

# INTENSIV SATSNING PÅ FRAMTIDENS DIABETES-LÄKEMEDEL



»Stora förhoppningar knyts till att kunna utnyttja den genetiska kunskapen som grund för läkemedelsutveckling.«

Den kraftiga globala ökningen av typ 2-diabetes är en sporre för dagens intensiva forskning för att utveckla framtidens diabetesläkemedel. Effektivare, säkrare och med mindre biverkningar än dagens medel är målet – men än är det en bit kvar.



CHRISTIAN BERNE, professor, överläkare, institutionen för medicinska vetenskaper, Aka-

demiska sjukhuset, Uppsala christian.berne@akademiska.se

Samtidigt som stödet för behandling av riskfaktorerna blodtryck, blodlipider och blodglukos vid typ 2-diabetes har stärkts, har det blivit uppenbart att läkemedlen för att förbättra glukoskontroll, övriga metabola rubbningar och den grundläggande patofysiologin är långt ifrån optimala vad avser påverkan av viktiga effektmått och biverkningar.

Förstahandsmedlet i flertalet nationella och internationella riktlinjer är metformin, med andra generationens sulfonureider och insulin som alternativ vid behandlingssvikt eller biverkningar. Många patienter hamnar i en komplicerad kombinationsbehandling med additiv risk för biverkningar och interaktioner.

De nämnda behandlingsprinciperna är mer än 40 år gamla, och de senaste nytillskotten, glitazoner och inkretinläkemedel, bromsas av hälsoekonomiska överväganden, kända biverkningar (glitazoner) liksom farhågor om bristande långtidssäkerhet.

### Ny genetisk kunskap väcker hopp

I grunden beror typ 2-diabetes på att insulinsekretionen inte förmår matcha den insulinresistens som uppkommer till följd av övervikt/fetma, bristande fysisk aktivitet och stress. Kartläggning av gener med koppling till typ 2-diabetes har med få undantag funnit att dessa varit associerade med viktiga mekanismer i insulinsekretionen samt betacellens proliferation och differentiering [1, 2].

Stora förhoppningar knyts till att kunna utnyttja den genetiska kunskapen som grund för läkemedelsutveckling. Genetisk variation med åtföljande sjukdomsbilder har redan väsentligen bidragit med kunskap till flera av de utvecklingslinjer

som berörs nedan, t ex inhibitorer av dels natrium-glukos-kotransportör 2 (SGLT2), dels 11- $\beta$ -hydroxysteroiddehydrogenas 1 (11 $\beta$ HSD1) samt glukokinasaktivatorer.

### Biverkningar belastar de gamla medlen

Utvecklingen av nya läkemedel vid diabetes har stimulerats av den kraftiga globala ökningen av typ 2-diabetes och en strävan att finna alternativ till den existerande basterapin med dess problem. Hypoglykemirisk är betydande och ökar med förbättrad glukoskontroll. Hypoglykemirisk har pekats ut som en möjlig orsak till de begränsade behandlingsframgångarna när det gäller kardiovaskulär morbiditet och mortalitet, som framkommit i metaanalyser av de stora behandlingsstudierna UKPDS, ACCORD, ADVANCE och VADT [3-5]. För förstahandsvalet, metformin, är gastrointestinala biverkningar och sviktande njurfunktion ett hinder för många patienter, och insjuknandet i laktacidosis har samband med ökad förskrivning, vilket nyligen uppmärksammats av Läkemedelsverket. Viktuppgång, som motverkar flera viktiga behandlingsmål, är belastande biverkningar av insulin, meglitinider, sulfonureider och glitazoner.

Den ungefär fördubblade risken för hjärtsvikt, liksom den befarade risken för hjärtinfarkt vid behandling med rosiglita-

### ■ sammanfattat

**De rekommenderade** förstahandsvalen vid läkemedelsbehandling av typ 2-diabetes utvecklades för 40–50 år sedan och är belastade med intoleransproblem och biverkningar, särskilt svår hypoglykemi.

**Senare års** stora långtidsstudier av intensivbehandling med sikte på glukoskontroll har resulterat i modesta behandlingsvinster, särskilt när det gäller hjärt-kärlsjuklighet.

**Därför pågår** en livlig läkemedelsutveckling, som även inspirerats av den globala ökningen av typ 2-diabetes. De läkemedelsgrupper som ligger närmast att introduceras

under de kommande fem åren är t ex DPP4-hämmare som i väsentlig utsträckning liknar de redan godkända samt DPP4-resistenta GLP-1-agonister.

**Andra** läkemedelsgrupper i tidig utvecklingsfas är bl a hämmare av glukosreabsorptionen i njuren, hämmare av konverteringen från kortison till aktivt kortisol samt medel som aktiverar glukokinas i betacellerna.

**Något stort** behandlingsgenombrott syns dock inte i en nära framtid, och behovet av alternativa behandlingsstrategier vid typ 2-diabetes är fortfarande stort.

zon, har resulterat i en stagnerad eller minskad förskrivning av glitazoner. I september 2010 beslöt den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA att tillfälligt dra in förskrivningstillståndet för rosiglitazon på grund av farhågor om den kardiovaskulära säkerheten <<http://www.ema.europa.eu>>; samtidigt skärpte den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA sina krav för förskrivning <<http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/Calendar/ucm214612.htm>>.

Som följd av bekräftade och obekräftade risker för hjärt-kärlbiverkningar har de regulatoriska myndigheterna på ömse sidor av Atlanten ökat kraven på kardiovaskulär säkerhet innan nya diabetesläkemedel registreras, något som kan förlänga tiden till registrering och öka kostnaderna. Dessa i och för sig viktiga åtgärder har sagts hota vidareutvecklingen av nya läkemedel och är ett tecken på att toleransen för biverkningar vid preventiv behandling är låg och att säkerhetsaspekterna bedöms som allt viktigare.

Önskan om bättre effekt och behandlingssäkerhet samt alternativ vid intolerans för biverkningar har legat bakom en livlig forskning för att hitta nya diabetesläkemedel. Ett urval av de mest aktuella utvecklingslinjerna presenteras här.

## Flera hämmare av natrium-glukos-kotransportör 2 på gång

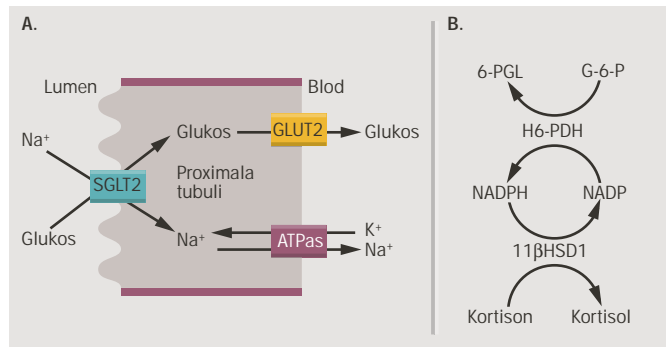
Läkemedel som hämmar glukosreabsorptionen i njuren utvecklas i dag av flertalet stora läkemedelsbolag [6, 7]. Dapagliflozin har kommit en god bit in i fas 3-studieprogrammet [8], och flera större studier har visat lovande resultat. Ett drygt tiotal läkemedelssubstanser förutom dapagliflozin är under utveckling. Canagliflozin och ASP-1941 är också i fas 3-program <<http://clinicaltrials.gov>>.

Hämning av glukosreabsorptionen angriper inte någon av de grundläggande patogenetiska defekterna vid diabetes utan minskar blodglukos och det energitillskott som glukos bidrar med genom att åstadkomma en relativt kraftig glukosuri. Glukosuri, som historiskt var ett tecken på otillfredsställande glukoskontroll, har här paradoxalt nog blivit ett eftersträvanvärt behandlingsmål!

**Glukosreabsorptionen i njuren** regleras av natrium-glukos-kotransportör 2 (SGLT2), som är lokaliserad i proximala tubuli och där svarar för mer än 90 procent av glukosreabsorptionen. SGLT1 står för resten av glukosreabsorptionen i distala delen av tubuli och är för övrigt den glukotransportör som är starkast uttryckt i tarmens mukosa och där svarar för glukosupptaget. Till skillnad från de viktiga glukotransportörerna i betaceller, lever och insulinkänsliga vävnader (GLUT 2 och GLUT 4), som drivs av en koncentrationsgradient, drivs SGLT2 energimässigt av Na/K-ATPas (Figur 1 A).

Sjukdomsbilden vid familjär renal glukosuri är välkänd och kännetecknas av kraftig renal glukosuri med normal glukostolerans; sjukdomen orsakas av ett flertal olika mutationer i SLC5A2-genen. Förutom renal glukosuri, som varierar betydligt mellan mutationer och individer, är dessa personer friska. Hos vissa av dem har dock kompensatorisk ökning av plasmakoncentrationer av renin och aldosteron beskrivits, något som skulle kunna vara ett potentiellt problem vid medicamentellt inducerad kraftig glukosuri.

»Läkemedel som hämmar glukosreabsorptionen i njuren utvecklas i dag av flertalet stora läkemedelsbolag...«



**Figur 1.** Principen för glukosreabsorption i proximala tubuli (A) och konvertering av kortison till kortisol med 11βHSD1 (11-β-hydroxysteroiddehydrogenas) och interaktionen med H6-PDH (hexos-6-fosfatdehydrogenas) (B) (SGLT2 = natrium-glukos-kotransportör 2; GLUT2 = glukotransportör 2; 6-PGL = 6-fosfogluconolaktone; G-6-P = glukos-6-fosfat).

**Redan på 1880-talet** gjordes experiment med florizin, en icke-selektiv hämmare av glukosreabsorptionen.

Hundra år senare visade DeFronzo och medarbetare att florizin förhindrar utveckling av insulinresistens hos diabetiska möss [9], vilket gav ett nutida incitament att utveckla substanser med SGLT2-specificitet. Den största fas 3-studien med dapagliflozin (n = 534), som publicerades sommaren 2010 [8], undersökte effekten av flera doser dapagliflozin i tillägg till metforminbehandling. Efter 24 veckor med den högsta dosen (10 mg) sjönk HbA<sub>1c</sub> 0,7 procentenheter och fP-glukos 1,0 mmol/l jämfört med placebo; P-HDL-kolesterol steg 4,4 procent, P-triglycerider sjönk 6,2 procent och kroppsvikten minskade 2,0 kg jämfört med placebo. Njurfunktionen påverkades inte, men hematokrit och urea steg något som tecken på diuretisk verkan. Liksom i flera tidigare studier med SGLT2-inhibitorer ökade andelen genitila infektioner, en känd bieffekt av glukosuri vid diabetes [10, 11].

## Framtiden ännu oviss för 11βHSD 1-inhibitorer

Glukokortikoidöverskott har framförts vara en delförklaring till likheterna mellan metabolt syndrom/typ 2-diabetes och Cushings syndrom, där insulinresistens, lipidrubbingar och hypertoni är gemensamma uttryck. Tanken att hämma lokal kortisolproduktion har därför väckts [12-14]. Eftersom plasmakortisolnivån vid typ 2-diabetes vanligen inte är förhöjd, har fokus satts på den perifera konverteringen av inaktivt kortison till kortisol. Denna medieras av 11-β-hydroxysteroiddehydrogenas 1, som i huvudsak fungerar som ett α-reduktas med NADPH som kofaktor.

**NADPH/NADP-produktionen**, som har en viktig roll för att driva 11βHSD1 i riktning mot kortisolproduktion, styrs främst av enzymet hexos-6-fosfatdehydrogenas, vars substrat är glukos-6-fosfat, det första steget efter fosforyleringen av glukos via hexo-/glukokinas (Figur 1 B). 11βHSD1 uttrycks främst i lever och fettväv men finns även i mindre mängder i ben, CNS, muskelvävnad och immunceller, där intracellulär konvertering till aktivt kortisol äger rum. 11βHSD2 är ett viktigt isoenzym som uttrycks i njuren, där det främst har till uppgift att inaktivera kortisol till kortison för att skydda mineralokortikoida receptorer från kortisol, så att aldosteron specifikt tillåts utöva sin verkan på njurarnas blodtryckreglering.

Vid produktutveckling har det varit viktigt att finna substanser som specifikt hämmar 11βHSD1, eftersom hämning



Foto: Colourbox

också av 11 $\beta$ HSD2 skulle leda till överskott av mineralokortikoid aktivitet och förhöjt blodtryck.

**Bristande konvertering** av kortison till kortisol beroende på nedsatt 11 $\beta$ HSD1-aktivitet har beskrivits hos människa [15]. Konsekvensen blir att HPA-axeln (hypotalamus–hypofys–binjurebarkaxeln) aktiveras, vilket främst resulterar i ökad androgenutsöndring från binjurarna. Detta kan medföra prematur adrenarke och ökad androgenbildning hos kvinnor. Det har visat sig att mutationen sitter i hexos-6-fosfatdehydrogenas och inte i 11 $\beta$ HSD1, men resultatet blir likafullt en klinisk bild av kortisonreduktasbrist (apparent cortisone reductase deficiency; ACRD). Den potentiella risken för likartad utveckling vid behandling med 11 $\beta$ HSD1-inhibitorer kan således finnas.

I djurförsök har överuttryck av 11 $\beta$ HSD1 visat sig resultera i insulinresistens, dyslipidemi och tillväxt av bukfett. Om 11 $\beta$ HSD1-genen slås ut eller om 11 $\beta$ HSD2 överuttrycks i fettväven, blir djuren resistent mot effekten av fettrik kost, och insulinresistens och dyslipidemi minskar. Man har funnit kopplingar till uttrycket av 11 $\beta$ HSD1 i visceralt fett även hos människa, även om sambanden har varit mindre tydliga än i djurmodellerna.

Det har inte hindrat en betydande forskningsaktivitet för att undersöka om hämning av 11 $\beta$ HSD1 kan vara en utgångspunkt för att utveckla läkemedel mot typ 2-diabetes [16]. Icke-selektiv hämning av 11 $\beta$ HSD med karbenoxolon, en lakritsprodukt, har i små humanstudier av både friska individer och personer med typ 2-diabetes visat att leverns glukosproduktion och lipolys hämmas utan att påverka perifer insulinkänslighet [17, 18].

Utvecklingen har resulterat i ett tiotal substanser som tes-

»Terapi riktad mot betacellsdestruktion utan att direkt påverka insulinsekretion och insulinresistens är ett nytt uppslag ...«

tats på människa med varierande framgång; flera utvecklingsprojekt har avbrutits [16].

**Under sommaren 2010** publicerades den första stora randomiserade studien av en hämmare av 11- $\beta$ -hydroxisteroiddehydrogenas 1 (INCB13739) [19]. Metforminbehandlade patienter (n=302) erhöll tillägg av INCB13739 eller placebo under 12 veckor. HbA<sub>1c</sub> sjönk 0,6 procentenheter och fP-glukos sjönk 1,4 mmol/l jämfört med placebo. Lipidmönstret förbättrades hos patienter med dyslipidemi (P-LDL-kolesterol sjönk 10 procent och P-triglycerider 16 procent), och kroppsvikten minskade 0,9 kg jämfört med vid behandlingsstart.

Några signifikanta biverkningsskillnader fann man inte, men man uppmätte en dosrelaterad ökning av ACTH, DHEAS och androstendion inom normalområdet. Hos kvinnor ökade testosteron, men samtidig ökning av sexualhormonbindande globulin (SHBG) motverkade ökning av fritt androgenindex.

### Interleukin 1-receptorblockad – mot betacellsdestruktion

Interleukin 1 (IL-1) är ett proinflammatoriskt cytokin, som ensamt eller i kombination med andra cytokiner har en viktig roll vid destruktionen av betaceller vid typ 1-diabetes. IL-1 har visat sig vara cytotoxiskt för betaceller från gnagare men även för humana betaceller, en effekt som medieras via mitogen-aktiverat proteinkinase och NF $\kappa$ B-signaleringsvägar. Antikrop-par eller utslagning av IL-1-receptorn har visats förhindra betacellsdestruktion i djurmodeller för typ 1-diabetes [20, 21].

Även om betacellsdestruktionen pågår med förhållandevis låg hastighet vid typ 2-diabetes, spelar den sannolikt en viktig roll vid sjukdomsprogressionen. Man har funnit uttryck av IL-1 $\beta$  i betaceller från personer med typ 2-diabetes. Vidare har experiment med cellodling visat att höga nivåer av glukos framkallar ett uttryck av IL-1 $\beta$  i langerhanska öar, vilket åtföljs av ökad apoptos av betaceller. Detta är bakgrunden till en studie av en human interleukin 1-receptorantagonist som tillverkas genom rekombinant DNA-teknik i E coli, anakinra; effekten av detta vid inflammatoriska sjukdomar (främst reumatoid artrit) väl beprövade läkemedel provas nu också vid typ 2-diabetes.

**Den enda hittills publicerade** studien av denna intressanta princip [22] för inflammationsmodifiering med sikte på betacells Preservation vid typ 2-diabetes visade i en randomiserad kontrollerad studiedesign att subkutana injektioner av 100 mg anakinra dagligen under 13 veckor resulterade i 0,46 procentenheter lägre HbA<sub>1c</sub>, förbättrad C-peptidsekretion och minskning av proinsulin/insulinkvoten, dvs en indikation på minskad betacellsstress, uppenbarligen inte medierad via förändrad insulinkänslighet, som var opåverkad. IL-6 och CRP sjönk som tecken på att den inflammatoriska reaktionen dämpades.

Det går inte att uttala sig om huruvida betacells Preservation ligger bakom de gynnsamma effekterna eller om inflammationsdämpning spelar roll, men resultaten av denna »proof-of-concept«-studie, som följs av flera studier, är intressanta.

**Terapi riktad mot** betacellsdestruktion utan att direkt påverka insulinsekretion och insulinresistens är ett nytt upp-

slag, som också ska utvärderas vid typ 1-diabetes i kliniska studier. Vinsterna skulle där kunna bli ännu större och betacellsdestruktionen minskas. IL-1-receptorantagonism är väl etablerad vid reumatoid artrit, men biverkningar i form av leukopeni och framför allt ökad risk för svåra infektioner betyder att säkerhetsaspekterna är viktiga. Utsiktarna för säker långtidsbehandling måste vägas mot vinsterna av möjlig betacells Preservation.

### **Inkretinläkemedel utvecklas vidare med lovande resultat**

Inkretinläkemedlen verkar på två sätt: dels genom att direkt öka mängden och därmed effekten av endogen GLP-1 (glukagonlik peptid 1) på GLP-1-receptorer i betaceller, mag-tarmkanal eller i centrala nervsystemets centra för hunger och mättnad genom att hämma det nedbrytande enzymet dipeptidylpeptidas 4 (DPP-4), dels genom att som GLP-1-agonister direkt stimulera den G-proteinkopplade GLP-1-receptorn [23].

I dag finns tre godkända DPP4-hämmare: sitagliptin, vildagliptin och saxagliptin. Ytterligare ett antal liknande substanser är i utvecklingsfas för lansering under kommande år. Om detta innebär utveckling av produkter med kliniskt viktiga förbättringar eller enbart produkter av »me-too«-karaktär får framtiden utvisa.

**Den kliniska dokumentationen** för inkretinläkemedlen är omfattande. Ett flertal metaanalyser har publicerats, och sammanfattningsvis har de visat att HbA<sub>1c</sub> minskar mellan 0,5 och 1,0 procentenheter, möjligen något mindre än för metformin och sulfonureider [24-27]. Till skillnad från sulfonureider upphör GLP-1 att stimulera insulinfrisättningen vid normalt blodglukosvärde, vilket innebär att risken för hypoglykemi är mycket liten med inkretinläkemedel, såvida de inte kombineras med sulfonureider, meglitinider eller insulin. DPP4-hämmare har närmast viktneutral effekt, en viktig fördel, medan GLP-1-agonister har visat sig ge viktreduktion, ibland betydande; en intressant och viktig egenskap för behandling av den alltmer överviktiga patientgruppen.

Liraglutid har också studerats som viktreduktionsbehandling vid fetma utan diabetes i en stor randomiserad kontrollerad studie, som visade en viktreduktion på cirka 5,0 kg jämfört med placebo [28]. Biverkningar är främst vanligen övergående illamående och kräkningar, sannolikt medierat av effekten på ventrikeltömning, och en vanligt förekommande antikropps bildning mot substanserna, främst hos exenatid, av inte helt klar klinisk betydelse.

De två GLP-1-agonisterna exenatid och liraglutid har varit godkända i Europa drygt två år, medan liraglutid godkändes i USA först i januari 2010 på grund av farhågor om bristande långtidssäkerhet. Det rörde sig, liksom för exenatid, om en liten men dock signifikant signal om ökad risk för pankreatit [29]. Denna observation, liksom ökad förekomst av tyreoidacancer (särskilt medullär tyreoidacancer) i den prekliniska utvärderingen på möss och råttor av höga doser liraglutid, låg bakom fördröjningen av FDA:s beslut, vilket också åtföljdes av detaljerade krav på säkerhetsuppföljning efter godkännandet [30].

**Dessa erfarenheter har inte hindrat** en betydande utveckling av inkretinläkemedlen, särskilt vad gäller GLP-1-agonis-

ter, där främst en rad olika beredningar och modifikationer är i fas 1- till fas 3-studier i kliniska prövningsprogram.

GLP-1-agonisterna exenatid och liraglutid kräver en eller två dagliga injektioner, vilket kan upplevas som ett hinder för acceptans av många patienter. Olika principer för långtidsverkan har utvecklats för exenatid och andra DPP4-resistenta GLP-1-analoger [31-33].

I en nyligen publicerad randomiserad kontrollerad studie har effekten av exenatid förlängts till ett injektionsintervall på en vecka med hjälp av degraderbara mikrosfärer av liknande typ som för oktreotid. I en 26 veckors öppen randomiserad kontrollerad studie (DURATION-3) har exenatid LAR jämförts med insulin glargin, som titrerats mot ett fasteglukosmål på 4,0-5,5 mmol/l [34]. HbA<sub>1c</sub> sjönk under studien med 1,5 procentenheter respektive 1,3 procentenheter (ej signifikant skillnad), och vikten minskade i exenatidgruppen och blev 4,0 kg lägre än med insulin glargin.

Resultatet är lovande, och FDA har erhållit produktportföljen för bedömning av godkännande av denna nya långtidsberedning, som naturligtvis förenklar behandlingen betydligt för patienten.

### **Glukokinashämning en attraktiv tanke**

Glukokinas (GK), det enzym som fosforilerar glukos till glukos-6-fosfat, är det första steget efter transporten av glukos in i cellen. Det förekommer i betaceller och i hepatocyter, där det är en viktig regulator av insulinsekretionen och leverns glukosupptag och efterföljande konvertering. Betacellsenzymet regleras främst av glukos och har därför ibland kallats »glukossensorn«. Genom att styra det första steget i glukosmetabolismen i betacellen regleras sedan ATP-produktionen via oxidativ nedbrytning av glukos med åtföljande stängning av ATP-beroende kaliumkanaler. Detta leder till slut till stimulering av insulinfrisättningen genom att kalcium frigörs.

Leverenzymet regleras av insulin och av GKRP, ett glukokinaserreglerande protein i levern som utövar en regulatorisk



Foto: Colourbox

»Olika principer för långtidsverkan har utvecklats för exenatid och andra DPP4-resistenta GLP-1-analoger ...«

hämning genom att binda och inaktivera GK [35]. Betydelsen av glukokinas i betacellen blev uppenbar i och med upptäckten av mutationer i glukokinasgenen, som reducerade dess effekt resulterande i diabetes (MODY 2 [maturity onset diabetes of the young]), och den senare upptäckten av aktiverande mutationer som gav den kliniska bilden av neonatal persisterande hyperinsulinemisk hypoglykemi.

**Under 2000-talet har en flod** av studier, framför allt prekliniska studier men även några humanstudier, testat ett 15-tal glukokinasaktiverande substanser med lovande resultat [36]. Glukokinasaktivatorerna ger en allosterisk aktivering av GK, som förskjuter dos-responskurvan för enzymet till vänster. Detta ger ökad aktivitet vid lägre glukosnivåer och ökar glukosnedbrytningen både i hepatocyten och betacellen, där resultatet blir ökad insulinsekretion.

Det är en attraktiv tanke att angripa både denna centrala mekanism för insulinsekretion och leverns glukosupptag, men än återstår flera frågor att besvara. Den uppenbara svårigheten att studera betaceller från personer med typ 2-diabetes gör att det inte finns några säkra data om hur GK-aktiviteten utvecklas under förloppet av typ 2-diabetes. Däremot finns det visst belegg för att nedsatt aktivitet av GK i levern bidrar till nedsatt glukosupptag i levern.

**GK förekommer inte bara** i dessa organ utan även i flera hormonreglerande celler i CNS [35]. Det kan därför visa sig vara viktigt att öka selektiviteten hos GK-aktiveringen för att inte oväntade bieffekter ska uppstå. En farhåga som ännu inte fått särskilt starkt stöd är att ett alltför kraftigt stimulerat glukosupptag skulle kunna resultera i fettlever och hyperlipidemi, något man funnit hos en grupp individer med genetiskt nedsatt effekt av GKRP [35].

## Livlig läkemedelsutveckling visar positiv trend

Utvecklingen av läkemedel mot typ 2-diabetes är livlig. De exempel som behandlas i denna översikt tyder i det korta perspektivet inte på något stort behandlingsgenombrott. Icke

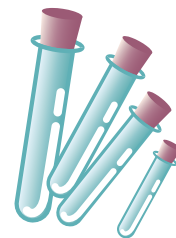
desto mindre visar de på en positiv trend, eftersom behandlingsframgångarna med dagens basterapi varit begränsade, främst vad gäller kardiovaskulär morbiditet och mortalitet, och effektivare behandling därför krävs.

Utvecklingen av inkretinläkemedel styrs främst mot enklare administration för att nå bättre acceptans från patienterna och mindre biverkningar. Det finns dock vissa orosmoln i form av signaler om ökad risk för pankreatit och cancerutveckling för denna läkemedelsgrupp, som annars har många positiva egenskaper. Hittills syns antalet fall mycket litet, men vi kommer här åter till den problematiska frågan om hur liten risk som kan accepteras när det gäller preventiv läkemedelsbehandling.

SGLT2-inhibitorer ligger långt fram i utvecklingen och har goda gynnsamma effekter på metabol kontroll och hittills triviala biverkningar. Acceptansen för ökat insjuknande i genitala infektioner och möjligen urinvägsinfektioner samt en relativt kraftig diures hos vissa individer kan naturligtvis visa sig bli ett problem.

IL-1-receptorantagonism, glukokinashämning och 11βHSD1-inhibitorer är intressanta behandlingsprinciper, men där finns ännu risker för bakslag när det gäller olika bieffekter av dessa substanser, som ingriper i fundamentala immunologiska, hormonella och metabola mekanismer.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Författaren har under de senaste fem åren deltagit i läkemedelsprövningar, i vissa fall som huvudprövare, för AstraZeneca, Roche, Sanofi-Aventis, Creative Peptides och Medcom AB. Författaren har föreläst vid utbildningar för läkare och sjuksköterskor arrangerade av Amgen, Astellas, Sanofi-Aventis, NovoNordisk, MSD, Novartis, GlaxoSmithKline och Roche.*



### REFERENSER

- De Silva NM, Frayling TM. Novel biological insights emerging from genetic studies of type 2 diabetes and related metabolic traits. *Curr Opin Lipidol.* 2010;21(1):44-50.
- Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, Duckworth WC, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2009;52(11):2288-98.
- Miller ME, Bonds DE, Gerstein HC, Seaquist ER, Bergenstal RM, Calles-Escandon J, et al; ACCORD Investigators. The effects of baseline characteristics, glycaemia treatment approach, and glycated haemoglobin concentration on the risk of severe hypoglycaemia: post hoc epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ.* 2010;340:b5444. doi:10.1136/bmj.b5444
- Chao EC, Henry RR. SGLT2 inhibition – a novel strategy for diabetes treatment. *Nat Rev Drug Discov.* 2010;9(7):551-9.
- Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, Bastien A, List JF. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2010;375(9733):2223-33.
- Wilding JP, Norwood P, Tjoen C, Bastien A, List JF, Fiedorek FT. A study of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin plus insulin sensitizers: applicability of a novel insulin-independent treatment. *Diabetes Care.* 2009;32(9):1656-62.
- List JF, Woo V, Morales E, Tang W, Fiedorek FT. Sodium-glucose co-transport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32(4):650-7.
- Mattsson C, Olsson T. Estrogens and glucocorticoid hormones in adipose tissue metabolism. *Curr Med Chem.* 2007;14(27):2918-24.
- Cooper MS, Stewart PM. 11β-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and its role in the hypothalamus-pituitary-adrenal axis, metabolic syndrome, and inflammation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(12):4645-54.
- Fotsch C, Wang M. Blockade of glucocorticoid excess at the tissue level: inhibitors of 11β-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 as a therapy for type 2 diabetes. *J Med Chem.* 2008;51(16):4851-7.
- Rosenstock J, Banarar S, Fonseca VA, Inzucchi SE, Sun W, Yao W, et al; INCB13739-202 Principal Investigators. The 11-β-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitor INCB13739 improves hyperglycemia in patients with type 2 diabetes inadequately controlled by metformin monotherapy. *Diabetes Care.* 2010;33(7):1516-22.
- Larsen CM, Faulenbach M, Vaag A, Vølund A, Ehses JA, Seifert B, et al. Interleukin-1-receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2007;356(15):1517-26.
- Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2007;298(2):194-206.
- Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur J Endocrinol.* 2009;160(6):909-17.
- Sherifali D, Nerenberg K, Pulleanayagam E, Cheng JE, Gerstein HC. The effect of oral antidiabetic agents on A1C levels: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care.* 2010;33(8):1859-64.
- Astrup A, Rössner S, Van Gaal L, Rissanen A, Niskanen L, Al Hakimi M, et al; NN8022-1807 Study Group. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet.* 2009;374(9701):1606-16.
- Butler PC, Dry S, Elashoff R. GLP-1-based therapy for diabetes: what you do not know can hurt you. *Diabetes Care.* 2010;33(2):453-5.
- Diamant M, Van Gaal L, Stranks S, Northrup J, Cao D, Taylor K, et al. Once weekly exenatide compared with insulin glargine titrated to target in patients with type 2 diabetes (DURATION-3): an open-label randomised trial. *Lancet.* 2010;375(9733):2234-43.
- Matschinsky FM. Assessing the potential of glucokinase activators in diabetes therapy. *Nat Rev Drug Discov.* 2009;8(5):399-416.
- Pal M. Medicinal chemistry approaches for glucokinase activation to treat type 2 diabetes. *Curr Med Chem.* 2009;16(29):3858.