

Gir sulfonylurea økt kardiovaskulær risiko hos type 2-diabetikere?

TEMA

BJØRN OLAV ÅSVOLD

MAGNUS JONSBØ

VALDEMAR GRILL

Email: valdemar.grill@medisin.ntnu.no
Endokrinologisk seksjon
Medisinsk avdeling
Regionsykehuset i Trondheim
7006 Trondheim

Bruken av sulfonylureapreparater som behandling av type 2-diabetes har vært omdiskutert siden 1970, da University Group Diabetes Program (UGDP) rapporterte økt kardiovaskulær mortalitet ved tolbutamidbehandling.

Vi presenterer her den nåværende kunnskapen om sulfonylureapreparaters eventuelle kardiovaskulære risiko. Nye studier som tar for seg den molekylære virkningen av sulfonylureapreparater, viser at de lukker K^+ -ATP-kanaler ikke bare i insulinproduserende celler, men også i myokard og vaskulær glatt muskulatur. Dette kan teoretisk ha ugunstige effekter under iskemi. Eksperimentelle studier viser effekter av sulfonylureapreparater på hjerteparametere og forskjeller i disse effektene mellom de ulike preparatene, men sier ikke sikkert om disse effektene er ugunstige i en klinisk sammenheng. I den store United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), publisert i september 1998, fant man ingen økning i kardiovaskulær mortalitet ved sulfonylureabehandling. En mulig forklaring på forskjellen vis-à-vis UGDP er eksklusjonen av hjertesyke pasienter i UKPDS.

Vår tolking er at sulfonylureapreparater ikke gir klinisk viktig kardiovaskulær risiko hos hjertefriske type 2-diabetikere. Det mangler imidlertid studier med hovedvekt på hjertesyke pasienter, noe som ville avklare spørsmålet om ugunstige effekter av sulfonylureapreparater hos disse. Dette gjelder især studier med nye og muligens mer selektive sulfonylureapreparater og andre preparater som virker via betacellenes K^+ -ATP-kanaler.

Sulfonylureapreparater har vært brukt til behandling av type 2-diabetes i over 40 år (1). Den store prospektive studien som ble

utført i USA av University Group Diabetes Program (UGDP) og sluttført omkring 1970, konkluderte med at bruk av sulfonylureapreparatet tolbutamid kunne medføre økt risiko for kardiovaskulær død (2). Som følge av dette ble man i USA meget restriktiv med bruk av sulfonylureapreparater, mens man i europeiske land tvilte på resultatene fra denne undersøkelsen og fortsatte å benytte sulfonylureapreparater i behandlingen av type 2-diabetes (3).

I Norge er sulfonylureapreparater fremdeles den perorale medikamentgruppen som er mest benyttet i diabetesbehandlingen: Av 15,6 mill. solgte DDD (definerte døgndoser) av perorale blodsukkersenkende midler i 1998 var 77,4 % sulfonylureapreparater, 18,2 % metformin og 4,4 % akarbose (Scott Roberts, Farmastat Norsk legemiddelstatistikk AS, personlig meddelelse).

Mye forskning i den senere tid har forsøkt å klargjøre sulfonylureapreparaters eventuelle kardiovaskulære bivirkninger. Man har de siste årene fått økt kunnskap om sulfonylureapreparaters virkning på molekylært nivå, og nye eksperimentelle og kliniske studier er utført. Den viktigste av de nye kliniske studiene er den britiske studien United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) (4). Samtidig med disse studiene er det utviklet nye sulfonylurea- og sulfonylurealiknende preparater med andre bindingsegenskaper, blant annet i den hensikt å redusere eventuelle kardiovaskulære bivirkninger. Formålet med denne artikkelen er å gi en balansert vurdering av den nåværende kunnskapen på disse områdene.

Teoretisk kunnskap

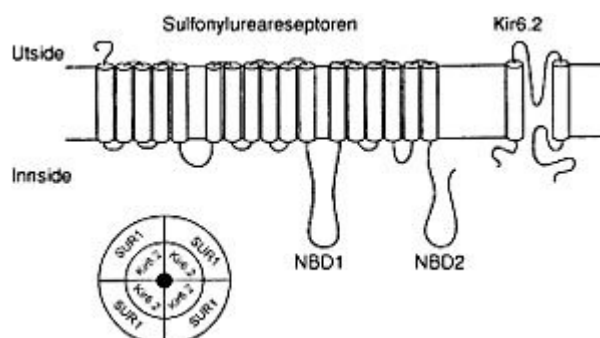
SULFONYLUREAPREPARATENES VIRKNINGSMEKANISME

Sulfonylurea virker på betacellene i pancreas ved å binde seg til ATP-avhengige K^+ -kanaler i cellemembranen og lukke disse. Man får da depolarisering av cellemembranen, Ca^{2+} -influx og eksocytose av insulingranula (5). Dette er hovedmekanismen for sulfonylureapreparatenes virkning, og den mekanismen man sikkert vet har klinisk betydning.

MOLEKYLÆR OPPBYGGING OG UTBREDELSE AV ATP-AVHENGIGE K-KANALER

ATP-avhengige K^+ -kanaler finnes ikke bare i pancreas, men også i myokard, glatt muskulatur, skjelettmuskulatur, nevroner og epitelceller (5).

K^+ -ATP-kanalen består av to enheter: en poreformende enhet (Kir6.x) og en regulatorisk enhet, sulfonylureareseptoren (SUR) (fig 1). Av Kir6.x kjenner man to former, Kir6.1 og Kir6.2. Kir6.2 finnes i både pancreas, myokard og glatt muskulatur. Av sulfonylureareseptoren kjenner man tre former: SUR1 finnes i betacellene i pancreas, SUR2A finnes i myokard og skjelettmuskulatur og SUR2B finnes i glatt muskulatur (5).



Figur 1 Topografisk bilde av betacellenes K^+ -ATP-kanaler. NBD = nukleotidbindende domene (5)

Sulfonylureasensitive K^+ -ATP-kanaler finnes også intracellulært. Den molekylære strukturen til disse kanalene er ikke nøyaktig kjent. Sulfonylureasensitive mitokondrielle K^+ -ATP-kanaler finnes blant annet i betaceller og i myokard (6). I myokard er det vist at kanalene spiller en rolle i iskemisk prekondisjonering (7).

K^+ -ATP-KANALENS ROLLE OG REGULERING I MYOKARD OG GLATT MUSKULATUR

K^+ -ATP-kanalen virker beskyttende ved iskemi. Kanalene, som vanligvis er lukket, vil da åpnes, og kalium strømmer ut av cellen. Cellen hyperpolariseres, noe som fører til kortere aksjonspotensial og mindre influks av Ca^{2+} -ioner. Muskelkontraksjonen blir svakere. Cellen sparer på denne måten energi, noe som er gunstig i en iskemisituasjon. Svakere muskelkontraksjon i vaskulær glatt muskulatur fører dessuten til vasodilatasjon og dermed bedre blodstrøm til det iskemiske området (3, 8–10).

Det er flere faktorer som er med på å regulere K^+ -ATP-kanalenes åpning under iskemi:

- – Både ATP og MgADP har bindingssteder på sulfonylureareseptoren og på Kir6.2. Ved iskemi, når cellene inneholder lite ATP og mye ADP, vil nettovirkningen være en åpning av K^+ -ATP-kanalene (5).
- – Iskemi fører til økt intracellulær konsentrasjon av adenosin. Adenosin lekker ut av cellene og binder seg til reseptorer i cellemembranen i både myokard og vaskulær glatt muskulatur. Binding av adenosin vil stimulere åpning av K^+ -kanalene (8).
- – Iskemi fører til utskilling av endotelderivert hyperpolariserende faktor, som man mener fører til åpning av K^+ -ATP-kanalene (8).

Sulfonylurea har evnen til å blokkere disse reguleringsmekanismene slik at kanalene forblir lukket (8). Man kan derfor tenke seg at sulfonylureapreparater har ugunstig virkning under iskemi.

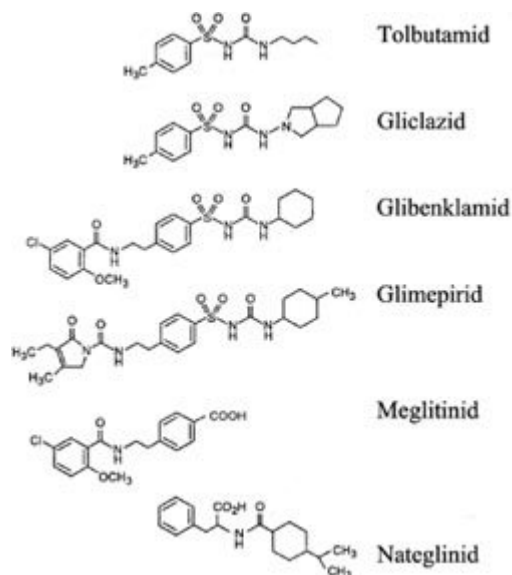
Korte perioder med iskemi og reperfusjon gjør myokard mer motstandsdyktig mot infarkt. Dette fenomenet kalles iskemisk prekondisjonering (3, 8). Adenosinreseptorer har en viktig rolle når det gjelder dette fenomenet. Man tror effekten av adenosin skjer via K^+ -ATP-kanalen (8). Mitokondrielle K^+ -ATP-kanaler har også vist seg å ha betydning for iskemisk prekondisjonering (7). De fleste studier på iskemisk prekondisjonering er gjort på forsøksdyr, men in vitro-studier på humane myokardceller har vist at også humant myokard kan bli prekondisjonert (11).

Ventrikkelarytmier er vanlig under akutt iskemi og reperfusjon og utgjør en viktig dødsårsak blant hjerteinfarktpasienter (3). Mekanismen ser ut til å være relatert til intracellulært K^+ -tap gjennom K^+ -ATP-kanalene. Forkortet aksjonspotensial samt økt forskjell i refraktærperiode mellom iskemiske og normale celler gjør faren for re-entry-arytmier større (3). Man kan derfor tenke seg at sulfonylureapreparater gjennom lukking av K^+ -ATP-kanalene vil redusere risikoen for arytmier.

EGENSKAPER TIL ULIKE SULFONYLUREAPREPARATER

Tabell 1 gir en oversikt over ulike sulfonylurea- og sulfonylurealiknende preparater, og figur 2 viser strukturformelen til en del av dem. Forskjellige sulfonylureapreparater har ulik evne til å binde seg til de ulike sulfonylureareseptorene. Et sulfonylureapreparat som binder seg utelukkende til den pancreasspesifikke SUR1, kan tenkes ikke å ha de eventuelle kardiovaskulære bivirkningene som skyldes binding til SUR2A og SUR2B. Tolbutamid binder seg med høy affinitet til SUR1, men ikke til SUR2A. Den lave sensitiviteten tolbutamid likevel har for K^+ -ATP-kanaler i myokard, skyldes lavaffinitetsbinding til Kir6.2. Klorpropamid likner strukturelt på tolbutamid, og det er derfor sannsynlig at

klorpropamid har samme spesifisitet som tolbutamid. Gliclazid ser ut til å binde seg spesifikt til SUR1 og ikke til de andre sulfonylureareseptorene. Glibenklamid binder seg med høy affinitet til både SUR1 og SUR2A. Det er imidlertid slik at mens glibenklamid binder seg reversibelt til SUR2A, er bindingen til betacellene irreversibel. Årsaken er sannsynligvis at glibenklamid binder seg ikke bare til sulfonylureabindingssetet, men også til et benzamidose på SUR1. Bindingen blir tilnærmet irreversibel fordi det er lite sannsynlig at glibenklamid skal løsne fra begge bindingssetene samtidig (5). Det er uvisst om ulike sulfonylureapreparater har ulik affinitet til de intracellulære K^+ -ATP-kanalene.



Figur 2 Strukturformel til en del sulfonylurea- og sulfonylurealiknende preparater

Tabell 1 Ulike sulfonylurea- og sulfonylurealiknende preparater	
Virkestoff	Norske preparater
1.-generasjons sulfonylureapreparater	
Tolbutamid	
Klorpropamid	Diabinese ¹
2.-generasjons sulfonylureapreparater	
Glibenklamid	Daonil, Euglucon
Glipizid	Apamid, Mindiab
Gliclazid	
3.-generasjons sulfonylureapreparater	
Glimepirid	Amaryl
Sulfonylurealiknende preparater	
Repaglinid	Novonorm
Nateglinid	Starlix ²
• Diabinese er ikke registrert i Norge etter 1.5. 1999 • Starlix er ikke registrert i Norge per 1.6. 2000	

De to nyeste preparatene i tabellen, repaglinid og nateglinid, er ikke sulfonylureapreparater, men virker begge på K^+ -ATP-kanalene i betacellene. Repaglinid er et karbamoylmetylbenzoesyrederivat, strukturelt relatert til meglitinid. Repaglinid og glibenklamid binder seg til de samme bindingssetene på SUR1. Affiniteten til bindingssetene er imidlertid forskjellig for de to medikamentene. Repaglinid, i motsetning til sulfonylureapreparater, er vist ikke å kunne sette i gang eksocytose uavhengig av virkning på K^+ -ATP-kanalene (12). Nateglinid (A-4166) er et derivat av aminosyren fenylalanin. Upubliserte data fra fabrikantene tyder på at verken repaglinid eller nateglinid binder spesifikt til betacellenes K^+ -ATP-kanaler.

Eksperimentelle studier

En rekke eksperimentelle studier er blitt utført for å undersøke de kardiovaskulære bivirkningene som sulfonylureapreparater ifølge teorien kan ha (3, 8 – 10). De fleste studiene tyder på at sulfonylureapreparater har en negativ effekt ved iskemi, både på myokard og på vaskulær glatt muskulatur. Funnene viser nedsatt iskemiindusert vasodilatasjon, både koronart og systemisk, kontraktil dysfunksjon, økt infarktstørrelse og hindret iskemisk prekondisjonering. Når det gjelder arytmier, ser sulfonylureapreparatene ut til å ha en gunstig effekt. Mange studier viser nedsatt forekomst av ventrikkeltakykardi og ventrikkelflimmer. Det er derfor vanskelig ut fra de eksperimentelle studiene å se hvilken nettoeffekt sulfonylureapreparater har på kardiovaskulære forhold. Studien viser for øvrig at det er forskjeller mellom de ulike sulfonylureapreparatene.

Kliniske studier

Et stort pasientgrunnlag og lang oppfølgingstid er nødvendig for å kunne oppdage statistisk signifikante langtidseffekter av sulfonylureapreparater. Prospektive, randomiserte studier reduserer risikoen for feilkilder som kan forekomme i retrospektive og andre ikke-randomiserte studier: Forstyrrende variabler vil fordeles jevnere blant pasientene, og man unngår seleksjonsfeil. Blant de kliniske studiene som omhandler sulfonylureapreparater, vil det derfor være naturlig å legge mest vekt på de store prospektive studiene University Group Diabetes Program (UGDP) og United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS).

UNIVERSITY GROUP DIABETES PROGRAM

Dette er en prospektiv studie som gikk fra 1961 til 1969. Hensikten var å vurdere om insulin og orale hypoglykemiske stoffer hadde gunstig effekt mot vaskulære komplikasjoner hos type 2-diabetikere. 823 pasienter ble randomisert til fire behandlingsgrupper: placebo (bare diett), tolbutamid (1,5 g per dag + diett), insulin standard (10 til 16 enheter insulin per dag, avhengig av kroppsoverflate + diett) og insulin variabel (insulin gitt i tilstrekkelig mengde til å opprettholde "normalt" blodsukkernivå + diett) (2, 13). Pasientene ble fulgt opp i gjennomsnittlig 5,5 år (minimum tre år, maksimum åtte år) (14).

Mortalitetsresultatene er sammenfattet i tabell 2. Studien viste at pasientene som hadde brukt tolbutamid, hadde signifikant høyere kardiovaskulær mortalitet enn placebogruppen. Totaldødeligheten var ikke signifikant forskjellig i de ulike gruppene. Man fant heller ingen signifikante forskjeller mellom de ulike gruppene når det gjaldt ikke-fatale diabeteskomplikasjoner. Det var ingen forskjell mellom gruppene med henblikk på totalt antall hjerteinfarkt, men tolbutamidgruppen hadde høyere andel fatale hjerteinfarkt enn placebogruppen (50 % versus 18 %). Insulinvariabelgruppen hadde signifikant lavere blodsukkerverdier enn placebogruppen da studien ble avsluttet. Tolbutamidgruppen og insulinstandardgruppen hadde også lavere blodsukkerverdier enn placebogruppen, men disse forskjellene var ikke signifikante.

Tabell 2 Mortalitetsresultatene fra University Group Diabetes Program (2)				
	Døde av kardiovaskulær årsak		Totaldødelighet	
Behandling	Antall	Prosent	Antall	Prosent
Placebo n = 205	10	4,9	21	10,2
Tolbutamid n = 204	26	12,7	30	14,7
Insulin standard n = 210	13	6,2	20	9,5
Insulin variabel n = 204	12	5,9	18	8,8

Forskjellen i kardiovaskulær dødelighet mellom tolbutamidgruppen og placebogruppen ble tolket som resultat av en ugunstig virkning av tolbutamid. Denne konklusjonen fikk i ettertid mye kritikk.

En viktig del av kritikken dreide seg om at de fire pasientgruppene ikke var sammenliknbare i utgangspunktet. Pasientene som havnet i tolbutamidgruppen, hadde i

utgangspunktet høyere kardiovaskulær risiko enn pasientene i placebogruppen: Tolbutamidgruppen hadde flere pasienter av hankjønn, hvit rase, med høyt kolesterolnivå, betydelige EKG-forandringer, alder over 55 år, overvekt, mye forhøyet blodsukkernivå, tidligere digitalisbruk, angina pectoris i anamnesen og åreforkalkning (15). Man forsøkte med statistiske metoder å korrigere for disse forskjellene. Selv etter korreksjon var forskjellen i kardiovaskulær dødelighet mellom tolbutamidgruppen og placebogruppen signifikant. Den multiple logistiske modellen som ble benyttet, ble i ettertid kritisert (15). En internasjonalt sammensatt komité, Committee for the assessment of biometric aspects of controlled trials of hypoglycemic agents, som i 1975 undersøkte validiteten til undersøkelsen, valgte imidlertid å benytte samme statistiske metoder. Komiteen konkluderte, som UGDP, med at bruk av tolbutamid førte til økt risiko for kardiovaskulær mortalitet. Komiteen undersøkte også hvilken effekt manglende gjennomføring av behandlingen hadde på resultatene. Den fant at forekomsten av kardiovaskulær død var størst blant dem i tolbutamidgruppen som fulgte behandlingen etter intensjonen (1).

Av de 21 pasientene i placebogruppen som døde, var det ingen som døde av hjerteinfarkt. 40 % av alle dødsfall i en normalpopulasjon vil være forårsaket av hjerteinfarkt. Dette tyder på at placebogruppen enten var mye friskere enn en normal populasjon, eller at hjerteinfarkt ble underdiagnostisert i denne gruppen. Obduksjon ble foretatt av 50 % av de døde i tolbutamidgruppen, mot bare av 20 % i placebogruppen (16). Et annet moment som taler for at placebogruppen var "for frisk", er at kjønnsratio av kardiovaskulære dødsfall i placebogruppen var 5,3 menn for hver kvinne, noe som er atypisk for en generell diabetespopulasjon. Man ville vente en ratio tilnærmet 1, eller noen flere kvinner enn menn. Dette tyder på at kvinnene i placebogruppen var friskere enn normalpopulasjonen (17).

I undersøkelsen sammenliknet man bare tolbutamidgruppen med placebogruppen. Disse to gruppene er, som før nevnt, kritisert for å være for lite sammenliknbare. Vi har selv sammenliknet tolbutamidgruppen med insulingruppene. Risikoprofilen i de sammenliknede gruppene vil da bli mer lik (13). Tolbutamidgruppen hadde både økt kardiovaskulær mortalitet ($p < 0,01$) og økt totalmortalitet ($p < 0,05$) i forhold til insulingruppene sett under ett. Insulinvariabelgruppen var den eneste behandlingsgruppen der det var signifikant reduksjon i blodsukkernivå. Det kan tenkes at insulingruppene kommer bedre ut enn tolbutamidgruppen fordi det lavere blodsukkernivået førte til lavere risiko for kardiovaskulær sykdom. Tolbutamidgruppen hadde imidlertid økt kardiovaskulær mortalitet i forhold til insulinstandardgruppen ($p = 0,02$), der det ikke var noen signifikant reduksjon i blodsukkernivå.

University Group Diabetes Program er en studie med mange svakheter. Vi mener imidlertid at forskjellene mellom tolbutamidbehandling og de andre behandlingsregimene er så betydelige at de ikke lar seg bortforklare av studiens svakheter.

UNITED KINGDOM PROSPECTIVE DIABETES STUDY

Dette er en prospektiv studie hvis hensikt var å vurdere hvilken effekt intensivbehandling med sulfonylureapreparater, metformin eller insulin har i forhold til konservativ behandling (diett) på blodsukkerreduksjon og vaskulære komplikasjoner hos type 2-diabetikere. Studien varte fra 1977 til 1997 og inkluderte 4 209 pasienter, som ble randomisert til forskjellige behandlingsgrupper. Median oppfølgingstid var 11 år. UKPDS 33 (4) tar for seg pasienter i fire behandlingsgrupper: insulin, klorpropamid, glibenklamid og diett. Pasientene hadde alle nylig fått diagnosen type 2-diabetes, og de hadde alle etter tre måneders diett fastende plasma-glukose på mellom 6,1 mmol/l og 15,0 mmol/l. En del pasienter ble ekskludert på grunn av alvorlig sykdom, blant annet hjerteinfarkt siste år før inklusjon i studien, angina pectoris, hjertesvikt, malign hypertensjon og mer enn én alvorlig vaskulær hendelse.

Det var ingen signifikante forskjeller mellom intensivgruppene, eller mellom intensivgruppene og diettgruppen med henblikk på diabetesrelatert dødelighet og

totaldødelighet. Forskerne bak studien mener dog at den har for liten styrke til å utelukke at slike forskjeller finnes (4).

Klorpropamid førte til signifikant større nedgang i blodsukkernivå enn glibenklamid. Etter ti år var gjennomsnittlig Hb A_{1c} 6,7 % i klorpropamidgruppen, mot 7,2 % i glibenklamidgruppen. Med tanke på hvor viktig hyperglykemi ansees å være for utvikling av diabetesrelaterte komplikasjoner, mener vi derfor at klorpropamid ikke gav den ventede nedgang i komplikasjonsfrekvens. Forekomsten av angina pectoris var signifikant høyere enn i glibenklamidgruppen. Forekomsten av ethvert diabetesrelatert endepunkt, totalmortalitet, fatale og ikke-fatale hjerteinfarkter og mikrovaskulære komplikasjoner, var også høyere enn i glibenklamidgruppen, men forskjellene var ikke signifikante. På den annen side hadde glibenklamidgruppen større forekomst av fatale og ikke-fatale slag, plutselig død og hjertesvikt enn klorpropamidgruppen, men forskjellene var ikke signifikante. En årsak til at klorpropamid ikke gav den forventede nedgang i komplikasjonsfrekvens, kan være at midlet gjennom hele studien førte til signifikant høyere systolisk og diastolisk blodtrykk enn de andre behandlingene.

Et forhold ved studien som reduserer muligheten for å finne forskjeller mellom de ulike behandlingsgruppene, er at pasienter ble satt på ny medikasjon hvis det opprinnelige medikamentet ikke senket blodsukkernivået i tilstrekkelig grad. For eksempel kan en pasient i klorpropamidgruppen i lang tid ha fått metformin eller insulin i tillegg til klorpropamid (18).

I denne studien var det ingen tendens til økt mortalitet ved bruk av sulfonylureapreparater, og slike preparater ser ut til å være like god behandling som insulin ved type 2-diabetes. Resultatene kan dog tyde på at klorpropamid har mindre gunstige effekter enn glibenklamid.

SAMMENLIKNING AV UGDP OG UKPDS

Som nevnt fant UGDP økt kardiovaskulær mortalitet ved bruk av sulfonylureapreparater. UKPDS fant ingen slik sammenheng. Årsaken kan ligge i svakhetene i studiene eller i studienes ulike utforming.

Ulike sulfonylureapreparater ble benyttet i de to studiene. Man kan tenke seg at kun tolbutamid, preparatet som ble benyttet i UGDP, medfører økt risiko for kardiovaskulær død. Doseringen av sulfonylureapreparater i UKPDS varierte i stor grad, men lå i noenlunde samme størrelsesorden som ekvipotente doser av tolbutamid. UKPDS ekskluderte eldre og syke pasienter i betydelig større grad enn UGDP. Man kan tenke seg at sulfonylureapreparater kan være skadelig kun for pasienter med alvorlig sykdom, f.eks. iskemisk hjertesykdom. Forskjeller mellom studiepopulasjonene skulle derfor kunne forklare forskjellene i resultat mellom studiene.

Tolbutamid og klorpropamid er strukturelt like, men resultatene fra de to studiene tyder ikke på at de har samme bivirkningsprofil. I UKPDS førte klorpropamid til signifikant blodtrykksøkning, mens det i UGDP ikke var noen tendens til at tolbutamidgruppen hadde større blodtrykksøkning enn de andre behandlingsgruppene i studien.

ANDRE KLINISKE STUDIER

Tre mindre prospektive, randomiserte studier med lang oppfølgingstid omfatter tolbutamidbehandling, men der kommer man ikke til samme konklusjon som UGDP (19 – 21). To av disse, de såkalte Bedford- og Malmöhus-studiene, tar for seg pasienter med nedsatt glukosetoleranse. Disse pasientene må antas å ha hatt lavere kardiovaskulær risiko enn type 2-diabetikere. Man kan tenke seg at sulfonylureapreparater har mindre ugunstige effekter hos pasienter med lavere kardiovaskulær risiko og at dette forklarer forskjellene mellom UGDPs og disse studienes konklusjoner.

I to kliniske studier fant man at glibenklamid hos type 2-diabetikere har gunstig effekt på arytmier, mens andre studier har vist liten eller ingen effekt (22). I en annen studie fant man

at glibenklamid hos type 2-diabetikere var bedre enn 1.-generasjons sulfonylureapreparater med henblikk på systolisk blodtrykk og overlevelse etter debut av angina pectoris eller hjerteinfarkt (23).

Andre studier viser negativ effekt ved bruk av sulfonylureapreparater. En studie som tok for seg tidlig overlevelse etter koronar angioplastikk hos type 2-diabetikere, viste at bruk av sulfonylureapreparater var assosiert med økt tidlig mortalitet (24). Andre studier har vist negativ effekt på iskemiparametere ved glibenklamidbruk i forhold til placebo og glimepirid (3, 25).

I en studie tok man for seg overlevelse etter koronar bypasskirurgi og koronar angioplastikk hos type 2-diabetikere. Det viste seg at pasientene som ble behandlet med sulfonylureapreparater, i motsetning til andre type 2-diabetikere, hadde lengre overlevelse ved koronar bypasskirurgi enn ved koronar angioplastikk (26). Dette kan kanskje belyse betydningen av iskemisk prekondisjonering. Både under koronar bypasskirurgi og under koronar angioplastikk vil myokard bli utsatt for signifikant iskemi. Koronar angioplastikk fører imidlertid til mer reststenose enn koronar bypasskirurgi og vil derfor ha et større bestående moment av iskemi. Derfor kan iskemisk prekondisjonering, som muligens er hemmet hos pasienter som bruker sulfonylureapreparater, tenkes å ha større betydning for langtidsoverlevelsen ved koronar angioplastikk (27).

Diskusjon

Behandling av type 2-diabetes i dag innebærer bruk av multiple regimer. Når ett medikament ikke lenger gir tilstrekkelig blodsukkerkontroll, legges et preparat med annen virkemåte til. Grunnpillarene i diabetesbehandlingen i dag, ved siden av livsstilsintervensjon, er insulin, sulfonylureapreparater, metformin og akarbose. Bruk av sulfonylureapreparater utsetter pasientenes eventuelle introduksjon til insulin, som vel må sees på som en mer besværlig behandlingsmåte. Såfremt sulfonylureapreparater ikke medfører økt kardiovaskulær risiko, er denne medikamentgruppen derfor en nyttig del av behandlingen av type 2-diabetes.

Den basale forskningen gir oss det teoretiske grunnlaget for å anta at sulfonylureapreparater kan ha kardiovaskulære bivirkninger. De fleste eksperimentelle studiene viser at disse preparatene har negativ virkning på myokardets kontraktilitet og på overlevelse ved iskemi, mens virkningen på iskemi- og reperfusjonsinduserte arytmier er vist å være gunstig. Det er derfor vanskelig å si noe om sulfonylureapreparatenes nettoeffekt ved iskemi ut fra de eksperimentelle studiene. Av de prospektive, kliniske studiene er det de to store studiene UGDP og UKPDS som bør tillegges størst vekt. UGDP fant en negativ kardiovaskulær effekt av tolbutamid. UKPDS fant ingen slik effekt ved bruk av klorpropamid og glibenklamid. De øvrige kliniske studiene har sprikende resultater.

Mye kan tyde på at sulfonylureapreparater har en negativ kardiovaskulær effekt hos hjertesyke pasienter og derfor bare er nyttige for hjerterfriske. Årsaken kan være at hjertesyke pasienter i større grad er avhengige av den iskemiske prekondisjoneringen som sulfonylurea hemmer. Denne hypotesen, som også reises av andre (11), støttes av resultatene fra Bedford- og Malmöhus-studiene. En av de retrospektive studiene (23) viser negativ effekt av sulfonylureapreparater bare hos hjertesyke pasienter. En mulig grunn til at UKPDS ikke fant negative kardiovaskulære effekter ved bruk av sulfonylureapreparater, er at hjertesyke ble ekskludert fra studien.

De eksperimentelle studiene viser forskjeller mellom de ulike sulfonylureapreparatene. Glimepirid er vist å ha de samme antiarytmiske effektene som glibenklamid (28), men viser ikke glibenklamids negative effekter ved iskemi (29, 30). Imidlertid mangler kliniske studier som undersøker glimepirids eventuelle kardiovaskulære effekter. For de nyeste sulfonylurealiknende preparatene, repaglinid og nateglinid, mangler publiserte eksperimentelle og kliniske studier som omhandler eventuelle kardiovaskulære bivirkninger.

Sulfonylureapreparater er vist å senke nivået av totalkolesterol, totaltriglyserid, VLDL, LDL og apolipoprotein B. For HDL er resultatene usikre. Sulfonylureapreparater, i alle fall gliclazid, er vist å ha positive effekter på koagulasjonssystemet: hemmet trombedanning, økt fibrinolyse og redusert plateadheranse og -aggregasjon (3). Vi kjenner ikke den kliniske betydningen av disse virkningene av sulfonylureapreparatene. Dette vanskeliggjør ekstrapolering av de eksperimentelle studiene til kliniske forhold. Dersom sulfonylureapreparatenes virkninger på disse områdene er langvarige, vil det sannsynligvis kreves kliniske studier med svært lang oppfølgingstid for å se den totale effekten. Noen studier antyder at bruk av hos personer med nedsatt glukosetoleranse kan utsette progrediering til manifest diabetes (31), som i seg selv er en kardiovaskulær risikofaktor. Kunnskapen man nå har på dette området, er imidlertid ikke overbevisende.

Ut fra dagens viten mener vi at sulfonylureapreparater kan brukes uten problemer med henblikk på kardiale bivirkninger hos diabetikere uten alvorlig hjertesykdom (ved diagnostisering av hjertesykdom hos diabetikere er det viktig å huske på at diabetikere har større forekomst av stum iskemi, det vil si iskemisk hjertesykdom uten angina pectoris, enn andre pasienter). Imidlertid mangler fremdeles en del viten. Det drives nå intensiv forskning omkring sulfonylureas virkning på molekylært nivå. Dette vil med tiden muligens kunne avdekke forhold omkring sulfonylureapreparatenes eventuelle kardiovaskulære bivirkninger, for eksempel i hvilken grad sulfonylureas virkning på mitokondrielle K^+ -ATP-kanaler kan påvirke hjertefunksjonen. På den kliniske siden ville det være nyttig med prospektive, kliniske studier med hovedvekt på sulfonylureapreparatenes virkning hos hjertesyke pasienter. Likeledes trengs både eksperimentelle og kliniske studier som omhandler virkningen av de nyeste sulfonylurea- og sulfonylurealignende preparatene.

LITTERATUR:

1. Report of the committee for the assessment of biometric aspects of controlled trial of hypoglycemic agents. JAMA 1975; 231: 583 – 608.
2. University Group Diabetes Program. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complication in patients with adult-onset diabetes: II. Mortality results. Diabetes 1970; 19: 787 – 830.
3. Leibowitz G, Cerasi E. Sulphonylurea treatment of NIDDM patients with cardiovascular disease: a mixed blessing? Diabetologia 1996; 39: 503 – 14.
4. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylurea or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998; 352: 837 – 53.
5. Ashcroft FM, Gribble FM. ATP-sensitive K^+ channels and insulin secretion: their role in health and disease. Diabetologia 1999; 42: 903 – 19.
6. Smith PA, Proks P, Moorhouse A. Direct effects of tolbutamide on mitochondrial function, intracellular Ca^{2+} and exocytosis in pancreatic beta cells. Eur J Physiol 1999; 437: 577 – 88.
7. Baines Cp, Liu GS, Birincioglu M, Critz SD, Cohen MV, Downey JM. Ischemic preconditioning depends on interaction between mitochondrial KATP channels and cytoskeleton. Am J Physiol 1999; 276: H1361 – 8.
8. Smits P, Thien T. Cardiovascular effects of sulphonylurea derivatives. Implications for the treatment of NIDDM? Diabetologia 1995; 38: 116 – 21.
9. Smits P, Bijlstra PJ, Russel FGM, Lutterman JA, Thien T. Cardiovascular effects of sulphonylurea derivatives. Diab Res Clin Pract 1996; 31 (suppl): S55 – 9.
10. Vègh A, Papp JG. Haemodynamic and other effects of sulphonylurea drugs on the heart. Diab Res Clin Pract 1996; 31 (suppl): S43 – 53.
11. Tomai F, Crea F, Chiariello L, Giofrè PA. Ischemic preconditioning in humans: models, mediators, and clinical relevance. Circulation 1999; 100: 559 – 63.

12. Fuhlendorff J, Rorsman P, Kofod H, Brand CL, Rolin B, MacKay P et al. Stimulation of insulin release by repaglinide and glibenclamide involves both common and distinct processes. *Diabetes* 1998; 47: 345 – 51.
13. University Group Diabetes Program. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes: I. Design, methods and baseline results. *Diabetes* 1970; 19 (suppl 2): 747 – 83.
14. Lopez-Liuchi JV, Meier CA. Therapy for type 2 diabetes: where do we stand after the UK Prospective Diabetes Study? *Eur J Endocrinol* 1999; 140: 4 – 6.
15. Schor S. The University Group Diabetes Program. A statistician looks at the mortality results. *JAMA* 1971; 217: 1671 – 5.
16. Seltzer HS. A summary of criticisms of the findings and conclusions of the University Group Diabetes Program (UGDP). *Diabetes* 1972; 21: 976 – 9.
17. Kilo C, Miller JP, Williamson JR. The crux of the UGDP. *Diabetologia* 1980; 18: 179 – 185.
18. Nathan DM. Some answers, more controversy, from UKPDS. *The Lancet* 1998; 352: 832 – 3.
19. Jarrett RJ, McCartney P, Keen H. The Bedford survey: ten year mortality rates in newly diagnosed diabetics, borderline diabetics and normoglycaemic controls and risk indices for coronary heart disease in borderline diabetics. *Diabetologia* 1982; 22: 79 – 84.
20. Paasikivi J. Long-term tolbutamide treatment after myocardial infarction. *Acta Med Scand* 1970; 507 (suppl): 1 – 82.
21. Knowler WC, Sartor G, Melander A, Scherstén B. Glucose tolerance and mortality, including a substudy of tolbutamide treatment. *Diabetologia* 1997; 40: 680 – 6.
22. Schotborgh CE, Wilde AAM. Sulfonylurea derivatives in cardiovascular research and in cardiovascular patients. *Cardiovasc Res* 1997; 34: 73 – 80.
23. Pogatsa G, Koltai MZ, Jermendy G, Simon J, Aranyi Z, Ballagi-Pordany G. The effect of sulphonylurea therapy on the outcome of coronary heart diseases in diabetic patients. *Acta Med Hung* 1992 – 93; 49: 39 – 51.
24. Garratt KN, Brady PA, Hassinger NL, Grill DE, Terzic A, Holmes DR. Sulfonylurea drugs increase early mortality in patients with diabetes mellitus after direct angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 119 – 24.
25. Klepzig H, Kober G, Matter C, Luus H, Schneider H, Boedeker KH et al. Sulfonylureas and ischaemic preconditioning. A double-blind, placebo-controlled evaluation of glimepiride and glibenclamide. *Eur Heart J* 1999; 20: 439 – 46.
26. O'Keefe JH, Blackstone EH, Sergeant P, McCallister BD. The optimal mode of coronary revascularization for diabetics. A risk-adjusted long-term study comparing coronary angioplasty and coronary bypass surgery. *Eur Heart J* 1998; 19: 1696 – 703.
27. Marso SP, Topol EJ. The paradoxical benefit of sulfonylurea agents in diabetics undergoing coronary revascularization. *Eur Heart J* 1998; 19: 1601 – 3.
28. Koltai MZ. Influence of hypoglycaemic sulphonylureas on the electrophysiological parameters of the heart. *Diabetes Res Clin Pract* 1996; 31 (suppl): S15 – 20.
29. Geisen K, Vegh A, Krause E, Papp JG. Cardiovascular effects of conventional sulfonylureas and glimepiride. *Horm Metab Res* 1996; 28: 496 – 507.
30. Bijlstra PJ, Lutterman JA, Russel FG, Thien T, Smits P. Interaction of sulphonylurea derivatives with vascular ATP-sensitive potassium channels in humans. *Diabetologia* 1996; 39: 1083 – 90.
31. Melander A. Oral antidiabetic drugs: an overview. *Diabet Med* 1996; 13 (suppl 6): 143 – 7.

Publisert: 10. september 2000. Tidsskr Nor Legeforen. DOI:

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2020. Lastet ned fra tidsskriftet.no