

Diabeteslääkkeet

Diabetes

WHO:n määritelmän mukaan sokeritaudilla eli diabetes mellituksella tarkoitetaan tilaa, johon hoitamattomana liittyy veren glukoosipitoisuuden pysyvä suurentuminen. Tyypillisiä diabeteksen aiheuttamia oireita ovat lisääntynyt virtsaamistarve, jano, painon lasku ja väsymys. Pitkään jatkuneena suurentunut veren glukoosipitoisuus lisää voimakkaasti riskiä sairastua ateroskleroottisiin valtimosairauksiin ja mikroangiopaattisiin (retinopatia, nefropatia) ja neuroopaattisiin komplikaatioihin.

Suurentunut veren glukoosipitoisuus ja muut diabetekseen liittyvät biokemialliset muutokset johtuvat joko insuliinin puutteesta tai insuliinin vaikutuksen heikentymisestä elimistössä. Tärkeimmät diabetestyyppit ovat insuliinihoitoa vaativa tyypin 1 diabetes ja ei-insuliinihoitoa vaativa tyypin 2 diabetes. Insuliinin puute tyypin 1 diabeteksessa johtuu autoimmuunimekanismilla tapahtuvasta β -solujen vähittäisestä tuhoutumisesta. Tyypin 2 diabeteksen patogeneesiin vaikuttavat nykykäsityksen mukaan insuliinin vaikutuksen heikkeneminen (insuliiniresistenssi) erityisesti maksa- ja lihaskudoksen tasolla (maksan lisääntynyt glukoosintuotanto ja lihaskudoksen vähentynyt glukoosin soluunotto) sekä β -soluvaurio (vähentynyt insuliinin tuotanto), joista aiheutuu hyperglykemia. Hyperglykemia taas pahentaa sekä insuliiniresistenssiä että β -soluvauriota. Tyypin 2 diabeteksen kehittyessä lihaksen insuliiniresistenssi näyttää usein edeltävän β -soluvauriota. Kuitenkin on edelleen on jossain määrin epäselvää, kumpi näistä häiriöistä on primaarinen.

Insuliini

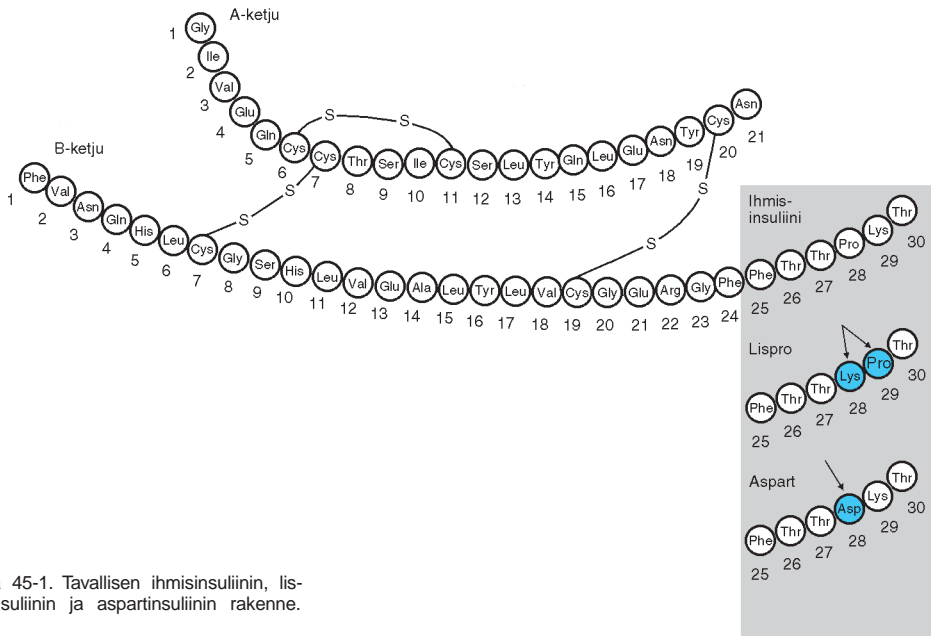
Alkuperä ja rakenne

Insuliini on haiman Langerhansin saarekkeiden β -solujen erittämä hormoni, joka koostuu kahdesta peptidiketjusta. Näitä yhdistää kaksi disulfidisiltaa. Toinen ketjuista (A) sisältää 21 ja toinen (B) 30 aminohappoa. Ketjujen koostumus vaihtelee hieman eri eläinlajeilla.

Insuliinin historia

Haiman osuuden sokeritaudin synnyn estämisessä osoittivat Mering ja Minkowski jo 1889. Haimavalmistetta kokeilivat aikaisemmin useimmiten kuolemaan johtaneen diabeteksen hoitoon ensi kerran Banting ja Best 1922. Kiteisen insuliinin eristi Abel 1926, ja hormonin lyhyttä vaikutusaikaa onnistui myöhemmin pidentämään protamiinilla Hagedorn (1936). Insuliinin aminohappoketjuista muodostuvan molekyyllirakenteen selvitti Sanger 1959, ja hormonin synteesi onnistui 1966. Diabeteksen hoitoon liittyvää tutkimusta edisti merkittävästi myös alloksaanin havaitseminen eläinkokeissa haiman Langerhansin saarekkeiden β -soluja spesifisesti tuhoavaksi aineeksi, jolla voitiin aiheuttaa kokeellinen sokeritauti.

Hormonit ja vitamiinit. Aineenvaihduntaan vaikuttavat lääkeaineet



Kuva 45-1. Tavallisen ihmisinsuliinin, lisproinsuliinin ja aspartinsuliinin rakenne.

Insuliinin molekyylipaino on n. 5 700. Kuvassa 45-1 on esitetty ihmisen proinsuliini, insuliinin esiaste, jossa myöhemmin muodostuvia insuliinimolekyylin peptidiketjuja yhdistää vielä kolmas peptidiketju (C-peptidi) sekä kolmas disulfidisilta. C-peptidi ja insuliini varastoituvat β -solujen granuloihin. C-peptidi vapautuu verenkiertoon yhdessä insuliinin kanssa.

- *erityksen säätely*

Tärkein endogeenista insuliinin eritystä stimuloiva tekijä on glukosipitoisuuden suureneminen haiman verenkierrossa (ks. Tietoruutu L45).

Insuliinin metaboliset vaikutukset

- *reseptorit*

Insuliinin vaikutukset välittyvät solukalvoilla sijaitsevien insuliinireseptorien kautta (ks. Tietoruutu L45), joita löytyy kaikista kudoksista. Insuliinin vaikutukset kohdistuvat glukosiin, rasvojen ja valkuaisaineiden metaboliaan sekä elektrolyyttitasapainoon. Tärkeimpiä kohdekudoksia ovat maksa-, lihas- ja rasvakudokset. Insuliinin glukosimetaboliaan kohdistuvat, veren glukosipitoisuutta pienentävät vaikutukset välittyvät usean eri mekanismin kautta. Lihas- ja rasvakudoksessa glukosin kulkeutuminen solun sisään lisääntyy, mikä johtuu glukosin kuljetusproteiinien siirtymisestä solun sisäältä solukalvolle ja aktivoitumisesta siellä. Suurin osa insuliinin stimuloimasta glukosin käytöstä paikantuukin juuri lihas-kudokseen. Maksassa insuliini ei lisää glukosin soluunottoa, vaan jarruttaa glukosin tuotantoa estämällä glukoneogeneesiä ja glyko-

- *glukoosi*

INSULIINI

Insuliinierittyminen haiman β -solusta

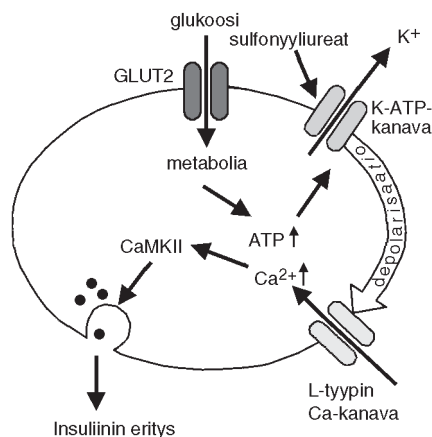
Glukoosi kulkeutuu haiman β -solun sisään GLUT2-glukoosinkuljetusproteiinien avulla. Glukoosin metaboloitumisen seurauksena solun sisäisen ATP:n pitoisuus suurenee. ATP-ADP-suhteen suureneminen vähentää kaliumin ulosvirtausta ATP:stä riippuvaisen K-kanavan läpi ja aiheuttaa solukalvon depolarisaation (ks. kuva A). Sulfonyyliureat sitoutuvat K-kanavan yhteydessä oleviin sulfonyyliureareseptoreihin (SUR1) ja estävät ATP-K-kanavan toimintaa vaikuttaen näin synergistisesti glukoosin kanssa. Depolarisaation seurauksena jännitteen säätelemät kalsiumkanavat aukenevat ja sisäisen Ca^{2+} :n määrä suurenee. Ca^{2+} -kalmoduliinista riippuvaisen proteiinkinaasi II:n (CaMK II) otaksutaan toimivan välittäjänä prosessissa, joka johtaa insuliinin vapautumiseen varastogranuloista verenkiertoon. Fysiologisissa olosuhteissa insuliinin erittymiseen vaikuttavat glukoosin lisäksi aminohapoista erityisesti arginiini ja leusiini sekä useat välittäjäaineet, kuten asetylikoliini, adrenaliini, glukagoni, somatostatiini, kolekystokiniini (CCK) ja mahan inhibitorinen peptidi (GIP). Haiman β -solujen glukoosiaineenvaihdunnan nopeutta säätelee keskeisesti glukokinaasientsyymin aktiivisuus ja glukokinaasin oletetaan toimivan haiman β -soluissa ”glukoosisensorina”.

Insuliinin vaikutuksen välittyminen kohdesoluissa

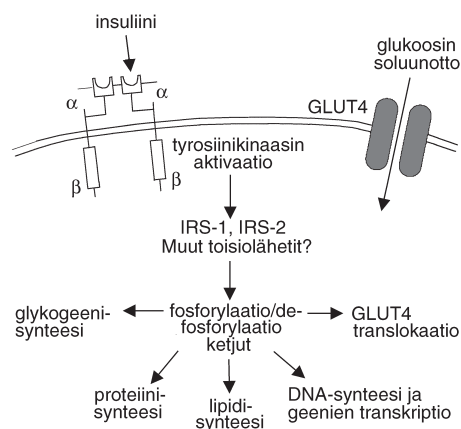
Insuliinin vaikutuksia kohdekudoksissa välittävät solukalvoilla sijaitsevat insuliinireseptorit. Insuliinireseptori on tetrameeri, joka koostuu kahdesta α - ja kahdesta β -osasesta. Insuliini sitoutuu insuliinireseptorin solun ulkopuolella sijaitsevaan α -osaseen ja aktivoi β -osasen tyrosiinkinaasin. Tyrosiinkinaasi fosforyloi useita solunsisäisiä proteiineja, joista keskeisiä on IRS-1 (insulin receptor substrate 1). Insuliini vaikuttaa osittain puutteellisesti luonnehdittujen, fosforylaatio-defosforylaatioketjuja muodostavien proteiinien välityksellä solunsisäistä metaboliaa säätelevien entsyymien aktiivisuuteen ja useiden geenien ilmentymiseen. Lihas- ja rasvakudoksessa insuliini vaikuttaa siirtämällä insuliinista riippuvaisia glukoosinkuljetusproteiineja (GLUT4) solun sisäältä solukalvolle, jolloin glukoosin solunotto lisääntyy. Kuvassa B esitetään kaavamaisesti insuliinireseptorin rakenne ja vasteen välittyminen solunsisäisiin säätelyjärjestelmiin.

Risto Huupponen ja Juha Rouru

A.



B.



Hormonit ja vitamiinit. Aineenvaihduntaan vaikuttavat lääkeaineet

genolyysiä ja lisäämällä glykokeenin muodostumista. Myös lihas-solussa glukoosin varastoituminen glykokeeniksi voimistuu.

- *rasvat*

Rasva-aineenvaihduntaan insuliini vaikuttaa lähinnä vähentämällä lipolyysiä ja vapaiden rasvahappojen pitoisuutta sekä lisäämällä triglyseridien varastoitumista. Maksassa insuliini stimuloi rasvahappojen muodostumista ja niiden esteröitymistä triglyserideiksi. Nämä erittyvät pääasiassa VLDL-triglyserideinä verenkiertoon. Rasvakudoksessa insuliini stimuloi lipoproteiinilipaasia, tehostaa rasvahappojen soluunottoa ja triglyseridisynteesiä estäen samanaikaisesti hormonisensitiivistä lipaasia ja lipolyysiä.
- *ketoosin esto*

Insuliinin ketoosia estävä vaikutus on kliinisesti tärkeä. Ketoaineiden määrää verenkierrossa säätelee niiden synteesin ja perifeerisen hyväksikäytön välinen tasapaino. Estämällä lipolyysiä insuliini vähentää ketoaineiden muodostumisessa tärkeiden vapaiden rasvahappojen vapautumista. Lisäksi insuliini estää rasvahappojen oksidoitumista maksassa ja tehostaa ketoaineiden soluunottoa lihas-kudoksessa.
- *proteiinit*

Insuliinin anabolinen vaikutus johtuu lisääntyneestä aminohappojen soluunotosta sekä proteiinisynteesin kiihtymisestä. Insuliini vähentää myös proteiinien kataboliaa.

Insuliinin vaiheet elimistössä

- *imeytyminen*

Peptidihormonirakenteensa vuoksi insuliini hajoaa suun kautta nautittuna ruoansulatuskanavassa. Lyhytvaikutteista insuliinia voidaan ruiskuttaa laskimoon, ihon alle tai lihakseen, muita insuliinilaatuja annetaan yksinomaan ihon alle tai lihakseen. Insuliinin imeytymisnopeus ihonalaisesta kudoksesta vaihtelee varsin suuresti paitsi yksilöittäin myös ruiskutuskohdan mukaan.
- *eliminaatio*

Tavallinen lyhytvaikutteinen insuliini on injektiooliuksessaan tiukkana polymeerina, jonka hajoaminen subkutaanitulassa vie aikaa. Näin vaikutuksen alkamiseen kuluu n. puoli tuntia. Vaikutus on maksimissaan 2–4 tunnin kuluttua ja kestää 6–8 tuntia. Laskimoon ruiskutetun insuliinin vaikutus alkaa heti ja insuliini metaboloituu elimistössä nopeasti. Puoliintumisaika plasmassa on alle 5 minuuttia. Verenkierrosta insuliini sitoutuu maksaan ja muihin kudoksiin. Insuliinia hajottava insulinaasientsyymi pilkkoo peptidiketjun disulfidiltojen kohdalta. Osa veressä olevasta insuliinista on sitoutuneena seerumin globuliineihin, mutta pääosa on vapaassa muodossa.

Insuliinivalmisteet

Hoidossa käytetään nykyään lähes yksinomaan täys- tai puolisyntheettisesti valmistettuja ihmisinsuliineja. Kaikki insuliinit ovat jonkin verran antigeenisia, mutta gammaglobuliinifraktiossa esiintyvä vasta-aineen muodostus aiheuttaa hoidossa harvoin ongelmia.

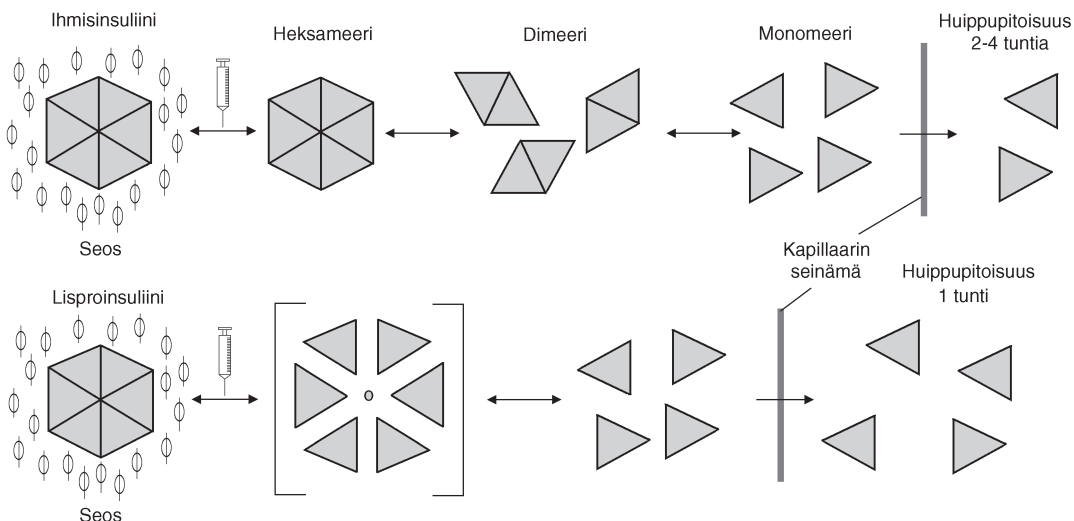
Suomessa käytetään insuliinivalmisteita, joiden vahvuus on 100 yksikköä insuliinia 1 ml:ssa. Insuliinin vaikutusaikaa voidaan säädellä insuliinia sitovien kantaja-aineiden avulla. Eri valmisteet eroavat toisistaan vaikutuksen keston, vaikutusmaksimin ajankohdan, insuliinin alkuperän ja antomuodon suhteen. Suomessa käytettävät pitkä- ja ylipitkävaikutteiset valmisteet ovat joko protamiini- tai sinkki-insuliineja, näiden erilaisia fysikaalisia muotoja tai sinkki-insuliiniseoksia. Insuliinipumpuissa käytetään erikseen niitä varten kehitettyjä insuliinivalmistemuotoja.

Uutena insuliinijohdokseksi on hiljattain tullut kliiniseen käyttöön nopeavaikutteinen insuliinianalogi lispro. Siinä ovat insuliinin B-ketjun lysiini ja proliini normaaliin ihmisinsuliiniin verrattuna käänteisessä järjestyksessä (kuva 45-1). Rakenteensa takia tämä insuliinianalogi on liuoksessa löyhempänä heksameerina kuin humaaninsuliini ja muuttuu siksi erittäin nopeasti di- ja monomeerimuotoon. Näin analogin imeytyminen ihonalaisesta on selvästi nopeampaa kuin tavallisen lyhytvaikutteisen insuliinin (kuvat 45-2 ja 45-3). Tämä helpottaa diabeetikon hoitoa, sillä nopeavaikutteista insuliinia pystytään annostelemaan juuri aterian alkaessa, kun taas tavallista lyhytvaikutteista insuliinia joudutaan antamaan n. puoli tuntia ennen ateriaa. Muita kliinisessä käytössä olevia insuliinianalogeja ovat nopeavaikutteinen aspartinsuliini sekä pitkävaikutteinen glargiini-insuliini.

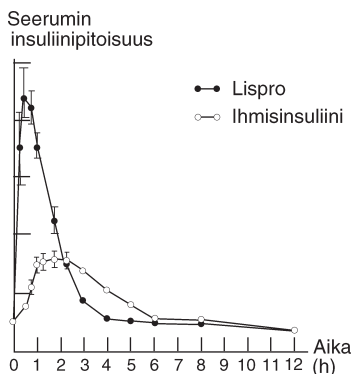
Valmisteita

Insulinum humanum, humaaninsuliini (Actrapid®, Humulin Regular®, Humulin mix®, Humutard®, Insulin Lyhyt®, Monotard®, Ultratard®, Insuman Infusat®, Insuman Rapid®, Velosulin®, Mixtard®)
Insulinum isophanum humanum, humaaninsuliini (Mixtard®, Insuman Comb®)
Insulinum porcinum amorphum + insulinum bovinum crystallicum, amorfina sian- ja kiteinen naudaninsuliini (Insulin Lente MC®)

Kuva 45-2. Tavallinen ihmisinsuliini on säilytysastiassa polymeerimuodossa. Ihon alle ruiskutettuna se hajoaa ensiksi dimeeriksi ja monomeeriksi, minkä jälkeen se vasta voi imeytyä verenkiertoon. Lisproinsuliini ja aspartinsuliini hajoavat nopeammin monomeereiksi ja imeytyvät sen vuoksi myös verenkiertoon nopeammin.



Hormonit ja vitamiinit. Aineenvaihduntaan vaikuttavat lääkeaineet



Kuva 45-3. Lisproinsuliinin ja tavallisen ihmisiinsuliinin vaikutukset seerumin insuliinipitoisuuteen ajan funktiona. Lisproinsuliinin vaikutus alkaa selvästi nopeammin. (Howeyn ym. 1994 mukaan).

Insuliinin haittavaikutukset

Tavallisin insuliinin haitoista on liika-antoon liittyvä hypoglykemia. Tämä saattaa eräissä tapauksissa johtaa varsin nopeasti tajuttomuuteen. Sen vuoksi on ensimmäisten hypoglykemisten oireiden tunteminen potilaalle välttämätöntä. Näitä ovat hikoilu, heikotus, nälän tunne, lihaseikkous, parestesiat (etenkin suun ympärillä), hui-maus, kaksoiskuvat, päänsärky ja vapina. Tajuton insuliinisokissa oleva potilas on kalpea, kylmänhikinen, levottomasti liikehtivä, voi kouristella ja sydämen lyöntitiheys on suuri. Lievät hypoglykemia-oireet voidaan hoitaa antamalla sokeria suun kautta, mutta vaikeissa tiloissa on annettava laskimoon glukosia tai 1 mg glukagonia joko lihakseen tai ihon alle.

Insuliinihoitoon liittyy usein taipumus painon nousuun. Paikalliset oireet insuliinin ruiskutuskohdassa ovat nykyisiä insuliinivalmisteita käytettäessä harvinaisia. Insuliinin tulisi olla ruiskutettaessa huoneenlämpöistä.

Lääkeinteraktiot

Kortikosteroidit huonontavat glukoosiaineenvaihduntaa useilla eri mekanismeilla. β -adrenergisten reseptorien salpaajat, etenkin epäselektiiviset, saattavat syventää insuliinin aiheuttamaa hypoglykemiaa ja peittää hypoglykemiaan liittyviä adrenergisiä oireita. Kun insuliinihypoglykemiaan liittyy runsas adrenaliinin erityys, voi epäselektiivinen β -salpaaja muuttaa paradoksaalisesti hypoglykemiaan liittyvän verenpaineen laskun verenpaineen nousuksi. Kardioselektiivisiä β -salpaajia käytettäessä ei tällaisia reaktioita esiinny yhtä helposti. Alkoholi, joka sinänsäkin aiheuttaa hypoglykemiaa, voi suurina annoksina vahvistaa insuliinin aiheuttamaa hypoglykemiaa.

Insuliinin kliininen käyttö

Kaikki tyypin 1 diabetesta sairastavat potilaat tarvitsevat jatkuvaa insuliinihoitoa. Mikäli potilaalla esiintyy ketoositaipumusta, on hoidossa aina käytettävä insuliinia potilaan iästä riippumatta. Insuliinihoitoa voidaan antaa tilapäisesti tyypin 2 diabeetikoille esim. vaikeiden infektioiden tai leikkausten yhteydessä sekä raskauden aikana. Mikäli tyypin 2 diabeetikon hoitotasapaino pysyy huonona asianmukaisesta ruokavaliosta, liikunnasta ja suun kautta annettavasta hoidosta huolimatta, on insuliinihoidon aloittaminen usein aiheellista. Pitkävaikutteista insuliinia voidaan tällöin käyttää myös suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden rinnalla.

Pysyvän insuliinihoidon tavoitteena on hyvä plasman glukoositasapaino. Tasapainoon pyritään nykyään käyttämällä pitkä- tai ylipitkävaikutteisten insuliinivalmisteiden ohella lyhytvaikutteista insuliinia noin puoli tuntia ennen ateriaa. Tyypin 1 diabeteksen hoidossa suositetaan nykyään monipistohoitoa. Hoidon teknisessä toteuttamisessa voidaan käyttää apuna myös ns. insuliinikyniä tai insuliinipumppua. Insuliinin annos määräytyy aina yksilöllisesti verenglukosimääritysten mukaan. Pit-

- *beetasalpaajat*

- *alkoholi*

- *tyyppi 1*

- *tyyppi 2*

- *tasapaino*

käaikaisen tasapainon mittana seurataan glykosyloituneen hemoglobiinin määrää. Terveen aikuisen keskimääräinen insuliinineritys on n. 48 KY/vrk, mutta diabeetikon vuorokaudessa tarvitsema insuliiniannos voi olla huomattavasti tätä suurempi.

Glukagoni

Glukagoni on 29 aminohaposta koostuva, haiman β -soluista erittyvä peptidihormoni. Tärkein glukagonin eritystä säätelevä tekijä on glukoosi. Plasman glukoosipitoisuuden suureneminen vähentää glukagonin eritystä ja hypoglykemia vastaavasti lisää sitä. Glukagoni lisää maksan glykogenolyyysiä ja glukoneogeneesiä. Glukagonin vaikutukset aineenvaihduntaan ovatkin yleensä insuliinille vastakkaisia. Paitsi maksaan kohdistuvaa, veren glukoosipitoisuutta kohottavaa vaikutusta glukagonilla on myös haiman insuliinineritystä lisäävä ominaisuus. Laskimoon annetun glukagoniruiskeen jälkeistä plasman C-peptidipitoisuutta onkin mitattu diabeetikoiden endogeenisen insuliininerityskyvyn selvittämiseksi. Glukagonin vaikutus välittyy solun sisään adenylaattisyklaasiin kytkeytyneen glukagonireseptorin ja täten syklisen AMP:n muodostumisen kautta.

Glukagonin verengluukoosipitoisuutta suurentavaa vaikutusta voidaan käyttää ensiapuna hypoglykemian hoidossa. Tällöin annetaan aikuiselle 1 mg glukagonia ihon alle, lihakseen tai laskimoon.

Glukagonin maha-suolikanavassa aiheuttamasta relaksaatiosta on hyötyä esimerkiksi endoskopioiden sekä eräiden suoliston alueen röntgentutkimusten yhteydessä. Suurina annoksina glukagonilla on sydämeen positiivinen inotrooppinen ja kronotrooppinen vaikutus. Tämän takia glukagonia voidaankin käyttää esim. β -salpaajamyrkytyksen hoidossa.

Huonovointisuutta esiintyy joskus etenkin isojen annosten jälkeen. Feokromosytoomapotilaille glukagoniruiskeen anto on vasta-aiheista.

- vaikutus

- käyttö

Valmisteita
Glucagonum, glukagoni (GlucaGen®)

- haittavaikutukset

Suun kautta otettavat diabeteslääkkeet

Ensimmäinen kliinisesti käyttökelpoinen verengluukoosipitoisuutta vähentävä lääke oli sulfonyyliureoihin lukeutuva karbutamidi, joka kehitettiin Saksassa sulfonamidijohdoksista 1955. Toinen suun kautta otettavien sokeritautilääkkeiden ryhmä olivat biguanidijohdokset, joista metformiini ja fenformiini tulivat kliiniseen käyttöön 1957. Guarkumia on käytetty diabeteksen tukihoidona 1980-luvun alkupuolelta lähtien. Vasta viime vuosina käyttöön ovat tulleet α -glukosidaasin estäjät. Lisäksi markkinoille on tullut tiatsolidiinidioniryhmän lääkkeitä, jotka parantavat insuliiniherkkyyttä lihaskudoksen tasolla vaikuttamalla tumareseptorin PPAR γ :n (peroxisome proliferator-activated receptor) aktivaation kautta useiden glukoosi- ja lipidiaineenvaihduntaa säätelevien geenien ilmentymään. Tyypin 2 diabeteksen hoidossa käytettävät lääkeaineet on esitetty taulukossa 45-1.

Tyypin 2 diabeteksen hoidossa on keskeisellä sijalla riittävä liikunta ja oikea ruokavalio. Lääkehoito aloitetaan vasta, jos lääkkeetön

Hormonit ja vitamiinit. Aineenvaihduntaan vaikuttavat lääkeaineet

Taulukko 45-1. Tyypin 2 diabeteksen hoidossa käytettävät lääkeaineet.

Sulfonyyliureat ja muut insuliinineritystä lisäävät lääkeaineet

Glibenklamidi
Glimepiridi
Glipitsidi
Repaglinidi

Biguanit

Metformiini

α -glukosidaasin estäjät

Akarboosi
Miglitol

Guarkumi

Insuliini

Tiatsolidiinidionit

Pioglitatsoni
Rosiglitatsoni

hoito ei yksin riitä. Tulevaisuudessa erityisesti ylipainoisen tyypin 2 diabeetikon lääkehoitoon kuuluvat oleellisesti myös lihavuuden hoitoon tarkoitettut valmisteet. Suurentuneen verengluukoosipitoisuuden normaalistamisen ohella diabeetikon verenpainetaudin hoito on erityisen tärkeää.

Sulfonyyliureat ja muut insuliininerityksen lisääjät

Suomessa käytössä olevia sulfonyyliureajohdoksia ovat glibenklamidi, glipitsidi ja uusimpana tulokkaana glimepiridi. Näistä kemialliselta rakenteeltaan poikkeava mutta käytännön vaikutuksiltaan vastaava on repaglinidi, joka luokitellaan bentsoehappojohdokseksi.

Vaikutusmekanismi ja metaboliset vaikutukset

- *insuliinin erityis*

Tämän ryhmän lääkeaineet vähentävät veren glukoosipitoisuutta aktivoimalla endogeenistä insuliinineritystä haimassa (Tietoruutu L45). Sulfonyyliureat sitoutuvat β -solujen pinnan ATP-riippuvaisen K^+ -kanavan alayksikköön (SUR1-reseptori) salvaten sen toiminnan ja aiheuttavat kaliumkanavien sulkeutumisen ja solun depolarisaation. Tällöin jännitteen säätelämät kalsiumkanavat aukeavat ja kalsiumin virtaaminen soluun käynnistää insuliinin erittymisen. Näin sulfonyyliureajohdokset herkistävät β -solua erityisesti glukoosin stimuloimalle insuliinineritykselle. Repaglinidin sitoutumispaikka β -solun pinnalla näyttää olevan jossakin määrin eri kuin sulfonyyliureoilla, mutta vaikutukset insuliinin erittymiseen ovat saman kaltaiset.

- *glukoosiaineenvaihdunta*

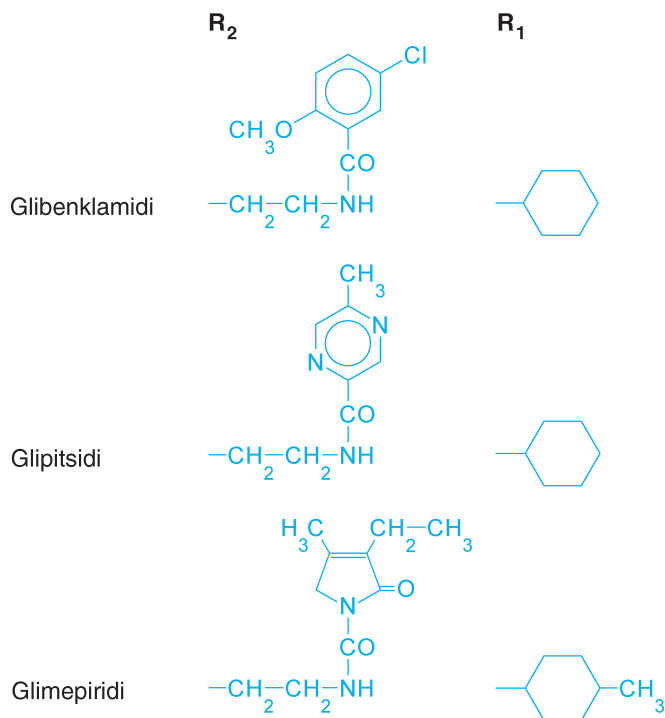
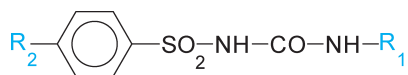
Pitkäkestoinen sulfonyyliureahoito vahvistaa insuliinin vaikutusta maksa-, lihas- ja rasvakudoksissa. Maksan glukoosintuotanto vähenee paastovaiheessa. Toistaiseksi ei kuitenkaan ole lopullisesti selvitetty, ovatko haiman ulkopuoliset sulfonyyliureoiden vaikutukset seurausta parantuneesta glukoositasapainosta vai osittain myös suoria lääkevaikutuksia.

Haittavaikutukset

- *hypoglykemia*

Insuliininerityksen lisääjien haittavaikutukset ovat yleensä vähäisiä. Niiden esiintyvyys on eri aineistoissa 1,5–5 %. Kaikki tämän ryhmän lääkeaineet saattavat aiheuttaa hypoglykemiaa. Alttiita tälle ovat etenkin epäsäännöllisesti aterioivat vanhukset. Myös lääkeaineinteraktiot voivat olla hypoglykemian syynä. Hypoglykemia on hoidettavissa glukoosilla tai glukagonilla, mutta se saattaa kestää huomattavasti kauemmin kuin insuliinihypoglykemia.

45. Diabeteslääkkeet



Maha-suolikanavan ärsytysoireita ja maksan toiminnan häiriötä saattaa esiintyä kaikkia valmisteita käytettäessä. Ihottumia on myös esiintynyt etenkin allergiaan taipuvaisilla henkilöillä.

Samoin kuin insuliinihoito, insuliinierityksen lisääjät aiheuttavat usein painon nousua. Tämä ei ole toivottavaa, koska painon nousu

- ruoansulatuskanavan oireet
- ihottumat
- painon nousu

Taulukko 45-2. Suun kautta otavat sulfonyyliureat ja muut insuliinieritystä lisäävät lääkkeet.

Lääke	Vuorokausi-annos (mg)	Anto- toja vuoro- kaudessa	Proteiini- sidonnai- suus (%)	Metabolia
Glibenklamidi	1,75–10,5	1–3	99	Hydroksyloituu, metaboliiteilla ei merkittävää aktiivisuutta
Glipitsidi	2,5–30	1–3	98	Hydroksyloituu täysin, inaktiivisia metaboliitteja
Glimepiridi	1–4	1	99	Hydroksyloituu, (CYP2C9) Metaboliitti aktiivinen
Repaglinidi	1,5–12	3	97	Hydroksyloituu

Valmisteita

Glibenklamidi, glibenklamidi (Daonil[®], Euglamin[®], Euglucon[®])
Glipizidum, glipitsidi (Aramid[®], Glibenese[®], Glipizid[®], Melizid[®], Mindiab[®])
Glimepiridum, glimepiridi (Amaryl[®])
Repaglinidum, repaglinidi (Novonorm[®])
Metforminum, metformiini (Diformin[®], Glucophage[®], Metforem[®], Oramet[®])

Hormonit ja vitamiinit. Aineenvaihduntaan vaikuttavat lääkeaineet

pahentaa insuliiniresistenssiä ja huonontaa näin tyyppin 2 diabeetikon glukoositasapainoa.

Vaiheet elimistössä

- *imeytyminen* Kaikki ryhmän lääkeaineet imeytyvät hyvin ja suhteellisen nopeasti ruoansulatuskanavasta. Ne ovat plasmassa yleensä verrattain vahvasti sidoksissa seerumin proteiineihin (taulukko 45-2) ja eliminoituvat metaboloitumalla maksassa. Glibenklamidin eliminaation puoliintumisajaksi on arvioitu 1,5–10 tuntia, glipitsidin 3–5 tuntia, glimepiridin 3–8 tuntia ja repaglinidin n. 1 tunti. Sulfonyyliureoiden vaikutuksen kesto on kuitenkin selvästi pitempi kuin niiden eliminaation puoliintumisaika. Repaglinidia on pyritty profiloimaan nopea- ja lyhytvaikutteisimmaksi, jolloin sitä voitaisiin antaa ennen aterioita lyhytvaikutteisen insuliinin tapaan.
- *eliminaatio*

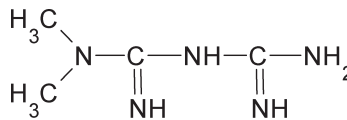
Lääkeaineinteraktiot

- *antipyreetit* Suuret asetyylilisilyylihapoannokset ja fenylibutatsoni voivat lisätä sulfonyyliureoiden hypoglykeemistä vaikutusta. Antibakteerisista sulfonamideista sulfafenatsoli, sulfametitsoli ja sulfametoksatsoli vahvistavat sulfonyyliureoiden hypoglykeemistä vaikutusta. Mekanismina lienee syrjäytyminen plasman proteiineista. Aliravitulle sokeritautipotilaille on kehittynyt hypoglykemia propranololin käytön yhteydessä. On mahdollista, että β -salpaajat vähentävät glukoneogeneesiä. Taulukossa 45-3 on esitetty lääkkeitä, jotka saattavat vahvistaa suun kautta otettavien sulfonyyliureajohdosten hypoglykeemistä vaikutusta. Alkoholi vähentää veren sokeripitoisuutta kahdella mekanismilla: se vähentää glukoneogeneesiä ja lisää insuliinineritystä glukoosipitoisuuden suuretessa. Vahva humalatila saattaa aiheuttaa pitkäaikaista hypoglykemiaa potilaalle, jota hoidetaan sulfonyyliureajohdoksilla. Diureetit, estrogeenit, glukokortikoidit sekä nikotiinihappo saattavat vähentää sulfonyyliureoiden vaikutusta.
- *sulfonamidit*
- *beetasalpaajat*
- *alkoholi*

Kliininen käyttö ja vasta-aiheet

- *käyttöaiheet* Insuliininerityksen lisääjiä käytetään tyyppin 2 diabetekseen, jos siihen ei liity ketoasidoositaipumusta ja jos laihdutus ja ruokavalio eivät johda riittävään tulokseen. Suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden käyttö on eri maissa huomattavan erilaista. Lääkehoidon aiheellisuutta korostavat tuoreet tutkimustulokset, joiden mukaan lääkkeellisesti kontrolloitu veren glukoosipitoisuuden pienentäminen vähentää tyyppin 2 diabeteksen komplikaatioita.

Vasta-aiheet insuliininerityksen lisääjien käytölle ovat tyypin 1 insuliinipuutosdiabetes, ketoasidoosi ja raskaus. Sikiön haiman Langerhansin saarekkeiden β -solujen hyperplasia ja insuliinin liikaritus saattavat johtaa hypoglykemiaan ja diabeettiseen embryopatiaan, sillä ryhmän lääkeaineet läpäisevät helposti istukan.



Metformiini

Biguanidit

Biguanidiryhmän suun kautta otettavista diabeteslääkkeistä Suomessa on markkinoilla ainoastaan metformiini.

Vaikutusmekanismi ja metaboliset vaikutukset

Metformiini pienentää veren glukoosipitoisuutta vain endogeenisen tai eksogeenisen insuliinin yhteydessä. Se ei kiihota insuliinineritystä, kuten sulfonyyliureat, eikä pienennä mainittavasti veren normaalia glukoosipitoisuutta. Metformiinin verengluukoosia vähentävä vaikutus näyttää perustuvan maksan vähentyneeseen glukoosintuotantoon ja perifeeristen kudosten lisääntyneeseen glukoosin hyväksikäyttöön. Toisin sanoen metformiini näyttää korjavan kahta tyypin 2 diabeteksen patogeenisissä oleellista seikkaa eli maksa- ja lihastason insuliiniresistenssiä. Maksan glukoosintuotannon väheneminen metformiinihoidon aikana näyttää johtuvan glukoneogeenin estymisestä ja lihaskudoksen parantunut insuliiniherkkyys glukoosin soluunoton ja metabolian lisääntymisestä. Näitten vaikutusten mekanismi ei kuitenkaan ole täysin selvillä. Metformiini kulkeutuu solujen sisään eikä sen tiedetä sitoutuvan mihinkään reseptoreihin. Mahdollisesti vaikutus kohdistuukin johonkin toistaiseksi tuntemattomaan kohtaan insuliinin toisilähtetiketjussa.

Metformiini saattaa myös hidastaa glukoosin imeytymistä ohutsuolesta. Imeytyneen glukoosin kokonaismäärä pysyy kuitenkin muuttumattomana.

Muut vaikutukset

Metformiini poikkeaa edukseen muista tyypin 2 diabeteksen hoitoon käytetyistä lääkkeistä siinä, ettei se aiheuta painon lisäystä vaan voi jopa auttaa vähentämään painoa. Metformiinin käyttöön liittyy usein seerumin triglyseridi- ja kolesterolipitoisuuden pienenemistä. Lisäksi metformiini saattaa vaikuttaa edullisesti kohonneeseen verensuolapaineeseen.

Taulukko 45-3. Lääkkeitä, jotka saattavat vahvistaa suun kautta otettavien sulfonyyliureajohdosten hypoglykemistä vaikutusta.

Salisylaatit
Fenyliibutatsoni ja oksifenbutatsoni
Kloramfenikoli
Eräät sulfonamidit
Alkoholi (runsaina määrinä)
Anaboliset steroidit
Allopurinoli
Probenisidi
Propranololi (epäselektiiviset
β -salpaajat)
Monoamiinioksidaasin estäjät

Haittavaikutukset

- ruoansulatuskanavan oireet

Metformiinin yleisimmät sivuvaikutukset (jopa 20 %:lla potilaisista) esiintyvät maha-suolikanavan alueella. Nämä vaihtelevat lievistä ruokahaluttomuudesta, metallin mausta suussa, lievestä vatsan alueen kivuista ja pahoinvoinnin tunteesta aina oksenteluun ja ripuliin asti. Maha- ja suolisto-oireiden määrä on huomattavasti vähäisempi hitaasti lääkettä vapauttavia valmisteita käytettäessä, ja niiden esiintymistä voidaan oleellisesti välttää ottamalla lääke ruokailun yhteydessä ja suurentamalla sen annosta vähitellen.

- asidoosi

Vaikein biguanidihoidon komplikaatio on maitohappoasidoosi. Biguanidien huono maine tässä suhteessa perustuu lähinnä markkinoilta poistetun biguanidijohdoksen, fenformiinin, käyttöön; sen puoliintumisaika on pitempi kuin metformiinin ja se eliminoituu metaboloitumalla, ja nämä seikat lisäävät kumuloitumisen mahdollisuutta. Käytännöllisesti katsoen kaikki metformiinihoidon aikana raportoidut maitohappoasidoositapaukset ovat esiintyneet potilailla, joilla on ollut munuaisten vajaatoimintaa tai jokin muu selvä vasta-aihe metformiinin käytölle. Kliinisesti maitohappoasidoosi puhkeaa nopeasti, tavallisesti muutamassa päivässä tai jopa muutamassa tunnissa. Voimakas hyperventilaatio, väsymys, kooma ja joskus vatsakivut kuuluvat asidoosin kuvaan. Ruotsissa on maitohappoasidoosin ilmaantuvuudeksi laskettu 1:20 000. B₁₂-vitamiinin ja folaatin imeytymishäiriöitä saattaa esiintyä metformiinihoidon aikana, mutta niiden kliininen merkitys lienee vähäinen.

Valmisteita

Metforminum, metformiini (Diformin[®], Glucophage[®], Metforem[®], Oramet[®])

- B₁₂-vitamiinin absorptio

Vaiheet elimistössä

- imeytyminen

Metformiini imeytyy hitaasti pääosin ohutsuolen alueelta ja hyötyosuus jää 50–60 %:iin. Metformiinin jakautumistilavuus on pieni (n. 1 l/kg), mutta se konsentroituu erityisesti suoliston seinämiin. Se ei sitoudu plasman proteiineihin, ja se erittyy muuttumattomana virtsaan; puoliintumisaika on 1,5–4 tuntia.

- eliminaatio

Kliininen käyttö ja vasta-aiheet

- käyttöaiheet

Metformiinia suositellaan ensisijaiseksi suun kautta otettavaksi diabeteslääkkeeksi lihaville työkäisille Tyypin 2 diabeetikoille, joiden hoitotasapaino ei parane riittävästi laihduttamalla. Metformiinia voidaan myös antaa sulfonyyliurean lisänä potilaille, joille ei ole saavutettu riittävää tasapainoa. Erilaisen vaikutusmekanismin avulla saavutetaan synergistinen vaikutus.

- vasta-aiheet

Tärkein vasta-aihe metformiinin käytölle on munuaisten vajaatoiminta. Muita vasta-aiheita ovat maksan toiminnan häiriöt, diabeettinen verkkokalvon sairaus, ketoositaipumus, raskaus, runsas alkoholinkäyttö, aliravitsemus sekä tilat, joissa saattaa esiintyä kudosis-

anoksiaa, kuten vaikea sydämen vajaatoiminta, vaikeat infektiot ja suuret leikkaukset. Metformiinihoitoa ei pidä aloittaa yli 70-vuotiaille.

Alfa-glukosidaasin estäjät

Suomessa on hiljattain tullut markkinoille kaksi uutta α -glukosidaasin estäjiin kuuluvaa lääkeainetta, akarboosi ja miglitoli. Akarboosi on mikrobiperäinen pseudotetrasakkaridi. Miglitoli muistuttaa rakenteeltaan glukoosia.

Vaikutusmekanismi

Akarboosin ja miglitolin vaikutukset sokeritasapainoon perustuvat niiden kykyyn estää kilpailevasti polysakkarideja pilkkovan α -glukosidaasientsyymin toimintaa ohutsuolen limakalvolla. Estovaiikutuksen seurauksena ravinnon suurien kokonaisina imeytymättömien hiilihydraattien pilkkoutuminen imeytyviksi monosakkariideiksi hidastuu ruoansulatuskanavassa. Ryhmän lääkkeineet tasaavat ateriaa seuraavaa veren glukoosipitoisuuden nousua.

Kinetiikka ja haittavaikutukset

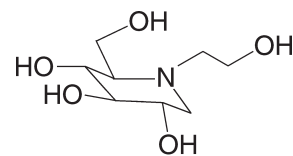
Akarboosi vaikuttaa lähinnä paikallisesti suolistossa. Siitä imeytyy systeemiseen verenkiertoon vain 1–2%. Näin ollen systeemiset haittavaikutukset ovat ymmärrettävästi vähäisiä. Osmoottisen vaikutuksen ja paksusuoleessa lisääntyneen bakteerien aiheuttaman hiilihydraattifermentaation takia tavallisimpia haittavaikutuksia ovat ilmavaivat, vatsan turvotus ja kipu sekä ripuli. Nämä haittavaikutukset ovat yleensä pahimmillaan hoidon alkuvaiheessa ja johtavat hoidon keskeyttämiseen varsin harvoin. Käytännössä ruoansulatuskanavaan kohdistuvia haittoja voidaan minimoida aloittamalla hoito pienin annoksien. Akarboosihoidon aikana on kuvattu myös maksaentsyymien kohoamista ja allergisia ihoreaktioita.

Toisin kuin akarboosi, miglitoli imeytyy merkittävästi verenkiertoon. Se erittyy enimmäkseen muuttumattomana virtsaan; eliminaation puoliintumisaika on 0,4–1,8 tuntia. Haittavaikutukset kuitenkin muistuttavat akarboosin haittavaikutuksia.

Kliininen käyttö

α -glukosidaasin estäjien paastoveren glukoosipitoisuutta pienentävä vaikutus on n. 10 %:n luokkaa. Niitä voidaan myös käyttää mui-

- *akarboosi*



Miglitoli

- *miglitoli*

Hormonit ja vitamiinit. Aineenvaihduntaan vaikuttavat lääkeaineet

Valmisteita

Acarbosum, akarboosi (Glucobay®)
Miglitolum, miglitoli (Diastabol®)

den suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden, kuten sulfonyyliureoiden ja metformiinin rinnalla, jolloin vaikutukset tehostuvat. α -glukosidaasin estäjien asema aikuistyypin diabeteksen hoidossa ei vielä ole täysin vakiintunut. Periaatteessa niitä voidaan kuitenkin käyttää sekä ensisijaislääkkeenä potilaille, joille lääkkeetön hoito on riittämätön, että muun lääkehoidon tehon lisääjinä.

Tiatsolidiinidionit

- *rosiglitatsoni*

Tuman PPAR γ -reseptorin vaikuttava rosiglitatsoni alentaa verensokeria vähentämällä insuliiniresistenssiä rasvakudoksessa, luurankolihaksessa ja maksassa. Toistaiseksi rosiglitatsonia käytetään vain yhdessä metformiinin tai sulfonyyliurean kanssa silloin kun näiden vaikutus yksin ei ole riittävä.

Guarkumi

Guarkumi on intialaisesta pavusta eristetty galaktomannaaneihin kuuluva kuituvalmiste, joka muodostaa maha-suolikanavassa hiilihydraattien imeytymistä hidastavan geelin. Muun lääkehoidon lisänä se tasaa aterioiden jälkeisiä veren glukoosipitoisuuden huippuja, alentaa Tyypin 2 diabeteksessa jonkin verran verenglukoosin perustasoa ja pienentää seerumin kokonaiskolesterolipitoisuutta. Guarkumi voi aiheuttaa sivuvaikutuksena ilmavaivoja ja ripulia. Se saattaa hidastaa tai vähentää eräiden lääkkeiden imeytymistä ruoansulatuskanavasta.

Valmisteita

Guar galactomannanum,
guargalaktomannaani, guarkumi
(Guarem®)

Juha Rouru ja Risto Huupponen