



## **ORALE ANTIDIABETIKA: virkemekanismer og dosering**

(ATC-register A 10B -)

For enkelthets skyld er kun originalpreparatene under de enkelte ATC-undergruppene omtalt.

For opplysninger om refusjon og refusjonsvilkår for de enkelte legemidlene/virkkestoffene henvises til [refusjonssøk](#).

**A: Biguanider:** *metformin (Glucophage)* 500 mg, 850 mg, 1000 mg.

- Reduserer leverens glukoseproduksjon (hemmer glukoneogenese & glykogenolyse)
- Øker følsomheten overfor insulin, forbedrer perifert glukoseopptak og utnyttelsen av glukose i musklene
- Forsinker glukoseopptak fra tarmen
- Stimulerer intracellulær glykogensyntese
- Øker transportkapasiteten til alle typer membranglukosetransportører (GLUT)
- Reduserer totalt kolesterol, LDL-kolesterol og triglyseridnivå

Dosering: 2-3 ganger daglig i forbindelse med måltid

**B: Sulfonylurea:**

*Glibenklamid (Glibenclamid)* 1,75 mg, 3 mg

*Glipizid (Mindiab)* 2,5 mg, 5 mg og *(Apamid)* 2,5 mg

*Glimepirid (Amaryl)* 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 6 mg

- Regulerer insulinfrisettning i pankreas (via spesielle sulfonylureareseptorer på  $\beta$ -cellene) slik at øyvevet gjøres ømfindelig for glukosestimulans
- Øker insulinfølsomheten i perifære vev.

Dosering: Glibenklamid og glipizid 1-2 gr. daglig. Glimepirid 1x daglig

**D: Kombinasjonspreparat:**

*Rosiglitazon + metformin (Avandamet)* 1 mg+500 mg, 2 mg+500 mg, 2 mg+1g, 4 mg+1g

Dosering: 1-2 ganger daglig

*Pioglitazon + metformin (Competact)* 15 mg+850 mg

Dosering: 1-2 ganger daglig

*Rosiglitazon + glimepirid (Avaglim)* 4 mg+4 mg, 8 mg+4 mg

Dosering: Én gang daglig

*Vildagliptin + metformin (Eucras)* 50 mg+850 mg, 50 mg+1g

Dosering: 2 ganger daglig

*Sitagliptin + metformin (Janumet)* 50 mg+850 mg, 50 mg+1g

Dosering: 2 ganger daglig

**F:  $\alpha$ -glukosidase-inhibitor**

Pseudotetrasakkaridet *akarbose (Glucobay)* 50 mg, 100 mg

- Kompetitiv hemmer av gastrointestinale  $\alpha$ -glukosidaser ("brush-border" enzym), som medvirker til spaltning av di-, oligo- og polysakkarider  $\rightarrow$  doseavhengig forsinkelse i fordøyelsen av disse karbohydratene  $\rightarrow$  glukose avspaltes langsommere, derav redusert opptak i blodet. **NB:** virker lokalt i tarmen; bare 1-2 % absorberes

Dosering: Tas umiddelbart før måltidene. Kan kombineres med metformin, sulfonylurea, glinider eller insulin.

**G: Tiazolidindioner:**

*Pioglitazon (Actos)* 15 mg, 30 mg

*Rosiglitazon (Avandia)* 4 mg, 8 mg.

- Selektive agonister av PPAR $\gamma$  (= peroksisom proliferator-aktivert gammareseptor), som er en nukleær receptor som regulerer transkripsjonen av flere insulinresponsive gener, som igjen regulerer karbohydrat- og lipidmetabolismen
- Senker insulinresistens i fettvev, skjelettmuskulatur og lever
- Senker glukoseproduksjon ((ved høye doser)
- $\beta$ -cellefunksjon i pankreas forbedres

- Stimulerer perifær glukosemetabolisme
- Stimulerer perifær adipocyttdifferensiering og reduserer lipolyse
- Gir additiv effekt til metformin og sulfonylurea.

Dosering: 1 eller 2 ganger daglig (max effekt først etter ca 8 uker)

Kan kombineres med metformin og/eller sulfonylurea eller gliptiner. **NB:** Rosiglitazon bør ikke kombineres med insulin; pioglitazon *kan* gis til pasienter hvor høye doser insulin ikke er tilstrekkelig.

#### **H: Gliptiner:**

*Sitagliptin (Januvia)* 25mg, 50 mg, 100 mg

*Vildagliptin (Galvus)* 50 mg

- hemmer enzymet dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4), som har GLP-1 (glucagone-like peptide-1) og GIP (glucosedependent insulinotropic peptide) som nedbrytende substrat => vil altså øke GLP-1 og GIP, og dermed stimulere insulin- og hemme glukagonsekresjonen fra pankreas. GLP-1 og GIP frigjøres normalt fra tarmene i løpet av dagen, og nivået stiger som respons på måltider => hemmer ventrikkeltømmingen og fører til moderat vektreduksjon eller er vektneøytralt. **NB:** Gliptiner er ikke godkjent som monoterapi.

Dosering: *Januvia:* 1x daglig (i kombinasjon med metformin og/eller sulfonylurea eller glitazon).

*Galvus:* 50 mg x2 daglig kombinert med metformin eller glitazon, 50 mg 1x daglig (som morgendose) hvis kombinert med sulfonylurea (som morgendose).

Begge preparater finnes som fast kombinasjon med metformin i én tablett (se *Janumet* og *Eucras*).

#### **X:”Andre blodsukkersenkende midler til oralt bruk”**

##### **Glinider**

- *Repaglinid* = karbamoylmetylbenzosylderivat (*Novonorm*) 0,5 mg, 1 mg, 2 mg

- *Nateglinid* = d-fenylalaninderivat (*Starlix*) 60 mg, 120 mg

- Lukker de ATP-avhengige K-kanalene i betacellenes membran, slik at de depolariseres => K-innstrømming => stimulerer insulinsekresjon (virker raskt, men over kort tid) => doseavhengig blodglukosereduksjon.
- Virker også via sulfonylurea reseptorer på  $\beta$ -cellene i pankreas

Dosering: 3x daglig, som regel i kombinasjon med metformin.

**Inkretinmimetikum:** *exenatid (Byetta)* oppløsning, 5 mikrogram ( $\mu$ g)

**NB:** *Byetta* er klassifisert her (A10B X04) på tross av at det skal administreres subkutant

- Har flere av effektene til glukagonlignende peptid-1 (GLP-1): binder seg til og aktiverer den humane GLP-1 reseptoren. Virkemekanismen er mediert via syklisk AMP og/eller andre intracellulære signalveier. Øker, på glukoseavhengig vis, utskillelsen av insulin. Når blodsukkerkonsentrasjonen reduseres, avtar også utskillelsen av insulin.
- Undertrykker glukagonsekresjonen, som er forhøyet ved type 2 diabetes. **NB:** nedsetter ikke den normale glukagonresponsen og andre endogene reguleringsmekanismer ved hypoglykemi.
- Inhiberer ventrikkeltømming/senker fødeinntak og kroppsvekt

Dosering: 5  $\mu$ g subkutant 2x daglig (innen 1 time før morgen- og kveldsmåltid), i kombinasjon med metformin og/eller sulfonylurea. **NB:** Anbefales fortrinnsvis hos pasienter med BMI  $>35$  kg/m<sup>2</sup> (fortsettes bare hvis HbA<sub>1c</sub> har sunket med min. 1 %poeng samt vektreduksjon med  $> 5$  % i løpet av 6 mdr. (NICE anbefalinger 2008)

##### **Kombinasjoner med insulin:**

*Metformin:* insulin basalt samt evt også ved måltider

*Sulfonylurea:* samme, men kombinasjonen må revurderes hvis hypoglykemi

*Metformin + sulfonylurea (+ akarbose):* insulin basalt, men revurdere SU hvis hypoglykemi

*Pioglitazon:* hvis høye doser insulin ikke er tilstrekkelig.

**Kontaktperson:** [Even.Sundal@legemiddelverket.no](mailto:Even.Sundal@legemiddelverket.no), spes. Indremedisin

Avd. for legemiddelinformasjon

05.03.09