

Noriko Satoh¹, Yoshihiro Ogawa², Takeshi Usui¹, Tetsuya Tagami¹, Shigeo Kono¹, Hiroko Uesugi³, Hiroyuki Sugiyama³, Akira Sugawara¹, Kazunori Yamada¹, Akira Shimatsu¹, Hideshi Kuzuya¹, Kazuwa Nakao²

¹Diabetes Center and Clinical Research Institute of Kyoto National Hospital, Kyoto, Japonia

²Department of Medicine and Clinical Science, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japonia

³Department of Internal Medicine, Saiseikai Noe Hospital, Osaka, Japonia

Przeciwmiążdżycowy wpływ pioglitazonu u chorych na cukrzycę typu 2 niezależnie od podatności na przeciwcukrzycowe działanie tego leku

Antiatherogenic effect of pioglitazone in type 2 diabetic patients irrespective of the responsiveness to its antidiabetic effect

Przedrukowano za zgodą z: *Diabetes Care* 2003; 26, 9: 2493–2499

STRESZCZENIE

WSTĘP. Tiazolidinediony (TZD) to grupa leków zwiększających wrażliwość na insulinę, które stosuje się w leczeniu cukrzycy typu 2. Działają one także przeciwmiażdżycowo. Celem badania było wyjaśnienie zależności między przeciwmiażdżycowym a przeciwcukrzycowym działaniem pioglitazonu, leku z grupy TZD, u chorych na cukrzycę typu 2.

MATERIAŁ I METODY. W badaniu wzięło udział 136 chorych na cukrzycę typu 2 narodowości japońskiej. Uczestników podzielono na 2 grupy: chorych leczonych pioglitazonem w dawce 30 mg na dobę przez 3 miesiące (n = 70) oraz pacjentów niepoddanych leczeniu (grupę kontrolną, n = 66). Podczas badania kontrolowano zmiany metabolizmu gli-

lipidów, stężenia w osoczu białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*), leptyny i adiponektyny oraz prędkość fali tętna (PWV, *pulse-wave velocity*), aby przeanalizować zależność między przeciwmiażdżycowym a przeciwcukrzycowym działaniem pioglitazonu.

WYNIKI. U osób leczonych pioglitazonem stwierdzono istotne obniżenie hiperglikemii, hiperinsulinemii i stężenia HbA_{1c} oraz wzrost stężenia adiponektyny w osoczu w porównaniu z grupą kontrolną (p < 0,01). Ponadto, odnotowano istotne obniżenie stężenia CRP i PWV (p < 0,01). Przeciwmiażdżycowe działanie pioglitazonu zaobserwowano zarówno u pacjentów, u których nie uzyskano poprawy wyrównania cukrzycy, a redukcja stężenia HbA_{1c} wynosiła poniżej 1% (n = 30) (*nonresponders*, osoby niepodatne na leczenie), jak i u chorych z dobrą odpowiedzią na terapię (*responders*, osoby podatne na leczenie), u których redukcja stężenia HbA_{1c} przekraczała 1% (n = 40). Stosując model ANCOVA, wykazano, że leczenie pioglitazonem wiązało się z niskimi wartościami CRP i PWV, niezależnie od zmian parametrów związanych z metabolizmem glukozy.

WNIOSKI. W omawianym badaniu po raz pierwszy przedstawiono przeciwmiażdżycowe działanie pioglitazonu zarówno u chorych podatnych, jak i niepodatnych na przeciwcukrzycowe działanie leku.

Adres do korespondencji: Yoshihiro Ogawa, MD, PhD
Department of Molecular Medicine and Metabolism
Medical Research Institute, Tokyo Medical and Dental University
2-3-10 Kandasurugadai, Chiyoda-ku
Tokyo 101-0062, Japonia
e-mail: ogawa.mmm@mri.tmd.ac.jp

Copyright © 2003 by American Diabetes Association, Inc.
American Diabetes Association nie odpowiada za poprawność tłumaczenia

Diabetologia Praktyczna 2004, tom 5, 1, 23–32
Tłumaczenie: lek. Małgorzata Kamińska
Wydanie polskie: Via Medica

Wyniki badania sugerują, że pioglitazon może wywierać efekt przeciwmiażdżycowy niezależnie od wpływu na glikemię.

Słowa kluczowe: pioglitazon, cukrzyca typu 2, miażdżycy, hiperlikemia, hiperinsulinemia

ABSTRACT

INTRODUCTION. Thiazolidinediones (TZD), a class of insulin-sensitizing agents used clinically to treat type 2 diabetes, are also antiatherogenic. This study was designed to elucidate the relationship between the antiatherogenic and antidiabetic effects of pioglitazone, a TZD, in type diabetic patients.

MATERIAL AND METHODS. A total of 136 Japanese type 2 diabetic patients were included and divided into two groups: the pioglitazone-treated group (30 mg daily 3 months) ($n = 70$) and the untreated control group ($n = 66$). The changes in glycolipid metabolism as well as plasma high-sensitivity C-reactive protein (CRP), leptin, adiponectin, and pulse wave velocity (PWV) were monitored to analyze the relationship between the antiatherogenic and antidiabetic effects of pioglitazone.

RESULTS. The pioglitazone treatment significantly reduced hyperglycemia, hyperinsulinemia, and HbA_{1c} levels and increased plasma adiponectin concentrations relative to the control group ($P < 0.01$). It also significantly decreased CRP and PWV ($P < 0.01$). The antiatherogenic effect was observed in both the non-responders showing $< 1\%$ of reduction in HbA_{1c} ($n = 30$) and responders showing $> 1\%$ of reduction ($n = 40$). ANCOVA revealed that treatment with pioglitazone was associated with a low CRP and PWV, independent of the changes in parameters related to glucose metabolism.

CONCLUSIONS. This study represents the first demonstration of the antiatherogenic effect of pioglitazone in both nonresponders and responders with respect to its antidiabetic effect and suggests that pioglitazone can exert its antiatherogenic effect independently of its antidiabetic effect.

Key words: pioglitazone, type 2 diabetes, atherosclerosis, hyperglycemia, hyperinsulinemia

Wstęp

Cukrzyca typu 2 zwiększa ryzyko rozwoju schorzeń o podłożu miażdżycowym, takich jak: choroba wieńcowa, udar mózgu oraz restenoza tętnic wieńcowych po angioplastyce lub stentowaniu naczyń [1–4]. Dlatego tak duże znaczenie ma nie tylko wyrównanie

glikemii, lecz również ocena i leczenie powikłań naczyniowo-sercowych u chorych na cukrzycę typu 2.

Receptor aktywowany proliferacją peroksyosomów (PPAR- γ , *peroxisome proliferator-activated receptor- γ*) należący do rodziny receptorów jądrowych, po aktywacji przez leki zwiększające wrażliwość na insulinę z grupy tiazolidinedionów (TZD), do której należą troglitazon, pioglitazon i rosiglitazon, wpływa na ekspresję docelowych genów [5, 6]. W ludzkim i zwierzęcym modelu insulinooporności TZD obniża hiperlikemię i hiperinsulinemię. Obecnie leki te stosuje się w terapii cukrzycy typu 2 [7]. Receptory PPAR- γ licznie występują w adipocytach i wpływają na ich różnicowanie [8], a ich ekspresję stwierdza się we wszystkich głównych typach komórek uczestniczących w powstawaniu uszkodzeń naczyń, czyli w komórkach śródbłonna, komórkach mięśniówki gładkiej naczyń (VSMC, *vascular smooth muscle cells*) i w makrofagach [9, 10]. Ponadto, wpływają one na migrację monocytów do komórek śródbłonna [11], modulują reakcję zapalną monocytów/makrofagów i VSMC [12–14] oraz hamują przekształcanie się makrofagów w komórki piankowate, a także proliferację i migrację VSMC [13–15]. W badaniach na eksperymentalnych modelach miażdżycy aktywowane ligandami PPAR- γ hamują postęp zmian miażdżycowych oraz ograniczają gromadzenie się makrofagów w blaszce miażdżycowej [16–18]. Przypuszcza się, że przeciwmiażdżycowe działanie TZD jest spowodowane przede wszystkim jego bezpośrednim wpływem na naczynia.

W badaniach klinicznych, które obejmowały chorych na cukrzycę typu 2, troglitazon i pioglitazon spowodowały zmniejszenie grubości kompleksu błon wewnętrznej i środkowej (IMT, *intima-media wall thickness*) [19, 20]. Według ostatnich doniesień troglitazon zmniejsza proliferację komórek *neointimy* u chorych na cukrzycę typu 2 z implantami wieńcowymi [21, 22]. Te obserwacje wskazują, że TZD można stosować zarówno jako środek przeciwmiażdżycowy, jak i przeciwcukrzycowy. Zmiany metaboliczne mogą się przyczynić do hamowania tworzenia *neointimy*, jednak istotne znaczenie ma również bezpośredni wpływ troglitazonu na naczynia. Nie przeprowadzono wcześniej badań, których celem było ustalenie, czy TZD może działać przeciwmiażdżycowo u człowieka niezależnie od wpływu hipoglikemizującego.

Stwierdzono, że u niektórych chorych na cukrzycę typu 2 po zastosowaniu TZD obserwuje się redukcję hiperlikemii i hiperinsulinemii (*responders*), podczas gdy u innych nie ma poprawy (*nonresponders*) [23, 24]. Wykorzystując te różnice, autorzy analizowali związek między przeciwmiażdżycowym a przeciwcukrzycowym działaniem TZD. Wykazali oni,

że zarówno u osób podatnych, jak i niepodatnych na działanie przeciwcukrzycowe pioglitazon skutecznie obniża stężenie w osoczu białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*) dużej czułości [25, 26], które jest wskaźnikiem zapalenia, oraz prędkości fali tętna (PWV, *pulse-wave velocity*) [27, 28] — bezpośredniego wskaźnika rozszerzenia tętnic.

Jest to pierwsze badanie, które ma na celu udowodnienie, że pioglitazon może wywierać działanie przeciwniażdżycowe niezależnie od efektu przeciwcukrzycowego, co wskazywałoby, że efekt przeciwniażdżycowy nie jest jedynie rezultatem obniżenia glikemii.

Materiał i metody

Osoby badane

W badaniu wzięło udział 136 chorych na cukrzycę typu 2 osób narodowości japońskiej (64 mężczyzn i 72 kobiety, średnia wieku $59,9 \pm 1,4$ roku)

(tab. 1). Uczestników rekrutowano przez określony czas spośród pacjentów poradni diabetologicznej. Byli to chorzy na cukrzycę typu 2, u których utrzymują się stosunkowo wysokie glikemia i stężenie HbA_{1c} (HbA_{1c} 7,0—9,0%). Pacjentów kolejno przydzielano do grupy otrzymującej pioglitazon lub nieprzyjmującej leku. Chorzy zostali więc podzieleni na 2 grupy — badaną i kontrolną. Osobom, które wchodziły w skład grupy badanej ($n = 70$), przez 3 miesiące podawano pioglitazon (30 mg/d.). Przed próbą kliniczną 42 chorych z grupy badanej i 38 osób z grupy kontrolnej otrzymywało pochodne sulfonilomocznika, natomiast 28 pacjentów z każdej grupy leczono wyłącznie dietą. Przez cały okres badania kontynuowano terapię pochodnymi sulfonilomocznika w niezmienionych dawkach. Żadnego chorego uczestniczącego w badaniu nie leczono metforminą. Osoby otrzymujące pioglitazon podzielono na 2 grupy w zależności od podatności na przeciwcukrzycę-

Tabela 1. Wyjściowa charakterystyka chorych z grupy leczonej pioglitazonem oraz z grupy kontrolnej

Zmienne	Grupa kontrolna	Leczeni pioglitazonem
n	66	70
Płeć (mężczyźni/kobiety)	32/34	32/38
Wiek (lata)	$59,3 \pm 1,9$	$61,2 \pm 1,3$
BMI [kg/m ²]	$23,0 \pm 0,5$	$23,4 \pm 0,4$
SBP [mm Hg]	146 ± 2	144 ± 2
DBP [mm Hg]	82 ± 2	81 ± 2
FPG [mmol/l]	$9,4 \pm 0,3$	$9,6 \pm 0,4$
HbA _{1c} (%)	$8,0 \pm 0,2$	$8,1 \pm 0,1$
IRI [pmol/l]	$55,9 \pm 4,10$	$57,5 \pm 3,96$
HOMA-IR	$3,30 \pm 0,28$	$3,35 \pm 0,29$
Cholesterol całkowity [mmol/l]	$5,45 \pm 0,16$	$5,46 \pm 0,10$
Cholesterol frakcji LDL [mmol/l]	$3,32 \pm 0,11$	$3,30 \pm 0,08$
Cholesterol frakcji HDL [mmol/l]	$1,47 \pm 0,10$	$1,44 \pm 0,05$
Triglicerydy [mmol/l]	$1,55 \pm 0,04$	$1,56 \pm 0,04$
Adiponektyna [μ g/ml]	$6,08 \pm 0,42$	$6,03 \pm 0,34$
Leptyna [ng/ml]	$6,56 \pm 0,45$	$6,52 \pm 0,50$
Leczenie cukrzycy (n)		
Wyłącznie dieta	28	28
Dieta + pochodne sulfonilomocznika	38	42
Dieta + metformina	0	0
Stosowanie leków przeciwnadciśnieniowych (n)		
Inhibitory ACE lub antagoniści receptora angiotensyny II	0	0
Inne	22	27
Stosowanie leków obniżających stężenie lipidów (n)		
Statyny	19	13
Fibraty	3	1
Inne	3	1

Dane przedstawiono jako średnie \pm SEM; różnice między grupami nie są istotne statystycznie; BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała; SBP (*systolic blood pressure*) — skurczowe ciśnienie tętnicze; DBP (*diastolic blood pressure*) — rozkurczowe ciśnienie tętnicze; FPG (*fasting plasma glucose*) — glikemia na czczo; IRI (*immunoreactive insulin*) — insulina immunoreaktywna; HOMA-IR (*homeostasis model assessment for insulin resistance*) — model homeostatyczny z użyciem oceny insulinooporności; ACE (*angiotensin-converting enzyme*) — inhibitor konwertazy angiotensyny

we działanie leku. Chorych, u których po 3 miesiącach stwierdzono zmniejszenie stężenia HbA_{1c} powyżej 1%, uznano za podatnych na leczenie (*responders*), natomiast pacjentów, u których zanotowano spadek HbA_{1c} poniżej 1%, określono jako niepodatnych na leczenie (*nonresponders*). Podziału tego dokonano na podstawie kryteriów klinicznych podanych przez Sutera i wsp. [24] w publikacji dotyczącej podatności na leczenie TZD. Wszystkich uczestników poinstruowano, aby przez cały okres badania utrzymali stałą wartość energetyczną spożywanych posiłków i niezmienny poziom aktywności fizycznej. Z badania wyłączono chorych leczonych inhibitorami ACE lub antagonistami receptora angiotensyny II. Inne leki przeciwnadciśnieniowe otrzymywało 17 osób z grupy badanej i 12 z grupy kontrolnej. Pacjenci otrzymywali również preparaty obniżające stężenie lipidów, takie jak statyny i fibraty. Odsetek chorych stosujących te leki był taki sam w obu grupach. Żaden z pacjentów nie był poddany hormonalnej terapii zastępczej. Protokół badania zaakceptowała Komisja Etyczna ds. Badań Klinicznych *Kyoto National Hospital* i *Saiseikai Noe Hospital*. Pacjenci wyrazili zgodę na udział w badaniu.

Próbki krwi, oddzielenie osocza, badania biochemiczne i hormonalne

Wszystkim chorym pobrano krew o godzinie 7.00, na czczo, z żyły przedłokciowej, w pozycji leżącej. Aby oddzielić osocze, krew pobierano do schłodzonej, pokrytej silikonem próbówki, zawierającej EDTA (1 mg/ml) i odwirowywano w temperaturze 4°C. Do czasu pomiaru stężeń adiponektyny i leptyny próbki osocza zamrażano i przechowywano w temperaturze -70°C. Pomiarów glikemii na czczo (FPG, *fasting plasma glucose*), stężeń HbA_{1c}, cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL, cholesterolu frakcji HDL i triglicerydów dokonano zgodnie ze standardowymi procedurami. Stężenie insuliny w osoczu (insulina immunoreaktywna — IRI, *immunoreactive insulin*) mierzono metodą immunologiczną za pomocą dostępnego zestawu (Tosoh, Tokio, Japonia). Współczynnik insulinooporności określano na modelu homeostatycznym z użyciem oceny insulinooporności (HOMA-IR, *homeostasis model assessment for insulin resistance*) [29]. Stężenie CRP w osoczu mierzono metodą lateksową, stosując nefelometr — urządzenie pomiarowe firmy Behring BN (Dade Behring, Newark, DE) [30]. Stężenia adiponektyny i leptyny w osoczu określano metodą radioimmunologiczną (Linco Research, St. Charles, MO), zgodnie z zaleceniami producenta [31].

Pomiar ciśnienia tętniczego i prędkości fali tętna

Skurczowe (SBP, *systolic blood pressure*) i rozkurczowe ciśnienie tętnicze (DBP, *diastolic blood pressure*) mierzono 2-krotnie automatycznym elektronicznym sfigmomanometrem (BP-103i II; Nippon Colin, Komaki, Japonia) w pozycji siedzącej, po co najmniej 5 minutach odpoczynku.

Do oceny PWV wykorzystano nowe urządzenie, które umożliwia dokonanie wielokrotnego pomiaru fali tętna — ABI-form (model BP-203RPE, Nippon Colin). Dzięki tej nieinwazyjnej metodzie uzyskano wartości PWV z 4 części ciała. Pomiarów dokonano przed zastosowaniem leczenia pioglitazonem i po 3 miesiącach przyjmowania preparatu. Prędkość fali tętna obliczano jako średnią wartości PWV ramię-kostka po stronie lewej i prawej.

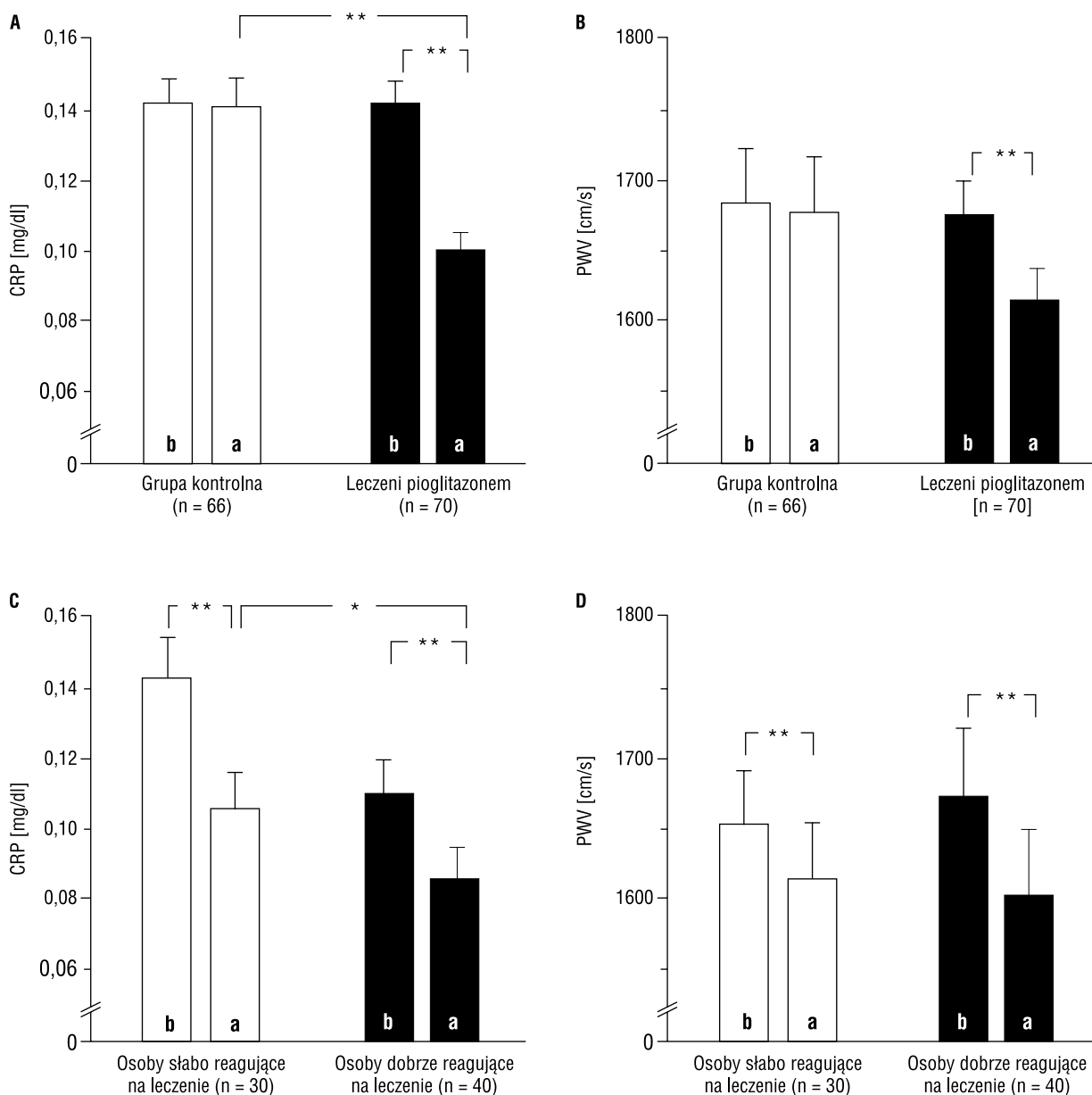
Analiza statystyczna

Dane przedstawiono jako średnie ± błąd standardowy średniej (SEM, *standard error of the mean*), próg istotności statystycznej określono jako $p < 0,05$. Do porównania podstawowych parametrów obu grup oraz wartości średnich wyników uzyskanych przed i po leczeniu zastosowano test *t*-Studenta. Różnice między grupą chorych niepodatnych na leczenie, podatnych na leczenie i grupą kontrolną oceniano, stosując 2-kierunkowy model ANOVA powtarzalnych pomiarów i test *post hoc* najmniejszych istotnych różnic Fishera. Różnice wartości CRP, adiponektyny i PWV w leczeniu pioglitazonem oceniono jako zmienne zależne, stosując modele ANCOVA, które zawierały następujące zmienne dodatkowe: Δ HbA_{1c}, Δ HOMA-IR, Δ BMI, Δ SBP, Δ DBP, Δ LDL i Δ triglicerydów. Wszystkie analizy statystyczne przeprowadzono z zastosowaniem programu *Stat View*, wersja 5.0 dla *Windows* (SAS Institute).

Wyniki

Wyjściowa charakterystyka grupy leczonej pioglitazonem i grupy kontrolnej

Przed rozpoczęciem leczenia pioglitazonem nie stwierdzono istotnych różnic pod względem: wieku, płci, wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*), SBP, DBP, FPG, stężeń HbA_{1c}, IRI, cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL, cholesterolu frakcji HDL i triglicerydów między grupą chorych leczonych pioglitazonem a grupą kontrolną (tab. 1). Obie grupy nie różniły się również istotnie pod względem wyjściowych wartości stężeń adiponektyny i leptyny w osoczu (tab. 1) oraz stężeń CRP i PWV (ryc. 1).



Rycina 1.A i B. Stężenia CRP w osoczu i wartości PWV w grupie kontrolnej i w grupie chorych leczonych pioglitazonem przed rozpoczęciem badania i przy jego zakończeniu; każdy słupek przedstawia średnią \pm SEM przed badaniem (b) i po 3 miesiącach (a); ** $p < 0,01$; **C i D.** Stężenie CRP w osoczu i wartości PWV u chorych słabo i dobrze reagujących na leczenie przed badaniem i po 3 miesiącach stosowania pioglitazonu; każdy słupek przedstawia średnią \pm SEM przed badaniem (b) i po 3 miesiącach (a); * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; CRP (C-reactive protein) — białko C-reaktywne; PWV (pulse-wave velocity) — prędkość fali tętna

Efekt stosowania pioglitazonu u wszystkich uczestników badania

W trakcie badania w grupie kontrolnej nie zmieniły się wartości: BMI, SBP, DBP, FPG, stężenia HbA_{1c}, cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL, frakcji HDL i triglicerydów (tab. 2). W tej grupie nie odnotowano również istotnych zmian stężeń adiponektyny i leptyny w osoczu oraz stężenia CRP i PWV (tab. 2, ryc. 1).

Po leczeniu pioglitazonem odnotowano istotne obniżenie FPG, HOMA-IR, stężenia HbA_{1c} i chole-

sterolu frakcji LDL (FPG, HbA_{1c} i HOMA-IR, $p < 0,01$; cholesterol frakcji LDL, $p < 0,05$), natomiast BMI, SBP, DBP, stężenia cholesterolu całkowitego i triglicerydów pozostały niezmienione (tab. 2). W grupie otrzymujących pioglitazon stężenie IRI nieznacznie się obniżyło, jednak zmiana ta nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej. Stężenia adiponektyny w osoczu wzrosły istotnie po stosowaniu pioglitazonu ($p < 0,01$), natomiast stężenie leptyny nie zmieniło się.

Tabela 2. Rezultaty 3-miesięcznego uzupełniającego leczenia pioglitazonem w grupie badanej

Zmienne	Grupa kontrolna (n = 66)		Leczeni pioglitazonem (n = 70)	
	Przed leczeniem	Po 3 miesiącach	Przed leczeniem	Po 3 miesiącach
BMI [kg/m ²]	23,0 ± 0,5	23,2 ± 0,5	23,4 ± 0,4	23,5 ± 0,4
SBP [mm Hg]	146 ± 2	146 ± 3	144 ± 2	145 ± 2
DBP [mm Hg]	82 ± 2	82 ± 2	81 ± 2	81 ± 2
FPG [mmol/l]	9,4 ± 0,3	9,2 ± 0,3	9,6 ± 0,4	8,0 ± 0,3 ^{†§}
HbA _{1c} (%)	8,0 ± 0,2	7,9 ± 0,2	8,1 ± 0,1	7,1 ± 0,1 ^{†§}
IRI [pmol/l]	55,9 ± 4,10	54,9 ± 4,10	57,5 ± 3,96	51,7 ± 5,18
HOMA-IR	3,30 ± 0,28	3,20 ± 0,29	3,35 ± 0,29	2,25 ± 0,17 ^{†§}
Cholesterol całkowity [mmol/l]	5,45 ± 0,16	5,46 ± 0,17	5,46 ± 0,10	5,33 ± 0,10
Cholesterol frakcji LDL [mmol/l]	3,32 ± 0,11	3,33 ± 0,12	3,30 ± 0,08	3,17 ± 0,08*
Cholesterol frakcji HDL [mmol/l]	1,47 ± 0,10	1,43 ± 0,11	1,44 ± 0,05	1,47 ± 0,05
Triglicerydy [mmol/l]	1,55 ± 0,04	1,57 ± 0,06	1,56 ± 0,04	1,50 ± 0,04
Adiponektyna [μg/ml]	6,08 ± 0,42	6,06 ± 0,39	6,03 ± 0,34	7,82 ± 0,52 ^{††}
Leptyna [ng/ml]	6,56 ± 0,45	6,58 ± 0,45	6,52 ± 0,50	6,63 ± 0,46

Dane przedstawiono jako średnie ± SEM; *p < 0,05; †p < 0,01 w porównaniu z wartościami wyjściowymi; ‡p < 0,05, §p < 0,01 w porównaniu z grupą kontrolną; BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała; SBP (*systolic blood pressure*) — skurczowe ciśnienie tętnicze; DBP (*diastolic blood pressure*) — rozkurczowe ciśnienie tętnicze; FPG (*fasting plasma glucose*) — glikemia na czczo; IRI (*immunoreactive insulin*) — insulina immunoreaktywna; HOMA-IR (*homeostasis model assessment for insulin resistance*) — model homeostatyczny z użyciem oceny insulinooporności

Efekt stosowania pioglitazonu u chorych podatnych i niepodatnych na jego działanie przeciwcukrzycowe

Średnie wartości HbA_{1c} obniżyły się istotnie w grupie chorych podatnych na leczenie pioglitazonem (Δ HbA_{1c} = 1,5 ± 0,1%; p < 0,01), natomiast u pacjentów niepodatnych na leczenie nie odnotowano istotnego spadku (tab. 3). Po leczeniu pioglitazonem FPG obniżyło się istotnie u chorych podatnych na terapię (p < 0,01), co wiązało się z istotną redukcją HOMA-IR (p < 0,01). Z kolei u pacjentów niepodatnych na terapię HOMA-IR obniżyło się jedynie nieznacznie (p < 0,05). Podczas badania stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL i triglicerydów obniżyły się istotnie u osób podatnych na leczenie (p < 0,05), lecz nie obniżyły się u chorych niepodatnych na terapię (tab. 3).

Przed leczeniem pioglitazonem nie stwierdzono istotnych różnic w stężeniach CRP między badanymi podatnymi i niepodatnymi na terapię (ryc. 1). W obu grupach zaobserwowano istotne obniżenie CRP po 3 miesiącach leczenia (*nonresponders* 0,15 ± ± 0,01 → 0,11 ± 0,01 mg/dl, p < 0,01; *responders* 0,14 ± 0,01 → 0,10 ± 0,01 mg/dl, p < 0,01), a obniżenie CRP było istotnie większe w grupie chorych podatnych na leczenie (p < 0,05) (ryc. 1). Po terapii pioglitazonem PWV zredukowała się istotnie zarówno u osób podatnych, jak i niepodatnych na lecze-

nie (*nonresponders* 1658 ± 40 → 1618 ± 40 cm/s, p < 0,01; *responders* 1678 ± 48 → 1607 ± 46 cm/s, p < 0,01). Po 3 miesiącach stosowania pioglitazonu nie stwierdzono istotnych różnic w wartościach PWV między grupami chorych podatnych i niepodatnych na terapię (ryc. 1).

Przed leczeniem nie odnotowano istotnych różnic między badanymi podatnymi i niepodatnymi na terapię pod względem stężenia adiponektyny w osoczu (tab. 3). W obydwu grupach stężenia adiponektyny wzrosły istotnie (*nonresponders* 5,98 ± ± 0,52 → 7,48 ± 0,71 μg/ml, p < 0,01; *responders* 6,07 ± 0,46 → 8,08 ± 0,73 μg/ml, p < 0,01). Przed leczeniem w grupie chorych podatnych na terapię stężenia leptyny w osoczu były nieznacznie wyższe niż wśród pacjentów niepodatnych na leczenie. Po terapii pioglitazonem w żadnej z podgrup nie zaobserwowano zmian w stężeniach leptyny w osoczu.

Analiza zależności między Δ PWV a Δ adiponektyny, Δ CRP i innymi zmiennymi

W analizie korelacji Pearsona wykazano, że w grupie kontrolnej i w grupie chorych leczonych pioglitazonem istotna korelacja w zakresie Δ PWV istniała jedynie z Δ CRP (r = 0,285) i Δ adiponektyny (r = -0,318) (dane nieprzedstawione). Autorzy dokonali także analizy istotności stosowania pioglitazonu z uwzględnieniem Δ CRP, Δ adiponektyny i Δ PWV jako zmienne

Tabela 3. Rezultaty 3-miesięcznego uzupełniającego leczenia pioglitazonem w grupie badanej z podziałem na 2 podgrupy

Zmienne	Osoby słabo reagujące na leczenie (n = 30)		Osoby dobrze reagujące na leczenie (n = 40)	
	Przed leczeniem	Po 3 miesiącach	Przed leczeniem	Po 3 miesiącach
Płeć (mężczyźni/kobiety)	12/18		20/20	
Wiek (lata)	60,4 ± 2,1		61,8 ± 1,6	
BMI [kg/m ²]	22,7 ± 0,6	23,0 ± 0,6 [†]	23,9 ± 0,5	23,9 ± 0,54
SBP [mm Hg]	144 ± 4	143 ± 3	144 ± 3	146 ± 3
DBP [mm Hg]	80 ± 2	80 ± 2	82 ± 2	83 ± 3
FPG [mmol/l]	9,4 ± 0,5	8,9 ± 0,4	9,7 ± 0,5	7,3 ± 0,4 ^{†‡}
HbA _{1c} (%)	7,8 ± 0,2	7,7 ± 0,2	8,3 ± 0,1 [‡]	6,8 ± 0,1 ^{†‡}
IRI [pmol/l]	49,7 ± 4,96	46,8 ± 4,75	63,3 ± 5,76	55,5 ± 8,42
HOMA-IR	2,96 ± 0,38	2,62 ± 0,31 [*]	3,65 ± 0,42	1,97 ± 0,16 ^{†‡}
Cholesterol całkowity [mmol/l]	5,40 ± 0,12	5,42 ± 0,11	5,51 ± 0,15	5,27 ± 0,16 [*]
Cholesterol frakcji LDL [mmol/l]	3,32 ± 0,09	3,27 ± 0,09	3,30 ± 0,11	3,09 ± 0,12 [*]
Cholesterol frakcji HDL [mmol/l]	1,37 ± 0,08	1,43 ± 0,08	1,50 ± 0,07	1,51 ± 0,07
Triglicerydy [mmol/l]	1,54 ± 0,06	1,56 ± 0,05	1,57 ± 0,05	1,46 ± 0,06 [*]
Adiponektyna [μg/ml]	5,98 ± 0,52	7,48 ± 0,71 [†]	6,07 ± 0,46	8,08 ± 0,73 [†]
Leptyna [ng/ml]	6,16 ± 0,79	6,21 ± 0,77	6,79 ± 0,66	6,95 ± 0,56

Dane przedstawiono jako średnie ± SEM; *p < 0,05; †p < 0,01 w porównaniu z wartościami wyjściowymi; ‡p < 0,05 w porównaniu z grupą chorych słabo reagujących na leczenie; BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała; SBP (*systolic blood pressure*) — skurczowe ciśnienie tętnicze; DBP (*diastolic blood pressure*) — rozkurczowe ciśnienie tętnicze; FPG (*fasting plasma glucose*) — glikemia na czczo; IRI (*immunoreactive insulin*) — insulina immunoreaktywna; HOMA-IR (*homeostasis model assessment for insulin resistance*) — model homeostatyczny z użyciem oceny insulino-oporności

zależne, wykorzystując modele ANCOVA, które zawierały Δ HbA_{1c} i Δ HOMA-IR jako zmienne dodatkowe. Jak przedstawiono w tabeli 4, po skorygowaniu względem Δ HbA_{1c} i Δ HOMA-IR, analiza ANCOVA wykazała, że leczenie pioglitazonem wiązało się z Δ CRP i Δ adiponektyny. Ponadto, było ono związane z Δ PWV, które wykazywało zależność jedynie z Δ CRP i Δ adiponektyny, natomiast w całej próbie nie stwierdzono zależności z Δ HbA_{1c}, Δ HOMA-IR, Δ ciśnienia krwi, Δ cholesterolu frakcji LDL i Δ triglicerydów. Analizując oddzielnie dane osób podatnych i niepodatnych na leczenie pioglitazonem, stwierdzono, że po terapii Δ PWV wykazuje zależność jedynie z Δ adiponektyny (wieloczynnikowy współczynnik regresji -11,4, p = 0,042), a nie wykazuje zależności z Δ HbA_{1c} (19,2, p = 0,5235), Δ cholesterolu frakcji LDL (0,94, p = 0,2111) i Δ CRP (383,1, p = 0,1827) (dane nieprzedstawione).

Wnioski

U chorych na cukrzycę typu 2 zwiększa się ryzyko rozwoju miażdżycy. Leki z grupy TZD łączy działanie przeciwcukrzycowe i przeciwniażdżycowe. Ich stosowanie może się stać nową strategią leczenia chorych na cukrzycę typu 2, uwzględniającą nie tyl-

ko kontrolę glikemii, ale również terapię związanych z cukrzycą chorób układu sercowo-naczyniowego. Doświadczenia przeprowadzone *in vivo* i *in vitro* wykazały, że przeciwniażdżycowe działanie pioglitazonu jest spowodowane jego bezpośrednim wpływem na naczynia krwionośne [9–18]. Jednak nie przeprowadzono dotychczas badań klinicznych, w których sprawdzono by, czy pioglitazon wpływa przeciwniażdżycowo niezależnie od działania przeciwcukrzycowego również u człowieka. Celem omawianego badania było wyjaśnienie zależności między działaniem przeciwniażdżycowym a przeciwcukrzycowym pioglitazonu u chorych na cukrzycę typu 2.

Oceniając przeciwniażdżycowe działanie leku, wykazano, że pioglitazon istotnie obniża stężenie CRP u chorych na cukrzycę typu 2, co jest zgodne z wcześniejszymi doniesieniami [32]. Ponadto, autorzy zaobserwowali, że 3-miesięczne leczenie pioglitazonem spowodowało istotne obniżenie wartości PWV. Wyniki badania są zgodne z rezultatem badania Minamikawy i wsp. [19] oraz Koshiyamy i wsp. [20], którzy zaobserwowali, że u pacjentów leczonych przez 3 miesiące troglitazonem lub pioglitazonem istotnie zmniejszyła się IMT. Taniwaki i wsp. [33] stwierdzili wcześniej, że u pacjentów z cukrzycą typu 2 istnieje

Tabela 4. Modele ANCOVA wykazujące różnice stężeń adiponektyny i białka C-reaktywnego oraz wartości prędkości fali tętna związane z leczeniem pioglitazonem

Zmienne związane z leczeniem pioglitazonem	Zmienne dodatkowe	Współczynnik regresji (SEM)	p	
ΔCRP	Nieskorygowana	-0,018 (0,010)	0,0262	
	Skorygowana względem	ΔHbA _{1c}	-0,041 (0,013)	0,0015
		ΔHOMA-IR	-0,027 (0,010)	0,0117
		ΔBMI	-0,042 (0,010)	0,0001
ΔPWV	Nieskorygowana	-51,94 (21,61)	0,0180	
	Skorygowana względem	ΔHbA _{1c}	-50,64 (27,99)	0,0423
		ΔHOMA-IR	-47,03 (23,31)	0,0463
		ΔSBP i ΔDBP	-69,49 (26,87)	0,0112
		ΔLDL	-54,29 (21,89)	0,0147
		Δtriglicerydów	-49,89 (21,75)	0,0238
		ΔCRP	-34,56 (23,12)	0,1381
		Δadiponektyny	-29,99 (22,47)	0,1850
Δadiponektyny	Nieskorygowana	1,808 (0,474)	0,0002	
	Skorygowana względem	ΔHbA _{1c}	1,522 (0,616)	0,0151
		ΔHOMA-IR	0,547 (0,147)	0,0003

Zmiany parametrów/zmiennych są wskazywane przez odejmowanie wartości przed rozpoczęciem leczenia od wartości po leczeniu; BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała; SBP (*systolic blood pressure*) — skurczowe ciśnienie tętnicze; DBP (*diastolic blood pressure*) — rozkurczowe ciśnienie tętnicze; HOMA-IR (*homeostasis model assessment for insulin resistance*) — model homeostatyczny z użyciem oceny insulinooporności; CRP (*C-reactive protein*) — białko C-reaktywne; PWV (*pulse wave velocity*) — prędkość fali tętna

wyraźny związek między IMT tętnicy szyjnej a PWV. Ponadto, w ostatnio przeprowadzonych badaniach wykazano, że PWV jest nie tylko wskaźnikiem uszkodzenia naczyń [34], lecz również czynnikiem prognostycznym śmiertelności w cukrzycy [28]. Dlatego autorzy uważają, że PWV w połączeniu z innymi wskaźnikami miażdżycy, takimi jak CPR dużej czułości, może służyć jako wiarygodny wskaźnik oceny przeciwmiażdżycowego wpływu pioglitazonu. Najważniejszą obserwacją w tym badaniu jest to, że pioglitazon obniża stężenie CRP i PWV zarówno u osób podatnych, jak i niepodatnych na jego działanie przeciwcukrzycowe. Poza tym, w wieloczynnikowej analizie wykazano, że ΔCRP i ΔPWV są niezależne od zmian parametrów związanych z metabolizmem glukozy, czyli ΔFPG, ΔIRI, ΔHbA_{1c} i ΔHOMA-IR. U wszystkich chorych otrzymujących pioglitazon ΔPWV wykazywały zależność jedynie z ΔCRP i Δadiponektyny, nie stwierdzono zależności z ΔHbA_{1c} i cholesterolu frakcji LDL. Te rezultaty wskazują, że pioglitazon może zapobiegać rozwojowi zmian miażdżycowych bez względu na to, czy poprawia metabolizm glukozy, zaś mechanizm przeciwmiażdżycowego działania tego leku prawdopodobnie nie jest spowodowany efektem przeciwcukrzycowym. Minamikawa i wsp. [19] wykazali, że stężenie HbA_{1c} i poposiłkowe stężenie triglicerydów zmniejszyły się u chorych

na cukrzycę leczonych pioglitazonem, chociaż nie odnotowano istotnej korelacji między zmianą wymierzonych parametrów a ΔIMT. Wiadomo, że PPAR-γ ulegają ekspresji w komórkach naczyń, takich jak: komórki śródbłonna, VSMC i makrofagi, i mogą przeciwdziałać rozwojowi zmian miażdżycowych [9–15, 35, 36]. Autorzy wnioskują, że także u człowieka przeciwmiażdżycowe działanie pioglitazonu jest spowodowane przede wszystkim jego bezpośrednim wpływem na naczynia.

Udowodniono, że TZD aktywuje PPAR-γ, występujące licznie w tkance tłuszczowej, gdzie regulują produkcję różnych hormonów produkowanych przez adipocyty (nazywane ogólnie adipocytokinami) [37], na przykład leptyny i adiponektyny. W omawianym badaniu TZD istotnie zwiększyły stężenie adiponektyny w osoczu chorych na cukrzycę typu 2, co jest zgodne z wynikami kilku wcześniejszych badań [38, 39, 44]. Należy zwrócić szczególną uwagę na fakt, że pioglitazon powoduje wzrost stężenia adiponektyny w osoczu bez względu na podatność chorego na przeciwcukrzycowe działanie leku. W ostatnich badaniach przeprowadzonych na myszach z deficytem adiponektyny wykazano, że odgrywa ona ochronną rolę w rozwoju miażdżycy [40, 41]. Stwierdzono ponadto, że zmniejszona produkcja adiponektyny wiąże się z chorobą miażdżycową [42, 43]. Podsu-

mowując, autorzy uważają, że przeciwmiażdżycowe działanie TZD przynajmniej częściowo zależy od pobudzenia produkcji/sekrecji adiponektyny w tkance tłuszczowej.

Co ciekawe, autorzy wykazali, że stężenie CRP było istotnie niższe u chorych podatnych niż u pacjentów niepodatnych na leczenie. Te rezultaty sugerują, że przeciwmiażdżycowy wpływ pioglitazonu częściowo wiąże się z poprawą metabolizmu glukozy. W badaniu nie odnotowano istotnych różnic pod względem Δ PWV między osobami podatnymi i niepodatnymi na terapię. Zdaniem autorów wzrost stężenia CRP może świadczyć o ostrym procesie zapalnym toczącym się w naczyniach (lub o zwyrodnieniu tłuszczowym), którego nasilenie zmniejsza się po 3 miesiącach leczenia pioglitazonem. Natomiast wartość PWV może odzwierciedlać zaawansowane zmiany miażdżycowe w naczyniach (lub zeszywnienie naczyń), a w tym przypadku potrzeba więcej czasu na uzyskanie poprawy. Dane z badania sugerują ponadto, że stężenie CRP prawdopodobnie jest bardziej wrażliwe na ostre zmiany metaboliczne wywołane podawaniem TZD niż PWV. Aby potwierdzić powyższe tezy, konieczne są dalsze badania.

Stężenie cholesterolu frakcji HDL nie zmieniło się zarówno u chorych dobrze, jak i słabo reagujących na leczenie, co jest zgodne z wcześniejszymi badaniami [44]. W omawianej próbie klinicznej pioglitazon istotnie obniżył stężenie triglicerydów jedynie u pacjentów podatnych na terapię. Korzystny wpływ tego leku na insulinoporność może powodować obniżenie stężenia triglicerydów u tych chorych.

Niniejsze badanie miało charakter obserwacji. Mimo że nie zastosowano w nim metody randomizacji, pacjentów przydzielanych przed badaniem do grupy kontrolnej i grupy leczonej pioglitazonem odpowiednio dobrano pod względem: wieku, płci, wartości BMI, SBP, DBP, FPG, stężeń HbA_{1c}, IRI, cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL i triglicerydów. Ponadto, w grupie badanej umieszczono wszystkich chorych, których leczono pioglitazonem. Dzięki temu uzyskano ważne informacje dotyczące terapii i rezultatu stosowania pioglitazonu u tych chorych, które pozwoliły autorom podzielić pacjentów na podatnych i niepodatnych na leczenie TZD [23, 24].

Podsumowując, autorzy dowiedli, że pioglitazon może działać przeciwmiażdżycowo u chorych na cukrzycę typu 2 bez względu na podatność na wpływ przeciwcukrzycowy. Wyniki badania sugerują, że jest to użyteczny lek, ponieważ wykazuje wielorakie korzystne działania i powoduje efekt hipoglikemiczny oraz chroni chorych przed wieloma czynnikami ryzyka. Uzyskane rezultaty wskazują, że przeciw-

miażdżycowe działanie pioglitazonu wynika przede wszystkim z jego bezpośredniego wpływu na naczynia krwionośne.

PIŚMIENNICTWO

1. Wei M., Gaskill S.P., Haffner S.M., Stern M.P.: Effects of diabetes and level of glycemia on all-cause and cardiovascular mortality: the San Antonio Heart Study. *Diabetes Care* 1998; 21: 1167–1172.
2. Tominaga M., Eguchi H., Manaka H., Igarashi K., Kato T., Sekikawa A.: Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose: the Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care* 1999; 2: 920–924.
3. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation Investigators: Influence of diabetes on 5-year mortality and morbidity in a randomized trial comparing CABG and PTCA in patients with multivessel disease. *Circulation* 1997; 96: 1761–1769.
4. Meigs J.B., Nathan D.M., D'Agostino R.B. Sr., Wilson P.W.: Fasting and postchallenge glycemia and cardiovascular disease risk: the Framingham Offspring Study. *Diabetes Care* 2002; 25: 1845–1850.
5. Okuno A., Tanemoto H., Tobe K. i wsp.: Troglitazone increases the number of small adipocytes without the change of white adipose tissue mass in obese Zucker rats. *J. Clin. Invest.* 1998; 101: 1354–1361.
6. Yamauchi T., Kamon J., Waki H. i wsp.: The mechanisms by which both heterozygous peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) deficiency and PPAR γ agonist improve insulin resistance. *J. Biol. Chem.* 2001; 276: 41 245–41 254.
7. Olefsky J.M.: Treatment of insulin resistance with peroxisome proliferator-activated receptor γ agonists. *J. Clin. Invest.* 2000; 106: 467–472.
8. Spiegelman B.M.: PPAR- γ : adipogenic regulator and thiazolidinedione receptor. *Diabetes* 1998; 47: 507–514.
9. Plutzky J.: Peroxisome proliferator-activated receptors in endothelial cell biology. *Curr. Opin. Lipidol.* 2001; 12: 511–518.
10. Duval C., Chinetti G., Trottein F., Fruchart J.C., Staels B.: The role of PPARs in atherosclerosis. *Trends Mol. Med.* 2002; 8: 422–430.
11. Jackson S.M., Parhami F., Xi X.P. i wsp.: Peroxisome proliferator-activated receptor activators target human endothelial cells to inhibit leukocyte-endothelial cell interaction. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1999; 19: 2094–2104.
12. Pasceri V., Wu H.D., Willerson J.T., Yeh E.T.: Modulation of vascular inflammation in vitro and in vivo by peroxisome proliferator-activated receptor- γ activators. *Circulation* 2000; 101: 235–238.
13. Ricorte M., Li A.C., Willson T.M., Kelly C.J., Glass C.K.: The peroxisome proliferator-activated receptor- γ is a negative regulator of macrophage activation. *Nature* 1998; 391: 79–82.
14. Marx N., Schönbeck U., Lazar M.A., Libby P., Plutzky J.: Peroxisome proliferator-activated receptor gamma activators inhibit gene expression and migration in human vascular smooth muscle cells. *Circ. Res.* 1998; 83: 1097–1103.
15. Hsueh W.A., Jackson S., Law R.E.: Control of vascular cell proliferation and migration by PPAR- γ : a new approach to macrovascular complications of diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 392–397.
16. Law R.E., Meehan W.P., Xi X.P. i wsp.: Troglitazone inhibits vascular smooth muscle cell growth and intimal hyperplasia. *J. Clin. Invest.* 1996; 98: 1897–1905.
17. Collins A.R., Meehan W.P., Kintscher U. i wsp.: Troglitazone inhibits formation of early atherosclerotic lesions in diabetic and nondiabetic low density lipoprotein receptor-deficient mice. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2001; 21: 365–371.

18. Li A.C., Brown K.K., Silvestre M.J., Willson T.M., Palinski W., Glass C.K.: Peroxisome proliferator-activated receptor γ ligands inhibit development of atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice. *J. Clin. Invest.* 2000; 106: 523–531.
19. Minamikawa J., Tanaka S., Yamauchi M., Inoue D., Koshiyama H.: Potent inhibitory effect of troglitazone on carotid arterial wall thickness in type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998; 83: 1818–1820.
20. Koshiyama H., Shimono D., Kuwamura N., Minamikawa J., Nakamura Y.: Inhibitory effect of pioglitazone on carotid arterial wall thickness in type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 3452–3456.
21. Takagi T., Akasaka T., Yamamuro A. i wsp.: Troglitazone reduces neointimal tissue proliferation after coronary stent implantation in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: a Serial Intravascular Ultrasound Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 36: 1529–1535.
22. Takagi T., Yamamuro A., Tamita K. i wsp.: Impact of troglitazone on coronary stent implantation using small stents in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am. J. Cardiol.* 2002; 89: 318–322.
23. Kuehnle H.F.: New therapeutic agents for the treatment of NIDDM. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 1996; 104: 93–101.
24. Suter S.L., Nolan J.J., Wallace P., Gumbiner B., Olefsky J.M.: Metabolic effects of new oral hypoglycemic agent CS-045 in NIDDM subjects. *Diabetes Care* 1992; 15: 193–203.
25. Ridker P.M., Hennekens C.H., Buring J.E., Rifal N.: C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 836–843.
26. Han T.S., Satter N., Williams K., Gonzalez-Villalpando C., Lean M.E.J., Haffner S.M.: Prospective study of C-reactive protein in relation to the development of diabetes and metabolic syndrome in the Mexico City Diabetes Study. *Diabetes Care* 2002; 25: 2016–2021.
27. Lehmann E.D.: Clinical value of aortic pulse-wave velocity measurement. *Lancet* 1999; 354: 528–529.
28. Cruickshank K., Riste L., Anderson S.G., Wright J.S., Dunn G., Gosling R.G.: Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation* 2002; 106: 2085–2090.
29. Haffner S.M., Kennedy E., Gonzalez C., Stern M.P., Miettinen H.: A prospective analysis of the HOMA model: the Mexico City Diabetes Study. *Diabetes Care* 1996; 19: 1138–1141.
30. Macy E.M., Hayes T.E., Tracy R.P.: Variability in the measurement of C-reactive protein in healthy subjects: implications for reference intervals and epidemiological applications. *Clin. Chem.* 1997; 43: 52–58.
31. Masuzaki H., Ogawa Y., Hosoda K. i wsp.: Glucocorticoid regulation of leptin synthesis and secretion in humans: elevated plasma leptin levels in Cushing's syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997; 82: 2542–2547.
32. Haffner S.M., Greenberg A.S., Weston W.M., Chen H., Williams K., Freed M.I.: Effect of rosiglitazone treatment on nontraditional markers of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2002; 106: 679–684.
33. Taniwaki H., Kanda H., Kawagishi T. i wsp.: Correlation between the intima-media thickness of the carotid artery and aortic pulse-wave velocity in patients with type 2 diabetes: vessel wall properties in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 1851–1857.
34. Cohn J.N.: Vascular wall function as a risk marker for cardiovascular disease. *J. Hypertens.* 1999; 17: S41–44.
35. Glass C.K.: Antiatherogenic effects of thiazolidinediones? *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2001; 21: 295–296.
36. Barbier O., Torra I.P., Duguay Y. i wsp.: Pleiotropic actions of peroxisome proliferator-activated receptors in lipid metabolism and atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2002; 22: 717–726.
37. Matsuzawa Y., Funahashi T., Nakamura T.: Molecular mechanism of metabolic syndrome X: contribution of adipocytokines adipocyte-derived bioactive substances. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1999; 892: 146–154.
38. Maeda N., Takahashi M., Funahashi T. i wsp.: PPAR γ ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes* 2001; 50: 2094–2099.
39. Yang W.S., Jeng C.Y., Wu T.J. i wsp.: Synthetic peroxisome proliferator-activated receptor- γ agonist, rosiglitazone, increases plasma levels of adiponectin in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2002; 25: 376–380.
40. Kubota N., Terauchi Y., Yamauchi T. i wsp.: Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. *J. Biol. Chem.* 2002; 277: 25 863–25 866.
41. Matsuda M., Shimomura I., Sata M. i wsp.: Role of adiponectin in preventing vascular stenosis: the missing link of adipovascular axis. *J. Biol. Chem.* 2002; 277: 37 487–37 491.
42. Hotta K., Funahashi T., Arita Y. i wsp.: Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000; 20: 1595–1599.
43. Ouchi N., Kihara S., Arita Y. i wsp.: Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999; 100: 2473–2476.
44. Hirose H., Kawai T., Yamamoto Y. i wsp.: Effects of pioglitazone on metabolic parameters, body fat distribution, and serum adiponectin levels in Japanese male patients with type 2 diabetes. *Metabolism* 2002; 51: 314–317.