

Forskjeller mellom perorale antidiabetika

Preparater av sulfonylureatypen har vært førstevalget ved medikamentell behandling av type 2-diabetes gjennom 40 år. Preparatene dominerer fortsatt blant perorale antidiabetika, selv om bruken av metformin har økt kraftig. I løpet av de siste årene er det kommet tre nye preparater på markedet. Glimepirid er et nytt sulfonylureapreparat og nateglinid og repaglinid øker insulinivået på prinsipielt samme måte, men hører ikke til sulfonylureagruppen.

Interessekonflikter, se til slutt i artikkelen.

Se også kunnskapssprøve på www.tidsskriftet.no/quiz

Inger Hjørdis Bleskestad

Endokrinologisk seksjon
Medisinsk avdeling
Sentralsjukehuset i Rogaland

Kåre Inge Birkeland

kare.birkeland@ioks.uio.no
Endokrinologisk senter
Aker universitetssykehus
0514 Oslo

Alle sulfonylureapreparatene har tilnærmet lik blodsukkersenkende effekt, og reduserer Hb A_{1c} i gjennomsnitt med 1–1,5 prosentpoeng. Det gjelder også repaglinid (1). Nateglinid ser ut til å ha noe mindre effekt på Hb A_{1c} og fastende blodsukker, og senker først og fremst postprandialt blodsukkernivå når medikamentet tas før måltidet (2).

I det siste har det vært satt søkelys på postprandial hyperglykemi som mulig selvstendig risikofaktor for diabetiske komplikasjoner, først og fremst hjerte- og karsykdommer. Det var bakgrunnen for en nylig publisert studie der man sammenliknet effekten av repaglinid, glipizid og glibenklamid på insulinutskilling og postprandialt blodsukkernivå etter et standardmåltid (3). Det viste seg at glipizid og repaglinid hadde den samme blodsukkersenkende effekten postprandialt, mens glibenklamid senket blodsukkernivået mindre.

Foreløpig er det bare epidemiologiske studier som har antydning en selvstendig rolle for postprandial hyperglykemi som risikofaktor for kardiovaskulær sykdom. Det finnes ikke god nok dokumentasjon til at man kan anbefale

fale postprandial blodsukkerreduksjon som et hovedmål i diabetesbehandlingen.

Virkningsmekanisme

De insulinøkende midlene virker ved å stimulere insulinsekresjonen via binding til ATP-avhengige kaliumkanaler (K⁺-ATP-kanaler) i cellemembranen på betacellene i pancreas. Kanalene lukkes, cellemembranen depolariseres, Ca⁺⁺ strømmer inn i cellen, og dette medfører frigjøring av insulin. To komponenter utgjør K⁺-ATP-kanalene: en regulatorisk del, sulfonylureareseptoren (SUR) hvor medikamentene primært bindes, og selve kanalproteinet (fig 1).

Forskjellene mellom de ulike medikamentene skyldes i stor grad de farmakokinetiske egenskapene (tab 1) og ulik affinitet til K⁺-ATP-kanalene. Glibenklamid binder seg med høy affinitet til betacellenes K⁺-ATP-kanaler. Bindingen er tilnærmet irreversibel sannsynligvis fordi glibenklamid binder seg til to steder, sulfonylureabindingsstedet og et benzamidosete på SUR (4). Sistnevnte svarer til nateglinids bindingssted. Glimepirid binder seg 2,5–3 ganger raskere og dissosierer 8–9 ganger raskere fra bindingsstedet på betacellen (5). Det bidrar til en raskere innsettende effekt og kortere virketid. Nateglinid bindes og dissosierer så raskt at binding bare kan påvises indirekte ved fortregning av glibenklamid. Virketiden av medikamentene påvirkes også av om det foreligger aktive metabolitter. Det ser ut til at dette kun har klinisk betydning for glibenklamid (6).

Medikamentene metaboliseres hovedsakelig i lever og metabolittene utskilles i urinen, med unntak av repaglinid, som hovedsakelig utskilles via gallen. Dette medfører at medikamentene er kontraindisert ved alvorlig lever- og nyresykdom, mens repaglinid kan benyttes ved redusert nyrefunksjon.

Uønskede effekter

Hypoglykemi

Den viktigste bivirkningen av de insulinøkende medikamentene er hypoglykemi. Sulfonylureainduert hypoglykemi er tidligere omtalt i Tidsskriftet (7). Glibenklamid utgjør den største risikoen, men forekomsten varierer noe i de ulike studiene. I en større, prospektiv studie fra Tyskland angis en insidens av alvorlig hypoglykemi for glibenklamid til 5,6/1 000 pasientår og for glimepirid 0,86/1 000 pasientår (8). Det er antatt at skifte av behandling fra glibenklamid til glipizid eller glimepirid vil kunne halvere forekomsten av alvorlig hypoglykemi (9).

Hovedbudskap

- Behandling med insulinøkende midler må settes inn tidlig, da de forutsetter en fungerende betacelle
- Glipizid og glimepirid bør foretrekkes fremfor glibenklamid pga. lavere forekomst av hypoglykemi
- Repaglinid og nateglinid kan være aktuelt når pasientene er utsatt for hypoglykemi forårsaket av uregelmessige måltider

Også de nyere midlene repaglinid og nateglinid har lavere hypoglykemiforekomst enn glibenklamid. Det gjelder særlig hypoglykemi som skyldes at pasientene utsetter eller hopper over et måltid. Alvorlige hypoglykemitilfeller utløst av perorale antidiabetika krever sykehusinnleggelse og behandling med intravenøs glukosetilførsel i minst 24 timer. Mortaliteten er rapportert å være minst 10%. Karakteristisk for pasientene som utvikler alvorlige hypoglykemi er nylig igangsatt behandling, høy alder, hjerte-, nyre- eller leversykdom eller alkoholintak.

Vektøkning

Langtidsbehandling med insulinøkende midler medfører oftest vektøkning på 1–3 kg det første året. Dette er uheldig hos en gruppe pasienter som gjerne er overvektige fra før, men kan ofte motvirkes ved god informasjon om kost og fysisk aktivitet ved behandlingsstart. Råd om redusert matinntak er nødvendig da noe av vektøkningen kommer som en følge av en bedret metabolsk kontroll, med derav redusert glukosuri. Moderate hypoglykemier kan for mange også manifestere seg i form av sultfølelse og gjentatte tilfeller kan føre til en betydelig vekt oppgang. Det ser ut til at alle preparatene i gruppen gir en slik vektøkning, men i en sammenliknende studie mellom repaglinid og glibenklamid, økte vekten noe mindre i repaglinidgruppen (10).

Kardiovaskulære effekter

Etter at UGDP-studien (University Group Diabetes Program) i 1970 hadde antydning økt kardiovaskulær mortalitet blant pasienter som ble behandlet med et tidlig sulfonylureapreparat (tolbutamid), ble det mye diskusjon om potensielt uheldige kardielle ef-

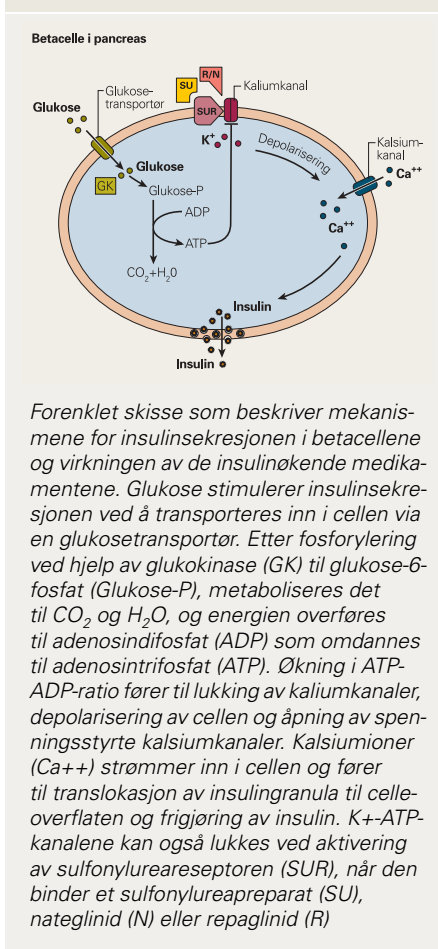
fekter av disse medikamentene (4). UGDP-studien er imidlertid sterkt kritisert. Ny kunnskap om preparatenes virkningsmekanisme har ført til nye studier. K^+ -ATP-kanaler finnes på de insulinproduserende cellene i pancreas (SUR 1), men også på kardiomyocytter (SUR 2A) og arterienes glatte muskelceller (SUR 2B), samt intracellulært lokalisert bl.a. til mitokondriene. Det ser ut til at de mitokondrielle K^+ -ATP-kanalene bidrar til å beskytte myokard mot iskemi ved iskemisk prekonisjonering (11). Kanalene åpnes ved truende iskemisk skade, men denne gunstige beskyttelsesmekanismen kan blokeres ved at glibenklamid bindes til kanalen. Glipizid har muligens også den samme negative effekten (12), men det ser ikke ut til å gjelde for de andre medikamentene i gruppen. Glimepirid binder seg ikke til de mitokondrielle K^+ -ATP-kanalene. Repaglinid og nateglinid gjør det, men selektiviteten varierer og den korte halveringstiden vil minimere en eventuell effekt på iskemisk prekonisjonering (13). Disse dataene stammer fra in vitro-studier og dyreforsøk, og den kliniske betydning ved behandling av pasienter med diabetes er usikker.

Flere kliniske studier har ikke kunnet vise økt mortalitet ved hjerteinfarkt hos pasienter som bruker sulfonylearepreparater sammenliknet med pasienter som behandles med andre antidiabetika. Den viktigste av disse undersøkelsene er UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) (14).

Konklusjon og anbefalinger

Alle de insulinøkende medikamentene reduserer Hb A_{1c} omtrent like mye. De avgjørende faktorer i valget mellom dem er derfor risikoen for bivirkninger, dosering i forhold til pasientetterlevelse (compliance) og pris. Medikamentene forutsetter at betacellene er i stand til å skille ut insulin, og virker derfor best tidlig i diabetessykdommens utvikling. Bruken av glibenklamid bør sannsynligvis reduseres til fordel for glipizid og glimepirid på grunn av mindre fare for alvorlig hy-

Figur 1



poglykemi. Repaglinid og nateglinid kan ha en fordel ved at de virker direkte til det måltidet de inntas sammen med, og man kan utsette eller hoppe over både tablettinntaket og måltidet dersom det er ønskelig. Høy pris, manglende refusjon på blåresept og kort erfaring med bruken tilsier imidlertid at medikamentene foreløpig har en beskjeden plass ved behandling av type 2-diabetes.

Interessekonflikt

Inger H. Bleskestad har mottatt honorar for foredrag og fått kurs betalt av Novo Nordisk Pharma AS.

Kåre I. Birkeland har mottatt honorar for foredrag for legemiddelfirmaene Novo Nordisk Pharma AS, Novartis, Aventis og Pharmacia, har fått kongressdeltakelse betalt av Novo Nordisk Pharma AS, og har mottatt forskningsstøtte og deltatt i legemiddelutprøvinger for Novo Nordisk Pharma AS og Aventis.

Litteratur

Komplett litteraturliste finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

- Madsbad S, Kilhovd B, Lager I, Mustajoki P, Dejgaard A. Comparison between repaglinid and glipizid in Type 2 diabetes mellitus: a 1-year multicentre study. *Diabetic Med* 2001; 18: 395–401.
- Hanefeld M, Bouter KP, Dickinson S, Guitard C. Rapid and short acting mealtime insulin secretion with nateglinid controls both prandial and mean glycaemia. *Diabetes Care* 2000; 23: 202–7.
- Åsvold BO, Jonsbu M, Grill V. Gir sulfonyleare økt kardiovaskulær risiko hos type 2-diabetikere? *Tidsskr Nor Lægeforen* 2000; 120: 2560–4.
- Carlsen SM. Sulfonyleareindusert hypoglykemi. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1997; 117: 3079–82.
- Holstein A, Plaschke A, Egberts E. Lower incidence of severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with glimepiride versus glibenclamide. *Diabetes Metab Res Rev* 2001; 17: 467–73.
- Lebovitz HE. Oral therapies for diabetic hyperglycemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30: 909–33.
- Mocanu MM, Maddock HL, Baxter GF, Lawrence CL, Standen NB, Yellon DM. Glimepiride, a novel sulfonyleare, does not abolish myocardial protection afforded by either ischemic preconditioning or diazoxide. *Circulation* 2001; 103: 3111–6.
- Silvio EI. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes. Scientific review. *JAMA* 2002; 287: 360–72.
- 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.

Tabell 1 Noen karakteristika ved ulike perorale antidiabetika

Salgsnavn	Doseintervall mg/dag	Antall doser per dag	Halveringstid (timer)	Virketid	Utskilling	Pris per dag ¹ ved maksimal dose, kr	
<i>Sulfonamider</i>							
Glibenklamid	Daonil	1,75–10,5	1 (–2)	10 ²	Lang	Urin 50 %, galle 50 %	4,50
Glipizid	Mindiab	2,5–15	1	2–4	Middels	Urin 65 %, galle 15 %	5,00
	Apamid						5,00
	Glipizid						5,00
Glimepirid	Amaryl	1–4(6)	1	5–8 ²	Middels	Urin 60 %, galle 40 %	9,00
<i>Meglitinidderivat</i>							
Repaglinid	NovoNorm	1,5(2,0)–12(16)	til hvert måltid	1	Kort	Hovedsakelig galle	38,50
<i>D-fenylalaninderivat</i>							
Nateglinid ³	Starlix	180–360 (540)	til 3 hovedmåltider	1,5 ²	Kort	Urin 85 %, galle 10 %	12,50

¹ Priser hentet fra Felleskatalogen 2002

² Har svakt aktive metabolitter

³ Kun godkjent i kombinasjonsbehandling med metformin til de pasienter som ikke er tilstrekkelig kontrollert med metformin alene