

Glitazoner är mer än bara blodsockersänkare vid typ 2-diabetes

ÅKE SJÖHOLM, professor i Diabetescentrum, Södersjukhuset, Stockholm
 experimentell endokrinologi, Karolinska institutet, överläkare, ake.sjoholm@sodersjukhuset.se

Cirka 300 000 personer i Sverige lider idag av typ 2-diabetes. Majoriteten av dem kommer att dö i förtid av komplikationer till sin diabetes; till ca 80 procent i kardiovaskulära och cerebrovaskulära sjukdomar. Sjukdomen ses numera även hos barn och tonåringar, och jag har själv ungdomar med typ 2-diabetes på min mottagning på Södersjukhuset [1, 2].

Gammaldags antidiabetika med svagheter och risker

De traditionella pillren mot typ 2-diabetes, framför allt metformin och sulfonylurea, har funnits på marknaden i närmare ett halvt århundrade och skulle aldrig ha godkänts som nya läkemedel idag.

Metformin anses huvudsakligen minska leverns glukosproduktion. Många patienter avbryter behandlingen på grund av biverkningar. Därtill kommer etablerade kontraindikationer (njurfunktionsnedsättning, alkoholism m m) och risk för mycket allvarliga biverkningar (t ex laktatacidos). Det vetenskapliga underlaget för metformin är också synnerligen bräckligt vad gäller läkemedlets mytomspunna förmåga till skydd mot makroangiopati; egentligen baseras detta i sin helhet på en enda studie, en subgruppsanalys ur UKPDS [3]. Notera att detta sågs endast med metformin i singelterapi; när läkemedlet kombinerades med sulfonylurea försvann skyddseffekten [3]. Men detta faktum nämns mycket sällan i diskussioner om evidensbaserad medicin, trots att kombinationen är mycket vanlig i klinisk praxis, och man kan fundera över varför.

Sulfonylurea utövar sin antidiabetiska effekt genom att öka insulinsekretionen från pankreas β -celler men gör tyvärr detta på ett »ointelligent« sätt, dvs oavsett om det behövs eller inte (med andra ord även om hypoglykemi redan föreligger och dessutom dygnet runt och inte bara vid måltid). Dessa »ointelligenta« egenskaper förklarar också mycket av sulfonylureas oönskade bieffekter, såsom viktuppgång och allvarliga hypoglykemier (inte sällan intensivvårdskrävande på grund av läkemedlets långa halveringstid).

Systemsjukdom snarare än sockersjuka

Det finns också omfattande misstankar om att sulfonylurea kan »bränna ut« de insulinproducerande β -cellerna genom kronisk överstimulering och därigenom orsaka tablettsvikt [4,

5]. Dessutom har kardiotoxicitet ju diskuterats länge [6]. Ett speciellt problem är att både metformin och sulfonylurea huvudsakligen är enbart blodsockersänkande, vilket jag har förståelse för, eftersom diabetes typ 2 på den tiden när dessa läkemedel introducerades främst uppfattades som en »sockersjuka«. Men idag vet vi bättre; det är ju framför allt kardiovaskulära och cerebrovaskulära sjukdomar som tar livet av dessa patienter, och där är sambandet med hyperglykemi per se osäkert, åtminstone vad gäller möjligheten att reducera makrovaskulära komplikationer genom att sänka HbA_{1c} [7]. Typ 2-diabetes uppfattas idag av många internationellt ledande aktörer mer som en kardiovaskulär systemsjukdom med hyperglykemi som diagnostisk markör än som primär hyperglykemi.

Personligen skulle jag inte vilja bli utsatt för gammaldags diabetesbehandling – helst inte med metformin, definitivt inte med sulfonylurea – med tanke på dagens moderna utbud.

Glitazoner angriper själva kärnan: insulinresistensen

Mot bakgrund av alla tillkortakommanden (effektmässiga och giftiga) hos ovanstående halvsekelgamla tabletter har massiva forskningsinsatser gjorts för att finna effektivare läkemedel som specifikt angriper en kärndefekt vid diabetes, nämligen insulinresistens (som 90–95 procent av patienterna lider av). Glitazoner fungerar genom att bli förstärka känsligheten för insulin i de perifera målcellerna [8].

Till skillnad från flertalet gammaldags antidiabetika har glitazonerna också gynnsamma effekter på åtskilliga andra riskfaktorer för makrovaskulära komplikationer vid diabetes än enbart hyperglykemi, t ex högt blodtryck, dyslipidemi, inflammation och endotel dysfunktion [2, 8].

Sjukdomsförloppet bromsas och betacellerna skyddas

Ett betydande problem är att varken livsstilsmodifikation eller gammaldags antidiabetika förmår bromsa diabetesutvecklingen. Den glykemiska kontrollen försämras kontinuerligt, oavsett valet av intervention [9]. Man räknar med att 50 procent av insulinproduktionen har gått förlorad när typ 2-diabetes diagnostiserats. Det är nyligen visat att glitazonerna stabiliserar HbA_{1c} -nivåerna, dvs bromsar sjukdomsförloppet [10, 11]. Detta kan förklaras av att den minskade insulinresistensen reducerar utmattningen av β -cellen, dvs en indirekt β -cellsprotektiv effekt [8], men även direkta β -cellsprotektiva effekter har påvisats [12, 13].

Det är fortfarande en minoritet av alla typ 2-diabetespatienter som lyckas uppnå en acceptabel glykemisk kontroll. I UKPDS var det t ex mindre än 50 procent av de överviktiga patienterna som uppnådde en HbA_{1c} -nivå på 7,0 procent eller mindre, och andelen sjönk dessutom över tiden. Det finns således alltjämt ett mycket stort behov av mer effektiva behandlingsmetoder som dessutom bromsar sjukdomens naturalförlopp.

SAMMANFATTAT

Hittillsvarande behandling

mot typ 2-diabetes är fiaskoartad.

Kopplingen mellan hyperglykemi och kardiovaskulär sjukdom vid typ 2-diabetes är svag.

Traditionell behandling mot typ 2-diabetes är »glukocentrisk«, förenad med hög risk för allvarliga biverkningar och kommer inte åt det progressiva naturalförloppet i sjukdomen.

Insulinresistens, som förekommer hos >90 procent av typ 2-diabetiker, utgör ett primärt angreppsmål för glitazoner men angrips endast blygsamt av gammaldags antidiabetika. **Glitazoner har** betacellsbevarande egenskaper.

Pioglitazon har betydande kardioprotektiv och strokepreventiv potential, även hos patienter med full sekundärpreventiv behandling.

Dunkelt politiskt spel

I DREAM-studien [14] visades att behandling med rosiglitazon vid nedsatt glukostolerans medförde en relativ riskreduktion om hela 60 procent med avseende på utveckling av diabetes. Nästa stora prospektiva interventionsstudie med rosiglitazon, RECORD-studien, med hårda effektmått i form av morbiditet och mortalitet i en kardiovaskulärt sjuk grupp, skulle enligt planerna kunna ha konklusivt presenterats om ett par år.

Högst olyckligt är emellertid att RECORD-studien rampone-rats svårt efter att en illa underbyggd metaanalys publicerats [15], i vilken påstås att rosiglitazon ökar risken för hjärtinfarkt. Slutsatserna baserades dock på mycket små siffror från studier av vilka ingen var designad att undersöka hjärtinfarkt och utan att författarna hade tillgång till originaldata och således inte kunde bekräfta diagnoserna [16]. Slutsatserna i metaanalysen har också kritiserats kraftigt för undermålig vetenskaplig kvalitet, politisk opportunism för behandlingsnihilister, inte ha kunnat reproduceras i andra studier [17] och inte ha bekräftats av studiernas säkerhetskommittéer.

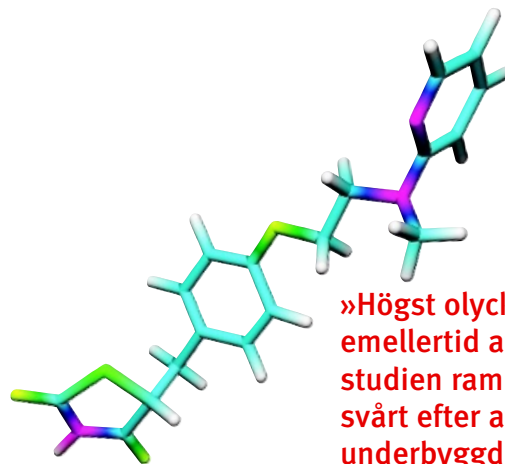
I en tänkvärd analys i Wall Street Journal [18] avslöjas en dold agenda, det politiska spelet bakom artikeln och en antydning att New England Journal of Medicine oavsiktligt kan ha låtit sig användas som »nyttig idiot« [19] av krafter med dunkla politiska motiv. Dessutom har metaanalysen, och all medial uppmärksamhet kring denna, sannolikt ställt till mycket oro bland patienterna. I värsta fall kan detta leda till patientavhopp från RECORD-studien, vilket kan omöjliggöra tolkningsbara resultat. En oplanerad halvvägs interimanalys ur RECORD-studien gjordes i all hast, framtvungad av ovanstående debacle, och i denna sågs ingen ökad risk för hjärtinfarkt [20].

Stor och välkontrollerad studie visar positiva effekter

Någon prospektiv studie med glitazoner och med hårda effektmått fanns inte före PROACTIVE-studien [11]. Studiepopulationen var en verklig högriskpopulation och var också tungt medicinerad redan vid studiestart, då hela 95 procent behandlades med något kardioprotektivt läkemedel. Pioglitazon minskade det primära effektmåttet med 10 procent i relativa termer, vilket inte ledde till statistisk signifikans ($P=0,095$). Det kliniskt mer relevanta sekundära effektmåttet (totalmortalitet, icke-dödlig hjärtinfarkt och stroke) minskades däremot signifikant ($P=0,027$) med 16 procent av pioglitazon.

Trots smärre viktuppgång (känd effekt av glitazonbehandling och delvis sekundärt till förbättrad metabol kontroll) noterades sänkt blodtryck i pioglitazonarmen. Även lipidprofilen förbättrades substantiellt av pioglitazon, med ökning av HDL-kolesterolnivåer och sänkning av triglyceridnivåer. Likaså förbättrades den glykemiska kontrollen signifikant mer av pioglitazon än av placebo. En skillnad i HbA_{1c} i denna storleksordning har dock inte resulterat i minskade makrovaskulära händelser i andra studier, varför den kardioprotektiva effekten av pioglitazon i PROACTIVE-studien sannolikt kan hänföras till läkemedlets icke-glykemiska positiva effekter, t ex på blodtryck, lipider, inflammation och endotel dysfunktion [11, 20, 21].

PROACTIVE är således en stor och mycket välkontrollerad utfallsstudie med hårda effektmått, som påvisar positiva effekter av pioglitazon på hjärt-kärlhändelser hos kärlsjuka typ 2-diabetiker. Trots att studiepopulationen var svårt hjärt-kärlsjuk och massivt medicinerad med diverse kardioprotektiva läkemedel påvisades en signifikant riskreduktion av pioglitazon på det sekundära effektmåttet. Pioglitazon minskade behovet av insulin och ledde till en förbättrad kardiovaskulär riskfaktorprofil (HbA_{1c} , kolesterol, HDL, blodtryck). Pioglitazonbehandling ledde till färre biverkningar än placebo, t ex minskad risk för angina. Tillägg av pioglitazon till konventio-



»Högst olyckligt är emellertid att RECORD-studien ramponerats svårt efter att en illa underbyggd meta-analys publicerats, i vilken påstås att rosiglitazon ökar risken för hjärtinfarkt.«

Figur 1. Modell av rosiglitazonmolekylen.

Foto: SPL/IBL

nell diabetesbehandling över tre år till 1 000 patienter skulle leda till 21 färre sekundära hjärt-kärlhändelser. PROACTIVE är den första studie som visat detta med ett peroralt antidiabetikum hos hjärt-kärlsjuka typ 2-diabetiker.

Ett flertal subgruppsanalyser, liksom kostnad-nyttaanalyser som visar god kostnadseffektivitet av pioglitazontillägg [22], har gjorts. I en subgruppsanalys omfattande individer med tidigare hjärtinfarkt [23] presenterades intressanta data som påvisar att pioglitazon i denna högriskpopulation utöver starkt kardioprotektiva effekter. Den relativa risken att drabbas av en ny hjärtinfarkt (dödlig/icke-dödlig) minskade med 28 procent av pioglitazon, risken för akut koronart syndrom minskade med 37 procent och risken för det kombinerade kardiella effektmåttet (hjärt-död, icke-dödlig hjärtinfarkt, akut koronart syndrom och behov av koronar revaskularisering) minskade med 19 procent.

Likaså visades nyligen imponerande strokepreventiva effekter av pioglitazon [24] såtillvida att läkemedlet minskade den relativa risken för dödlig/icke-dödlig stroke med 47 procent och för kombinationen av kardiovaskulär död, icke-dödlig hjärtinfarkt och icke-dödlig stroke med 28 procent.

Nyttan överstiger riskerna

Den konklusion som amerikanska diabetesförbundet (ADA) drar är att PROACTIVE-studien visat att vita med typ 2-diabetes och utbredda makrovaskulära komplikationer, otillräcklig metabol kontroll trots annan antidiabetisk medicinering, suboptimal blodtrycksnivå och lipidprofil och utan hjärtsviktsanammes sannolikt har nytta av att addera pioglitazon till redan existerande antidiabetisk terapi såtillvida att detta skulle reducera risken för ytterligare kardiovaskulära händelser [25]. Jag överlåter åt läsarna att avgöra om de anser att denna nytta överstiger de potentiella riskerna (såsom t ex något ökad frakturincidens) hos deras patienter. Framtida studier får utvisa om dessa positiva kardiovaskulära effekter kan ses även hos andra etniska grupper, i form av singelterapi, hos patienter utan etablerade makrovaskulära komplikationer samt hos individer med optimalt reglerade kardiovaskulära riskfaktorer (hög blodtryck, dyslipidemi, hyperglykemi), liksom vilka glitazoner som har bäst effekt och minst risk.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: ÅS uppstår konsult- och föreläsningens arvoden från GlaxoSmithKline, Schering-Plough, Novo-Nordisk, Eli Lilly, Novartis, Aventis, Roche Pharmaceuticals, Servier, Bexel Pharma, Sanofi-Synthelabo, Bristol-Myers Squibb, Merck Sharp & Dohme, Pfizer, Boehringer-Ingelheim, Selena-Fournier, Roche Diagnostics, Astra-Zeneca, Bayer, Pharmacia och Hässle Läkemedel. ÅS sitter i Eli Lillys, Novartis', Sanofi-Aventis', MSDs, Astra-Zenecas och Bayers nationella advisory boards samt är Sveriges representant i Eli Lilly Global Advisory Board on Diabetes Care.*

REFERENSER

- Sjöholm Å, Nyström T. Inflammation and the etiology of type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2006;22(1):4-10.
- Sjöholm Å, Nyström T. Endothelial inflammation in insulin resistance. *Lancet.* 2005;365(9459):610-2.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet.* 1998;352(9131):854-65.
- Maedler K, Carr RD, Bosco D, Zuelig RA, Berney T, Donath MY. Sulfonylurea induced beta-cell apoptosis in cultured human islets. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(1):501-6.
- Lehtihet M, Welsh N, Berggren PO, Cook GA, Sjöholm Å. Glibenclamide inhibits islet carnitine palmitoyltransferase 1 activity, leading to PKC-dependent insulin exocytosis. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003;285(2):E438-46.
- Negroni JA, Lascano EC, del Valle HF. Glibenclamide action on myocardial function and arrhythmia incidence in the healthy and diabetic heart. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem.* 2007;5(1):43-53.
- UK Prospective Diabetes Study Group. U.K. prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. *Diabetes.* 1995;44(11):1249-58.
- Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, et al; ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med.* 2006;355(23):2427-43.
- Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al; PROactive investigators. 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(9493):1279-89.
- Zeender E, Maedler K, Bosco D, Berney T, Donath MY, Halban PA. Pioglitazone and sodium salicylate protect human beta-cells against apoptosis and impaired function induced by glucose and interleukin-1beta. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(10):5059-66.
- Zhang F, Sjöholm Å, Zhang Q. Pioglitazone acutely influences glucose-sensitive insulin secretion in normal and diabetic human islets. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006;351:750-5.
- DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators, Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, Dinccag N, et al. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2006;368(9541):1096-105.
- Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med.* 2007;356(24):2457-71.
- McAfee AT, Koro C, Landon J, Ziyadeh N, Walker AM. Coronary heart disease outcomes in patients receiving antidiabetic agents. *Pharmacoepidemiol Drug Safety.* 2007;16(7):711-25.
- Gottlieb S. Journalistic malpractice. *Wall Street Journal.* 2007 May 29. <http://online.wsj.com/article/SB118040903759116875-search.html>
- wikipedia. http://sv.wikipedia.org/wiki/Nyttig_idiot
- Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Gomis R, Hanefeld M, Jones NP, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes - an interim analysis. *N Engl J Med.* Epub 2007 Jun 5.
- Valentine WJ, Bottomley JM, Palmer AJ, Brandle M, Foss V, Williams R, et al; on behalf of the PROactive Study Group. PROactive 06: cost-effectiveness of pioglitazone in type 2 diabetes in the UK. *Diabet Med.* Epub 2007 Jun 25.
- Erdmann E, Dormandy JA, Charbonnel B, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM; PROactive Investigators. The effect of pioglitazone on recurrent myocardial infarction in 2,445 patients with type 2 diabetes and previous myocardial infarction: results from the PROactive (PROactive 05) Study. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(17):1772-80.
- Wilcox R, Bousser MG, Betteridge DJ, Schernthaner G, Pirags V, Kupfer S, et al; PROactive Investigators. Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events 04). *Stroke.* 2007;38(3):865-73.

Annons