

Två genombrott i behandling av typ 2-diabetes

Både receptoragonist och enzymhämmare har nu nått kliniken



BO AHRÉN, professor, institutionen för kliniska vetenskaper i Lund, avdelningen för medicin, Lunds universitet; verksamhetsområde endokrinologi och diabetes, Universitetssjukhuset i Lund bo.ahren@med.lu.se

En ny farmakologisk behandling av typ 2-diabetes har introducerats på svenska marknaden under 2007. Den bygger på förmågan hos inkretinhormonet glukagonlik peptid 1 (GLP-1) att sänka blodsockret. GLP-1 frisätts från tarmen till blodbanan efter måltid [1, 2].

En huvudeffekt av GLP-1 är att det stimulerar insulinsekretionen från pankreasöarnas betaceller genom aktivering av G-proteinkopplade receptorer på betacellerna. Denna effekt sker delvis även genom att GLP-1 aktiverar nerver som i sin tur stimulerar insulinsekretionen.

En annan effekt av GLP-1 är att hormonet hämmar glukagonsekretionen från pankreasöarnas alfaceller.

Den ökade insulinfrisättningen och sänkta glukagonfrisättningen leder sammantaget till sänkt blodsocker. Båda dessa effekter är glukosberoende, vilket innebär att risken för hypoglykemi är liten vid behandling med GLP-1-baserad terapi.

Effekterna av GLP-1 är viktiga i ett patofysiologiskt perspektiv, eftersom defekt funktion i pankreasöarna är den grundläggande orsaken till typ 2-diabetes.

Djurförsök har även visat att GLP-1 aktiverar insulingenen, vilket resulterar i ökad insulinsyntes, samt stimulerar bildning av nya betaceller och hämmar apoptos i cellerna, vilket vid långtidsbehandling leder till ökad betacellsmassa. Om denna effekt även finns hos människor finns förutsättningar för att GLP-1-baserad terapi även motverkar den med tiden minskade betacellsmassan vid typ 2-diabetes.

Förutom dessa effekter på pankreasöarna förlängsamlar GLP-1 magsäckstömningen. GLP-1 ger också mättnadskänsla genom effekt på mättnadscentrum i hypotalamus.

Framgångsrika forskningsstrategier

Ett problem vid GLP-1-baserad behandling är att hormonet inaktiveras mycket snabbt i blodbanan. Det är enzymet dipeptidylpeptidas 4 (DPP-4) som spjälkar de två N-terminala aminosyrorna från resten av GLP-1, vilket inaktiverar peptiden. Om man vill använda det nativa hormonet GLP-1 i behandlingen måste därför kontinuerlig infusion ges.

Två forskningsstrategier har nu framgångsrikt utvecklats för att undanröja den snabba nedbrytningen av GLP-1.

Den första strategin har varit att utveckla GLP-1-receptoragonister (GLP-1-mimetika). Dessa är resistent mot DPP-4 och har en halveringstid som möjliggör behandling efter subkutan injektion en eller några gånger per dag.

Den andra strategin har varit att hämma enzymet DPP-4 för att därigenom förlänga halveringstiden av endogent frisatt GLP-1. Detta har kunnat ske genom utveckling av substanser som tas peroralt.

Båda dessa strategier har utvecklats intensivt av ett stort antal forskande läkemedelsföretag under senare år. Nu har utvecklingen av dessa behandlingsstrategier kommit så långt att introduktion av behandling i klinisk praxis skett i Sverige under 2007.

Exenatid – en GLP-1-receptoragonist

Vid kartläggning av de giftiga toxiner som ödlan Gila monster har i sin spottkörtel identifierades en peptid som har 50-procentig strukturlikhet med GLP-1. Peptiden kallades exendin 4 och är en GLP-1-receptoragonist.

Exendin tillverkas nu som rekombinant peptid under namnet exenatid (By-



Illustration: John Bavosi/Science Photo Library

Defekt funktion i pankreasöarna är grund för typ 2-diabetes – och det är just i pankreasöarnas funktion som de nya behandlingarna griper in.

etta, Lilly). Den ges subkutan två gånger per dygn, och den har goda effekter på glukosmetabolismen. Studier har visat att då exenatid gavs till patienter med HbA_{1c}-värde på cirka 8 procent sänktes glukosvärden såväl under fasta som

SAMMANFATTAT

Två olika behandlingar har introducerats i Sverige under 2007 för patienter med typ 2-diabetes där metformin, gli-tazon och/eller sulfonureider inte givit tillräcklig effekt.

Båda behandlingsprinciperna (receptoragonist respektive enzymhämmare) utnyttjar förmågan hos tarmhormonet glukagonlik peptid 1 (GLP-1) att stimulera insulinfrisättningen och hämma glukagonfrisättningen.

Båda sänker blodsockret såväl i fastande som efter måltid. HbA_{1c}-nivåerna sänks med cirka 1 procent efter 12 veckor. Ett av preparaten sänker även kroppsvikten. Preparaten är väl tolererbara med få biverkningar.

Sammantaget kommer de att bli värdefulla tillskott till behandlingen av typ 2-diabetes.

postprandialt, och HbA_{1c}-nivån sänktes med 0,8 procent efter 4 veckor.

Exenatid har även studerats i kombination med metformin och en sulfonureid. Den placebojusterade HbA_{1c}-reduktionen efter 30 veckor var cirka 0,6–0,8 procent. Exenatid gav också en viktneidgång på cirka 1,6 kg, medan motsvarande siffra för placebogruppen var 0,9 kg.

Även under längre tidsperioder, i studier upp till 2 år, har exenatid visat mycket god effekt med en sänkning av HbA_{1c} med omkring 1 procent. Samtidigt gick patienterna ner i vikt cirka 3–5 kg [3].

Risken för hypoglykemi är liten. En biverkan i de tidiga faserna av behandling med exenatid har varit illamående, vilket i de flesta fall dock varit lindrigt och övergående. Antikroppar mot exenatid har bildats hos vissa patienter, men de tycks sakna klinisk betydelse.

Exenatid godkändes som tilläggsbehandling till metformin och/eller sulfonureider i Sverige i november 2006 och finns på den svenska marknaden sedan maj 2007.

DPP-4-hämmare ökar endogent GLP-1

Den andra strategin för GLP-1-baserad terapi är att använda DPP-4-hämmare, som minskar nedbrytningen av kroppseget GLP-1. Detta leder till ökad koncentration av endogent GLP-1.

De substanser inom denna grupp som har utvecklats längst är vildagliptin (Galvus, Novartis) och sitagliptin (Januvia, MSD) (gliptiner). Den senare substansen finns tillgänglig på den svenska marknaden som tilläggsbehandling till metformin sedan augusti 2007.

Båda substanserna tas oralt, absorberas snabbt och hämmar effektivt aktiviteten av enzymet DPP-4. Aktiviteten blockerar till nästan 100 procent redan efter 15–30 minuter. Mer än 80 procent av blockeringen kvarstår efter 16 timmar.

I den första kliniska studien med vildagliptin gavs substansen till icke-farmakologiskt behandlade patienter, och resultatet jämfördes med en placebo-grupp. Vildagliptin reducerade fastebloodsockret med 0,7–0,9 mmol/l, och även HbA_{1c} reducerades signifikant.

Den första studien av sitagliptin som monoterapi visade att patienter som fått sitagliptin hade en signifikant reduktion av HbA_{1c} med 0,77 procent efter 12 veckor.

Flera genomförda studier har visat att vildagliptin och sitagliptin har god för-

måga att förbättra den glykemiska kontrollen, med en reduktion av HbA_{1c} med omkring 0,6–1,1 procent [4, 5]. Som i de flesta studier har det varit patienter med högst HbA_{1c} som också erhållit den största reduktionen, vilket alltid måste beaktas vid jämförelser mellan olika studier. Studierna med vildagliptin och sitagliptin har inte påvisat några skillnader i HbA_{1c}-sänkning mellan yngre och äldre patienter eller mellan normalviktiga och överviktiga patienter.

DPP-4-hämmarna har också studerats i kombination med metformin respektive sulfonylurea. Den första studien med vildagliptin i kombination med metformin utfördes under 52 veckor. Resultaten visade att vildagliptin kombinerat med metformin reducerade HbA_{1c} med 1,1 procent jämfört med behandling med enbart metformin.

I en 6 månader lång studie adderades sitagliptin dagligen till pågående behandling med metformin hos patienter med utgångs-HbA_{1c} på 8,0 procent. Behandling med sitagliptin reducerade HbA_{1c} med 0,65 procent vid jämförelse med placebo.

I en annan studie jämfördes effekten av sitagliptin och glipizid som tillägg till metformin under en period av 52 veckor. I en post hoc-analys av patienterna med högst HbA_{1c} vid inklusion påvisades en HbA_{1c}-reduktion med 1,7 procent hos de patienter som fick sitagliptin och 1,8 procent hos de som behandlades med glipizid. Studien rapporterade två betydelsefulla skillnader: hypoglykemiska händelser var fler i gruppen som fick glipizid i kombination med metformin (32 procent) än i gruppen som fick sitagliptin i kombination med metformin (4,9 procent). Vidare ökade patienterna i glipizidgruppen i vikt med genomsnittligt 1,1 kg, medan patienterna som behandlades med sitagliptin gick ned 1,5 kg i snitt.

I samtliga studier har såväl vildagliptin som sitagliptin varit väl tolererbara; de har inte givit några biverkningar utöver de som noterats för placebogruppen, inte heller har de givit hypoglykemi. En farhåga har varit att DPP-4-hämmare inaktiverar ett stort antal peptider och att de därigenom kan öka risken för bland annat högt blodtryck och immunologiska reaktioner. Därför är det mycket viktigt att konstatera att några sådana biverkningar inte har rapporterats, vare sig från djur- eller humanstudier.

De kliniska studierna med vildagliptin och sitagliptin har visat ringa eller ingen effekt på basala värden av blodfetter och triglycerider. Däremot har vildagliptin

visats kunna reducera postprandiala triglyceridnivåer. DPP-4-hämmarna har visats vara viktneutrala; detta är ett framsteg, eftersom en förbättrad metabol kontroll vanligen är förenad med viktuppgång.

Fler studier behövs

Båda huvudstrategierna av GLP-1-baserad terapi har visats ha god anti-diabetisk effekt efter långtidsbehandling med hög tolererbarhet och ringa risk för hypoglykemi. De kan påverka sjukdomsprocessen i sig genom sina effekter på såväl insulin- som glukagonsekretionen.

vilken strategi som kommer att bli mest kliniskt användbar återstår att se, eftersom det ännu återstår dels långtidsstudier för undersökning av effekternas durabilitet, dels jämförande studier av de olika behandlingsprinciperna.

Utifrån de studier som genomförts tycks GLP-1-baserad terapi vara mest aktuell vid behandling av tidiga stadier av sjukdomen i kombination med metformin eller sulfonylurea. Fortsatta studier får utvisa om behandlingen kan vara av värde i ett senare skede av sjukdomen.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Författaren har deltagit i kliniska studier inom området utförda av Lilly, Novartis och MSD samt föreläst vid olika möten organiserade av dessa företag.*

■ *HbA_{1c}-värden som anges i artikeln är de som uppmätts inom respektive studie. Dessa är uppmätta enligt internationell standard för HbA_{1c}, vilken är cirka 1 procentenhet större än svenska värden; ett värde på 8 procent enligt internationell standard motsvarar därför ett värde på 7 procent enligt svensk norm.*

REFERENSER

- Ahrén B. Ny strategi vid typ 2-diabetes prövas i kliniska studier. Glukagonlik peptid 1 (GLP-1) påverkar sjukdomens grundorsaker. *Läkartidningen*. 2005;102:545-9.
- 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.
- Ratner RE, Maggs D, Nielsen LL, Stonehouse AH, Poon T, Zhang B, et al. Long-term effects of exenatide therapy over 82 weeks on glycemic control and weight in over-weight metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2006;8:419-8.
- Bosi E, Camisaca RP, Collober C, Rochotte E, Garber AJ. Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. *Diabetes Care*. 2007;30:890-5.
- Aschner P, Kipnes MS, Luncelford JK, Sanchez M, Mickel C, Williams-Herman DE, Sitagliptin Study 021 Group. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29:2632-7.