

Jens Juul Holst ved Universitetet i København er tildelt Jahreprisen for forskning som har fått betydning for behandling av pasienter med diabetes type 2

## Kroppens eget signalsystem – nå som behandling

Tidlig i 1970-årene visste man at kroppens blodsukker delvis ble regulert av signalpeptider fra tynntarmen, blant annet gastrisk inhibitorisk peptid (GIP), senere omdøpt til glukoseavhengig insulinoropt polypeptid. Dette peptidet øker insulinresponsen fra pancreas etter et karbohydratrikt måltid og bidrar på den måten til å holde blodsukkeret normalt gjennom dagen. Etter hvert skjønnte man at andre peptider fra tarm, sannsynligvis produkter av proglukagon, hadde tilsvarende effekt. I 1987 karakteriserte og isolerte professor Jens Juul Holst for første gang det trunkerte tarmpeptidet glukagonliknende peptid 1 (7–36) (GLP-1 (7–36)), i dagligtalen kalt GLP-1, fra distale tynntarm (1). Etter et måltid frigjøres GLP-1 fra tarm, og via både endokrine og sannsynligvis også nervøse mekanismer frigjøres insulin mens glukagonfrigjøringen dempes.

Kroppens blodsukker reguleres av balansen mellom insulin og glukagon, som begge frigis fra spesialiserte endokrine celler i de langerhanske øyer. Insulin demper leverens og nyrenes endogene produksjon av glukose og øker glukoseopptaket i insulinfølsomt vev (muskel, lever, fettvev), mens glukagon har motsatt effekt på lever og stimulerer glukosefrigjøringen derfra.

Flere arbeider viste at GLP-1, som produseres i de endokrine L-celle i tynntarmen, hadde glukoseregulerende egenskaper ikke bare hos friske forsøkspersoner, men også hos personer med diabetes type 2 (2). GIP og GLP-1 utgjør til sammen det glukoseregulerende inkretinsystemet, som fra fylogenetisk synspunkt trolig er flere millioner år gammelt. De insulinproduserende betacellene og de glukagonproduserende alfacellene i pancreas reagerer på GLP-1 kun når blodsukkeret er høyt, ikke når blodsukkeret er normalt eller lavt (3). Det synes rimelig at kroppen gjennom evolusjonen har utviklet et glukoseregulerende system som normaliserer blodsukkeret uten fare for hypoglykemi.

I 1980-årene visste man at GLP-1s insulinotrope egenskaper er nedsatt hos personer med diabetes type 2. Ventrikkeltømmingen er samtidig også nedsatt hos mange personer med diabetes, og dermed blir i tillegg den postprandiale GLP-1-mengden lavere. Ved diabetes type 2 har man dermed både reduserte nivå og nedsatt insulinotrop effektivitet av GLP-1. Dette er trolig egenskaper sekundært til diabetes, og ikke en primær mekanisme bak sykdommen. Like fullt viser det seg at intravenøs eller subkutan administrering av GLP-1 gjenoppretter den insulinotrope effekten ved diabetes type 2. Jens Juul Holst sto bak mange av referansearbeidene som dokumenterte dette.

GLP-1 var på grunn av sin korte halveringstid ikke egnet til bruk i terapeutisk sammenheng. I 1995 viste Jens Juul Holsts gruppe at GLP-1 raskt ble degradert gjennom metabolisering i sin N-terminale ende (4). Dette initierte konseptet med å hemme det GLP-1-nedbrytende enzymet protease dipeptidyl peptidase (DPP-4), som senere er blitt et farmasøytisk produkt og en behandling ved diabetes type 2. Ved å hemme dette enzymet kunne man oppnå en sterkt forlenget halveringstid for endogent produsert GLP-1 og en betydelig forbedret glukoseregulering hos pasientene. Alternativet er å anvende syntetiske GLP-1-analoger med forlenget virketid og mer farmakologiske GLP-1-nivåer. Begge behandlingsprinsippene brukes nå medikamentelt for å regulere hyperglykemi hos personer med diabetes type 2.

Etter slankeoperasjoner med gastrointestinal bypass har det lenge vært et paradoks at glukosereguleringen normaliseres innen få dager og lenge før vektreduksjonen setter inn. Holst og medarbeidere viste nylig på en elegant måte at den hurtige normaliseringen av blodsukkeret har sammenheng med raskere tarmpassasje og økt frigjøring av GLP-1 fra distale ileum (5).

Det finnes GLP-1-reseptorer også i andre organer enn i de langerhanske øyer. Det er derfor ikke overraskende at GLP-1 kan ha ekstrapankreatiske effekter. Eksperimentelle arbeider på dyr har vist mulig gunstige effekter i det iskemiske hjertet, men dette er ikke bekreftet hos mennesket. Et stort fremskritt med inkretinprinsippet er at man kan behandle blodsukkeret hos personer med diabetes type 2 uten fare for verken hypoglykemi eller vektøkning (som er ulempen med noen av de eldre medikamentene). GLP-1-analoger gir tvert imot ofte vektreduksjon hos overvektige diabetespasienter, sannsynligvis på grunn av appetittreduksjon.

Takket være blant annet Jens Juul Holsts forskning er inkretinbehandling i dag et av behandlingsovervalgene i en individrettet behandling av personer med diabetes type 2. Som ny behandling holdes den under kontinuerlig overvåking for skadelige langtids-effekter, men foreløpig er det ikke kommet klare signaler på slike effekter. Samtidig forskes det rundt nye sider ved reguleringen av dette viktige signalsystemet i kroppen. Fremtiden er derfor spennende.

**Trond Jenssen**  
trond.jenssen@ous-hf.no

Trond Jenssen (f.1955) er overlege ved Nyreseksjonen, Avdeling for transplantasjonsmedisin, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet, og professor II ved Helsevitenskapelig fakultet, Universitetet i Tromsø – Norges arktiske universitet. Han har i mange år forsket på metabolsme ved diabetes type 2 og ved transplantasjonsassosiert diabetes. Oppgitte interessekonflikter: Forfatter har mottatt foredragshonorar fra følgende firmaer som selger DPP4-hemmere og GLP-1-analoger: Boehringer Ingelheim, BMS, MSD, Novartis, Novo Nordisk, Eli Lilly og Sanofi Aventis.

### Litteratur

- Holst JJ, Orskov C, Nielsen OV et al. Truncated glucagon-like peptide I, an insulin-releasing hormone from the distal gut. *FEBS Lett* 1987; 211: 169–74.
- Nauck MA, Kleine N, Orskov C et al. Normalization of fasting hyperglycaemia by exogenous glucagon-like peptide 1 (7–36 amide) in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1993; 36: 741–4.
- Holst JJ, Vilsbøll T, Deacon CF. The incretin system and its role in type 2 diabetes mellitus. *Mol Cell Endocrinol* 2009; 297: 127–36.
- Deacon CF, Nauck MA, Toft-Nielsen M et al. Both subcutaneously and intravenously administered glucagon-like peptide I are rapidly degraded from the NH<sub>2</sub>-terminus in type II diabetic patients and in healthy subjects. *Diabetes* 1995; 44: 1126–31.
- Jørgensen NB, Dirksen C, Bojsen-Møller KN et al. Exaggerated glucagon-like peptide 1 response is important for improved  $\beta$ -cell function and glucose tolerance after Roux-en-Y gastric bypass in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2013; 62: 3044–52.