



Glitazoner – et nytt behandlingsprinsipp ved diabetes

Det er nylig registrert to nye perorale antidiabetika til behandling av type 2-diabetes, pioglitazon (Actos) og rosiglitazon (Avandia). Begge medikamentene øker insulinfølsomheten og hører til gruppen tiazolidindioner, også kalt glitazoner. De reduserer blodsukkernivået, insulinresistensen og insulinnivået og kan ha gunstige effekter på lipidverdiene.

Glitazonene ble oppdaget ved at man søkte etter kjemiske forbindelser som kunne redusere insulinresistens og motvirke diabetes i en musemodell for overvekt. Senere ble det oppdaget at medikamentene virker ved å aktivere transkripsjonsfaktoren peroksisom proliferatoraktivert reseptortype gamma (PPAR- γ) (1). Det påvirker reguleringen av flere sentrale gener i karbohydrat- og fettstoffsiftet (fig 1). PPAR- γ forekommer i høy konsentrasjon i fettvev, hvor den spiller en viktig rolle i differensieringen av preadipocytter til modne fettceller. Årsaken til at glitazonene øker insulinfølsomheten og senker blodsukkernivået ved binding til PPAR- γ er bare delvis kjent. Man antar at økning av antallet glukosetransportører i muskelcellene er viktig (GLUT-4), likeså økning av glukokinase, fosfodiesterase 3B og lipoproteinlipase. Effekten på lipoproteinlipase fører til reduksjon av nivået av sirkulerende frie fettsyrer, som kan bidra til den økte insulinfølsomheten. PPAR- γ -aktivering fører dessuten til at det dannes flere små fettceller i stedet for få og store og redistribusjon av fettvev fra det viscerale til det subkutane området. Begge disse effekter kan gi økt insulinfølsomhet. Helt nylig er det vist at glitazoner kan øke insulinfølsomheten hos mus ved å redusere produksjonen av fettvevshormonet resistin (2). Det er uklart om dette har betydning hos mennesket.

Blodsukkensenkende virkning

Medikamentene er nå registrert for klinisk bruk i Norge, men det er bare publisert et fåtall klinisk kontrollerte studier som tillater vurdering av den kliniske effekten. Særlig savnes randomiserte studier hvor medikamentene er sammenliknet med de etablerte midlene som brukes i dag både i monoterapi og i kombinasjoner, og langtidsstudier.

Kåre I. Birkeland

kare.birkeland@ioks.uio.no
Hormonlaboratoriet
Aker sykehus
0514 Oslo

Brukt i monoterapi kan pioglitazon og rosiglitazon redusere blodsukkernivået på en doseavhengig måte i doser opptil henholdsvis 45 mg/d og 8 mg/d. Foreløpig finnes det bare publisert kontrollerte studier med varighet inntil 6 md. Gjennomsnittlig reduksjon av Hb A_{1c} med maksimaldose av medikamentene er omkring 1,5 prosentpoeng i forhold til placebo (3, 4) (tab 1). Effekten er naturlig nok størst hos pasienter som tidligere fikk sitt blodsukkernivå dårlig kontrollert med kostbehandling alene.

Økt blodsukkensenkende effekt kan oppnås når glitazoner kombineres med sulfonylurea eller metformin. Tillegg av 2 mg rosiglitazon til pasienter med utilfredsstillende blodsukkerkontroll med sulfonylurea alene reduserte Hb A_{1c} 1,0 prosentpoeng over 26 uker (5), og tillegg av 8 mg/d til metformin-behandlede pasienter reduserte Hb A_{1c} 1,2 prosentpoeng (6). Pioglitazon ser ut til å gi omtrent tilsvarende resultater (7). Det er ikke publisert kontrollerte studier med glitazoner i kombinasjon med to andre antidiabetika (tredoseregimer). Det mangler også foreløpig dokumentasjon for effekten av pio-

og rosiglitazon kombinert med repaglinid eller akarbose.

Troglitazon gitt til insulinbehandlede pasienter med type 2-diabetes resulterte i reduksjon av insulin dosen med opprettholdt eller bedret blodsukkerkontroll (8). Det er sannsynlig at tilsvarende effekter kan oppnås med pioglitazon og rosiglitazon, men foreløpig finnes det for lite data publisert til å vurdere dette.

Andre effekter

Insulinresistens er sentralt ved type 2-diabetes og sterkt assosiert til mange av komponentene i det metabolske syndrom. Man kunne derfor vente at medikamentene som reduserer insulinresistensen også kunne ha gunstige effekter på andre deler av syndromet som dyslipidemi, hypertensjon og hyperkoagulabilitet. Selv om dette ikke er uttømmende studert ennå, må man generelt si at det er beskjedne effekter av medikamentene på de andre komponentene av det metabolske syndrom. Det er varierende effekter på blodlipidene. Pioglitazon ser ut til å redusere triglyseridnivået noe og øke HDL-kolesterol nivået uten å affisere nivået av LDL-kolesterol. De tilgjengelige data indikerer at rosiglitazon øker nivåene av både LDL-kolesterol og HDL-kolesterol, mens triglyseridnivået påvirkes lite (9).

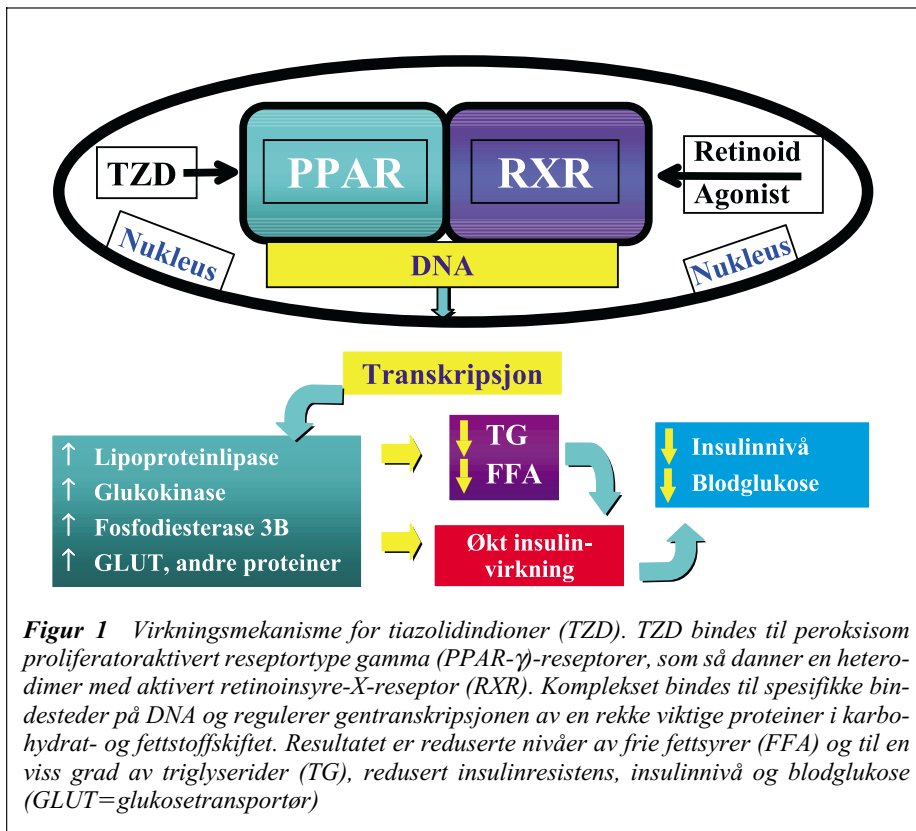
Det er beskrevet flere andre potensielt gunstige effekter av glitazoner på den aterosklerotiske prosess, slik som bedret endotel-funksjon, redusert proliferasjon av glatte muskelceller i karveggen og reduksjon av tumornekrosefaktor- α . Den kliniske betydningen av dette er foreløpig ukjent.

Bivirkninger

De vanligst rapporterte bivirkninger ved behandling med pioglitazon og rosiglitazon er vektøkning, væskeretensjon og en lett reduksjon i hemoglobinnivået. Det siste ser ut til å skyldes en økning av plasmavolumet. Hos pasienter med lavt hemoglobinnivå før behandlingsstart, vil det være økt risiko for anemi under behandlingen. Vektøkningen som er rapportert i monoterapi studiene er 1–4 kg over et halvt år. Noe av denne vektøkningen skyldes bedret blodsukkerregulering som gir mindre glukosuri og derved mindre energitap i urinen. Vektøkningen skyldes også væskeretensjon og økning av (særlig subkutant) fett. Noen pasienter får betydelig væskeretensjon med ødemutvik-

Hovedbudskap

- Pioglitazon og rosiglitazon er nye medikamenter for behandling av type 2-diabetes
- De hører til gruppen glitazoner (også kalt tiazolidindioner) og reduserer insulinresistensen, blodsukkernivået, insulinnivået og nivået av frie fettsyrer
- De er foreløpig bare godkjent som tilleggsbehandling til metformin eller sulfonylurea hos spesielle pasientgrupper
- Det er ikke belegg for at glitazoner er bedre enn dagens konvensjonelle antidiabetika



Figur 1 Virkningsmekanisme for tiazolidindioner (TZD). TZD bindes til peroksisom proliferatoraktivert reseptortype gamma (PPAR- γ)-reseptorer, som så danner en heterodimer med aktivert retinoinnsyre-X-reseptor (RXR). Komplekset bindes til spesifikke bindesteder på DNA og regulerer gentranskripsjonen av en rekke viktige proteiner i karbohydrat- og fettstoffsiftet. Resultatet er reduserte nivåer av frie fettsyrer (FFA) og til en viss grad av triglyserider (TG), redusert insulinresistens, insulinnivå og blodglukose (GLUT=glukosetransportør)

ling, og forverring av hjertesvikt har vært observert. Preparatene er derfor kontraindisert ved hjertesvikt. Ødemtendensen er mest uttalt når glitazoner kombineres med insulin, og det er en av grunnene til at denne kombinasjonen ikke er godkjent i Norge.

Det første glitazonet som ble tatt i klinisk bruk var troglitazon. På grunn av sjeldne, men svært alvorlige leverbivirkninger ble troglitazon aldri tatt i bruk i Europa. Etter erfaringene med troglitazon har man vært spesielt oppmerksom på leverbivirkninger un-

der utprøvingen av nye glitazoner. Verken i de prekliniske eller i de kliniske studiene som er gjort, har det vært observert tilsvarende leverbivirkninger med pioglitazon eller rosiglitazon. Det er riktignok publisert to tilfeller av mulige alvorlige leverbivirkninger av rosiglitazon, men årsaken til leveraffeksjonen i disse tilfellene er omdiskutert (10, 11).

Indikasjoner og bruk

Pioglitazon og rosiglitazon er kun registrert for oral kombinasjonsbehandling av type 2-diabetes hos pasienter med utilstrekkelig blodsukkerkontroll til tross for maksimal tolerert dose av metformin eller sulfonyleurea. Bruk av glitazoner i monoterapi er således ikke et alternativ hvis sulfonyleureapreparater eller metformin ikke har effekt eller kan tolereres. I kombinasjon med metformin er det kun godkjent for bruk hos overvektige pasienter, og i kombinasjon med sulfonyleurea kun når metformin ikke tolereres eller er kontraindisert. Medikamentene kan doseres en gang daglig og rosiglitazon er godkjent i doser opptil 8 mg/d, pioglitazon opptil 30 mg/d. Det anbefales å måle levertransaminaser før oppstart og ikke starte behandling ved kjent leversykdom eller hvis ALAT > 2,5 ganger øvre referansegrense. Leverenzymene kontrolleres hver annen måned det første året og deretter regelmessig. Ved ALAT-stigning til > 3 ganger øvre referansegrense skal glitazoner seponeres.

Medikamentene kan brukes i uendret dosering hos gamle og ved moderat redusert nyrefunksjon. Det finnes ikke data fra behandling av barn.

Tabell 1 Noen viktige kliniske effekter av perorale antidiabetika registrert i Norge (juni 2001)

	Sulfonyleurea	Biguanider	α -glukosidase-hemmere	Glinider	Glitazoner
Medikament	Glipizid Glibenklamid Glimepirid	Metformin	Akarbose	Repaglinid	Pioglitazon Rosiglitazon
Primær virkningsmekanisme	Økt insulinsekresjon	Redusert glukoseproduksjon i leveren og økt perifer insulinfølsomhet	Forsinket absorpsjon av komplekse karbohydrater	Økt insulinsekresjon	Økt perifer insulinfølsomhet
Blodsukkersenkende effekt (monoterapi)	Hb A _{1c} reduseres 1–1,5 prosentpoeng	Hb A _{1c} reduseres 1–1,5 prosentpoeng	Hb A _{1c} reduseres 0,5–1 prosentpoeng	Hb A _{1c} reduseres 1–1,5 prosentpoeng	Hb A _{1c} reduseres 1–1,5 prosentpoeng
Viktigste bivirkninger	Hypoglykemi Vektoppgang	Nedsatt appetitt, kvalme, diaré Laktacidose (sjelden)	Meteorisme, flatulens, diaré	Hypoglykemi Vektoppgang	Væskeretensjon, ødemer Vektoppgang
Virkning på blodlipider	Liten	Reduserer triglyserid- og kolesterolkonsentrasjoner noe	Liten	Liten	Begge reduserer verdiene for frie fettsyrer og øker verdiene for HDL-kolesterol noe. Pioglitazon reduserer triglyseridkonsentrasjonen noe. Rosiglitazon øker LDL-kolesterolkonsentrasjonen noe

Konklusjon

Det er særlig to problemer med dagens medikamentelle behandling av type 2-diabetes: At hyperglykemien forverres etter som tiden går hos de fleste av pasientene og den svært begrensede dokumentasjon for at medikamentene reduserer dødelighet og sykkelighet av hjerte- og karsykdom. Det stilles derfor store forventninger til glitazonene, men foreløpig er det ikke belegg for at de er bedre enn dagens konvensjonelle perorale antidiabetika. Forhåpentligvis vil vi få svar på dette etter hvert, ettersom begge medikamentene inngår i nylig oppstartede langtidsstudier med kardiiovaskulære endepunkter.

Spalten er redigert av Olav Spigset i samarbeid med Avdeling for legemidler ved Regionsykehuset i Trondheim og de øvrige klinisk farmakologiske miljøene i Norge



Se også kunnskapsprøve på
www.tidsskriftet.no/quiz

Litteratur

1. Kahn CR, Chen L, Cohen SE. Unraveling the mechanism of action of thiazolidinediones. *J Clin Invest* 2000; 106: 1305–7.
2. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409: 307–12.
3. Phillips LS, Grunberger G, Miller E, Patwardhan R, Rappaport EB, Salzman A. Once- and twice-daily dosing with rosiglitazone improves glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 308–15.
4. Aronoff S, Rosenblatt S, Braithwaite S, Egan JW, Mathisen AL, Schneider RL. Pioglitazone hydrochloride monotherapy improves glycemic control in the treatment of patients with type 2 diabetes: a 6-month randomized placebo-controlled dose-response study. The Pioglitazone 001 Study Group. *Diabetes Care* 2000; 23: 1605–11.
5. Wolffenbuttel BH, Gomis R, Squatrito S, Jones NP, Patwardhan RN. Addition of low-dose rosiglitazone to sulphonylurea therapy improves glycaemic control in type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 2000; 17: 40–7.
6. Fonseca V, Rosenstock J, Patwardhan R, Salzman A. Effect of metformin and rosiglitazone combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 283: 1695–702.
7. Einhorn D, Rendell M, Rosenzweig J, Egan JW, Mathisen AL, Schneider RL. Pioglitazone hydrochloride in combination with metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study. The Pioglitazone 027 Study Group. *Clin Ther* 2000; 22: 1395–409.
8. Schwartz S, Raskin P, Fonseca V, Graveline JF. Effect of troglitazone in insulin-treated patients with type II diabetes mellitus. Troglitazone and Exogenous Insulin Study Group. *N Engl J Med* 1998; 338: 861–6.
9. King AB. A comparison in a clinical setting of the efficacy and side effects of three thiazolidinediones. *Diabetes Care* 2000; 23: 557.
10. Al-Salman J, Arjomand H, Kemp DG, Mittal M. Hepatocellular injury in a patient receiving rosiglitazone. A case report. *Ann Intern Med* 2000; 132: 121–4.
11. Forman LM, Simmons DA, Diamond RH. Hepatic failure in a patient taking rosiglitazone. *Ann Intern Med* 2000; 132: 118–21. ○

Annonse