

**KORRESPONDANCE:** Karin Schousboe, Medicinsk Afdeling, Roskilde Sygehus, Køgevej 7-13, 4000 Roskilde E-mail: karinschousboe@hotmail.com

**ANTAGET:** 6. marts 2012

**INTERESSEKONFLIKTER:** ingen

#### LITTERATUR

1. Peters N, Jay N, Barraud D et al. Metformin-associated lactic acidosis in an intensive care unit. *Crit Care* 2008;12:R149.

2. Holstein A, Stumvoll M. Contraindications can damage your health – is metformin a case in point? *Diabetologia* 2005;48:2454-9.
3. Friesecke S, Abel P, Roser M et al. Outcome of severe lactic acidosis associated with metformin accumulation. *Crit Care* 2010;14:R226.
4. Finkle SN. Should dialysis be offered in all cases of metformin-associated lactic acidosis? *Crit Care* 2009;13:110.
5. Seidowsky A, Nseir S, Houdret N et al. Metformin-associated lactic acidosis: a prognostic and therapeutic study. *Crit Care Med* 2009;37:2191-6.

# Glukagonlignende peptid-analoger i behandlingen af type 2-diabetes mellitus – en gennemgang af et Cochranereview

Henning Beck-Nielsen

## EVIDENSBASERET MEDICIN

Endokrinologisk Afdeling M, Odense Universitets-hospital

Type 2-diabetes er en hurtigt voksende sygdom i Danmark med en øgning i prævalens på omkring 5% pr. år, væsentligst på grund af et fald i dødeligheden – patienter med type 2-diabetes mellitus (T2DM) lever nu længere end tidligere [1]. Imidlertid lider disse patienter stadig af en række sendiabetiske komplikationer, både mikro- og makrovaskulære, hvilket delvist kan skyldes, at blodglukose stadig ikke er fuldt kontrolleret hos alle med T2DM. Vores data fra det Nationale Indikatorprojekt i Danmark viser, at glykeret hæmoglobin (HbA<sub>1c</sub>) som middelværdi ligger på omkring 7,5%, hvilket betyder, at værdien hos halvdelen af patienterne ligger over dette niveau, som hos de fleste må opfattes som værende ret tæt på målet. Der er således behov for en bedre kontrol af glukosemetabolismen hos en stor gruppe af danske patienter med T2DM, dvs. dem, hvis HbA<sub>1c</sub>-niveau ligger over 7,5%. Om man opnår noget ved at nærmormalisere dem, hvis HbA<sub>1c</sub>-niveau ligger under 7,5%, diskuteres for tiden [2]. Det er vigtigt at understrege, at der ikke findes et HbA<sub>1c</sub>-niveau, som er optimalt for alle, idet T2DM er en heterogen sygdom. Hvis man sigter mod nærmormalisering hos alle, kan man komme ud i uheldig polyfarmaci [3].

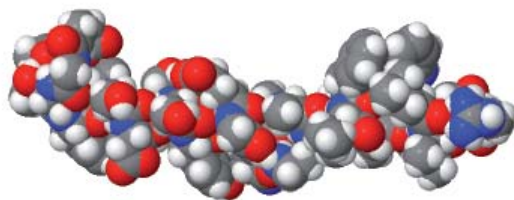
Basis i behandlingen af alle patienter med T2DM er stadig en ændring af livsstilen med diæt og motion, men også andre nye behandlingsmetoder hos overvægtige med T2DM, såsom bariatrisk kirurgi, er kommet med i armamentariet [4]. Anvendes farmakologiske antidiabetika, er det vigtigt ikke at bruge lægemidler, som skader patienten – altså har alvorlige bivirkninger. Sker dette, kan den sparsomme effekt, som opnås ved forbedring af langtidsblodglukose, elimineres.

Det nyeste skud på stammen af antidiabetika er glukagonlignende peptid 1 (GLP-1)-analoger (eller agonister), som netop er beskrevet i Cochraneanalysen af *Shyangdan et al.* Man konkluderer her, at »GLP-agonister er effektive til forbedring af den glykæmiske kontrol«. Hvad betyder dette for anvendelsen af GLP-agonister i Danmark?

## GLUKAGONLIGNENDE PEPTID 1: FYSIOLOGI OG VIRKNING

Patienter med T2DM mangler ofte inkretineffekten, dvs. at den postprandiale insulinsekretion er nedsat på grund af nedsat eller manglende effekt af hormonerne GLP-1 og gastrisk inhibitorisk polypeptid. Derfor er det oplagt at erstatte den fysiologiske effekt hos patienter med T2DM [5].

GLP-1, som er det eneste inkretinhormon, der anvendes i klinikken, stimulerer den glukosemedierede insulinsekretion og forudsætter derfor, at beta-cellerne er fungerende. GLP-1 kan på grund af sin virkningsmekanisme principielt ikke udløse hypoglykæmi [5].



Glukagonlignende peptid 1-analog (7-36)-molekyle.

## ANVENDELSE AF GLUKAGONLIGNENDE PEPTID-1 I KLINIKKEN

På markedet i Danmark findes der to præparater, nemlig exenatid og liraglutid, der stort set er ækvivalente, men med et lille plus i liraglutids favør. Reduktionen i HbA<sub>1c</sub> er ca. et procentpoint i forhold til placebo. GLP-1-analoger medfører derudover vægttab i størrelsesordenen 3 kg i løbet af det første år, hvilket er en fordel sammenlignet med sulfonylurinstoffer (SU) og insulin – to »konkurrenter«, som har tilsvarende HbA<sub>1c</sub>-sænkende effekt. Bivirkningerne af GLP-1 kan være kvalme, opkastning og diare. Dette forekommer hos en stor del af patienterne – op til 50% – men aftager hos de fleste med tiden. Bivirkningerne er dosisafhængige. Hos en del patienter (op til 10%) er bivirkningerne så alvorlige, at de ikke kan bruge præparaterne [5]. Der er omtalt flere tilfælde af pankreatitis, sandsynligvis fordi GLP-1-analoger

også stimulerer det eksogene pancreasvæv og ductusvævet [6]. I den sammenhæng har det også været postuleret, at GLP-1-analoger skulle øge risikoen for specielt pancreascancer. Dette er imidlertid ikke bevist [7].

Der savnes dog langtidsstudier af GLP-1-analoger, idet de længste kontrollerede studier forløber over ca. et halvt år. Som bekendt forlanges der i dag langtidsstudier af alle antidiabetika, før de endeligt kan godkendes, specielt med henblik på kardiovaskulære effekter [8].

Sådanne studier er i øjeblikket i gang.

## HVORDAN SKAL VI ANVENDE GLUKAGONLIGNENDE PEPTID-1-ANALOGER I DEN DAGLIGE KLINIK?

Der er ingen tvivl om, at livsstilsintervention, som nævnt ovenfor, er basis i forhold til behandlingen af patienter med T2DM [4]. Endvidere er der enighed



### ABSTRACT

## Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus

Deepson S. Shyangdan<sup>1</sup>, Pamela Royle<sup>1</sup>, Christine Clar<sup>2</sup>, Pawana Sharma<sup>3</sup>, Norman Waugh<sup>1</sup>, Ailsa Snaith<sup>4</sup>

1) Warwick Evidence, Health Sciences Research Institute, Warwick Medical School, University of Warwick, Coventry, UK. 2) Researcher in Systematic Reviews, Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Group, Berlin, Germany. 3) Health Services Research Unit, University of Aberdeen, Aberdeen, UK. 4) Department of Public Health, University of Aberdeen, School of Medicine, Aberdeen, UK

Contact address: Deepson S. Shyangdan, Warwick Evidence, Health Sciences Research Institute, Warwick Medical School, University of Warwick, Gibbet Hill Campus, Coventry, CV4 7AL, UK. D.S.Shyangdan@warwick.ac.uk

Editorial group: Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Group.

Publication status and date: Edited (no change to conclusions), published in Issue 11, 2011. Review content assessed as up-to-date: 28 February 2011.

Citation: Shyangdan DS, Royle P, Clar C, Sharma P, Waugh N, Snaith A. Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 10. Art. No.: CD006423. DOI: 10.1002/14651858.CD006423.pub2. Copyright © 2011 The Cochrane Collaboration. Published by JohnWiley & Sons, Ltd.

### BACKGROUND

Glucagon-like peptide analogues are a new class of drugs used in the treatment of type 2 diabetes that mimic the endogenous hormone glucagon-like peptide 1 (GLP-1). GLP-1 is an incretin, a gastrointestinal hormone that is released into the circulation in response to ingested nutrients. GLP-1 regulates glucose levels by stimulating glucose-dependent insulin secretion and biosynthesis, and by suppressing glucagon secretion, delayed gastric emptying and promoting satiety.

### OBJECTIVES

To assess the effects of glucagon-like peptide analogues in patients with type 2 diabetes mellitus.

### SEARCH STRATEGY

Studies were obtained from electronic searches of The Cochrane Library (last search issue 1, 2011), MEDLINE (last search March 2011), EMBASE (last search March 2011), Web of Science (last search March 2011) and databases of ongoing trials.

### SELECTION CRITERIA

Studies were included if they were randomised controlled trials of a minimum duration of eight weeks comparing a GLP-1 analogue with placebo, insulin, an oral anti-diabetic agent, or another GLP-1 analogue in people with type 2 diabetes.

### DATA COLLECTION AND ANALYSIS

Data extraction and quality assessment of studies were done by one reviewer and checked by a second. Data were analysed by type of GLP-1 agonist and comparison treatment. Where appropriate, data were summarised in a meta-analysis (mean differences and risk ratios summarised using a random-effects model).

### MAIN RESULTS

Seventeen randomised controlled trials including relevant analyses for 6899 participants were included in the analysis. Studies were mostly of short duration, usually 26 weeks. In comparison with placebo, all GLP-1 agonists reduced glycosylated haemoglobin A1c (HbA1c) levels by about 1%. Exenatide 2 mg once weekly and liraglutide 1.8 mg reduced it by 0.20% and 0.24% respectively more than insulin glargine. Exenatide 2 mg once weekly reduced HbA1c more than exenatide 10 g twice daily, sitagliptin and pioglitazone. Liraglutide 1.8 mg reduced HbA1c by 0.33% more than exenatide 10 g twice daily. Liraglutide led to similar improvements in HbA1c compared to sulphonylureas but reduced it more than sitagliptin and rosiglitazone. Both exenatide and liraglutide led to greater weight loss than most active comparators, including in participants not experiencing nausea. Hypoglycaemia occurred more frequently in participants taking concomitant sulphonylurea. GLP-1 agonists caused gastrointestinal adverse effects, mainly nausea. These adverse events were strongest at the beginning and then subsided. Beta-cell function was improved with GLP-1 agonists but the effect did not persist after cessation of treatment. None of the studies was long enough to assess long-term positive or negative effects.

### AUTHORS' CONCLUSIONS

GLP-1 agonists are effective in improving glycaemic control.

om, at metformin er førstevalgspræparat, hvis det tåles og ikke er kontraindiceret [9]. Er dette ikke tilstrækkeligt, kan GLP-1-analoger anvendes som andetvalgspræparater på lige fod med SU, dipeptidylpeptidase-4-hæmmere og insulin, som også øger insulinindholdet i blodet [9]. Når det gælder SU og insulin, findes der langtidsstudieresultater, som indikerer en positiv effekt på det kardiovaskulære system [10]. Til gengæld medfører begge præparater en høj frekvens af hypoglykæmi, som er en alvorlig bivirkning. GLP-1-analoger er derfor velvalgte andetvalgspræparater hos meget adipøse patienter med T2DM og specielt hos patienter, hvor udviklingen af hypoglykæmi kan blive skæbnesvanger. Anvendes GLP-1-analoger, hvilket synes at være tilfældet i Danmark, hvor salget er stærkt stigende, må man tilråde forsigtighed hos patienter med risiko for eller allerede tilstedeværende pankreatitis. Det skal også understreges, at GLP-1-analoger er dyrere end SU og insulin.

### KONKLUSION

GLP-1-analoger skal sammenlignes med SU og insulin. Alle de nævnte lægemidler øger insulinindholdet i blodet; insulin er det mest potente, men GLP-1-agonister har den fordel sammenlignet med SU og insulinpræparater, at de sjældent inducerer hypoglykæmi

og endvidere reducerer legemsvægten. Indtil der foreligger langtidsstudieresultater, kan GLP-1-agonisters placering i klinikken ikke endeligt fastlægges.

**KORRESPONDANCE:** Henning Beck-Nielsen, Endokrinologisk Afdeling M, Odense Universitetshospital, Kløvervænget 6, 5000 Odense C.  
E-mail: henning.beck-nielsen@ouh.regionsyddanmark.dk

**ANTAGET:** 30. marts 2012

**FØRST PÅ NETTET:** 14. maj 2012

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterens ICMJE-formular er tilgængelig sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

### LITTERATUR

1. Hansen MB, Jensen ML, Carstensen B. Causes of death among diabetic patients in Denmark. *Diabetologia* 2012;55:294-302.
2. Yudkin JS, Richter B, Gale EA. Intensified glucose lowering in type 2 diabetes: time for a reappraisal. *Diabetologia* 2010;53:2079-85.
3. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
4. Beck-Nielsen H, Pedersen O, Lindskov HO. Normalization of the insulin sensitivity and the cellular insulin binding during treatment of obese diabetics for one year. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1979;90:103-12.
5. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes – systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007;298:194-206.
6. Wilding JPH, Hardy K. Therapeutics glucagon-like peptide-1 analogues for type 2 diabetes. *BMJ* 2011;342:d410.
7. Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B et al. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. *Gastroenterology* 2011;141:150-6.
8. Yudkin JS, Lehman R, Krumholz HM. Glucagon-like peptide-1 drugs use of GLP-1 analogues needs great caution. *BMJ* 2011;342:d1478.
9. Dansk Endokrinologisk Selskab behandlingsvejledning: behandling og kontrol af type 2 diabetes 2011. [www.endocrinology.dk/index.php/1-diabetes-mellitus/1-behandling-af-type-2-diabetes#Valgaffarmakologisk](http://www.endocrinology.dk/index.php/1-diabetes-mellitus/1-behandling-af-type-2-diabetes#Valgaffarmakologisk) (27. jan 2012).
10. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:837-53.

## Julenummer 2012

Ugeskrift for Læger vil gerne i julenummeret publicere artikler, som er sjove og lettere at fordøje, end almindelige videnskabelige artikler er. Sigtet med artiklerne til julenumrene er, at de gerne skal få læseren til først at trække på smilebåndet og derefter give stof til eftertanke. Dvs. der skal være en relevant vinkel for lægerne.

Vi efterspørger derfor artikler, som behandler »skæve« videnskabelige emner, men stadig er opbygget som regelrette artikler, og data må ikke være opdagede. Det kan

være originalartikler, kasuistikker, litteraturgennemgange mv. Der er fuldstændigt frit emnevalg, så det er bare at gå i gang.

Undtagelsesvist skal disse artikler ikke *uploades* i det elektroniske manuskriptsystem, men sendes direkte på e-mail til [hc@dadl.dk](mailto:hc@dadl.dk)



Redaktionen