

Exenatid - et alternativ til insulin i behandlingen af type 2-diabetes?

Et litteraturstudie

Stud.med. Rasmus Kjeldsen & lektor Anelli Sandbæk

Aarhus Universitet, Institut for Folkesundhed,
Afdeling for Almen Medicin

Resume

Exenatid undersøges i denne litteraturgennemgang af samtlige randomiserede kontrollerede studier med glykeret hæmoglobin (HbA_{1c}) som primært effektmål for fordele og ulemper som alternativ til insulin ved svigtende glykæmisk kontrol hos type 2-diabetikere. Exenatid og insulin har ligeværdig effekt på HbA_{1c}, men exenatid giver vægttab og bedre postprandial glukosekontrol. Kvalme ses som bivirkning hos op mod halvdelen af de exenatid-behandlede. Exenatid kan overvejes hos den overvægtige patient uden svært forhøjet HbA_{1c}, men en væsentlig forhindring for succesfuld behandling skønnes at være den høje frekvens af kvalme.

Exenatid er et nyt lægemiddel til behandling af type 2-diabetes. I denne oversigtsartikel undersøges, hvilken viden der findes om dets effekter og bivirkninger, og det diskuteres, om exenatid er et bedre alternativ end insulin, når den glykæmiske kontrol ikke længere kan opretholdes med gængse perorale antidiabetika.

Type 2-diabetes er et alvorligt og stigende sundhedsproblem både globalt og i Danmark, hvor ca. 300.000 danskere skønnes at være ramt. Udvikling af sygdommen er især associeret med usund levevis og inaktivitet, og 80% af patienterne er overvægtige [1, 2].

De sendiabetiske komplikationer gør type 2-diabetes til en alvorlig sygdom og særligt de mikrovaskulære komplikationer er fundet at være associeret med højt HbA_{1c} [3, 4]. I Danmark tilstræbes et HbA_{1c}-niveau under 6,5% [5]

Type 2-diabetes er en progredierende sygdom med initial insulinresistens og kompensatorisk hypersekretion af insulin. β -cellen svigter imidlertid efter nogle års forløb, hvorefter den endogene insulinsekretion bliver insuffICIENT og patienten hyperglykæmisk. Farmakologisk indledes behandlingen i dag med perorale antidiabetika, der under et kan have en række bivirkninger som vægtøgning, hypoglykæmi og ødemtendens. Desuden svigter den glykæmiske kontrol med tiden trods brugen af disse midler grundet den aftagende β -cellefunktion. Sidste behandlingstrin er derfor insulin, der kan sænke HbA_{1c}, men ofte med vægtøgning til følge og med fare for hypoglykæmi [2]. Vægtøgning er uheldigt i en patientgruppe, hvor 80% i forvejen er overvægtige. Formålet med

dette studie er således at undersøge, om der findes evidens for, at exenatid er et hensigtsmæssigt alternativ til insulin, når den glykæmiske kontrol ikke kan opretholdes med perorale antidiabetika.

Inkretineeffekten

Normalfysiologisk sker der ved fødeindtag en frigivelse af inkretinhormoner (glukagonlignende peptid (GLP)-1 og enterogastron (*gastric inhibitory polypeptide* (GIP)) fra tarmen, og disse har en regulerende effekt på glukoseomsætningen. Således stimulerer GLP-1 insulinsekretionen fra β -cellen på en glukoseafhængig måde og har effekt på især det postprandiale P-glukose. GIP menes at forstærke virkningen af insulin glukoseafhængigt. Inkretineeffekten medieres af disse hormoner er derfor normalt stærkest ved høje P-glukose-værdier (postprandialt) og aftagende ved lavere værdier.

Hos patienter med type 2-diabetes er inkretineeffekten generelt svækket, og derfor opnås der ikke samme stimulering af insulinresponset efter fødeindtag som normalt. Det betinger formentlig den højere postprandiale P-glukose, som ses hos disse patienter [6]. De naturlige inkretinhormoner har en kort levetid (minutter) i plasma, da de nedbrydes af enzymet DPP-IV, der findes i tarmvæg, karvæg og frit i plasma. En ny gruppe lægemidler bygger på viden om inkretineeffekten, der principielt kan forstærkes på to måder: Enten tilføres en GLP-1-analog, der ikke nedbrydes af DPP-IV, eller der tilføres en DPP-IV-inhibitor, så de naturlige inkretinhormoner virker i længere tid. Exenatid er en GLP-1-analog, der siden april 2007 er markedsført i Danmark under navnet Byetta til subkutan brug.

Exenatid

Stimulerer insulinsekretionen glukoseafhængigt og reducerer postprandiale P-glukose-ekskursioner.

Nedsætter glykeret hæmoglobin med op mod et procentpoint ved tillæg til andre perorale antidiabetika.

Giver vægttab.

Medfører kvalme hos op mod halvdelen af de behandlede patienter.

Reetablerer muligvis den ødelagte β -cellefunktion hos type 2-diabetikere.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Exenatids virkningsmekanismer

Exenatid efterligner det naturlige GLP-1's effekt på det postprandiale P-glukose, og desuden virker det ved at reducere et hos patienterne patologisk forhøjet glukagonniveau postprandialt og ved at nedsætte ventrikeltømmningshastigheden. Studier af dyremodeller har vist, at exenatid fremmer proliferation og neogenese af pankreatiske β -celler samt hæmmer deres apoptose. Desuden nedsætter det fødeindtag og kropsvægt [7].

Metode

Oversigten er baseret på randomiserede kontrollerede studier (RCT) af exenatid. Der er søgt i MEDLINE med søgestrengen *exenatide* [Substance Name] AND (*randomized controlled trials* [MeSH] OR *randomized controlled trial* [Publication Type] OR *controlled clinical trials* [MeSH]), og der blev fundet 27 referencer. Der findes intet Cochrane-review om exenatid. Ved fritekstsøgning i MEDLINE blev der fundet yderligere en relevant artikel med RCT-design (endnu ikke MeSH-indeksert).

Det er vigtigt at slå fast, at exenatids effekter på de sendia-

betiske komplikationer ikke er undersøgt i nogen studier, men at HbA_{1c} benyttes som surrogatparameter herfor, idet den præmis om association mellem HbA_{1c} og sendiabetiske komplikationer, der er fundet i UKPDS [3, 4], gøres gældende.

Inklusionskriterierne i oversigten her er: 1) HbA_{1c} som primært effektmål, 2) RCT-design, 3) patientbaserede studier og 4) engelsksproget publicering inden maj 2007. Otte af de fundne 28 studier opfylder disse kriterier. Studier om farmakokinetik, injektionstidspunkt, effekter ved induceret hypoglykæmi, dosiseskalering og forlængelser af de kontrollerede studier med en ukontrolleret fase (i alt 20 artikler) er ekskluderet fra resultatoversigten. De vil indgå i diskussionen af exenatids medicinske fordele og ulemper, hvor det skønnes relevant.

Studiernes design

Seks af de otte studier er designet som tillæg af enten placebo eller et regimen med exenatid til en eksisterende og gennem studiet fortsat behandling med et eller flere perorale antidiabetika (metformin, sulfonylurinstoffer (SU) og/eller glitazon).

Tabel 1. Oversigt over de otte inkluderede studiers design og væsentlige resultater.

Studie	Design	n	Population	Periode	HbA _{1c} %	PPG	Krops- vægt, kg	Flere < 7%	β -cellen	Bivirkninger
Fineman et al, 2003 [10]	RCT, tripleblindet Ex-regimen eller PBO tillagt MET/SU og diæt Måltidstest	109	18-65 år HbA _{1c} 9,1-9,4% BMI 27-40 kg/m ²	28 dage	PBO: 0,3↓ Ex: 0,7-1,1↓ p (diff.) < 0,05	↓	-	Ja	HOMA↑	Kvalme (31% med ex) Hypoglykæmi (kun +SU)
Buse et al, 2004 [11]	RCT, tripleblindet Ex-regimen eller PBO tillagt SU	377	55 ± 11 år HbA _{1c} 8,6 ± 1,2% BMI 33 ± 6 kg/m ²	30 uger	PBO: 0,12↑ Ex: 0,45-0,86↓ p (diff.) < 0,05	-	1,6↓	Ja	P-I-ratio↓	Kvalme (45% mod PBO: 7%) Hypoglykæmi
Kendall et al, 2005 [12]	RCT, dobbeltblindet Ex-regimen eller PBO tillagt MET + SU Måltidstest	733	55 ± 10 år HbA _{1c} 8,5 ± 1% BMI 33,6 ± 5,7 kg/m ²	30 uger	5mikrog: 0,8↓ 10mikrog: 1,0↓ (PBO-justeret)	↓	Ex: 1,6↓ PBO: 0,9↓	Ja	-	Kvalme (39,2- 48,5% mod PBO: 20,6%) Hypoglykæmi
DeFronzo et al, 2005 [13]	RCT, tripleblindet Ex-regimen eller PBO tillagt MET Måltidstest	336	53 ± 10 år HbA _{1c} 8,2 ± 1,1% BMI 34,2 ± 5,9 kg/m ²	30 uger	PBO: 0,08↑ Ex: 0,40-0,78↓ p (diff.) < 0,05	↓	1,6-2,8↓	Ja	P-I-ratio↓	Kvalme (36- 45% mod PBO: 23%)
Poon et al, 2005 [14]	RCT, tripleblindet Ex-regimen eller PBO tillagt MET el. diæt/ motion	156	18-65 år HbA _{1c} 7,4-7,7% BMI 27-45 kg/m ²	28 dage	PBO: 0,1↑ Ex: 0,3-0,5↓ p (diff.) < 0,05	-	↓	-	-	Kvalme (40,7% mod PBO: 12,1%)
Heine et al, 2005 [8]	RCT, ikke blindet Ex eller In tillagt MET/SU Måltidstest	551	30-75 år HbA _{1c} 7-10% BMI 25-45 kg/m ²	26 uger	Ex og In: 1,11↓	Ex:↓ In: -	Ex: 2,3↓ In: 1,8↑	-	-	Kvalme (57,1% mod in: 8,6%)
Nauck et al, 2007 [9]	RCT, ikke blindet Ex eller in Tillagt MET + SU Selvmålt BS post- prandialt	501	58-59 ± 9 år HbA _{1c} 8,6 ± 1% BMI 30,4 ± 4,1 kg/m ²	52 uger	Ex: 1,04↓ In: 0,89↓ (ex ikke under- legen in)	Ex:↓ In: -	Ex: 2,5↓ In: 2,9↑	Ja	Ex: HOMA↑ In: -	Kvalme (33,2% mod in: 0,4%)
Zinman et al, 2007 [15]	RCT, dobbeltblindet Ex-regimen eller PBO tillagt glitazonpræparat ± MET	233	21-75 år HbA _{1c} 7,1-10% BMI 25-45 kg/m ²	16 uger	Ex: 0,98↓ (PBO-justeret)	↓	1,51↓	-	-	Kvalme (40% mod PBO: 15%)

BS = blodsukker; BMI = *body mass index*; Ex = exenatid; In = insulin; HOMA = *homeostasis model assessment B-cell-index*; MET = metformin; PBO = placebo; HbA_{1c} = glykeret hæmoglobin; diff. = difference; RCT = randomiseret klinisk forsøg; P-I-ratio = proinsulin-insulin-ratio; PPG = postprandiale P-glukose-udsving; SU = sulfonylurinstof; - = ingen påvist signifikant forskel eller oplysning herom.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Kun i to studier [8, 9] sammenlignes (ublandet) exenatid med insulin. Exenatid er selvadministreret subkutan på abdomen 15 minutter før to hovedmåltider. I flere studier har man inkorporeret måltidstest med henblik på postprandiale P-glukose-udsving.

Resultater

De væsentligste resultater fra de otte studier, der opfylder ovennævnte inklusionskriterier er angivet i **Tabel 1**.

Glykeret hæmoglobin

I alle studier ses signifikant reduktion i HbA_{1c} ved exenatidtillæg i forhold til placebo i størrelsesordenen 0,5-1,1 procentpoint. I flere studier opnåede en større andel patienter HbA_{1c} < 7% (det oftest anvendte behandlingsmål i studierne). Selv i korte studier (28 dage) sås der signifikant reduktion i HbA_{1c}. Det skal bemærkes, at patienterne i et studie [14] som udgangspunkt havde ret lave HbA_{1c}-værdier, men alligevel sås der fald på op mod 0,5 procentpoint på kun 28 dage. I direkte sammenligning med insulin har exenatid imidlertid ingen signifikant bedre effekt på HbA_{1c}.

Andre effektmål

Exenatid reducerer postprandiale P-glukose-udsving i forhold til placebo. Exenatid reducerer disse udsving mere end insulin. Insulin reducerer derimod faste-P-glukose mere end exenatid [8].

Kropsvægten reduceres signifikant med exenatid i flere studier og i to af disse [11, 13] ses vægttabet at være progredierende og uden plateau mod studiets afslutning. Vægttab ses også hos patienter, der ikke rapporterede om kvalme som bivirkning. Hos de insulinbehandlede patienter stiger kropsvægten derimod [8, 9].

Flere studier viser forbedret β -celle-funktion bedømt ved *homeostasis model assessment* β -celle-index og nedsat proinsulin-insulin-ratio ved behandling med exenatid.

Bivirkninger

I alle studier rapporterer man om flere tilfælde af mild-moderat kvalme (især initialt) med exenatid. Generelt ligger andelen af patienter, der oplever kvalme på 31-57,1% mod 7-23% i placebogruppen. Insulin giver ikke øget kvalmefrekvens.

I flere studier ses øget forekomst af hypoglykæmi med exenatid, når det lægges oveni SU. Generelt er der tale om milde-moderate, udokumenterede tilfælde, men der er observeret et enkelt alvorligt tilfælde med exenatid og SU i kombination [12]. Der ses ingen øget forekomst af hypoglykæmi ved tillæg til metformin eller glitazon. I studier, hvor man sammenligner exenatid og insulin [8, 9], ses der ingen forskelle i antal tilfælde af hypoglykæmi.

Diskussion

Exenatid giver fald i HbA_{1c} på op mod et procentpoint, reducerer postprandiale glukoseekskursioner og giver vægttab.

Tabel 2. Sammenfatning af exenatids fordele og ulemper sammenlignet med insulin.

Fordele	Ulemper
Vægttab	Kvalme
Bedre postprandial kontrol	Kun et procentpoints fald i glykeret hæmoglobin
Ingen dosistitrering	Dyrt for patienten
Ingen hypoglykæmi	Ukendte langtidseffekter
Forbedret β -celle-funktion?	

Anvendelsen er forbundet med kvalme, en bivirkning, som op mod halvdelen af patienterne beskriver. Hypoglykæmi ses kun ved tillæg til SU. I **Tabel 2** opsummeres de diskuterede fordele og ulemper ved exenatid i type 2-diabetes-behandlingen.

Oversigtens metode

Da UKPDS [3] viste association mellem HbA_{1c} og især mikrovaskulære komplikationer, blev HbA_{1c} som primært effektmål valgt som inklusionskriterium. HbA_{1c} benyttes da også til overvågning af behandlingen i Danmark [5].

Alternativt kunne postprandiale P-glukose-udsving være valgt som primært effektmål, da nyere studier [16, 17] tyder på, at dette er en selvstændig risikofaktor for især kardiovaskulære komplikationer ved type 2-diabetes. Desuden har exenatid især en effekt på dette, men der er kun få studier med primært fokus herpå og disse er ret små [18-20]. Fælles for deres resultater er, at de viser reduktion i postprandiale glukoseudsving på linje med flere studier i oversigten her.

Studiernes design og metoder

Gennemgående er de seks af otte studier designet som RCT med exenatid som tillæg til en bestående peroral behandling. Således findes der ingen studier af exenatid som monoterapi i forhold til placebo, og man kan derfor ikke se effekten af exenatid alene på HbA_{1c} over for placebo. Det kan derfor heller ikke konkluderes, at exenatid er mere effektivt end de perorale antidiabetika, men man kan sige, at den glykæmiske kontrol - bedømt ved HbA_{1c} - er bedre, når exenatid tillægges disse. Man skal derfor have muligheden for publikationsbias in mente, da det kunne tænkes, at undersøgelser, der viser, at exenatid alene ikke har bedre effekt på HbA_{1c} end de perorale midler, ikke er publiceret.

Det er problematisk, at man kun i to studier [8, 9] sammenligner exenatid med insulin i RCT-design, fordi det netop er insulin, der i daglig klinisk praksis er næste skridt i behandlingen, når perorale midler ikke længere giver tilfredsstillende glykæmisk kontrol.

Glykæmisk kontrol: glykeret hæmoglobin

Maksimal opfølgingsperiode i de studier, der er inkluderet i denne oversigt, er 30 uger. Der findes tre studier [21-23], hvor man fulgte patienterne fra de 30 ugers kontrollerede studier i



Kan spyt fra det giftige firben Gila Monster (*Heloderma circumspectum*) hjælpe type 2-diabetikere fremover? Exenatid er en syntetisk analog af et stof fundet i dets spytkirtler.

yderligere 52 uger, men ukontrolleret og ublindat. Her fandt man, at den glykæmiske kontrol bibeholdes ved fortsat exenatidbehandling. Desuden falder kropsvægten fortsat.

Da de to eneste randomiserede studier med exenatid vs. insulin [8, 9] ingen forskel viste på HbA_{1c}, er der – hvis man alene forholder sig til HbA_{1c} – ingen fordele ved exenatid frem for insulin. Valget mellem de to må derfor baseres på andre parametre, nemlig postprandiale P-glukose-udsving og vægtændringer – samt ikke mindst de forskellige bivirkningsprofiler ved exenatid og insulin. Det må endelig huskes, at exenatid maksimalt har vist fald på ca. et procentpoint i HbA_{1c}, hvilket ikke altid vil være tilstrækkeligt hos meget dårligt regulerede patienter, og her kan insulin doseringen tilpasses bedre, så HbA_{1c} kommer ned i et mere acceptabelt niveau. Den manglende erfaring med exenatid i langtidsbehandling og den manglende beskrivelse af exenatids effekter på mikro- og makrovaskulære komplikationer er ligeledes overvejelser, der taler mod exenatid og for insulin.

Postprandial P-glukose

Hvor vigtig en rolle det postprandiale P-glukose spiller i forhold til udvikling af komplikationer er ikke endelig afklaret, men resultaterne af visse studier tyder på, at denne parameter kan være en selvstændig prædikator for kardiovaskulære begivenheder [16, 17].

Exenatids virkning på det postprandiale P-glukose kan siges at genoprette et mere normalfysiologisk respons på fødeindtag, fordi det netop stimulerer β -cellen, når der er mest brug for det – altså lige efter måltidet. Det indebærer også, at risikoen for hypoglykæmi er mindre med exenatid, fordi effekten afhænger af P-glukose og derfor aftager, når dette bliver (for) lavt.

Kropsvægt

Når 80% af patienterne er overvægtige, vil en ideel behandling som minimum være vægtneutral og helst vægtreducerende.

Til overvægtige patienter anbefaler man i dag metformin frem for SU, da sidstnævnte har tendens til øgning af vægten, mens metformin har en beskedent vægtreducerende effekt [24].

Exenatid har vist klar gunstig effekt på kropsvægten og har givet signifikante vægttab, når det tillægges perorale midler. Vægttabet fortsatte i de tre ukontrollerede forlængelser af de kontrollerede studier [21-23]. Exenatid har altså mere gunstig effekt på kropsvægt end insulin, der ofte øger vægten.

Kvalme

I oversigtens otte studier rapporterede mellem en tredjedel og halvdelen af patienterne om kvalme på et tidspunkt i forløbet. Tilsvarende tal for placebo var væsentlig lavere (7-23%). Når andelen af patienter, der oplever kvalme, er så stor, må det siges at være en ulempe ved exenatid i forhold til insulin, der ikke har denne grad af bivirkning.

I 2004 blev der gennemført et randomiseret studie, der skulle vise, om gradvis dosiseskalering i en patientgruppe kunne mindske kvalmefrekvensen ved exenatid i forhold til en gruppe, der modtog maksimaldosis fra den ene dag til den anden [25]. 27% oplevede kvalme i den første gruppe mod 56% i den anden. Det synes derfor at være hensigtsmæssigt, at man ved exenatidbehandling starter forsigtigt op. Studiet ændrer imidlertid ikke ved, at en tredjedel af patienterne oplever kvalme i forbindelse med behandlingen. Kvalme må derfor siges at være den væsentligste ulempe ved exenatid i forhold til insulin, da kvalme kan nedsætte patientkomplians og dermed behandlingssuccesen.

Hypoglykæmi

I flere af de otte artikler spekuleres der over, om SU er en disponerende faktor for udvikling af hypoglykæmi. Medtænker man exenatids virkningsmekanisme, forekommer det da også rimeligt at antage, at exenatid ikke per se giver hypoglykæmi, da det aftager i effekt når P-glukose falder. Et studie [26] udført med 12 raske forsøgspersoner viste ingen signifikant forskel mellem exenatid og placebo i reetablering af P-glukose og effekt af modregulatoriske mekanismer efter induceret hypoglykæmi vha. insulininfusion. Det understøtter, at exenatid har en glukoseafhængig virkning.

Exenatid har qua sin virkningsmekanisme en fordel frem for insulin ved ikke at forårsage til hypoglykæmi. Dosis skal derfor ikke titreres så nøje til den enkelte, som insulin skal. Omvendt må det huskes, at hypoglykæmi ved insulinbehandling generelt er et større problem hos type 1-diabetikere end hos type 2-diabetikere. Således fandt UK Hypoglycaemia Study Group [27], at risikoen for hypoglykæmi ved insulinbehandlet type 2-diabetes var lav og på niveau med SU-behandlede risiko de første 2-3 år. Risikoen stiger dog efter længerevarende insulinbehandling og kommer på niveau med risikoen hos type 1-diabetikere med kort sygdomsvarighed.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

 β -celle-funktion

Der ses i flere studier med exenatid forbedret β -celle-funktion – bedømt ved enten HOMA β -celle-index eller proinsulin-insulin-ratio – i forhold til placebobehandlede patienter. I dyremodeller [7] er det påvist, at exenatid øger proliferation og neogenese af β -celler, og samtidig hæmmes apoptosen. Selv om studierne i oversigten er relativt korte, og selv om effekten af exenatid på β -celler hos mennesker endnu er uafklaret, er det et interessant perspektiv, hvis exenatid faktisk har samme effekter på β -celler hos mennesker som i dyremodellerne. Man kan da tale om egentlig standsning af sygdomsprogressionen i β -cellen og måske ligefrem reversere og reetablere en β -celle-funktion, der ellers er patologisk nedsat ved type 2-diabetes.

Konklusion

Exenatid giver signifikant fald i HbA_{1c} i forhold til placebo, når det tillægges en bestående peroral behandling hos type 2-diabetikere med dårlig glykæmisk kontrol. Exenatid har ikke bedre effekt på HbA_{1c} end insulin. Valget mellem exenatid og insulin må derfor afhænge af andre parametre såsom postprandial P-glukose og ændringer i kropsvægt samt forskelle i bivirkningsprofiler. Exenatid kan give fald i HbA_{1c} på op mod et procentpoint, men dette vil ikke være tilstrækkeligt hos meget dårligt regulerede patienter med HbA_{1c} over 9-10%. På parametrene postprandial P-glukose og kropsvægt har exenatid fordele i forhold til insulin og kan overvejes til overvægtige type 2-diabetikere uden svært forhøjet HbA_{1c}. En væsentlig bivirkning ved exenatid er kvalme, som op mod halvdelen af patienterne oplever. Kvalme ses ikke ved insulinbehandling, der til gengæld rummer en potentiel risiko for hypoglykæmi. Den risiko ses ikke ved exenatid, medmindre det tillægges SU.

I dyremodeller har man påvist forbedret β -celle-funktion med exenatid. Vi kender dog endnu ikke langtidseffekten af exenatid. Skulle det vise sig, at exenatid faktisk forbedrer β -cellens funktion og måske endda reverserer den skade og nedgang i funktion, der ses ved type 2-diabetes, er det et interessant perspektiv i fremtidig behandling af type 2-diabetes.

Korrespondance: Rasmus Kjeldsen, Horsensgade 11, 4. sal, 8000 Århus C.
E-mail: rkj@studmed.au.dk

Antaget: 8. oktober 2007
Interessekonflikter: Ingen

Litteratur

- www.sst.dk/Planlaegning_og_behandling/Planer_Indsatsler/Diabetes.aspx (maj 2007).
- Pedersen OB, Beck-Nielsen H, Mandrup-Poulsen T et al. Diabetes mellitus. I: Hansen NE, Haunsø S, Schaffalitzky de Muckadell OB, red. Medicinsk Kompendium, 16. udgave, København: Nyt Nordisk Forlag Arnold Busck, 2004:2396-446.
- Stratton IM, Adler AI, Neil HA et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-12.
- Center for Evaluering og Medicinsk Teknologi Vurdering (CEMTV). Type 2-Diabetes. Medicinsk teknologivurdering af screening, diagnostik og behandling. København: Sundhedsstyrelsen, 2003. www.cmtv.dk /maj 2007.
- Dansk selskab for almen medicin. Type 2-diabetes i almen praksis – en evidensbaseret vejledning. 6. udgave. København: DSAM, 2004.
- Vilsbøll T. On the role of the incretin hormones GIP and GLP-1 in the pathogenesis of Type 2 diabetes mellitus. *Dan Med Bull* 2004;51:364-70.
- Nielsen LL, Young AA, Parkes DG. Pharmacology of exenatide (synthetic exendin-4): a potential therapeutic for improved glycaemic control of type 2 diabetes. *Regul Pept* 2004;117:77-88.
- Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D et al. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005;143:559-69.
- Nauck MA, Duran S, Kim D et al. A comparison of twice-daily exenatide and biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes who were suboptimally controlled with sulfonylurea and metformin: a non-inferiority study. *Diabetologia* 2007;50:259-67.
- Fineman MS, Bicsak TA, Shen LZ et al. Effect on glycaemic control of exenatide (synthetic exendin-4) additive to existing metformin and/or sulfonylurea treatment in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:2370-7.
- Buse JB, Henry RR, Han J et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycaemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:2628-35.
- Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycaemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care* 2005;28:1083-91.
- DeFronzo RA, Ratner RE, Han J et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycaemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:1092-100.
- Poon T, Nelson P, Shen L et al. Exenatide improves glycaemic control and reduces body weight in subjects with type 2 diabetes: a dose-ranging study. *Diabetes Technol Ther* 2005;7:467-77.
- Zinman B, Hoogwerf BJ, Duran Garcia S et al. The effect of adding exenatide to a thiazolidinedione in suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:477-85.
- Cavalot F, Petrelli A, Traversa M et al. Postprandial blood glucose is a stronger predictor of cardiovascular events than fasting blood glucose in type 2 diabetes mellitus, particularly in women: lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study. *Clin Endocrinol Metab* 2006;91:813-9.
- Bonora E. Postprandial peaks as a risk factor for cardiovascular disease: epidemiological perspectives. *Int J Clin Pract Suppl* 2002;129:5-11.
- Kolterman OG, Buse JB, Fineman MS et al. Synthetic exendin-4 (exenatide) significantly reduces postprandial and fasting plasma glucose in subjects with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3082-9.
- Kolterman OG, Kim DD, Shen L et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of exenatide in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Health Syst Pharm* 2005;62:173-81.
- Taylor K, Kim D, Nielsen LL et al. Day-long subcutaneous infusion of exenatide lowers glycaemia in patients with type 2 diabetes. *Horm Metab Res* 2005;37:627-32.
- Blonde L, Klein EJ, Han J et al. Interim analysis of the effects of exenatide treatment on A1C, weight and cardiovascular risk factors over 82 weeks in 314 overweight patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2006;8:436-47.
- Ratner RE, Maggs D, Nielsen LL et al. Long-term effects of exenatide therapy over 82 weeks on glycaemic control and weight in over-weight metformin-treated patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2006;8:419-28.
- Riddle MC, Henry RR, Poon TH et al. Exenatide elicits sustained glycaemic control and progressive reduction of body weight in patients with type 2 diabetes inadequately controlled by sulphonylureas with or without metformin. *Diabetes Metab Res Rev* 2006;22:483-91.
- www.medicin.dk (diabetesafsnittet) (maj 2007).
- Fineman MS, Shen LZ, Taylor K et al. Effectiveness of progressive dose-escalation of exenatide (exendin-4) in reducing dose-limiting side effects in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2004;20:411-7.
- Degn KB, Brock B, Juhl CB et al. Effect of intravenous infusion of exenatide (synthetic exendin-4) on glucose-dependent insulin secretion and counter-regulation during hypoglycaemia. *Diabetes* 2004;53:2397-403.
- UK Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia* 2007;50:1140-7.