

Verkningsmekanismer för diabetesläkemedel klarlagda

Svensk frontlinjeforskning

II Hypoglykemiska sulfonylureapreparat, t ex glibenklamid, utgör sedan närmare 50 år en hörnsten i behandlingen av typ 2-diabetiker. Många patienter utvecklar emellertid tolerans mot preparaten, »tablettsvikt», av oklar anledning. Likaså kan substanserna, sannolikt genom att öka kalciuminflödet, bidra till accentuerad myokardischemi vid akut hjärtinfarkt eller instabil angina pectoris.

Det anses att sulfonylurea verkar insulinotropt genom att (liksom glukos) stänga ATP-beroende K^+ -kanaler i den insulinproducerande β -cellens plasmamembran och på så sätt stimulera Ca^{2+} -inflöde. Det har dock visats att >90 procent av vissa klasser av sulfonylurea binds intracellulärt i β -cellen.

Vidare kan sulfonylurea stimulera insulinfrisättningen även från permeabiliserade β -celler, i vilka Ca^{2+} -gradienten således är satt ur spel. Vilka är då de intracellulära, Ca^{2+} -oberoende mekanismer

genom vilka preparaten verkar insulinotropt?

Våra färskaste resultat visar att glibenklamid – världens mest förskrivna sulfonylurea – dosberoende inaktiverar det mitokondriella enzymet CPT-1 (karnitinpalmityltransferas 1) i β -cellen, vilket hämmar den mitokondriella fettsyraoxidationen och genererar diacylglycerol, vilket följaktligen aktiverar proteinkinasa C (PKC). I överensstämmelse med detta indikerar våra resultat också att farmakologiska inhibitorer av PKC blockerar den insulinfrisättande effekten av glibenklamid.

Till yttermera visso visar vi att specifika inhibitorer av CPT-1 och fettsyraoxidation (t ex etomoxir), som har en hypoglykemisk effekt hos diabetiker, stimulerar insulinfrisättningen in vitro non-additivt med glibenklamid.

Dessa fynd indikerar en ny, och potentiellt betydelsefull, mekanism varigenom glibenklamid stimulerar insulinfrisättningen. I denna modell hämmar glibenklamid enzymaktiviteten av CPT-1 i β -cellen, varigenom cellens fettsyrametabolism shuntas från mitokondriell oxidation och energiproduktion till biosyn-

tes av fosfolipider (framför allt diacylglycerol). Detta resulterar i K_{ATP} -oberoende och PKC-beroende exocytos av insulin.

Vi föreslår att kronisk CPT-hämning kan medverka till långvarig insulinfrisättning, viktuppgång och hypoglykemi som glibenklamid kan orsaka hos typ 2-diabetiker. Huruvida denna mekanism också orsakar överdriven lipidinlagring och lipoapoptos i β -cellen, som kliniskt kan motsvaras av tablettsvikt, undersöks för närvarande i vårt laboratorium.

Denna nyupptäckta mekanism kan komma att utnyttjas i framtagandet av mer effektiva insulinfrisättande läkemedel med färre biverkningar i form av hypoglykemi, kardiovaskulär toxicitet och tablettsvikt.

Åke Sjöholm

Ake.sjoholm@sos.sll.se

Lehtihet M, Welsh N, Berggren P-O, Cook GA, Sjöholm Å. Glibenclamid inhibits islet carnitine palmitoyltransferase 1 activity, leading to PKC-dependent insulin exocytosis. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;285(2):E438-46.

Lågmolekylärt heparin kan bättre än warfarin förebygga recidiv vid tromboembolism hos cancerpatienter

II En klassisk iakttagelse är att patienter med cancer och som utvecklar venös tromboembolism, inte sällan svarar dåligt på konventionell terapi med orala vitamin K-hämmare och ofta får recidiv. Denna studie utfördes för att utvärdera om lågmolekylärt heparin möjligen skulle vara bättre än orala vitamin K-hämmare för att förebygga recidiv. Det rör sig om en studie från 48 centra i åtta länder.

Patienter med aktiv cancer och proximalt objektivt verifierad trombos (vena poplitea och proximalt därom) och/eller lungembolism randomiserades till dalteparin (200 enh/kg under en månad och därefter 150 enh/kg i 5 månader) eller warfarin/acenocoumarol (INR målvärde 2,5; 2,0–3,0) efter initial dalteparinbehandling.

Primärt effektmått var objektivt verifierat recidiv av venös tromboembolism

under 6 månader. Den genomsnittliga behandlingstiden var ca 4 månader. Sekundärt effektmått var kliniskt uppenbar stor blödning och död. Alla händelser analyserades av en central utvärderingskommitté som var ovetande om patientens behandlingstillhörighet. Av de randomiserade patienterna hade 31 procent lungembolism med eller utan samtidig trombos.

Av 1 303 möjliga patienter, efter exklusion av varierande skäl, kom 672 patienter att kunna utvärderas ur tromboembolisynvinkel: 27 (5 dödliga lungembolier) uppträdde i dalteparingruppen mot 53 (7 dödliga lungembolier) i warfaringruppen ($P=0,002$). Risken vid 6 månader var 9 respektive 17 procent.

Det förelåg ingen skillnad i blödningsskomplikationer (6 respektive 4 procent) och mortalitet (39 respektive 41 procent). Den höga mortaliteten be-

tingades framför allt av att 67 procent hade metastatisk sjukdom, och 90 procent av dödsfallen tillskrevs avancerad cancersjukdom.

Författarnas konklusion är att hos cancerpatienter med akut venös tromboembolism är det lågmolekylära heparinet dalteparin mer effektivt än den orala vitamin K-antagonisten warfarin för att förebygga recidiv av venös tromboembolism utan ökad risk för biverkningar.

David Bergqvist

david.bergqvist@kirurgi.uu.se

Lee AY, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003;349(2):146-53.