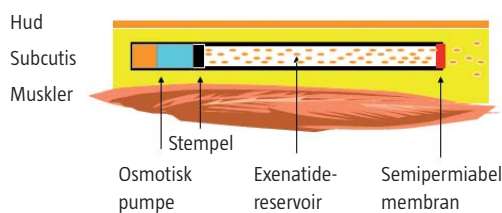



FIGUR 2

DUROS-pumpen, der kan infundere glukagonlignende peptid-1-receptor-agonisten exenatid i op til 12 måneder, inden den skal udskiftes. Pumpen indlægges i subcutis.



relser, hvor man har benyttet patientdatabaser, er der ikke fundet holdepunkt herfor [4]. Store kardiovaskulære endepunktstudier, som forventes publiceret efter 2015, er i gang for bl.a. liraglutid og exenatid 1 × ugentlig. For tiden er en pen under udvikling, hvor en GLP-1-RA er kombineret med et basalinsulin, således at peptidhormonerne doseres samtidig.

DIPEPTIDYLPEPTIDASE 4-HÆMMERE

I øjeblikket findes der fire DPP-4-hæmmere på det danske marked (sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin og linagliptin), der alle har samme effekt på glukosekontrollen. Reduktionen i HbA_{1c} er efter 1-2 års behandling ikke forskellig fra den, der opnås under behandling med sulfonylurinstof, men mindre end den, der opnås under behandling med en GLP-1-RA [5]. DPP-4-hæmmernes effekt på insulin- og glukagonsekretionen er glukoseafhængig, således at risikoen for hypoglykæmi er meget lille [5]. I metaanalyser har forekomsten af bivirkninger ikke været forskellig fra placebo-grupperne [5]. DPP-4-hæmmerne er lette at administrere, da de ikke skal titreres og som nævnt ikke inducerer hypoglykæmi. DPP-4-hæmmerne er vægtneutrale og er i flere studier vist at reducere blodtrykket [5]. Kardiovaskulære endepunktstudier er undervejs for DPP-4-hæmmerne.

DUAL-GLUKAGONLIGNENDE PEPTID-1 OG GLUKAGONAGONISTER

Oxyntomodulin frisættes også fra tarmens L-cellet og aktiverer såvel GLP-1- som glukagonreceptoren, og infusion af oxyntomodulin medfører i dyreforsøg vægttab og forbedrer glukosetoleransen [6]. Det har inspireret til udvikling af molekyler, der efterligner effekten af oxyntomodulin. Udfordringen bliver at få forholdet mellem GLP-1 og glukagon-effekten afbalanceret, således at der opnås maksimal effekt på vægten og på glukosetoleransen [6]. Indtil nu er der ikke publiceret overbevisende humane data.

GLUKAGONRECEPTORANTAGONISTER

Glukagon, der frisættes fra alfacellerne i de langerhanske øer, stimulerer leverens glukoseproduktion.

Plasmaglukagonkoncentrationen er forhøjet i faste, og hos patienter med type 2-diabetes supprimeres glukagon ikke under et måltid, hvilket øger både fasteplasmaglukosekoncentrationen og glukosestigningen under et måltid. Der har derfor været interesse for at udvikle antagonist mod glukagonreceptoren for derved at reducere leverens glukoseproduktion [7]. De fleste firmaer har dog opgivet at udvikle glukagonreceptorantagonister til lægemidler, da de øger alfacellemassen og inducerer lipidforstyrrelser [7]. Interessen for glukagonantagonister er faldende, da såvel GLP-1-receptor-agonister som DPP-4-hæmmere også hæmmer frisætningen af glukagon.

NATRIUM-GLUKOSE-KOTRANSPORTØR-2-HÆMMERE

Natrium-glukose-kotransportør (SGLT)-2-transportøren står for reabsorption i de proksimale nyretubuli af 90-98% af den filtrerede glukosemængde svarende til ca. 180 g [8]. Hæmning af denne transportør blokerer glukosereabsorptionen, dermed øges glukosurien, og blodglukoseniveauet falder [8]. Med glukosurien mistes kalorier (200-250 kcal pr. dag), og patienten taber i vægt. I øjeblikket er man i den kliniske udvikling længst fremme med dapagliflozin, empagliflozin og canagliflozin, og dapagliflozin vil formentlig blive markedsført i Danmark i efteråret 2012. Dapagliflozin, der indtages som én tablet om dagen, reducerer HbA_{1c}-niveauet med 0,5-0,9% sammenlignet med placebo, mens vægten reduceres med 2-4 kg [8-11]. Denne lægemiddelgruppe har også effekt på blodtrykket, formentlig som følge af den osmotiske diurese [8-11]. I sammenlignende undersøgelser har reduktionen i HbA_{1c}-niveauet ikke været forskellig fra den, der ses under behandling med sulfonylurinstof [8,10]. SGLT-2-hæmmernes effekt er uafhængig af graden af betacelledysfunktion og insulinresistens, og de inducerer ikke hypoglykæmi, hvorfor de kan benyttes i alle stadier af type 2-diabetes, men ikke anbefales til patienter med kreatinin-clearance < 60 ml/min, da effektiviteten er afhængig af nyrefunktionen [8]. Bivirkningerne ved SGLT2-behandling er øget forekomst af urin- og genitalinfektioner og risiko for dehydrering. Der foregår en diskussion om, hvorvidt dapagliflozin medfører en øget risiko for blære- og mammacancer [8].

GLUKOKINASEAKTIVATORER

Enzymet glukokinase er lever- og betacellernes »glukosesensor«. Aktivering af enzymet øger insulinsekretionen og hæmmer leverens glukoseproduktion, hvorved plasmaglukoseniveauet falder [12]. Flere firmaer forsøger at udvikle glukokinaseaktivatorer, men p.t. findes der ingen data, der belyser, hvor effektiv denne lægemiddelgruppe er til at sænke HbA_{1c}-niveauet over

en længere periode [12]. Specielt er det vigtigt at få belyst, om denne gruppe lægemidler øger risikoen for hypoglykæmi. Over 100 forskellige molekyler er patienteret som glukokinaseaktivatorer gennem de seneste 20 år, men det er tvivlsomt, om glukokinaseaktivatorer nogensinde vil blive en klinisk realitet [12]. Det skal dog nævnes, at der ved det årlige American Diabetes Associations møde i juni 2012 blev præsenteret resultater, der indicerede, at det var lykkedes at udvikle et molekyle, der synes at være selektiv for leverglukokinase, og som ikke inducerer hypoglykæmi ved samtidig at potentiere insulinsekretion.

DOPAMIN D2-RECEPTOR-AGONISTER

Et interessant nyt lægemiddel, der er markedsført i USA, er en dopamin D2-receptor-agonist (*quick-release* bromocriptin) [13]. Lægemidlet skal indtages på samme tid hver morgen, og hypotesen bag konceptet er, at behandlingen synkroniserer døgnrytmen, formentlig via hypothalamus og det autonome nervesystem, hvorved leverens glukoseproduktion reduceres. Lægemidlet Cycloset har ingen effekt på musklernes insulinfølsomhed. Ideen til lægemidlet opstod under studier af dyr, der går i hi [14]. De veksler fra at være insulinfølsomme til at være insulinresistente, når de går i hi, hvor der ses en øget koncentration af serotonin og noradrenalin og lav dopaminkoncentration i hjernen [14]. Cyclosetbehandlingen reducerer serotonin- og noradrenalin-niveauerne i hjernen [13]. Cycloset reducerer HbA_{1c}-niveauet (med 0,5-0,7 procentpoint), triglycerider og frie fede syrer [13]. I et studie med 3.095 patienter med diabetes 2 blev risikoen for en kardiovaskulær hændelse i forhold til placebogruppen reduceret med 40% efter 52 ugers behandling [15].

G-PROTEIN-KOBLEDE RECEPTORER

De G-protein-koblede receptorer (GPKR) 40 og 119 har fedtsyrer som ligander, og de findes på den pankreatiske betacelle og på tarmens K- og L-celler, der frisætter GIP, GLP-1 og andre peptidhormoner, der regulerer glukosestofskiftet og appetitten [16].

GPKR 40-agonisten TAK-875 blev i et randomiseret kontrolleret studie sammenlignet med sulfonylurinstoffet glimepirid [17]. Reduktionen i HbA_{1c}-niveauet var ikke forskellig for TAK-875 og glimepirid, men der forekom færre hypoglykæmitilfælde (hos 3% vs. hos 17% af patienterne) og ingen vægtstigning i TAK-875-gruppen [17]. TAK-875 stimulerer insulinsekretionen glukoseafhængigt. Om en øget GLP-1-sekretion bidrager til nævnte resultater, er uafklaret.

GPKR 119 stimulerer både frisættningen af insulin, GLP-1, GIP og appetitregulerende hormoner [18]. Agonister til G119 kunne være interessante at

kombinere med en DPP-4-hæmmer, da kombinationen måske ville kunne øge f.eks. GLP-1-niveauet mere, end hvad der kan opnås med en DPP-4-hæmmer alene, men overbevisende humane data er ikke præsenteret [18].

Galdesalte-*mimetics*, der virker via GPKR TGR5, kan stimulere sekretionen af GLP-1 og forbedre glukosetoleransen. Anionbyttere som colesevelam, der binder galdesyre i tarmlumen, er godkendt i USA til behandling af hyperglykæmi ved type 2-diabetes. De reducerer HbA_{1c}-niveauet med omkring 0,5 procentpoint [19].

INTERLEUKIN-1-RECEPTOR-ANTAGONISTER

Interleukin (IL)-1-receptor-antagonister forbedrer betacellefunktionen og reducerer hyperglykæmien hos patienter med type 2-diabetes, hvilket tyder på, at »lavaktivitetsinflammation« også spiller en rolle for patogenesen til type 2-diabetes [20, 21]. I øjeblikket er der et større klinisk randomiseret studie i gang med IL-1-receptor-antagonisten anakinra.

NY ULTRALANGTIDSVIRKENDE BASALINSULIN

På grund af sygdommens progressive karakter vil insulinbehandling komme på tale for en betydelig del af patienterne med type 2-diabetes. Imidlertid udgør hypoglykæmi en væsentlig barriere for at opnå optimal glykæmisk kontrol hos mange insulinbehandlede patienter med type 2-diabetes. Derfor arbejdes der på at udvikle en mere effektiv basalinsulin med en lang, flad og stabil virkningsprofil, som giver mindre risiko for hypoglykæmi.

Insulin Degludec (LysB29(N₆-hexadecandioyl- γ -Glu)des(B30)) (IDeg) er den nye basalinsulin, der er længst fremme i udvikling, og som forventes på markedet i slutningen af 2012. IDeg er en ultralangtidsvirkende basalinsulin, hvor aminosyresekvensen fra humaninsulin er bevaret, fraset fjernelse af en enkelt



FAKTABOKS

Mange patienter med type 2-diabetes når ikke det terapeutiske mål for glukosekontrol, og der er derfor brug for nye effektive antidiabetika.

Den inkretinbaserede terapi (glukagonlignende peptid-1-receptor-agonister og dipeptidylpeptidase-4-hæmmere) er et fremskridt, da den ikke inducerer hypoglykæmi og er vægtneutral eller fremkalder et vægttab.

Fremtidige lægemidler inkluderer molekyler, der øger glukoseudskillelsen i nyrene og G-protein-koblede agonister, der øger sekretionen af tarmhormoner og insulin.

Andre strategier omfatter blokering af glukagoneffekten, aktivering af glukokinase i levercellerne og de pankreatiske betaceller, justering af døgnrytmen og behandling med flere tarmhormoner samtidigt, med henblik på at opnå et vægttab sideløbende med at glukosetoleransen forbedres.

Ultralangtidsvirkende basalinsulin reducerer risikoen for hypoglykæmi.

aminosyre på position 30 på B-kæden, samt koblingen af en fedtsyre på position 29. Disse modifikationer gør, at IDeg ved injektion i subcutis danner lange kæder af insulinhexamerer (multihexamerer), som stabilt frigiver insulinmonomerer, som derefter kan binde sig til albumin i cirkulationen. Dette medfører en halveringstid på omkring 25 timer, hvilket er ca. det dobbelte af de markedsførte basale insulinanaloger insulin glargin og detemir.

I et 52-ugers åbent fase 3-studie, hvor man sammenlignede IDeg og insulin glargin som basalinsulin i en basalbolusinsulinbehandling af type 2-diabetes, sås i IDeg-gruppen en 25%'s reduktion af de natlige hypoglykæmitilfælde og en 18%'s reduktion af samtlige hypoglykæmitilfælde [21]. Der var ingen forskel på effekten af IDeg og insulin glargin på HbA_{1c}-niveau eller vægt [21].

METABOLISK KIRURGI

Efter en gastrisk bypassoperation vil der hos de fleste patienter med type 2-diabetes ses remission af diabetes allerede 1-2 dage efter operationen, dvs. før et signifikant vægttab optræder [22]. Remissionen forklares delvis ved et 10-20 × større GLP-1-respons under et måltid, hvilket forbedrer insulinsekretionen sammenlignet med før operationen [22]. Det store vægttab skal ses på baggrund af den signifikante ændring i de appetitregulerende tarmhormoner i anorektisk retning. Yderligere belysning af, hvilke mekanismer der normaliserer glukosestofskiftet og fremkalder det store og varige vægttab efter gastrisk bypass, er af stor interesse, da det vil bidrage til øget forståelse af patogenesen for type 2-diabetes og af appetitreguleringen. Denne viden vil kunne inspirere til udvikling af nye lægemidler til behandling af type 2-diabetes og fedme. En omfattende gennemgang af de patofysiologiske mekanismer, der forklarer remissionen af type 2-diabetes efter gastrisk bypass, kan findes i [22]. Der synes også at være en reduktion i kardiovaskulær mortalitet og i forekomsten af cancer efter gastrisk bypass.

AFSLUTTENDE BEMÆRKNINGER

Allerede i dag findes der mange grupper af lægemidler til behandling af type 2-diabetes. Lægemidlerne kan kombineres på mange forskellige måder, hvilket gør det muligt at individualisere behandlingen, men det kan også medføre, at overblikket mistes med hensyn til, hvad der er den optimale behandling. Det ser ikke ud til at blive lettere i fremtiden, hvor nye lægemidler, der enten har en bedre effekt end dem, vi benytter i dag, eller udviser en komplementær effekt på de patofysiologiske defekter, vil blive tilgængelige.

KORRESPONDANCE: Sten Madsbad, Endokrinologisk Afdeling, Hvidovre Hospital, Kettegård Alle 30, 2650 Hvidovre. E-mail: sten.madsbad@regionh.dk

ANTAGET: 2. juli 2012

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- DeFronzo RA. Banting lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2009;58:773-95.
- Qaseem A, Humphrey LL, Sweet DE et al. Oral pharmacologic treatment of type 2 diabetes mellitus: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2012;156:218-31.
- Verspohl EJ. Novel pharmacological approaches to the treatment of type 2 diabetes. *Pharmacol Rev* 2012;64:188-237.
- Madsbad S, Kielgast U, Asmar M et al. An overview of once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonists – available efficacy and safety data and perspectives for the future. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:394-407.
- Deacon CF. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:7-18.
- Day JW, Ottaway N, Patterson JT et al. A new glucagon and GLP-1 co-agonist eliminates obesity in rodents. *Nat Chem Biol* 2009;5:749-57.
- Agius L. New hepatic targets for glycaemic control in diabetes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007;21:587-605.
- Abdul-Ghani MA, Norton L, de Fronzo RA. Efficacy and safety of SGLT2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Curr Diab Rep* 2012;12:230-8.
- Bolinder J, Ljunggren O, Kullberg J et al. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycaemic control on metformin. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1020-31.
- Nauck MA, del Prato S, Meier JJ et al. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled non-inferiority trial. *Diabetes Care* 2011;34:2015-22.
- Wilding JP, Woo V, Soler NG et al. Long-term efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high doses of insulin: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2012;156:405-15.
- Matschinsky FM, Zelen B, Doliba N et al. Glucokinase activators for diabetes therapy: May 2010 status report. *Diabetes Care* 2011;34(suppl 2):S236-S243.
- de Fronzo RA. Bromocriptine: a sympatholytic, D2-dopamine agonist for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:789-94.
- Cincotta AH, MacEachern TA, Meier AH. Bromocriptine redirects metabolism and prevents seasonal onset of obese hyperinsulinemic state in Syrian hamsters. *Am J Physiol* 1993;264:E285-E293.
- Gaziano JM, Cincotta AH, O'Connor CM et al. Randomized clinical trial of quick-release bromocriptine among patients with type 2 diabetes on overall safety and cardiovascular outcomes. *Diabetes Care* 2010;33:1503-8.
- Ahren B. Islet G protein-coupled receptors as potential targets for treatment of type 2 diabetes. *Nat Rev Drug Discov* 2009;8:369-85.
- Burant CF, Viswanathan P, Marcinak J et al. TAK-875 versus placebo or glimepiride in type 2 diabetes mellitus: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;379:1403-11.
- Shah U, Kowalski TJ. GPR119 agonists for the potential treatment of type 2 diabetes and related metabolic disorders. *Vitam Horm* 2010;84:415-48.
- Holst JJ, McGill MA. Potential new approaches to modifying intestinal GLP-1 secretion in patients with type 2 diabetes mellitus: focus on bile acid sequestrants. *Clin Drug Investig* 2012;32:1-14.
- Dinareello CA, Donath MY, Mandrup-Poulsen T. Role of IL-1beta in type 2 diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010;17:314-21.
- Larsen CM, Faulenbach M, Vaag A et al. Interleukin-1-receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2007;356:1517-26.
- Dirksen C, Jørgensen NB, Bojsen-Møller KN et al. Mechanisms of improved glycaemic control after Roux-en-Y gastric bypass. *Diabetologia* 2012;55:1890-901.