

Glitazonbehandling ved type 2-diabetes

Sammendrag

Bakgrunn. Glitazoner (tiazolidindioner) representerer en ny klasse antidiabetika. Vi omtaler her observerte kliniske effekter av slik behandling.

Materiale og metode. Vi gjorde en retrospektiv gjennomgang av journal og laboratorieprøver for 33 pasienter (24 menn) med type 2-diabetes (gjennomsnittsalder 53 år, gjennomsnittlig HbA1c 9,0 %, gjennomsnittlig kroppsmasseindeks 32,4 kg/m²), fulgt regelmessig i perioden 2001–05 ved en diabetespoliklinikk og behandlet i mer enn seks måneder med enten pioglitazon 15–45 mg (19 pasienter) eller rosiglitazon 4–8 mg (14 pasienter) daglig. Kroppsvekt, HbA1c, fastende plasmaglukose, lipider, hemoglobin, levertransaminaseverdier og kreatinin ble målt hver 6. måned.

Resultater. Glitazonbehandling var assosiert med signifikant reduksjon i HbA1c (1,2, 1,3, 2,3 og 1,5 prosentpoeng etter henholdsvis seks, 12, 18 og 24 måneder) og i fastende plasmaglukose (2,8, 4,5 og 3,8 mmol/l etter 12, 18 og 24 måneder) og økning i HDL-kolesterol (0,1 mmol/l etter seks måneder). Det tilkom signifikant vektøkning (2,0 ± 3,6 og 3,6 ± 4,6 kg etter seks og 12 måneder), med signifikant negativ korrelasjon mellom vektøkning og HbA1c-reduksjon etter seks måneder. Tre pasienter utviklet ødemer og hos tre ble medikamentet seponert.

Fortolkning. Glitazonbehandling av overvektige voksne glykemisk dysregulerte pasienter med type 2-diabetes senker HbA1c og fastende plasmaglukose og øker HDL-kolesterol, men er assosiert med signifikant vektøkning.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter:
Se til slutt i artikkelen

Odd Erik Johansen

odd.erik.johansen@broadpark.no
Diabetespoliklinikken
Medisinsk avdeling
Sykehuset Asker og Bærum
Postboks 83
1309 Rud
og
Forskningsenheten

Anders Palmstrøm Jørgensen

Diabetespoliklinikken
Sykehuset Asker og Bærum

Type 2-diabetes er en kompleks metabolsk sykdom hvor høyt blodsukker utløses av en kombinasjon av insulinresistens og nedsatt insulinsekresjon (1). Glitazonene (tiazolidindionene) pioglitazon og rosiglitazon er antidiabetiske medikamenter som bindes med høy affinitet til peroksisomproliferatoraktivert reseptor- γ (PPAR- γ) som påvirker gentranskripsjonen (2) og inflammatorisk respons ved gentranskripsjon (3). Studier viser at glitazonbehandling reduserer insulinresistensen, og det er flere rapporter om at bruken av glitazoner til pasienter med type 2-diabetes i monoterapi eller i kombinasjon med metformin, sulfonylurea eller insulin gir signifikante fall i fastende plasmaglukose og HbA1c sammenliknet med placebo (4). Gunstige effekter på HDL-kolesterol er også sett ved bruk av både pioglitazon og rosiglitazon (4), mens ulike effekter på de øvrige lipidparametrene er observert. Triglyseridene er i de fleste studier observert redusert ved pioglitazonbehandling, mens rosiglitazon i mindre grad har denne effekten. I tillegg er det observert LDL-økning ved rosiglitazonbehandling (4). Disse observasjonene støttes også av en sammenliknende randomisert studie, der de glykemiske effekter ble funnet like og begge økte HDL-nivået, men der pioglitazon reduserte og rosiglitazon økte triglyseridnivået. Begge økte dessuten LDL-nivået, men pioglitazon reduserte LDL-partikkelkonsentrasjonen og økte LDL-størrelsen i større grad enn rosiglitazon gjorde (5). Rapporterte bivirkninger av glitazonbehandling fra kliniske kontrollerte studier er ødemer pga. væskeretensjon (5, 6), hjertesvikt (6), vektøkning (5, 6) og hemoglobinfall (anemi) pga. hemodilusjon (7).

Det finnes imidlertid få rapporter om effekter av glitazonbruk som rutine i klinisk praksis (8, 9). En av disse viste høyere forekomst av bivirkninger enn i kliniske studier (9). Da dette er en ny klasse medikamenter,

oppsummerer vi her de observerte kliniske effektene av glitazonbehandling gitt som tilleggsterapi til pasienter med type 2-diabetes.

Materiale og metode

Data ble innhentet ved en retrospektiv gjennomgang av laboratorieprøver og journaler blant pasienter med type 2-diabetes fulgt regelmessig ved Diabetespoliklinikken ved Sykehuset Asker og Bærum for perioden 1.11. 2001–1.9. 2005. Denne poliklinikken dekker en befolkning på ca. 150 000 personer. Pasienter med type 2-diabetes henvises vanligvis for optimalisering av behandling eller insulinoppstart. Pasientene var behandlet i ≥ 6 måneder med enten pioglitazon 15 mg, 30 mg eller 45 mg, eller rosiglitazon 4 mg eller 8 mg. Ingen av pasientene hadde kjent hjertesvikt.

Følgende opplysninger ble registrert: Alder, kjønn, diabetesvarighet, kroppsvekt, høyde, type glitazon, HbA1c, fastende plasmaglukose, totalkolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, triglyserider, hemoglobin, levertransaminaseverdier og kreatinin. De verdier som var registrert nærmest før oppstart med et glitazon ble brukt som utgangsverdi. I tillegg ble tidligere brukt medikasjon registrert. Noen pasienter hadde tidligere i behandlingen av sin type 2-diabetes benyttet insulin, og hos dem som fortsatt hadde dårlig regulert blodsukkernivå ved et slikt behandlingsregime, ble behandlingen forsøkt optimalisert med et glitazonpreparat. Hos noen av pasientene ble insulinbehandling seponert ved oppstart, mens hos andre fortsatte man med insulin for å vurdere behandlingsrespons.

Diabetespoliklinikken ved sykehuset har for en stor del vært organisert slik at de fleste pasientene har kommet til kvartalsvise kontroller, mens noen har kommet én eller to ganger i året. I denne studien er pasienter fulgt opp i inntil seks, 12, 18 eller 24 måneder.



Hovedbudskap

- Glitazoner (tiazolidindioner) er en ny klasse blodsukkersenkende medikamenter med moderat effekt også på lipidene
- Bruk av slike midler kan forventes å gi signifikant reduksjon i HbA1c
- Bruk av glitazoner er assosiert med signifikant vektøkning

der. Alle laboratorieprøver ble analysert ved sykehusets sentrallaboratorium.

Data er presentert som gjennomsnitt \pm standardavvik for kontinuerlige variabler og som frekvenser for kategoriske variabler. For kontinuerlige variabler er t-test og Pearsons bivarierte korrelasjon brukt for å vurdere statistisk signifikans, definert med $p < 0,05$.

Resultater

Totalt 33 pasienter hadde i den aktuelle perioden blitt behandlet med glitazon i mer enn seks måneder og inngår i analysene. Pasientkarakteristika, medisinbruk og utgangsprøver fremgår av e-tabell 1.

Glitazonbehandling var assosiert med en signifikant gjennomsnittlig reduksjon på 1,2–2,3 prosentpoeng i HbA1c vurdert etter seks, 12, 18 eller 24 måneder (tab 2). Det ble også påvist signifikant vektøkning og reduksjon i hemoglobinnivå etter seks og 12 måneder. Det var signifikant negativ bivariat korrelasjon ($-0,625$, $n = 29$, $p < 0,001$) mellom vektøkning (kg) etter seks måneders behandling med et glitazon og reduksjon i HbA1c. Lipideffektene av glitazonbehandling fremgår av tabell 2. Vurdert fra utgangsverdidata var det imidlertid kun pioglitazon som var assosiert med en signifikant økning i HDL-kolesterolet ($0,1 \pm 0,2$ mmol/l, $n = 19$, $p < 0,05$) etter seks måneders behandling og en signifikant reduksjon i triglyseridnivået etter seks måneder ($-0,5 \pm 1,0$ mmol/l, $n = 19$, $p < 0,05$) og 12 måneders behandling ($-0,5 \pm 1,1$ mmol/l, $n = 11$, $p < 0,05$).

Ingen av pasientene hadde ankelødemer eller pretibiale ødemer før behandlingsstart. Ved kontroll etter seks, 12, 18 og 24 måneders bruk hadde henholdsvis tre (av 31), tre (av 25), to (av 16) og én (av 14) slike ødemer. I oppfølgingsperioden (6–24 måneder) ble medikamentet seponert hos tre pasienter, hos én pga. uakseptabel vektøkning (pasienten brukte pioglitazon 30 mg daglig) og hos to pga. manglende glykemisk effekt (én behandlet med pioglitazon 30 mg daglig og én behandlet med rosiglitazon 8 mg daglig). Én pasient utviklet generalisert hudkløe og et trunkalt småpapuløst eksantem etter fem ukers behandling med rosiglitazon 8 mg daglig. Vedkommende ble i stedet satt på pioglitazon 30 mg daglig, som ble tolerert godt. En annen pasient hadde to episoder med myalgiske smerter i underekstremitetene uten klinisk erkjennbare ødemer av én ukes varighet. Smertene kom i løpet av første måned under behandling med pioglitazon 30 mg daglig. Tilstanden ble ekspektet og pasientens symptomer ga seg. Det ble ikke foretatt spesifikke vurderinger med hensyn til forekomst av hypoglykemiepisoder, men generelt var dette ikke et problem. Det ble heller ikke påvist signifikante endringer av levertransaminaseverdier.

Diskusjon

Vi rapporterer her klinisk observerte effekter av glitazonbehandling som tilleggsterapi på

Tabell 2 Effekter av glitazonbehandling (pioglitazon og rosiglitazon) på glukometabolske parametre, kreatinin, hemoglobin, vekt og prevalens av pretibiale ødemer. Data er angitt som gjennomsnitt \pm standardavvik for numeriske variabler. For kategoriske data er data angitt som antall (%)

	Utgangsverdier	Etter 6 md.	Etter 12 md.	Etter 18 md.	Etter 24 md.
n	33	31	25	16	14
HbA1c (%)	9,0 \pm 1,7	-1,2 \pm 1,1 ¹	-1,3 \pm 0,9 ¹	-2,3 \pm 1,0 ¹	-1,5 \pm 1,8 ²
Fastende plasmaglukose (mmol/l)	11,5 \pm 3,8	-1,5 \pm 4,6	-2,8 \pm 3,6 ³	-4,5 \pm 5,9 ²	-3,8 \pm 3,8 ²
Totalkolesterol (mmol/l)	4,5 \pm 0,9	0,2 \pm 0,8	0,1 \pm 1,0	-0,2 \pm 1,1	-0,1 \pm 0,9
LDL-kolesterol (mmol/l)	2,5 \pm 0,9	0,2 \pm 0,6	0,1 \pm 0,8	0,3 \pm 1,0	0,2 \pm 0,8
HDL-kolesterol (mmol/l)	1,1 \pm 0,3	0,1 \pm 0,2 ¹	0,05 \pm 0,2	0,04 \pm 0,2	0,2 \pm 0,2
Triglyserider (mmol/l)	2,3 \pm 1,4	-0,3 \pm 0,9	-0,3 \pm 0,9	-0,7 \pm 0,7	-0,8 \pm 1,3
Vekt (kg)	99,9 \pm 20,4	2,0 \pm 3,6 ³	3,6 \pm 4,6 ³	4,0 \pm 6,5	3,6 \pm 6,8
Hb (g/dl)	14,4 \pm 1,1	-0,3 \pm 0,5 ³	-0,4 \pm 0,6 ³	-0,3 \pm 0,7	-0,5 \pm 1,2
Kreatinin (μ mol/l)	79 \pm 29	-2 \pm 12	1 \pm 14	9 \pm 32	22 \pm 51
Ødemer	0 (0 %)	3 (10 %)	3 (12 %)	2 (13 %)	1 (7 %)

¹ $p < 0,0001$ fra utgangsverdi ved parett t-test

² $p < 0,05$ fra utgangsverdi ved parett t-test

³ $p < 0,001$ fra utgangsverdi ved parett t-test

pasienter med type 2-diabetes fulgt ved en diabetespoliklinikk ved et lokalsykehus. Fortolkningen begrenses ved at analysen er retrospektiv, utført på relativt få pasienter ikke-randomisert og uten korreksjon for konfunderende faktorer som effekter av andre farmakologiske eller ikke-farmakologiske intervensjoner. Vi tror likevel at pasientene er representative for andre som kan vurderes for glitazonbehandling.

Konsistent med andre studier har vi vist at behandling med pioglitazon eller rosiglitazon er assosiert med signifikant reduksjon i HbA1c og fastende plasmaglukoseverdier. Selv om konfunderende faktorer nok kan spille inn, tror vi at dette er reelle effekter av glitazonbehandlingen. Tidligere studier har assosiert høy utgangsverdi av HbA1c som prediktor for HbA1c-reduksjon ved glitazonbehandling. Våre funn (utgangsverdi for HbA1c 9,0 %) støtter dette. Til sammenlikning demonstrerte Proactive-studien, hvor utgangsverdiene for gjennomsnittlig HbA1c var lavere (7,8 %), en mer beskjeden effekt på HbA1c (median absolutt reduksjon i HbA1c 0,8 %) (6).

Lipideffektene av glitazonbehandling, en moderat signifikant økning i HDL-kolesterol og moderat reduksjon i triglyseridnivå, er konsistente med tidligere data, særlig for pioglitazon (4–6). Men data må tolkes med stor forsiktighet, fordi tallene er små og fordi det ikke er korrigert for statinbehandling eller ulike utgangsverdier.

Våre data bekrefter at vektoppgang er en viktig bivirkning av glitazonbehandling. I en tidligere oversiktsartikkel er denne vektøkningen funnet å være 2–3 kg per prosentpoeng reduksjon i HbA1c (4). Vektøkningen kan nok bare delvis tilskrives bedring av metabolsk kontroll. Mekanismer ved glitazonbehandling som væskeretensjon og redistribusjon av fettvev bidrar sannsynligvis også (6, 10). Tidligere studier har vist at det er de

pasientene med høyest kroppsmasseindeks (BMI) som får størst vektøkning, men også best glykemisk effekt (9), trolig relatert til en hyppigere forekommende grad av insulinresistens. I vår studie var utgangsverdien for BMI relativt høy (32,4 kg/m²). Vårt funn om at de pasientene som går mest opp i vekt, også er de som har best effekt av medikamentet med hensyn til blodsukkerreduksjon, er konsistent med dette.

Insidensen av perifere ødemer var som i andre studier (4, 10). Likeledes var fallet i hemoglobin som rapportert i andre studier, selv om ingen av våre pasienter måtte seponere midlet pga. anemi, noe som tidligere er rapportert (7). Seponeringsandelen (tre av 33) var lavere enn i andre studier (8, 9). Dette kan skyldes seleksjonen; våre pasienter var blitt henvisst til en poliklinikk hvor vi har lett tilgang til tidligere sykehistorie og journal. Mange pasienter i de klinisk kontrollerte studiene har vært eldre og med andre tilleggsykdommer, blant annet hjertesvikt, som er en kontraindikasjon for glitazonbruk. Ingen av pasientene våre hadde dette. I tillegg ble pasientene regelmessig fulgt opp med kliniske kontroller.

Konklusjon

Blant overvektige og glykemisk dysregulerte pasienter med type 2-diabetes fulgt regelmessig ved en diabetespoliklinikk er behandling i inntil to år med et glitazonpreparat assosiert med signifikante reduksjoner i HbA1c og fastende plasmaglukose samt en signifikant mindre økning av HDL-kolesterol. Behandlingen er assosiert med signifikant vektøkning og en mindre frekvens av perifere ødemer. Seponeringsraten var lav, og det ble ikke observert alvorlige bivirkninger. Regelmessig oppfølging av pasientene kan være nødvendig for effektiv bruk av disse midlene.

Manuskriptet ble godkjent 3.5. 2006. Medisinsk redaktør Petter Gjersvik.

Oppgitte interessekonflikter: Forfatterne har mottatt foredragshonorar og/eller reisestøtte fra Eli-Lilly og GlaxoSmithKline. Odd Erik Johansen har deltatt i et medisinsk rådgivningspanel for Eli-Lilly og er fra mars 2006 medisinsk rådgiver (medical advisor) i Novo-Nordisk.

e-tab 1 finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Litteratur

1. DeFronzo RA. Lilly lecture 1987. The triumvirate: beta-cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes* 1988; 37: 667–87.
2. Ingrid Os. PPAR γ -agonister – antidiabetika med gunstig effekt på kardiovaskulær risiko? *Tidsskr Nor Lægeforen* 2005; 125: 2929–31.
3. Pascual G, Fong AL, Ogawa S et al. Glass A SUMOylation-dependent pathway mediates trans-repression of inflammatory response genes by PPAR γ . *Nature* 2005; 437: 759–63.
4. Yki-Järvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med* 2004; 351: 1106–18.
5. Goldberg RB, Kendall DM, Deeg MA et al. A comparison of lipid and glycemic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care* 2005; 28: 1547–54.
6. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1279–89.
7. Werner AL, Travaglini MT. A review of rosiglitazone in type 2 diabetes mellitus. *Pharmacotherapy* 2001; 21: 1082–99.
8. Khan MA, St Peter JV, Xue JL. A prospective, randomized comparison of the metabolic effects of pioglitazone or rosiglitazone in patients with type 2 diabetes who were previously treated with troglitazone. *Diabetes Care* 2005; 25: 708–11.
9. Hussein Z, Wentworth JM, Nankervis AJ et al. Effectiveness and side effects of thiazolidinediones for type 2 diabetes: real-life experience from a tertiary hospital. *Med J Aust* 2004; 181: 536–9.
10. Hollenberg NK. Considerations for management of fluid dynamic issues associated with thiazolidinediones. *Am J Med* 2003; 115 (suppl 8A): 111–5S.