

Legemidler i behandling av diabetes mellitus

Insulin

Perorale antidiabetika

Inkretiner

Glifloziner

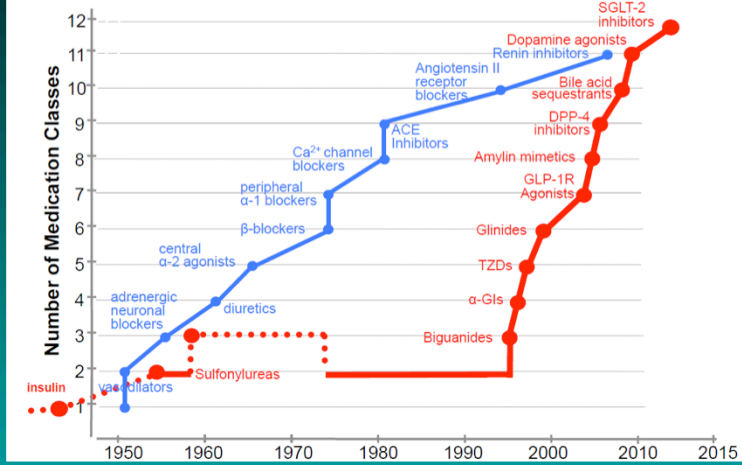
Ueland, P.M.

Legemidler i behandling av diabetes mellitus

Legemidler	Introdusert / godtkjent
Insulin	1921
Insulin for inhalasjon	2006
Sulfonylureaforbindelser	1946
Biguanider	1957 (metformin 1995)
Glycosidase-hemmere	1995
TZDs	
Troglitazon	1997
Pioglitazon	1999
Rosiglitazon	1999
Glinider	1997
GLP analoger	2005
Amylin analoger	2005
DPP-4 hemmere, gliptiner	2006
Glifloziner (SGLT2 hemmere)	2012 - 2014

Historikk

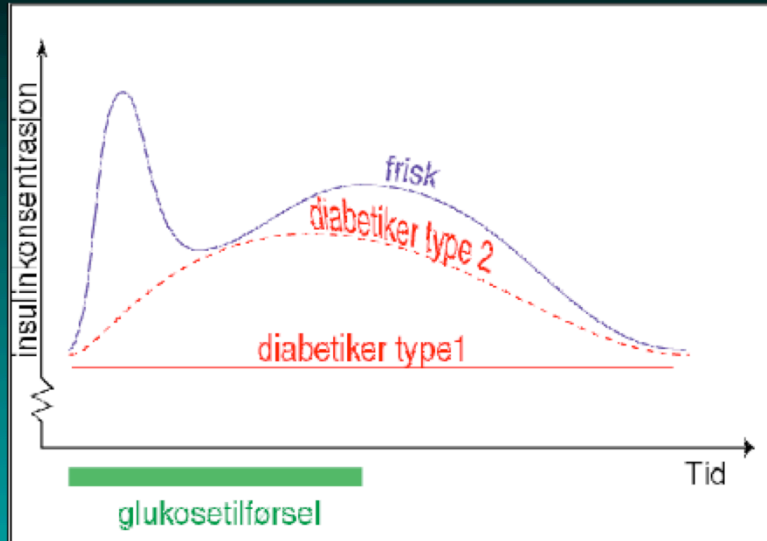
Sixty Years of HTN & T2DM Medications in U.S.



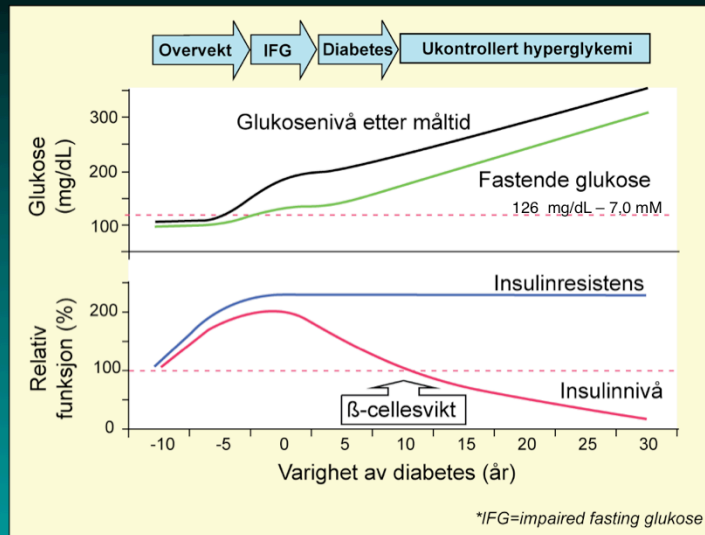
Diabetes mellitus

- **Type I diabetes (IDDM)**
 - B-celle dysfunksjon
 - B-celle autoimmunitet sekundært til infeksjon
 - Lite/intet sirkulerende insulin
 - Debuterer ofte i barne/ungdomsårene
- **Type II diabetes (NIDDM)**
 - Insulin resistens og ofte svekket B-celle respons
 - Assosiert med fedme
 - Debuterer oftest hos voksne

Insulinrespons ved type I og II diabetes



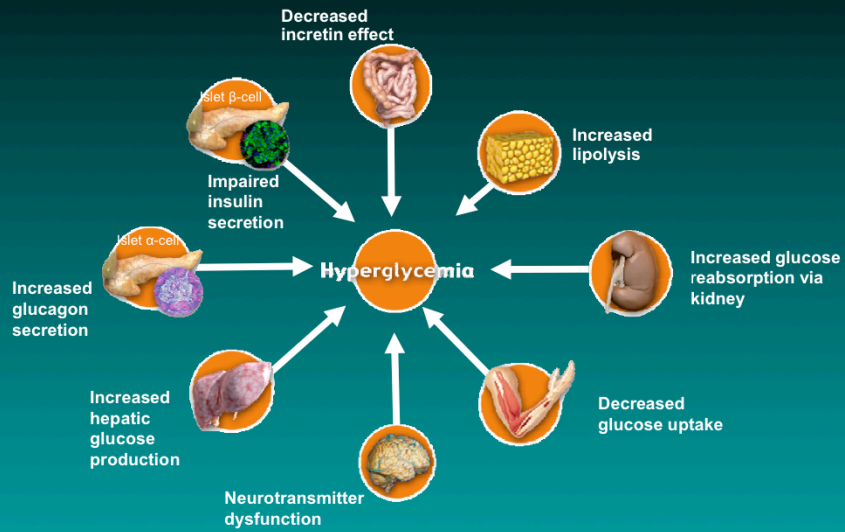
Utvikling av type II diabetes



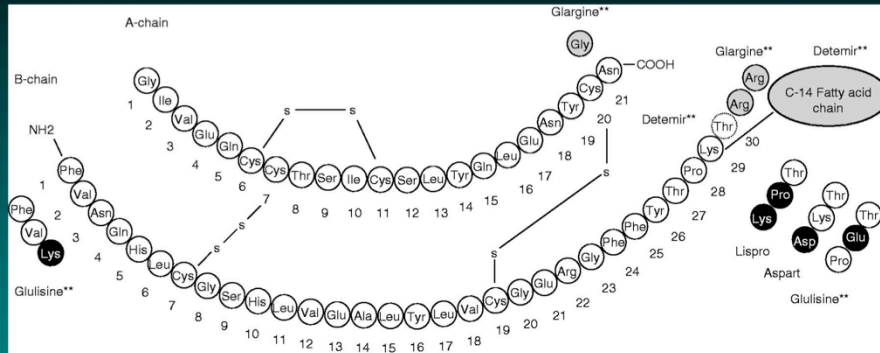
Patofysiologi ved diabetes 2

Organsystem	Defekt
Sentral rolle	
Betacellene i pankreas	Redusert insulinproduksjon
Muskulatur	Nedsatt glukoseopptak
Lever	Økt endogen glukoseproduksjon
Bidragende rolle	
Fettvev	Økt produksjon av FFA
Gastrointestinal tractus	Nedsatt inkretinproduksjon
Alfacellene i pankreas	Økt glukagonproduksjon
Nyrer	Økt glukosereabsorpsjon
Nervesystemet	Neurotransmitter-dysfunksjon

Patofysiologi ved diabetes 2

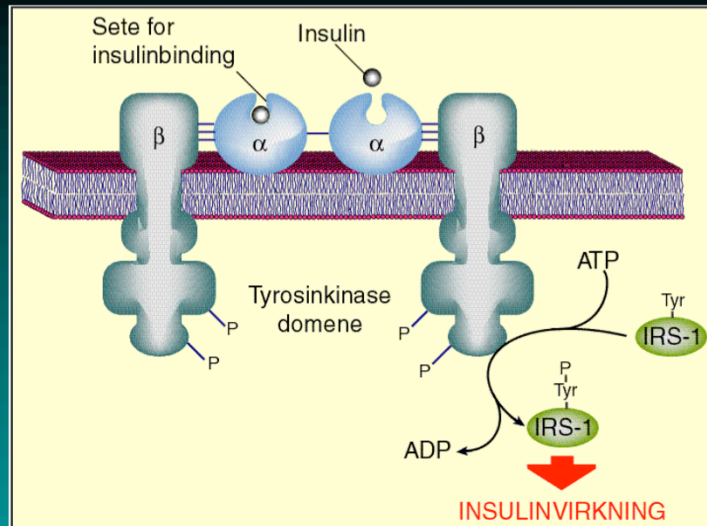


Insulin: struktur



Insulin har en MW lik 5808 D, inneholder 51 aminosyrer fordelt på en A og en B kjede som bindes sammen med S-S broer.

Insulinreceptor



Insulinreceptor inneholder to heterodimerer som bindes sammen med S-S broer. Effekten medieres ved fosforylering av IRS-1 (insulin receptor substrate-1).

Insulin

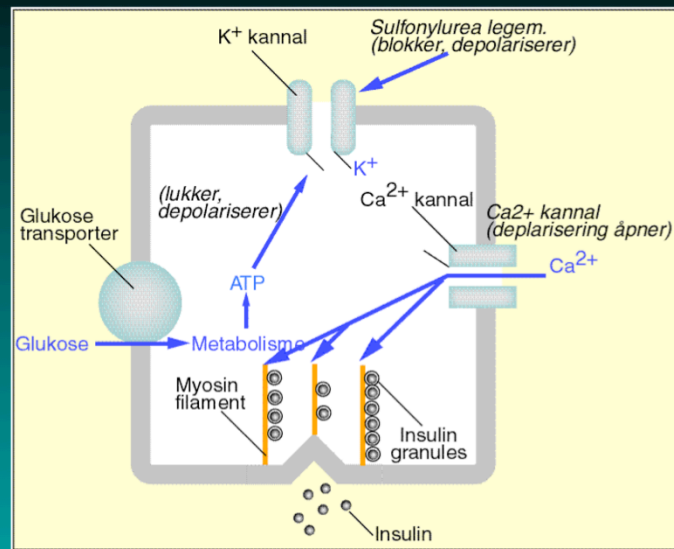
- **Sekresjon**

- Stimuleres av glucose (andre sukkerer, noen aminosyrer og vagal aktivitet)
- Alfa-2 adrenerg stimulering hemmer og beta-2 stimulering fremmer sekresjonen

- **Degradering**

- Foregår i lever (60%) og nyrer (35%)
- Hydrolyse av S-S bindinger (insulin transhydrogenase) og proteolyse
- T1/2= 3-5 minutter

Regulering av insulinsekresjon fra B-cellen



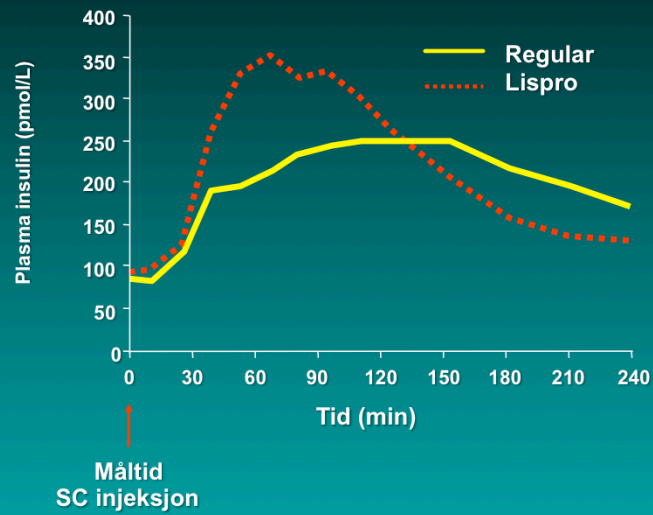
Absorpsjon av insulin er avhengig av administrasjonen

- **Injeksjonssted**
 - Hurtigst absorpsjon fra abdomen
- **Blodgjennomstrømning**
 - Påvirkes av massasje, varme, aktivitet
- **Regional muskelaktivitet**
- **Injeksjonsdybde**
 - Hurtigere absorpsjon ved im injeksjon
- **Insulintype**
- **Volum og konsentrasjon**
- **Høye antistofftiter kan senke absorpsjonshastigheten**

Insulinets virkning på kullhydrat-, fett- og proteinstoffskiftet

Metabolisme		Muskelvev	Fettvev	Levervev
Kullhydrater	Glukosetransport	+	+	0
	Glukoseoksydasjon	+	+	+
	Glykoneogenese	+	+	+
	Glukoneogenese			÷
	Glykogenolyse	÷	÷	÷
Fett	Lipogenese	+	+	+
	Fettsyreoksydasjon	÷	÷	÷
	Lipolyse	÷	÷	
	Ketogenese			÷
	Ketonstoff-forbrenning	+	?	
Protein	Aminosyretransport	+	+	+
	Proteinsyntese	+	+	+
	Protein-nedbrytning	÷	÷	÷

Hurtigvirkende lispro-insulin: Kinetikk



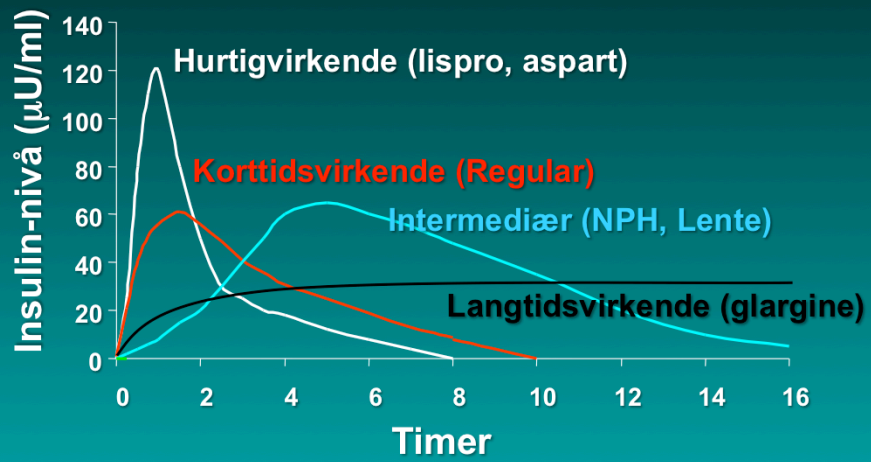
Forskjellige insulintyper og analoger

	Time for onset of action	Time until peak action	Duration of action
Rapid-acting insulins			
Regular human insulin	30-60 min	2-4 h	5-8 h
Aspart	12-18 min	30-90 min	3-5 h
Glulisine	12-30 min	30-90 min	3-5 h
Lispro	15-30 min	30-90 min	3-5 h
Intermediate-acting analogues			
NPH	1-2 h	4-12 h	12-16 h
Lispro protamine	30-60 min	4-12 h	12-16 h
Long-acting analogues			
Detemir	1-2 h	6-8 h	up to 24 h
Glargine	1-2 h	None	20-26 h
Glargine U300	1-2 h	None	up to 36 h
Degludec	30-90 min	None	>42 h
Pre-mixed			
70% NPH, 30% regular	30-60 min	2-4 h	10-16 h
50% NPH, 50% regular	30-60 min	2-5 h	10-16 h
30% aspart protamine, 70% aspart	5-15 min	1-4 h	10-16 h
50% aspart protamine, 50% aspart	15-30 min	1-4 h	10-16 h
70% aspart protamine, 30% aspart	15-30 min	1-12 h	10-16 h
50% lispro protamine, 50% lispro	10-15 min	1-4 h	10-16 h
75% lispro protamine, 25% lispro	10-15 min	1-12 h	10-16 h

NPH=neutral protamine hagedorn.

(fra Kahn (2015) Lancet Diabetes Endocrinol 3: 638)

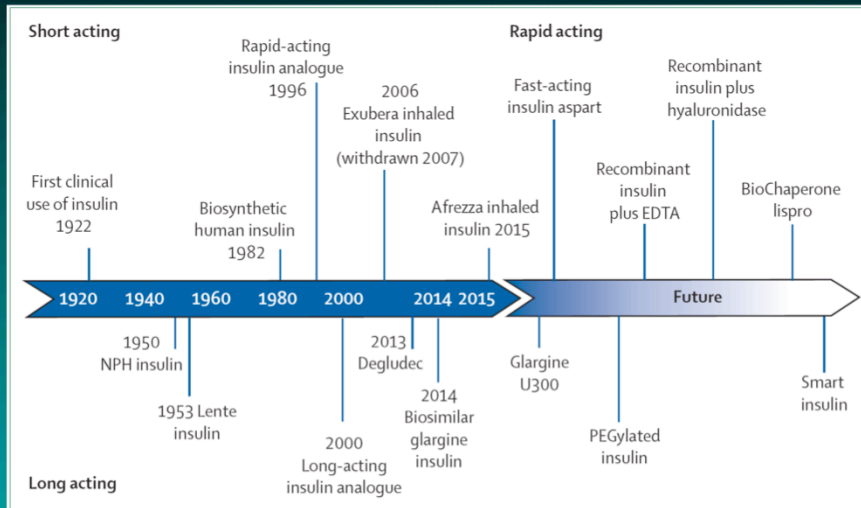
Plasma konsentrasjonskurver for hurtig-, middels- og langtidsvirkende insulin



Bivirkninger av insulinbehandling

- **Hypoglycemi**
 - Vanligst
 - Symptomer: adrenerge og CNS dysfunksjon
- **Insulin allergi og resistens**
 - Allergi mot proteinkontaminanter, unngås ved rent, humant insulin
 - Lavtiter IgG antiinsulin utvikles hos de fleste
 - Hos noen kan antiinsulin bidra til insulinresistens
- **Lipoatrofi og lipohypertrofi**
 - Lipoatrofi på injeksjonsstedet, sjelden ved rent insulin
 - Hypertrofi også ved rent insulin

Utvikling av korttidsvirkende, langtidsvirkende og fremtidige hurtigvirkende insulin



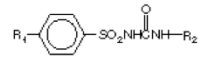
(fra Kahn (2015) Lancet Diabetes Endocrinol 3: 638)

Perorale antidiabetika

- **Sulfonylurea**
 - Generasjon 1: Tolbutamid, Klorpropamid
 - Generasjon 2: Glibenklamid (= Glyburid), Glipizid
 - Generasjon 3: Glimepirid
- **Glinider**
 - Repaglinid
 - Nateglinid
- **Biguanider**
 - Metformin
- **Alfaglukosidasehemmere**
 - Akarbose
- **Tiazolidindioner / Glitazoner**
 - Pioglitazon
 - Rosiglitazon
- **DPP4 hemmere**
 - Sitagliptin
 - Vildagliptin
 - Saxagliptin
 - Linagliptin
- **Glifloziner**

Sulfonylureas: Strukturformler

Generell formel:



Første generasjons

Tolbutamid

R_1



R_2

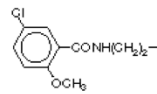


Klorpropamid

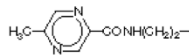


Annen generasjons

Glibenklamid



Glipizid



Gliclarzid



Sulfonylureas: Farmakokinetikk

Legemiddel	Varighet av virkning (timer)	Dosering (mg)	Metabolisme
<i>Første generasjons</i>			
Tolbutamid	6-24	500-3000; x2; x3	H
Klorpropamid	24-72	100-500; x4	R(30%); H (akt. m)
<i>Annen generasjons</i>			
Glipizid	12-24	2.5-40; x4; x2	H
Glyburid	16-24	1.25-20; x4; x2	H (akt. m)
Glimepirid	24	1-4; x4	

Sulfonylureas: Farmakodynamikk

- **Stimulerer insulinsekresjon fra B-cellene ved binding til sulfonylurea-receptor (SUR-1)**
 - SUR-1 er del av den ATP-sensitiv K⁺-kanal
 - Binding til SUR-1 og derved hemming av K⁺ effluks forårsaker depolarisering
 - Depolarisering åpner Ca⁺⁺ kanalen, og derved insulinsekresjon
- **Ingen økt insulinsyntese, men insulinresponsen på glukose øker**
- **Reduksjon av glukagonnivået**
 - Trolig sekundært til økt insulinsekresjon
- **Potensiering av insulinets perifere effekt**
 - Mulig økt insulinbinding (receptorkonsentrasjon?) hos NIDDM pasienter behandlet med sulfonylurea
 - Muligens sekundært til redusert glykemi

Sulfonylureas: De enkelte legemidler

- **Tolbutamid**
 - Kortidsvirkende (6-10 timer). Prolongert hypoglycemi rapportert.
- **Klorpropamid**
 - Lang T1/2 (32 timer). Prolongert hypoglycemi, spesielt hos eldre. Leverpåvirkning ved høye doser. Antidiuretisk (vannretensjon)
- **Annen generasjons**
 - Mer potente, stor tilbøyelighet til hypoglykemi, færre bivirkninger
- **Glibenklamid (= Glyburid)**
 - Kort halveringstid (4-6 timer), men lenger biologisk virkningstid (24 timer).
 - Aktive metabolitter opphopes ved nedsatt nyrefunksjon (eldre)
- **Glipizid**
 - Kortest halveringstid (2-4 timer), og liten tendens til hypoglycemi
- **Glimepirid**
 - Mest potent. Kort T1/2 (5 timer), men lang virkningstid (24 timer)

Nyere antidiabetika: Glinider

- Legemidler: Repaglinid og nateglinid
- Virkningsmekanisme: Stimulerer insulinsekresjonen ved (som for sulfonylurea) å blokkere selektivt sulfonylurea-receptoren på ATP-sensitiv K⁺-kanal på beta-cellene.
- Effekt: Hurtig innsettende, raskt opphørende effekt og mindre tendens til hypoglykemi og vektøkning (sammenliknet med sulfonylurea).
- Farmakokinetikk: Hurtig absorpsjon, metaboliseres i leveren, kort halveringstid på ca 3 timer.
- Bivirkninger: Tendens til hypoglykemi. Gastrointestinalt besvær, og leverenzymstigning rapportert.
- Interaksjoner med CYP-hemmer og induktorer
- Bruk: Type 2 diabetes. Gis rett før måltid, gjerne sammen med metformin.

Sulfonylureas: Legemiddelinteraksjoner:

- ***Økt hypoglykemisk effekt ved***
 - NSAIDs
 - Kumariner
 - Alkohol
 - Antibakterielle legemidler: sulfonamider, trimetoprim, Kloramfenikol
 - Soppmidler (Imidazoler)
- ***Mekanismer: hemming av metabolismen, effekt på proteinbinding, hemmer utskillelse***
- ***Hemming av effekt ved:***
 - Tiazider
 - Kortikosteroider

Metformin (forts)

- **Farmakokinetikk**
 - Mat kan redusere F.
 - Utskilles uforandret i urinen. $T_{1/2}$ = 2-6 timer. Obs legemidler som reduserer nyrefunksjonen (ACE hemmere, NSAIDs, cyklosporin, aminoglykosider)
 - Substrat for influks (PMAT, OCTs) og effluks-transportere (MATE1). Forklarer at pyrimetamin og cimetidin reduserer clearance. Rifampicin øker F ved å stimulere transportere som medierer absorpsjon, opptak i lever og renal utskillelse.
 - Genetiske varianter i SLC22A1 (reduserer OCT1) reduserer leveropptak og senker effekten
- **Bruk**
 - Tradisjonelt ved overvekt og insulin resistens. Trygt ved graviditet.
- **Bivirkninger**
 - Gastrointestinale hos 20%; hemmer absorpsjon av B12; lactacidose mindre vanlig enn ved fenformin.
- **Kontraindikasjoner**
 - Nyresykdom, alkoholisme, leversykdom, vevsanoksi (disponerer for lactacidose).

Akarbose

- **Farmakodynamikk**
 - Hemmer glukoamylase, sukrase, og til dels maltase i tarm, og derigjennom nedbrytningen og absorpsjon av oligo- og polysakkarider. Mindre (30-50%) postprandial økning i blodglukose
- **Bruk**
 - Tas sammen med mat
- **Bivirkninger**
 - Flatulens (25%), diarré (3%)

Perorale antidiabetika: kontraindikasjoner

	Sulfonylurea	Metformin	Akarbose
Insulinavhengighet	A	A	A*
Graviditet	A	A	A
Hypersensitivitet	A	A	A
Lever sykdom	R	A	R
Nyresykdom	R	A	R
Hjertesvikt	-	A	-
Kronisk lungesykdom	-	A	-
Perifer vaskulær sykdom	-	A	-
Steroid induisert diabetes	R	R	-
Inflam. tarmsykdom	-	A	A
Alvorlig sykdom	R	A	-
Kirurgi	R	A	-
Alkoholisme	R	A	-

Perorale antidiabetika: bivirkninger

	Sulfonylurea	Metformin	Akarbose
Hypoglykemi	Ja	Nei	Nei
Vektøkning	Ja	Nei	Nei
Hypersensitivitet	Ja	Nei	Nei
Legemiddelinteraksjon	Ja	Nei	Nei
Lactacidose	Nei	Ja	Nei
Gastrointestinale	Nei	Ja	Nei

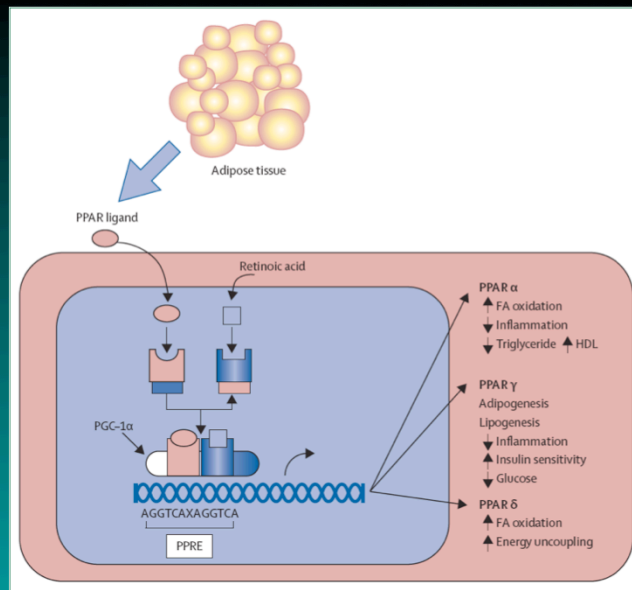
Nyere antidiabetika: Glitazoner (Tiazolidindioner)

- Legemidler: Pioglitazon og rosiglitazon
- Virkningsmekanisme: Aktiverer PPARgamma og øker hepatisk og perifer insulinsensitivitet.
- Aktivering fører til økt lipogenese, og økt opptak av fettsyrer og glukose, hovedsaklig i fettvev.
- Effekt: Reduksjon i blod glukose, sent inntredende, maksimal effekt etter 1-2 mndr. Vektøkning (1-4 kg) er vanlig, etter 6-12 mndr. "TZD may keep fat where it belongs". Senker glykosylert hemoglobin
- Farmakokinetikk: Rask og god absorpsjon. Høy (>99%) proteinbinding. Utstrakt metabolisme i leveren, kort halveringstid (< 7 timer). Aktive metabolitter lang halveringstid (P, 24 t; R, 150 t).

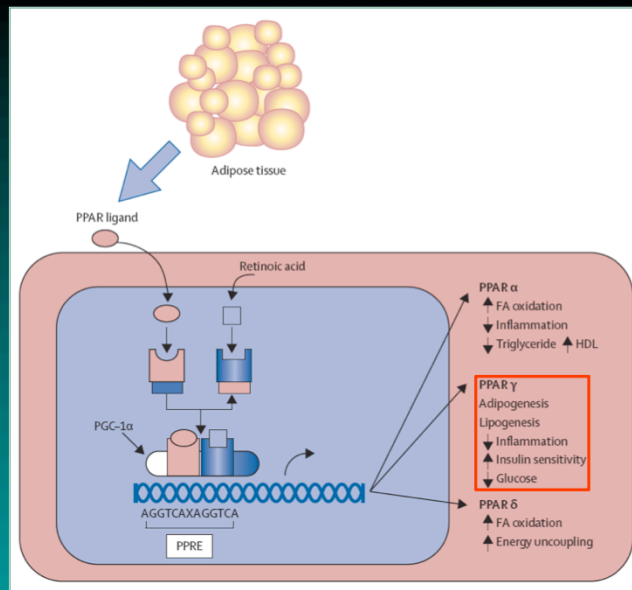
Nyere antidiabetika: Glitazoner (Tiazolidindioner)

- Bivirkninger:
 - Enkelttilfeller av leverdysfunksjon (hos <0.3 %).
 - Vektøkning og væskeretensjon (hos 4-6%) vanligst.
 - Forverring av hjertesvikt.
 - Hodepine, tretthet og dyspepsi.
 - Kontraindisert hos barn, gravide og ved amming.
 - Liten risikøkning for blærekreft ved pioglitazon (aug 2011)
- Interaksjonen: Additiv effekt i forhold til antidiabetika. Inhibitorer og induktorer av CYP2C8.
- Bruk: Type 2 diabetes. I kombinasjon med metformin eller sulfonylurea der disse ikke gir adekvat kontroll.

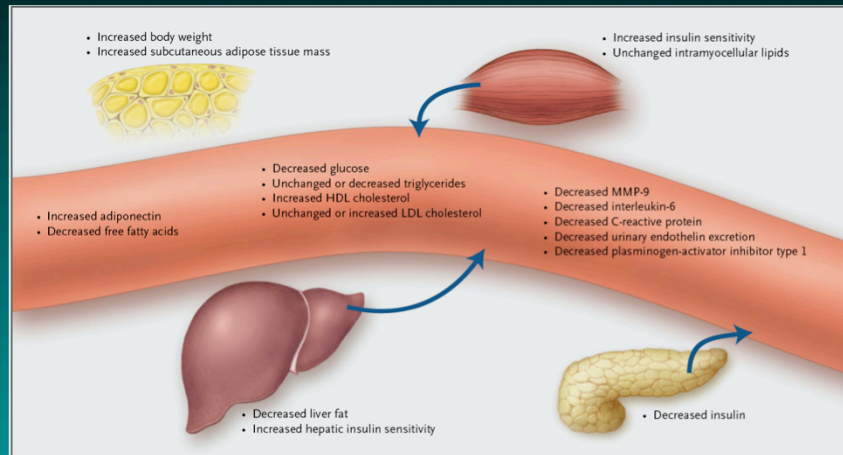
**Metabolske
effekter av
PPAR
agonister**



**Metabolske
effekter av
PPAR
agonister**



Virkningen av tiazolidindioner i mennesker



(fra Yki-Järvinen (2004) N Engl J Med 2004;351:1106-18)

**14. juni 2007: Mulig
økt risiko for
kardiovaskulær
sykdom og død ved
bruk av
Rosiglitazon**

**The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE**

ESTABLISHED IN 1812 JUNE 14, 2007 VOL. 356 NO. 24

**Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction
and Death from Cardiovascular Causes**

Steven E. Nissen, M.D., and Kathy Wolski, M.P.H.

Table 5. Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes for Patients Receiving Rosiglitazone versus Several Comparator Drugs.

Comparator Drug	Odds Ratio (95% CI)	P Value
Myocardial infarction		
Metformin	1.14 (0.70–1.86)	0.59
Sulfonylurea	1.24 (0.78–1.98)	0.36
Insulin	2.78 (0.58–13.3)	0.20
Placebo	1.80 (0.95–3.39)	0.07
Combined comparator drugs	1.43 (1.03–1.98)	0.03
Death from cardiovascular causes		
Metformin	1.13 (0.34–3.71)	0.84
Sulfonylurea	1.42 (0.60–3.33)	0.43
Insulin	5.37 (0.51–56.52)	0.16
Placebo	1.22 (0.64–2.34)	0.55
Combined comparator drugs	1.64 (0.98–2.74)	0.06

FDA opphever noen restriksjoner på rosiglitazon 25.11.2013

The screenshot shows the FDA website interface. At the top, it says "U.S. Department of Health & Human Services" and "U.S. Food and Drug Administration Protecting and Promoting Your Health". There are navigation tabs for Home, Food, Drugs, Medical Devices, Radiation-Emitting Products, Vaccines, Blood & Biologics, Animal & Veterinary, Cosmetics, and Tobacco Products. The "Drugs" tab is selected. On the left, there is a sidebar menu under "Drugs" with sub-items like "Drug Safety and Availability", "Drug Alerts and Statements", "Medication Guides", etc. The main content area features a "Safety Announcement" section with the following text:

FDA Drug Safety Communication: FDA requires removal of some prescribing and dispensing restrictions for rosiglitazone-containing diabetes medicines

[View and print full Drug Safety Communication \(PDF 92KB\)](#)

This update is in follow-up to the FDA Drug Safety Communications issued on November 4, 2011, and May 18, 2011.

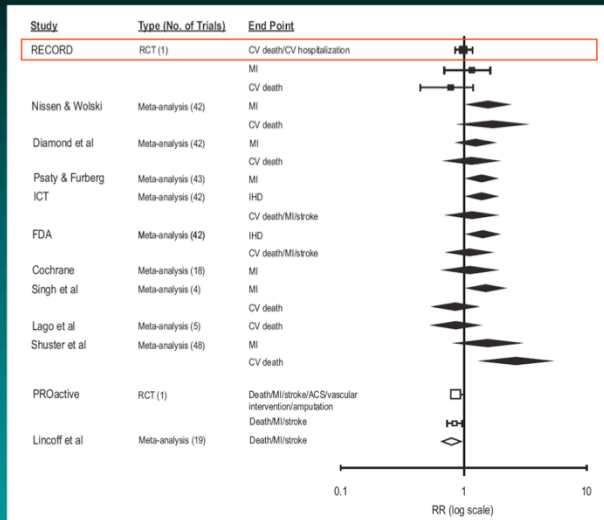
[En Español](#)

Safety Announcement

[11-25-2013] The U.S. Food and Drug Administration (FDA) has determined that recent data for rosiglitazone-containing drugs, such as Avandia, Avandamet, Avandaryl, and generics, do not show an increased risk of heart attack compared to the standard type 2 diabetes medicines metformin and sulfonylureas. As a result, we are requiring removal of the prescribing and dispensing restrictions for rosiglitazone medicines that were put in place in 2010. This decision is based on our review of data from a large, long-term clinical trial and is supported by a comprehensive, outside, expert re-evaluation of the data conducted by the Duke Clinical Research Institute (DCRI).

Type 2 diabetes is a disease that can lead to serious complications and premature death. Rosiglitazone is a treatment option that can improve blood sugar control in some patients with the disease. Patients

Usikker relasjon mellom bruk av glitazoner og hjerte-karsykdom



Thiazolidinediones and IHD risk based on randomized controlled trials (closed and open squares) and their meta-analyses (closed and open diamonds). Data for rosiglitazone are shown as closed squares and diamonds, whereas data for pioglitazone are shown as open squares and diamonds. There is overlap among the individual studies included in the different meta-analyses. RCT indicates randomized, controlled trial; CV, cardiovascular; ICT, integrated clinical trial; and ACS, acute coronary syndrome.

(fra Kaul (2010) Circulation 121:1868)

Inkretiner og inkretin-basert terapi ved diabetes type 2

- Nomenklatur: **IN**testine se**CRET**ion **In**sulin
- Inkretiner, hormoner produsert i tarm ved matinntak
- Øker glukoseavhengig insulinfrisetting
- Fører til betacellevekst og redusert betacelledød

- GLP-1 (glukagonlikt peptid 1)
 - Øker insulinfrisettingen
 - Reduserer glukagonfrisetting (alfa-cellene)
 - Reduserer ventrikkeltømming og matinntak ->vekttap

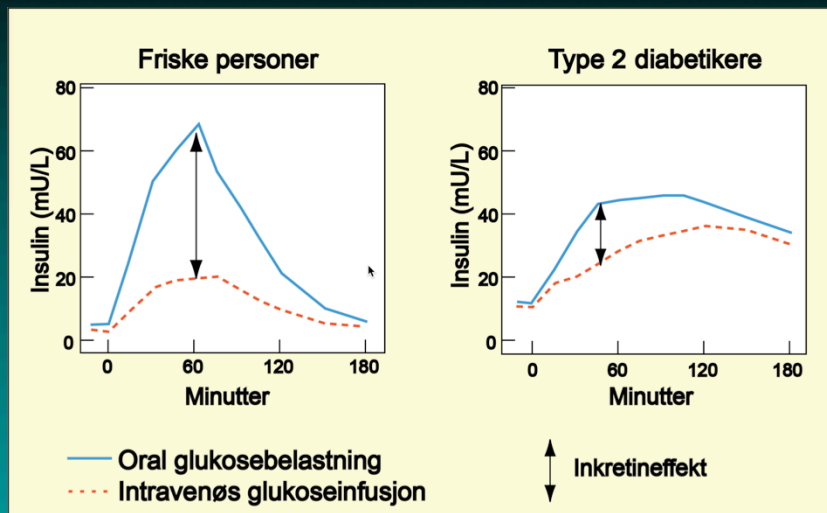
- GIP (glukoseavhengig insulinotrop polypeptid)
 - Hemmer ikke matinntak, glukagonfrisetting; øker fettvev.
 - GIP-receptor antagonist og GIP-agonister undersøkes

- GLP-1 og GIP nedbrytes raskt av dipeptidyl-peptidase 4 (DPP-4)

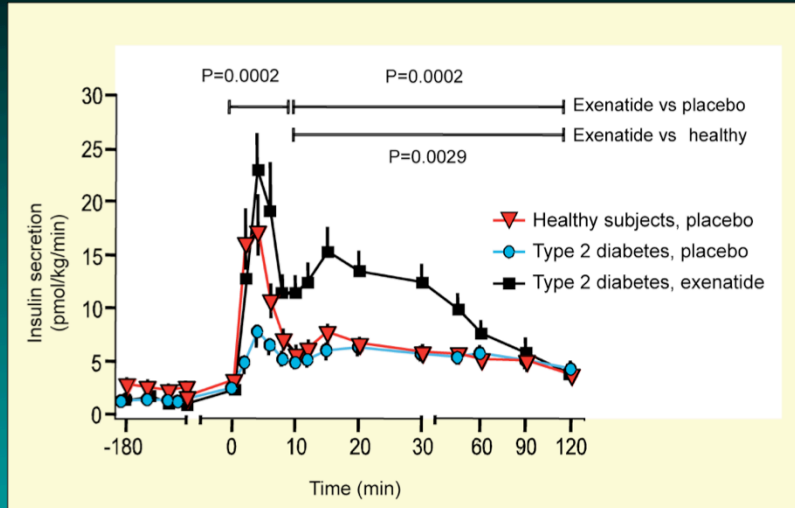
Inkretin-baserte legemidler

- GLP-1 receptoragonister
 - Subcutan injeksjon
 - Korttidsvirkende (2 ganger dagl): Eksanatid (Byetta)
 - Langtidsvirkende (1 gang daglig): Liraglutid
 - Langtidsvirkende (1 gang ukentlig) Eksanatid (Bydureon)
- DPP-4 hemmere
 - Tabeletter
 - Korttidsvirkende (x2): Vildagliptin
 - Langtidsvirkende (x1): Sitagliptin, Saxagliptin, Linagliptin

Inkretineffeker på insulinsekresjonen

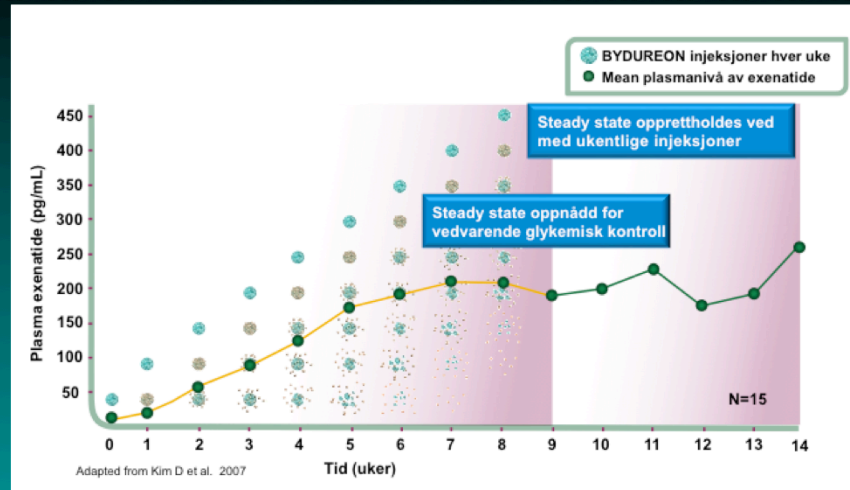


Exenatid og første fase insulinrespons ved type 2 diabetes



Fra Fehse et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005

Exenatide depot



Exenatide leveres ved utslipp fra mikrokuler (Medisorb) og steady state oppnås etter 6-7 uker, og viser minimale fluktuasjoner.

DPP-4 hemmere (Gliptiner)

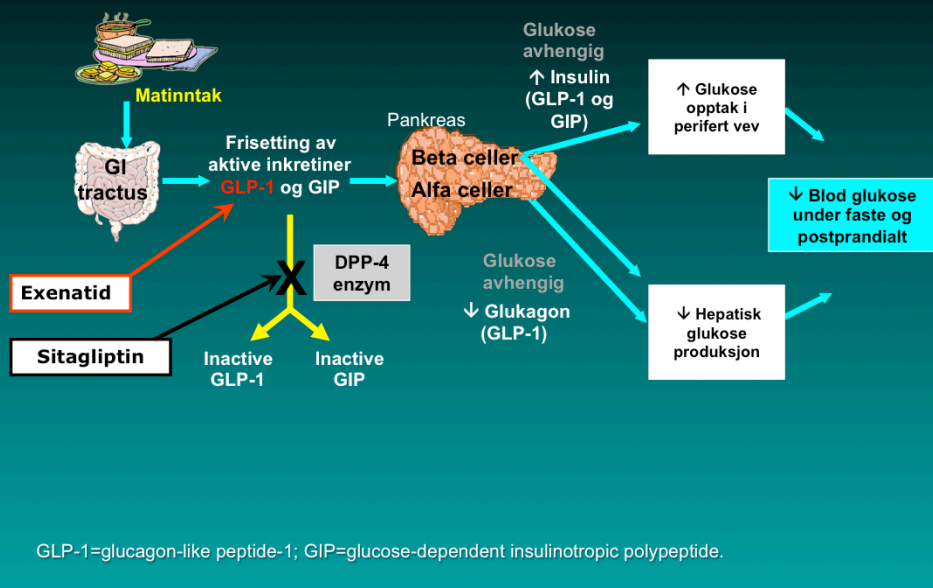
Antall brukere (7000 i 2011) er 10 ganger høyere enn for GLP-1 analoger.

- Legemidler
 - Sitagliptin (Januvia), vildagliptin (Galvus) og saxagliptin (Onglyza)
- Virkningsmekanisme
 - Hemmer nedbrytningen av inkretiner (GLP-1 og GIP).
- Effekt
 - Gir økt insulinsekresjon, reduserer plasma glukose, glukagon og HbA1C, og hemmet ventrikkeltømming.
 - Reduserer aterosklerose og risiko for hjerteinfarkt.
 - Ingen hypoglykemi. Forbedrer glykemisk kontroll.
 - Vektnøytralt.

DPP-4 hemmere (Gliptiner) forts

- Farmakokinetikk
 - En dose daglig. Absorberes raskt etter peroral administrasjon.
 - Uttalt distribusjon. $V_d = 70 - 1000$ L.
 - Hepatisk (inaktive metabolitter) renal clearance (Saxagliptin).
 - Ingen hemming eller induksjon av P450.
 - Virker lenger enn $T_{1/2}$ skulle tilsi pga sterk binding til målenzymet.
 - De forskjellige gliptiner har noe forskjellig kinetikk.
- Bruk
 - DM2 når ikke kontroll oppnås med metformin alene. Kombineres med metformin, TZD og sulfonyleurea-preparater.
 - Høy pris og usikkerhet når det gjelder langtidsvirkninger.
- Bivirkninger
 - Infeksjonstilbøyelighet, hodepine, kvalme, utslett og sjelden hypersensitivitet.
 - Forekomst av pankreatitt er økt 25 ganger. Pankreaskanser?
 - Hypoglykemi kun når gitt sammen med sulfonyleurea-preparater.
 - Trolig få interaksjoner

Inkretinsystemet



Hypoglykemi

- Inkretiner øker insulinsekresjonen etter matinntak
- Respons på økt blod glukose
- Forbedrer glykemisk kontroll
- Gir derfor lav insidens av (alvorlig) hypoglykemia

Inkretinanaloger og og DPP-4 hemmere

Egenskaper	Inkretinanaloger	DPP-4 hemmere
Mekanisme utelukkende via GLP-1 effekt	Ja	Usikkert
Restitusjon av insulinsekresjonen (fase 2)	Ja (exenatid)	Ja
Hypoglykemi	Nei	Nei
Motregulering med glukagon ved hypoglykemi	Ja	Ikke undersøkt
Hemming av ventrikkeltømming	Ja	Lite
Effekt på kroppsvekt	Vekttap	Nøytral
Bivirkninger	Kvalme	Ikke observert
Interaksjoner	Ingen	Ingen
Administrasjon	Subcutan	Oral

Klinisk relevante farmakokinetiske interaksjoner som involverer perorale antidiabetika

	Hemming					Induksjon
	CYP2C8	CYP2C9	CYP3A4	P-gp	OATP1B1	CYP2C CYP3A P-gp
	Gemfibrozil, (trimethoprim)	Amiodaron, fluconazol, metronidazol, miconazol, voriconazol	HIV-protease hemmere, itraconazol, ketoconazol, makrolide antibiotika	De fleste CYP3A4 hemmere	Cyclosporin, (gemfibrozil)	Karbamazepin, fenytoin, rifampicin, St John's wort
Sulfonylurea		↑↑				↓
Repaglinid	↑↑		↑		↑↑	↓
Nateglinid		↑	↑?			↓
Pioglitazon	↑↑					↓
Rosiglitazon	↑↑	↑				↓
Linagliptin				↑		↓
Saxagliptin			↑			↓

Modifisert fra Tornio (2012) Trends Pharmacol Sci 33: 312

Kombinasjonsterapi

Glyburid/Metformin (Glucovance)

Glipizid/Metformin (Metaglip)

Rosiglitazon/Metformin (Avandamet)

Glimepirid/Rosiglitazon (Avandaryl)

Pioglitazon/Metformin (ActoPlusMet)

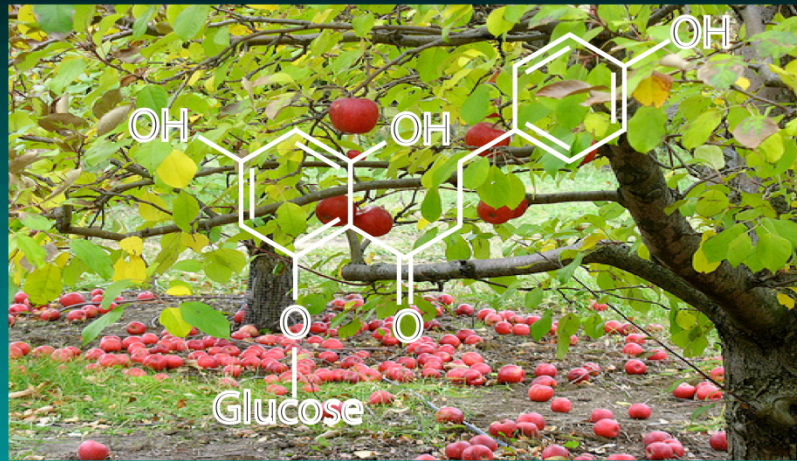
Glimepirid/Pioglitazon (ActoDuet)

Sitagliptin/Metformin (Janumet)

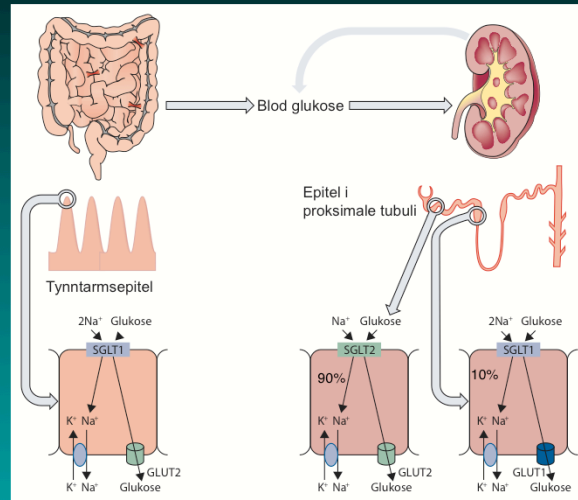
Begrensninger for eksisterende behandling

- Begrenset effektivitet og varighet
 - SU, DPP-4 hemmere
- Hypoglykemi
 - SU, insulin
- Vektøkning
 - SU, PPARgamma agonister, insulin
- Gastrointestinale bivirkninger
 - Metformin, GLP-1 agonister
- Væskeretensjon
 - SU, PPARgamma agonister, insulin

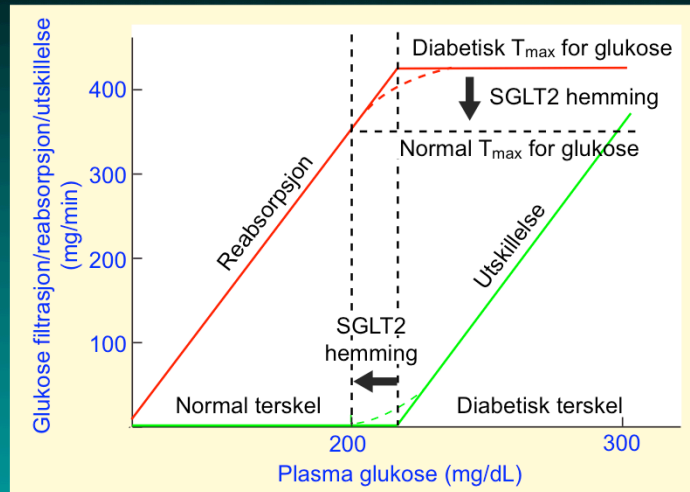
Phlorizin



Høy kapasitets-lav affinitets SGLT2 og lav kapasitets-høy affinitets SGLT1 transportere i proksimale tubuli og tynntarm



Renal glukosehåndtering med og uten SGLT2 hemming

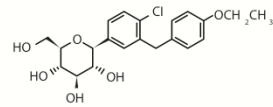


Renal håndtering av glukose

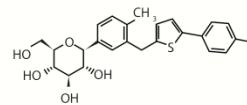
- Økt renal absorpsjon av glukose bidrar til hyperglykemi ved T2DM
- SGLT2 er ansvarlig for 90 % av glukose reabsorpsjon
- Hemming av SGLT2 vil
 - Senke reabsorpsjon av glukose
 - Øke urinutskillelsen av glukose
- Hemmet reopptak forklarer vekttap og redusert blodtrykk

Glifloziner

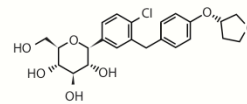
- Selektive/reversible hemmere av SGLT2
- Blokkerer 50-80 % av glukose-reabsorpsjonen fra proksimale tubuli; utskillelse av 80-90 g glukose per dag.
- Fordeler
 - Insulin-uavhengige
 - Lav risiko for hypoglykemi
 - Senker HbA1c (1%), fastende og postprandial glukose
 - Tap av 300-400 kcal/dag
 - Reduserer vekt (2-3 kg)
 - Reduserer blodtrykk (3-5 mmHg)



Dapagliflozin



Canagliflozin

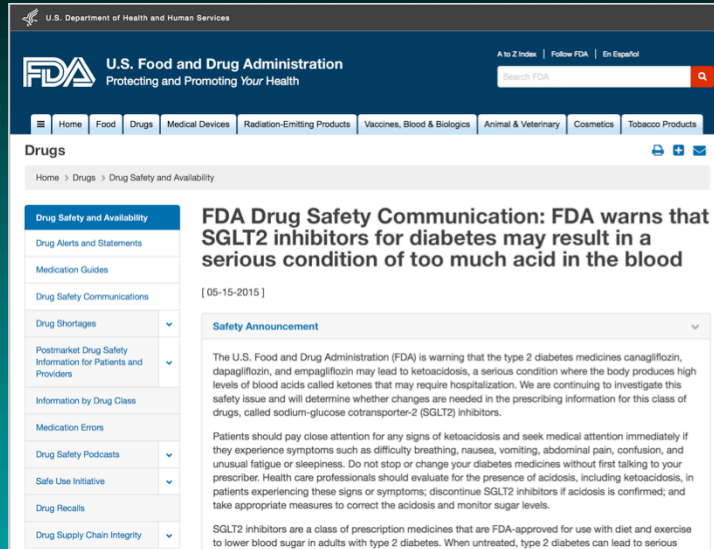


Empagliflozin

Glifloziner: egenskaper

		Empagliflozin	Dapagliflozin	Canagliflozin
	Godkjent, år	2014(EU/US)	2012 (EU) 2014 (US)	2013 (EU/US)
	Molekylær klasse	C-glykosid	C-glykosid	C-glykosid
Dosering	Administrasjon	Oral	Oral	Oral
	Hyppighet	1 x dagl	1 x dagl	1 x dagl
	Dose	10, 25 mg	5, 10 mg	100, 300 mg
PD	SGLT2:SGLT1	>1:2500	1:1200	1:414
	Glukoseutskillelse	70–90 g/dag	18–62 g/dag	~70 g/dag
PK	Absorp, Cmax	1,5 timer	1,5 timer	2,75-4 timer
	Biol. Tilgjengelighet	-	78%	65%
	Distribusjon	13 L	118 L	119 L
	Proteinbinding (%)	-	91	99
	Metabolisme (R:H)	Hepatisk og renal, 50:50	Hepatisk, 97:3	Hovedsakelig hepatisk
	Virketid ($T_{1/2}$)	10-19 timer	17 timer	12-15 timer

FDA advarer mot mulig fare for ketoacidose ved bruk av glifloziner 25.05.2015



The screenshot shows the FDA website's 'Drugs' section. The main heading is 'FDA Drug Safety Communication: FDA warns that SGLT2 inhibitors for diabetes may result in a serious condition of too much acid in the blood'. The date is [05-15-2015]. The communication is categorized as a 'Safety Announcement'. The text states that the FDA is warning that type 2 diabetes medicines canagliflozin, dapagliflozin, and empagliflozin may lead to ketoacidosis, a serious condition where the body produces high levels of blood acids called ketones that may require hospitalization. Patients are advised to pay close attention for signs of ketoacidosis and seek medical attention immediately if they experience symptoms such as difficulty breathing, nausea, vomiting, abdominal pain, confusion, and unusual fatigue or sleepiness. The text also notes that SGLT2 inhibitors are a class of prescription medicines that are FDA-approved for use with diet and exercise to lower blood sugar in adults with type 2 diabetes.

U.S. Department of Health and Human Services
U.S. Food and Drug Administration
Protecting and Promoting Your Health

A to Z Index | Follow FDA | En Español

Home | Food | Drugs | Medical Devices | Radiation-Emitting Products | Vaccines, Blood & Biologics | Animal & Veterinary | Cosmetics | Tobacco Products

Drugs

Home > Drugs > Drug Safety and Availability

Drug Safety and Availability

- Drug Alerts and Statements
- Medication Guides
- Drug Safety Communications
- Drug Shortages
- Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers
- Information by Drug Class
- Medication Errors
- Drug Safety Podcasts
- Safe Use Initiative
- Drug Recalls
- Drug Supply Chain Integrity

FDA Drug Safety Communication: FDA warns that SGLT2 inhibitors for diabetes may result in a serious condition of too much acid in the blood

[05-15-2015]

Safety Announcement

The U.S. Food and Drug Administration (FDA) is warning that the type 2 diabetes medicines canagliflozin, dapagliflozin, and empagliflozin may lead to ketoacidosis, a serious condition where the body produces high levels of blood acids called ketones that may require hospitalization. We are continuing to investigate this safety issue and will determine whether changes are needed in the prescribing information for this class of drugs, called sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors.

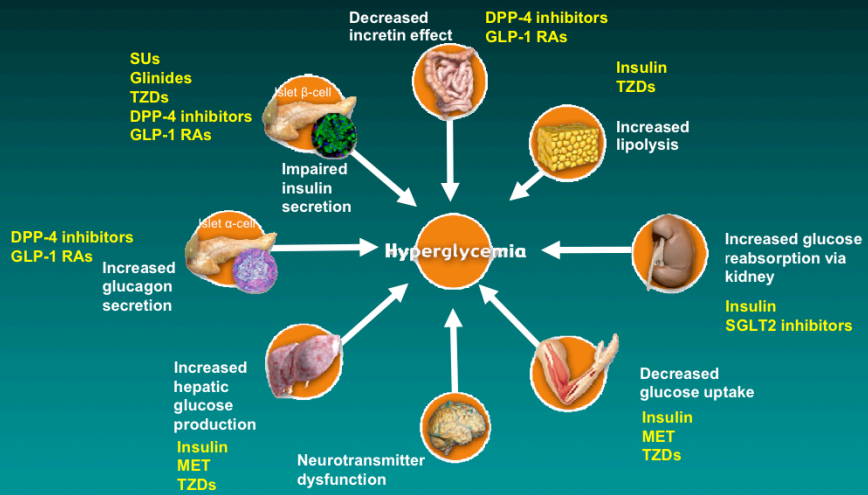
Patients should pay close attention for any signs of ketoacidosis and seek medical attention immediately if they experience symptoms such as difficulty breathing, nausea, vomiting, abdominal pain, confusion, and unusual fatigue or sleepiness. Do not stop or change your diabetes medicines without first talking to your prescriber. Health care professionals should evaluate for the presence of acidosis, including ketoacidosis, in patients experiencing these signs or symptoms; discontinue SGLT2 inhibitors if acidosis is confirmed; and take appropriate measures to correct the acidosis and monitor sugar levels.

SGLT2 inhibitors are a class of prescription medicines that are FDA-approved for use with diet and exercise to lower blood sugar in adults with type 2 diabetes. When untreated, type 2 diabetes can lead to serious

Glifloziner: bruk og bivirkninger

- **Forsiktighetsregler**
 - Nedsatt nyrefunksjon
 - Brukes ved GFR > 30-60 mL/min
 - Hypoglykemi (+metformin)
 - Hypokalemi,
 - Økt LDL-C
 - Blærekreft (Dapagliflozin)
- **Bivirkninger – få**
 - Infeksjoner i urinvegene og genitalia
 - Osmotisk diurese, polyuri, tørste
 - Dehydrering- slag?
 - Elektrolyttforstyrrelser
 - Ortostatisk hypotensjon
 - Dyslipidemi (økt LDL-C og HDL-C)
 - Nasofaryngitt (Dapagliflozin)
 - Ketoacidose
- **Bruk**
 - Alder > 18 år
 - Kombinasjon med metformin, SU, TZD, insulin
 - Monoterapi kun ved metformin intoleranse
 - Monoterapi kun ved ny og mild diabetes (HbA1c ≤ 7.5%)
 - Høy pris

Målorgan og legemiddelgrupper



Sammenlikning

Legemiddel	↓ A1C (%)	Fortrinn	Ulemper
Metformin	0,8 – 2,0	Lav pris, vekt nøytral	Gi bivirkninger
Sulfonylurea	0,9 – 2,5	Lav pris	Vektøkning, hypoglykemia
Glinider	0,6 – 1,9	Kort virkning	Kort virkning hypoglykemia
TZDs	1,1 – 1,6	Forbedret lipidprofil	Væskeretensjon, vektøkning
α-Glucosidase hemmere	0,4 – 1,3	Vekt-nøytral	Gi bivirkninger, multi-dosering
DPP-4	0,6 – 0,8 (-1,4*)	Vekt-nøytral, minimal hypoglykemia	Høy pris
Exenatid	0,5 – 1,0	Vekttap	Gi bivirkninger, injeksjon, pris
SGLT2 hemmere	0,5 – 1,0	Vekttap, reduksjon av blodtrykk, ingen/lite hypoglykemi	Urinvegsinfeksjoner, Ketoacidose Høy pris

Sammenlikning

	MET	DPP-4i	GLP-1 RA	TZD	AGI	COLSVL	BCR-QR	SU	GLN	INSULIN	SGLT-2	PRAML
HYPO	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Moderate/ Severe	Mild	Moderate to Severe	Neutral	Neutral
WEIGHT	Slight Loss	Neutral	Loss	Gain	Neutral	Neutral	Neutral	Gain	Gain	Loss	Loss	Loss
RENAL/ GU	Contra- indicated Stage 3B,4,5	Dose Adjustment May be Necessary (Except Linagliptin)	Exenatide Contra- indicated CrCl < 30	May Worsen Fluid Retention	Neutral	Neutral	Neutral	More Hypo Risk	More Hypo Risk & Fluid Retention	Infections	Neutral	Neutral
GI Sx	Moderate	Neutral	Moderate	Neutral	Moderate	Mild	Moderate	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Moderate
CHF	Neutral	Neutral	Neutral	Moderate	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral
CVD	Benefit	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Safe	?	?	Neutral	Neutral	Neutral
BONE	Neutral	Neutral	Neutral	Moderate Bone Loss	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	? Bone Loss	Neutral

■ Few adverse events or possible benefits
 ■ Use with caution
 ■ Likelihood of adverse effects

BCR-QR, Bromocriptine quick release; Praml, Pramlintide, Amylin-analog

Algoritme for glykemisk kontroll

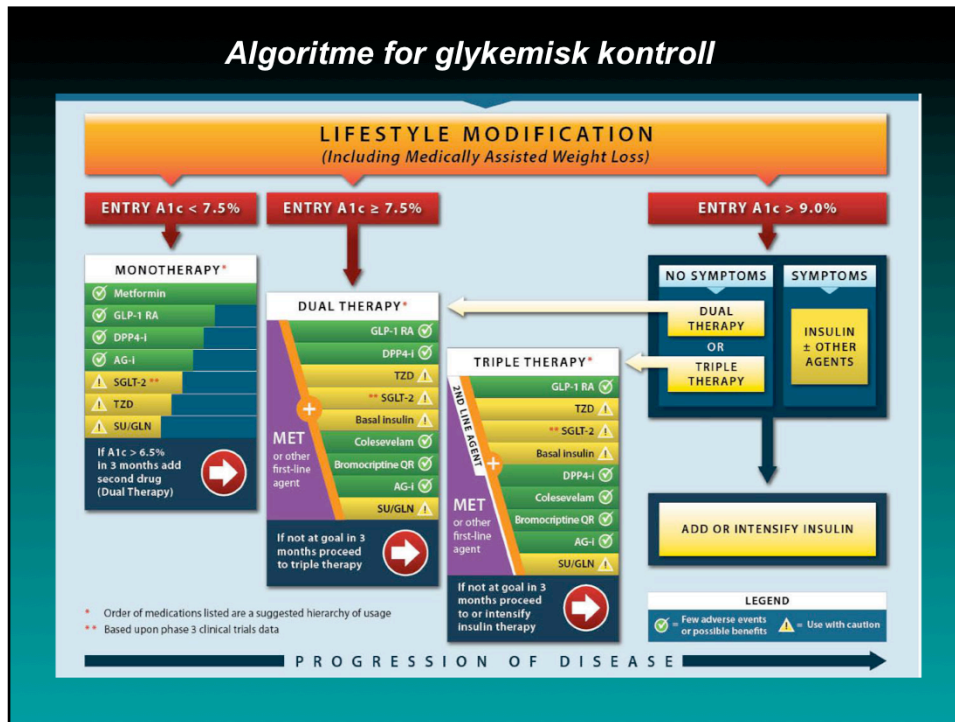


Table 71—Properties of available glucose-lowering agents in the U.S. and Europe that may guide individualized treatment choices in patients with type 2 diabetes (15)

Class	Compound(s)	Cellular mechanism(s)	Primary physiological action(s)	Advantages	Disadvantages	Cost*
Biguanides	• Metformin	Activates AMP-kinase (? other)	• ↓ Hepatic glucose production	• Extensive experience • No hypoglycemia • ↓ CVD events (UKPDS)	• Gastrointestinal side effects (diarrhea, abdominal cramping) • Lactic acidosis risk (rare) • Vitamin B ₁₂ deficiency • Multiple contraindications: CKD, acidosis, hypoxia, dehydration, etc.	Low
Sulfonylureas	2nd Generation • Glyburide/glibenclamide • Glipizide • Glimepiride	Closes K _{ATP} channels on β-cell plasma membranes	• ↑ Insulin secretion	• Extensive experience • ↓ Microvascular risk (UKPDS)	• Hypoglycemia • ↑ Weight • ? Blunts myocardial ischemic preconditioning • Low durability	Low
Meglitinides (glinides)	• Repaglinide • Nateglinide	Closes K _{ATP} channels on β-cell plasma membranes	• ↑ Insulin secretion	• ↓ Postprandial glucose excursions • Dosing flexibility	• Hypoglycemia • ↑ Weight • ? Blunts myocardial ischemic preconditioning • Frequent dosing schedule	Moderate
TZDs	• Pioglitazone† • Rosiglitazone‡	Activates the nuclear transcription factor PPAR-γ	• ↑ Insulin sensitivity	• No hypoglycemia • Durability • ↑ HDL-C • ↓ Triglycerides (pioglitazone) • ? ↓ CVD events (PROActive, pioglitazone)	• ↑ Weight • Edema/heart failure • Bone fractures • ↑ LDL-C (rosiglitazone) • ? ↑ MI (meta-analyses, rosiglitazone)	Low
α-Glucosidase inhibitors	• Acarbose • Miglitol	Inhibits intestinal α-glucosidase	• Slows intestinal carbohydrate digestion/absorption	• No hypoglycemia • ↓ Postprandial glucose excursions • ? ↓ CVD events (STOP-NIDDM) • Nonsystemic	• Generally modest A1C efficacy • Gastrointestinal side effects (flatulence, diarrhea) • Frequent dosing schedule	Moderate
DPP-4 inhibitors	• Sitagliptin • Vildagliptin† • Saxagliptin • Linagliptin • Alogliptin	Inhibits DPP-4 activity, increasing postprandial active incretin (GLP-1, GIP) concentrations	• ↑ Insulin secretion (glucose-dependent) • ↓ Glucagon secretion (glucose-dependent)	• No hypoglycemia • Well tolerated	• Angioedema/urticaria and other immune-mediated dermatological effects • ? Acute pancreatitis • ? ↑ Heart failure hospitalizations	High
Bile acid sequestrants	• Colesevelam	Binds bile acids in intestinal tract, increasing hepatic bile acid production	• ? ↓ Hepatic glucose production • ? ↑ Incretin levels	• No hypoglycemia • ↓ LDL-C	• Generally modest A1C efficacy • Constipation • ↑ Triglycerides • May ↓ absorption of other medications	High

Continued on p. 545

Table 7.1—Continued						
Class	Compound(s)	Cellular mechanism(s)	Primary physiological action(s)	Advantages	Disadvantages	Cost*
Dopamine-2 agonists	• Bromocriptine (quick release) [§]	Activates dopaminergic receptors	• Modulates hypothalamic regulation of metabolism • ↑ Insulin sensitivity	• No hypoglycemia • ↑ ↓ CVD events (Cycloset Safety Trial)	• Generally modest A1C efficacy • Dizziness/syncope • Nausea • Fatigue • Rhinitis	High
SGLT2 inhibitors	• Canagliflozin • Dapagliflozin† • Empagliflozin	Inhibits SGLT2 in the proximal nephron	• Blocks glucose reabsorption by the kidney, increasing glucosuria	• No hypoglycemia • ↓ Weight • ↓ Blood pressure • Effective at all stages of T2DM	• Genitourinary infections • Polyuria • Volume depletion/hypotension/dizziness • ↑ LDL-C • ↑ Creatinine (transient)	High
GLP-1 receptor agonists	• Exenatide • Exenatide extended release • Liraglutide • Albiglutide • Lixisenatide† • Dulaglutide	Activates GLP-1 receptors	• ↑ Insulin secretion (glucose-dependent) • ↓ Glucagon secretion (glucose-dependent) • Slows gastric emptying • ↑ Satiety	• No hypoglycemia • ↓ Weight • ↓ Postprandial glucose excursions • ↓ Some cardiovascular risk factors	• Gastrointestinal side effects (nausea/vomiting/diarrhea) • ↑ Heart rate • ↑ Acute pancreatitis • C-cell hyperplasia/medullary thyroid tumors in animals • Injectable • Training requirements	High
Amylin mimetics	• Pramlintide [§]	Activates amylin receptors	• ↓ Glucagon secretion • Slows gastric emptying • ↑ Satiety	• ↓ Postprandial glucose excursions • ↓ Weight	• Generally modest A1C efficacy • Gastrointestinal side effects (nausea/vomiting) • Hypoglycemia unless insulin dose is simultaneously reduced • Injectable • Frequent dosing schedule • Training requirements	High
Insulins	• Rapid-acting analogs - Lispro - Aspart - Glulisine • Short-acting - Human Regular • Intermediate-acting - Human NPH • Basal insulin analogs - Glargine - Detemir - Degludec† • Premixed (several types)	Activates insulin receptors	• ↑ Glucose disposal • ↓ Hepatic glucose production • Other	• Nearly universal response • Theoretically unlimited efficacy • ↓ Microvascular risk (UKPDS)	• Hypoglycemia • Weight gain • ? Mitogenic effects • Injectable • Patient reluctance • Training requirements	Variable [§]

CVD, chronic kidney disease; CVD, cardiovascular disease; GIP, glucose-dependent insulinotropic peptide; HDL-C, HDL cholesterol; LDL-C, LDL cholesterol; MI, myocardial infarction; PPAR-γ, peroxisome proliferator-activated receptor-γ; PRDActive, Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events (30); STOP-NIDDM, Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (31); TZD, thiazolidinedione; T2DM, type 2 diabetes mellitus; UKPDS, UK Prospective Diabetes Study (32,33); Cycloset trial of quick-release bromocriptine (34). *Cost is based on lowest-priced member of the class (see ref. 15). †Not licensed in the U.S. ‡Initial concerns regarding bladder cancer risk are decreasing after subsequent study. §Not licensed in Europe for type 2 diabetes. ¶Cost is highly dependent on type/brand (analog → human insulins) and dosage. Adapted with permission from Inzucchi et al. (15).