

# Nya läkemedel mot insulinresistens

Det pågår en utveckling av nya läkemedel mot insulinresistens. Troglitazon, en så kallad insulineffektförstärkare i gruppen tiazolidindioner, har i större kliniska studier haft effekter inte bara på glukosmetabolism utan också på dyslipidemi, defekt fibrinolytisk och blodtrycksstegring. Troglitazon har dock gett allvarlig leverpåverkan hos enstaka individer, vilket medfört att preparatet för närvarande stoppats i Europa, men ej i USA och Japan.

Intresset för insulinresistenssyndromet och diabetes typ II har ökat under senare år, delvis på grund av en stark ökning av dessa tillstånd i världen, men också för att vetenskapliga studier kring patofysiologin givit nya kunskaper som grund för prevention och terapi.

Behandlingen vid diabetes typ II har länge baserats på en kombination av icke-farmakologiska och farmakologiska åtgärder. De läkemedel som använts sedan 30 år har varit lång- och kortverkande sulfonylureamedel samt insulin för att öka insulinnivåerna, alternativt metformin för att öka perifer insulin känslighet samt minska hepatiske glukosproduktion i fasta. Under senare år har även akarbos tillkommit, en alfa-glukosidshämmare som möjligen förbättrar insulinkänsligheten, i så fall sannolikt genom att minska inverkan av hy-

## Författare

PETER NILSSON

docent, universitetslektor i kardiologisk och farmakologisk forskning, klinisk forskningsenhet medicin

KARL-FREDRIK ERIKSSON

docent, specialistläkare, sektionen för medicinsk angiologi, kliniken för kärl- och njursjukdomar

LEIF GROOP

professor, endokrinologiska kliniken; samtliga Universitetssjukhuset MAS, Malmö.

## Preliminärt förslag till definition av det metabola syndromet (WHO 1998)

Tre av följande kriterier bör vara uppfyllda:

- IGT eller diabetes
- bukfetma (höft-midjemått hos män >0,95, hos kvinnor >0,85)
- hypertoni (>160/95 mm Hg)
- hypertriglyceridemi (> 1,7, eventuellt 2,0 mmol/l)
- lågt HDL-kolesterol (hos män <1,0 mmol/l, kvinnor <1,1 mmol/l)
- mikroalbuminuri (>15 µg/minut)
- insulinresistens (lägsta kvartilen av normalpopulationen för den metod som använts).

perglykemi (glukotoxicitet), det vill säga en sekundär effekt.

## Insulinresistens och dess behandling

Det har funnits ett behov att utveckla nya läkemedel, specifikt riktade mot insulinresistens som är en dominerande faktor i patogenesen vid såväl det metabola syndromet [1] som begynnande diabetes typ II [2]. Kunskaperna om insulinresistensens patofysiologi har ökat påtagligt under senare år [3], dels genom laboratorieförsök på försöksdjur eller friska frivilliga, dels i epidemiologiska befolkningsstudier där samband mellan såväl biologiska, livsstilsmissiga som psykosociala faktorer har kunnat kartläggas [4].

Den etablerade referensmetoden för att bestämma graden av insulinresistens, så kallad hyperinsulinemisk euglykemisk klamp, har kommit att användas i ökad omfattning, och insulinresistenssyndromet är därför numera tämligen väl beskrivet i litteraturen [1-6]. Nyligen har en arbetsgrupp inom WHO framlagt ett förslag till definition av det metabola syndromet, där insulinresistens ingår som en av sju möjliga delkomponenter (se Ruta).

## Nuvarande behandlingsmöjligheter

Det finns numera ett flertal farmakologiska behandlingsalternativ som visat

sig kunna minska insulinresistens, däribland vissa antihypertensiva läkemedel (doxazosin och kaptopril) [7] samt behandling med könshormon vid tillstånd med relativ hormonbrist hos både män [8] och kvinnor [9]. Inom diabetesområdet har man idag en lång erfarenhet av metformin, som används dels i monoterapi, dels också i ökad utsträckning som lågdosalternativ i kombinationsbehandling med sulfonylureamedel eller insulin. Detta möjliggör att man kunnat minska en del av de gastrointestinala biverkningar som hindrat dosökning av metformin hos många patienter. Metformin minskar hepatiske glukosproduktion och perifer insulinresistens [10]. Denna substans har också positivt kunnat påverka en del kardiologiska riskfaktorer hos patienter med diabetes typ II, till exempel dyslipidemi [11,12]. Det finns dock en rad etablerade kontraindikationer som man bör ta hänsyn till vid metforminbehandling, främst hög ålder, alkoholism samt nedsatt njur- och leverfunktion [10].

## Insulineffektförstärkare

En ny farmakologisk grupp av läkemedel har kommit att kallas insulineffektförstärkare (insulin sensitizers) eftersom dessa utvecklats för att specifikt minska insulinresistens och därmed förbättra insulinkänsligheten. Den största undergruppen är de så kallade tiazolidindionerna [13], även kallade »glitazoner». Några exempel på substanser i denna grupp är troglitazon, ciglitazon, darosiglitazon, pioglitazon och englitazon. Troglitazon är det medel som blivit mest omfattande testat i olika studier. Det är ej heller benmärgstoxiskt som vissa av de andra substanserna. Däremot har troglitazon visat sig kunna ge upphov till leverpåverkan med transaminasstegring hos <2 procent av behandlade patienter, varav ett fåtal även fått allvarlig leverskada med död eller levertransplantation till följd. Detta har medfört att troglitazon för närvarande är stoppat för lansering i Europa, men används kliniskt på strikta indikationer i USA och Japan medan man håller på att analysera biverkningsrapporterna. Rekommendationerna från

Food and Drug Administration (FDA) i USA är att levertransaminaser bör analyseras var tredje månad hos patienter som står på behandling med troglitazon. Fortsatt forsknings- och utvecklingsarbete pågår dock, och man håller för närvarande på att utveckla andra generationens läkemedel inom gruppen tiazolidindioner, varför intresset fortfarande är stort för den farmakologiska principen som här skall presenteras.

### **Troglitazon – en modellsubstans**

Denna substans beskrevs första gången 1984 då japanska forskare försökte få fram ett läkemedel med såväl lipidsänkande som antioxidativa egenskaper. Det sistnämnda hänför sig till att halva molekylen liknar vitamin E ( tokoferol). Effekten tros främst vara på den perifera insulinkänsligheten, genom inverkan på speciella nukleära receptorer, PPAR $\gamma$  (peroxisome proliferationactivated receptor), med transkription av messenger-RNA till följd [15]. PPAR $\gamma$  är viktig för fettcellernas differentiering men antas också ha effekt på glukosmetabolismen. Den naturliga liganden är inte känd, men fria fettsyror antas spela en viktig roll och kan till och med vara de naturliga liganderna för PPAR $\gamma$ . Glukosmetabolismen förbättras, men det är ej i detalj känt hur detta går till. En tänkbar förklaring är att receptormekanismen påverkar olika genuttryck i cellen med effekter på proteinsyntes, möjligen av så kallade glukotransportörer (GLUT 1, GLUT 4) trots motstridiga fynd, och därmed glukosmetabolismen. Genom inverkan på fettsyremetabolismen kan också effekter ses på glukosmetabolismen. En annan potentiell effekt är bromsning av hepatisk glukosutsöndring i fasta. I djurexperiment har man även kunnat notera en ökad insulinfrisättning från betacellerna [16], något som ej kunnat påvisas hos människa. Eftersom troglitazon ökar insulineffekten så är det väsentligt att det finns adekvat med insulin tillgängligt för att man ska kunna se denna effekt. Fortsatt forskning om metabola mekanismer pågår med dessa medel.

### **Effekter på glukosmetabolism**

I en rad djurexperiment fann man snart att troglitazon ökade perifer insulinkänslighet genom en ökning av glykogensyntetasaktiviteten, förbättrade dyslipidemi och även kunde sänka blodtrycket [17, 18]. Senare humanstudier har kunnat bekräfta att troglitazon i hela dosintervallet 100–800 mg sänker glukoshalten i blod, men att de lipidsänkande effekterna främst ses i högre doser kring 600–800 mg [19–21]. Full effekt av läkemedlet brukar dock dröja

några veckor. Man räknar med att hittills över 8 000 patienter provat troglitazon världen över, motsvarande 2 800 patientår. I en uppmärksam studie av Nolan och medarbetare [22] kunde man visa att troglitazon förbättrade glukosmetabolismen samt sänkte det ambulatoriska blodtrycket signifikant jämfört med placebo i en grupp av normotensiva, obesa individer där flera hade nedsatt glukostolerans. Man har senare kunnat påvisa glukossänkning hos större grupper av patienter med antingen nedsatt glukostolerans [23] eller diabetes typ II [24].

Den största placebokontrollerade studien hittills (330 patienter med diabetes typ II) har presenterats av Kumar och medarbetare [24]. Man undersökte där, i en randomiserad studie, effekterna av troglitazon 200–800 mg och placebo. Huvudresultatet var att troglitazon efter 12 veckor hade en god effekt på glukosmetabolism samt minskade insulinresistens och gav sjunkande insulinnivåer i plasma. Biverkningarna var få, till exempel ingen dokumenterad hypoglykemi. Troglitazonbehandling ledde inte heller till någon viktökning. Det förefaller som om flera andra komponenter av insulinresistenssyndromet kan förbättras vid behandling med troglitazon, till exempel graden av mikroalbuminuri [25] samt även nedsatt fibrinolys med höga nivåer av plasminogenaktivatorhämmare 1 (PAI-1) [26]. Paradoxalt nog har man dock kunnat se en ökning (5–8 procent) av LDL-kolesterol i samband med troglitazonbehandling. Mycket talar för att detta hänförs till en omfördelning mellan olika LDL-subklasser så att mindre, täta LDL-partiklar (medförande ökad aterosklerosrisk) transformeras till att bli större LDL-partiklar som är mindre aterogena och ej så lätoxidiserade vid inverkan av fria radikaler [27].

### **Positiv effekt på hjärta och kärl**

I en studie fann man att slagvolymen ökade och blodtrycket sjönk hos 77 normotensiva typ II-diabetiker som behandlats med troglitazon under 48 veckor, sannolikt som följd av ett minskat perifert kärlmotstånd [28]. Denna effekt på kärlen, som sannolikt är endotelmedierad, kan således vara potentiellt blodtryckssänkande, vilket är visat både i djurstudier och hos människa. I framtiden kan därför insulineffektförstärkare komma att bli ett alternativ till behandling av den insulinresistente, kardiovaskulära patienten med multipel riskprofil, däri inräknat blodtrycksstegring [29, 30]. Hittills har dock troglitazon visat sig sänka blodtrycket (–9/12 mm Hg) endast hos hypertensiva patienter med diabetes typ II [31]. Eftersom detta var en okontrollerad studie behövs

fler (kontrollerade) studier på hypertensiva patienter.

Kvinnor med polycystiskt ovariesyndrom kännetecknas av insulinresistens och en relativ hyperandrogenicitet. Till detta är kopplat en rad metabola rubbningar, framför allt glukosintolerans och dyslipidemi. Behandling med troglitazon har i flera fall lyckats korrigera de ofta med insulinresistens sammanhängande störningarna i metabolism och könshormonbalans hos dessa kvinnor [32].

### **Biverkningsprofilen kräver långtidsuppföljning**

Under senare tid har uppmärksamheten framför allt fokuserats på de fall av allvarlig leverpåverkan som uppträtt hos cirka 150 patienter med troglitazonbehandling. Detta är för närvarande föremål för utredning, och preparatets framtid är därmed ovisst. Övriga biverkningar som rapporterats med troglitazon har varit benmärgspåverkan hos människa, vänsterkammarmhypertrofi hos hund samt hemangiosarkom hos möss, vilket ej har kunnat beläggas i placebokontrollerade studier hos människa [28]. Ett observandum är dock en tendens till lägre antal vita blodkroppar vid högre dosering av troglitazon [24], möjligen som en följd av expansion av plasmavolym i det intravaskulära rummet. Fortfarande är det oklart vilken dos som är den optimala för effekter på glukos- och lipidmetabolism. En noggrann klinisk dokumentation av alla glitazoner är dock mycket viktigt med tanke på dessa medels bieffekter.

För närvarande testas troglitazon i en stor amerikansk preventionsstudie där man randomiserar patienter med insulinresistenssyndromet till denna behandling alternativt till hårt driven kost och motion eller metformin (US Diabetes preventive program). Studien beräknas vara klar om sex år och syftar till att studera möjligheten av att förebygga övergång till manifest diabetes typ II hos dessa patienter, men kommer dessutom att registrera utfall i form av kardiovaskulära händelser. Denna viktiga studie stöds av medel från National Institutes of Health (NIH) och har ej stoppats trots rapporterna om leverpåverkan hos vissa individer.

### **Kombinationsterapi förefaller effektiv**

En rad kombinationstudier med andra antidiabetika har genomförts med troglitazon. I några studier har till exempel lågdoskombination mellan troglitazon och sulfonylureamedel visat sig ha en god synergistisk effekt på glukosmetabolismen [33]. Den initiala indikationen för troglitazon i USA var som del av kombinationsbehandling till

insulinbehandlade patienter med svår insulinresistens, en således fullt användbar kombinationsmöjlighet.

En annan grupp av farmakologiska substanser som testats för att behandla insulinresistens är medel med beta-3-receptoragonism, vilka kan stimulera lipolys och öka insulinkänslighet [34]. Tyvärr har dock initiala förhoppningar om effekter ej riktigt kunnat infrias i kliniska studier. Det är dock möjligt att denna behandling kan ha en bättre effekt hos personer som är bärare av en mutation i genen för den beta-3-adrenerga receptorn. Denna behandling gränsar till fetmareducerande terapi med serotonerga läkemedel av typ fenfluramin, något som på kort tid blivit mycket förskrivet i USA men där man också fått se larmrapporter om biverkningar som bland annat kardiomyopati och pulmonell hypertension.

### Motion bättre än läkemedel

Sammanfattningsvis utgör insulinresistens ett stort kliniskt problem, framför allt för patienter med insulinresistenssyndromet samt etablerad diabetes typ II. Hittillsvarande behandlingsmöjligheter med framför allt kost och motion [35, 36] eller metformin [11] kan i framtiden komma att kompletteras med olika medel inom gruppen insulin-effektförstärkare [37]. Fortsatt klinisk dokumentation och kartläggning av biverkningar kommer att utvisa vilken roll dessa medel kan spela i behandlingen av diabetes typ II samt dess förstadiet, som ett alternativ till äldre medel eller i kombination med dessa. Det är dock skäl att påminna om att metformin ökar insulinkänsligheten med ca 20 procent, troglitazon med ca 40 procent medan motion kan öka insulinkänsligheten med upp till 100 procent, varför den icke-farmakologiska rådgivningen är och förblir grunden i behandlingen av insulinresistens och dess följder!

### Referenser

- Eriksson J, Franssila-Kallunki A, Ekstrand A, Saloranta C, Widén E, Schalin C et al. Early metabolic defects in persons at increased risk for non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1989; 321: 337-43.
- Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1596-607.
- Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med* 1996; 334: 574-9.
- Hofmann CA, Colca JR. New oral thiazolidinedione antidiabetic agents act as insulin sensitizers. *Diabetes Care* 1992; 15: 1075-8.
- Saltiel AR, Olefsky JM. Thiazolidinediones in the treatment of insulin resistance and type II diabetes. *Diabetes* 1996; 45: 1661-9.
- Suter SL, Nolan JJ, Wallace P, Gumbiner N, Olefsky JM. Metabolic effects of new oral hypoglycemic agent CS-045 in NIDDM subjects. *Diabetes Care* 1992; 15: 193-203.
- Nolan JJ, Ludvik B, Beerdsen P, Joyce M,

Olefsky J. Improvement in glucose tolerance and insulin resistance in obese subjects treated with troglitazone. *N Engl J Med* 1994; 331: 1188-93.

- Antonucci T, Whitcomb R, McLain R, Lockwood D. Impaired glucose tolerance is normalized by treatment with the thiazolidinedione troglitazone. *Diabetes Care* 1997; 20: 188-93.
- Kumar S, Boulton AJM, Beck-Nielsen H, Berthezene F, Muggeo M, Persson B et al. Troglitazone, an insulin action enhancer, improves metabolic control in NIDDM patients. *Diabetologia* 1996; 39: 701-9.
- Cominacini L, Young MMR, Cariati A, Garbin U, Fratta Pasini A, Campagnola M et al. Troglitazone increases the resistance of low density lipoprotein to oxidation in health volunteers. *Diabetologia* 1997; 40: 1211-8.
- Ghazzi MN, Perez JE, Antonucci TK, Driscoll JH, Huang SM, Faja BW et al. Cardiac and glycaemic benefits of troglitazone treatment in NIDDM. *Diabetes* 1997; 46: 433-9.
- Nilsson P. New drugs and clinical trials in diabetes and hypertension. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1997; 105 suppl 2: 64-9.
- Dunaif A, Scott D, Finegood D, Quintana B, Whitcomb R. The insulin sensitizing agent troglitazone improves metabolic and reproductive abnormalities in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3299-306.
- Nilsson P, Lindholm L, Scherstén B. Life style changes improve insulin resistance in hyperinsulinemic subjects: a one-year intervention study of hypertensives and normotensives in Dalby. *J Hypertens* 1992; 10: 1071-8.
- Eriksson KF, Lindgärde F. Prevention of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus by diet and physical exercise. The 6-year Malmö feasibility study. *Diabetologia* 1991; 34: 891-8.

### Summary

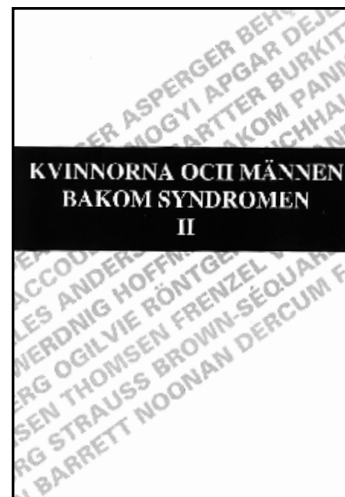
#### New drugs against insulin resistance.

Peter Nilsson, Karl-Fredrik Eriksson, Leif Groop

*Läkartidningen* 1998; 95 2832-4

Insulin resistance is an important mechanism in the development of the insulin resistance syndrome and type 2 diabetes. Although treatment has hitherto been confined to metformin or non-pharmacological measures, efforts are now being made to discover new drugs active against insulin resistance, so-called insulin sensitizers, for instance among the thiazolidinedione group. These are beginning to be tested in larger clinical trials where they have manifested effects not only on glucose metabolism but also on other cardiovascular risk factors such as hyperlipidaemia, defective fibrinolysis, and hypertension. However, adverse reactions to one of these drugs, troglitazone, include severe hepatic effects in certain cases. Accordingly, registration of the product has been stopped for use in Europe, but not in the USA and Japan. It is likely to take some time before thiazolidinediones will be introduced for clinical use in this country, though research and development continue.

*Correspondence:* Associate Professor Peter Nilsson, Dept. of Medicine, Clinical Research Unit, University hospital, MAS, Malmö S-205 02 Malmö, Sweden.



## Helt ny bok om syndrom!

- Boken "Männen bakom syndromet" har fått en helt ny efterföljare: "Kvinnorna och männen bakom syndromen" med 70 artiklar som publicerats i *Läkartidningen* under perioden 1990–1996. Den tar upp namn som Asperger, Bichat, Fancioni och Waldenström. Här finns också män "bakom metoden", exempelvis Doppler och Röntgen.

- Denna nya bok omfattar 248 sidor och är rikt illustrerad, även med färgbilder. Därtill finns en sammanställning (i förminskat utförande) av de uppskattade tidningsomslag som hör till serien. Priset är 190 kronor + porto (60 kronor).

Beställ här:

..... ex "Kvinnorna och männen bakom syndromen" à 190 kronor + porto.

BESTÄLLARE.....

ADRESS.....

POSTNUMMER/POSTADRESS.....

Insändes till *Läkartidningen*,  
Box 5603, 114 86 Stockholm.  
Telefax 08-20 76 19