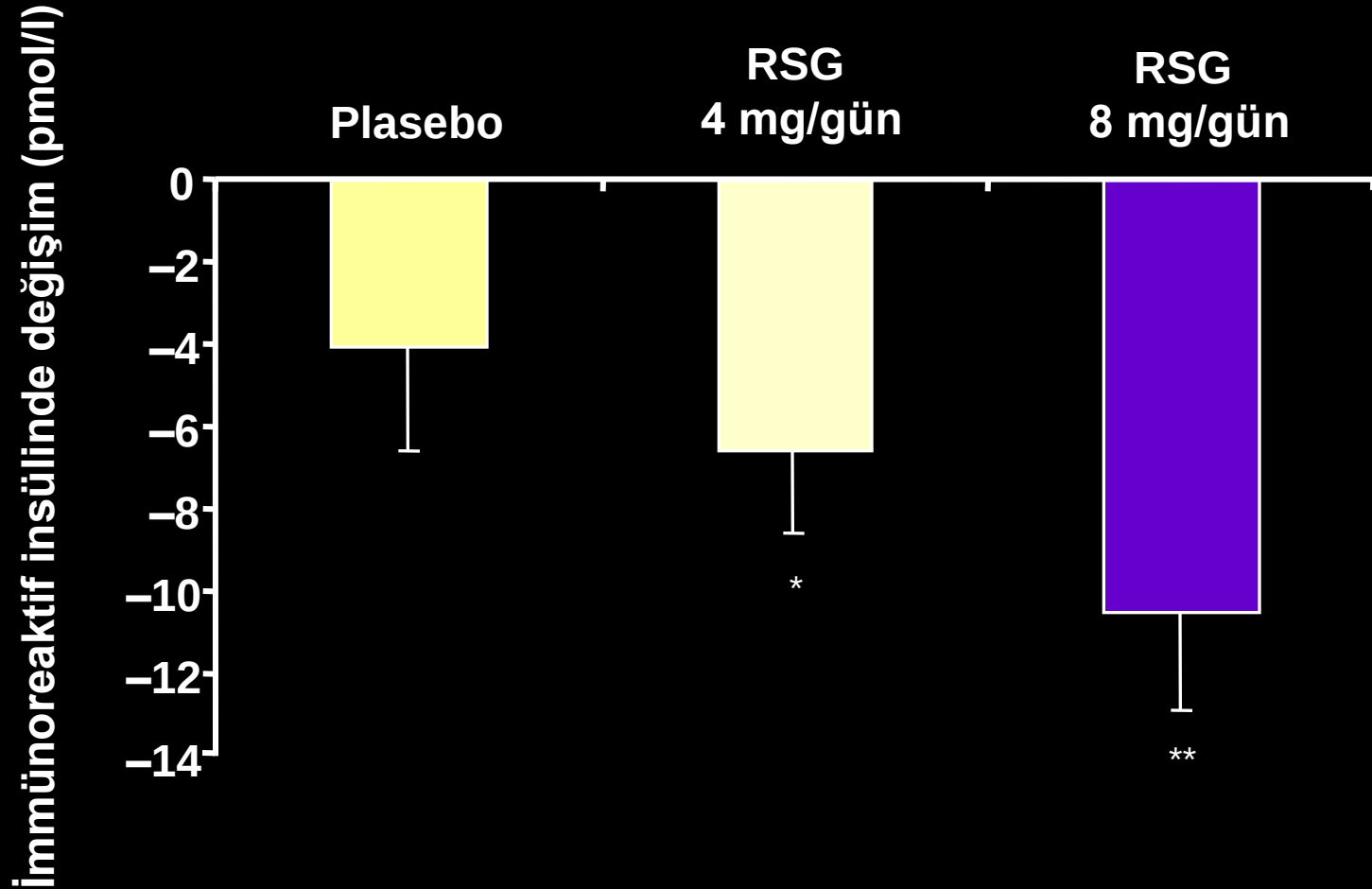
Üçlü kombinasyon (n=824, 26 hafta)



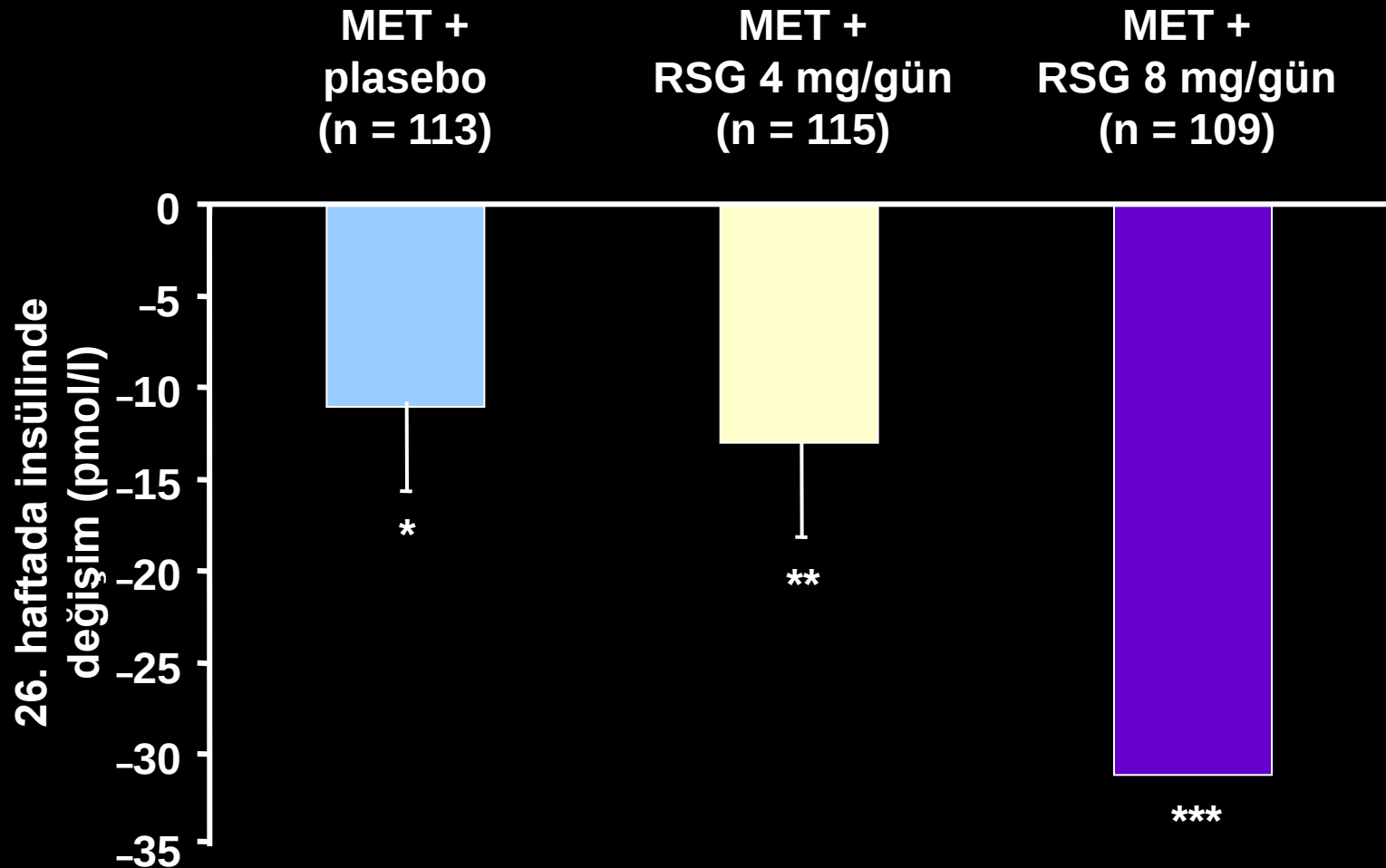
İnsülinle kombinasyon (n=312, 26 hafta)



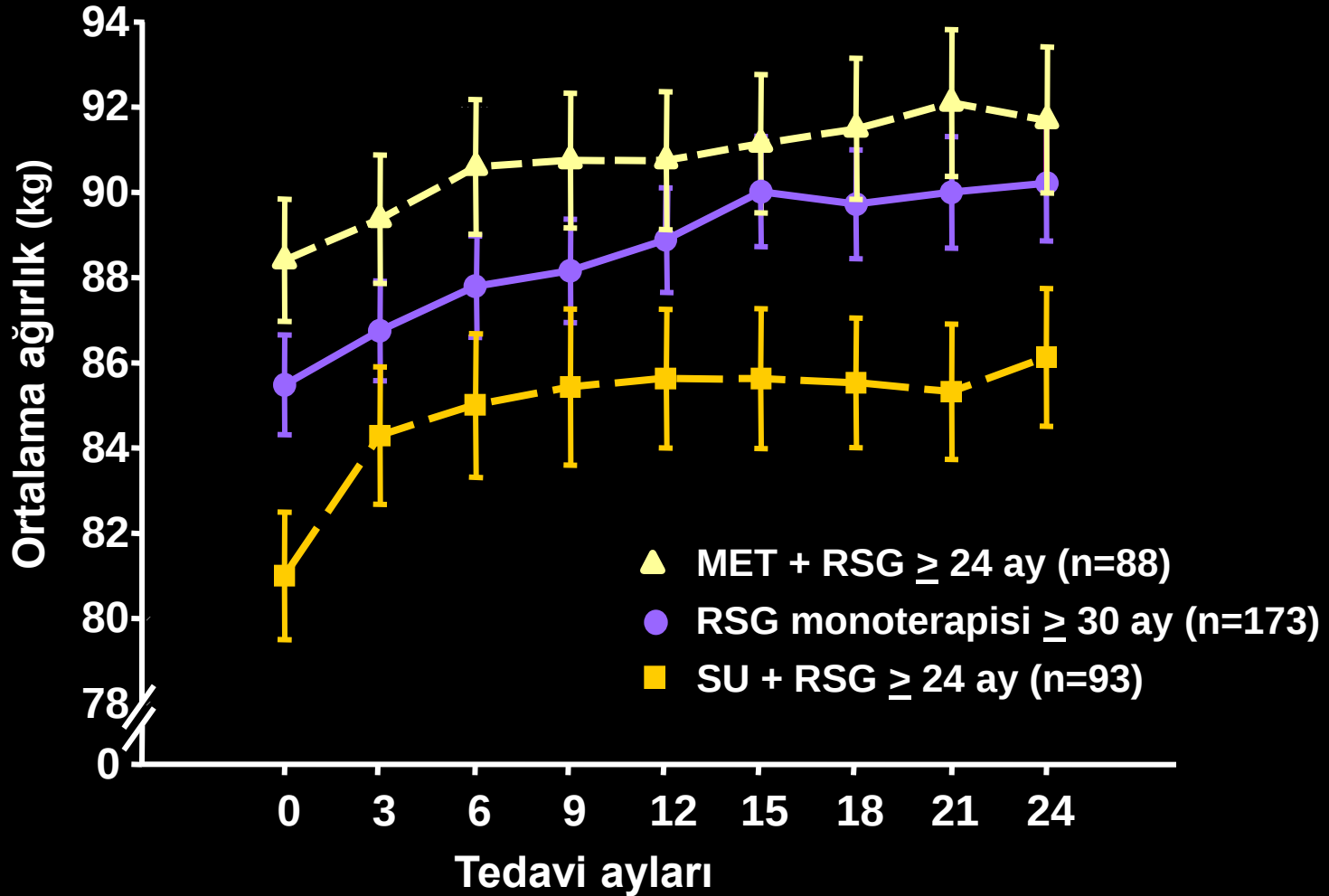
Açlık plazma insülinini düşürür



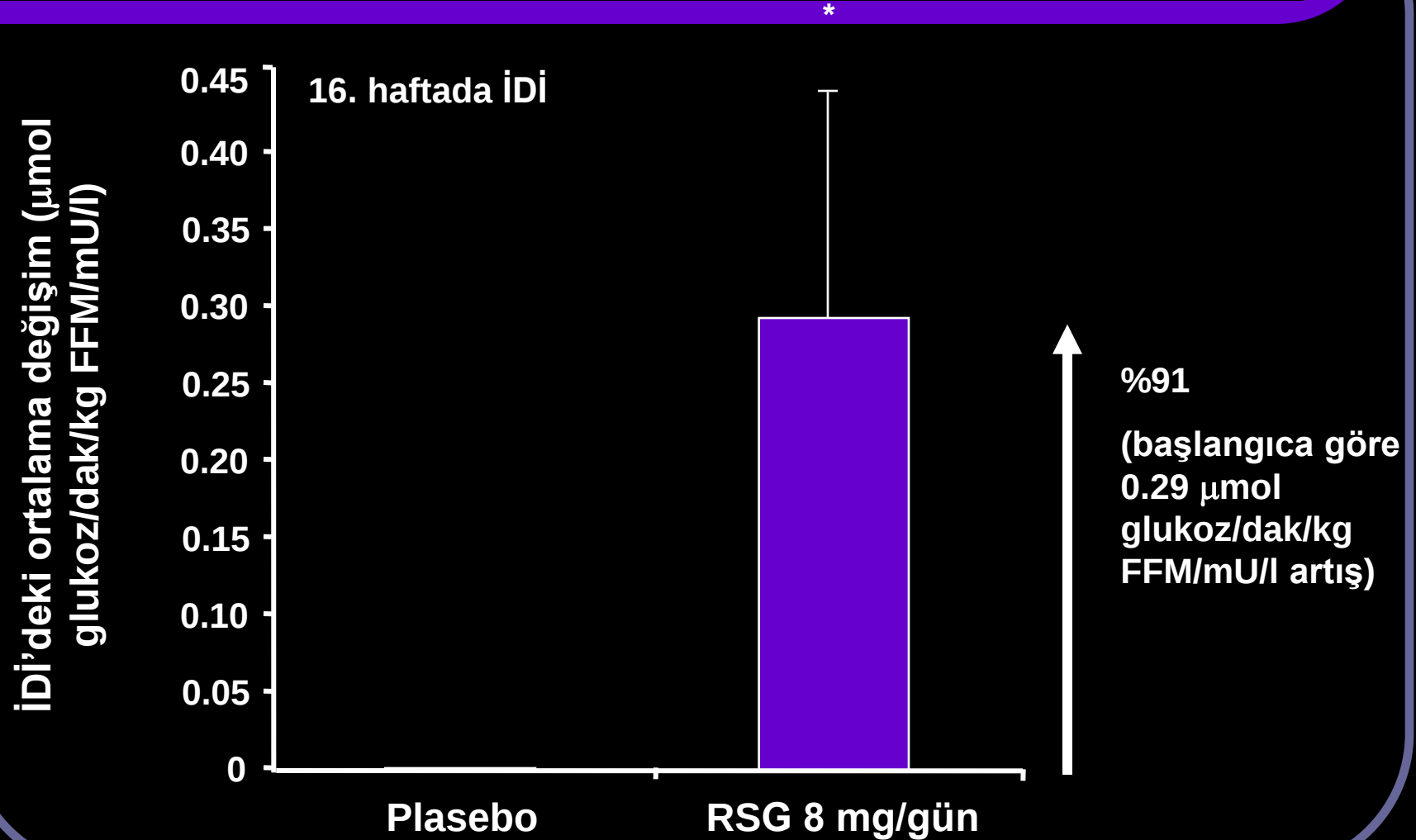
Metformine eklendiğinde de serum insülin düzeyini düşürür



Klinik çalışmalarda 2 yıl içerisindeki kilo alımı



Euglisemik klemp çalışması ile insülin duyarlılık indeksi üzerindeki etki (n=31)



PPAR γ aktivasyonu

- Preadipozitlerin adipozitlere dönüşümünü sağlar (adipogenezis)

PPAR γ aktivasyonu

- Preadipozitlerin farklılaşmasını sağlar
 - Adipozite glukoz girişini artırır
 - SYA transportunu artırır
 - Trigliserit sentezini artırır
- Lipolizi engeller
- Plazma SYA seviyesini azaltır

Soru

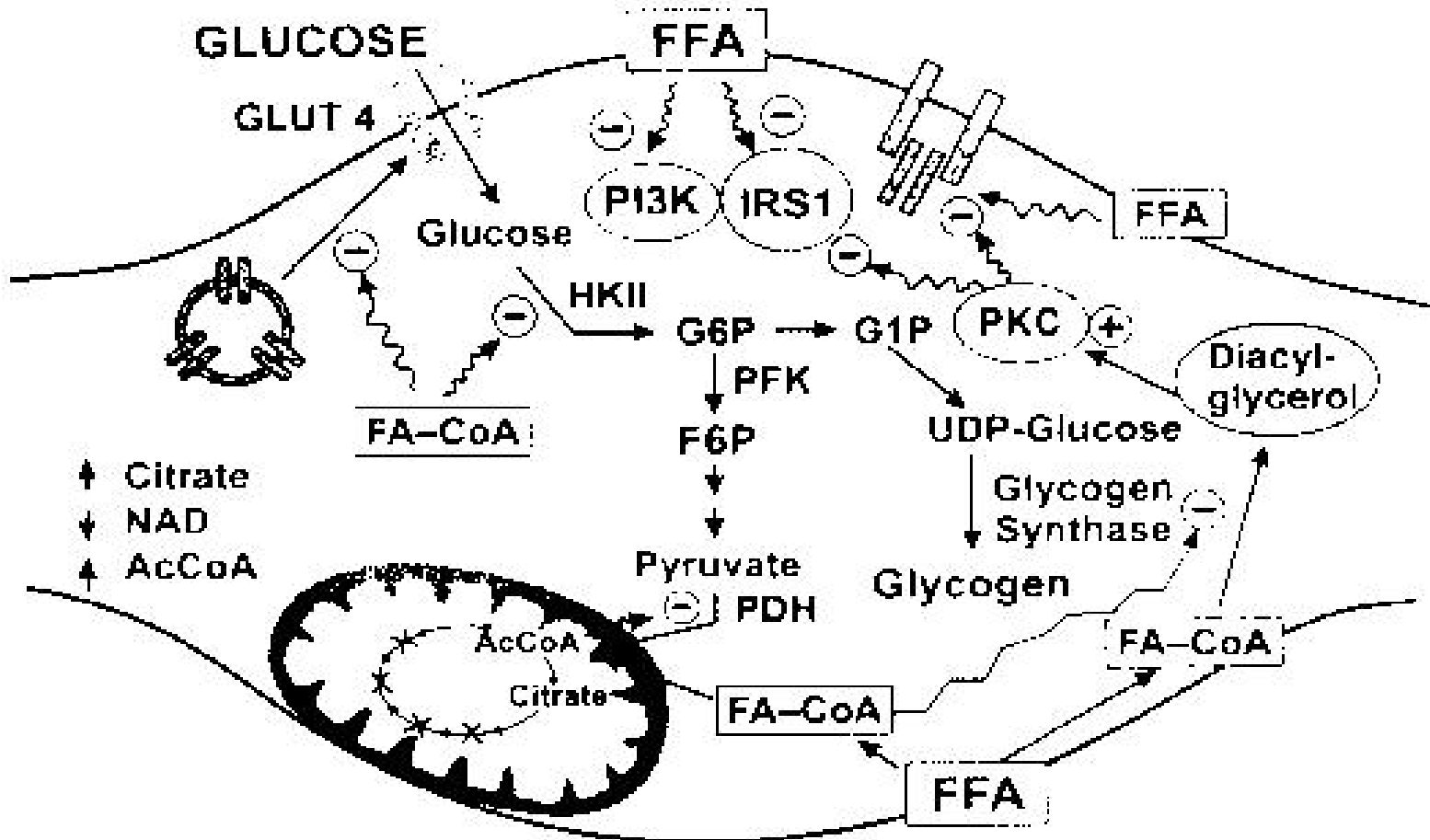
- PPAR aktivasyonu esas olarak yağ hücresinde olmasına karşın

PPAR agonistlerinin insülin direncini azaltıcı etkileri nasıl oluşuyor ?

Savlar

- Plazma serbest yağ asitleri düzeyini azaltarak

Randle Siklusu -Kas



Savlar

- Plazma serbest yağ asitleri düzeyini azaltarak
 - Kas glukoz uptake'ini azaltır

Karaciğer glukoz üretimi (HGP)

- İnsülin glukoneogenezi inhibe eder
- Glukagon glukoneogenezi uyarır
- SYA ?

SYA lerin HGP etkisi

- Glukoneogenezin aktivasyonu
 - Piruvat karboksilaz
 - Fosfoenolpirüvat karboksikinaz
- SYA oksidasyonu enerji oluşturur
 - NADH azalması glukoneogenezi uyarır
- Glikojenoliz artışı
 - G6Paz
- İnsülinin karaciğerdeki etkisini azaltır
 - IRS1, PI3K

Savlar

- Plazma serbest yağ asitleri düzeyini azaltarak
 - Kas glukoz uptake'ini azaltır
 - Karaciğer glukoz üretimini (HGP) azaltır

Savlar

- Plazma serbest yağ asitleri düzeyini azaltarak
- Adipoz dokunun endokrin fonksiyonunu değiştirerek

Metabolik Fabrika - Adipositokinler

- Adiponectin
- Rezistin
- $\text{TNF}\alpha$
- Leptin
- PAI-1
- Angiotensinogen
- IL-6
- Adipsin
- İnsülin rezistansı
- İnflamasyon
- Hiperkoagülabilite
- Dislipidemi
- Hipertansiyon

Savlar

- Plazma serbest yağ asitleri düzeyini azaltarak
- Adipoz dokunun endokrin fonksiyonunu değiştirerek
- Yağ konfigürasyonu değişiklikleri oluşturarak

Yağ konfigürasyonunu değişiklikleri

- Yağ topografisinin değişimi
 - Periferal subkütan dokudaki yağın artması
 - İntra-abdominal omental yağın azalması
 - Karaciğer yağ içeriğinin azalması
 - İskelet kasındaki intramyosellüler yağın azalması

Yağ konfigürasyonunu değişiklikleri

- Yağ topografisinin değişimi
 - SYA lerin portal dolaşıma girişinin azalması
 - Visseral yağın adipositokin aktivitesinin fazla olması

Yağ konfigürasyonunu değişiklikleri

- Yağ topografisinin değişimi
- Yağ hücre boyutunun değişmesi
 - Küçük hücreli yağ oluşumunun artması
 - Büyük yağ hücrelerinin apoptozu

Taşma Hipotezi

- Yağ hücresi trigliseridi depolama kapasitesini aşmışsa, yağ diğer dokularda (kc, kas) birikir

Taşma hipotezi -1

- Lipodistrofiler
 - Yetersiz yağ dokusu karaciğer ve kasda aşırı yağ depolanmasına yol açar
 - Bu hastalarda ileri derecede insülin rezistansı görülür
 - Leptin ile tedavi edildiklerinde karaciğer ve kastaki yağ azalır, insülin direncinde belirgin düzelme görülür

Taşma Hipotezi -2

- Adipogenez defektli hayvan modelleri
 - Karaciğer ve kasta yağ infiltrasyonu
 - Belirgin insülin direnci
 - Bu hayvanlara yağ transplantasyonu yapıldığında karaciğer ve kastan yağ mobilizasyonu olduğu görülmüş
- Hamsterlerden yağ rezeksiyonu
 - Karaciğer ve kasda yağ birikimine yol açmış

PPAR γ agonistlerinin etkisi- ÖZET

- SYA seviyesinin azalması
 - Adipositokinlerin azalması
 - Yağ topoğrafisinin değişmesi
-
- Karaciğer (HGP azalması)
 - Kas (Glukoz uptake artışı)

PPAR γ agonistlerinin etkisi

Disfonksiyonel yağ hücresinden

Sağlıklı yağ hücresine geçiş

PPAR γ agonistlerinin glisemi etkisi

- Karaciğer (Glukoneogenez)
- Kas (Glukoz uptake artışı)
 - SYA seviyesinin azalması
 - Adipositokinlerin azalması
 - Yağ topoğrafisinin değişmesi
- Beta hücrelerinden insülin salınımına etki ?

SYA beta hücrelerine etkisi -1

- Postprandial durum
 - SYA hücre içine girer
 - Açıl CoA şekline döner
 - Diaçilgliserol yapımını artırır
 - ER - ATP yapımını artırır
 - K-ATP kanalının kapanmasını sağlar
- İnsülin salınımını artırır

SYA beta hücrelerine etkisi -2

- Zucker diyabetik fatty rat çalışmaları
 - SYA yüksek
 - Açıl CoA
 - Seramid
 - Nitrik oksid
 - Apoptozis
 - Beta hücre kaybı

SYA beta hücrelerine etkisi -2

- Zucker diyabetik fatty rat çalışmaları
- Köpeklerde yüksek yağlı aşırı besleme
- İnsanlarda epidemiyolojik çalışmalarda plazma SYA yüksekliği
- Diyabetiklerde SYA düşürülmesi insülin salınımını artırıcı etki

İnsülin salınımı

- SYA yükselmesi
 - Kısa süreli olduğunda insülin salınımını artırır
 - Uzun süreli olduğunda (>48saat) ise insülin salınımını bozar (Lipotoksisite)

Kronik SYA yüksekliği (48 saat)

İnsülin salınımını bozar

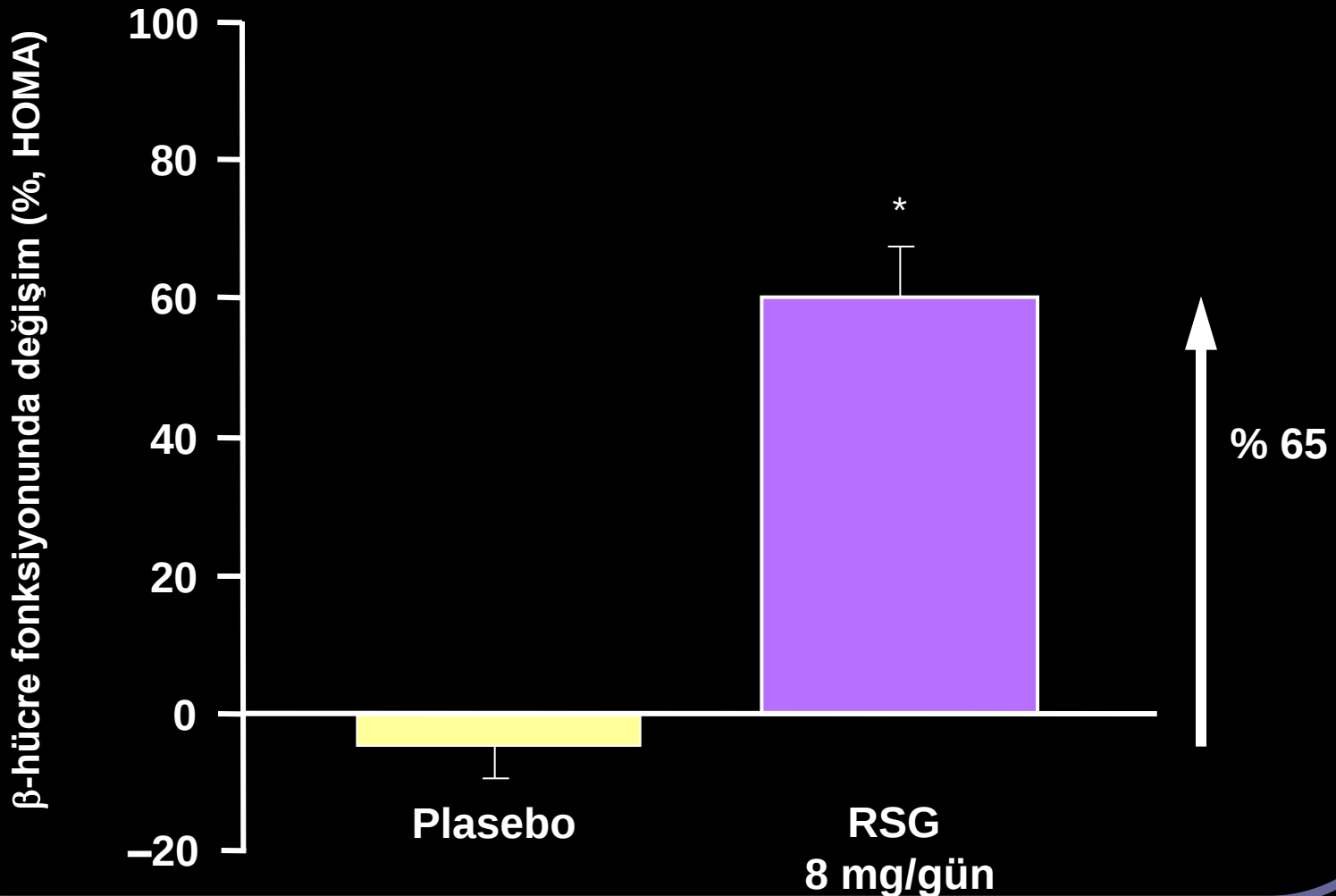
Lipotoksisite

Beta hücresi

- Beta hücresindeki yağ içeriğinin azaltılması
 - Beta hücre proliferasyonu artırır
 - Beta hücre apoptozunu engeller

TZD β -hücre fonksiyonuna etkisi

(n=493, 26 hafta)



Bozuk Düzen Dörtlüsü (Dyshormonious Quartet)

Tip 2 DM fizyopatolojisi

1. Periferik glukoz uptake azalması
2. Hepatik glukoz üretiminin artması
3. İnsülin salınımının azalması
4. Artan lipoliz

Araştırılan PPARlar

NNC 61-0029 - GW1262570 - JTT-501 - KRP-297 - MCC-555

- Hipoglisemi ve trigliserit düşürücü etki
- Hem PPAR γ hem de PPAR α etkili
- Diyabet komplikasyonlarını önleyici etki
- TZD dışı molekül
- Parsiyel agonist, antagonist



Diyabetiklerde özellikler

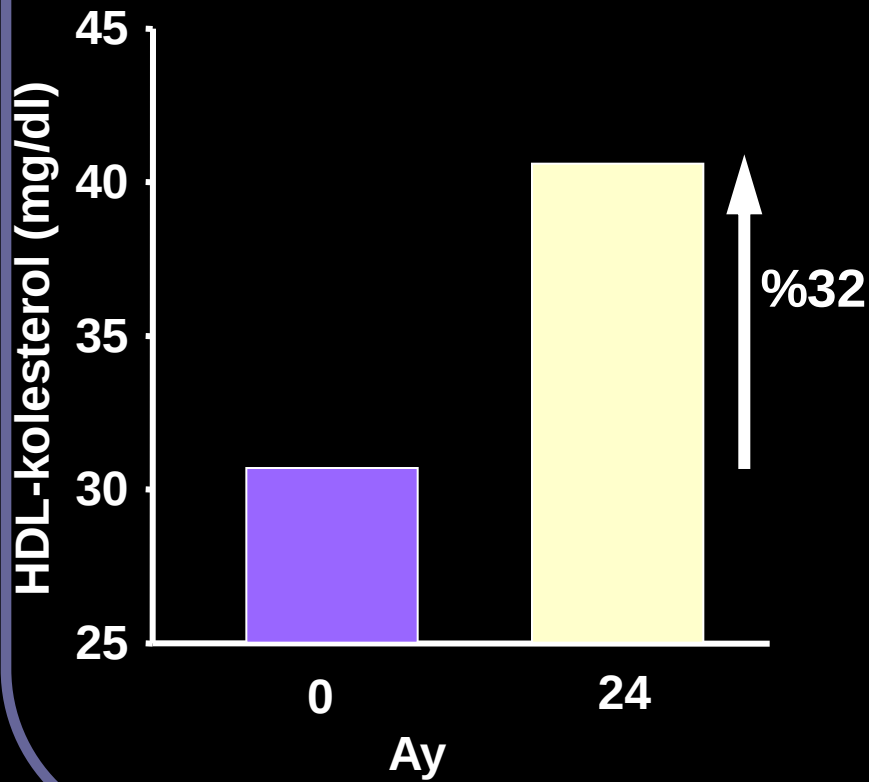
- Hastaların çoğu obezdir
- İnsülinin lipopiliz baskılama etkisi azalmıştır
- Plazma SYA düzeyi açlık veya tokluk yüksektir
- Karaciğer ve kas trigliserit miktarı artmıştır
- Metabolitleri (fatty asil CoA, seramidler, diaçilgliserol) artmıştır
- İnsülin etkisini azaltırlar
- Lipotoksisite

PPAR γ ile ilgili açıklanamayan konular

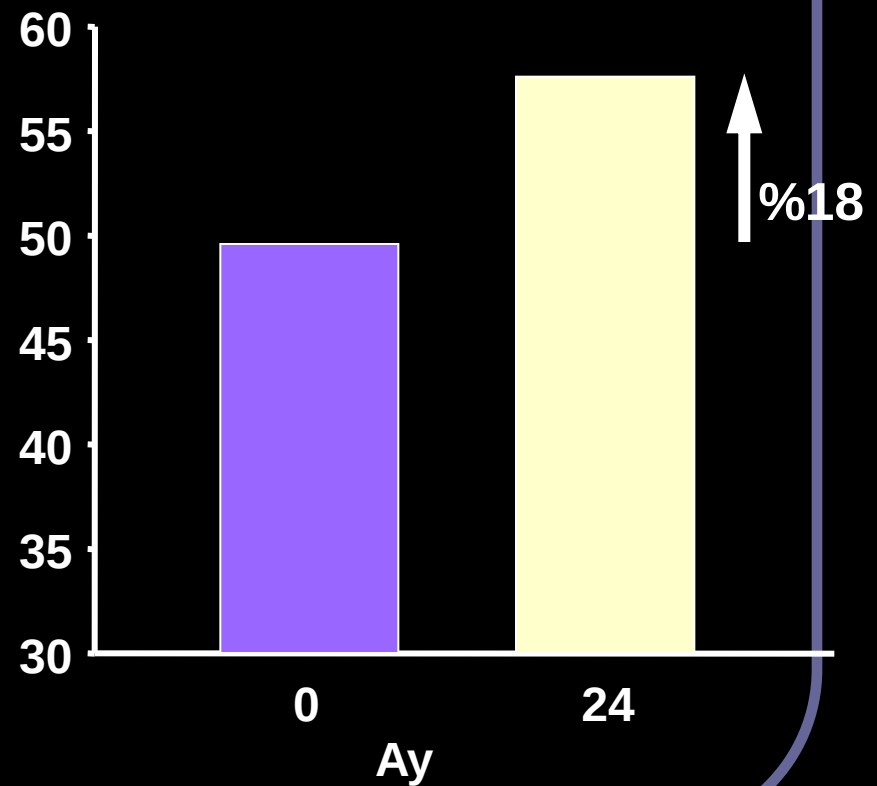
- İnsüline bağlı Glukoz kullanımı % 80 kas hücrelerinde olduğuna göre, kasa etkisi direkt mi yoksa indirektmi
- Karaciğerden glukoneogenezi azaltıcı etkisi
- Hayvanlarda kısmi knockout yapılanlarda insülin direnci artmamış aksine azalmış
- PPAR γ gen mutasyonu gösterilen insanlarda da insülin resistansı artmış
- Olası açıklama sentetik PPAR γ agonislerinin aslında saf agonist olmadıkları ve parsiyal antagonist oldukları

HDL-kolesterol üzerindeki etkileri

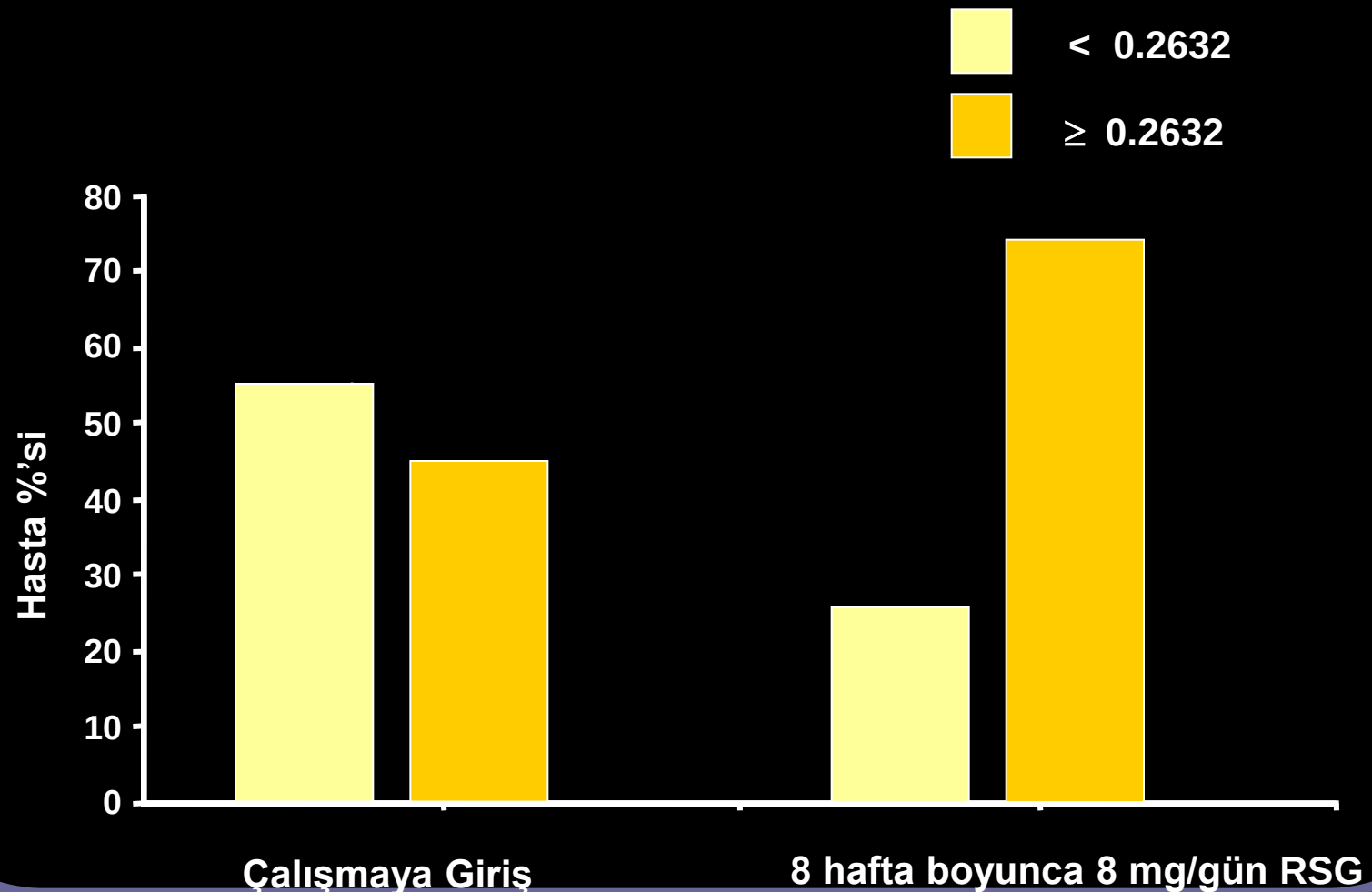
HDL-kolesterol ≤ 35 mg/dl n=129



Başlangıçta HDL > 35 mg/dl n=455



LDL partikül boyutu üzerindeki etki



PPAR γ aktivasyonu- insülin sensitizer paradoksu - 1

- Kas hücrelerinde gen ekspresyonuna doğrudan etki yapmaktadır
- Lipoatrofik rat modelinde TZD tedavi etkinliği gösterilmiş

PPAR γ aktivasyonu- insülin sensitizer paradoksu - 2

- TZD lerin etkisi serbest yağ asitleri aracılığı ile olmaktadır
- Kas hücresi daha az SYA ile karşılaşınca IR olmaktadır (fatty acid steal phenomenon)

PPAR γ aktivasyonu- insülin sensitizer paradoksu - 3

- TZD lerin etkisi TNF α ve leptin aracılığı ile olmaktadır
- Yağ hücrelerinde TNF α ve leptin yapımını azalttığı gösterilmiştir. Herikisinin de IR de rolü olduğu düşünülmektedir.

PPAR klinik etkileri

- Glisemik kontrol
- Lipid profiline etki
- Diğer etkiler

Glisemik kontrol

- Tablo 4
- Dozlar

Bazı hastalıklarda kullanımı

- Renal yetmezlik
- Hepatik hastalık
- Hamilelik
- Kalp yetmezliği
- KOAH
- İleri yaş

Reseptörler

- Hücre membranındaki reseptörler
 - İkincil habercisine göre
 - c AMP
 - c GMP
 - Ca / Fosfatidilinozitol
 - Kinaz / Fosfataz

Reseptörler

- Hücre yüzeyindeki reseptörler
 - İkincil habercisine göre
 - c AMP
 - c GMP
 - Ca / Fosfatidilinozitol
 - Kinaz / Fosfataz

Nükleer Reseptörler

- Androjenler
- Estrojenler
- Glukokortikoidler
- Mineralokortikoidler
- Vitamin D3
- Retinoidler
- Tiroid hormonlar

PPAR subtipleri

	PPAR α	PPAR δ	PPAR γ
Bulunduđu doku profili	karaciğer, böbrek, iskelet kası, kahverengi adipoz doku	her yerde	adipoz dokular, bağırsak, makrofajlar, iskelet kası, karaciğer, böbrek, vasküler düz kas hücreleri
İzoformları	α	δ	γ
Endojen ligand	yağ asitleri	yağ asitleri	bazı prostaglandin metabolitleri bazı PUFA'lar
Farmakolojik aktivatörleri	fibrat	hipolipidemikler	tiazolidindionlar
Metabolik sistem	lipid	bilinmiyor	karbonhidrat

PPAR γ aktivasyonu

- Adipozit gen ekspresyonuna neden olur
 - Lipoprotein lipaz, yağ asidi bağlayıcı protein, GLUT4, Asetil CoA sentetaz
 - Adipoz hücresi differansiasyonu, adipogenez

Roziglitazonun klinik etkinliğinin özeti

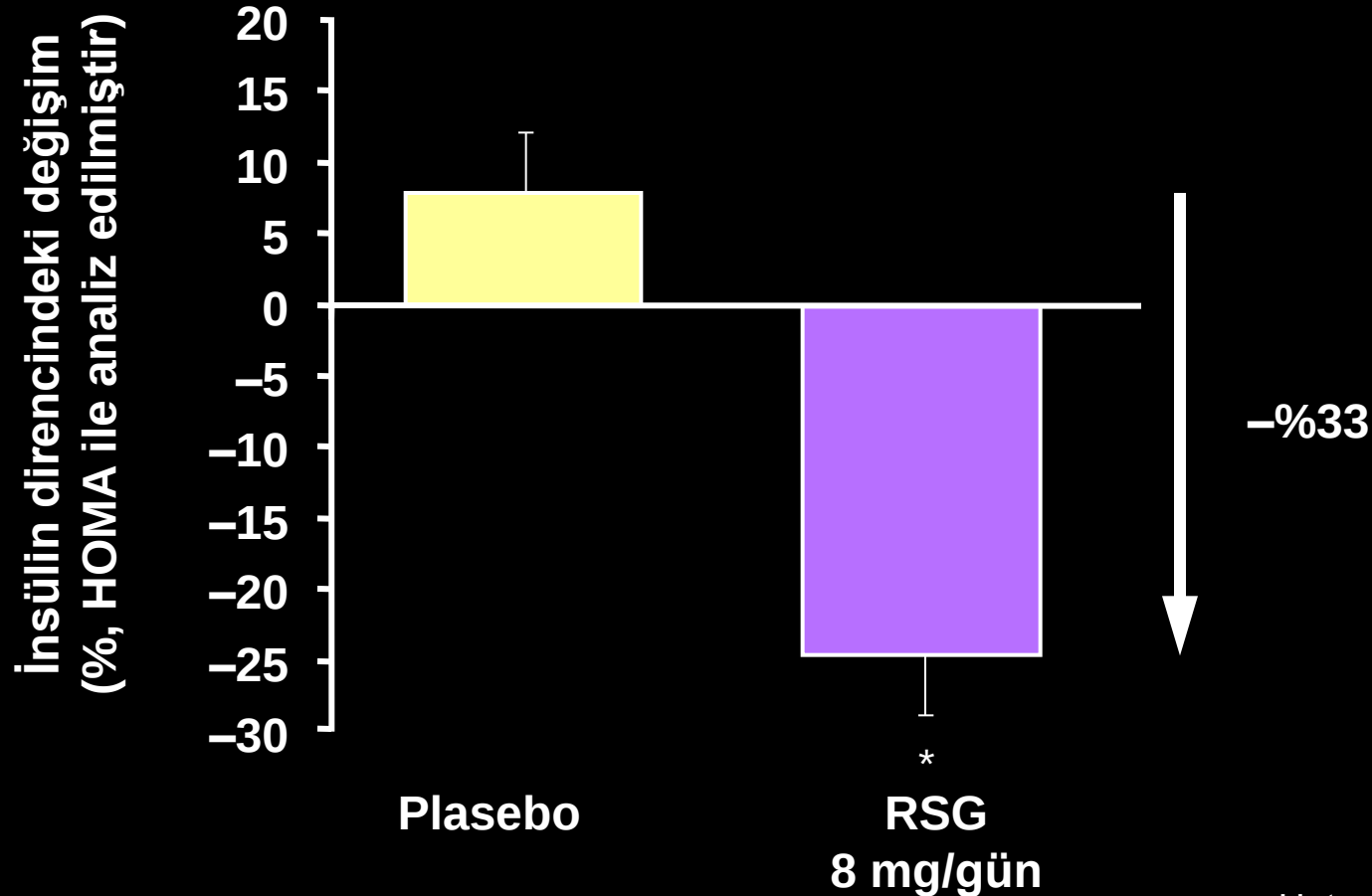
Tip 2 diyabetin altta yatan patofizyolojisini hedefler

- İnsülin direncini azaltır
- β -hücre fonksiyonunu iyileştirir

Etkin ve kalıcı glisemik kontrol sağlar

- Monoterapi olarak veya metformin ya da sülfonilürelere eklendiğinde
- Hastalığın ilerlemesini geciktirme potansiyeli vardır

Roziglitazon: 26 haftalık monoterapinin insülin direnci üzerindeki etkisi

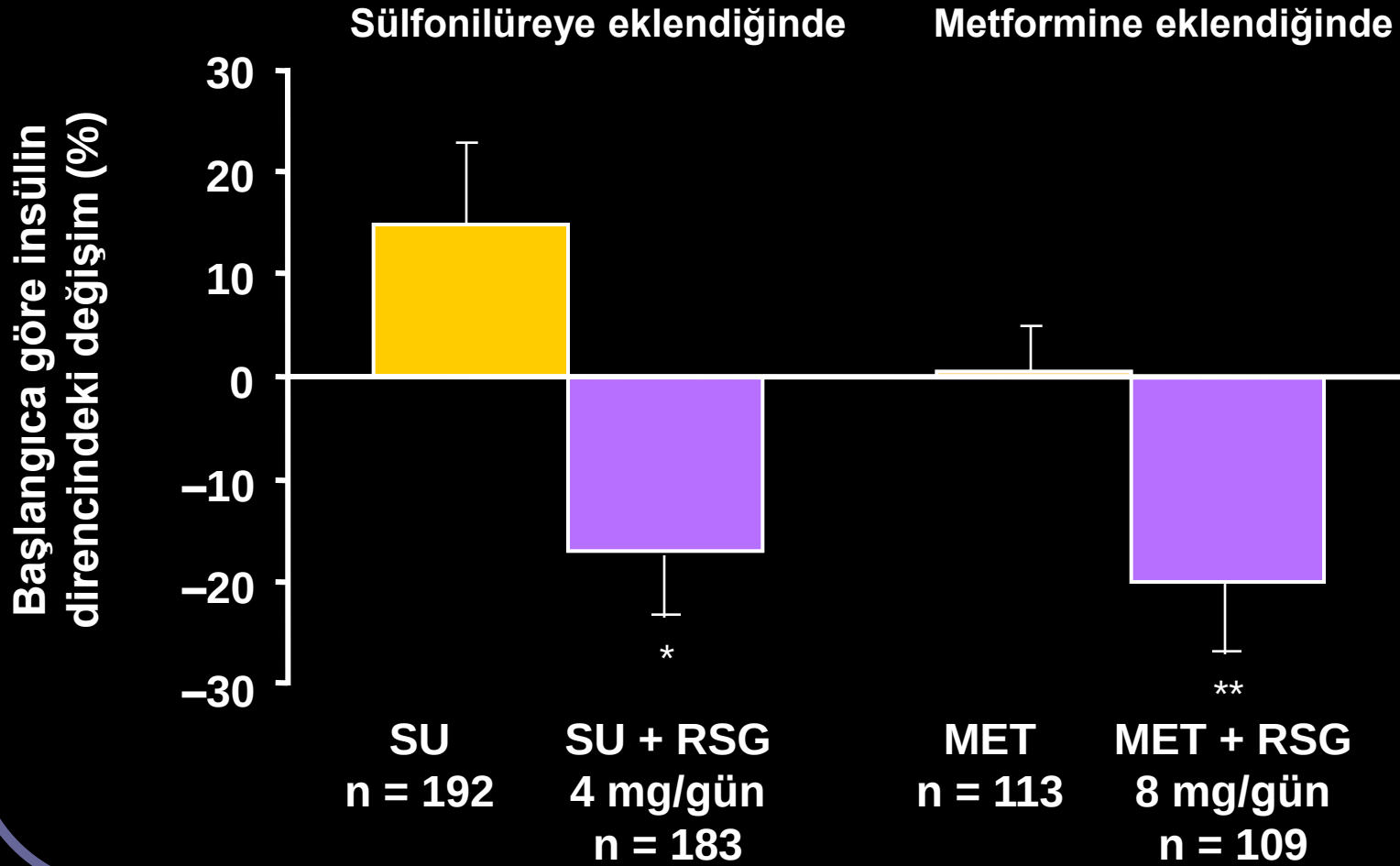


n = 493

* $P = 0.00001$, plasebo ile karşılaştırıldığında

Hata çubukları = SH

Koşullu olarak 20 hafta boyunca sülfonilüre ya da metformine eklendiğinde insülin direnci üzerindeki etki

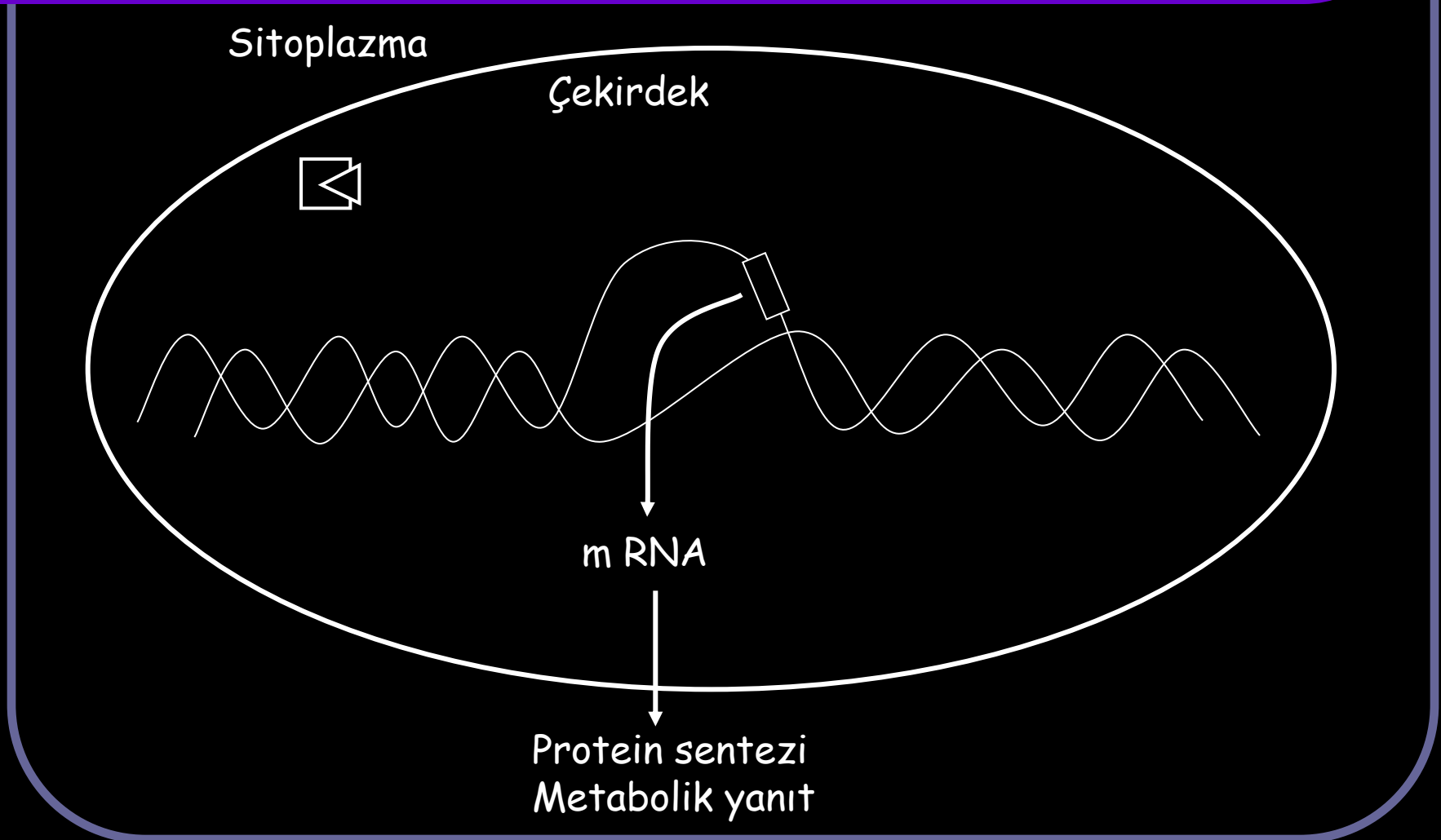


Hata çubukları = % 95 GA

* $P < 0.00001$, tek başına SU ile karşılaştırıldığında; ** $P = 0.0017$, tek başına MET ile karşılaştırıldığında;
HOMA verileri

Matthews DR *et al. Diabetol* 1999; 42 (Suppl 1):A228. Abstract 858.'den uyarlanmıştır.

Nükleer Reseptör Aktivasyonu



PPAR

- Gösterilmiş veya araştırılan aktiviteleri
 - Adipogenezis
 - İnsülin duyarlılığı
 - Glukoz homeostazis
 - Lipid metabolizması
 - Vasküler endotel fonksiyonu
 - Ateroskleroz gelişimi
- Klinik kullanımda olanlar
 - Thiazolidinedionlar (Glitazonlar)
 - Fibrik asit deriveleri

TZD lerin yağ topoğrafisine etkisi

- Subkütan yağ
- İntrahepatik yağ
- İntramusküler
- İntraabdominal yağ