

# PPAR-agonisterna håller inte måttet

Hopp om deras preventiva effekt vid typ 2-diabetes har kommit på skam



**ANDERS G OLSSON**, professor, internmedicin, institutionen för medicin och vård, Hälsouniversitetet, Universitetssjukhuset, Linköping andol@imv.liu.se

Under de senaste åren har kärnreceptorerna PPAR (peroxisomproliferator-aktiverad receptor) rönt stort vetenskapligt och kliniskt intresse. Kunskapen om PPAR har hjälpt oss att förstå hur vissa enzymssystem aktiveras i lever och fettväv. Det kliniska intresset har gällt i vad mån man kan påverka de molekylära uttrycken i hepatocyter och adipocyter på ett kliniskt gynnsamt sätt genom att aktivera dessa kärnreceptorer.

Man har därvid funnit agonister till PPAR och kunnat differentiera flera olika typer av dessa, främst PPAR $\alpha$  och PPAR $\gamma$ . Det har visat sig att fibrater är PPAR $\alpha$ -agonister och att tiazolidindioner är PPAR $\gamma$ -agonister.

Aktivering av PPAR $\alpha$  medierar bl a ett flertal effekter såsom förändringar i lipoproteinmetabolism och inhibition av vaskulär inflammation. Behandling med fibrat resulterar i allmänhet i sänkning av blodets triglyceridhalt och höjning av HDL-kolesterol. Effekten på metabolismen av triglyceridrika lipoproteiner beror på en PPAR $\alpha$ -medierad stimulering av lipoproteinlipas, apolipoprotein A-IV och inhibition av apolipoprotein C-III. Höjningen av HDL-kolesterol beror på en induktion av apolipoprotein A-I och apolipoprotein A-II.

Det har emellertid också klarlagts att aktivering av PPAR $\alpha$  inducerar leverförstoring och levercancer hos gnagare; detta är dock inte fallet hos primater.

PPAR $\gamma$  är inbegripet i kontrollen av adipocyternas lipidmetabolism. Aktivering av PPAR $\gamma$  inducerar insulinkänslighet. De antidiabetiska läkemedlen tiazolidindioner är en typ av agonister för PPAR $\gamma$ . Stimulering av PPAR $\gamma$  förbättrar glukostolerans och insulinkänslighet hos typ 2-diabetiker.

Eftersom PPAR $\gamma$  är rikligt förekommande i fettväv och eftersom denna receptor spelar en stor roll i adipocytdifferentieringen, har man förmodat att effekten av PPAR $\gamma$  i fettväven har betydelse för att förklara denna receptors inverkan på insulinkänslighet.

## Typ 2-diabetes i interventionsstudier

Eftersom PPAR-receptorerna har central betydelse för metabola förlopp med nära anknytning till ateroskleros har man velat studera i vad mån stimulering av dessa molekylära mekanismer kan förebygga kärlsjukdom.

Under 2005 publicerades två stora interventionsstudier som fokuserat på detta: dels FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes) [1] om behandling med PPAR $\alpha$ -agonisten fenofibrat, dels PROactive (Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events) [2] om behandling med PPAR $\gamma$ -agonisten pioglitazon.

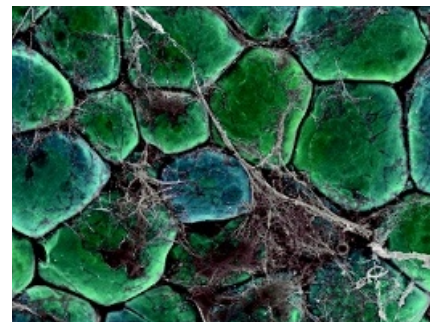
Båda studierna var stora randomiserade placebokontrollerade studier på patienter med typ 2-diabetes.

## Fibrater – mest nedslående resultat

FIELD-studien relateras ingående i en artikel i detta nummer av Läkartidningen och behöver därför inte återges här.

Från denna stora placebokontrollerade studie på patienter med typ 2-diabetes presenterades både ett positivt budskap och nedslående resultat. Å ena sidan gav fenofibratbehandlingen signifikant minskad frekvens av icke-dödlig infarkt, å andra sidan påvisades icke-signifikant högre dödlighet i kranskärlssjukdom och (något oroväckande) högre, men icke-signifikant, ökad total dödlighet i den fenofibratbehandlade gruppen. Dessutom påvisades i den behandlade gruppen signifikant fler fall av lungemboli och icke-signifikant fler fall av djup ventrombos, pankreatit och nydiagnostiserad cancer.

Till FIELD-studiens nackdel må anföras dels att man sannolikt satsade på fel målgrupp: patienter med typ 2-diabetes



Det tycks som om det är här i adipocyterna som receptorerna PPAR $\gamma$  kan bli intressanta.

Foto: Steve Gschmeissner/ Science Photo Library

med mycket vida intagningskriterier från lipidsynpunkt. Man gapade helt enkelt över för mycket i stället för att hålla sig till vad PPAR $\alpha$ -agonisterna (fibraterna) egentligen är: lipidläkemedel. Detta illustrerades i subgruppsanalysen, som visade på signifikant effekt av fenofibrat på kardiovaskulär sjukdom hos diabetiker med lågt HDL-kolesterol.

Detta resultat är helt analogt med resultaten i studien Bezafibrate Infarction Prevention (BIP), där bezafibrat testades i en lipidmässigt tämligen oselecterad grupp av postinfarktpatienter. Slutresultatet var negativt, men en signifikant effekt påvisades bland deltagare som lyckades höja sitt HDL-kolesterol med läkemedlet [3].

FIELD-studiens resultat »stördes» också av en hög frekvens av patienter (i

## SAMMANFATTAT

Under 2005 publicerades två viktiga interventionsstudier av möjligheterna att med PPAR-agonister förebygga hjärt-kärlsjukdom hos patienter med typ 2-diabetes: dels FIELD av PPAR $\alpha$ -agonisten fenofibrat, dels PROactive av PPAR $\gamma$ -agonisten pioglitazon.

Båda studierna visade på svagt positiva, men icke-signifikanta, effekter på hjärt-kärlsjukdom. Båda behandlingarna var förenade med signifikant ökad frekvens av delvis allvarliga biverkningar.

PPAR $\alpha$ -agonister bör förskrivas med återhållsamhet. Mer dokumentation behövs om positiva och negativa effekter av PPAR $\gamma$ -agonister.

synnerhet i placebogruppen) som påbörjade behandling med statin under studiens gång.

## Fibrater kontra statiner

Statiner har idag en given plats i prevention av kardiovaskulära komplikationer vid typ 2-diabetes. FIELD-studien var på så vis gammalmodig redan när den startade, eftersom detta inte togs med i beräkningen.

Det är osäkert om fibrater kan ge ytterligare någon effekt i preventionen av hjärt-kärlsjukdom utöver den statiner ger.

Möjligen kan en behandlingsnisch finnas bland en subgrupp av diabetiker som trots statinbehandling har lågt HDL-kolesterol. FIELD-studiens författare hänvisar därvidlag till ACCORD-studien (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) [4]. Att märka är dock att inte heller ACCORD-studien avser att specifikt studera typ 2-diabetiker med lågt HDL-kolesterol.

Fibrater bör idag förskrivas med stor återhållsamhet – huvudsakligen till patienter med hög kardiovaskulär risk och lågt HDL-kolesterol trots statinbehandling.

## Fibrater och icke-kardiovaskulär död

Nyligen publicerades en metaanalys av effekten av lipidsänkande läkemedel och födoämnen på icke-kardiovaskulär respektive kardiovaskulär dödlighet [5]. En oroväckande slutsats i denna analys var att en möjlig minskning av kardiovaskulär dödlighet med fibratbehandling uppvägs av en signifikant ökad risk för icke-kardiovaskulär död (riskkvot 1,13; 95 procents konfidensintervall 1,01–1,27).

FIELD-studien, som inte ingick i metaanalysen, bidrar tyvärr inte till att stilla denna oro.

Detta är i skarp kontrast till statinbehandling, där inga hållpunkter finns för ökad risk för icke-kardiovaskulär död. Statinerna har därmed satt en ny standard vad gäller kraven på läkemedel som ges i förebyggande syfte: de ska vara helt fria från misstanke om att öka risken för icke-kardiovaskulär död.

Fibraterna är gamla läkemedel och uppfyller enligt min åsikt inte dagens krav på långtidssäkerhet. På sikt bör dessa därför utgå som läkemedel i förebyggande syfte mot hjärt-kärlsjukdom.

## PPAR $\gamma$ -agonister – nya sortens medel

Om fibrater, dvs PPAR $\alpha$ -agonisterna, representerar den gamla sortens läkemedel är PPAR $\gamma$ -agonister den nya. I PROactive randomiserades 5 238 patienter med typ 2-diabetes till 45 mg pioglitazon

dagligen (n=2 605) eller placebo (n=2 633) under nästan tre år [2]. Även här resulterade behandlingen i en icke-signifikant reduktion av det primära effektmåttet, som var sammansatt av ett flertal delkomponenter av centrala och perifera ateroskleroskomplikationer.

Det sekundära effektmåttet (total dödlighet, icke-dödlighjärtinfarkt och stroke) visade signifikant lägre frekvens i den grupp som fick pioglitazon, 301 mot 358 (hazard-kvot 0,84; 95 procents konfidensintervall 0,72–0,98; P=0,027), sålunda en begränsad positiv effekt. HbA<sub>1c</sub> liksom triglyceridhalt var lägre, medan HDL-kolesterol – men också LDL-kolesterol – var högre i den aktivt behandlade gruppen.

En glädjande effekt var att antalet deltagare som måste påbörja insulinbehandling var mycket mindre i den pioglitazonbehandlade gruppen.

Den aktivt behandlade gruppen uppvisade en tämligen kraftig viktökning, sannolikt betingad av behandlingsorsakad vätskeretention. Antalet rapporterade fall av hjärtsvikt (med eller utan behov av extra sjukhusvård) var högre i den aktivt behandlade gruppen. Frekvensen hjärtsviktsrelaterad död skilde dock inte mellan grupperna. Numeriskt sågs högre frekvens av blåscancer i den aktivt behandlade gruppen, medan frekvensen av bröstcancer var signifikant lägre i denna grupp. Skillnaderna är förmodligen en effekt av slumpen.

I PPAR $\gamma$ -agonisterna hade man tyckt sig finna det optimala läkemedlet mot insulinresistens – den metabola rubbning som genom västvärldsmänniskors nuvarande vanor tycks anta epidemiska proportioner genom ökningen av antalet människor med övervikt/metabolt syndrom.

## Andra typer av PPAR $\gamma$ -agonister behövs

Eftersom man tyckt sig finna en specifik molekylär mekanism bakom insulinresistens och ett läkemedel som går in på kärnreceptornivå och ställer denna metabola rubbning till rätta, förväntade man sig måhända mer dramatiska effekter. Exemplet statiner och LDL kanske också föresvävade PROactive-författarna: genom att normalisera den andra polen i det metabola mönster som utgör riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom (höga triglycerider, lågt HDL-kolesterol och andra faktorer kopplade till det metabola syndromet) skulle man kunna förvänta sig likartade effekter på LDL som statinbehandling ger. Att så inte blev fallet är naturligtvis en besvikelse.

Det är svårt att uttala sig om orsaken till det mediokra resultatet i PROactive. En orsak kan vara att behandlingen sat-

tes in i ett alltför sent skede av sjukdomsförloppet (alla deltagare hade ju redan ischemiska manifestationer). PPAR $\gamma$ -agonister har ju sin främsta verkan genom att uppskjuta debuten av typ 2-diabetes, dvs läkemedlet bör sättas in i tidigt skede av diabetesutvecklingen (vid nedsett glukostolerans eller något förhöjt plasmaglukosvärde).

Studier av betydelsen av tidpunkten för behandlingsstart pågår. Det är också viktigt att fler evidensbaserade studier med PPAR $\gamma$ -agonister genomförs; det är alltid vanskligt att dra långtgående slutsatser från enstaka studier.

En förhoppning är att få fram andra typer av PPAR $\gamma$ -agonister, som inte har tiazolidindionernas vätskeretinerande effekt. Sådana läkemedel är under utveckling.

## Avveckling – och utveckling

De studier som hittills publicerats av PPAR-agonisternas förebyggande effekter på hjärt-kärlsjukdom har gett begränsade resultat, dock har visats att biverkningsprofilen för båda agonisttyperna är bekymmersam.

Medan PPAR $\alpha$ -agonisterna sannolikt på sikt bör avvecklas, bör fortsatta evidensbaserade studier genomföras av PPAR $\gamma$ -agonisternas effekter. Kanske kan dessa leda till en mer biverkningsfri behandling för patienter med metabolt syndrom och insulinresistens.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Författaren har erhållit forskningsstöd och/eller haft konsultuppdrag åt AstraZeneca, Fournier, MSD, Novartis, Pfizer, Sankyo, Schering-Plough.*

## REFERENSER

1. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al; FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1849–61.
2. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Trial (PROspective pioglitAZone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1279–89.
3. Goldenberg I, Goldbourt U, Boyko V, Behar S, Reicher-Reiss H; BIP Study Group. Relation between on-treatment increments in serum high-density lipoprotein cholesterol levels and cardiac mortality in patients with coronary heart disease (from the Bezafibrate Infarction Prevention trial). *Am J Cardiol*. 2006;97(4):466–71.
4. ACCORD. <http://www.accordtrial.org/public/index.cfm>
5. Studer M, Briel M, Leimenstoll B, Glass TR, Bucher HC. Effect of different antilipidemic agents and diets on mortality: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2005;165(7):725–30.