

5.årsoppgave i stadium IV
Det helsevitenskapelige fakultet
Universitetet i Tromsø
9037 Tromsø

Inkretiner; morgendagens medikamenter for behandling av diabetes type 2. En litteraturstudie.

Line Rasmussen

MK-07

Ragnar M. Joakimsen

Veileder

Overlege endokrinologi, Medisinsk klinikk, UNN HF

Nøkkelord: Diabetes type 2, Inkretiner, Blodtrykk, Vekt, Glukose-kontroll

Sammendrag

Bakgrunn

Tradisjonell behandling av diabetes mellitus type 2 gir kjente bivirkninger og kan være vanskelig. Inkretin-analoger, en ny klasse medikamenter har nokså nylig blitt godkjent som supplerende eller alternativ behandling. Denne oppgaven er en litteraturstudie som gjennomgår virkninger og bivirkninger av inkretin-analoger.

Metode

Studien tar utgangspunkt i 4 publiserte oversiktsartikler med meta-analyser av randomiserte klinisk kontrollerte studier (RCT) med inkretin-analog som intervensjon, og med blodsukker, blodtrykk, vekt, bivirkninger og/eller harde endepunkter (sykdom/død) som endepunkter.

Resultat

Det gjennomgående resultatet i RCT-studiene og meta-analysene viser at GLP-1 analogen Exenatide har gunstige effekter på de intermediære endepunktene blodsukker, vekt og blodtrykk i behandlingen av DM2. Det er antydning på effekt på harde endepunkter, men nåværende studier er for korte og tar heller ikke for seg harde endepunkter, og funnene er derfor noe usikre.

Diskusjon/Konklusjon

Denne litteraturgjennomgangen har vist at GLP-1-analoger redder museliv, reduserer fastende blodsukker og HbA1c, reduserer kroppsvekt og muligens har en liten blodtryksreducerende effekt. Medikamentene kan ha plagsomme gastrointestinale bivirkninger, men utfra studier med opptil 2 års varighet, så er de trygge. Effekten på harde endepunkter er foreløpig uavklart, da studier planlagt for slike endepunkter enda ikke er ferdige.

Innholdsfortegnelse

Bakgrunn:

▲ Innledning.....	4-5
▲ Insulins syntese og metabolismen.....	5
▲ Insulins sekresjonsregulering.....	5-6
▲ Insulins virkningsmekanisme.....	6
▲ Insulins effekter.....	6-7
▲ Glukagon.....	7-8
▲ Hormonell kontroll av karbohydratmetabolismen.....	8
▲ Ulike typer Diabetes mellitus.....	8-9
▲ Etiologi.....	9-10
▲ Kliniske manifestasjoner.....	10-12
▲ Diagnosen.....	12-13
▲ Behandlingen.....	13-15
▲ Oversikt over dagens medikamenter.....	15-16
▲ Inkretiner.....	16-18
▲ Inkretiners virkningsmekanisme.....	18-20

Metode.....	20
-------------	----

Resultat:

▲ Oversikt.....	20-22
▲ Blodsukker.....	22- 24
▲ Vekt.....	24-25
▲ Blodtrykk.....	25
▲ Bivirkninger.....	26- 27
▲ Harde endepunkter.....	27-28

Diskusjon/konklusjon.....28-29

Referanser.....29-30

Bakgrunn

Jeg har valgt å skrive om sykdommen Diabetes Mellitus med et spesielt fokus på inretin-analoger, et nytt behandlingsprinsipp mot diabetes mellitus type 2 (DM2). Inkludert under bakgrunn har jeg valgt å beskrive også diabetes type 1 (DM1) for å gjøre fremstillingen komplett. Jeg ble interessert i sykdommen Diabetes mellitus da jeg etter å ha vært i praksis to måneder i distrikt, og fire måneder på sykehus som 5.års-student, har fått erfare hvor utbredt sykdommen er blant den norske befolkningen. DM2 er mest utbredt, har økt voldsomt i forekomst, og øker fremdeles, sannsynligvis fordi vi er mindre i fysisk aktivitet, allikevel inntar vi mer kalorier, og dermed øker vi i kroppsvekt. Studier har estimert at hvis utviklingen av DM2 fortsetter som idag, vil prevalensen av DM2 stige til 380 millioner innen 2025. Den vil da kreve mellom 7 %-13 % av det globale helsebudsjettet (1).

Innledning:

Diabetes mellitus innebærer at kroppens celler ikke klarer å dra nytte av sirkulerende glukose, på grunn av manglende insulin, nedsatt nivå av insulin, perifer insuliresistens eller en kombinasjon. Reguleringen og virkningsmekanismene til hormonet insulin og dets antagonister er viktig i forståelsen av diabetes.

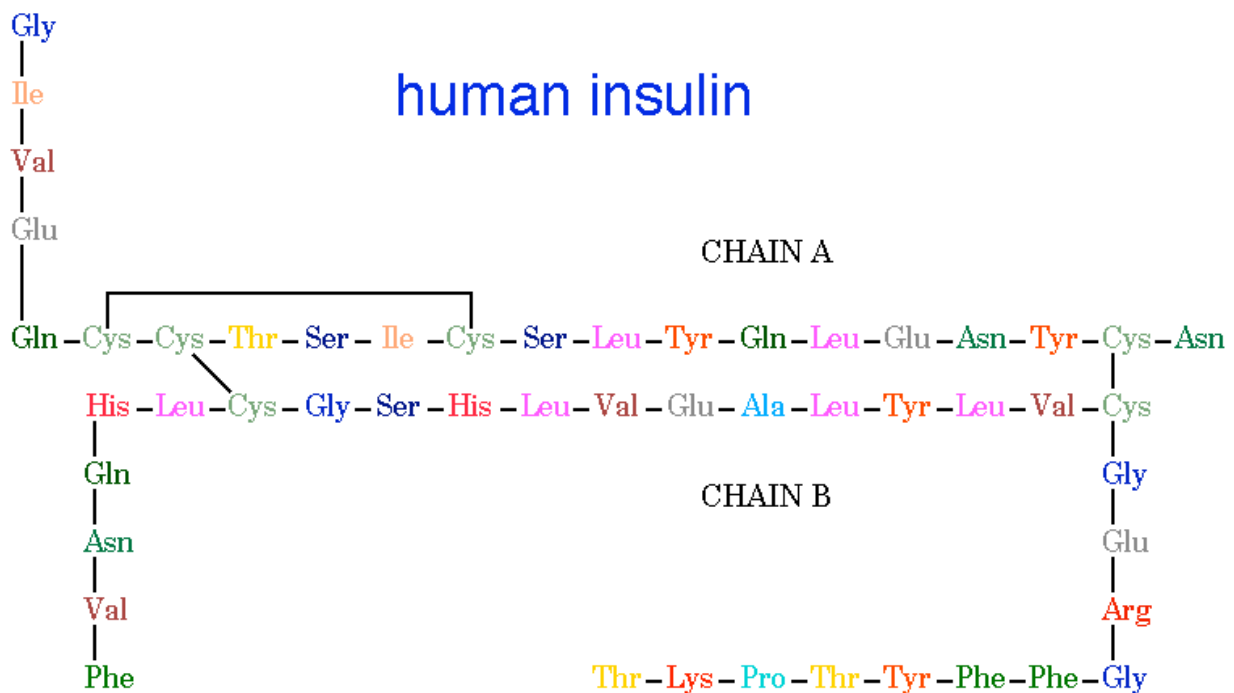
Insulin og glukagon produseres i øyceller (Langerhanske celler), som ligger i klaser spredt rundt i eksokrine pankreas. Det finnes millioner av øyceller, men de utgjør bare 1 % av pankreas (2). Beta-cellene produserer insulin, har en enorm reserve-kapasitet, og mer enn 70 % må tapes før man får en dysfunksjon (2). Alfa-celler skiller ut glukagon, gamma-celler skiller ut somatostatin, og begge har antagonistisk effekt til insulin. Det har også stresshormonene kortisol, adrenalin og veksthormon.

Øycellene er bedre vaskularisert enn eksokrine pankreas. Venøst blod går fra pankreas inn i vena

Porta, slik at insulin og glukagon går rett til leveren og utøver sin effekt. Mesteparten av insulinet blir brutt ned (first pass effect), resten går videre til systemisk sirkulasjon. Øycellene er rikt innervert, direkte via sympatikus og indirekte via binyremargens katekolamin utskillelse, som påvirker glukosehemostasen under stress.

Insulins syntese og metabolisme:

Insulin er et protein laget av en alfa -og en beta-kjede sammenbundet av en disulfidbro. Prekursoren proinsulin består av alfa -og beta-kjeder bundet av C-peptid, som kløyves i to og blir insulin og C-peptid. Insulin -og C-peptidproduksjonen er derav ekvivalente. Insulin har en halvveringstid på 3-5 min og kataboliseres i lever og nyrer, proinsulin og C-peptid brytes ned bare i nyrer, og har derfor 3-4 ganger lengre halvveringstid enn insulin (2).



Humant insulin (3).

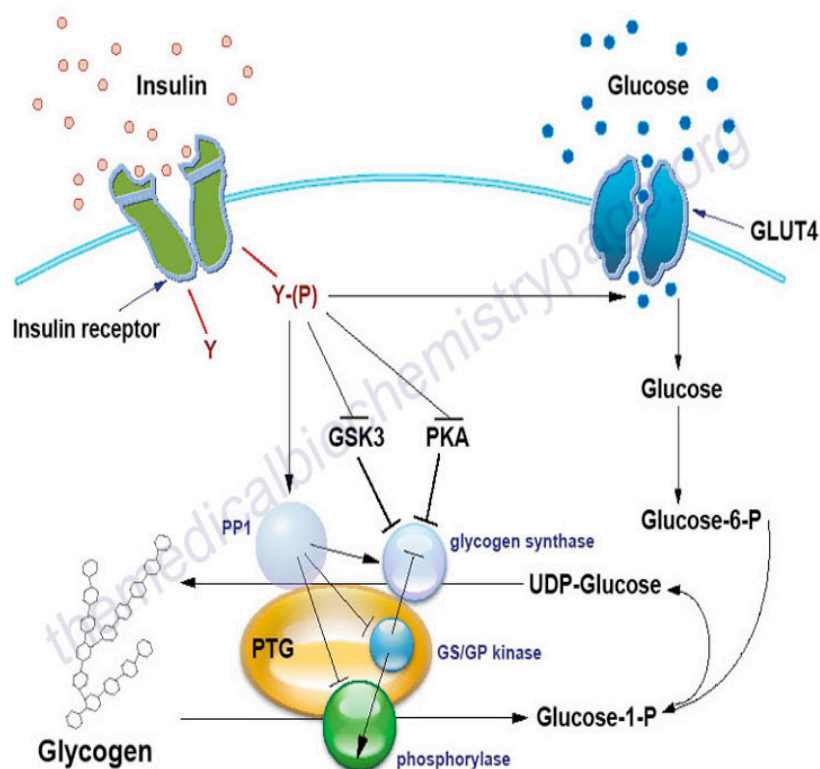
Insulins sekresjonsregulering:

Glukose transporteres via GLUT-2 (glukose transporter 2) inn og ut av beta-cellene. Transporterne er i overtall og skaper ekvilibrium på inn -og utsiden (2). Enzymet glukokinase fosforylerer glukose til glukose-6-fosfat, bestemmer tempoet til glykolysen, og er beta-cellenes glukosesensor. ATP produseres og blokkerer ATP-avhengige K⁺-kanaler i cellemembranen, som depolariseres slik at

Ca²⁺ strømmer inn i cella, og trigger eksocytose av insulin fra insulingranuler. Glukose er den viktigste stimulatoren for insulin-utslipp, men aminosyrer, vagusstimuli og enteriske hormoner som GLP-1 (glukagon-like-peptid) fører til utslipp (2). Det sistnevnte hormonet blir utgangspunktet for denne studien.

Insulins virkningsmekanisme:

Insulin-reseptorer finnes på målcellenes overflate i lever, muskler og fett, og kan også virke på ovariene via interaksjon med insulin-reseptorer eller ved å krysstreakere med IGF-1 (insulin-like growth factor 1)-reseptorer (2). Binding til reseptor aktiverer tyrosinkinase og en autofosforylerings kaskade inni cella igangsettes, med fosforylering av «docking proteins» (insulin reseptor substrates (IRSs))(2), og en translokalisering av GLUT-4 (glukose transporter 4) til plasmamembranen av muskel -og fettceller og aktivering av glykogen syntase (2).



Insulins virkningsmekanisme (4).

Insulins effekter:

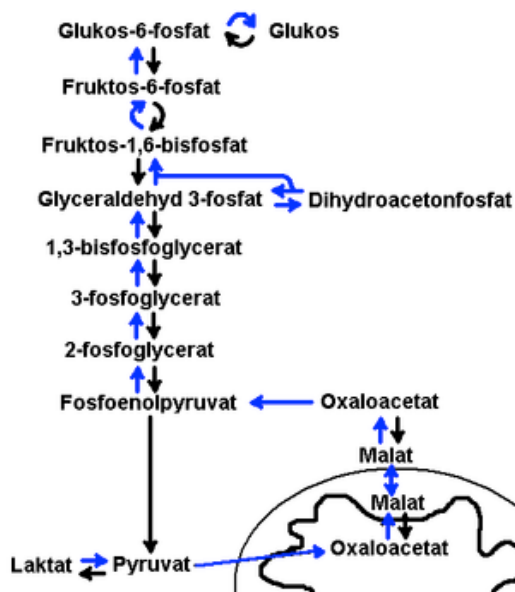
I leveren stimulerer insulin til glykogensyntese -og lagring, glykolysen aktiveres og pyruvat fra

glukose blir prekursor for fettsyrer (2). Lipogenesis stimuleres, slik at det blir dannet very low density lipoproteins (VLDLs), partikler som leverer triglyserider til fettvev for lagring. Insulin stimulerer til fettlagring ved å stimulere enzymet lipoprotein lipase, som hydrolyserer triglyserider så de kan tas opp av fettceller (2). Også proteinsyntese i musklene blir stimulert (2). Insulin hemmer glukoneogenesen, glykogenolysen, fettsyreoksideringen og dannelsen av ketonlegemer, som kan brukes av hjernen til drivstoff når glukose ikke er tilgjengelig (2).

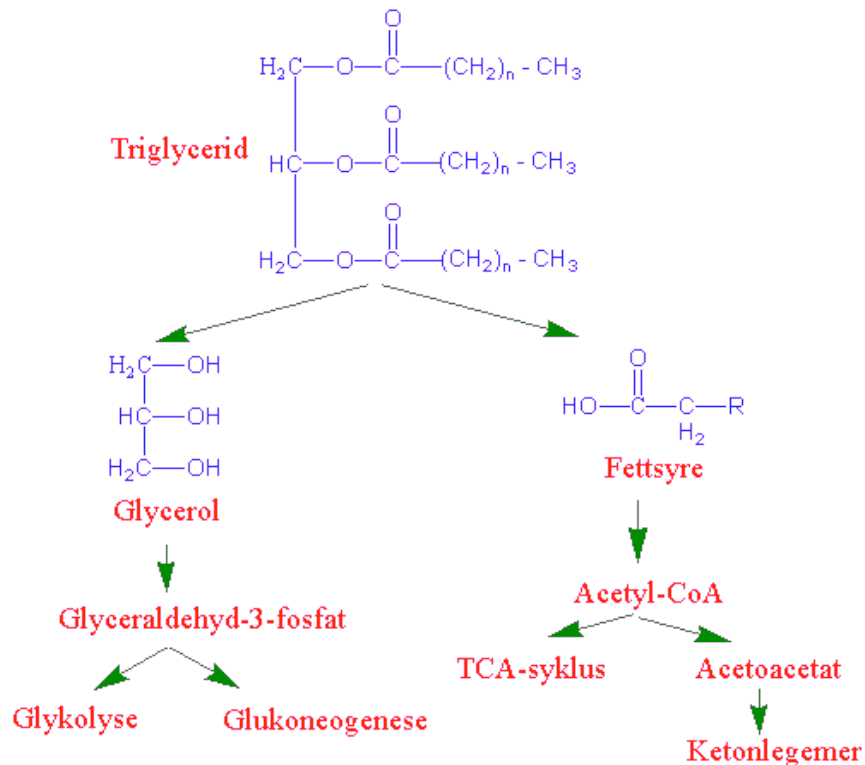
Glukagon:

Glukagonsekresjonen stimuleres av aminosyrer, katekolaminer og kortisol og hemmes av insulin, somatostatin, GABA, insulin-assosiert zink, fettsyrer og ketonlegemer (2).

Glukagon binder seg til sine reseptorer på overflaten av hepatocytter, aktiverer g-protein og adenyl cyclase (2), og fører til glukoneogenese, ketonlegemedannelse, og økt opptak av aminosyrer som brukes i glukoneogenesen (2). Glukagon brukes klinisk for å stoppe hypoglykemi.



Glukoneogenese (5)



Dannelsen av ketonlegemer (6).

Hormonell kontroll av karbohydratmetabolismen:

I fastende tilstand er insulinnivået lavt, og fettsyrer fra fettlagre brukes som drivstoff av muskler, og som substrat for hepatisk ketogenese (2). Insulinnivået er høyt nok til at glukagon hemmes og dermed glukoneogenese, ketoacidose, osv (2). Ved lang faste (24-60 timer) er leverens glykogenlagre brukt opp, og glukagon-nivået øker mens nivået av insulin går ned (2), og glukoneogenesen og dannelse av ketonlegemer starter. Proteiner i muskler bevares ved at fettsyrer fra fettlagre brukes først.

Ulike typer Diabetes Mellitus:

Diabetes mellitus type 1. DM1 utgjør 10 % av tilfellene av primær diabetes (2), og innebærer en autoimmun destruksjon av beta-celler i pankreas som fører til nedsatt insulinproduksjon.

Sykdommen debuterer oftest før fylte 30 år, med bimodale toppe i insidens ved 5-7 års-alderen, og ved puberteten. Den klassiske pasientpresentasjonen er symptomer som har vart bare i noen uker, selv om beta-celle destruksjonen har pågått over lengre tid. Ketonlegemer i plasma og i urinen er som regel økt, fordi insulinnivået er for lavt til at glukose tas opp i celler, og kroppen begynner på den alternative drivstoffruten.

Diabetes mellitus type 2. DM2 utgjør 90 % av diabetes-tilfellene, og har en sterkere genetisk komponent enn type 1 (2). DM2 innebærer nedsatt insulinsekresjon fra beta-cellene, og insulinresistens perifert, og 85 % av tilfellene er knyttet til overvekt. Symptomene kommer snikende eller er fraværende i motsetning til ved type 1, fordi pasientene fremdeles har insulinproduksjon. Behandlingen er i første omgang diett, vekttap og trening.

Andre typer diabetes: MODY, Cushings syndrom og svangerskapsdiabetes.

MODY: «Maturity-onset Diabetes Of The Young». Mild diabetes hos unge før fylte 25 år, som ikke er overvektige, og har en beta-celledefekt som viser sterk arvegang og er knyttet til kjente gendefekter. Det finnes mange undergrupper (2).

Cushings syndrom: Ved Cushings syndrom er det for mye av hormonet kortisol, som har antagonisk effekt på insulin, og en diabetes-liknende tilstand kan inntre.

Svangerskapsdiabetes: Konsentrasjonen av hormoner med motsatt effekt av insulin, som progesteron, kortisol og prolaktin øker under graviditet (2). Overvektige, de med familiær opphopning av diabetes, alder >25 år, og utsatt etnisitet, skal følges spesielt opp. Man screener dessuten for glukose i alle svangerskap.

Etiologi:

DM1: T-lymfocytter destruerer beta-celler over år, men symptomer utvikles over uker (2). På diagnosetidspunktet ses inflammasjon og atrofi i øycellene, eller de er borte (2). Autoantistoffer (f.eks GAD) og økte nivåer av insulin ses tidlig, og kan brukes som markører på beta-celle destruksjon hos 1. grads slektninger, men bare 10 % av pasientene med DM1 har positiv familiehistorie, slik at denne type screening er sjelden indisert (2). Studier har vist at medfødt rubellainfeksjon også kan spille en rolle for individer som allerede har det disponerende arvematerialet (2).

DM2: Det foreligger to metabolske defekter: Perifer insulinresistens som kommer først, deretter inadekvat insulinsekresjon(2). Det tenkes at pankreas først kompensatorisk pøser ut insulin pga perifer resistens, blir «sliten» av det, og produserer mindre etterhvert (2). Sentral fedme gir insulinresistens, og forklarer at DM2 er forbundet med overvekt. Men de fleste som er

overvektige har hyperinsulinemi og er insulinresistente, men de får ikke DM2 (2). Det må samtidig foreligge en beta-celledefekt, som hos de genetisk disponerte kommer etterhvert som respons på resistensen (2).

Kliniske manifestasjoner

Akutte

- Hyperglykemi: Glukosuri inntreer når den renale terskelen for glukosereabsorpsjonen er nådd (2). Pasienten får osmotisk diurese som gir polyuri og nokturni, blir dehydrert og får polydipsi og polyfagi. Vekttap kan også opptre på grunn av tap av kalorier til urinen og dehydrering, og er mest vanlig hos de med alvorlig insulinopeni, altså DM1-gruppen (2). Forhøyet plasmaosmolaritet pga økt p-glukose gjør også at vanninnholdet i øyelinsa blir endret, og kan medføre slørete syn (2). Tendensen til å få sopp i underlivet er større, da den trives godt i det glukoseholdige miljøet.

- Diabetisk ketoacidose: Fravær av insulin medfører lipolyse og frigjøring av frie fettsyrer brukt i ketogenese (2). Tilstanden er hyppigst ved DM1, mens non-ketotisk koma er mer vanlig ved DM2. Ketoacidose utløses av infeksjon, traume og andre tilstander som øker hormoner med glukosehevende effekter. I begynnelsen av en ketoacidose foreligger en kompensatorisk polydipsi og skifte av væske fra intra-til ekstravasalt rom (2), men etterhvert later man ut med urinen mer enn man får i seg, og blir så dehydrert at renal blodfløde går ned, og nyrenes evne til å skille ut glukose nedsettes enda mer (2). Hypovolemi stimulerer glukosehevende hormoner og enda mer glukose slippes til blodbanen (2). Hos ca 10 % av de med ketoacidose inntreer koma (2). Ketonlegemene er organiske syrer, og gir metabolsk acidose og kompensatorisk hyperventilasjon. Ved pH under 7,2 får en «Kussmauls pusting», som er en karakteristisk rask, dyp pust og en kan kjenne acetonlukt (acetoacetat er et av ketonlegemene) (2).

En får også elektrolyttforandringer ved ketoacidose. Med væsken dras Na^+ ut i urinen, slik at en får hyponatremi. Dette, i kombinasjon med at målt Na^+ blir lav pga væskeskift, hvor væske forflytter seg fra intra- til ekstracellulært, kalles pseudohyponatremi.

Også hypokalemi inntreer på grunn av den økte diuresen og samtidig oppkast, og tilførsel av K^+ gis rutinemessig. Det er et viktig poeng at målte verdier av kaliumkonsentrasjonen ved ketoacidose

kan være normale eller forhøyede, fordi acidosen fører til K^+ ut av cellene. Kaliumlagret i kroppen er derimot lave.

Fosfat går også ut av cella ved ketoacidose, slik at det er forhøyede verdier før behandling, og ofte svært lave verdier etter oppstart, da fosfat følger glukose inn i cellene.

Pasienten har ofte forhøyet amylase og leukocytose. Tilstanden behandles med væske -og elektrolytterstatning og insulin, og renal ekskresjon av glukose øker når den renale blodfløden øker, og stresshormonkonsentrasjonen går ned, slik at glukose ikke lengre slippes fra lever (2). Insulinet sørger for hemming av glukoseseokresjon fra lever, og økt lagring av glukose i celler. Hvis insulin gis uten væske og elektrolytterstatning, vil man få vaskulært kollaps. Insulin hemmer også videre lipolyse og dermed ketogenese.

-Hyperosmolar koma: En alvorlig hyperosmolar tilstand uten ketose kan oppstå ved DM2, på grunn av dehydrering, typisk hos eldre som får en infeksjon og kanskje har dårlig nyrefunksjon i tillegg. De har nok insulin til å hindre lipolyse, og dermed dannelsen av ketonlegemer, og får derfor mildere symptomer enn ved ketoacidose, og har derfor ofte mer uttalt hyperglykemi og dehydrering (2). K^+ tapet er ofte mindre uttalt, og det kan være mild ketonuri, fordi de ikke har spist (2). Behandles som diabetisk ketoacidose. Dødeligheten er mye høyere enn ved diabetisk ketoacidose, da pasientene oftest er eldre og multimorbide (2).

-Hypoglykemi: Dette er en komplikasjon til insulinbehandling, som nesten utelukkende opptrer ved DM1. Ukentlige hypoglykemiske hendelser er ikke uvanlig ved DM1, men det man frykter er alvorlig behandlingstrengende hypoglykemi. Den oppstår nesten alltid fordi at pasienten har tatt for mye insulin, gjerne i forbindelse med trening hvor insulinsensitiviteten er økt og dosen må nedjusteres. DM2-gruppa opplever sjelden dette siden de har en buffer av egenprodusert insulin som skrur seg av når glukose-nivået faller.

Det glukosehevende hormonet adrenalin fører til symptomer som svetting, skjelving, hjertebank. Etterhvert innter nevroglykopene symptomer som konfusjon og koma (2). De med DM1 er spesielt utsatt for hypoglykemi fordi at de har en nesten ikke-tilstedeværende glukagon-respons på hypoglykemi (2). Samtidig fører hyppigheten av disse episodene til manglede katekolamin-utslipp

ved påfølgende hypoglykemiske episoder, som fører til at pasienten ikke selv legger merke til hypoglykemien (2).

Kroniske komplikasjoner, kan deles inn i mikrovaskulære og makrovaskulære komplikasjoner:

Mikrovaskulære:

Disse oppstår ved at sukker skader celler som ikke kan nedregulere sukker-entry til cella, og finnes i glomeruli i nyrer, endotel i blodårer og hjerte og i nerveceller (2). Det inntreffer en kaskade av reaksjoner i vaskulaturen, som til slutt fører til okklusjon (2).

Makrovaskulære:

Aterosklerose og hypertensjon: Aterosklerose fører til hjerteinfarkt, hjerneslag og claudicatio, og er årsaken til 75 % av mortaliteten ved DM2 (2). Årsaker: 1. Insidensen av risikofaktorer: hypertensjon og hyperlipidemi. 2. Diabetes selv. 3. Diabetes og andre risikofaktorer har en synergistisk effekt på død (2). Mekanismen bak hypertensjon ved DM er både ved type 1 og 2, assosiert med en økt Na⁺ konsentrasjon ekstracellulært, som gir hypovolemi uten at RAAS blir stimulert (2). Ved DM1 opptrer hypertensjonen først etter at nefropatien er utviklet, mens den ved DM2 er tilstede ved diagnostidspunktet. Insulin-resistens og hyperinsulinemi kan spille en sentral rolle både ved diabetes og hypertensjon (2). Metabolsk syndrom, en klasse av symptomer som innebærer insulinresistens, hyperinsulinemi, glukoseintoleranse, hypertensjon, hypertriglyseridemi, lave nivåer av HDL kolesterol, samt sentral fedme, er assosiert med økt risiko for kardiovaskulær sykdom (2).

Diagnosen:

Diagnosen defineres ved en fastende p-glukose over eller lik 7,0 mmol/L og kliniske symptomer som polyuri, polydipsi, polyfagi, vekttap (mest uttalt ved type 1) og tretthet/uopplagthet (7). Hvis kliniske symptomer ikke foreligger, kreves det to glukoseverdier over 7,0 mmol/L (7). Diagnosen bør ikke stilles når pasienten er akutt syk, eller kort tid etter skader og operasjoner (7). Og/eller skal det foreligge en p-glukose på over eller lik 11,1 mmol/L etter 2 timer etter inntak av 75 g glukose (7). Og/eller tilfeldig p-glukose på over eller lik 11,1 mmol/L i kombinasjon med

symptomer (7). Begrepet nedsatt glukosetoleranse brukes ved en fastende p-glukose på under 7,0 mmol/L, og en p-glukose mer eller lik 7,8 mmol/L og under 11,1 mmol/L (7).

Det kan være vanskelig å skille mellom DM1 og DM2, følgende taler for DM1: lav debutalder, ketonuri, betydelig vekttap før diagnose, samt fravær av hypertensjon, dyslipidemi og abdominal overvekt (7). Man må vurdere om det kan foreligge DM2 hos yngre pasienter ved betydelig bukfedme, mange tilfeller av diabetes i familien, eller ikke-vestlig bakgrunn. C-peptid og anti-GAD er viktige diagnostiske markører for å skille DM1 og DM2:

Måling av C-peptid gir et uttrykk for egenproduksjon av insulin. Verdier under 0,2-0,3 nmol/L er et uttrykk for alvorlig insulinmangel, og ses vanligvis ved DM1 (7). Ved DM2 kan målinger av C-peptid hjelpe i vurderingen av restproduksjon av insulin (7). Forhøyede fastende verdier (>1,4 nmol/L eller 1400 pmol/L) kan tyde på insulinresistens (7). Stigning på mindre enn 0,5 nmol/L to timer etter et karbohydratrikt måltid betyr uttalt insulinmangel og kan indikere behov for insulinbehandling, mens stigning på mindre enn 1 nmol/L indikerer relativ insulinmangel (7).

Måling av autoantistoffet GAD, IA2, anti-insulin og anti zink-transporter 8 er nyttig i differensialdiagnostikken. Anti-GAD finnes i forhøyede verdier i nesten 80 % av tilfellene ved debut av DM1 (7). Etter mer utstrakt måling av anti-GAD, så har en blitt klar over at kanskje så mye som 10 % av de som oppfattes som pasienter med DM2 i realiteten har DM1 som utvikler seg langsomt og i voksen alder (såkalt LADA).

Behandling:

Det finnes mange behandlingsalgoritmer for DM. Dette er Novo Nordisk sin, og brukes her bare som et eksempel blant mange:

Det finnes fire ulike grunnpilarer i behandlingen av Diabetes mellitus: motivering og undervisning, kosthold, mosjon og optimalisering av levevaner for øvrig, og medikamenter (7):

Behandlingsmål(a):

-Fysisk aktivitet

eller

Ønskede målverdier:

-Minst 30 minutter rask gange

	tilsvarende moderat aktivitet daglig.
- Røyking	- 0
- Vekt	- Minst 5-10 % vekttap ved overvekt/fedme (b)
- HbA1c (c)	- < 7,0 %
- P-glukose fastende	- 4-6 mmol/L (d)
- P-glukose ikke fastende	- 4-10 mmol/L
- Blodtrykk	- <135/80 mmHG (e)
- S-LDL-kolesterol	- < 2,5 (1,8) mmol/L (f)

a: Det er verdt å merke seg at behandlingsmål ikke alltid er synonymt med intervensjonsmål (7).

b: Vurderes i forhold til grad av overvekt. Større vekttap kan være ønskelig ved betydelig fedme, å unngå vektøkning kan også være viktig (7).

c: en av tingene som skjer er at hos diabetikere gjør forhøyet glukose at HbA blir glykert til HbA1c, og er årsaken til det høye nivået av dette hos diabetikere. HbA er inni den røde blodcella. Fordi at de sirkulerer rundt i 120 dager før de går til grunne, blir HbA1c et fint mål på langtidsblodsukkeret til pasienten (2).

d: Ved DM1 må man ofte godta høyere fastende verdier for å unngå nattlige hypoglykemier (2).

e: Evt. lavere blodtrykksmål etter individuell vurdering, særlig hos pasienter med DM1 og mikroalbuminuri/albuminuri (7).

f: Ved kjent hjerte- og karsykdom anbefales laveste behandlingsmål 1,8 mmol/L. Ved høye utgangsverdier hvor man ikke når behandlingsmålet, bør man tilstrebe en reduksjon på 30-40 % (7).

Hos eldre med diabetes må en vurdere behandlingsmålene i relasjon til forventet levealder og livskvalitet (7). Hos barn og ungdom aksepterer man vanligvis noe høyere verdier for HbA1c (<7,5 %), for å unngå hypoglykemi (7). Begrepet nedsatt glukosetoleranse brukes ved en fastende p-Glukose på under 7,0 mmol/L, en p-glukose mer eller lik 7,8 mmol/L og under 11,1 mmol/L (7), og en HbA1c over eller lik 6,5 % (8).

Behandlingsalgoritme (7):

1. Råd om sunne levevaner for eventuelt å redusere vekten, sette sammen en gunstig diett, øke fysisk aktivitet og slutte å røyke.
2. Dersom behandlingsmålet ikke nås i løpet av ca. 3 mnd: Start med metformin i økende doser fra 250-500 mg-2500-3000 mg/døgn fordelt på minst to daglige doser (obs nedsatt nyrefunksjon).
3. Supplerende behandling: Velg å kombinere de to ovenstående med en av følgende: a) sulfonylureapreparat, b) NPH-insulin.
4. Variable doser med hurtigvirkende insulin til måltid eller deling av dosen med NPH-insulin kan være aktuelt når egenproduksjon av insulin er sterkt redusert.

Alternative medikamenter (7):

- Glitazoner kan brukes i kombinasjon med metformin og/eller sulfonyurea eller som monoterapi ved intoleranse/bivirkninger mot disse. De bør ikke benyttes av pasienter med økt kardiovaskulær risiko. Pioglitazon kan kombineres med insulin.
- Repaglinid og nateglinid er mulige alternativer til sulfonylurea.
- GLP-1 analoger og gliptiner (DPP-4 hemmere) har noe mindre blodglukosesenkende effekt enn metformin og sulfonyurea; de kan benyttes i kombinasjon med andre perorale antidiabetika. Vurder kombinasjon med metformin ved betydelig overvekt (BMI>35 kg/m²).
- Langtidsvirkende insulinanaloger gir tilsvarende effekt på HbA1c som NPH-insulin, og kan være en fordel hos utvalgte pasienter, særlig ved tendens til nattlig hypoglykemi eller sterkt svingende blodglukose.

Gjenta livsstilsråd ved hver konsultasjon og kontroller HbA1c hver 3.mnd til HbA1c<7 %, og deretter hver 6.mnd (7).

Oversikt over dagens medikamenter:

Blodsukkerregulerende:

Metformin: Reduserer blodsukker. Dokumentert å forebygge mikro- og makrovaskulære

komplikasjoner hos overvektige. Gir plagsomme gastrointestinale bivirkninger, men gir også noe vektreduksjon. Gir ikke hypoglykemier.

SU-preparater: Reduserer blodsukker. Dokumentert (litt inkonsistent) forebyggende effekt mot mikrovaskulære komplikasjoner, men ikke makrovaskulære komplikasjoner. Kan gi plagsomme hypoglykemier, gir dessuten noe vektoppgang.

Insulin: Reduserer blodsukker. Dokumentert (litt inkonsistent) forebyggende effekt mot mikrovaskulære komplikasjoner, men ikke makrovaskulære komplikasjoner. Kan gi plagsomme hypoglykemier, gir dessuten noe vektoppgang.

Glitazoner: Reduserer blodsukker. Ikke publisert resultater mhp. mikrovaskulære endepunkter. Utfra publiserte studier liten effekt på makrovaskulære endepunkter, usikkert om det til og med kan øke risiko noe. Gir noe vektoppgang (væskeansamling) og noe økt forekomst av hjertesvikt.

Glinider og Acarbose: Reduserer blodsukker.

Blodtrykksregulerende:

Mange alternativer som er godt dokumentert, - det er lite behov for nye blodtrykksmedikamenter.

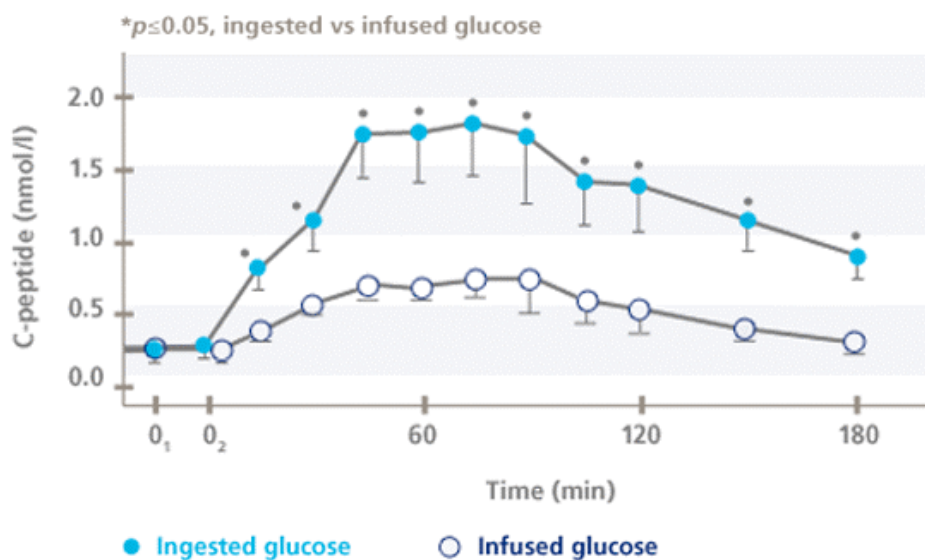
Vektreduksjon:

Både medikamentell og ikke-medikamentell vektreduskjon er en kjempeutfordring, medikamenter har kommet og gått, og tallrike intervensjoner blir lansert, men langtidsresultater er vanskelig å oppnå. Det mest lovende nå er slankeoperasjon, som jo er nokså drastisk, men effektivt. En slankende effekt av et nytt medikament er viktig, og må i så fall dokumenteres godt (hvor mye, hvor lenge, hva er det som blir borte (væske, fett...)).

Inkretiner:

Jeg har valgt å sette søkelyset mot inkretindelen av behandlingen, det foregår spennende

forskning på dette feltet som peker mot at denne typen medikamenter fortjener en større plass i behandlingen enn den har idag. Historien om inkretinene starter i 1902, da pionerene Bayliss og Starling utgav «The Mechanism of Pancreatic Secretions» (9). De fant at syre tilført GI-traktus førte til utskillelse av pankreatiske safter, selv om nerveinnervasjonen til GI-traktus var kuttet, og sluttet at utskillelsen av saftene ikke utelukkende var nervestyrt (9). De innførte begrepet «hormon» da de ved et senere tilfelle stimulerte GI-traktus med syre, tok ut ekstrakter fra veggen, sprøytet det inn i blodbanen, og så samme effekt på pankreas (9). I 1921 ble insulin for første gang isolert fra pankreatiske beta-celler av Banting og Best. Det ble deretter utført flere studier på dets mekanismer som ble aktivert av mat i GI-traktus, førte til insulin-utslipp og senket blod-glukose (9). Forskningen fikk gjennombrudd først da radioimmunoassays for insulin ble tilgjengelig. Mellom 1964 og 1967 var det tre forskningsgrupper som uavhengig av hverandre viste at man fikk en langt kraftigere insulinstigning i blodet etter oralt inntak av glukose, sammenlignet med om man ga glukose intravenøst i en mengde som ga samme blodsukkerprofil som den mengden som ble administrert peroralt (9).



Glukose gitt intravenøst vs peroralt (10).

I 1971 isolerer John C Brown aminosyre strukturen til et peptid som trekkes ut fra tynntarmsmukosa, kaller det GIP, og påviser dets glukoseavhengige insulinotrofe effekt (9). Først i 1985 isolerer Schmidt et al GLP-1 for første gang, det blir funnet at GIP og GLP-1 sammen er

ansvarlig for den fulle inkretineffekten, og at begge er glukoseavhengig, dvs at utskillelsen er avhengig av glukose-konsentrasjonen (9). Naturlig GLP-1 er upraktisk å administrere som medikament, da det har svært kort halveringstid (kan gis med sc pumpe), men det pågår en utvikling for å lage analoger med stadig lengre halveringsstid.

Man finner inkretinhormoner i blodbanen minutter etter starten på et måltid, og effekten er økt opptak av glukose i muskel-og fettvev, redusert appetittfølelse, økt metthetsfølelse og redusert matinntak, tømming av magesekken forsinkes og syresekresjonen reduseres (7). Det finnes to prinsipper for behandling (11): Det ene er injeksjon av GLP-1 analoger, som for eksempel Exenatide (Byetta) og Liraglutide (Victoza), det andre er tabletter som reduserer nedbryting av inkretiner gjennom hemming av enzymet dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4), som for eksempel Sitagliptin (Januvia), Vildagliptin (Galvus), og Saxagliptin (Onglyza). DPP4 er et enzym som bryter ned inkretiner, og ved å hemme nedbrytingen, øker inkretinkonsentrasjonen. Forskning har vist at GIP mister sin insulinotrope effekt ved DM2, som gjør den mindre egnet til behandling enn GLP-1 analoger og DPP4-hemmere (9).

Inkretiners virkningsmekanisme:

Det finnes to typer inkretiner: GIP produseres i proximale tyntarm, duodenum og jejunum, av K-celler, og dets insulinotrope effekt utløses av binding til sin reseptor på beta-celler og øker intracellulær cAMP og Ca²⁺, som fører til insulin-frigjøring (9). Det har flere enn den insulinotrope effekten, det er involvert i fettmetabolismen ved å øke insulin-stimulert lagring av frie fettsyrer ved dannelse av triglyserider, stimulere lipoprotein lipase aktivitet, og ved å modulere fettsyresyntese (9). Det har også en positiv effekt på betacelle-proliferasjon og celleoverlevelse (9). GIP brytes raskt ned av DPP4 (9). Ved DM2 ses det normale eller forhøyede nivåer av GIP i plasma, men den insulinotrope effekten er nedsatt. Dette tror man skyldes nedregulering av GIPR i beta-cellene som reaksjon på hyperglykemi (9).

GLP-1 produseres av L-celler i tyntarmen og ascenderende kolon, og utøver sin effekt på pankreas på samme måte som GIP, men binder til sin reseptor: GLP-1R (9). Det har også identiske insulinotrope effekter som GIP, og i tillegg fører det til hemming av tømming av magesekken, senker matlysten, hemmer glukagonsekresjon, og hemmer endogen glukose produksjon (9). Alle disse faktorene fører til at glukose-nivået i plasma går ned. Det beskytter også beta-cellene mot apoptose og øker proliferasjonen ved å oppregulere beta-celle

transkripsjonsfaktoren «pancreatic duodenal homeobox-1 protein» (PDX-1), som øker insulin-gen transkripsjonen, oppregulerer glukokinase og GLUT2 (9).

En av utfordringene ved behandlingen av DM2 er balansen mellom hyperglykemi, og hypoglykemi og vektoppgang (1). Et godt anti-diabetisk medikament bør hindre hyperglykemi, men også sørge for ingen eller liten risiko for hypoglykemi, bevare eller bedre beta-cellefunksjonen, og angripe de andre negative effektene av DM2, som overvekt, hypertensjon og dyslipidemi (1). Dagens medikasjon gir ikke tilstrekkelig glukose-kontroll, kan indusere vektoppgang og har liten eller ingen effekt på den underliggende årsaken; beta-celle dysfunksjonen (1).

Oppsummering av GLP-1-analogers effekter ved DM2 (1):

DM-2	GLP-1 effekt
Ineffektiv insulinproduksjon	Glukose-avhengig stimuli av insulinproduksjon
Nedsatt insulin-respons til måltid	Forbedret insulin-respons til måltid
Reduksjon eller tap av inkretineffekt	Økt eller gjenvunnet inkretineffekt
Hyperglukagonemi	Undertrykking av glukagon sekresjon ved høye glukose-nivåer.
Redusert innhold av insulin i beta-cellene	Økt syntese av insulin
Redusert beta-cellemasse	Økt beta-cellemasse, differensiering av prekursorer til beta-celler.
Abnormalt høy rate av beta-celle apoptose	Inhibition of glucotoxicity-induced beta-cell apoptosis. Hemming av glukotoksisk-indusert beta-celle apoptose
Overvekt	Undertrykking av appetitt og forsinket magetømming, induksjon av metthetsfølelse og vekttap.

Indu Poornima et al (12) utførte i 2008 en 3 mnd randomisert kontrollert studie på rotter, hvor den ene gruppen av SHHF (Spontaneously hypertensive heart prone) rotter fikk GLP-1, og den andre gruppen fikk Saline. De var overvektige, insulinresistente, hypertensive og dømt til dilatert kardiomyopati og død i løpet av en 15 mnd periode. De metabolske parametrene som ble undersøkt var fastende p-insulin, glukose, NEFA (non-esterified fatty acids), adiponectin, leptin (metthetshormon) og triglyserider.

Etter 3 mnd behandling med GLP-1, vist signifikant vektreduksjon og senket KMI, og en trend

mot økt venstre ventrikel masse-index, signifikant lavere p-glukose-nivå og p-triglyserider, og økte verdier av insulin og adiponectin, sammenliknet med gruppa som mottok Saline. GLP-1-gruppa hadde etter 3 mnd en overlevelse på 72 %, til sammenlikning med kontrollgruppa, som hadde en betydelig lavere overlevelse på bare 44 %.

Studien konkluderte med at 3 mnd behandling med GLP-1-analoger har signifikant effekt på myokardfunksjon og metabolisme og gir økt overlevelse hos overvektige hypertensive rottemodeller, som er predisponert for kardiovaskulær sykdom og død.

Denne dyrestudien kan bare regnes som hypotesegenererende, ikke hypotesetestende. Slike blir gjennomgått under resultatdelen.

Introduksjonen viser at diabetes er en alvorlig sykdom som forkorter liv og gir redusert livskvalitet. Eksisterende behandling kommer til kort i forhold til å forlenge liv og forebygger i noe begrenset grad komplikasjoner. Eksisterende behandling har veldokumentert effekt på intermediære endepunkter, først og fremst blodglukose. Samtidig er det mange kjente bivirkninger: Hypoglykemier, vektoppgang, kvalme og diare i tillegg til mer alvorlige som hjertesvikt (pioglitazoner) og til og med økt mortalitet ved for aggressiv behandling (Accord-studien). Problemstillingen for denne oppgaven er å beskrive effekter og bieffekter av inkretiner utfra eksisterende randomiserte studier utført på mennesker.

Metode

Studien er en litteraturstudie. Siden dette er en begrenset studentoppgave, og det er publisert tallrike randomiserte klinisk kontrollerte studier (RCT) som omhandler inkretiner, så er det for omfattende å gjennomgå alle. Jeg har valgt å beskrive funn fra 4 nylig publiserte oversikts-artikler med meta-analyser, dessuten å inkludere randomiserte studier publisert etter siste oversiktsartikkel. Jeg har valgt å beskrive to store gode enkelt-studier mer i detalj. Oversiktsartiklene fant jeg ved å søke i pubmed med søkeordene: "review AND incretin* AND randomized trial*".

Resultat

Det er publisert mange RCT's og meta-analyser som inkluderer disse, som omhandler inkretiner og deres effekt på blodsukker, vekt, blodtrykk, og bivirkninger. Jeg har tatt utgangspunkt i fire oversiktsartikler: En med fokus på alle intermediære effekter av Exenatide, en med fokus på effekten av inkretiner på kroppsvekt, og to med fokus på harde endepunkter for GLP-1 analoger.

Tabell 1: Oversiktartikler som inneholder meta-analyser av RCT-studier som omhandler behandling med GLP-analogreferert blant pasienter med DM2 (Monami et al. Inkluderte også pasienter med KMI over 25 uten DM2).

Kilde:	Antall RCT i meta-analyse:	Studiemedisin og kontroller:	Endepunkter:	Resultat:
Nikfar et al (13)	14	Exenatide, 5-10µg x 2 Kontroll: placebo.	FPG, HbA1c, vekt, LDL, HDL, triglyserider (TG), CRP, blodtrykk, bivirkninger	Exenatide reduserer FPG, HbA1c, vekt, LDL (litt), og blodtrykk. Triglyserider stiger litt. Kvalme, oppkast og hypoglykemier var mer vanlig ved bruk av Exenatide.
Vilbøll et al (14)	25	Exenatide daglig eller ukentlig, Liraglutide daglig. Kontroller: placebo, orale antidiabetika (sylfonylurea, metformin og DPP4-hemmere) eller insulin.	HbA1c, vekt, blodtrykk, kolesterol, bivirkninger og leverenzzymer.	GLP-1 agonister fører til omtrent 3 kg vekttap etter minst 20 ukers behandling., dessuten redusert blodtrykk, redusert kolesterol og bedre blodsukkerkontroll. Det var økt forekomst av kvalme, oppkast og diare, men ikke hypoglykemier eller økte leverenzzymer.
Monami et al (18)	36	Exenatide og liraglutide.	MACE (major adverse cardiac events)	Odds-ratio for ≥ 1 MACE var 0,74 (0,50-1,08). I

		Kontroller: Placebo, orale antidiabetika og/eller insulin.		studier med kun placebo-kontroller var tilsvarende OR 0,46 (0,25-0,83)
MacConnel et al (16)	19	Exenatide, 5-10µg x 2 Kontroller: Placebo og insulin.	Bivirkninger	Forekomst av kvalme er mye økt (37 vs. 8 %). Hypoglykemi øker litt hvis samtidig SU (27 vs. 21 %). Alvorlige bivirkninger rapporteres ikke oftere med Exenatide enn med placebo/insulin.

En sammenfatning av studiene viser:

Blodsukker:

Fastende plasma-glukose:

Shekoufeh Nikfar et al (13) utførte i 2010/2011 en meta-analyse av engelskspråklige studier som hadde sammenliknet effekten av Exenatide mot placebo. De undersøkte også om det var noen forskjell på ulike doser (5 mikrogram 2 ganger daglig (bid) og 10 mikrogram 2 ganger daglig (bid)), og deres ekvivalente langtidsdoser. Resultatene deres viste at Exenatide senker FPG signifikant, uavhengig av dose og studiets varighet (13):

Tabell 2: Effekt av Exenatide på fastende blodsukker avhengig av dose og behandlingsvarighet.

Exenatide-dose og varighet.	Reduksjon i fastende blodsukker
5µg x 2 i varierende varighet i 7 studier.	1,05 mmol/L (0,62-1,48) (P< 0,0001).
5-10µg x 2 i under 16 uker i 3 studier.	1,5 mmol/L (0,06- 3) (P< 0,04).
5-10µg x 2 i mer enn 16 uker i 4 studier.	0,97 mmol/L (0,67-1,28) (P< 0,0001).
10µg x 2 i under 16 uker i 4 studier.	1,86 mmol/L (1,43- 2,29) (P< 0,0001).
10µg x 2 i mer enn 16 uker i fem studier.	1,08 mmol/L (0,99-1,17) (P< 0,0001).

5-10µg x 2 vs. 10µg x 2 i 7 studier.	0,24 mmol/L (0,03-0,50) (fikserte effekter, P= 0,09, heterogenitet P verdi= 0,48), og var altså ikke signifikante resultater.
--------------------------------------	---

Nikfar et al konkluderte i sin meta-analyse med at Exenatide har god effekt på FPG, og at det ikke er signifikant forskjell på bruk av 5 mikrogram -og 10 mikrograms dose.

Tina Vilsbøll et al (14) publiserte i januar i 2012 en meta-analyse som hadde som mål å finne ut om GLP-1-analoger fører til vekttap hos overvektige pasienter, med og uten DM2. I sine studier inkluderte de RCT's med objekter med KMI på 25 eller mer, hadde DM2 eller ikke, fikk Exenatide bid, 1 gang i uka, eller Liraglutide en gang daglig, med varighet minst 20 uker (14). Kontroller fikk placebo, orale antidiabetika (sylfonylurea, metformin og DPP4-hemmere) eller insulin (14).

Det ble funnet at de som ble gitt GLP-1-agonister hadde en større reduksjon i fastende glukose enn kontroll-gruppene med punkttestimat 1,32 og KI 1,29-1,35 (15). Det ble ikke sett forskjeller i fastende blod-glukose basert på dose (14).

HbA1c:

Nikfar et al undersøkte også effekten av Exenatide på HbA1c, og fant signifikant senkning, uavhengig av dose og varighet, som for FPG:

Tabell 3: Effekt av Exenatide på HbA1c avhengig av dose og behandlingsvarighet.

Undersøkt:	Resultat:
5 mikrogram x 2 i varierende varighet i 9 studier	0,68 % (0,48-0,89) (P< 0,0001).
5-10 mikrogram x 2 under 16 uker i 5 studier.	0,83 % (0,41-1,25) (P= 0,0001).
5-10 mikrogram x 2 i mer enn 16 uker.	0,61 % (0,49-0,73) (P<0,0001).
10 mikrogram x 2 gitt i varierende varighet i 9 studier.	0,99% (0,8-1,18) (P< 0,0001).
10 mikrogram x 2 gitt i mindre enn 16 uker i 5 studier.	1,15 % (0,76-1,54) (P<0,0001).

10 mikrogram x 2 gitt i mer enn 16 uker i 4 studier.	0,89 % (0,76-1,01) (P<0,0001).
5 mikrogram bid vs. Exenatide 10 mikrogram i 8 studier.	0,25 % (0,14-0,35) (P< 0,0001).

Vilsbøll et al fant at pasienter med DM2 som ble gitt den høyeste dosen GLP-1-agonister, fikk prosentvis redusert sin HbA1c mer, sammenliknet med alle kontroll-gruppene (Egger`s test, P= 0,764) (14). Også andelen av de som nådde målet på HbA1c < 7% var høyest i GLP-1-gruppene. Liraglutide -og Exenatide behandling i små doser (Liraglutide 1.2 mg/dag og Exenatide 10 µg/dag) gav de samme resultatene.

Når man sammenliknet gruppene som fikk den høyeste og laveste dosen GLP-1-agonister, fant man at de høyeste dosene var assosiert med en større reduksjon i HbA1c (0,10 %-0,17 % til 0,02 %), og antallet pasienter som oppnådde HbA1c under eller lik 7, var større (RR 1,14, 1,103-1,27).

Vekt:

Vekttap:

WHO har kommet frem til at ca 1,5 milliarder voksne mennesker verden over er overvektige (KMI lik eller over 25), 500 millioner er syklig overvektige (KMI lik eller over 30), og 44 % av diabetes-tilfellene er assosiert med overvekt (14). Nikfar et al undersøkte i tillegg til blodsukkeret, Exenatides effekt på vekt:

Nikfar et al fant i sine studier at vektreduksjonen var mer markant ved 10 mikrograms dose Exenatide, uansett lengde på studiet: Samlet effekt for forskjell i vekt for alle data med Exenatide 5 mikrogram bid vs Exenatide 10 mikrogram bid i 8 studier, var 0,48 kg med 95 % KI 0,79-1,17 (P= 0,0024) (13).

Ved 5 mikrograms dose, ble signifikante resultater observert i studier med varighet på mer enn 16 uker (13): Samlet effekt for forskjell i vekt for alle data med Exenatide 5 mikrogram bid eller dens ekvivalente langtidsdose i mer enn 16 uker i 4 studier, var 0,85 kg med 95 % KI 1,22-0,47

($P < 0,0001$) (13).

Studien sier ikke noe om vekttapet fortsatte eller stagnerte, og heller ingenting om sammenheng med eventuelle bivirkninger.

Vilbøll et al (14), fant at endringer i kroppsvekt var størst hos GLP-1-gruppene, sammenliknet med kontroll-gruppene, med 2,9 kg og 95 % KI 2,2-3,6. Det var størst vekttap hos de som mottok den høyeste dosen GLP-1-analoger, og vektreduksjonen ble sett både hos de med DM2 og de uten. Det ble forøvring ikke sett forskjeller i vekttap hos pasienter som fikk høyeste dose av Liraglutide bid og Exenatide bid. Det var heller ikke forskjell på de som mottok langtidsvirkende Exenatide og de som fikk det to ganger daglig.

Blodtrykk:

Mange med DM2 har hypertensjon i tillegg, oftest ervervet før diagnosetidspunktet, i motsetning til DM1-pasienter, som får sin hypertensjon som en sequelve til nefropatien som følger med sykdommen. Ved å behandle hypertensjonen, kan en bremse utviklingen av aterosklerose, som igjen vil føre til færre tilfeller av hjerteinfarkt, hjerneslag og claudicatio.

Anne Gill et al (15) utførte i 2010 en RCT som undersøkte Exenatides effekt på hjerterefrekvens og blodtrykk. I denne dobbel-blinde placebo-kontrollerte studien, ble DM2-pasienter behandlet med metformin og/eller et thiazolidinedione randomisert til å bruke exenatide (5 mikrogram i 4 uker, så 10 mikrogram) eller placebo i 12 uker (15). Hjerterefrekvens og blodtrykk ble målt med 24-timers ambulant blodtrykksapparat. Primærmålet var endring fra oppstart i gjennomsnittlig 24-timers HR. De fant ikke en signifikant senkning i hjerterefrekvens eller blodtrykk, men en trend mot lavere systolisk blodtrykk i exenatide-gruppa (15).

Vilbøll et al (14) sine studier kunne konkludere med at det i GLP-1-analog-gruppene skjedde en senkning i både systolisk blodtrykk (Egger's test $P=0,500$) og diastolisk blodtrykk (Egger's test $P=0,107$) under test-perioden.

Nikfar et al fant at samlet effekt for forskjell i systolisk blodtrykk inkludert all data med Exenatide 10 mikrogram bid i 2 studier var 5,78 mmHg med 95 % KI 9,71-1,9 ($P= 0,02$).

Samlet effekt for forskjell i diastolisk blodtrykk for all data med Exenatide bid i to studier 2,67 mmHg med 95 % KI 2,35-2,99 (P= 0,49).

Bivirkninger:

Gastrointestinale bivirkninger:

Studier antyder at effektene av Exenatide på blodtrykk/kardiovaskulære hendelser, samt vekt-og glukosekontroll er gunstige, men en mangler fortsatt studier med harde endepunkter. Har Exenatide noen negative effekter også?

Leigh MacConell et al (16) publiserte i januar 2012 en meta-analyse for DM2-pasienter hvor de ønsket å undersøke Exenatides sikkerhetsprofil i sammenlikning med placebo og insulin (bifasisk insulin aspart eller insulin glargine; «open-label trials»). Exenatide ble gitt to ganger daglig, og enten alene eller i kombinasjon med metformin, sulfonylurea og/eller thiazolidinedione. Materiale fra 19 RCT's med doser på 5 og 10 mikrogram Exenatide og varighet på intervaller mellom 12-52 uker ble samlet og analysert.

Det var økt forekomst av gastrointestinale plager i Exenatide-gruppen (51 %) og svimmelhet sammenliknet med de andre gruppene (21 %). Gastrointestinale plager var også den hyppigste årsaken til at objektene gikk ut av undersøkelsen i Exenatide-gruppen, med 5,3 %, sammenliknet med 0,3 % i de komparative gruppene.

De gastrointestinale plagene bestod i kvalme, oppkast og diare. Hyppigheten av episodene med kvalme og oppkast ble mindre med tiden i Exenatide-gruppen, uansett dose. Lengden på disse episodene var dose-avhengig, og generelt sett så gav dem seg 1-2 dager hos de fleste av pasientene.

Vilbøll et al (14) fant at de hyppigste bivirkningene var gastrointestinale plager som kvalme, oppkast og diare, samt hypoglykemi, men det var ikke flere pasienter som trakk seg i disse gruppene i sammenlikning med de andre. De fant også at hyppigheten av bivirkninger økte med dosen Exenatide.

Nikfar et al konkluderte med at risikoen for å oppleve bivirkninger som kvalme, oppkast var signifikant, og dose-uavhengig (13).

Hypoglykemi:

Noen av de medikamentene som er vanlige i DM-2 behandling i dag (Sulfonylurea, repaglidiner og insulin) kan føre til hypoglykemi. Siden inkretineeffekten er avhengig av et visst glukosenivå i blodet for å øke insulin-utskillelsen og hemme glukagon, bør ikke inkretiner interferere med glukagon-effekten ved hypoglykemi (1). Hva viser studiene om inkretiner og hypoglykemi?

MacConell et al (16) fant at forekomsten av hypoglykemi var lik i gruppene som ikke involverte sulfonylurea i behandlingen. I de gruppene hvor dette preparatet ble brukt samtidig var det høyere forekomst av hypoglykemiske episoder i gruppen med sulfonylurea og exenatide samtidig målt opp mot sulfonylurea og andre komparatorer. Alvorlige hypoglykemiske hendelser var sjelden i alle gruppene.

Vilsbøll et al (14) fant at det var få episoder med alvorlige bivirkninger, som alvorlig hypoglykemi.

Nikfar et al konkluderte med at risikoen for å oppleve hypoglykemi var signifikant økt, og dose-uavhengig (13).

Andre bivirkninger:

Exenatide-gruppen hadde noe høyere forekomst av komplikasjoner rundt injeksjonsstedet sammenliknet med de andre gruppene som innebar injeksjon: Erythem, pruritus, urticaria og utslett oppsto oftere rundt innstikk-stedet i exenatide-gruppa (16).

Hodepine og nasofaryngitt ble sett mest hos de som brukte den lave dosen (13).

MacConell et al (16) fant at det bare var svimmelhet det var mer av i Exenatide-gruppen i sammenlikning med de andre gruppene, enn gastrointestinale bivirkninger.

Harde endepunkter:

Inkretiner har veldokumentert gunstig effekt på intermediære endepunkter som blodsukker, vekt

og blodtrykk. De har antydnet effekt på harde endepunkter, men pga korte studier som ikke er planlagt for disse, så er funnene beheftet med noe usikkerhet.

Tidligere studier har påvist en sammenheng mellom bruk av visse anti-diabetika og økt kardiovaskulær risiko, og det har i noen år pågått diskusjoner om thiazolidinedionet Rosiglitazone gir økt kardiovaskulær risiko. I Juli 2010 ble det konkludert med at risikoen er signifikant økt ved bruk av dette medikamentet (17).

Robert Ratner et al (17) viste i sine analyser at bruk av Exenatide to ganger daglig gav færre kardiovaskulære hendelser enn ved bruk av andre antidiabetika. De analyserte i 2011 8 blinde og 4 «open-label» rct, som var designet for å se på effektene og bivirkningene ved bruk av Exenatide to ganger daglig i forhold til en placebo-gruppe og en insulin-gruppe. Objektene i alle gruppene hadde samme KMI, HbA1c og sykdomsvarighet ved oppstart. Deres resultater antyder at Exenatide kan senke den kardiovaskulære risikoen i forhold til kontroll-gruppene, men de var ikke signifikante og derfor heller ikke konklusive.

Matteo Monami et al (18) utførte en meta-analyse som inneholdt alle RCT's utført før 1. november 2010, som hadde varighet mer enn 12 uker, og sammenliknet GLP-1-reseptoragonistene Exenatide og Liraglutide med placebo eller orale anti-diabetika og/eller insulin i forhold til risiko for kardiovaskulære hendelser.

Av 36 studier var det 20 som rapporterte om minst 1 MACE. Mantel-Haennzel odds ratio MH-OR for MACE hvis bru av alle GLP-1-analoger var 0.74 (0.50–1.08), $P = .12$ (0.85 (0.50–1.45), $P = .55$, og for Liraglutide var den 0.69 (0.40–1.22), $P = .20$.

Ut fra Monami et al sine studier kan man ikke slutte mer enn at GLP-1-analoger sannsynligvis ikke øker risikoen for kardiovaskulære hendelser, da rct's som ble inkludert hadde andre endepunkter enn kardiovaskulær sykdom, og det blir da vanskelig å generalisere om effekt (18).

Diskusjon/konklusjon

Denne litteraturgjennomgangen har vist at GLP-1-analoger redder museliv, reduserer fastende blodsukker og HbA1c, reduserer kroppsvekt og har en liten blodtrykksreducerende effekt.

Medikamentene kan ha plagsomme gastrointestinale bivirkninger, men utfra studier med opptil 2 års varighet, så er de trygge. Historien har imidlertid vist oss at lovende medikamenter har hatt uventede farlige effekter (for eksempel Glitazonene), så det kan være betimelig å vente på studier av lengre varighet, slik at langtidseffektene blir avdekket.

Studiene er ikke planlagt for å studere harde endepunkter. Allikevel er de harde endepunktene registrert, men resultatene er en sammenslåing av mange kortvarige studier som ikke er homogene, - derfor ikke så sikre som en studie planlagt for å studere effekten på harde endepunkter.

Medikamentene er dyrere enn nåværende behandling som tross alt behandler hyperglykemien med få bivirkninger, og prisen må nok ned før de kan konkurrere på markedet.

Da det i denne oppgaven bare er brukt RCT's eller meta-analyser som inkluderer disse, blir spørsmålene stilt innledningsvis besvart uten for mange kilder til feil. En svakhet med rct's er derimot at pasientene er selekterte, og kan kanskje ikke generaliseres til alle pasienter. En svakhet ved selve oppgaven er at oversiktsartikler er brukt som kilder, og i mindre grad primærlitteratur.

Referanser

1. Koliaki C, Doupis J. Incretin-based therapy: a powerful and promising weapon in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Ther* 2011;2:101-121.
2. Steven J McPhee og Gary D Hammer. Pathophysiology of disease: An Introduction to Clinical Medicine, 6th edition. McGraw-Hill Companies 2010.
3. «Insulin»: <http://www.bio.davidson.edu/courses/molbio/molstudents/spring2005/dresser/my%20favorite%20protein.html>. (Tilgjengelig 31. mai 2012).
4. «Insulins virkningsmekanisme»: <http://themedicalbiochemistrypage.org/insulin.php> (Tilgjengelig 31. mai 2012)
5. «Glukoneogenese»: <http://sv.wikipedia.org/wiki/Glukoneogenes>. (Tilgjengelig 31. mai 2012)

6. «Dannelse av ketonlegemer»: <http://www.mn.uio.no/bio/tjenester/kunnskap/plantefys/leksikon/f/fett.html> (Tilgjengelig 31. mai 2012).
7. Novo Nordisk AS, Diabetesveilederen, Novo Nordisk Scandinavia AS 2011.
8. «WHO Diabetes»: http://www.who.int/diabetes/publications/diagnosis_diabetes2006/en/, (tilgjengelig 31. mai 2012).
9. Kim W, Egan JM. The role of incretins in glucose homeostasis and diabetes treatment. *Pharmacol Rev* 2008;60:470-512.
10. «Glukose gitt intravenøst vs peroralt»: http://www.google.no/imgres?q=perley+and+kipnis&um=1&hl=no&sa=N&tbn=isch&tbnid=Jnbe1HOXg9gJ7M:&imgrefurl=http://novomedlink.pro/diabetes-care/diabetes-themes/glp-1/incretin.aspx&docid=m8y6sqpLzcBH9M&imgurl=http://novomedlink.pro/images/victoza/incretin_01_enlarge.png&w=570&h=365&ei=saknT9fbL-04QSbpbHTCA&zoom=1&iact=hc&vpx=287&vpy=293&dur=18061&hovh=180&hovw=281&tx=177&ty=57&sig=114134922395743135718&page=1&tbnh=120&tbnw=187&start=0&ndsp=18&ved=1t:429,r:13,s:0,i:98&biw=1280&bih=664. (Tilgjengelig 31. mai 2012).
11. «Inkretiner»: <http://no.wikipedia.org/wiki/Inkretiner>, (Tilgjengelig 31. mai 2012).
12. Poornima I, Brown SB, Bhashyam S, Parikh P, Bolukoglu H, Shannon RP. Chronic glucagon-like peptide-1 infusion sustains left ventricular systolic function and prolongs survival in the spontaneously hypertensive, heart failure-prone rat. *Circ Heart Fail* 2008;1:153-160.
13. Nikfar S, Abdollahi M, Salari P. The efficacy and tolerability of exenatide in comparison to placebo; a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Pharm Pharm Sci* 2012;15:1-30.
14. Vilsboll T, Christensen M, Junker AE, Knop FK, Gluud LL. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 2012;344:d7771.
15. Gill A, Hoogwerf BJ, Burger J et al. Effect of exenatide on heart rate and blood pressure in subjects with type 2 diabetes mellitus: a double-blind, placebo-controlled, randomized pilot study. *Cardiovasc Diabetol* 2010;9:6.
16. Macconell L, Brown C, Gurney K, Han J. Safety and tolerability of exenatide twice daily in patients with type 2 diabetes: integrated analysis of 5594 patients from 19 placebo-controlled and comparator-controlled clinical trials. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2012;5:29-41.
17. Ratner R, Han J, Nicewarner D, Yushmanova I, Hoogwerf BJ, Shen L. Cardiovascular safety of exenatide BID: an integrated analysis from controlled clinical trials in participants with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2011;10:22

18. Monami M, Cremasco F, Lamanna C et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and cardiovascular events: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Exp Diabetes Res* 2011;2011:215764.