

# Blodglukosesenkende legemidler ved type 2-diabetes

Vigdis Aas<sup>1,2</sup>, Jenny Lund<sup>3</sup>, Elli T. Kase<sup>3</sup>, Yuan Z. Feng<sup>3</sup>, Arild C. Rustan<sup>3</sup> og Hege Thoresen<sup>3,4</sup>

1. Institutt for naturvitenskapelige helsefag, Høgskolen i Oslo og Akershus

2. Institutt for laboratoriemedisin, barne- og kvinnesykdommer, Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet, Trondheim

3. Seksjon for farmasøytisk biovitenskap, Farmasøytisk institutt, Universitetet i Oslo

4. Avdeling for farmakologi, Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo

E-post: [vigdis.aas@hioa.no](mailto:vigdis.aas@hioa.no)

## SAMMENDRAG

### Hensikt

Denne artikkelen gir en oversikt over tilgjengelige legemidler, foruten insulin, til behandling av hyperglykemi ved type 2-diabetes. De enkelte legemidlenes virkningsmekanisme, kliniske effekt og bruk, samt viktigste bivirkninger er oppsummert.

### Materiale og metoder

Oversiktsartikkelen er basert på et skjønnsmessig utvalg av relevante artikler funnet etter litteratursøk i databasen PubMed.

### Resultater og konklusjon

Behandling av hyperglykemi ved type 2-diabetes kan være krevende, og for å oppnå og opprettholde god blodglukosekontroll kreves gjerne kombinasjoner av tiltak. Livsstiltiltak bør anbefales først til alle med type 2-diabetes med motivasjon og opplæring i viktigheten av økt fysisk aktivitet, sunt kosthold og vekt-reduksjon ved overvekt. Der dette ikke fører til ønsket blodglukosekontroll må legemiddelbehandling initieres, og ofte kan kombinasjoner av ulike legemidler med komplementære angrepspunkter være nødvendig. Metformin er førstevalg for de fleste pasientene. Dokumenterte effekter av metformin, sulfonylurea-preparatene og glitazoner er 1–1,5 % reduksjon i HbA<sub>1c</sub>, mens DPP4-hemmere, GLP-1-analoger, SGLT2-hemmere og akarbose har noe lavere blodglukosesenkende effekt. Valg av behandling vil avhenge av den enkelte pasients karakteristika og grad av hyperglykemi.

## Hovedbudskap

Type 2-diabetes er en kompleks sykdom og legemidlene som brukes er rettet mot behandling av hyperglykemi.

Medikamentell behandling av type 2-diabetes påbegynnes når livsstilintervensjon alene ikke er nok.

Det finnes mange ulike legemidler med ulik virkemåte. Metformin er førstevalg for de fleste.

Kombinasjonsbehandling av legemidler med ulike profil er hensiktsmessig.

## BAKGRUNN OG HENSIKT

Type 2-diabetes (T2D) er en sykdom med kompleks etiologi som involverer funksjonsforstyrrelser i blant annet pankreas (bukspyttkjertelen), leveren, skjelettmuskulaturen og fettvevet, men også tarmen og hjernen. Sykdommen er karakterisert ved gradvis utviklende insulinresistens i flere av disse organene og sviktende produksjon av insulin i pankreas. Resultatet blir forstyrrelser i både glukose- og lipidmetabolismen, med hyperglykemi og dyslipidemi som typiske klinisk-kjemiske forandringer (1). Årsaken til T2D er minst like kompleks som sykdommen selv. Det er kjent at genetisk disposisjon er viktig, samt livstilsfaktorer som inntak av energioverskudd i forhold til energiforbruk, mye mett fett og raske karbohydrater (2) og fysisk inaktivitet (3). Det antas at overvekt og fedme spiller en sentral rolle, og særlig synes den abdominale fedmen å være viktig. Abdominal fettvev er mer lipolytisk enn annet fettvev og vil derfor bidra med frie fettsyrer til andre organer som lever og skjelettmuskulatur.

Lagring av fett i disse organene, såkalt ektopisk fettlagring, antas å kunne medføre insulinresistens. Fettvevet bidrar også med inflammatoriske mediatorer som induserer insulinresistens. Faktisk er overvekt og fedme en kronisk inflammasjonstilstand, og denne inflammasjonen er nok medvirkende til flere av komplikasjonene knyttet til fedme (4).

Behandlingen av type 2-diabetes kan være krevende, og ofte må mange sider av tilstanden behandles parallelt. Den medikamentelle antidiabetiske behandlingen har imidlertid hatt som mål å redusere blodglukose. Effekt av antidiabetika har derfor blitt målt som evne til å redusere fastende blodglukose og/eller andelen glykert hemoglobin (HbA<sub>1c</sub>). For noen av de eldste legemidlene har man også dokumenterte effekter på harde endepunkter som overlevelse, hjerneslag og hjerteinfarkt hos overvektige pasienter.

## MATERIALE OG METODE

Oversikten er basert på et skjønnsmessig utvalg av relevante artikler funnet etter litteratursøk i PubMed med ulike kombinasjoner av søkeordene «antidiabetic drugs», «type 2 diabetes», «drug therapy», «metformin», «sulphonylurea», «glitazone», «acarbose», «incretin mimetic», «DPP-4 inhibitor» og «SGLT2 inhibitor». Figur 2 er basert på data fra Reseptregisteret.

## RESULTATER

### Behandlingsoversikt

Målet med all blodglukosereduserende behandling er at pasienten skal være symptomfri og blodglukosenivåene så normale som mulig, det vil si unngå akutt hyperglykemi (diabeteskoma) og akutte hypoglykemiske episoder. Tilnærmet normal blodglukose reduserer risiko for senkomplikasjoner, og derfor er behandlingsmålet for

de fleste HbA<sub>1c</sub> < 7,0 %. Sammenhengen mellom reduksjon av HbA<sub>1c</sub> og redusert risiko for mikrovaskulære komplikasjoner er godt dokumentert, mens dokumentasjonen med hensyn til reduksjon av makrovaskulære hendelser er noe svakere (5). Det er imidlertid viktig å samtidig vurdere blodlipider, blodtrykk, kroppsvekt og andre risikofaktorer (1, 5).

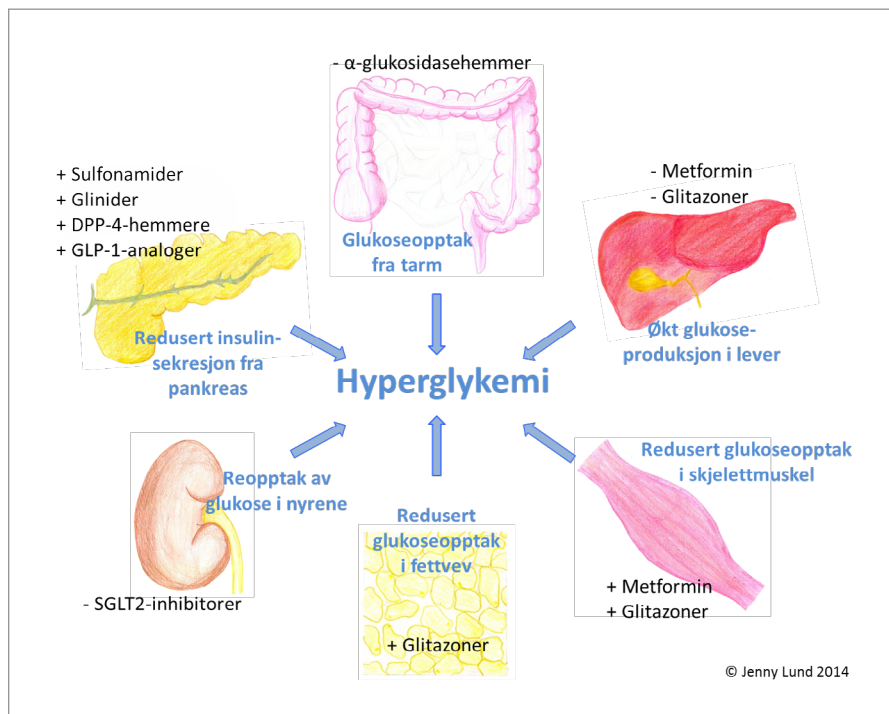
Siden mange organer er involvert i sykdomsbildet og blodglukosereguleringen, er det også flere mulige angrepspunkter for antidiabetika (figur 1), og kombinasjon av legemidler med komplementære angrepspunkter er veldig aktuelt. Helt uavhengig av medikamentell behandling, er livsstilsendring fundamentalt for all behandling av type 2-diabetes. Livsstilsendring med vektnedgang, mosjon og endring av kostholdet er det første som skal forsøkes. Dette kan senke blodglukose tilstrekkelig uten legemiddelbehandling, men er ofte vanskelig å opprettholde over tid. Dersom pasienten ikke får tilstrekkelig blodglukosereduksjon, eller ved betydelig hyperglykemi må legemiddelbehandling med antidiabetika initieres, og ved uttalt insulinmangel er substitusjonsbehandling med insulin nødvendig. Valg av behandling vil avhenge av den enkelte pasients karakteristika og grad av hyperglykemi. Behandling med insulin vil imidlertid ikke bli omtalt her.

### Legemidler som brukes ved type 2-diabetes

#### Biguanider (metformin)

Metformin er førstevalget til alle med type 2-diabetes såfremt det tolereres eller ikke er kontraindisert. Legemiddelet er særlig velegnet for overvektige pasienter. Metformin stimulerer blant annet enzymet AMP-aktivert proteinkinase (AMPK) som fungerer som en energisensor i celler. AMPK aktiveres når energistatus i cellene synker, det vil si når ratioen AMP/ATP stiger. Metformin medierer aktivering av AMPK ved å hemme syntese av ATP i mitokondriene og derved øke konsentrasjonen av aktivatoren AMP (6). Ved økt energibehov vil aktivert AMPK gi økt oksidasjon av fettsyrer og glukose. Metformin hemmer også glukoneogenesen (glukoseproduksjon/-frigjøring) i lever, trolig ved å hemme glyserolfosfat dehydrogenase i mitokondriene (7). Dette er antakelig den viktigste mekanismen for den blodglukosesenkende effekten av metformin (8). Metformin gir også økt opptak og oksidasjon av glukose i muskulatur.

Metformin brukt som monoterapi kan redusere HbA<sub>1c</sub> med 1–1,5 %. Legemiddelet har også gunstige effekter på lipidmetabolismen og reduserer plasmanivået av triglyserider med inntil 30 % og total-



**Figur 1.** Angrepspunkter for blodglukosesenkende legemidler. Hyperglykemi ved type 2-diabetes oppstår som følge av insulinresistens i perifere vev, redusert glukoseopptak i fettvev og muskler, økt glukoseproduksjon i lever og sviktende insulinsekresjon fra pankreas. De ulike legemiddelgruppene som brukes til behandling av type 2-diabetes reduserer hyperglykemi ved å virke på forskjellige målorganer. DPP-4 = dipeptidylpeptidase-4, GLP-1 = glukagonliknende peptid-1, SGLT2 = natriumavhengig glukosetransportør 2. + = stimulerende effekt, - = hemmende effekt.

LDL-kolesterol med inntil 10 %. Redusert triglyseridsekresjon (VLDL) fra lever er også et resultat av at metformin stimulerer AMPK som øker fettsyreoksidasjonen, og dette gir redusert lipogenese (fettsyresyntese) og triglyseridsyntese/-sekresjon (9). Metformin gir sjeldent hypoglykemi, hyperinsulinemi eller vektøkning. Det er også vist at metformin er assosiert med reduksjon i forekomsten av kardiovaskulær sykdom (10, 11).

Metformin kan kombineres med alle de andre antidiabetiske legemidlene. Gastrointestinale bivirkninger (anoreksi, kvalme, magesmerter, diaré) er relativt vanlige, særlig initialt, og er doseavhengige. Alvorlige bivirkninger som melkesyreacidose (laktatacidose) er sjeldent og forekommer nesten utelukkende hos eldre pasienter med hjerte-, nyre- og/eller leversykdom, alkoholoverforbruk og/eller dårlig ernærings- og allmenntilstand (12). Fordi metformin utelukkende utskilles uforandret gjennom nyrene, bør serumkreatinin-nivået bestemmes før behandlingen startes opp, spesielt hos eldre pasienter. Ved oppstart bør laveste dose initieres med gradvis doseøkning over 2–3 uker til ønsket

behandlingsmål; dette, samt å kombinere metformin med måltid, kan redusere forekomsten av gastrointestinale bivirkninger. Metformin har en halveringstid på cirka 6,5 timer og doseres 2–3 ganger daglig. Forbruket av metformin, DPP-4-hemmere og GLP-1-analoger i Norge har økt i de siste fem årene (figur 2).

#### Sulfonamider/sulfonylureaderivater

Denne gruppen omfatter glibenklamid, glipizid og glimepirid. Virkningsmekanismen er lik for alle sulfonylureaderivatene; de virker på betacellene i de langerhanske øyer i pankreas og gir økt insulinfrigjøring. Effekten er avhengig av en viss restproduksjon av insulin. Sulfonylureaderivatene bindes til sulfonylureareseptor (SUR-1) som er en subenhet i en ATP-avhengig kaliumkanal. Ved binding lukkes kaliumkanalene, dette gir depolarisering av cellemembranen, åpning av spenningsstyrte kalsiumkanaler og frigjøring av insulin (13). Glukose og andre molekyler som fysiologisk stimulerer insulinproduksjonen virker også ved å påvirke kaliumkanalene (14).

Alle sulfonylureaderivatene, gitt alene eller sammen med andre antidiabetiske

legemidler, kan redusere HbA<sub>1c</sub> med 1–1,5 % (15). Glibenklamid har en halveringstid i serum på cirka 10 timer, glimepirid har en halveringstid på 5–8 timer, mens glipizids halveringstid er cirka 4 timer (13). Alle legemidlene doseres én gang daglig, glipizid ½ time før frokost, glibenklamid og glimepirid tas til frokost. Alle sulfonylureaderivatene metaboliseres delvis via cytokrom P450 (CYP) 2C9 og pasienter som er langsomme omsettere av CYP2C9 eller som bruker legemidler som hemmer CYP2C9 (som flukonazol) kan få økt serumkonsentrasjon og økt hypoglykemisk effekt (16).

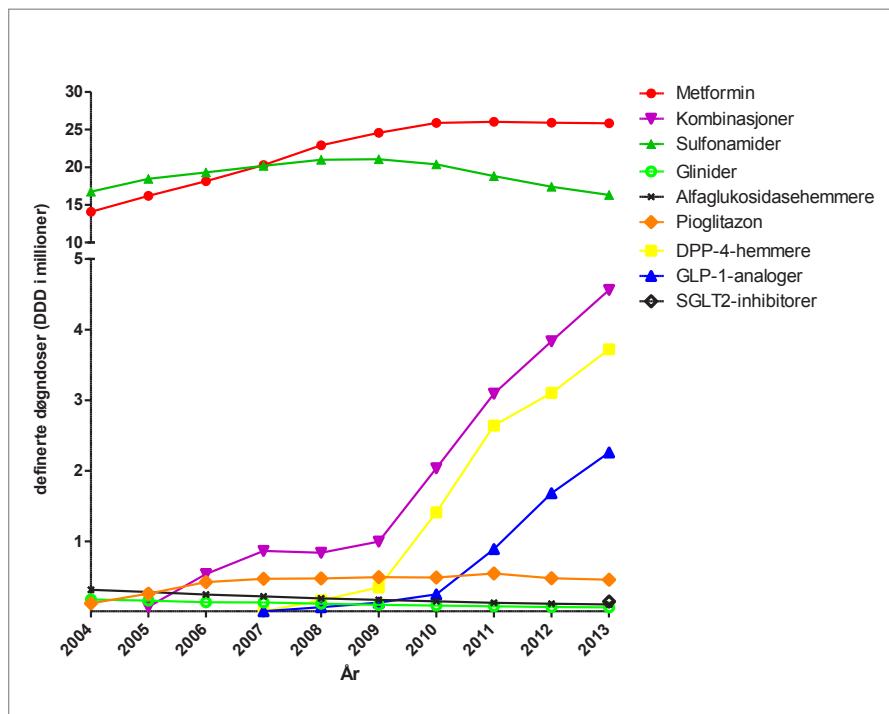
Bivirkninger av sulfonylureaderivatene er først og fremst hypoglykemi og er sannsynligvis relatert til legemidlenes halveringstid. Også andre vev, som hjerte og glatt muskulatur, inneholder sulfonylureareseptorer og binder sulfonylureaderivatene, og dette kan muligens være opphav til bivirkninger (17). Det har vært antydning at sulfonylureaderivatene, sammenliknet med andre glukosesenkende legemidler, kan gi økt risiko for kardiovaskulær sykdom, særlig ved monoterapi (18). En ny metaanalyse viser imidlertid at de sulfonylureapreparatene som er i bruk i dag ikke har en slik økt risiko (19).

#### Glinider (repaglinid)

Repaglinid er det eneste glinidet som er godkjent til bruk i Norge, men legemiddelet har ikke forhåndsgodkjent refusjon, så preparatet brukes lite (figur 2). Repaglinid virker, i likhet med sulfonylureaderivatene, på betacellene i de langerhanske øyer i pankreas og gir økt insulinfrigjøring. Repaglinid bindes til de samme ATP-avhengige kaliumkanalene som sulfonylureapreparatene, men på et annet sete enn SUR-1 (20). Effekten av repaglinid er raskt innsettende og kortvarig, med en plasmahalveringstid på cirka 1 time. Legemidlet tas derfor cirka 15 minutter før måltid og har størst effekt på postprandial blodglukosestigning, og reduksjon i HbA<sub>1c</sub> er vist å være noe lavere enn for metformin og sulfonylureapreparatene, 0,5–1 %. Repaglinid metaboliseres hovedsakelig i lever via CYP2C8 og CYP3A4 (20). Også for repaglinid er den vanligste bivirkningen hypoglykemi (20), men på grunn av kortere halveringstid er dette et mindre problem enn for sulfonylureaderivatene.

#### Alfaglukosidasehemmere (akarbose)

Akarbose virker lokalt i tynntarmen ved å være en kompetitiv og reversibel hemmer av enzymet  $\alpha$ -glukosidase i membranen i tarmepitelcellene. Dermed hemmes nedbrytningen av karbohydrater, og



**Figur 2.** Forbruk av de ulike blodglukosereduserende legemiddelgruppene i Norge i perioden 2004–2013. Forbruk er gitt som definerte døgndoser (DDD i millioner) for begge kjønn og alle aldre, basert på data fra Reseptregisteret. Med kombinasjoner menes kombinasjonspreparater som inneholder metformin. DPP4 = dipeptidylpeptidase-4, GLP-1 = glukagonliknende peptid-1, SGLT2 = natriumavhengig glukosetransporter 2.

absorpsjonen av glukose forsinkes slik at den postprandiale blodglukosestigningen blir lavere og blodglukosekurven jevnere. På bakgrunn av akarbose virkningsmekanisme har legemiddelet mer blodglukosesenkende effekt hos pasienter med et karbohydratrikt kosthold (21). Akarbose reduserer HbA<sub>1c</sub> mindre effektivt enn metformin og sulfonylureaderivatene (0,5–0,8 %), men reduserer postprandial blodglukosestigning uten å øke frigjøringen av insulin og gir dermed ikke hypoglykemi. Det er vist at postprandial hyperglykemi bidrar til høyt HbA<sub>1c</sub> og er muligens assosiert med diabetiske senkomplikasjoner (22). Akarbose kan være et alternativ både som monoterapi og i kombinasjon med alle orale antidiabetika og insulin, spesielt når postprandial hyperglykemi er et problem, men relativt hyppige gastrointestinale bivirkninger som flatulens og diaré begrenser bruken (figur 2). Tablettene må tas umiddelbart før måltid eller med første munnfull for at de skal virke.

#### Tiazolidindioner/glitazoner (pioglitazon)

Pioglitazon er det eneste glitazonet registrert i Norge etter at rosiglitazon ble trukket fra markedet. Glitazoner virker ved

å aktivere kjernereseptoren peroksisom proliferatoraktivert reseptortype gamma (PPAR $\gamma$ ). Den er med på å regulere viktige gener involvert i lipid- og karbohydratmetabolismen (23). Behandling med glitazoner gir kliniske effekter som kommer gradvis over flere uker. Fettvevsfordelingen i kroppen endres i en gunstig retning med mer subkutan fett og mindre visceralt/abdominalt fett. Insulinsensitiviteten og glukoseregulering bedres ved monoterapi, målt som redusert HbA<sub>1c</sub> (0,8–1,5 %). Behandlingen reduserer triglyseridnivået i plasma og øker HDL-kolesterolnivået. Det er sett store effekter av å begynne tidlig med glitazoner, da de bremser utviklingen av T2D og utsetter bruken av insulin (24). Dette skyldes trolig glitazonenes evne til å påvirke selve årsaken til problemet ved utviklingen av T2D og ikke bare følgesykdommene.

Glitazonene har også problematiske bivirkninger som er årsaken til deres restriktive bruk (figur 2). Behandlingen gir moderat vektøkning, men også væskeretensjon som kan være uheldig for enkelte pasienter, spesielt hjertesvikt-pasienter. Det er observert forverring av hjertesvikt, men ikke økt dødelighet for



pioglitazon (24). Økt plasmavolum er antakelig også årsaken til redusert hemoglobinivå (23). Det er også observert en økning i blærekreft og redusert beintetthet med økt bruddfrekvens hos enkelte pasienter. Behandling med glitazoner er derfor kontraindisert for pasienter med påvist hjertesvikt og/eller tidligere blærekreft og bør gis med forsiktighet til pasienter med redusert beintetthet.

Glitazonene er kun registrert for kombinasjonsbehandling med andre antidiabetika. De kan kombineres med metformin hos overvektige pasienter, eller med et sulfonylureapreparat hos pasienter med intoleranse eller med kontraindikasjon for metformin.

#### *Dipeptidylpeptidase-4(DPP-4)-hemmere/gliptiner*

Dipeptidylpeptidase-4(DPP-4)-hemmere, også kjent som gliptiner eller inkretinøkere, er som navnet tilsier hemmere av enzymet dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4). I denne legemiddelklassen finner vi sitagliptin, vildagliptin, saksagliptin og linagliptin.

DPP-4 bryter ned inkretinhormonene glukagonlignende peptid-1 (GLP-1) og glukoseavhengig insulinotrop polypeptid (GIP) til inaktive peptider. Både GLP-1 og GIP virker via G-proteinkoblede reseptorer. GIP-reseptoren er hovedsakelig uttrykt i betacellene i de langerhanske øyer i pankreas, og i mindre grad i fettvev og sentralnervesystemet. I motsetning er GLP-1-reseptoren mer universelt uttrykt, både i alfa- og betacellene samt i perifert vev. Aktivering av begge inkretinreseptorene på betacellene fører til en rask økning i nivået av cAMP og intracellulært kalsium, fulgt av en forsterket glukoseavhengig insulinutskillelse. En mer vedvarende inkretinreseptorstimulering er assosiert med induert gentranskripsjon og økt biosyntese av insulin, samt stimulering av betacelleproliferasjon (25). DPP-4-hemmere reduserer også leverens fastende og postprandiale glukoseproduksjon og reduserer dermed blodglukosekonsentrasjonen. HbA<sub>1c</sub>-nivået reduseres med cirka 0,6–0,9 % (26). Videre vil disse legemidlene regulere den glukoseavhengige glukagonsekresjonen på grunn av GLP-1s effekt på alfa-cellene (25).

DPP-4-hemmere ser ut til å ha relativt lite bivirkninger, men det har vært observert en økt risiko for infeksjoner, særlig urinveisinfeksjon og nasofaryngitt, samt økt forekomst av hodepine. Det har også vært rapportert økt risiko for pankreatitt ved bruk av DPP-4-hemmere og GLP-1-analoger. DPP-4-hemmerne er vektneutrale og på grunn av den glukoseavhengige

effekten til inkretinhormonene gir de ikke hypoglykemi (26). DPP-4-hemmerne kan benyttes i monoterapi eller i kombinasjon med andre antidiabetika eller insulin. Halveringstiden varierer for de ulike DPP-4-hemmerne og dermed også doseringen, fra 1 til 2 ganger daglig. Elimineringen er også forskjellig; sitagliptin skilles hovedsakelig uforandret ut i urinen, vildagliptin hydrolyseres, saksagliptin metaboliseres av CYP3A4/3A5, med en viss fare for interaksjoner med CYP3A4-hemmere, og linagliptin metaboliseres i liten grad og elimineres i feces.

#### *Inkretinmimetika/GLP-1-analoger*

I legemiddelgruppen inkretinmimetika finner vi eksenatid, liraglutid og lixisenatid. Disse legemidlene er alle syntetiske analoger av GLP-1 og virker som GLP-1-reseptoragonister. Ved økte nivåer av GLP-1 i kroppen forsterkes den glukoseavhengige insulinfrigjøringen fra betacellene både på grunn av en direkte effekt av GLP-1 på betacellene og via stimulering av vagusnerven og parasympatiske effekter på pankreas (27). I tillegg er GLP-1 vist å hemme magetømming, glukagonutskillelse og appetitt, samt øke overlevelse av betaceller ved å stimulere vekst og hemme apoptose (25, 27). I de fleste kliniske studier er det observert en svak vektreduksjon (1–4 kg) ved bruk av GLP-1-analoger, og det er vist gunstige effekter på blodlipider og svak blodtrykkssenkende effekt (27). HbA<sub>1c</sub>-nivået reduseres med cirka 1 %. Den glykemiske forbedringen sett ut fra HbA<sub>1c</sub> er noe større enn for DPP4-hemmerne (26). Dette skyldes trolig at inkretinmimetika fører til høyere farmakologiske konsentrasjoner av frie (ikke albuminbundet) GLP1-agonister. Inkretinmimetika er videre i sammenlikningsstudier sett å gi en større vektreduksjon enn DPP4-hemmere; dette skyldes trolig mekanismer som involverer redusert sulfølelse og nedsatt energiinntak.

GLP-1-analogene må administreres ved subkutan injeksjon og brukes i kombinasjon med andre antidiabetika. De vanligste bivirkningene er akutte gastrointestinale reaksjoner som kvalme, oppkast, abdominalsmerter, forstoppelse og diaré (26). Disse bivirkningene er vanligst i oppstartsfasen av behandlingen og reduseres etter hvert med fortsatt behandling. Man er imidlertid oppmerksom på eventuelle langtidseffekter av mer alvorlig karakter. Ettersom inkretinmimetika kun øker insulinutskillelsen ved hyperglykemi og ikke ved normale nivåer, og motsatt ved hypoglykemi, er risikoen for hypoglykemi svært lav. Hypoglykemi er imidlertid rapportert som en vanlig bivirkning

dersom inkretinmimetika kombineres med sulfonylurea.

Eksenatid var det første inkretinmimetikaet på markedet, men ettersom denne må injiseres 2 ganger daglig ble mer langtidsvirkende inkretinmimetika etterspurt og derfor kom liraglutid og lixisenatid på markedet da disse kun skal injiseres 1 gang daglig.

#### *SGLT2-inhibitorer*

Dette er det nyeste skuddet på stammen av antidiabetika, og har to virkestoff på markedet i Norge: dapagliflozin og empagliflozin. Disse er selektive, reversible hemmere av glukosetransportøren SGLT2 (natriumglukose-kotransportør 2) i proksimale nyretubulus. Denne transportøren sørger for reabsorpsjon av cirka 90 % av filtrert glukose, og når den hemmes vil mer glukose bli skilt ut med urinen. Legemidlene hemmer ikke reabsorpsjon fullstendig, den er doseavhengig med maksimal effekt på cirka 40 % hemmet reabsorpsjon (28). Effekten av legemidlene forutsetter tilnærmet normal nyrefunksjonen, da mengde filtrert glukose vil avhenge av den glomerulære filtrasjonshastigheten. Halveringstiden til dapagliflozin og empagliflozin er henholdsvis cirka 14 og 12 timer, de doseres dermed 1 gang daglig og begge metaboliseres i lever ved glukuronidkonjugering.

I kliniske studier har dapagliflozin og empagliflozin vist å redusere HbA<sub>1c</sub> med 0,5–0,6 % og kroppsvekt med 1–2 kg. Vekttapet kan trolig knyttes til økt diurese og kaloritap i urinen, men de er også vist å redusere fettmasse (29). De vanligste bivirkningene er som forventet genitale infeksjoner og urinveisinfeksjoner, hypotensjon og økt hematokritt. For øvrig kreves overvåking av nyrefunksjon, beinminereralisering, leverfunksjon og visse kreftformer (bryst og blære) som det er sett økt forekomst av (30).

#### **Nye legemidler under utprøving**

Det er mange nye legemidler under utprøving mot T2D, flest nye stoffer i kjente legemiddelgrupper som DPP-4-hemmere, GLP-1-analoger og SGLT2-hemmere. Nye, lovende glitazoner som har vist bedre bivirkningsprofil, ingen negative effekter på hjertet og mindre vektøkning, er under utprøving i kliniske studier (24). Noen nye prinsipper er imidlertid også aktuelle, blant annet GPR-40-agonister. GPR-40 er en G-proteinkoblet reseptor for middels- og langkjedede fettsyrer. Den sitter på betacellene i pankreas og øker insulinfrigjøring (31). Virkningsmekanismen blir dermed liknende som for sulfonylureapreparatene og glinidene. ▶

Et annet helt nytt prinsipp er hemmere av insulindegraderende enzymer (IDE). Slike hemmere er vist å bedre glukosetoleransen i dyreforsøk (32). Ellers jobbes det videre med agonister/aktivatorer av kjernereseptorer, der særlig kombinerte PPAR $\alpha$ / $\gamma$ -aktivatorer er interessante, samt utvikling av selektive PPAR $\gamma$ -agonister som virker kun i muskler og fett, og ikke beinvev eller nyre. En helt annen og ny strategi er å hemme den kroniske inflammasjonen som ses ved type 2-diabetes. Kliniske studier med de antiinflammatoriske stoffene salisylat og anakinra (interleukin-1-antagonist) har vist redusert HbA<sub>1c</sub> (31). Hemmere av enzymet 11- $\beta$ -hydroksysteroid dehydrogenase (HSD-1) som omdanner inaktivt kortison til aktivt kortisol er et annet interessant angrepspunkt siden det er kjent at forhøyede nivåer av kortisol har en diabetogen effekt (31).

## KONKLUSJON

Det finnes et stort utvalg av antidiabetika med ulike virkningsmekanismer og livingsstilsråd. De fleste av disse legemidlene er trygge å kombinere. Dette kan gi muligheter for skreddersydd og individualisert behandling, men sykdomsbildet og årsaksforholdene hos de ulike pasientene er svært forskjellige og ofte vanskelig å forstå. Derfor kan behandlingen være krevende, og mange sliter med å nå behandlingsmålet. I tillegg til legemiddelregimer vil det alltid være behov for god opplæring av pasienten om egen sykdom, motivasjon og livsstilsrådgivning med fokus på fysisk aktivitet og et sunt kosthold. For overvektige bør også vektreduksjon prioriteres.

*Oppgitte interessekonflikter: Ingen*

## REFERANSER

1. Diabetes. Forebygging, diagnostikk og behandling. Helsedirektoratet, 2009.
2. Bhupathiraju SN, Tobias DK, Malik VS et al. Glycemic index, glycemic load, and risk of type 2 diabetes: results from 3 large US cohorts and an updated meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2014; 100: 218–32.
3. Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *Lancet* 2014; 383: 1068–83.
4. Item F, Konrad D. Visceral fat and metabolic inflammation: the portal theory revisited. *Obes Rev* 2012; 13 Suppl 2: 30–9.
5. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2012; 55: 1577–96.
6. Hardie DG. AMPK: positive and negative regulation, and its role in whole-body energy homeostasis. *Curr Opin Cell Biol* 2014; 33C: 1–7.
7. Madiraju AK, Erion DM, Rahimi Y et al. Metformin suppresses gluconeogenesis by inhibiting mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase. *Nature* 2014; 510: 542–6.

8. Pernicova I, Korbonits M. Metformin--mode of action and clinical implications for diabetes and cancer. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10: 143–56.
9. Ruderman NB, Carling D, Prentki M et al. AMPK, insulin resistance, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2013; 123: 2764–72.
10. Selvin E, Bolen S, Yeh HC et al. Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications: a systematic review. *Arch Intern Med* 2008; 168: 2070–80.
11. Saenz A, Fernandez-Esteban I, Mataix A et al. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus. *The Cochrane database of systematic reviews* 2005: CD002966.
12. Hanssen KF. (Lactic acidosis as adverse effect of metformin). *Tidsskr Nor Lægeforen* 2003; 123: 2583–4.
13. Rendell M. The role of sulphonylureas in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2004; 64: 1339–58.
14. Lang V, Youssef N, Light PE. The molecular genetics of sulfonylurea receptors in the pathogenesis and treatment of insulin secretory disorders and type 2 diabetes. *Curr Diab Rep* 2011; 11: 543–51.
15. Hirst JA, Farmer AJ, Dyar A et al. Estimating the effect of sulfonylurea on HbA<sub>1c</sub> in diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2013; 56: 973–84.
16. Tornio A, Niemi M, Neuvonen PJ et al. Drug interactions with oral antidiabetic agents: pharmacokinetic mechanisms and clinical implications. *Trends Pharmacol Sci* 2012; 33: 312–22.
17. Sehra D, Sehra S, Sehra ST. Sulfonylureas: do we need to introspect safety again? *Expert Opin Drug Saf* 2011; 10: 851–61.
18. Phung OJ, Schwartzman E, Allen RW et al. Sulphonylureas and risk of cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2013; 30: 1160–71.
19. Hemmingsen B, Schroll JB, Wetterslev J et al. Sulfonylurea versus metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes: a Cochrane systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials and trial sequential analysis. *CMAJ open* 2014; 2: E162–75.
20. Scott LJ. Repaglinide: a review of its use in type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2012; 72: 249–72.
21. Derosa G, Maffioli P. alpha-Glucosidase inhibitors and their use in clinical practice. *Arch Med Sci: AMS* 2012; 8: 899–906.
22. Derosa G, Maffioli P. Efficacy and safety profile evaluation of acarbose alone and in association with other antidiabetic drugs: a systematic review. *Clin Ther* 2012; 34: 1221–36.
23. Birkeland KI. (Glitazones--a new therapeutic principle in diabetes). *Tidsskr Nor Lægeforen* 2001; 121: 2617–9.
24. Yau H, Rivera K, Lomonaco R et al. The future of thiazolidinedione therapy in the management of type 2 diabetes mellitus. *Curr Diab Rep* 2013; 13: 329–41.
25. 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.
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: 194–206.
27. Nadkarni P, Chepurny OG, Holz GG. Regulation of glucose homeostasis by GLP-1. *Pro Mol Biol Transl Sci* 2014; 121: 23–65.
28. Hasan FM, Alsahl M, Gerich JE. SGLT2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 104: 297–322.

29. Scheen AJ. Pharmacodynamics, Efficacy and Safety of Sodium-Glucose Co-Transporter Type 2 (SGLT2) Inhibitors for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Drugs* 2015; 75: 33–59.
30. Staff PE. Dapagliflozin. A hypoglycaemic drug causing disproportionate harm, especially to kidneys. *Prescribe International* 2014; 23: 61.
31. Fonseca V. Diabetes mellitus in the next decade: novel pipeline medications to treat hyperglycemia. *Clin Ther* 2013; 35: 714–23.
32. Maianti JP, McFedries A, Foda ZH et al. Anti-diabetic activity of insulin-degrading enzyme inhibitors mediated by multiple hormones. *Nature* 2014; 511: 94–8.

Manuskriptet ble mottatt 28. oktober 2014 og godkjent 6. mars 2015. ■

## REVIEW ARTICLE, SUMMARY

### *Oral glucose lowering drugs against type 2 diabetes*

#### Background

This review gives an overview of the available drugs, except insulin, for treatment of hyperglycemia in type 2 diabetes. The mechanisms of action, clinical effects, clinical use and the most common adverse effects are summarized.

#### Material and methods

The review is based on a qualified selection of relevant articles found by searching the PubMed database.

#### Results and conclusion

Treatment of hyperglycemia in type 2 diabetes can be challenging, and the achievement of blood glucose control often requests multifaceted approaches. Life style intervention is fundamental to all drug regimes, and the patients should be motivated for and educated in the importance of physical activity, a healthy diet and weight reduction if overweight. If this does not lead to desired blood glucose level, medical treatment should be initiated, and combinations of drugs with different targets are often required. Metformin is considered the first-line therapy for most patients. The blood glucose lowering efficacy for metformin, sulphonylureas and glitazones is about 1–1.5 % reduction in HbA<sub>1c</sub>, whereas DPP4 inhibitors, GLP-1 analogs, SGLT2 inhibitors and acarbose show a slightly lower effect. The choice of treatment will depend on individual characteristics and the degree of hyperglycemia.