

# Antidiabetika som påvirker inkretinsystemet

Legemidler som påvirker inkretinsystemet (inkretinmodulatorer) representerer et nytt prinsipp i behandlingen av type 2-diabetes. Inkretinsystemet spiller en viktig rolle i reguleringen av glukosehomøostasen og forbereder organismen på næringsinntak ved hjelp av signalsubstanser som kalles inkretinhormoner. Inkretinmodulatorer potenserer inkretinhormonenes effekter, som blant andre er økt insulinproduksjon og -sekresjon, økt glukoseopptak og glykogensyntese, forsinket ventrikkel-tømming og redusert appetitt. I motsetning til de andre antidiabetika med insulinøkende effekter, fører modulatorer av inkretinsystemet ikke til hypoglykemi og vektøkning. Foreløpig mangler langtidsstudier med inkretinmodulatorer og de er kun indisert kun som tilleggsbehandling ved type 2-diabetes.

Oppgitte interessekonflikter: Se til slutt i artikkelen

Hypigheten av type 2-diabetes øker sterkt og bidrar betydelig til sykkelighet og dødelighet i befolkningen. Flere defekter i reguleringen av glukosehomøostasen ligger til grunn for utviklingen av type 2-diabetes, hvorav de viktigste er perifer insulinresistens, økt hepatisk glukoseproduksjon og  $\beta$ -celledysfunksjon (1).

Etter hvert som sykdommen utvikler seg, tilkommer en progredierende reduksjon i  $\beta$ -cellenes funksjon og masse, og de klarer ikke å kompensere for den foreliggende insulinresistens. Det fører til hyperglykemi og langtidsrisiko for mikro- og makrovaskulære komplikasjoner. Degenereringen av  $\beta$ -cellene skyldes sannsynligvis en genetisk predisposisjon for økt apoptose i tillegg til miljøpåvirkninger som toksiske effekter blant annet av høye nivåer av glukose og fettstoffer i blodet (2, 3).

## Inkretinsystemet

Inkretinsystemet har en viktig rolle i glukosehomøostasen, og de to viktigste signalsubstansene som inngår er glukoseavhengig insulinotrop polypeptid (GIP) og glukagonliknende peptid 1 (GLP-1). Disse inkretinene forbereder kroppen på næringsinntak, først og fremst ved at bukspyttkjertelen raskt øker insulinproduksjonen og -sekresjonen. Konseptet ble beskrevet etter at man observert langt kraftigere insulinstigning i blodet etter oralt inntak av glukose, enn om man ga glukose intravenøst i en mengde som ga samme blodsukkerprofil som den mengden som ble administrert peroralt (fig 1) (4). Denne inkretineffekten er betydelig redusert ved type

2-diabetes. Inkretinhormonene gjenfinnes i blodbanen bare minutter etter et måltid starter, og de produseres i ulike deler av tarmen. Glukoseavhengig insulinotrop polypeptid syntetiseres vesentlig i endokrine drepeceller i duodenum og i jejunum, mens glukagonliknende peptid-1 først og fremst utskilles fra endokrine L-celler i ileum og colon. Den raske sekresjonen av inkretinhormonene stimuleres sannsynligvis av en kombinasjon av en direkte effekt av fødemidler i tarmen, nevrogene og endokrine signaler (5). Frisetningen av inkretinhormonene fører til økt opptak av glukose i muskel- og fettvev og redusert glukoseproduksjon i lever. De viktige effektene i hjernen er redusert appetittfølelse, økt metthetsfølelse og redusert matinntak. Tømming av magesekken forsinkes og syresekresjonen reduseres. I bukspyttkjertelen reduseres glukagonsekresjonen fra  $\alpha$ -cellene, mens det induseres økt nysyntese av insulin, økt insulinsekresjon og økt regenerering av  $\beta$ -cellenes masse (det siste er vist in vitro og i dyremodeller) (6) (e-tab 1).

Mer kunnskap om inkretinhormonenes rolle i glukosereguleringen har økt interessen for å utnytte systemet i behandlingen av type 2-diabetes. Inkretineffektene er redusert ved type 2-diabetes, sannsynligvis som følge av manglende respons på glukoseavhengig insulinotrop polypeptid (7) og redusert sekresjon av glukagonliknende peptid 1 (8). Farmakologisk utvikling av medikamenter for å potensere effekten av inkretinsystemet har særlig vært konsentrert om glukagonliknende peptid 1.

## Inkretinmimetika

### og dipeptidylpeptidase-4-inhibitorer

Endogent glukagonliknende peptid 1 har kort halveringstid (1–2 minutter) og er derfor lite egnet til terapeutisk bruk. Det aktive peptidet brytes raskt ned av enzymet dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4), slik at effekten på glukosekonsentrasjonen i blodet etter subkutane injeksjoner er borte etter 1–2 timer (9). To nye legemiddelklasser som påvirker inkretinsystemet, GLP-1-analoger (inkretinmimetika) og DPP-4-inhibitorer (gliptiner) er nylig godkjent i Norge. Medikamentene har litt ulike angrepspunkter (fig 2).

Exenatide (Byetta) er det første inkretinmimetikum på markedet. Det er en analog av glukagonliknende peptid 1 hvor aminosyre-sammensetningen er endret slik at inaktivering ved dipeptidylpeptidase 4 hemmes. Halveringstiden er derved forlenget til 4–6 timer og legemidlet injiseres subkutant to ganger i døgnet med enkeltdoser på 5–10  $\mu$ g. I Norge er exenatide indisert som tilleggsbehandling ved type 2-diabetes i kombinasjon med metformin og/eller sulfonylurea hos pasienter som ikke har oppnådd tilstrekkelig blodsukkerkontroll på høyeste tolererte dose av disse legemidlene. Startdosen er 5  $\mu$ g to ganger daglig med økning ved behov til 10  $\mu$ g to ganger daglig etter fire uker. På grunn av behovet for dosering flere ganger daglig har mer langtidsvirkende GLP-1-analoger vært etterspurt. Liraglutide har 97% homologi med glukagonliknende peptid 1 og er bundet til albumin som fungerer som et sterisk hinder for den enzymatiske nedbrytningen av peptidet. Liraglutide har halveringstid på ca. ti timer og skal injiseres en gang daglig. Medikamentet er fortsatt under klinisk utprøving. Det er også utviklet et meget langtidsvirkende preparat (Byetta LAR) som kan injiseres en gang per uke,

## Hovedbudskap

- Legemidler som påvirker inkretinsystemet representerer et nytt prinsipp i behandlingen av type 2-diabetes
- Den vanligste bivirkning av exenatide er kvalme, men det fører sjelden til seponering av medikamentet
- Medikamentene er vesentlig dyrere enn dagens førstvalgsmedikamenter og langtidsstudier av effekt og bivirkninger mangler

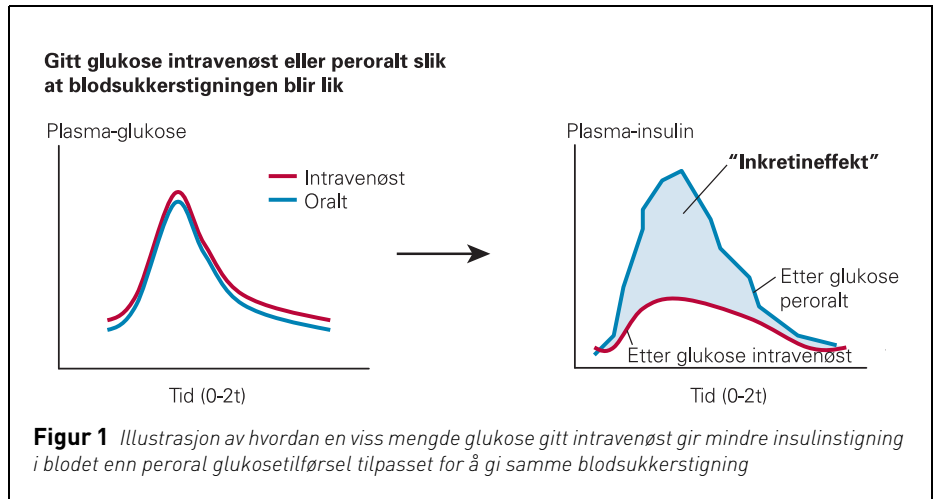
men foreløpig er lite data tilgjengelig om dette medikamentet.

Sitagliptin (Januvia) er en DPP4-inhibitor som er indisert som tilleggsbehandling til pasienter med type 2-diabetes for å bedre blod-sukkerkontrollen i kombinasjon med metformin eller PPAR $\gamma$ -agonist når diett, trening og metformin eller PPAR $\gamma$ -agonist ikke gir tilfredsstillende effekt. Andre DPP4-inhibitorer under utprøving er vildagliptin, saxagliptin og alogliptin. En viktig forskjell på GLP-1-reseptoragonister og DPP4-inhibitorer er at gliptinene administreres peroralt, noe som antas å øke brukervennligheten og pasientetterlevelsen.

### Effekt og bivirkninger

De publiserte randomiserte kliniske studier med exenatide er gjort med medikamentet som tilleggsbehandling til eksisterende perorale antidiabetika hos pasienter med utilfredsstillende blod-sukkerkontroll. De viser en gjennomsnittlig reduksjon i HbA<sub>1c</sub> på 0,8–1,0% sammenliknet med placebo. Det er en effekt som i størrelsesorden er tilsvarende den man ser ved bruk av sulfonylureaforbindelser. Studiene viser også en gjennomsnittlig vektreduksjon under behandling med exenatide på 1–3 kg (10, 11). Hypoglykemi er sjeldent, med mindre medikamentet kombineres med et sulfonylureapreparat. Kvalme opptrer hos opptil halvparten av pasientene ved høyeste dosering som tilsvarer 10  $\mu$ g to ganger daglig, men fører sjelden til at behandlingen må avsluttes. Andre bivirkninger er oppkast, diaré og forsinket ventrikeltømming. Sjeldne bivirkninger involverer immunologiske og neurologiske reaksjoner. Exenatide ser ut til å gi lite alvorlige bivirkninger, men langtidsstudier mangler. Medikamentet er kontraindisert ved overfølsomhet overfor virkestoffet. På grunn av begrenset erfaring frarådes bruk ved moderat og alvorlig nyresvikt og ved alvorlig gastrointestinal sykdom. Medikamenter som forsinker gastrisk tømming kan redusere hastigheten på absorpsjonen av oralt administrerte legemidler, slik at legemidler med rask absorpsjon eller smalt terapeutisk vindu kan kreve spesiell oppfølging. Elimineringen av exenatide foregår hovedsakelig via proteolytisk nedbrytning og glomerulær filtrasjon.

Sitagliptin (DPP-4-inhibitor) reduserer HbA<sub>1c</sub>-verdiene tilsvarende eller litt mindre enn exenatide, men påvirker ikke vekten (12, 13). Bivirkningene ser ut til å være få, og medikamentet gir ikke kvalme på samme måte som exenatide. I fase III-studiene er det observert en liten økning i forekomsten av øvre luftveisinfeksjoner (nasofaryngitt) og urinveisinfeksjoner, av usikker betydning (14). Det har vært reist spørsmål om hvorvidt det kan ha sammenheng med en effekt på andre dipeptidylpeptidaser som har viktige roller i lymfocytene, men foreløpig er mekanismen ukjent. Inntil ytterligere kunnskap foreligger, anbefales forsiktighet hos pasienter som er disponert for slike infeksjoner eller hvor slike



infeksjoner kan forventes å ha særlig store konsekvenser. Andre sjeldne eller lettere bivirkninger som er rapportert, er kvalme, magesmerter, diaré, hypoglykemi og anoreksi. Sitagliptin elimineres hovedsakelig uforandret via nyrene, det har få og lite aktive metabolitter og ingen kjente interaksjoner. Også for sitagliptin mangler langtidsstudier med henblikk på bivirkninger og effekter på harde endepunkter (sykelighet og dødelighet). Medikamentet er kontraindisert ved overfølsomhet for virkestoffet, og på grunn av begrenset erfaring frarådes bruk ved moderat eller alvorlig nyresvikt.

### Sykdomsmodifiserende effekt?

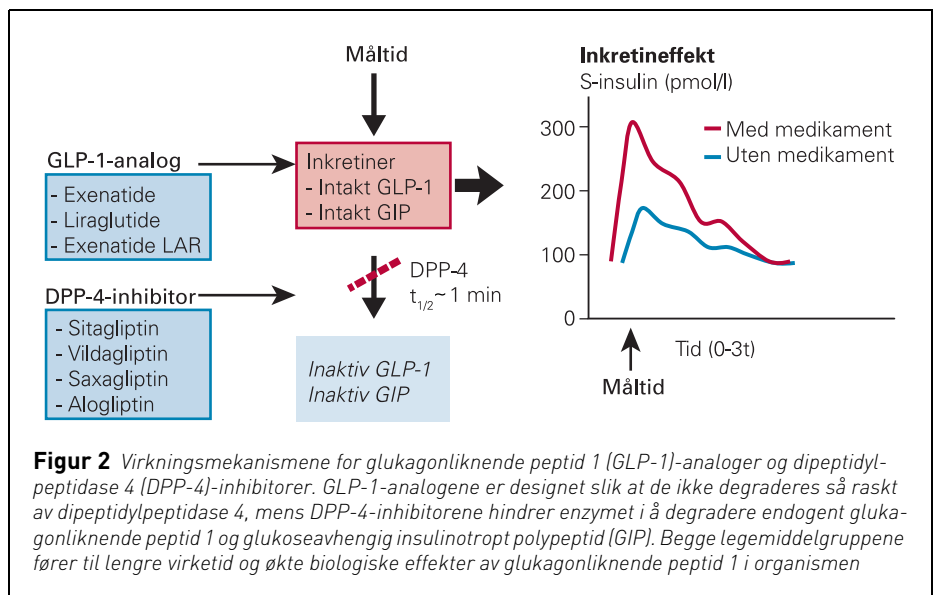
I prekliniske studier har administrasjon av inkretinmimetika og DPP-4-hemmere ført til økt  $\beta$ -cellevekst og en reduksjon av antall  $\beta$ -celler som går i apoptose (15). I en musemodell oppnådde diabetiske mus med 50% lavere  $\beta$ -cellemasse enn friske kontrollmus normalisering av  $\beta$ -cellemassen etter behandling med des-fluoro-sitagliptin (16). De diabetiske musene viste også både økt antall insulin-sensitive  $\beta$ -celler, økt innhold av in-

sulin i øycellene og forbedret glukosestimulert insulinsekresjon. Hvis tilsvarende effekter finnes hos mennesker, kan det tyde på at DPP4-inhibitorer har et potensial til å hemme sykdomsutviklingen ved type 2-diabetes (15).

### Oppsummering

Medikamenter som påvirker inkretinsystemet (GLP-1-analoger og DPP-4-inhibitorer) er en ny klasse antidiabetika som reduserer blodglukosenivået ved type 2-diabetes. Effekten er i samme størrelsesorden som for tradisjonelle perorale antidiabetika, men risikoen for hypoglykemi og vektøkning er lavere enn ved bruk av sulfonylureapreparater. Foreløpig finnes kun korttidsstudier med intermediære endepunkter, og derfor etterlyses langtidsstudier med siktemål å undersøke effekten på diabetiske mikro- og makrovaskulære komplikasjoner. Legemidlene i denne gruppen er betydelig dyrere enn dagens førstevalgsmedikamenter og er foreløpig indisert kun som tilleggsbehandling.

&gt;&gt;&gt;



**Eili Tranheim Kase**

Avdeling for farmasøytisk biovitenskap  
Farmasøytisk institutt  
Universitetet i Oslo

**Kåre I. Birkeland**

*k.i.birkeland@medisin.uio.no*  
Avdeling for klinisk endokrinologi  
Endokrinologisk klinikk  
Aker universitetssykehus  
0514 Oslo  
og  
Det medisinske fakultet  
Universitetet i Oslo

**Oppgitte interessekonflikter:** *Kåre Inge Birkeland har mottatt reisestøtte og foredragshonorar fra flere firmaer som markedsfører antidiabetika i Norge. Eili Tranheim Kase har ingen oppgitte interessekonflikter.*

*e-tab 1 finnes i artikkelen på [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)*

**Litteratur**

1. Taylor SI. Deconstructing type 2 diabetes. *Cell* 1999; 97: 9–12.
2. Cohen A, Horton ES. Progress in the treatment of type 2 diabetes: new pharmacologic approaches to improve glycemic control. *Curr Med Res Opin* 2007; 23: 905–17.
3. Wajchenberg BL. Beta-cell failure in diabetes and preservation by clinical treatment. *Endocr Rev* 2007; 28: 187–218.
4. Creutzfeldt W. The [pre-] history of the incretin concept. *Regul Pept* 2005; 128: 87–91.
5. Brubaker PL. Incretin-based therapies: mimetics versus protease inhibitors. *Trends Endocrinol Metab* 2007; 18: 240–5.
6. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006; 368: 1696–705.
7. Nauck MA, Heimesaat MM, Orskov C et al. Preserved incretin activity of glucagon-like peptide 1 [7–36 amide] but not of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type-2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1993; 91: 301–7.
8. Tofft-Nielsen MB, Damholt MB, Madsbad S et al. Determinants of the impaired secretion of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3717–23.
9. Meece J. Pancreatic islet dysfunction in type 2 diabetes: a rational target for incretin-based therapies. *Curr Med Res Opin* 2007; 23: 933–44.
10. 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.
11. Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J et al. Effects of exenatide [exendin-4] on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care* 2005; 28: 1083–91.
12. Nauck MA, Meininger G, Sheng D et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9: 194–205.
13. Raz I, Hanefeld M, Xu L et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2006; 49: 2564–71.
14. 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.
15. Langley AK, Suffoletta TJ, Jennings HR. Dipeptidyl peptidase IV inhibitors and the incretin system in type 2 diabetes mellitus. *Pharmacotherapy* 2007; 27: 1163–80.
16. Mu J, Woods J, Zhou YP et al. Chronic inhibition of dipeptidyl peptidase-4 with a sitagliptin analog preserves pancreatic beta-cell mass and function in a rodent model of type 2 diabetes. *Diabetes* 2006; 55: 1695–704.

*Manuskriptet ble mottatt 2.10. 2007 og godkjent 10.12. 2007. Medisinsk redaktør Jens Bjørheim.*