

Behandeling van patiënten met diabetes mellitus type 2: nieuwe therapieën aan de horizon

Sander Veltkamp ^{a*} en Frans Opdam ^b

^a Apotheke-klinisch farmacoloog, Global Clinical Pharmacology & Exploratory Development, Astellas Pharma, Leiderdorp.

^b Internist-klinisch farmacoloog in opleiding, apotheker, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden.

* Correspondentie: sander.veltkamp@eu.astellas.com.

KERNPUNTEN

- Om de behandeling van diabetes mellitus type 2 (DM2) te verbeteren zijn verschillende typen glucoseverlagende middelen met nieuwe farmacologische concepten in ontwikkeling.
- Insuline-onafhankelijke glucoseverlaging is mogelijk met remmers van de natriumafhankelijke glucose-co-transporter type 2 (SGLT2) in de nier.
- Glucose-afhankelijke insulinesecretie wordt bevorderd met agonisten van de G-proteïne-gekoppelde receptor type 40 (GPR40) of type 119 (GPR119) in de bètacellen van de pancreas.
- Preklinische en klinische studies laten zien dat deze middelen het gunstige effect van reductie in lichaamsgewicht combineren met afwezigheid van hypoglykemie.

Inleiding

Het aantal mensen met diabetes mellitus werd in 2000 wereldwijd geschat op 171 miljoen [1]. In 2007 bedroeg het aantal Nederlanders met diabetes mellitus 740.000 [2], van wie de meerderheid leed aan type 2 (DM2, circa 90-95%). Belangrijke risicofactoren voor het ontwikkelen van DM2 zijn obesitas [3], gebrek aan lichamelijke activiteit, voedingsfactoren en genetische aanleg. Het aantal patiënten met DM2 is sinds de tweede helft van de jaren negentig sterk gestegen en de ziekte komt de laatste jaren ook steeds meer bij adolescenten voor. Dit brengt enorme kosten met zich mee voor de gezondheidszorg. In 2002 waren de directe medische kosten en indirecte met diabetes geassocieerde uitgaven in de Verenigde Staten 132 miljard dollar [4]. In 2005 bedroegen de kosten voor zorg aan diabetespatiënten in Nederland 814 miljoen euro, waarvan 48% werd besteed aan genees- en hulpmiddelen [2]. DM2-patiënten ervaren een verslechtering van de kwaliteit van leven ten gevolge van langetermijncomplicaties van hun ziekte en de levenslange polyfarmacie. Ondanks medicamenteuze behandeling ontwikkelt een groot aantal DM2-patiënten namelijk op den duur microvasculaire complicaties (retinopathie, nefropathie, neuropathie) en/of macrovasculaire complicaties (coronaire hartziekte) [5]. De mate van hyperglykemische ontregeling bij DM2-patiënten lijkt een voorspeller te zijn voor het optreden van vasculaire complicaties en mortaliteit [6]. Epidemiologische studies

ABSTRACT

Treatment of patients with type 2 diabetes mellitus: new therapies on the horizon

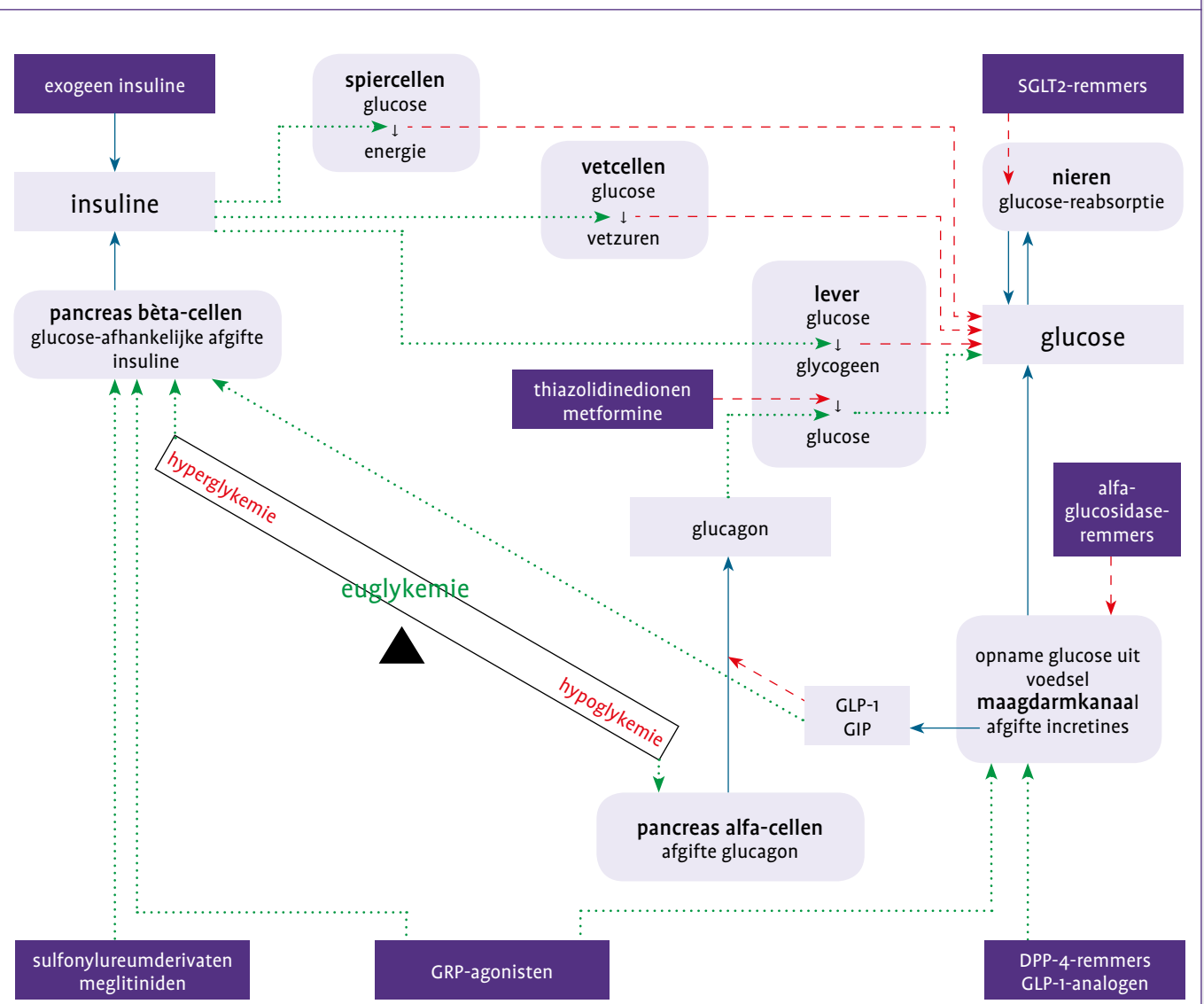
Treatment of patients with type 2 diabetes mellitus (DM2) remains complex and challenging. Although a wide range of pharmacotherapy for patients with DM2 is available, including biguanides (metformin), sulfonylureas (e.g. glimepiride), thiazolidinediones (e.g. pioglitazone), dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) inhibitors (e.g. sitagliptin), glucagon-like peptide-1 (GLP-1) agonists (e.g. exenatide), meglitinides (e.g. repaglinide), α -glucosidase inhibitors (e.g. acarbose), and insulin, many patients do not achieve or retain glycaemic targets, partly due to limiting side-effects of their pharmacotherapy, including weight gain, hypoglycaemia, fluid retention, and gastrointestinal side-effects. New upcoming therapies include inhibitors of renal sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) and agonists of the G-protein coupled receptor type 40 (GPR40) or 119 (GPR119) in the beta cells of the pancreas. These new therapies have shown effectiveness in preclinical and clinical studies and may additionally reduce bodyweight, together with a favourable safety profile.

Veltkamp S, Opdam F. Behandeling van patiënten met diabetes mellitus type 2: nieuwe therapieën aan de horizon. PW Wetenschappelijk Platform. 2011;5:a1135.

voorspellen dat het aantal diabetespatiënten fors zal toenemen en in 2030 wereldwijd circa 366 miljoen mensen zal bedragen [1]. Voor Nederland betekent dit dat er in 2025 ruim 1,3 miljoen DM2-patiënten zullen zijn. Dit zal een voortgaande stijging van de kosten van de gezondheidszorg met zich meebrengen. Onder fysiologische omstandigheden wordt de bloedglucoseconcentratie tussen 4 en 8 mmol/L gehouden. Bij deze regulatie is een groot aantal hormonen betrokken, waaronder insuline, glucagon, incretines [glucagon-like peptide-1 (GLP-1) en glucose-afhankelijke insulintrope polypeptide (GIP)] (figuur 1). Bij patiënten met diabetes mellitus is deze glucosehomeostase verstoord. DM2 is een complexe metabole ziekte, die gekenmerkt wordt door insulineresistentie van lever, spier en vetcel en door gestoorde insulinesecretie, waardoor hyperglykemie ontstaat [7]. De geschatte achteruitgang van de bèta-celfunctie is circa 4% per jaar. Daarentegen verandert de insulineresistentie niet of nauwelijks; die is vaak al maximaal bij obesitas. De tot nu toe beschikbare geneesmiddelen trachten de insulinesecretie te verhogen of de insulineresistentie te verminderen. Hoewel thiazolidinedionen een mogelijk beschermend effect hebben op de achteruitgang van de

FIGUUR 1

Schematische weergave van de pathofysiologie van diabetes mellitus type 2 en werkingsmechanismen van glucoseverlagende middelen



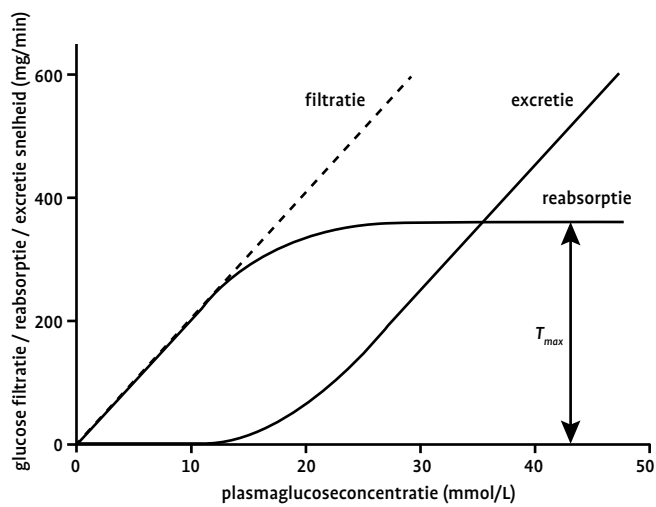
Organen en dergelijke zijn aangegeven met ovalen; stoffen met rechthoeken. Blauwe pijlen geven verplaatsingen aan, zwarte pijlen omzettingen, groene pijlen betekenen stimulatie en rode pijlen betekenen remming. De lever bijvoorbeeld zet glucose om (zwarte pijl) in glycogeen, wat de bloedglucosespiegel doet afnemen (rode pijl), maar de lever zet ook weer glycogeen om in glucose, waardoor de bloedglucosespiegel stijgt (groene pijl). Deze laatste omzetting wordt geremd (rode pijl) door thiazolidinediolen en door metformine. DPP-4: dipeptidylpeptidase-4; GIP: glucose-afhankelijke insulintrope polypeptide; GLP-1: glucagon-like peptide 1; GPR: G-proteïne-gekoppelde receptor; SGLT2: natriumafhankelijke glucose-cotransporter 2.

bètacelfunctie, is het tot op heden niet gelukt dit proces een halt toe te roepen. Universiteiten, onderzoekinstellingen, ziekenhuizen en farmaceutische bedrijven besteden veel tijd en geld aan onderzoek naar nieuwe behandelstrategieën, onder andere voor ziektes met een grote *medical need*, zoals oncologie en metabole ziekten. Helaas komt slechts een klein percentage (circa 11%) van de geneesmiddelen die voor het eerst bij de mens worden getest, uiteindelijk voor de patiënt beschikbaar. Een groot aantal geneesmiddelen

sneuveld tijdens de ontwikkeling wegens toxiciteit en/of het ontbreken van effectiviteit [8]. Er wordt op allerlei manieren geprobeerd dit te verbeteren, onder andere door een beter begrip van de pathofysiologie van ziekten, ontwikkeling van diermodellen, de toepassing van biomarkers en de ontwikkeling van farmacokinetische-farmacodynamische modellen. Hieronder wordt kort ingegaan op de huidige farmacotherapie en vervolgens worden nieuwe farmacologische concepten behandeld.

FIGUUR 2

Schematische weergave van renale filtratie, reabsorptie en excretie van glucose



De hoeveelheid gefiltreerd glucose neemt lineair toe met de toename in plasmaglucoconcentratie (gestippelde lijn). Als de plasmaglucoconcentratie boven een drempelwaarde komt (circa 10 mmol/L) wordt er glucose uitgescheiden in de urine en bij een zekere glucoseconcentratie is de maximale renale reabsorptiecapaciteit (T_{max} ; circa 350 mg/min) bereikt. SGLT2-remmers verlagen de T_{max} en de glucosedrempelconcentratie ('linksverschuiving' van de glucose-excretiecurve) waardoor de glucose-excretie in de urine start bij lagere plasmaglucoconcentraties.

Huidige farmacotherapie

Belangrijke behandeldoelen bij DM2 zijn het bereiken van een optimale glucoseregulatie, het voorkómen van micro- en macrovasculaire complicaties en het herkennen en behandelen van cardiovasculaire risicofactoren, zoals hypertensie en hyperlipidemie. Gewichtsreductie, in het bijzonder bij de obese patiënt, speelt een belangrijke rol. Een groot aantal patiënten heeft geneesmiddelen nodig om bovengenoemde behandeldoelen na te streven [9]. Interventie in een vroeg stadium van de ziekte en het nauwlettend controleren van de bloedglucosespiegels kan de ziektelast verlichten en wellicht het ontwikkelen van complicaties en verdere disfunctie van de bètacellen van de pancreas voorkómen of in ieder geval vertragen [10].

Er is een groot scala aan glucoseverlagende geneesmiddelen beschikbaar met uiteenlopende werkingsmechanismen, zoals biguaniden (metformine), sulfonyleuremderivaten (glimperide), thiazolidinedionen (pioglitazon), remmers van dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) (sitagliptine), agonisten van glucagon-like peptide-1 (GLP-1) (exenatide), meglitiniden (repaglinide), alfa-glucosidaseremmers (acarbose) en insuline. De aangrijpingspunten van deze categorieën middelen zijn weergegeven in figuur 1. Metformine is veelal het geneesmiddel van eerste keus en andere middelen worden vaak toegevoegd aan deze behandeling.

Ondanks de beschikbaarheid van dit bonte palet aan farmacotherapeutische strategieën, bereiken of behouden veel patiënten geen normoglykemie [11, 12]. Daarnaast ondervinden veel patiënten hinderlijke bijwerkingen zoals gewichtstoename en vochtretentie, hypoglykemie en gastro-intestinale bijwerkingen [12, 13]. Er is daarom behoefte aan nieuwe veilige en effectieve therapieën voor de behandeling van DM2.

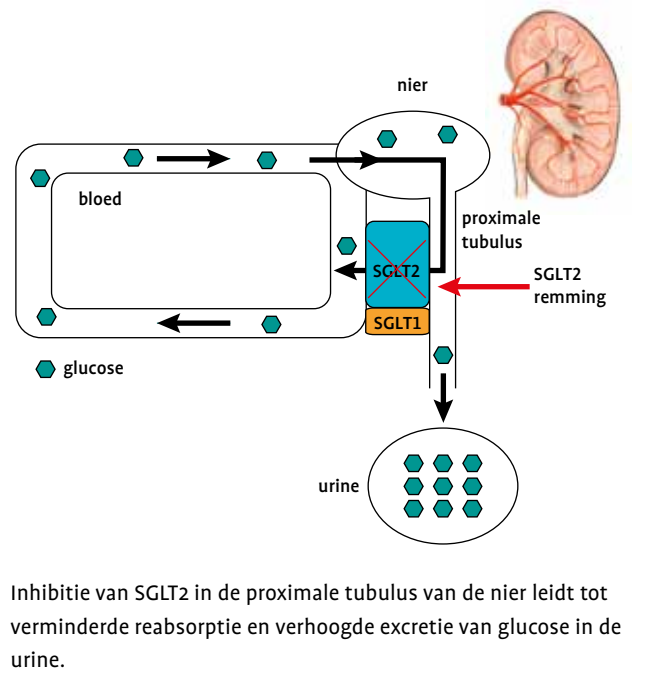
Nieuwe farmacologische concepten

Er zijn momenteel geneesmiddelen in ontwikkeling voor de behandeling van DM2, waaronder remmers van de natriumafhankelijke glucose-cotransporter type 2 (SGLT2) en agonisten van de G-proteïne-gekoppelde receptor (GPR). De SGLT2-remmers werken op het niveau van de nier, onafhankelijk van insuline. De GPR-agonisten stimuleren de bètacellen van de pancreas tot afgifte van insuline in aanwezigheid van hoge glucosespiegels en stimuleren secretie van incretines vanuit de intestinale cellen. Beide middelen combineren het gunstige effect van gewichtsreductie met een minimaal risico op hypoglykemie en hebben mogelijk een beschermend effect op de bèta-celfunctie. Hieronder worden deze nieuwe middelen in meer detail beschreven.

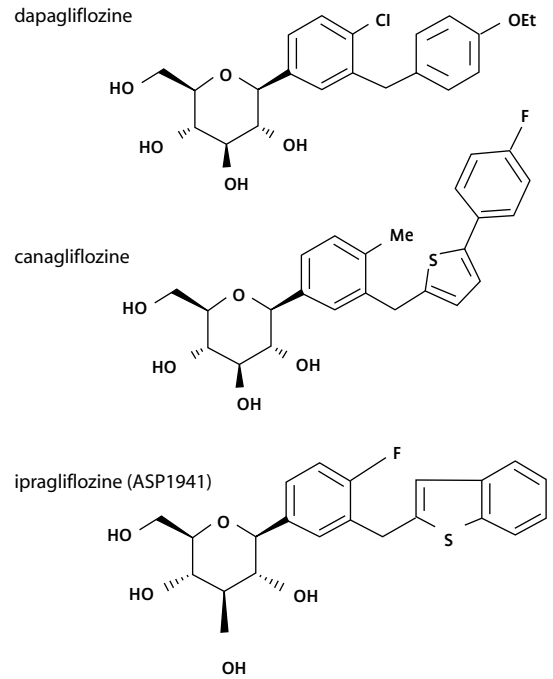
SGLT2-remmers

De nier is een belangrijk orgaan in de glucosehomeostase. De nier zorgt onder andere voor glucoseproductie via gluconeogenese, glucosereabsorptie vanuit de proximale tubulus en glucose-uitscheiding in de urine (figuur 1). De hoeveelheid glucose die gefiltreerd wordt door de nieren, is afhankelijk van de plasmaglucoconcentratie en de glomerulaire filtratiesnelheid (GFR). In een gezond persoon, met een glucosespiegel van circa 5,6 mmol/L en een GFR van 125 mL/min, wordt per dag ongeveer 180 g plasmaglucoconcentratie gefiltreerd [14]. Hiervan wordt circa 99% teruggeresorbeerd, waardoor er nauwelijks glucose in de urine wordt uitgescheiden. Indien de glucoseconcentratie boven een bepaalde grenswaarde komt (circa 10 mmol/L) en in de nier de maximale capaciteit van glucosereabsorptie ($T_{max} \approx 350$ mg/min) is bereikt, zal glucose worden uitgescheiden in de urine (figuur 2) [12, 15]. Natriumafhankelijke glucose-cotransporters (SGLT's), vooral de subtypen SGLT2 en SGLT1, zijn verantwoordelijk voor actief glucosetransport tegen de concentratiegradiënt in, over het apicale membraan van de proximale tubulus. SGLT2, gelokaliseerd in het eerste gedeelte van de proximale tubulus, speelt hierbij de voorname rol [14]. SGLT2 heeft een lage affiniteit en hoge capaciteit voor glucose en is verantwoordelijk voor circa 90% van de renale glucosereabsorptie. In de nier is een geringere rol weggelegd voor SGLT1, dat in het laatste gedeelte van de proximale tubulus voorkomt en verantwoordelijk is voor circa 10% van de renale glucose-reabsorptie. SGLT1 speelt een belangrijke rol bij de opname van glucose vanuit de darm. Inhibitie van SGLT2 leidt tot verminderde reabsorptie en verhoogde excretie van glucose in de urine (figuur 3). SGLT2-remmers zijn afgeleid van het flavonoïde florzine, dat onder meer voorkomt in de bast van de appelboom [16] en waarvan al langer bekend is dat toediening gepaard gaat met verminderde opname van glucose door de darm en toename van glucosurie. Er is een aantal orale selectieve SGLT2-remmers in fase II/III van klinische ontwikkeling: dapagliflozine, canagliflozine, ipragliflozine

FIGUUR 3
Werkingsmechanisme van SGLT2-remmers



FIGUUR 4
Structuurformules van SGLT2-remmers [14]



(figuur 4) en BI10773. De farmacologische eigenschappen van deze SGLT2-remmers zijn weergegeven in tabel 1. Deze SGLT2-remmers verlagen de plasmaglucosespiegel door toename van de glucosurie, onafhankelijk van insuline. Een bijkomend gunstig effect is gewichtsafname (calorieverlies door glucose-uitscheiding). Bijwerkingen komen nauwelijks voor, met name werden geen hypoglykemieën, elektrolytstoornissen of dehydratie door osmotische diurese gezien. Een mogelijk ongunstig effect is een lichte toename van urogenitale infecties, hoewel die sowieso vaker worden gezien bij patiënten met DM2. Momenteel worden de vasculaire effecten onderzocht in grote klinische studies.

Dapagliflozine

Bij gezonde vrijwilligers en bij DM2-patiënten is een dosisafhankelijke toename gezien in glucose-excretie in de urine (tabel 1) [18, 19]. In een 12 weken durende fase-IIb-studie werd een dosisafhankelijke afname in HbA_{1c} van 0,37-0,7% gezien en een afname in lichaamsgewicht van 1,3-2,2% in vergelijking met placebo [30]. Bijwerkingen waren infecties van urinewegen en genitaliën, misselijkheid, duizeligheid, hoofdpijn, vermoeidheid, rugpijn en ontsteking van de neusholte. Een recente fase-III-studie bij DM2-patiënten die slecht waren ingesteld op insuline of op insuline in combinatie met een oraal antidiabeticum, liet na 24 weken behandeling met dapagliflozine (2,5-10 mg) een significante daling zien in HbA_{1c} ten opzichte van de aanvangswaarde en in vergelijking met placebo [-0,75% (2,5 mg), -0,82% (5 mg), -0,90% (10 mg), -0,30% (placebo); P < 0,0001]. Tevens werd een afname in lichaamsgewicht waargenomen [-0,98 kg (2,5 en 5 mg), -1,67 kg (10 mg), +0,02 kg (placebo); P ≤ 0,0001] [31].

De verbetering in glykemische controle na monotherapie en in combinatie met metformine of insuline bleek onafhankelijk van eerder gebruikte antidiabetica en het stadium van de ziekte [32].

Canagliflozine

Canagliflozine werd goed verdragen na eenmaal-daagse (10-800 mg) en tweemaal-daagse (400 mg) orale toediening als suspensie [21]. Er werden geen hypoglykemieën gezien en er was geen effect op uitscheiding van elektrolyten in de urine. Eenmaal-daagse toediening (30-600 mg) gedurende 14 dagen resulteerde in een dosisafhankelijke toename in glucose-uitscheiding in de urine en in een afname van het lichaamsgewicht bij obese vrijwilligers [22]. Bij DM2-patiënten werd een afname gezien van plasmaglucosespiegels en van lichaamsgewicht na twee weken behandeling (≥ 100 mg) [33]. In een dubbelblinde, gecontroleerde, 12 weken durende studie werd een afname gezien in HbA_{1c} en reductie in lichaamsgewicht na canagliflozine (50-300 mg eenmaal daags; 300 mg tweemaal daags) bij DM2-patiënten die waren ingesteld op metformine [34]. Het aantal patiënten met vulvovaginale candidiasis was 3-8% in de canagliflozinegroepen en 2% in de placebogroep; voor urineweginfecties was dit 3-9% in de canagliflozinegroepen en 6% in de placebogroep.

Ipragliflozine

In een klinische studie bij gezonde vrijwilligers nam de excretie van glucose in de urine significant toe met de dosis ipragliflozine zonder een effect op plasmaglucose (tabel 1) [25]. De stof werd goed verdragen in doseringen van 5 tot 600 mg eenmaal daags gedurende 10 dagen. In een gerandomiseerde, dubbelblinde,

TABEL 1

Farmacologische eigenschappen van SGLT2-remmers

Eigenschappen	Dapagliflozine	Canagliflozine	Ipragliflozine	BI10773
Farmacodynamiek				
IC50 (nmol/L) SGLT2	1,1 [17]	2,2 [20]	7,4 [24]	3,1 [27]
IC50 (nmol/L) SGLT1	1200 [17]	440 [20]	1880 [24]	7700 [27]
Selectiviteit SGLT2/SGLT1	1100 [17]	200 [20]	250 [24]	2484 [27]
Farmacokinetiek				
t_{max} (uur)	1-2 [18, 19]	2-4 [21]	1-2 [25]	1-2 [28]
$t_{1/2}$ (uur)	17 [18, 19]	11-14 [21]	11-15 [25]	6-13 [28]
Klinisch effect				
Glucose-excretie in urine (g/24 uur)				
• gezonde vrijwilligers	55-60 bij 20 mg/d [18, 19]		31-71 bij 5-600 mg/d [25]	62-91 bij 50-800 mg/d [28]
• obese personen		5-60 bij 30-600 mg/d [22] 70 bij 2×300 mg/d [22]		
• DM2-patiënten	40 bij 5 mg/d: [18, 19] 70-80 bij 25 mg/d [18, 19]	72 bij 100 mg/d [23]	62-91 bij 50-300 mg/d [26]	64-78 bij 10-100 mg/d [29]

IC50: concentratie waarbij 50% inhibitie optreedt; SGLT: natriumafhankelijke glucose-cotransporter.

placebogecontroleerde studie bij 361 Japanse DM2-patiënten, werd na 12,5-100 mg ipragliflozine eenmaal daags gedurende 12 weken een significante afname gezien in HbA_{1c} , nuchtere plasmaglucozespiegel en lichaamsgewicht ten opzichte van de aanvangswaarde en in vergelijking met placebo [35]. Een fase-II-studie in de Verenigde Staten met 61 onbehandelde DM2-patiënten toonde aan dat vier weken behandeling met ipragliflozine (50-300 mg) goed werd verdragen als monotherapie en als combinatietherapie [26]. Naast een dosisafhankelijke toename in glucose-excretie in de urine en een afname in nuchtere plasma-glucozespiegel werd een afname in lichaamsgewicht gezien (3,2-4,2 kg met ipragliflozine versus 1,8 kg met placebo). De meest voorkomende bijwerkingen waren obstipatie (29%), droge huid (8%), misselijkheid (6%) en hoofdpijn (2%). De incidentie van bijwerkingen was gelijk voor de met ipragliflozine en de met placebo behandelde patiënten.

BI10773

BI10773 deed de 24-uurs glucose-excretie in de urine toenemen in een fase-I-studie bij 72 gezonde mannen (tabel 1) [28]. De meest voorkomende bijwerkingen, zoals hoofdpijn, misselijkheid en vermoeidheid, waren onafhankelijk van de dosis en er was geen relatie tussen de behandeling en het optreden van hypoglykemie. Toediening van 2,5-100 mg BI10773 eenmaal daags gedurende 8 dagen aan 48 DM2-patiënten leidde tot een stijging van de glucose-excretie in de urine (tabel 1) [36]. BI10773 had geen effect op urinevolume, nierfunctie, elektrolytenbalans en de incidentie van urogenitale infecties. In een vier weken durende, placebo-gecontroleerde studie met BI10773 (10, 25, 100 mg) bij 78 DM2-patiënten waren de meest voorkomende bijwerkingen frequente urinelozing, nasofaryngitis, obstipatie en hoofdpijn [29]. In totaal hadden 3 patiënten een milde hypoglykemie (N = 2 na

100 mg BI10773; N = 1 na placebo). In alle BI10773-groepen werd een afname in lichaamsgewicht gezien ten opzichte van placebo.

GPR-agonisten

G-proteïne-gekoppelde receptoren (GPR's) zijn membraangebonden eiwitten. Er zijn verschillende isoformen bekend die een stimulerende (Gs, Gq) of inhiberende (Gi) cascade in gang kunnen zetten [37]. Activatie van GPR's speelt een rol in de glucosegestimuleerde insulineafgifte. Daarnaast wordt verondersteld dat GPR's de verslechtering van de bètacelfunctie kunnen vertragen. Agonisten voor GPR40 en GPR119 worden in preklinische en vroege klinische studies onderzocht.

GPR40-agonisten

GPR40 komt in hoge mate tot expressie in de bètacellen van de pancreas en in veel mindere mate in hersenen, vetcellen en intestinale cellen. GPR40 wordt geactiveerd door endogene vrije vetzuren met middellange of lange ketens, zoals linoleenzuur. Na binding van een agonist aan GPR40 wordt een intracellulaire cascade in gang gezet (figuur 5) die leidt tot stimulatie van de glucose-afhankelijke insulinesecretie [38, 39]. Activatie van GPR40 in intestinale cellen leidt tot afgifte van GLP-1 en GIP, die bijdragen aan glucosespiegelverlaging. Van een aantal GPR40-agonisten is de versterking van de glucosegestimuleerde insulinesecretie en glucoseverlagende werking aangetoond in preklinische studies [40-43].

TAK-875 (figuur 6) is een potente GPR40-agonist. Een studie bij Japanse gezonde vrijwilligers toonde aan dat het middel goed werd verdragen na enkelvoudige toediening (25-800 mg) en na meervoudige toediening gedurende 14 dagen (200 en 400 mg) [45]. Uit een recente gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie bij DM2-patiënten bleek een t_{max} van 6-8 uur en een

geschatte $t_{1/2}$ van 40 uur na twee weken behandeling met eenmaal daags TAK-875 (25, 50, 100, 200 of 400 mg). De nuchtere plasma-glucosespiegel nam af ten opzichte van de aanvangswaarde en na een orale glucosetolerantietest daalde de glucosespiegel en steeg de insulinespiegel ten opzichte van de aanvangswaarde [46].

GPR119-agonisten

GPR119 komt vooral tot expressie in de bètacellen van de pancreas in het maagdarmkanaal en in de hersenen [39]. Endogene liganden voor GPR119 zijn lipiden-amiden zoals oleoylethanolamide. Binding van agonisten aan GPR119 leidt tot een versterking van de glucoseafhankelijke insulinesecretie door de bètacellen (figuur 5) en in een toename in secretie van GLP-1 en GIP vanuit intestinale cellen. GSK263 is onderzocht in een gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie onder 69 gezonde vrijwilligers na eenmalige en meervoudige toediening [47]. Daarbij werd een trend waargenomen naar verbeterde insulinegevoeligheid en een stijging in GLP-1 en GIP. AS1535907 resulteerde in een toename van de glucoseafhankelijke insulinesecretie in muizen [48]. PSN-821 stimuleerde de secretie van insuline en GLP-1 in cellijnen en liet in studies met ratten een afname zien in plasmaglucosespiegel en in lichaamsgewicht [49].

Conclusies

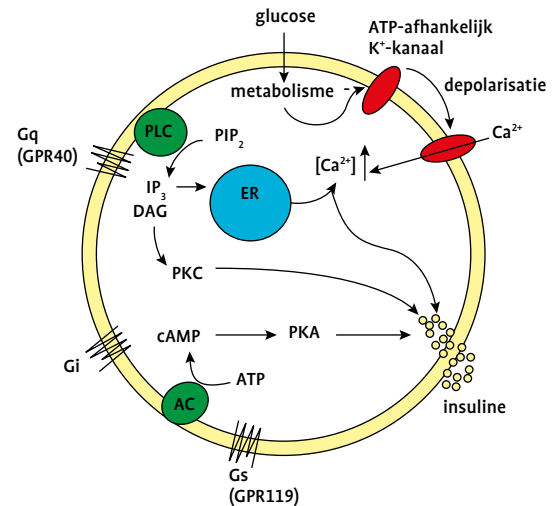
Een groot deel van de patiënten met DM2 bereikt of behoudt geen normoglykemie ondanks het grote scala aan beschikbare geneesmiddelen en/of ondervindt bijwerkingen zoals hypoglykemieën, gewichtstoename en gastro-intestinale klachten, die de behandeling belemmeren. In dit artikel zijn enkele glucoseverlagende middelen besproken met nieuwe aangrijpingspunten. Selectieve SGLT2-remmers doen op het niveau van de nier de glucose-excretie in de urine toenemen onafhankelijk van insuline. Agonisten van GPR40 en GPR119 leiden tot stimulatie van de glucoseafhankelijke insulinesecretie en afgifte van incretines vanuit de darm. De klinische en/of preklinische studies laten een reductie zien in HbA_{1c} en in lichaamsgewicht, zonder dat zich hypoglykemieën voordoen. Daarnaast lijken de SGLT2-remmers en GPR-agonisten geschikt voor eenmaal-daagse toediening. De toekomst zal moeten uitwijzen wat de exacte plaats is van deze nieuwe middelen in de behandeling van grote groepen DM2-patiënten waar het gaat om effectiviteit en bijwerkingen. Een aantal SGLT2-remmers wordt thans in klinische fase-III-studies onderzocht bij patiënten met DM2. De verwachting is dat deze geneesmiddelen binnen een aantal jaren beschikbaar komen.

LITERATUUR

- 1 Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004;27(5):1047-53.
- 2 Baan CA. Diabetes mellitus samengevat. In: *Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid*. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu; 2009. www.nationaalkompas.nl > Gezondheid en ziekte > Ziekten en aandoeningen > Endocriene, voedings- en stofwisselingsziekten en immuuniteitsstoornissen > Diabetes mellitus > Diabetes mellitus samengevat.
- 3 Moller DE. New drug targets for type 2 diabetes and the metabolic syndrome. *Nature*. 2001;414(6865):821-7.
- 4 Hogan P, Dall T, Nikolov P; American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the US in 2002. *Diabetes Care*. 2003;26(3):917-32.

FIGUUR 5

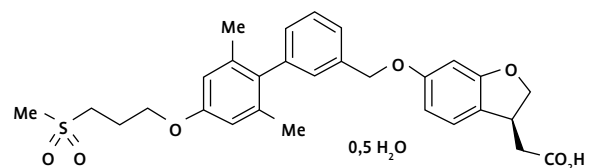
Werkingsmechanisme van GPR40-agonisten en GPR119-agonisten: stimulatie van de glucoseafhankelijke insulinesecretie door bètacellen van de pancreas



Glucose wordt opgenomen in de bètaceel via de glucosetransporter 2 (GLUT2) en wordt intracellulair gemetaboliseerd waarbij concentraties adenosinetrifosfaat (ATP) toenemen. Hierdoor sluiten de ATP-gereguleerde K⁺-kanalen, wat leidt tot accumulatie van intracellulair K⁺, depolarisatie van het plasmamembraan en opening van spanningsafhankelijke Ca²⁺-kanalen, waardoor een influx van Ca²⁺ optreedt en de intracellulaire Ca²⁺-concentratie stijgt. Uiteindelijk leidt dit tot exocytose van insuline bevattende granules en afgifte van insuline in het bloed. Binding van een GPR40-agonist aan de receptor activeert Gq-eiwit en fosfolipase C (PLC). Dit leidt tot hydrolyse van fosfatidylinositolbifosfaat (PIP₂) tot diacylglycerol (DAG) en inositoltrifosfaat (IP₃). DAG activeert proteïnekinase C (PKC) en IP₃ stimuleert de vrijzetting van Ca²⁺ vanuit het endoplasmatisch reticulum (ER) waardoor exocytose van insuline toeneemt. Binding van een GPR119-agonist aan de receptor activeert adenylaacyclase (AC) dat intracellulair cyclisch adenosinemonofosfaat (cAMP) maakt uit ATP. Dit leidt onder andere tot activatie van proteïnekinase A (PKA) en exocytose van insuline.

FIGUUR 6

Structuurformule van TAK-875 [44]



- 5 Nathan DM. Long-term complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993;328(23):1676-85.
- 6 Moss SE, Klein R, Klein BE, Meuer SM. The association of glycemia and cause-specific mortality in a diabetic population. *Arch Intern Med.* 1994;154(21):2473-9.
- 7 Krentz AJ, Patel MB, Bailey CJ. New drugs for type 2 diabetes mellitus: what is their place in therapy? *Drugs.* 2008;68(15):2131-62.
- 8 Kola I. The state of innovation in drug development. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;83(2):227-30.
- 9 Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32(1):193-203.
- 10 Stolar M. Glycemic control and complications in type 2 diabetes mellitus. *Am J Med.* 2010;123(3 Suppl):S3-11.
- 11 Saydah SH, Fradkin J, Cowie CC. Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes. *JAMA.* 2004;291(3):335-42.
- 12 Nair S, Wilding JP. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors as a new treatment for diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(1):34-42.
- 13 Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet.* 2010;376(9739):419-30.
- 14 Washburn WN. Evolution of sodium glucose co-transporter 2 inhibitors as anti-diabetic agents. *Expert Opin Ther Pat.* 2009;19(11):1485-99.
- 15 Marsenic O. Glucose control by the kidney: an emerging target in diabetes. *Am J Kidney Dis.* 2009;53(5):875-83.
- 16 Ehrenkranz JR, Lewis NG, Kahn CR, Roth J. Phlorizin: a review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2005;21(1):31-8.
- 17 Han S, Hagan DL, Taylor JR, et al. Dapagliflozin, a selective SGLT2 inhibitor, improves glucose homeostasis in normal and diabetic rats. *Diabetes.* 2008;57(6):1723-9.
- 18 Komoroski B, Vachharajani N, Boulton D, et al. Dapagliflozin, a novel SGLT2 inhibitor, induces dose-dependent glucosuria in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther.* 2009;85(5):520-6.
- 19 Komoroski B, Vachharajani N, Feng Y, et al. Dapagliflozin, a novel, selective SGLT2 inhibitor, improved glycemic control over 2 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Pharmacol Ther.* 2009;85(5):513-9.
- 20 Liang Y, Arakawa K, Martin T, et al. JNJ-28431754/TA-7284, an SGLT inhibitor, lowers blood glucose and reduces body weight in obese and type 2 diabetic animal models. *Diabetes.* 2009;58(Suppl 1):534-P.
- 21 Sha S, Devineni D, Ghosh A, et al. Canagliflozin, a novel inhibitor of sodium glucose co-transporter 2, induces dose-dependent urinary glucose excretion in healthy subjects. *Diabetes.* 2010;59(Suppl 1):76-OR.
- 22 Sarich T, Devineni D, Ghosh A, et al. Canagliflozin, a novel inhibitor of sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2), increases 24-h urinary glucose excretion and decreases body weight in obese subjects. *Diabetes.* 2010;59(Suppl 1):567-P.
- 23 Schwartz S, Morrow L, Hompesch M, et al. Canagliflozin improves glycemic control in subjects with type 2 diabetes (T2D) not optimally controlled on stable doses of insulin. *Diabetes.* 2010;59(Suppl 1):564-P.
- 24 Kurosaki E, Tahara A, Yokono M, et al. In vitro and in vivo pharmacological properties of ASP1941, a novel, potent and selective SGLT2 inhibitor. *Diabetes.* 2010;59(Suppl 1):570-P.
- 25 Veltkamp SA, Kadokura T, Krauwinkel WJJ, Smulders RA. ASP1941, a novel and selective SGLT2 inhibitor, stimulates urinary glucose excretion in healthy subjects. *Diabetes.* 2010;59(Suppl 1):565-P.
- 26 Schwartz S, Klasen S, Kowalski D, Akinlade B. ASP1941, a novel and selective inhibitor of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2), reduces fasting plasma glucose in type 2 diabetes mellitus patients over 28 days. *Diabetes.* 2010;59(Suppl 1):566-P.
- 27 Grempler R, Thomas L, Eckhardt M, et al. In vitro properties and in vivo effect on urinary glucose excretion of B110773, a novel selective SGLT2 inhibitor. *Diabetes.* 2009;58(Suppl 1):521-P.
- 28 Port A, Macha S, Seman L, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of B110773, a sodium-glucose co-transporter inhibitor (SGLT-2), in healthy subjects. *Diabetes.* 2010;59(Suppl 1):569-P.
- 29 Heise T, Seewaldt-Becker E, Macha S, et al. B110773, a sodium-glucose co-transporter inhibitor (SGLT-2), is safe and efficacious following 4-week treatment in patients with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2010;59(Suppl 1):629-P.
- 30 List JF, Woo V, Morales E, Tang W, Fiedorek FT. Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32(4):650-7.
- 31 Wilding JP, Woo V, Soler NG, et al. Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes poorly controlled on insulin therapy – efficacy of a novel insulin-dependent treatment. *Diabetes.* 2010;59(Suppl 1):78-OR.
- 32 Parikh S, Sugg J, Ying L, Fist JF. Dapagliflozin: an effective treatment option in patients with type 2 diabetes across stages of disease. *Diabetes.* 2010;59(Suppl 1):563-P.
- 33 Sha S, Devineni SD, Ghosh A, et al. Canagliflozin, a novel inhibitor of sodium glucose co-transporter 2, improved glucose control in subjects with type 2 diabetes and was well tolerated. *Diabetes.* 2010;59(Suppl 1):568-P.
- 34 Rosenstock J, Arbit D, Usiskin K, et al. Canagliflozin, an inhibitor of sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2), improves glykemic control and lowers body weight in subjects with type 2 diabetes (T2D) on metformin. *Diabetes.* 2010;59(Suppl 1):77-OR.
- 35 Kashiwagi A, Utsuno A, Kazuta K, et al. ASP1941, a novel, selective SGLT2 inhibitor, was effective and safe in Japanese healthy volunteers and patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes.* 2010;59(Suppl 1):75-OR.
- 36 Seman L, Macha S, Jones P, et al. Safety and tolerability of B110773, a sodium-glucose co-transporter (SGLT-2) inhibitor, following 8-days treatment in patients with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2010;59(Suppl 1):571-P.
- 37 Winzell MS, Ahrén B. G-protein-coupled receptors and islet function-implications for treatment of type 2 diabetes. *Pharmacol Ther.* 2007;116(3):437-48.
- 38 Tomita T, Masuzaki H, Iwakura H, et al. Expression of the gene for a membrane-bound fatty acid receptor in the pancreas and islet cell tumours in humans: evidence for GPR40 expression in pancreatic beta cells and implications for insulin secretion. *Diabetologia.* 2006;49(5):962-8.
- 39 Ahrén B. Islet G protein-coupled receptors as potential targets for treatment of type 2 diabetes. *Nat Rev Drug Discov.* 2009;8(5):369-85.
- 40 Bharate SB, Nemmani KV, Vishwakarma RA. Progress in the discovery and development of small-molecule modulators of G-protein-coupled receptor 40 (GPR40/FFA1/FFAR1): an emerging target for type 2 diabetes. *Expert Opin Ther Pat.* 2009;19(2):237-64.
- 41 Briscoe CP, Tadayyon M, Andrews JL, et al. The orphan G protein-coupled receptor GPR40 is activated by medium and long chain fatty acids. *J Biol Chem.* 2003;278(13):11303-11.
- 42 Tan CP, Feng Y, Zhou YP, et al. Selective small-molecule agonists of G protein-coupled receptor 40 promote glucose-dependent insulin secretion and reduce blood glucose in mice. *Diabetes.* 2008;57(8):2211-9.
- 43 Doshi LS, Brahma MK, Sayyed SG, et al. Acute administration of GPR40 receptor agonist potentiates glucose-stimulated insulin secretion in vivo in the rat. *Metabolism.* 2009;58(3):333-43.
- 44 Negoro N, Sasaki S, Mikami S, et al. Discovery of TAK-875: a potent, selective, and orally bioavailable GPR40 agonist. *ACS Med Chem Lett.* 2010;1(6):290-4.
- 45 Matsuno K, Hirayama M, Araki T, et al. Pharmacokinetics, safety and tolerability of single and multiple doses of TAK-875, a novel GPR40 agonist, in Japanese healthy male subjects. *Diabetes.* 2010;59(Suppl 1):707-P.
- 46 Leifke E, Wu J, Viswanathan P, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of TAK-875, a novel GPR40 agonist, following once-daily oral administration for 2 weeks in type 2 diabetic subjects. *Diabetes.* 2011;60(Suppl 1):414-P.
- 47 Nunez DJ, Lewis EW, Swan S, et al. A study in healthy volunteers to assess the safety, tolerability, pharmacokinetics (PK) and pharmacodynamics (PD) of single and multiple doses of GSK1292263, a novel GPR119 agonist. *Diabetes.* 2010;59(Suppl 1):80-OR.
- 48 Yoshida S, Ohishi T, Matsui T, et al. Small molecule GPR119 agonist AS1535907 regulates first-phase insulin secretion, pancreatic islet mass, and pancreatic beta cell-related transcription factors. *Diabetes.* 2010;59(Suppl 1):615-P.
- 49 Fyfe M, McCormack J, Overton H, et al. PSN821: a novel oral GPR119 agonist for the treatment of type 2 diabetes producing substantial glucose lowering and weight loss in rats. *Diabetes.* 2008;57(Suppl 1):297-P.