

Récepteurs PPAR et insulinosensibilité : nouveaux agonistes en développement

J.-P. Pégrier

INSERM U567/CNRS UMR 8104, Institut Cochin, Département d'Endocrinologie, Université Paris V, F-75674 Paris Cedex 14.

Correspondance : pegrier@cochin.inserm.fr



PPAR receptors and insulin sensitivity: new agonists in development

J.-P. Pégrier

Ann. Endocrinol., 2005 ; 66, 2, Cahier 2: 1S10-1S17

Thiazolidinediones (or glitazones) are synthetic PPAR γ (*Peroxisome Proliferator-Activated Receptors gamma*) ligands with well recognized effects on glucose and lipid metabolism. The clinical use of these PPAR γ agonists in type 2 diabetic patients leads to an improved glycemic control and an enhanced insulin sensitivity, and at least in animal models, to a protective effect on pancreatic β -cell function. However, they can produce adverse effects, generally mild or moderate, but some of them (mainly peripheral edema and weight gain) may conduct to treatment cessation. Several pharmacological classes are currently in pre-clinical or clinical development, with the objective to retain the beneficial metabolic properties of PPAR γ agonists, either alone or in association with the PPAR α agonists (fibrates) benefit on lipid profile, but devoid of the side-effects on weight gain and fluid retention. These new pharmacological classes: partial PPAR γ agonists, PPAR γ antagonists, dual PPAR α /PPAR γ agonists, pan PPAR α / β (δ)/ γ agonists, RXR receptor agonists (rexinoids), are presented in this review. Main results from *in vitro* cell experiments and animal model studies are discussed, as well as the few published short-term studies in type 2 diabetic patients.

Key-words: fatty acids, insulin resistance, PPAR nuclear receptors, PPAR agonists, rexinoids, type 2 diabetes mellitus.

Récepteurs PPAR et insulinosensibilité : nouveaux agonistes en développement

Les thiazolidinediones, ou glitazones, sont des ligands synthétiques des récepteurs nucléaires PPAR γ (*Peroxisome Proliferator-Activated Receptors gamma*), possédant des effets métaboliques reconnus sur les métabolismes glucidique et lipidique. Leur utilisation clinique chez les patients diabétiques de type 2 permet l'amélioration du contrôle glycémique et de l'insulinosensibilité, et du moins dans les modèles animaux, la préservation de la fonction β -pancréatique. Ils peuvent toutefois induire des effets indésirables, généralement mineurs ou modérés, mais qui pour certains d'entre eux, en particulier la prise de poids et les œdèmes des membres inférieurs, peuvent parfois conduire à l'interruption du traitement. Plusieurs classes pharmacologiques sont en développement, visant à obtenir les effets favorables des agonistes PPAR γ sur le plan métabolique, éventuellement en les associant aux effets bénéfiques des agonistes PPAR α (fibrates) sur le profil lipidique, tout en minimisant au maximum les effets indésirables des glitazones sur le poids ou la rétention hydrique. Ces nouvelles classes pharmacologiques : agonistes partiels PPAR γ , antagonistes PPAR γ , agonistes mixtes PPAR α /PPAR γ , agonistes complets PPAR α / β (δ)/ γ , agonistes du récepteur RXR (réxinoïdes), sont décrites dans cette revue. Les principaux résultats obtenus dans des modèles cellulaires *in vitro* et chez l'animal, ainsi que les quelques études court terme publiées chez des patients diabétiques de type 2 sont discutés.

Mots-clés : acides gras, agonistes PPAR, diabète de type 2, insulino-résistance, récepteurs nucléaires PPAR, réxinoïdes.

MÉCANISMES D'ACTION DES THIAZOLIDINEDIONES (GLITAZONES) : UN BREF RAPPEL

Les thiazolidinediones ou glitazones, sont des ligands synthétiques des récepteurs nucléaires PPAR γ (*Peroxisome Proliferator-Activated Receptors gamma*), possédant des effets antidiabétiques reconnus en réduisant l'insulino-résistance au niveau du tissu adipeux, puis par des mécanismes indirects au niveau des muscles squelettiques et du foie. Deux glitazones sont actuellement disponibles, la pioglitazone et la rosiglitazone, dont les mécanismes d'action sont comparables en raison de leur sélectivité de liaison au récepteur PPAR γ . Chez le diabétique de type 2 (DT2), l'activation par les glitazones du récepteur PPAR γ majoritairement localisé dans le tissu adipeux, induit une cascade de réactions métaboliques conduisant à l'apoptose (mort cellulaire programmée) des gros adipocytes insulino-résistants du tissu adipeux viscéral et, dans le tissu adipeux sous-cutané, à la différenciation de pré-adipocytes en adipocytes de petite taille, beaucoup plus sensibles à l'action de l'insuline [1-4]. Cette activation du récepteur PPAR γ dans l'adipocyte induit une augmentation de l'expression de gènes impliqués dans le captage de glucose (transporteur de glucose GLUT-4), le

captage et le stockage des acides gras (AGL) circulants (transporteurs d'AGL comme CD36, FATP, aP2, lipoprotéine lipase, acyl-CoA synthétase, etc.) [3, 5]. De plus, l'activation du récepteur PPAR γ entraîne une modification de l'expression des gènes codant les adipocytokines (protéines ou hormones secrétées par les adipocytes). Ainsi, la production des adipocytokines ayant des effets néfastes sur la sensibilité à l'insuline, telles que le TNF α (*Tumor Necrosis Factor Alpha*), l'interleukine 6, la leptine ou la résistine est diminuée [6], alors que l'expression et la sécrétion d'adiponectine (protéine sécrétée par l'adipocyte et impliquée dans l'amélioration de la sensibilité à l'insuline chez les sujets obèses, intolérants au glucose ou DT2) est fortement augmentée [7]. Tous ces mécanismes d'action et leur traduction au niveau des organes-cibles (pancréas, foie, muscles squelettiques) (fig. 1) contribuent aux effets bénéfiques décrits avec les glitazones : contrôle glycémique, amélioration de l'insulinosensibilité, et vraisemblablement préservation de la fonction β -pancréatique [3, 8-15].

LES MODULATEURS DE L'ACTIVITÉ DE PPAR γ : LES AGONISTES PARTIELS

Pourquoi de nouveaux agonistes PPAR γ ?

Les effets bénéfiques des glitazones sur le plan métabolique sont maintenant bien établis. Il en est de même pour leurs effets indésirables. Ces effets indésirables, généralement mineurs ou modérés, peuvent justifier des précautions d'emploi particulières chez certains patients

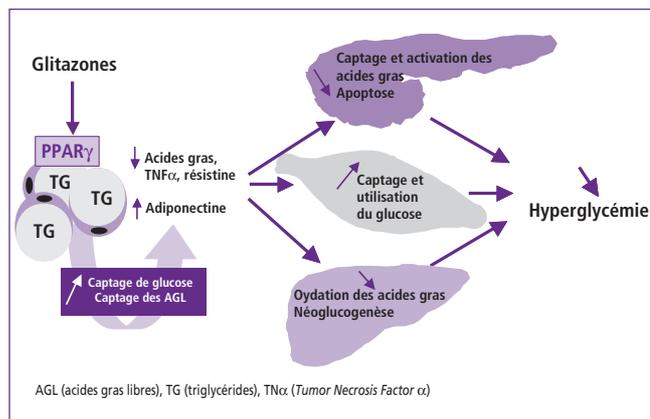


Figure 1 : Principaux effets métaboliques au niveau des tissus-cibles (pancréas, muscle squelettique et foie) liés à l'activation du récepteur PPAR γ (*Peroxisome Proliferator-Activated Receptors* γ) par les glitazones.

(cf. Dictionnaire Vidal[®] 2004), nous n'y reviendrons pas. Certains d'entre eux, en particulier la prise de poids et les œdèmes des membres inférieurs, peuvent toutefois gêner et/ou inquiéter les patients, conduisant parfois à l'interruption du traitement par le patient.

La prise de poids, de l'ordre de 2 à 4 kg en monothérapie, est généralement observée dans les premiers mois de traitement et se stabilise par la suite. Elle correspond pour l'essentiel à un développement du tissu adipeux sous-cutané sous l'effet de l'activation du récepteur PPAR γ et est donc redevable du mode d'action des glitazones, sans toutefois altérer le bénéfice observé en terme de contrôle glycémique ou d'amélioration de l'insulinosensibilité [14, 16-21]. Cette prise de poids est couramment observée lorsque le contrôle glycémique s'améliore, et cela quel que soit le traitement antidiabétique. Ainsi dans l'étude UKPDS, tous les patients du groupe « traitement intensif » ont présenté, en parallèle avec un meilleur contrôle de leur diabète, un gain de poids significatif, de l'ordre de 3-4 kg en moyenne après 2 ans de traitement par le glibenclamide ou l'insuline, atteignant à la fin de l'étude, en moyenne 1,7 kg de plus ($p < 0,001$) que le groupe « traitement conventionnel » pour le groupe glibenclamide et 4 kg de plus ($p < 0,0001$) pour le groupe insuline [22]. Ainsi, il a pu être établi que chaque pourcent d'HbA $_{1c}$ gagné, correspondait à une prise pondérale moyenne de 2 kg [23].

La rétention hydrique est assez fréquemment observée au cours d'un traitement par les glitazones. Elle peut se traduire dans 5 à 10 % des cas par des œdèmes périphériques, essentiellement au niveau des membres inférieurs [14, 16-21]. Les mécanismes de la rétention hydrosodée et des œdèmes sont complexes et multifactoriels [14, 21].

On comprend donc tout l'intérêt du développement de nouveaux agonistes partiels qui devraient posséder une efficacité et un intérêt clinique au moins équivalents à ceux des glitazones, tout en permettant de réduire, voire d'éviter ces effets indésirables, même s'ils sont généralement plus gênants que potentiellement dangereux.

Les nouveaux agonistes partiels du récepteur PPAR γ

Même si certains présentent une structure proche de celle des thiazolidinediones, tels la balaglitazone (NNC 61-0645/DRF-2593) en phase 2 clinique, dont l'affinité pour le récepteur PPAR γ est environ 80 % plus faible que celle de la rosiglitazone [24, 25] ou encore CLX-0921 [26], PMT13 [27] et PAT5A [28], la plupart se caractérisent par une structure chimique différente (absence du noyau thiazolidinedione caractéristique de la classe des glitazones), et par une efficacité de liaison au récepteur

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/9235928>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/9235928>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)