

## Τι το νεότερο στη θεραπεία του Σακχαρώδη Διαβήτη;

**Ι. Παμπούκας  
Ι. Τσαβδαρίδης**

### Περίληψη

Παρά τη συνεχή πρόοδο στην κατανόηση της παθογένειας του σακχαρώδη διαβήτη, τόσο η επίτευξη ευγλυκαιμίας, όσο και η αποτροπή των επιπλοκών του διαβήτη, αποτελεί εξαίρεση για τους ασθενείς. Έχουν παρέλθει περισσότερα από ογδόντα έτη από την ανακάλυψη της ινσουλίνης (1922) από τους Banting και Best και την εφαρμογή της στην κλινική πράξη για την αντιμετώπιση του διαβήτη. Από τότε υπήρξαν θεαματικές εξελίξεις στη θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου με τη χρήση ινσουλίνης, επιπλέον δε προστέθηκαν από του στόματος υπογλυκαιμικά δισκία για την αντιμετώπιση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Εντούτοις, η ρύθμιση της νόσου παραμένει το ζητούμενο. Νέες κατηγορίες φαρμάκων πρόκειται να χρησιμοποιηθούν στην κλινική πράξη, ενώ συγχρόνως έχει δοθεί βάρος στην τροποποίηση άλλων παραγόντων που σχετίζονται με την εμφάνιση επιπλοκών (ρύθμιση αρτηριακής πίεσης, ρύθμιση σωματικού βάρους, δυσλιπιδαιμία, άσκηση). Τα τελευταία έτη έχει εντατικοποιηθεί η έρευνα, τόσο σε ό,τι αφορά τις νέες φαρμακοτεχνικές μορφές ινσουλίνης, όσο και στην παρέμβαση σε μεταβολικές οδούς που ρυθμίζουν τη γλυκόζη του αίματος. Στο παρόν άρθρο επιχειρείται ανασκόπηση των νεότερων εξελίξεων στη θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη.

### Νέες μορφές ινσουλίνης

Σχετικά πρόσφατα εισήχθησαν στην κλινική πράξη τα ανάλογα ινσουλίνης ταχείας δράσης, η ινσουλίνη lispro (άδεια EMEA=European Medicines Agency, 1996) και η ινσουλίνη aspart (άδεια EMEA 1999), καθώς και το ανάλογο ινσουλίνης μακράς διάρκειας ινσουλίνη glargine (άδεια EMEA 2000). Πρόσφατα πήραν έγκριση και κυκλοφόρησαν δύο τύποι ινσουλίνης. Πρόκειται για την ινσουλίνη Glulisine που είναι ανάλογο ταχείας δράσης και ένα νέο ανάλογο μακράς δράσης, την ινσουλίνη Detemir.

### Ινσουλίνη Glulisine

Τον Ιούνιο 2004 πήρε έγκριση από την EMEA (άδεια FDA=Food and Drug Administration, Απρίλιος 2004) με το εμπορικό όνομα Apidra<sup>1</sup> (εταιρεία Sanofi-Aventis). Πρόκειται για ανάλογο ινσουλίνης ταχείας δράσης που αποτελεί εναλλακτική επιλογή ινσουλίνης μαζί με τις ήδη υπάρχουσες (lispro, aspart). Αν και δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα που να συγκρίνουν την ινσουλίνη glulisine με τα άλλα ανάλογα ταχείας δράσης, φαίνεται ότι είναι εξίσου αποτελεσματική. Οι παρακάτω κλινικές μελέτες υποστήριξαν την αποτελεσματικότητα της νέας μορφής ινσουλίνης:

- Σύγκριση glulisine με lispro για 26 εβδομάδες σε διαβητικούς τύπου 1. Τελικά σημεία ήταν το επίπεδο HbA1C και συγκρίθηκε η ασφάλεια

**Παθολογική Κλινική,  
Γ.Ν.Θ. «Γ. Γεννηματάς»,  
Θεσσαλονίκη**

(επεισόδια υπογλυκαιμίας) των δύο τύπων. Δεν απεδείχθη ανωτερότητα σε ό,τι αφορά την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια κάποιας ινσουλίνης<sup>2</sup>.

- Σύγκριση glulisine 0-15 λεπτά προ του γεύματος ή glulisine 20 λεπτά μετά το γεύμα με προγευματική regular ινσουλίνη σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 για 12 εβδομάδες. Η δραστηριότητα της glulisine, όταν αυτή χορηγήθηκε προγευματικά, ήταν ανώτερη από την regular ινσουλίνη και την ινσουλίνη glulisine μεταγευματικά σε ό,τι αφορά τις τιμές HbA1C και τις τιμές της μεταγευματικής γλυκόζης, ενώ τα επεισόδια υπογλυκαιμίας ήταν παρόμοια στις τρεις ομάδες των ασθενών<sup>3</sup>.
- Σύγκριση glulisine έναντι NPH με regular ή NPH σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 για 26 εβδομάδες. Διαπιστώθηκε μικρή αλλά στατιστικώς σημαντική διαφορά προς όφελος της glulisine σε ό,τι αφορά τα επίπεδα της HbA1C και της τιμής μεταγευματικής γλυκόζης από αυτοεξέταση. Τα επεισόδια υπογλυκαιμίας ήταν παρόμοια στις δύο ομάδες ασθενών<sup>4</sup>.

Η ινσουλίνη glulisine αποτελεί μια νέα επιλογή αναλόγου ταχείας δράσης και ο ρόλος της στην κλινική πράξη απομένει να διερευνηθεί.

### Ινσουλίνη Detemir

Η ινσουλίνη Detemir αποτελεί ανάλογο ινσουλίνης μακράς δράσης που έλαβε άδεια να κυκλοφορήσει τον Ιούνιο 2005 από την FDA και λίγο νωρίτερα τον Μάιο 2005 από την EMEA. Το σκεύασμα κυκλοφορεί με το εμπορικό όνομα Levemir<sup>5</sup> (εταιρεία Novo Nordisk) και αποτελεί ανταγωνιστικό προϊόν στο έτερο ανάλογο μακράς δράσης που ήδη κυκλοφορεί, την ινσουλίνη glargine. Η ινσουλίνη Detemir φέρει άλυσο λιπαρού οξέος, που επιτρέπει τη σύνδεση με την αλβουμίνη, γεγονός που εξηγεί την παρατεταμένη δράση της. Κατά τη χορήγησή της δεν φαίνεται να προκαλεί αιχμή στη φαρμακοκινητική της<sup>6</sup>, σε αντίθεση με τις κλασικές ινσουλίνες (NPH, Ultralente), ενώ παρατηρήθηκαν αναπαραγωγίμα αποτελέσματα στη δράση της, όταν χορηγούνται ίδιες δόσεις στο ίδιο άτομο. Ο μέσος χρόνος δράσης της είναι από 5,7 ώρες σε χαμηλές δόσεις έως 23,2 ώρες, όταν χορηγούνται μεγαλύτερες δόσεις (μέσος χρόνος δράσης 14 ώρες έναντι 22 ώρες της ινσουλίνης glargine). Για τον παραπάνω λόγο συστήνεται η χορήγηση μίας ή δύο δόσεων ινσουλίνης Detemir ημερησίως, ενώ φαίνεται ότι είναι απαραίτητη η χορήγηση δύο δό-

σεων σε διαβητικούς τύπου 1 και ακόμη περισσότερο σε αυτούς που δεν λαμβάνουν ινσουλίνη ταχείας δράσης στο δείπνο. Δεν είναι απολύτως ξεκάθαρο αν μπορεί να γίνει ανάμειξη ινσουλίνης Detemir με ανάλογα ταχείας δράσης, γεγονός που θα μείωνε τον αριθμό των ενέσεων από πέντε σε τρεις ημερησίως.

Υπάρχουν μελέτες που συγκρίνουν την ινσουλίνη Detemir με τις ήδη γνωστές ινσουλίνες σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και 2:

- Σύγκριση δύο δόσεων ινσουλίνης Detemir με δύο δόσεις NPH σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1. Προ των γευμάτων σε όλους χορηγήθηκε ανάλογο ινσουλίνης ταχείας δράσης. Μετά από 16 εβδομάδες θεραπείας παρατηρήθηκαν παρόμοια αποτελέσματα σε ό,τι αφορά τις τιμές γλυκόζης νηστείας, HbA1C, ενώ δεν υπήρχε διαφορά σε ό,τι αφορά την ώρα της ημέρας χορήγησης της ινσουλίνης Detemir.<sup>7</sup>
- Σύγκριση δύο δόσεων ινσουλίνης Detemir και ινσουλίνη Aspart έναντι μίας δόσης ινσουλίνης glargine και ινσουλίνη Aspart σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 για 26 εβδομάδες. Η δραστηριότητα των δύο σχημάτων απεδείχθη παρόμοια<sup>8</sup>.
- Σύγκριση μίας βραδινής δόσης ινσουλίνης Detemir και ινσουλίνη regular με δύο δόσεις NPH και ινσουλίνη regular σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 για 6 μήνες έδωσε παρόμοια αποτελέσματα σε ό,τι αφορά τη μείωση της HbA1C και της γλυκόζης νηστείας<sup>8</sup>.
- Σύγκριση δύο δόσεων ινσουλίνης Detemir και υπογλυκαιμικά δισκία έναντι δύο δόσεων ινσουλίνης NPH και υπογλυκαιμικά δισκία σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 για 26 εβδομάδες απέδειξε ότι τα δύο σχήματα ήταν ισοδύναμα<sup>9</sup>.
- Σύγκριση δύο ή μίας δόσης ινσουλίνης Detemir έναντι ινσουλίνης NPH ως ινσουλίνες που καλύπτουν τη βασική έκκριση σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 για 6 μήνες. Τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια σε ό,τι αφορά τη γλυκόζη νηστείας, η χορήγηση της NPH πέτυχε στατιστικώς σημαντική μείωση της HbA1C, ενώ υπήρχε μικρότερη αύξηση βάρους με την ινσουλίνη Detemir<sup>8,10</sup>.

Στις περισσότερες μελέτες η ινσουλίνη Detemir επιδεικνύει 25-35% λιγότερα επεισόδια υπογλυκαιμίας σε σχέση με την N.P.H. λόγω της έλλειψης αιχμής στη δράση της<sup>11</sup>.

Η ινσουλίνη Detemir αποτελεί μια εναλλακτι-

κή επιλογή αναλόγου ινσουλίνης μακράς δράσης, αν και η ανάγκη δύο χορηγήσεων ημερησίως την καθιστά μειονεκτική σε σχέση με την glargine.

### **Εισπνεόμενη Ινσουλίνη**

Τον Σεπτέμβριο 2005 η συμβουλευτική επιτροπή της FDA εισηγήθηκε την έγκριση της εισπνεόμενης ινσουλίνης με το εμπορικό όνομα Exubera (εταιρεία Pfizer). Σημειώνεται ότι πολλές εταιρείες έχουν αναπτύξει διάφορες μορφές εισπνεόμενης ινσουλίνης, που βρίσκονται σε πρωιμότερα στάδια κλινικών μελετών.

Η δια της αναπνευστικής οδού χορήγηση φαρμάκων αποτέλεσε επί έτη μια πρόκληση στη φαρμακολογία και εφαρμόζεται ήδη στη χορήγηση εισπνεόμενων φαρμάκων για τη θεραπεία πνευμονοπαθειών. Ο πνεύμονας αποτελεί άριστη οδό χορήγησης φαρμάκων εξαιτίας της μεγάλης επιφάνειας απορρόφησης σε σχέση με άλλες οδούς. Σημαντικότεροι παράγοντες που επηρεάζουν την εναπόθεση του φαρμάκου είναι η διάμετρος (και κυρίως η αεροδυναμική) του εισπνεόμενου σωματιδίου, ο εισπνεόμενος όγκος, η ροή και η διάρκεια μιας εισπνευστικής προσπάθειας<sup>12</sup>.

Κατά την εισπνοή ινσουλίνης παρατηρείται ταχεία απορρόφησης της, τέτοια ώστε η έναρξη δράσης της, να είναι ταχύτερη από αυτή της regular και παρόμοια ίσως και ελαφρώς ταχύτερη από τα ανάλογα ινσουλίνης lispro και aspart. Η διάρκεια δράσης της είναι ελαφρώς μεγαλύτερη από ό,τι των αναλόγων ινσουλίνης και συντομότερη από αυτή της regular. Επομένως η χρήση της προορίζεται για την κάλυψη των αναγκών των διαβητικών σε ινσουλίνη προ των γευμάτων και μπορεί να λαμβάνεται περίπου 5-10 λεπτά προ του γεύματος<sup>13,14</sup>. Από τη χορηγηθείσα δόση εισπνεόμενης ινσουλίνης ποσοστό 20-30% τελικώς φτάνει σε σημεία του πνεύμονα, όπου θα απορροφηθεί το υπόλοιπο είτε παραμένει στη συσκευή είτε με διάφορους τρόπους εναποτίθεται στο στοματοφάρυγγα από όπου και καταπίνεται. Αυτό σημαίνει ότι για το ίδιο αποτέλεσμα θα απαιτούνται οκτώ με εννέα φορές μεγαλύτερες ποσότητες ινσουλίνης από ό,τι στην υποδόρια χορήγηση, γεγονός που αυξάνει σημαντικά το κόστος της ινσουλινοθεραπείας.<sup>15</sup> Η απόκλιση στην απορρόφηση τόσο στο ίδιο άτομο όσο και μεταξύ διαφόρων ατόμων (δηλ. η χορήγηση μίας συγκεκριμένης δόσης να προκαλεί το ίδιο αποτέλεσμα) δεν φαίνεται να αποτελεί πρόβλημα στην εισπνεόμενη ινσουλίνη από ό,τι έχει αποδειχθεί σε μελέτες. Υπενθυμίζεται ότι πα-

ρόμοιο πρόβλημα υπάρχει και στην υποδόρια χορήγηση ινσουλίνης και η απόκλιση στην απορρόφηση δεν προδικάζει πάντα διαφορές στη δράση της ινσουλίνης.<sup>16</sup>

Η απορρόφηση της εισπνεόμενης ινσουλίνης εξαρτάται από την ηλικία και από την ύπαρξη ή όχι λοίμωξης αναπνευστικού ή άλλης πνευμονοπάθειας. Ο τύπος της αναπνοής επηρεάζει την απορρόφηση της ινσουλίνης. Σε πειραματόζωα βρέθηκαν διαφορές στην απορρόφηση ινσουλίνης, όταν με μηχανικό αερισμό τροποποιήθηκαν παράμετροι της αναπνευστικής λειτουργίας. Ακόμη το κάπνισμα επηρεάζει την απορρόφηση της εισπνεόμενης ινσουλίνης και αποτελεί αντένδειξη για τη χρήση της. Διαβητικοί που καπνίζουν πρέπει να διακόπτουν το κάπνισμα για να πετύχουν παρόμοια αποτελέσματα με τους μη καπνιστές<sup>17,18</sup>.

Σε αρκετές μελέτες η εισπνεόμενη ινσουλίνη απεδείχθη εξίσου αποτελεσματική με τη regular ή τα ανάλογα ινσουλίνης ταχείας δράσης σε ό,τι αφορά τις τιμές της HbA1C και της γλυκόζης νηστείας, ενώ φαίνεται ότι προκαλεί συχνότερα υπογλυκαιμικά επεισόδια από τη regular ινσουλίνη. Ακόμη βρέθηκε εξίσου αποτελεσματική με την ινσουλίνη glargine σε διαβητικούς τύπου 2 που ελάμβαναν δισκία και μια ένεση glargine, όταν αντικαταστήθηκε με προγευματική εισπνεόμενη ινσουλίνη και δισκία.<sup>19-22</sup> Υπάρχουν πολλές μελέτες που τονίζουν τη βελτίωση της ποιότητας ζωής και την αυξημένη ικανοποίηση των ασθενών με τη λήψη της εισπνεόμενης ινσουλίνης.<sup>23,24</sup>

Πολλά ερωτηματικά εγείρονται σχετικά με την ασφάλεια της εισπνεόμενης ινσουλίνης. Είναι γνωστό ότι η ινσουλίνη έχει ιδιότητες αυξητικής ορμόνης και η εναπόθεσή της στον πνεύμονα δεν αποκλείει την επαγωγή διαδικασιών κυτταρικού πολλαπλασιασμού.<sup>25,26</sup> Από τα μέχρι στιγμής δεδομένα δεν υπάρχει ένδειξη ότι η εισπνεόμενη ινσουλίνη επηρεάζει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό στον πνεύμονα. Ακόμη βρέθηκε σε μελέτες ότι η χρήση εισπνεόμενης ινσουλίνης δεν επηρεάζει ή ελάχιστα μειώνει τις τιμές των FEV1, FVC, TLC, DLco (οι διαφορές οφείλονται στη διάρκεια των μελετών). Όπου παρατηρείται μείωση των τιμών, αυτή είναι απολύτως αναστρέψιμη με τη διακοπή της ινσουλίνης. Πολλοί υποστηρίζουν ότι η μακροχρόνια χρήση της εισπνεόμενης ινσουλίνης σχετίζεται με τον κίνδυνο εμφάνισης διάμεσης πνευμονοπάθειας και είναι σχεδόν βέβαιο ότι θα απαιτούνται μετρήσεις της αναπνευστικής λειτουργίας σε τακτική βάση, με πιο αξιόπιστο δείκτη τη μέ-

τρηση της DLco.<sup>27</sup> Η εισπνεόμενη ινσουλίνη έχει βρεθεί ότι σχετίζεται με την παραγωγή υψηλότερων τίτλων αντισωμάτων έναντι της ινσουλίνης σε σχέση με την υποδόρια χορήγηση. Δεν γνωρίζουμε την κλινική σημασία του γεγονότος αυτού, ενώ φαίνεται ότι η παραγωγή των αντισωμάτων δεν επιδρά στη βραχυπρόθεσμη ρύθμιση της γλυκόζης αίματος.<sup>28,29</sup>

Η εισπνεόμενη ινσουλίνη αποτελεί μια εναλλακτική οδό χορήγησης ινσουλίνης στους διαβητικούς, όμως απομένουν πολλά σημεία να διερευνηθούν, ιδίως σε σχέση με τη μακροπρόθεσμη ασφάλειά της.

### **Ινσουλίνη από του στόματος**

Σε πρώιμες κλινικές μελέτες βρίσκεται ήδη μορφή ινσουλίνης που η απορρόφησή της γίνεται από τον βλεννογόνο του στόματος (Oralin εταιρεία Genexx και άλλοι δύο τύποι από τις εταιρείες Emisphere και Nobex). Οι πρώτες μελέτες υποστηρίζουν ότι η από του στόματος χορηγούμενη ινσουλίνη φαίνεται να έχει φαρμακοδυναμική παρόμοια με αυτή της regular ινσουλίνης<sup>30,31</sup>.

### **Εξενατίδη και άλλα GLP-1 ανάλογα**

Από πολύ νωρίς είχε γίνει η παρατήρηση, ότι η χορήγηση από του στόματος ποσότητας γλυκόζης προκαλεί εντονότερη απάντηση στην έκκριση ινσουλίνης σε σχέση με το ίδιο ποσό της γλυκόζης, όταν αυτό χορηγηθεί ενδοφλεβίως. Η δράση αυτή αποδίδεται κυρίως στο glucagon-like peptide-1 (GLP-1) και κατά δεύτερο λόγο στο glucose dependent insulinotropic peptide (GIP). Το φαινόμενο οφείλεται στη δράση πεπτιδίων που παράγονται από το έντερο ως απάντηση στη λήψη τροφής και ρυθμίζουν την έκκριση ινσουλίνης (incretin effect).

Το GLP-1 είναι πεπτίδιο που παράγεται από τα L κύτταρα του εντέρου κατά την πέψη των υδατανθράκων και των λιπών και η δράση του ασκείται μέσω μιας πρωτεΐνης G που προάγει την εξωκύτωση κοκκίων ινσουλίνης. Το GLP-1 έχει πολύ βραχύ χρόνο ημίσειας ζωής (περίπου 1,5 min), διότι διασπάται από τη διπεπτιδυλοπεπτιδάση-IV (DPP-IV)<sup>32,33</sup>. Φαίνεται ότι η δράση του GLP-1 στη ρύθμιση της γλυκόζης είναι πολύπλευρη, έτσι πιστεύεται ότι:

- Παίζει σημαντικό ρόλο στη μεταγευματική ρύθμιση της γλυκόζης, καθώς προάγει τη μεταγευματική έκκριση της ινσουλίνης από τα β κύτταρα των νησιδίων. Απεναντίας προκαλεί ελά-

χιστη διέγερση στο β κύτταρο σε συνθήκες νηστείας και επομένως δεν δρα σε συνθήκες υπογλυκαιμίας<sup>34,35</sup>.

- Ρυθμίζει τη λειτουργία των β κυττάρων και ίσως δρα στους μηχανισμούς αναγέννησης του β κυττάρου. Βοηθά στη διαφοροποίηση των κυττάρων του παγκρεατικού πόρου σε β κύτταρα στα τρωκτικά, ενώ φαίνεται ότι εμποδίζει την απόπτωση του β κυττάρου<sup>36,37</sup>.
- Ρυθμίζει την ομοιόσταση της γλυκόζης με αναστολή της έκκρισης γλουκαγόνης που είναι εντονότερη σε συνθήκες υπεργλυκαιμίας<sup>38,39</sup>.
- Ρυθμίζει τη γαστρική κένωση, πιθανώς μέσω του τόνου του πνευμονογαστρικού. Η καθυστέρηση στη γαστρική κένωση που προκαλεί έχει ως αποτέλεσμα μικρότερη αύξηση της μεταγευματικής γλυκόζης<sup>40,41</sup>.
- Επιδρά στον εγκέφαλο προκαλώντας αίσθημα πρήξιμο κορεσμού και ελάττωση στην πρόσληψη τροφής. Δεν είναι βέβαιο ότι ελαττώνει σημαντικά το βάρος, αλλά η ιδιότητά του να μην προκαλεί αύξηση βάρους είναι σημαντική<sup>42,43</sup>.
- Ίσως να παίζει ρυθμιστικό ρόλο με μηχανισμούς ανεξάρτητους από τη λειτουργία των νησιδίων και να δρα στην ινσουλινοευαισθησία: κάτι τέτοιο δεν έχει επακριβώς τεκμηριωθεί<sup>44</sup>.

Το πρόβλημα της ταχείας διάσπασης του GLP-1 έχει ξεπεραστεί με τη δημιουργία συνθετικών αναλόγων και έτσι ήδη το πρώτο σκεύασμα κυκλοφόρησε στην αγορά.

### **Εξενατίδη**

Το πρώτο συνθετικό ανάλογο GLP-1 που κυκλοφορεί η εξενατίδη (εμπορική ονομασία Byetta από εταιρεία Eli Lilly/Amylin), πήρε έγκριση από την F.D.A. τον Απρίλιο του 2005 για τη θεραπεία ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 που λαμβάνουν μετφορμίνη ή σουλφονυλουρία ή συνδυασμό των δύο και έχουν μη ικανοποιητικό έλεγχο γλυκόζης. Σε μελέτες χορηγήθηκε σε ασθενείς με Σ.Δ. τύπου 2 και πτωχή ρύθμιση που έπαιρναν μετφορμίνη ή σουλφονυλουρία ή συνδυασμό τους προστέθηκε είτε εξενατίδη είτε εικονικό φάρμακο για 30 εβδομάδες<sup>45-47</sup>. Η ομάδα που έλαβε εξενατίδη είχε μείωση της HbA1C κατά 0,4% (5 μg εξενατίδης) -0,8% (10 μg εξενατίδης) στην ομάδα της μετφορμίνης, 0,5% (5 μg εξενατίδης) -0,9% (10 μg εξενατίδης) στην ομάδα της σουλφονυλουρίας και 0,6% (5 μg εξενατίδης) -0,8% (10 μg εξενατίδης) στην ομάδα συνδυασμού των υπογλυκαιμικών δισκίων, στατιστικώς σημαντική σε σχέση με το ει-

κονικό φάρμακο. Τα ποσοστά των ασθενών που επέτυχαν HbA1C <7% ήταν σαφώς μεγαλύτερα στην ομάδα της εξενατίδης. Επιπλέον στην ομάδα της εξενατίδης παρατηρήθηκε μείωση του βάρους των ασθενών. Σε μελέτη διάρκειας 82 εβδομάδων παρατηρήθηκε μείωση της HbA1C κατά περίπου 1% και του σωματικού βάρους περίπου 4,8 Kg γεγονός που αποδεικνύει τη διάρκεια της δράσης του φαρμάκου<sup>48</sup>. Σε άλλη μελέτη σε Σ.Δ. τύπου 2 ασθενείς με αρρυθμιστο διαβήτη που ελάμβαναν σουλφονουλουρία και μετρορμίνη έλαβαν είτε μία δόση glargine είτε δύο δόσεις εξενατίδης για 26 εβδομάδες. Η πτώση της HbA1C και το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν HbA1C <7% ήταν παρόμοια και επιπλέον στην ομάδα της εξενατίδης υπήρξε μείωση του βάρους κατά 2,3 Kg έναντι αύξησης 1,8 Kg στην ομάδα της glargine.<sup>49</sup> Κάποιες μελέτες υποστηρίζουν ευεργετικές επιδράσεις της εξενατίδης στα λιπίδια και στην αρτηριακή πίεση<sup>48</sup>.

Η εξενατίδη κυκλοφορεί σε δόσεις των 5 ή 10 µg που δίδεται δύο φορές ημερησίως με υποδόρια ένεση και έναρξη στη δόση των 5 µg. Η σημαντικότερη ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η ναυτία που μπορεί να είναι σοβαρή στο 1-4% των ασθενών. Υπογλυκαιμικά επεισόδια μπορεί να συμβούν, είναι κατά κανόνα ήπια και εμφανίζονται συχνότερα στην ομάδα που λαμβάνει σουλφονουλουρία. Το φάρμακο δεν πρέπει να χορηγείται σε τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια (κάθαυση κρεατινίνης <30ml/min), σε διαβητικούς τύπου 1, ενώ δεν υπάρχει εμπειρία συγχορήγησης με άλλες κατηγορίες υπογλυκαιμικών δισκίων ή ινσουλίνες<sup>50</sup>. Γίνεται προσπάθεια για δημιουργία μακρύτερης διάρκειας δράσης εξενατίδης (LAR- εξενατίδη).

Αλλα GLP-1 ανάλογα βρίσκονται σε προχωρημένα στάδια κλινικών μελετών (CJC-1131, Liraglutide, LY 548806) και τα νέα σκευάσματα αναπτύσσονται ώστε να μην διασπώνται από την DPP-IV και επομένως να εμφανίζουν μακρύτερο χρόνο δράσης<sup>51,52</sup>.

#### **Αναστολείς διπεπτιδυλοπεπτιδάσης-4 (DPP-IV)**

Η διπεπτιδυλοπεπτιδάση-4 (DPP-IV) (ή CD 26) είναι μια σερινοπρωτεάση που βρίσκεται στην κυτταρική μεμβράνη, αλλά υπάρχει και σε διαλυτή μορφή στο πλάσμα. Εμφανίζει δύο διακριτές δράσεις α) ως μεμβρανική πρωτεΐνη συνδέεται με την αδενοσινοδεαμινάση και μεταφέρει ενδοκυττάρια σήματα που φαίνεται να είναι σημαντικά στη λειτουργία των T λεμφοκυττάρων β) ως ένζυμο, τόσο

η διαλυτή μορφή, όσο και η μεμβρανική έχει την ιδιότητα να συνδέεται με υποστρώματα που έχουν προλίνη ή αλανίνη στη θέση 2 στο αμινοτελικό άκρο τους και να τα αδρανοποιεί. Τα GLP-1 και GIP φέρουν αλανίνη στη θέση 2 στο αμινοτελικό άκρο τους και αποτελούν θαυμάσιο υπόστρωμα για την DPP-IV<sup>53,54</sup>. Φαίνεται ότι η DPP-IV απενεργοποιεί τα GLP-1 και GIP παρά ελαττώνει το συνολικό ποσό των πεπτιδίων αυτών<sup>55</sup>. Ακόμη πιθανολογείται μηχανισμός feedback με τον οποίο διατηρούνται τα επίπεδα των GLP-1 και GIP, χωρίς να επηρεάζεται η έκκρισή τους. Η δράση της DPP-IV είναι σημαντική για τη λειτουργία των GLP-1 και GIP, φαίνεται όμως ότι μπορεί να παρεμβαίνει και στη λειτουργία άλλων ρυθμιστικών της ινσουλίνης μορίων, επιπλέον δε εικάζεται κάποιος προστατευτικός μηχανισμός στη λειτουργία του β κυττάρου<sup>56</sup>.

Η DPP-IV φαίνεται όμως να συνδέεται με μια σειρά άλλα πεπτίδια, νευροπεπτίδια και κυτταροκίνες προκαλώντας την απενεργοποίησή τους και επιπλέον συνδέεται με την αδενοσινοδεαμινάση, τη φιμπρονεκτίνη και αποτελεί πρωτεΐνη που ρυθμίζει τη λειτουργία των T λεμφοκυττάρων. Εικάζεται ότι οι παραπάνω δράσεις υπεισέρχονται σε μηχανισμούς φλεγμονής και αλλεργίας. Ακόμη η αναστολή της DPP-IV ίσως να οδηγεί σε αναστολή συγγενικών προς αυτή ενζύμων, η δράση των οποίων δεν είναι απολύτως εξακριβωμένη. Η DPP-IV έχει ομοιότητα με τη fibroblast activation protein-a (FAP-a) καθώς και με άλλες διπεπτιδυλοπεπτιδάσες. Η αναστολή των παραπάνω ενζύμων από τους αναστολείς της DPP-IV απεδείχθη σε μελέτες ότι δεν είναι κλινικά σημαντική, όμως θα χρειαστούν και νέα δεδομένα για την ασφάλεια αυτής της νέας κατηγορίας φαρμάκων<sup>57</sup>.

Σε προχωρημένα στάδια κλινικών μελετών βρίσκονται τρεις αναστολείς DPP-IV, όλοι χορηγούμενοι από του στόματος.

#### **Vildagliptin**

Βρίσκεται σε κλινικές μελέτες III σταδίου και ίσως είναι η πρώτη που θα κυκλοφορήσει (εταιρεία Novartis, εμπορικό όνομα Galvus<sup>58</sup>). Από τις κλινικές μελέτες βρέθηκε ότι α) προκαλεί δοσοεξαρτώμενη πτώση της HbA1C, β) πτώση κατά 0,88% της HbA1C σε δόση 50mg X2 έναντι του εικονικού φαρμάκου μετά από 24 εβδομάδες χορήγησης, γ) πτώση 1,82% HbA1C με χορήγηση 100 mg Vildagliptin έναντι 1,86% με χορήγηση 8 mg οροσιγλιταζόνης μετά από 24 εβδομάδες θεραπεία,

δ) πτώση 0,8% της HbA1C με προσθήκη 100 mg Vildagliptin μετά από 12 εβδομάδες στη θεραπεία με γλιμεπρίδη και ε) πτώση 1% της HbA1C στην προσθήκη 100 mg Vildagliptin στη θεραπεία με μετφορμίνη για 12 εβδομάδες.<sup>59-61</sup> Η Vildagliptin προκαλεί σπάνια υπογλυκαιμικά επεισόδια, ενώ δεν συνοδεύεται η χρήση της από αύξηση βάρους.

### Sitagliptin

Το σκεύασμα δοκιμάζεται σε κλινικές μελέτες III σταδίου (εταιρεία Merck, εμπορικό όνομα Januvia). Από τις μέχρι τώρα μελέτες: α) προκαλεί πτώση της HbA1C κατά 0,6% σε 12 εβδομάδες στη δόση των 100 mg σε σχέση με το εικονικό φάρμακο χωρίς αύξηση του βάρους, β) προκαλεί πτώση της HbA1C κατά 0,77% στη δόση των 100 mg έναντι 1% της θεραπείας με γλιπιζίδη, μετά από 12 εβδομάδες, όμως στην ομάδα της Sitagliptin υπήρχαν λιγότερα υπογλυκαιμικά επεισόδια και δεν υπήρχε αύξηση βάρους (1,1 Kg στη γλιπιζίδη), γ) προκαλεί στατιστικώς σημαντική πτώση της γλυκόζης νηστείας σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, όταν προστίθεται στη μετφορμίνη<sup>62,63</sup>. Από τον Οκτώβριο 2007 κυκλοφορεί και στην χώρα μας.

### Saxagliptin

Το σκεύασμα δοκιμάζεται σε προσιμότερα στάδια κλινικών μελετών (εταιρεία Bristol). Βρέθηκε μείωση κατά 1% της HbA1C μετά από 12 εβδομάδες θεραπεία με Saxagliptin 10 mg, έναντι του εικονικού φαρμάκου. Πιθανώς να πλεονεκτεί στο γεγονός ότι μπορεί να χορηγείται άπαξ ημερησίως<sup>64</sup>.

Στις περισσότερες μελέτες οι ανεπιθύμητες ενέργειες των αναστολέων διπεπτιδυλοπεπτιδάσης ήταν μη κλινικά σημαντικές, ως κυριότερη αναφέρεται η ήπια υπογλυκαιμία σε ποσοστά ελαφρώς μεγαλύτερα του εικονικού φαρμάκου.<sup>65,66</sup> Τονίζεται ότι, επειδή η DPP-IV επιδρά σε πολλά υποστρώματα με ποικίλες ανοσολογικές και ενδοκρινολογικές δράσεις, η μακροπρόθεσμη ασφάλεια της χορήγησης των αναστολέων της δεν έχει τεκμηριωθεί.

### Ανάλογο αμυλίνης

Η αμυλίνη εκκρίνεται από τα β κύτταρα του παγκρέατος με τρόπο παρόμοιο με την ινσουλίνη ως απάντηση στη λήψη τροφής. Ανήκει στην ευρύτερη ομάδα των πεπτιδίων σχετιζόμενων με το γονίδιο της καλσιτονίνης (Calcitonin Gene Related Peptide). Υποστηρίζεται ότι η αμυλίνη α) ελαττώ-

νει τη γαστρική κένωση, αποτέλεσμα που διαρκεί περίπου 3 ώρες μετά τη χορήγησή της, χωρίς να ελαττώνει την απορρόφηση των υδατανθράκων, β) ελαττώνει τη μεταγευματική έκκριση γλουκαγόνου, η οποία είναι αυξημένη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και συμβάλλει στη μεταγευματική υπεργλυκαιμία, γ) αυξάνει το αίσθημα κορεσμού στον στόμαχο και οδηγεί σε απώλεια βάρους ανεξάρτητη από τη ναυτία που η ίδια προκαλεί<sup>67,68</sup>.

Τον Μάρτιο του 2005 εγκρίθηκε από την F. D.A. η κυκλοφορία του pramlintide, συνθετικού ανάλογου της αμυλίνης που κυκλοφορεί με το εμπορικό όνομα Symlin<sup>69</sup> (εταιρεία Amylin Pharmaceuticals). Ενδείκνυται σε διαβητικούς τύπου 1<sup>70,71</sup> ή 2 που λαμβάνουν ινσουλίνη και δεν έχουν επαρκή ρύθμιση ή σε διαβητικούς τύπου 2 που λαμβάνουν μετφορμίνη ή σουλφονουρία<sup>72,73</sup>. Το φάρμακο χορηγείται με υποδόρια ένεση αμέσως πριν τα γεύματα και στους διαβητικούς τύπου 1 αρχική δόση είναι 15 mcg με μέγιστη δόση 60 mcg, ενώ σε διαβητικούς τύπου 2 η αρχική δόση είναι 60 mcg με μέγιστη δόση τα 120 mcg. Πρέπει να γίνεται τροποποίηση των δόσεων της χορηγούμενης ινσουλίνης, ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας. Σε μελέτες με διαβητικούς τύπου 1 η χορήγηση του pramlintide βρέθηκε ότι προκαλεί μείωση της HbA1C κατά 0,43% και του βάρους κατά 1,1 Kg, σε σχέση με το εικονικό φάρμακο μετά από 6 μήνες χορήγηση συγχρόνως με την ινσουλίνη. Επίσης υποστηρίζεται ότι ελάττωσε τις ανάγκες για ινσουλίνη κατά 12% (20% τις ανάγκες της ινσουλίνης ταχείας δράσης και 2% τις ανάγκες βραδείας δράσης) σε μελέτες με περισσότερο εύκαμπτο σχήμα χορήγησης ινσουλίνης. Σε διαβητικούς τύπου 2 υποστηρίζεται ότι προκαλεί μείωση της HbA1C κατά 0,57% και του βάρους κατά 1,5 Kg σε σχέση με το εικονικό φάρμακο μετά από 6 μήνες χορήγησης. Σε μελέτες όπου υπήρχε πιο εύκαμπτο σχήμα χορήγησης ινσουλίνης βρέθηκε ότι προκαλεί μείωση των αναγκών για ινσουλίνη κατά 6,4% (10,3% τις ανάγκες της ταχείας δράσης και 4,2% τις ανάγκες της βραδείας δράσης). Οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες της pramlintide είναι η ναυτία, η ανορεξία, η κεφαλαλγία, οι έμετοι και η υπογλυκαιμία που μπορεί να είναι σοβαρή, ιδίως σε συνδυασμό με ινσουλίνη.<sup>74</sup>

### Διπλοί PPAR Αγωνιστές (PPAR α/γ αγωνιστές)

Οι PPAR (Peroxisome Proliferator Activated Receptors) είναι υποδοχείς που ανήκουν στην ευ-

ρύτερη οικογένεια των πυρηνικών υποδοχέων των στεροειδών ορμονών. Πρόκειται για ενδοκυττάρους υποδοχείς που συνδέονται με ειδικό μόριο συνδέτη, ενεργοποιούνται και ρυθμίζουν την αντιγραφή γονιδίων και την έκφρασή τους (είτε τα ενεργοποιούν είτε τα αδρανοποιούν). Φαίνεται ότι οι PPAR παίζουν πολύ σημαντικό ρόλο σε λειτουργίες όπως ο μεταβολισμός των λιπιδίων, η λιπογένεση, ο έλεγχος γλυκόζης αίματος, η φλεγμονή και η αθηροσκληρυνση. Υπάρχουν τρεις υπότυποι των PPAR, ο υπότυπος α, ο γ και ο β/δ (ή απλά δ). Οι PPARγ αγωνιστές χρησιμοποιούνται στη κλινική πράξη στη θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη (θειαζολιδενοδιόνες), ενώ δράση PPARα αγωνιστή επιδεικνύουν οι φιβράτες που έχουν χρησιμοποιηθεί για περίπου 40 έτη ως φάρμακα που ελαττώνουν τα τριγλυκερίδια.

Οι PPARα ήταν οι πρώτοι υποδοχείς που περιγράφηκαν και εντοπίζονται κυρίως στο ήπαρ και στον μυϊκό ιστό. Η ενεργοποίησή τους γίνεται από πολυακόρεστα λιπαρά οξέα και από τις φιβράτες και έχει ως αποτέλεσμα μια σειρά μεταβολικών επιδράσεων που υπερέχονται στον μεταβολισμό των λιπιδίων, τη σύνθεση λιποπρωτεϊνών και τη φλεγμονώδη απάντηση. Η PPARγ διέγερση γίνεται από μικρά λιπόφιλα μόρια και ρυθμίζει γονίδια, τα οποία με τη σειρά τους καθορίζουν τη διαφοροποίηση σε λιποκύτταρα, προάγουν την αποθήκευση λίπους, αυξάνουν την πρόσληψη γλυκόζης από λιποκύτταρα και μυϊκό ιστό και επομένως ρυθμίζουν την αντίσταση στην ινσουλίνη. Οι PPARγ βρίσκονται κυρίως στα λιποκύτταρα και λιγότερο στον μυϊκό ιστό. Οι PPARδ βρίσκονται στα περισσότερα κύτταρα και η δράση τους δεν έχει ακόμη διευκρινιστεί, φαίνεται όμως ότι ρυθμίζουν τον μεταβολισμό λιπαρών οξέων, ρυθμίζουν την εναπόθεση λίπους και ελέγχουν προσαρμοστικούς μηχανισμούς του μυϊκού ιστού στην έντονη άσκηση<sup>75-79</sup>.

Η παρατήρηση ότι οι PPARα και PPARγ υποδοχείς εκφράζονται στα ενδοθηλιακά κύτταρα, στις λείες μυϊκές ίνες, στα μονοπύρηνα-μακροφάγα, στα Τ-λεμφοκύτταρα<sup>80,81</sup> οδήγησε σε εκτεταμένη έρευνα, αρχικά σε κυτταρικό και πειραματικό επίπεδο σε σχέση με τη δράση τους στους μηχανισμούς αθηροσκληρυνσης-φλεγμονής, ενώ υπάρχουν ήδη αρκετές κλινικές μελέτες για τη δράση των PPARα και PPARγ αγωνιστών σε καρδιαγγειακά συμβάμματα σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο.

Υποστηρίζεται ότι η PPARα και PPARγ δρά-

ση αγωνιστών έχει τις εξής επιδράσεις:

- Ελαττώνει τα επίπεδα ICAM-1 και VCAM-1, ελαττώνει τη χημειοταξία και την προσκόλληση κυττάρων στο ενδοθήλιο<sup>82,83</sup>.
  - Ρυθμίζει τον πολλαπλασιασμό των Τ-λεμφοκυττάρων και την ανοσιακή απάντηση<sup>84</sup>.
  - Ελαττώνει τη συγκέντρωση μακροφάγων και μονοκυττάρων στην αθηροσκληρυντική βλάβη<sup>81</sup>.
  - Ρυθμίζει τον τόνο των αγγείων καθώς προάγει την απελευθέρωση του NO και ελαττώνει την παραγωγή της αγγειοσυσπαστικής ενδοθηλίνης-1<sup>85</sup>.
  - Ελαττώνει την παραγωγή του VEGF και επομένως περιορίζει την αγγειογένεση, κάτι που είναι ευεργετικό στα αρχικά στάδια της αθηροσκληρυνσης, αλλά ανεπιθύμητο κατά τη φάση αποκατάστασης ενός OEM<sup>86</sup>.
  - Ρυθμίζει την ομοιοστασία της χοληστερόλης, κυρίως μέσω της επανόδου της από την περιφέρεια στο ήπαρ<sup>87,88</sup>.
  - Ελαττώνει την παραγωγή κυτταροτοξικών κυταροκινών (TNFα, IL-1β, IL-6)<sup>89</sup>.
  - Ελαττώνει τη συγκέντρωση αιμοπεταλίων μέσω της ελάττωσης της έκφρασης του PAF υποδοχέα στα μακροφάγα και της ελάττωσης παραγωγής της θρομβοξάνης A<sub>2</sub><sup>90</sup>.
  - Ρυθμίζει τους μηχανισμούς αντιγραφής DNA και εμφανίζει γενικά δράση κατά του πολλαπλασιασμού κυττάρων<sup>91</sup>.
- Η κλινική σημασία των παραπάνω ελέγχεται σε μεγάλες κλινικές μελέτες, ενώ ήδη υπάρχουν αποτελέσματα από μικρότερες μελέτες, όπου βρέθηκε ότι η PPARγ δράση των αγωνιστών (δηλ. η δράση των θειαζολιδενοδιών):
- Ελαττώνει τη σχετιζόμενη με τη ροή διάταση των αγγείων σε διαβητικούς<sup>92,93</sup>.
  - Ελαττώνει το πάχος του τοιχώματος της καρωτίδας (μέσω, έσω χιτώνας) σε διαβητικούς<sup>94</sup>.
  - Ελαττώνει την επαναστένωση σε διαβητικούς τύπου 2 και PTCA (δεν επιβεβαιώνεται από όλες τις μελέτες)<sup>95-97</sup>.
  - Ελαττώνει τα επίπεδα των CRP, IL-6, PAI-1, MMP-9, ινωδογόνου και αυξάνει τα επίπεδα της αντιπονεκτίνης που έχει αντιαθηρογόνο δράση<sup>98-100</sup>.
  - Ελαττώνει τα επίπεδα της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης σε διαβητικούς<sup>101,102</sup>.
  - Ελαττώνει τα επίπεδα LDL-C και των τριγλυκεριδίων (όχι η ροσιγλιταζόνη), επιπλέον ελατ-

τώνει την αναλογία των μικρών πυκνών LDL προς όφελος των λιγότερων αθηρογόνων μεγάλων LDL<sup>103</sup>.

Η PPARα δράση των αγωνιστών ελέγχεται κλινικά με τη δράση των φιβρατών που αποτελούν το αρχέτυπο για την κατηγορία αυτή, αν και γενικά εκδηλώνουν ήπια PPARα αγωνιστική δράση. Αγγειογραφικές μελέτες (LOCAT<sup>104</sup>, DAIS<sup>105</sup>, BECAIT<sup>106</sup>) απέδειξαν ευεργετική δράση με τη χρήση φιβράτης στην αθηροσκληρυντική πλάκα. Οι μελέτες VA-HIT<sup>107</sup> και Helsinki Heart Study<sup>108</sup> έδειξαν ελαττωμένη συχνότητα καρδιαγγειακών συμβαμάτων μετά από λήψη φιβράτης. Η μελέτη SENDCAP<sup>109</sup> απέδειξε ότι η λήψη βεξαφιβράτης από διαβητικούς τύπου 2 μειώνει την επίπτωση των εμφραγμάτων<sup>110</sup>. Υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν την ευεργετική δράση της φιβράτης στο ενδοθήλιο<sup>111</sup>, ενώ άλλες μελέτες διαπίστωσαν την ελάττωση των CRP, IL-6, PAI και ινωδογόνου<sup>112</sup>. Πάντως στις παραπάνω περιπτώσεις δεν είναι εύκολο να αποδειχθεί ότι το κλινικό όφελος προκύπτει από την PPARα δράση ή απλώς είναι αποτέλεσμα της μείωσης των λιπιδίων που οι φιβράτες προκαλούν.

Στην κλινική πράξη οι PPARγ αγωνιστές εισήχθησαν με δύο φάρμακα τη ροσιγλιταζόνη (εμπορικό όνομα Avandia, εταιρεία Glaxo, άδεια FDA Μάιος 1999-άδεια EMEA Ιούλιος 2000) και την πιογλιταζόνη (εμπορικό όνομα Actos εταιρεία Takeda/Lilly, άδεια FDA Ιούλιος 1999-άδεια EMEA Οκτώβριος 2000). Προηγήθηκε η απόσυρση της τρογλιταζόνης που είχε ενοχοποιηθεί για 90 περιπτώσεις ηπατικής ανεπάρκειας εκ των οποίων οι 63 απεβίωσαν<sup>113</sup>. Οι πλειοτροπικές δράσεις των PPARγ και PPARα αγωνιστών αποτελούν αντικείμενο πολυάριθμων μελετών (ενδεικτικά αναφέρονται οι PROactive<sup>114</sup>, FIELD<sup>115</sup>, DREAM<sup>116</sup>, RECORD<sup>117</sup>) και οδήγησαν στη δημιουργία διπλών PPARα/γ αγωνιστών που ήδη βρίσκονται σε κλινικές δοκιμές. Ο πρώτος PPARα/γ αγωνιστής που αναπτύχθηκε και δοκιμάστηκε σε κλινικές μελέτες είναι το Muraglitazar, ενώ σε προχωρημένες κλινικές μελέτες βρίσκεται και ο δεύτερος αγωνιστής το Tesaglitazar. Προηγήθηκε η διακοπή των κλινικών δοκιμών για άλλους αγωνιστές λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών (farglitazar, ragaglitazar).

### **Muraglitazar**

Πρόκειται για PPARα/γ αγωνιστή που χορηγείται από του στόματος για τη θεραπεία σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ως μονοθεραπεία ή σε συν-

δυασμό με μετφορμίνη. Ίσως θα είναι ο πρώτος PPARα/γ αγωνιστής που θα κυκλοφορήσει, ανήκει στην εταιρεία Bristol-Myers Squibb-Merck και φέρει το εμπορικό όνομα Pargluva. Ανακοινώθηκαν οι εξής μελέτες<sup>118,119</sup>:

- Χορήγηση Muraglitazar 5mg έναντι πιογλιταζόνης 30 mg σε άτομα με αρρυθμιστο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 που ήδη ελάμβαναν μετφορμίνη. Η ομάδα που έλαβε Muraglitazar την 24<sup>η</sup> εβδομάδα εμφάνισε στατιστικώς σημαντική πτώση της HbA1C έναντι της πιογλιταζόνης (1,14% vs 0,85%), της γλυκόζης νηστείας (-44 mg vs -33 mg), ενώ 60% των ατόμων που ευρίσκονταν υπό Muraglitazar εκπλήρωσαν τον στόχο για HbA1C <7% έναντι 45% στην ομάδα της πιογλιταζόνης. Επίσης η ομάδα που έλαβε Muraglitazar εμφάνισε αύξηση της HDL, ελάττωση των λιπαρών οξέων, της CRP, του PAI-1 και της αντίστασης στην ινσουλίνη σε επίπεδα στατιστικώς σημαντικά σε σχέση με την πιογλιταζόνη. Δεν υπήρχαν διαφορές σε ανεπιθύμητες ενέργειες στις δύο ομάδες.
- Χορήγηση Muraglitazar σε δόσεις 0,5-1,5-5-10-20 mg έναντι πιογλιταζόνης 15 mg σε άτομα με αρρυθμιστο σακχαρώδη διαβήτη που δεν ελάμβαναν αγωγή. Η ομάδα που ελάμβανε Muraglitazar εμφάνισε δοσοεξαρτώμενη πτώση στις τιμές της HbA1C, της γλυκόζης νηστείας και ευεργετικά αποτελέσματα σε παραμέτρους όπως η HDL, η LDL, τα τριγλυκερίδια, όμως οι ανεπιθύμητες ενέργειες (οίδημα, πρόσληψη βάρους) αυξάνονται σε δόσεις > 10 mg. Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως θάνατοι και καρδιαγγειακά συμβλήματα, εμφανίζουν αυξημένη συχνότητα σε μεγάλες δόσεις Muraglitazar και στατιστικώς σημαντική διαφορά σε σχέση με το εικονικό φάρμακο ή τις θειαζολιδινοδίνες. Η ομάδα που έλαβε Muraglitazar σε δόση 5 mg είχε καλύτερα αποτελέσματα σε σχέση με την πιογλιταζόνη με τις ίδιες ανεπιθύμητες ενέργειες.

### **Tesaglitazar**

Ο δεύτερος PPARα/γ αγωνιστής που δοκιμάζεται σε κλινικές μελέτες με χορήγηση από του στόματος είναι το Tesaglitazar (εμπορικό όνομα Galida, εταιρεία AstraZeneca) Στις μέχρι τώρα μελέτες διαπιστώθηκε<sup>120</sup>:

Δοσοεξαρτώμενη πτώση των HbA1C, γλυκόζη νηστείας, τριγλυκεριδίων, LDL και δοσοεξαρτώμενη αύξηση της HDL. Ειδικότερα στη δόση του

1mg παρατηρήθηκε -41 mg πτώση της γλυκόζης νηστείας, -33% πτώση των τριγλυκεριδίων, +15% αύξηση της HDL, -6% πτώση της LDL (μη στατιστικώς σημαντική). Τα αντίστοιχα ποσοστά για την ομάδα της πιογλιταζόνης 45 mg ήταν: -38 mg γλυκόζη νηστείας, -8% τριγλυκερίδια, +6% αύξηση της HDL. Ακόμη βρέθηκε ότι το Tesaglitazar ελαττώνει τα επίπεδα των λιπαρών οξέων και την αντίσταση στην ινσουλίνη<sup>121</sup>.

Παρά τα παραπάνω ενθαρρυντικά αποτελέσματα των ερευνών, η επιστημονική κοινότητα εμφανίζεται ιδιαίτερα επιφυλακτική για την ασφάλεια των ανωτέρω σκευασμάτων, διότι διαπιστώθηκε αυξημένη επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο και τις θειαζολιδενοδιόνες. Ειδικότερα βρέθηκε αυξημένη επίπτωση θανάτων γενικώς, θανάτων από καρδιαγγειακά συμβάματα, καρδιακή ανεπάρκεια, περιφερικό οίδημα και μυοπάθεια, ενώ οι διπλοί PPARα/γ αγωνιστές βρέθηκαν να προκαλούν καρδιογένεση σε πειραματόζωα.<sup>122,123</sup> Τελικώς τον Μάιο 2006 η εταιρεία Bristol-Myers-Squibb-Merck και συγχρόνως η εταιρεία AstraZeneca ανακοίνωσαν τη διακοπή των ερευνών για τα σκευάσματα Pargluna και Galida. Πολύ πρόσφατα (Ιούνιος 2007) δημοσιεύτηκε μετανάλυση η οποία υποστηρίζει ότι ο PPARγ αγωνιστής ροσιγλιταζόνη σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων, γεγονός που επανέφερε εκ νέου στο προσκήνιο τις συζητήσεις για την ασφάλεια των PPAR αγωνιστών<sup>124</sup>.

### Rimonabant

Πρόκειται για φάρμακο που βρίσκεται σε προχωρημένα στάδια κλινικών μελετών για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας. Είναι εκλεκτικός ανταγωνιστής του CB1 υποδοχέα των ενδοκαναβινοειδών δηλ. εμποδίζει τη δράση των ενδογενών καναβινοειδών συνδεδεμένος στους νευρωνικούς CB1 υποδοχείς, όπου αυτά δρουν. Η ενεργοποίηση των υποδοχέων αυτών από τα ενδογενή καναβινοειδή προκαλεί αύξηση της όρεξης. Φαίνεται ότι το φάρμακο αυτό μπορεί να είναι χρήσιμο και στη διακοπή του καπνίσματος, καθώς το σύστημα ενδοκαναβινοειδών σχετίζεται και με την εξάρτηση από τον καπνό.

Αν και το φάρμακο αναπτύχθηκε για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας, πολυκεντρικές μελέτες για το Rimonabant δείχνουν ότι το φάρμακο έχει ευεργετική επίδραση, τόσο στον σακχαρώδη διαβήτη, όσο και στη δυσλιπιδαιμία<sup>125,126</sup>. Πιστεύ-

εται ότι ο αποκλεισμός των CB1 υποδοχέων οδηγεί στην ελάττωση πρόσληψης τροφής, αύξηση της αντιπυρονεκτίνης (αντι-αθηροσκληρωτικού παράγοντα), ελάττωση της λιπογένεσης, αύξηση της πρόσληψης γλυκόζης από το κύτταρο και αύξηση του αισθήματος του κορεσμού μετά το γεύμα. Στη μελέτη RIO-DIABETES η χορήγηση Rimonabant επί 52 εβδομάδες σε δόση 20mg είχε ως αποτέλεσμα την ελάττωση του βάρους των ασθενών κατά 5,3 Kg, την ελάττωση της HbA1C κατά 0,6%, την αύξηση της HDL κατά 15,4%, τη μείωση των τριγλυκεριδίων κατά 9% και την πτώση της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες στις μελέτες του Rimonabant ήταν ναυτία, λοιμώξεις ανώτερου αναπνευστικού, καταθλιπτική διαταραχή και διαταραχές του ύπνου<sup>127</sup>.

Το σκεύασμα έλαβε άδεια κυκλοφορίας από την EMEA τον Ιούνιο του 2006 και κυκλοφορεί ήδη στη χώρα μας με το εμπορικό όνομα Acomplia σε δισκία των 20 mg από την εταιρεία Sanofi-Aventis. Ένδειξή του είναι η υποβοηθητική στη δίαιτα και την άσκηση θεραπεία των παχύσαρκων (BMI >30 Kg/m<sup>2</sup>) ή υπέρβαρων (BMI >27 Kg/m<sup>2</sup>) ασθενών που έχουν επιπλέον έναν ή περισσότερους παράγοντες κίνδυνου (ΣΔ, δυσλιπιδαιμία).

### Τεχνολογία στη χορήγηση ινσουλίνης

Πρόκειται για τεχνητό πάγκρεας το οποίο θα αντιλαμβάνεται τη μεταβολή της γλυκόζης και θα απελευθερώνει την αντίστοιχη ποσότητα ινσουλίνης. Καταβάλλεται προσπάθεια, ώστε τα υπάρχοντα συστήματα αντλιών να μπορούν να ανιχνεύουν μεταβολές της γλυκόζης αίματος και να αντιδρούν με την έκκριση ινσουλίνης. Ένα τέτοιο σύστημα θεωρητικώς θα αποτελείται από ένα σύστημα συλλογής δείγματος αίματος, έναν αισθητήρα γλυκόζης που θα μετρά τη γλυκόζη αίματος, έναν μικροϋπολογιστή που θα υπολογίζει το ποσό της ινσουλίνης που απαιτείται και μία αντλία χορήγησης της ινσουλίνης<sup>128</sup>.

Έρευνες διεξάγονται και για το βιοτεχνητό πάγκρεας (bioartificial pancreas). Πρόκειται ουσιαστικά για νησιδιακά κύτταρα, τα οποία με ειδική τεχνική (microencapsulation) περιβάλλονται από ημιδιαπερατή μεμβράνη και καθίστανται λιγότερο ευπρόσβλητα από το ανοσολογικό σύστημα του λήπτη. Με την τεχνική αυτή πιθανολογείται ότι είναι δυνατό να χρησιμοποιηθούν ξενομοσχεύματα ή κύτταρα που προέρχονται με μεθόδους γενετικής μηχανικής χωρίς τους κινδύνους της απόρριψης<sup>129</sup>.

## Μη φαρμακολογική αντιμετώπιση του Σακχαρώδη Διαβήτη

### Μεταμόσχευση παγκρέατος

Οι πρώτες προσπάθειες για μεταμόσχευση παγκρέατος σε πειραματόζωα πραγματοποιήθηκαν στη δεκαετία του '60 και από τα μέσα της δεκαετίας του '80 πραγματοποιήθηκαν οι πρώτες μεταμοσχεύσεις στον άνθρωπο<sup>130</sup>. Το έτος 2000 πραγματοποιήθηκαν πάνω από 1.200 μεταμοσχεύσεις παγκρέατος παγκοσμίως. Η συνήθης πρακτική που συνοδεύεται και από καλύτερο κλινικό αποτέλεσμα είναι η σύγχρονη μεταμόσχευση νεφρών-παγκρέατος σε ασθενείς με Σ.Δ. τύπου 1 και χρόνια νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου. Σε εξειδικευμένα κέντρα αναφέρεται ότι το 85% των ασθενών παραμένουν ευγλυκαιμικοί ένα έτος μετά τη μεταμόσχευση και το περίπου 50% εμφανίζουν ικανοποιητική λειτουργία του μοσχεύματος 5 έτη μετά τη μεταμόσχευση<sup>131,132</sup>. Ως ευγλυκαιμικοί θεωρούνται ασθενείς που εμφανίζουν ικανοποιητικά επίπεδα γλυκόζης νηστείας και μεταγευματικά, δεν εμφανίζουν κίνδυνο υπογλυκαιμίας, έχουν ικανοποιητικά επίπεδα γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης και δεν ακολουθούν διαιτητικούς περιορισμούς.

Οι νεότερες μέθοδοι διατήρησης και μεταφοράς μοσχευμάτων βελτίωσαν τα ποσοστά επιτυχούς μεταμόσχευσης παγκρέατος, αλλά περισσότερο συνετέλεσαν οι πρόοδοι στη χειρουργική τεχνική και στη χρήση ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων. Ειδικότερα τα περισσότερα κέντρα εφαρμόζουν την τεχνική εντερικής παροχέτευσης του μοσχεύματος δηλ. πλάγιο-πλάγια αναστόμωση τμήματος του δωδεκαδακτύλου του δότη που αφαιρείται μαζί με το πάγκρεας, με τον ειλεό του λήπτη. Με την τεχνική αυτή αποφεύγονται προβλήματα όπως οι διαταραχές ηλεκτρολυτών και η αφυδάτωση που παρατηρούνταν από τη δωδεκαδάκτυλοκυστική παροχέτευση, η οποία χρησιμοποιήθηκε κατά την πρώτη δεκαετία εφαρμογής των μεταμοσχεύσεων. Η φλεβική παροχέτευση του παγκρέατος γίνεται στη συστηματική κυκλοφορία, αλλά πλέον προτιμάται η παροχέτευση στην άνω μεσεντέρια φλέβα και από εκεί στο σύστημα της πυλαίας φλέβας, τεχνική που είναι πιο απαιτητική, αλλά ανταποκρίνεται στη φυσιολογική λειτουργία του παγκρέατος<sup>133</sup>.

Η εφαρμογή των νεότερων ανοσοκατασταλτικών (κυκλοσπορίνη, mycophenolate mofetil, tacrolimus) ελάττωσαν τα ποσοστά απόρριψης του μοσχεύματος. Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε με-

ταμόσχευση παγκρέατος χρειάζονται μεγαλύτερες δόσεις ανοσοκαταστολής από ό,τι αυτοί που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση νεφρού, γεγονός που αυξάνει τον κίνδυνο νεοπλασιών και λοιμώξεων. Η απόρριψη του μοσχεύματος γίνεται αντιληπτή εύκολα σε ασθενείς που υποβάλλονται σε διπλή μεταμόσχευση από την απόρριψη του νεφρού, αλλά δυσκολότερα σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση παγκρέατος μόνο. Για τον σκοπό αυτό παρακολουθούνται δείκτες όπως η αμυλάση, η λιπάση και η βιοψία παγκρέατος. Τονίζεται ότι σημαντικό πρόβλημα σε ασθενείς με Σ.Δ. τύπου 1 που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση είναι η αυτοανοσία που αναπτύσσεται εξαιτίας της νόσου τους, γεγονός που οδηγεί σε άνοση καταστροφή των νησιδίων που φέρει το πάγκρεας της μεταμόσχευσης. Στους ασθενείς αυτούς η εξωκρινής μοίρα του παγκρέατος και οι νεφροί δεν βλάπτονται, αλλά η καταστροφή των νησιδίων οδηγεί σε επανεμφάνιση του διαβήτη μέσα σε λίγες εβδομάδες δηλαδή πολύ γρηγορότερα σε σχέση με την προσβολή του Σ.Δ. τύπου 1 που οδήγησε σε μεταμόσχευση<sup>134</sup>.

Η αξία της μεταμόσχευσης έναντι της συντηρητικής προσέγγισης παραμένει ακόμη υπό συζήτηση. Υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν ότι η μεταμόσχευση τουλάχιστον σταθεροποιεί τις μακροχρόνιες επιπλοκές του διαβήτη: σταθεροποιεί την αμφιβληστροειδοπάθεια<sup>135</sup>, βελτιώνει την ταχύτητα αγωγής των ώσεων σε περιφερικά νεύρα<sup>136</sup>, βελτιώνει τις ιστολογικές αλλοιώσεις των νεφρών μακροπρόθεσμα (σε 10 έτη) και σταθεροποιεί τη μακροαγγειοπάθεια<sup>137</sup>. Ακόμη τονίζεται η βελτίωση της ποιότητας ζωής του ασθενούς<sup>138</sup>. Μειονεκτήματα της μεταμόσχευσης αποτελούν η δυσκολία ανεύρεσης μοσχεύματος, η μακροχρόνια ανοσοκαταστολή, η μεγάλη περιεγχειρητική θνητότητα και νοσηρότητα, οι συχνές νοσηλείες για μετεγχειρητικές επιπλοκές και το μεγάλο κόστος της επέμβασης.

### Μεταμόσχευση νησιδίων

Η πρώτη υποτυπώδης προσπάθεια μεταμόσχευσης νησιδίων παγκρέατος αναφέρεται στα 1894, όταν ο Williams χρησιμοποίησε πολτοποιημένο πάγκρεας προβάτου και εκχύλισμά του από το στόμα και σε υποδόρια χορήγηση για τη θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη. Το 1972 οι Ballinger και Lacy αναφέρουν ότι η μεταμόσχευση νησιδιακών ισομοσχευμάτων σε φυσιολογικά κουνέλια μπορεί να αναστρέψει σακχαρώδη διαβήτη από στρεπτοζοτοκίνη<sup>139</sup>. Από τη δεκαετία του '80 έγιναν προ-

σπάθειες αυτόλογης μεταμόσχευσης νησιδίων σε ασθενείς με χρόνια παγκρεατίτιδα, ενώ ξεκίνησαν και προσπάθειες ετερόλογης μεταμόσχευσης σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1.

Η μεταμόσχευση νησιδίων απαιτεί τη λήψη υγιούς παγκρέατος από δότη. Κατόπιν το δείγμα υφίσταται επεξεργασία με κολλαγενάση, ώστε να απαλλαγεί από την εξωκρινή μοίρα και φυγοκέντρωση, με σκοπό να ληφθεί όσο το δυνατόν μεγαλύτερος αριθμός α και β νησιδίων χωρίς την εξωκρινή μοίρα. Στη συνέχεια τα νησίδια ενίονται μέσω καθετήρα στην πυλαία φλέβα του λήπτη. Παρά την απλότητά της η μέθοδος παρουσιάζει σημαντικές δυσκολίες:<sup>140,141:</sup>

- Υπάρχουν τεχνικές δυσκολίες στη λήψη «καθαρών» νησιδίων από το πάγκρεας.
- Υπάρχουν σημαντικές δυσκολίες στην εύρεση νησιδίων από δότες. Στην παρούσα φάση νησίδια λαμβάνονται μόνο από πτωματικούς δότες και απαιτούνται δύο ή περισσότεροι δότες για χορήγηση επαρκούς αριθμού νησιδίων. Στις Η.Π.Α. υπολογίζεται ότι υπάρχουν περίπου 3.000 δότες παγκρέατος ετησίως με ετήσια επίπτωση Σ.Δ. τύπου 1 30.000 περιστατικά.
- Υπάρχουν αμφιβολίες για την αποτελεσματικότητα της ηπατικής χορήγησης. Η χορήγηση από την πυλαία φλέβα μπορεί να προκαλέσει πυλαία υπέρταση, αιμορραγία και θρόμβωση της πυλαίας.
- Υπάρχουν δυσκολίες στην ανοσοκατασταλτική θεραπεία του λήπτη που όμως σε μεγάλο βαθμό ξεπεράστηκαν από τα νεότερα ανοσοκατασταλτικά.
- Υπάρχει αμφιβολία για την αποτελεσματικότητα της μεθόδου. Το γεγονός οφείλεται στο πως ορίζουμε την επιτυχία της μεθόδου σε σχέση με τα συμπτώματα του διαβήτη. Αν θεωρηθεί επιτυχία οι φυσιολογικές τιμές γλυκόζης πριν και μετά το γεύμα, οι φυσιολογικές τιμές γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης, η εξαφάνιση υπογλυκαιμικών επεισοδίων και η διακοπή χορήγησης ινσουλίνης, τότε ελάχιστοι ασθενείς μπορεί να λεχθεί ότι ωφελούνται από τη μεταμόσχευση νησιδίων.

Η μεγαλύτερη κλινική μελέτη για τη μεταμόσχευση νησιδίων έλαβε χώρα στο πανεπιστήμιο του Edmonton του Καναδά. Οι ερευνητές πραγματοποίησαν 54 μεταμοσχεύσεις νησιδίων σε 30 ασθενείς με Σ.Δ. τύπου 1 και παρακολούθησαν 17 ασθενείς που μετά τη μεταμόσχευση απαλλάχθηκαν από την ινσουλίνη. Οι ασθενείς έλαβαν το ελάχιστο 9.000 νησίδια ανά Kg βάρους σώματος με

δύο διαφορετικές εγχύσεις από δύο διαφορετικούς δότες. Από τους 17 ασθενείς 4 δεν ελάμβαναν ινσουλίνη δύο έτη μετά τη μεταμόσχευση και 14 ασθενείς από τους 17 δεν εμφάνιζαν υπογλυκαιμικά επεισόδια δύο έτη μετά τη μεταμόσχευση<sup>142</sup>.

Στην παρούσα φάση η μεταμόσχευση νησιδίων πραγματοποιείται από εξειδικευμένα κέντρα. Παρά τη βελτίωση της μεθόδου και τα ολοένα και καλύτερα αποτελέσματά της υπάρχουν προβλήματα που πρέπει να αντιμετωπιστούν.

### **Β-κύτταρα με μεθόδους γενετικής μηχανικής**

Η έλλειψη νησιδίων προς μεταμόσχευση οδήγησε στη σκέψη για δημιουργία κυττάρων με μεθόδους γενετικής μηχανικής, τα οποία θα αποκτήσουν την ικανότητα να παράγουν ινσουλίνη με την εισαγωγή σε αυτά του γονιδίου ινσουλίνης με ειδικό μεταφορέα. Υπάρχουν σημαντικές δυσκολίες για την υλοποίηση του εγχειρήματος. Χρησιμοποιήθηκαν διάφορες κυτταρικές σειρές ( π.χ. κύτταρα υπόφυσης) που όμως είτε δεν ανταποκρίθηκαν με επαρκή παραγωγή ινσουλίνης στις αυξημένες τιμές γλυκόζης, είτε διατήρησαν τις ιδιότητες του ιστού από όπου προέρχονταν<sup>143</sup>. Παρόμοια προβλήματα παρατηρήθηκαν και στις περιπτώσεις που χρησιμοποιήθηκαν νεοπλασματικά κύτταρα παγκρέατος.

### **Νεογένεση νησιδίων (Islet Neogenesis)**

Αποτελεί προσπάθεια δημιουργίας λειτουργικών νησιδίων in situ σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη. Έχει ανακαλυφθεί ομάδα πρωτεϊνών που ευρίσκεται σε υψηλά επίπεδα σε παγκρεατεκτομηθέντα πειραματόζωα και σχετίζεται με τη δημιουργία νησιδίων (c-lectins). Ήδη από τις αρχές του '80 διαπιστώθηκε ότι η μερική απόφραξη του παγκρεατικού πόρου οδηγεί σε αύξηση των νησιδίων<sup>144</sup>. Σύντομα βρέθηκε ένας αυξητικός παράγοντας των νησιδίων που σε πειραματόζωα οδηγούσε σε αναστροφή σε ποσοστό 50% του διαβήτη από στρεπτοζοκίνη. Έρευνες οδήγησαν στην ανακάλυψη πρωτεϊνικού προϊόντος γονιδίου που ελάγει τη γένεση νησιδίων. Η πρωτεΐνη αυτή (INGAP- islet neogenesis associated protein) παράγεται με μεθόδους γενετικής μηχανικής και το ανασυνδυασμένο προϊόν χορηγήθηκε σε πειραματόζωα με καλά αποτελέσματα<sup>145</sup>. Πλεονέκτημα της μεθόδου υποτίθεται ότι είναι το γεγονός ότι ο ίδιος οργανισμός παράγει περισσότερα νησίδια και έτσι δεν τίθεται θέμα εξωγενούς χορήγησης ιστού. Ίσως η μέθοδος να αποτελεί σημαντική προοπτική στη θερα-

πεία του διαβήτη, καθώς στρέφεται προς το κύριο πρόβλημα του διαβήτη δηλ. την ανεπάρχεια του β-κυττάρου.

## Abstract

**Pamboukas I, Tsavdaridis I. What's new in diabetes treatment? *Hellen Diabetol Chron* 2007; 3: 190-206.**

Despite of our expanding knowledge on the pathogenesis of diabetes mellitus, the majority of patients has uncontrolled disease. Since 1922 when Banting and Best discovered insulin, we have made serious progress in the treatment of diabetes mellitus with all new types of insulin and oral antidiabetic agents, nevertheless the control of the disease remains a great challenge. Therapeutics lifestyle changes remain an essential modality in clinical management. In the last few years investigation focused on new types of insulin and drugs intervening in metabolic pathways which regulate the glucose blood levels. New drugs that are now available give us an alternative choice in our arsenal for the treatment of diabetes. In this article we will review new treatment approaches that are expected in the years to come.

## Βιβλιογραφία

1. <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/levemir/levemir.htm>.
2. Dreyer M, Prager R, Robinson A, et al. Efficacy and safety of insulin glulisine and lispro, combined with insulin glargine in patients with type 1 diabetes. *Horm Metab Res.* 2005; 37: 702-7.
3. Garg S, Rosenstock J, Ways K. Optimized Basal-bolus insulin regimens in type 1 diabetes: insulin glulisine versus regular human insulin in combination with Basal insulin glargine. *Endocr Pract* 2005; 11: 11-7.
4. Dailey G, Rosenstock J, Moses RG, Ways K. Insulin glulisine provides improved glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 2363-8.
5. <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/levemir/levemir.htm>.
6. Vague P, Selam JL, Skeie S, et al. Insulin detemir is associated with more predictable glycemic control and reduced risk of hypoglycemia than NPH insulin in patients with type 1 diabetes on a basal-bolus regimen with premeal insulin aspart. *Diabetes Care* 2003; 26: 590-6.
7. Home P, Bartley P, Russell-Jones D, et al. Study to Evaluate the Administration of Insulin Detemir Insulin Efficacy, Safety and Suitability (STEADINESS) Study Group: Insulin detemir offers improved glycemic control compared with NPH insulin in people with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2004; 27: 1081-7.
8. [http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/Oct\\_PI/Levemir\\_PI.pdf](http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/Oct_PI/Levemir_PI.pdf)
9. Hermansen K, Davies M, Dereziński T, et al. A 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 1269-74.
10. Haak T, Tiengo A, Draeger E, Sunyum M, Waldhäusl W. Lower within-subject variability of fasting blood glucose and reduced weight gain with insulin detemir compared to NPH insulin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7: 56-65.
11. Kolendorf K, Pavlic-Renar I, Santeusanio F, et al. Insulin detemir is associated with lower risk of hypoglycaemia compared to NPH insulin in people with type 1 diabetes. *Diabetes* 2004; 53 (Suppl. 2): A130.
12. Agu RU, Ugwoke MI, Armand M, et al. The lung as a route for systemic delivery of therapeutic proteins and peptides. *Respir Res.* 2001; 2: 198-209.
13. Cefalu WT. Concept, strategies, and feasibility of noninvasive insulin delivery. *Diabetes Care* 2004; 27: 239-46.
14. Heise T, Rave K, Bott S, et al. Time-action profile of an inhaled insulin preparation in comparison to insulin lispro and regular insulin. *Diabetes* 2000; 49 (Suppl. 1): A10.
15. Patton JS, Bukar JG, Eldon MA. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled insulin. *Clin Pharmacokinet.* 2004; 43: 781-801. Review.
16. Heinemann L. Variability of insulin absorption and insulin action. *Diabetes Technol Ther* 2002; 4: 673-82.
17. Himmelmann A, Jendle J, Mellen A, et al. The impact of smoking on inhaled insulin. *Diabetes Care* 2003; 26: 677-82.
18. Becker RH, Sha S, Frick AD, Fountaine RJ. The effect of smoking cessation and subsequent resumption on absorption of inhaled insulin. *Diabetes Care* 2006; 29: 277-82.
19. Quattrin T, Belanger A, Bohannon NJ, et al. Efficacy and safety of inhaled insulin (Exubera) compared with subcutaneous insulin therapy in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 2622-7.
20. Hollander PA, Blande L, Rowe R, et al. Efficacy and safety of inhaled insulin (Exubera) compared with subcutaneous insulin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 2356-62.
21. DeFronzo RA, Bergenstal RM, Cefalu WT, et al. Exubera Phase III Study Group. Efficacy of inhaled insulin in patients with type 2 diabetes not controlled with diet and exercise: a 12-week, randomized, comparative trial. *Diabetes Care* 2005; 28: 1922-8.
22. Skyler JS, Weinstock RS, Raskin P, Yale JF, Barrett E, Gerich JE, Gerstein HC. Inhaled Insulin Phase III Type 1 Diabetes Study Group. Use of inhaled insulin in a basal/bolus insulin regimen in type 1 diabetic subjects: a 6-month, randomized, comparative trial. *Diabetes Care* 2005; 28: 1630-5.
23. Rosenstock J, Cappelleri JC, Bolinder B, Gerber RA. Patient satisfaction and glycemic control after 1 year with inhaled insulin (Exubera) in patients with type 1 or ty-

- pe 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 1318-23.
24. *Testa MA, Turner RR, Hayes JF, Simonson DC.* Patient satisfaction with insulin therapy in type 2 diabetes: a randomized trial of injectable vs. inhaled insulin. *Diabetes* 2002; 51(Suppl. 2): A135.
  25. *Range J, Owens DR, Kang S, et al.* Monomeric insulins and their experimental and clinical implications. *Diabetes Care* 1990; 13: 923-54.
  26. *Cefalu WT, Skyler JS, Kourides IA, et al.* Inhaled human insulin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2001; 134: 203-7.
  27. *Wollmer P, Clauson P.* Evaluation of lung function in patients with type 2 diabetes using the AERx insulin diabetes management system (iDMS). *Diabetes* 2003; 52: A108.
  28. *Stoever JA, Palmer JP.* Inhaled insulin and insulin antibodies: a new twist to an old debate. *Diabetes Technol Ther.* 2002; 4: 157-61.
  29. *Heise T, Bott S, Tusek C, et al.* The effect of insulin antibodies on the metabolic action of inhaled and subcutaneous insulin: a prospective randomized pharmacodynamic study. *Diabetes Care* 2005; 28: 2161-9.
  30. *Guevara-Aguirre J, Guevara M, Saavedra J.* Oral spray insulin in treatment of type 2 diabetes: a comparison of efficacy of the oral spray insulin (Oralin) with subcutaneous (SC) insulin injection, a proof of concept study. *Diabetes Metab Res Rev.* 2004; 20: 472-8.
  31. *Cernea S, Kidron M, Wohlgelernter J, Raz I.* Dose-response relationship of an oral insulin spray in six patients with type 1 diabetes: a single-center, randomized, single-blind, 5-way crossover study. *Clin Ther* 2005; 27: 1562-70.
  32. *D'Alessio DA.* Incretins: glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide 1. In: *Porte JD, Sherwin RS, Baron A (eds). Ellenberg & Rifkins's Diabetes Mellitus, 6th edition.* New York, NY: Mc Graw-Hill; 2002: 85-96.
  33. *Habener J, Kieffer T.* Glucagon and Glucagon-like peptides. In: *Kahn R, Weir G, King G, Jacobson A, Moses A, Smith R (eds). Joslin's Diabetes Mellitus 14th edition.* Lippincott Williams&Wilkins 2005: 185-91.
  34. *Edwards CM, Todd JF, Mahmoudi M, et al.* Glucagon-like peptide 1 has a physiological role in the control of postprandial glucose in humans: studies with the antagonist exendin 9-39. *Diabetes* 1999; 48: 86-93.
  35. *Kreymann B, Ghatel MA, Williams G, Bloom SR.* Glucagon-like peptide-1 7-36: A physiological incretin in man. *Lancet* 1987; 2: 1300-3.
  36. *Xu G, Stoffers DA, Habener JF, Bonner-Weir S.* Exendin-4 stimulates both beta-cell replication and neogenesis, resulting in increased beta-cell mass and improved glucose tolerance in diabetic rats. *Diabetes* 1999; 48: 2270-6.
  37. *Drucker DJ.* Glucagon-like peptides: regulators of cell proliferation, differentiation, and apoptosis. *Mol Endocrinol* 2003; 17: 161-71.
  38. *Nauck MA, Heimesaat MM, Behle K, et al.* Effects of glucagon-like peptide 1 on counterregulatory hormone responses, cognitive functions, and insulin secretion during hyperinsulinemic, stepped hypoglycemic clamp experiments in healthy volunteers. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1239-46.
  39. *Creutzfeldt W, Orskov C, Kleine N, Holst JJ, Willms B, Nauck MA.* Glucagonostatic actions and reduction of fasting hyperglycemia by exogenous glucagon-like peptide I (7-36) amide in type I diabetic patients. *Diabetes Care* 1996; 19: 580-6.
  40. *Meier JJ, Gallwitz B, Salmen S, et al.* Normalization of glucose concentrations and deceleration of gastric emptying after solid meals during intravenous glucagon-like peptide 1 in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2719-25.
  41. *Imeryuz N, Yegen BC, Bozkurt A, Coskun T, Villanueva-Penacarrillo ML, Ulusoy NB.* Glucagon-like peptide-1 inhibits gastric emptying via vagal afferent-mediated central mechanisms. *Am J Physiol* 1997; 273: G920-7.
  42. *Vahl TP, D'Alessio DA.* Gut peptides in the treatment of diabetes mellitus. *Expert Opin Investig Drugs* 2004; 13: 177-88.
  43. *Turton MD, O'Shea D, Gunn I, et al.* A role for glucagon-like peptide-1 in the central regulation of feeding. *Nature* 1996; 379: 69-72.
  44. *Prigeon RL, Quddusi S, Paty B, D'Alessio DA.* Suppression of endogenous glucose production by glucagon-like peptide 1 independent of islet hormones: An extrapancreatic effect of an incretin hormone. The adiponsular axis: effects of leptin on pancreatic beta-cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 285: E701-7.
  45. *DeFronzo R, Ratner R, Han J, et al.* Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 1092-100.
  46. *Buse JB, Henry RR, Han J, et al.* Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 2628-35.
  47. *Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, et al.* Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care* 2005; 28: 1083-91.
  48. *Blonde L, Han J, Mac S, et al.* Interim analysis of the effects of exenatide treatment on A1C, weight and cardiovascular risk factors over 82 weeks in 314 overweight patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2006; 8: 436-47.
  49. *Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, et al.* Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005; 143: 609-10.
  50. <http://pi.lilly.com/us/byetta-pi.pdf>
  51. *Degn KB, Juhl CB, Sturis J, et al.* One week's treatment with the long-acting glucagon-like peptide 1 derivative liraglutide (NN2211) markedly improves 24-h glycemia and alpha- and beta-cell function and reduces endogenous glucose release in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2004; 53: 1187-94.

52. Kim JG, Baggio LL, Bridon DP, et al. Development and characterization of a glucagon-like peptide 1-albumin conjugate: the ability to activate the glucagon-like peptide 1 receptor in vivo. *Diabetes* 2003; 52: 751-9.
53. Drucker DJ. Therapeutic potential of dipeptidyl peptidase IV inhibitors for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Invest Drugs* 2003; 12: 87-100.
54. De Meester I, Korom S, Van Damme J, Scharpe S. CD26, let it cut or cut it down. *Immunol Today* 1999; 20: 367-75.
55. Deacon CF, Wamberg S, Bie P, Hughes TE, Holst JJ. Preservation of active incretin hormones by inhibition of dipeptidyl peptidase IV suppresses meal-induced incretin secretion in dogs. *J Endocrinol* 2002; 172: 355-62.
56. Pospisilik JA, Martin J, Doty T, et al. Dipeptidyl peptidase IV inhibitor treatment stimulates beta-cell survival and islet neogenesis in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes* 2003; 52: 741-50.
57. Gorrell MD, Gysbers V, McCaughan GW. CD26: a multifunctional integral membrane and secreted protein of activated lymphocytes. *Scand J Immunol* 2001; 54: 249-64.
58. [http://www.glucagon.com/Novartis\\_VildagliptinJan06.pdf](http://www.glucagon.com/Novartis_VildagliptinJan06.pdf)
59. Ahren B, Gomis R, Standl E, Mills D, Schweizer A. Twelve- and 52-week efficacy of the dipeptidyl peptidase IV inhibitor LAF237 in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27: 2874-80.
60. [http://www.glucagon.com/ada2006\\_vildagliptin\\_data.htm](http://www.glucagon.com/ada2006_vildagliptin_data.htm)
61. Mari A, Sallas WM, He YL, Watson C, et al. Vildagliptin, a dipeptidyl peptidase-IV inhibitor, improves model-assessed beta-cell function in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90: 4888-94.
62. [http://www.merck.com/product/usa/pi\\_circulars/j/januvia/januvia\\_pi.pdf](http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/j/januvia/januvia_pi.pdf)
63. Herman GA, Stevens C, Van Dyck K, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of sitagliptin, an inhibitor of dipeptidyl peptidase IV, in healthy subjects: results from two randomized, double-blind, placebo-controlled studies with single oral doses. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 78: 675-88.
64. Augeri DJ, Robl JA, Betebenner DA, et al. Discovery and preclinical profile of Saxagliptin (BMS-477118): a highly potent, long-acting, orally active dipeptidyl peptidase IV inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *J Med Chem* 2005; 48: 5025-37.
65. Pratley R, Galbreath E. Twelve-week monotherapy with the DPP-4 inhibitor, LAF237 improves glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2004; 53(suppl 2): A8.
66. Triplitt C, Wright A, Chiquette E. Incretin mimetics and dipeptidyl peptidase-IV inhibitors: potential new therapies for type 2 diabetes mellitus. *Pharmacotherapy* 2006; 26: 360-74.
67. Odegard PS, Setter SM, Iltz JL. Update in the pharmacologic treatment of diabetes mellitus: focus on pramlintide and exenatide. *Diabetes Educ* 2006; 32: 693-712.
68. Riddle MC, Drucker DJ. Emerging therapies mimicking the effects of amylin and glucagon like peptide 1. *Diabetes Care* 2002; 25: 292-7.
69. <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2005/021332lbl.pdf>
70. Weyer C, Maggs DG, Young AA, Kolterman OG. Amylin replacement with pramlintide as an adjunct to insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus: a physiological approach toward improved metabolic control. *Curr Pharm Des* 2001; 7: 1353-73.
71. Ratner RE, Dickey R, Fineman M, et al. Amylin replacement with pramlintide as an adjunct to insulin therapy improves long-term glycaemic and weight control in type 1 diabetes mellitus: a 1-year, randomized controlled trial. *Diabet Med* 2004; 21: 1204-12.
72. Hollander PA, Levy P, Fineman MS, et al. Pramlintide as an adjunct to insulin therapy improves long-term glycaemic and weight control in patients with type 2 diabetes: a 1-year randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2003; 26: 784-90.
73. Poon T, Nelson P, Shen L, et al. Exenatide improves glycaemic control and reduces body weight in subjects with type 2 diabetes: a dose-ranging study. *Diabetes Technol Ther* 2005; 7: 467-77.
74. Schmitz O, Brock B, Rungby J. Amylin agonists: a novel approach in the treatment of diabetes. *Diabetes* 2004; 53 Suppl 3: S233-8.
75. Vamecq J, Latruffe N. Medical significance of peroxisome proliferator-activated receptors. *Lancet* 1999; 354: 141-8.
76. Tenenbaum A, Motro M, Fisman EZ. Dual and pan-peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) co-agonism: the bezafibrate lessons *Cardiovascular Diabetology* 2005; 4: 14.
77. Berger JP, Akiyama TE, Meinke PT. PPARs: Therapeutic targets for metabolic disease. *Trends Pharmacol Sci* 2005; 26: 244-51.
78. Auwerx J. PPARgamma, the ultimate thrifty gene. *Diabetologia* 1999; 42: 1033-49.
79. Fredenrich A, Grimaldi PA. PPAR delta: an incompletely known nuclear receptor. *Diabetes Metab* 2005; 31: 23-7.
80. Neve BP, Corseaux D, Chinetti G, et al. PPARalpha agonists inhibit tissue factor expression in human monocytes and macrophages. *Circulation* 2001; 103: 207-12.
81. Marx N, Kehrle B, Kohlhammer K, et al. PPAR activators as antiinflammatory mediators in human T lymphocytes: implications for atherosclerosis and transplantation-associated arteriosclerosis. *Circ Res* 2002; 90: 703-10.
82. Marx N, Sukhova GK, Collins T, Libby P, Plutzky J. PPARalpha activators inhibit cytokine-induced vascular cell adhesion molecule-1 expression in human endothelial cells. *Circulation* 1999; 99: 3125-31.
83. Pasceri V, Wu HD, Willerson JT, Yeh ET. Modulation of vascular inflammation in vitro and in vivo by peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activators. *Circulation* 2000; 101: 235-8.

84. Jones DC, Ding X, Daynes RA. Nuclear receptor peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPAR alpha) is expressed in resting murine lymphocytes. The PPARalpha in T and B lymphocytes is both transactivation and transrepression competent. *J Biol Chem* 2002; 277: 6838-45.
85. Calnek DS, Mazzella L, Roser S, Roman J, Hart CM. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligands increase release of nitric oxide from endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 52-7.
86. Xin X, Yang S, Kowalski J, Gerritsen ME. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligands are potent inhibitors of angiogenesis in vitro and in vivo. *J Biol Chem* 1999; 274: 9116-21.
87. Chinetti G, Lestavel S, Bocher V, et al. PPAR-alpha and PPAR-gamma activators induce cholesterol removal from human macrophage foam cells through stimulation of the ABCA1 pathway. *Nat Med* 2001; 7: 53-8.
88. Moore KJ, Rosen ED, Fitzgerald ML, et al. The role of PPAR-gamma in macrophage differentiation and cholesterol uptake. *Nat Med* 2001; 7: 41-7.
89. Ricote M, Huang JT, Welch JS, Glass CK. The peroxisome proliferator-activated receptor (PPARgamma) as a regulator of monocyte/macrophage function. *J Leukoc Biol* 1999; 66: 733-9.
90. Hourton D, Delerive P, Stankova J, Staels B, Chapman MJ, Ninio E. Oxidized low-density lipoprotein and peroxisome-proliferator-activated receptor alpha down-regulate platelet-activating-factor receptor expression in human macrophages. *Biochem J* 2001; 354: 225-32.
91. Gizard F, Amant C, Barbier O, et al. PPARa inhibits vascular smooth muscle cell proliferation through Trans-Activation of the gene Tumor suppressor p16Ink4a. *Circulation* 2004; 110(suppl): 1326.
92. Satoh N, Ogawa Y, Usui T, et al. Antiatherogenic effect of pioglitazone in type 2 diabetic patients irrespective of the responsiveness to its antidiabetic effect. *Diabetes Care* 2003; 26: 2493-9.
93. Pistrosch F, Passauer J, Fischer S, Fuecker K, Hanefeld M, Gross P. In type 2 diabetes, rosiglitazone therapy for insulin resistance ameliorates endothelial dysfunction independent of glucose control. *Diabetes Care* 2004; 27: 484-90.
94. Koshiyama H, Shimono D, Kuwamura N, Minamikawa J, Nakamura Y. Rapid communication: inhibitory effect of pioglitazone on carotid arterial wall thickness in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3452-6.
95. Takagi T, Yamamuro A, Tamita K, et al. Pioglitazone reduces neointimal tissue proliferation after coronary stent implantation in patients with type 2 diabetes mellitus: an intravascular ultrasound scanning study. *Am Heart J* 2003; 146(2): E5.
96. Choi D, Kim SK, Choi SH, et al. Preventative effects of rosiglitazone on restenosis after coronary stent implantation in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 2654-60.
97. Osman A, Otero J, Brizolaro A, et al. Effect of rosiglitazone on restenosis after coronary stenting in patients with type 2 diabetes. *Am Heart J* 2004; 147: e23.
98. Haffner SM, Greenberg AS, Weston WM, Chen H, Williams K, Freed MI. Effect of rosiglitazone treatment on nontraditional markers of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2002; 106: 679-84.
99. Marx N, Froehlich J, Siam L, et al. Antidiabetic PPAR gamma-activator rosiglitazone reduces MMP-9 serum levels in type 2 diabetic patients with coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 283-8.
100. Yang WS, Jeng CY, Wu TJ, et al. Synthetic peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist, rosiglitazone, increases plasma levels of adiponectin in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2002; 25: 376-80.
101. Fullert S, Schneider F, Haak E, et al. Effects of pioglitazone in nondiabetic patients with arterial hypertension: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 5503-06.
102. Raji A, Seely EW, Bekins SA, Williams GH, Simonson DC. Rosiglitazone improves insulin sensitivity and lowers blood pressure in hypertensive patients. *Diabetes Care* 2003; 26: 172-8.
103. Van Wijk JP, de Koning EJ, Martens EP, Rabelink TJ. Thiazolidinediones and blood lipids in type 2 diabetes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 1744-9.
104. Frick MH, Syvanne M, Nieminen MS, et al. Prevention of the angiographic progression of coronary and vein-graft atherosclerosis by gemfibrozil after coronary bypass surgery in men with low levels of HDL cholesterol. Lipid Coronary Angiography Trial (LOCAT) Study Group. *Circulation* 1997; 96: 2137-43.
105. Diabetes Atherosclerosis Intervention Study Investigators. Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study. *Lancet* 2001; 357: 905-10.
106. Ericsson CG, Hamsten A, Nilsson J, Grip L, Svane B, de Faire U. Angiographic assessment of effects of bezafibrate on progression of coronary artery disease in young male postinfarction patients. *Lancet* 1996; 347: 849-53.
107. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 410-18.
108. Frick MH, Elo O, Haapa K, et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidaemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987; 317: 1237-45.
109. Elkeles RS, Diamond JR, Poulter C, et al. Cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. A double-blind placebo-controlled study of bezafibrate: the St. Mary's, Ealing, Northwick Park Diabetes Cardiovascular Disease Prevention (SEND CAP) Study. *Di-*

- betes Care 1998; 21: 641-8.
110. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease: the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study *Circulation* 2000; 102: 21-7.
  111. *Evans M, Anderson RA, Graham J, et al.* Ciprofibrate therapy improves endothelial function and reduces postprandial lipemia and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2000; 101: 1773-9.
  112. *Pasceri V, Cheng JS, Willerson JT, Yeh ET, Chang J.* Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs. *Circulation* 2001; 103: 2531-4.
  113. *Gale EA.* Lessons from the glitazones: a story of drug development. *Lancet* 2001 9; 357(9271): 1870-5.
  114. *Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al.* PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366(9493): 1279-89.
  115. *Keech A, Simes RJ, Barter P, et al.* FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 26; 366(9500): 1849-61.
  116. *Gerstein HC, Yusuf S, Holman R, Bosch J, Pogue J.* The DREAM Trial Investigators. Rationale, design and recruitment characteristics of a large, simple international trial of diabetes prevention: the DREAM trial. *Diabetologia* 2004; 47: 1519-27.
  117. *Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al.* Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes (RECORD): study design and protocol. *Diabetologia.* 2005; 48: 1726-35.
  118. *Kendall DM, Rubin CJ, Mohideen PH, et al.* Improvement of Glycemic Control, Triglycerides, and HDL Cholesterol Levels With Muraglitazar, a Dual ( $\alpha/\gamma$ ) Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Activator, in Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Metformin Monotherapy: A double-blind, randomized, pioglitazone-comparative study *Diabetes Care* 2006; 29: 1016-1023.
  119. *Buse JB, Rubin CJ, Frederich R, et al.* Muraglitazar, a dual ( $\alpha/\gamma$ ) PPAR activator: a randomized, double-blind, placebo-controlled, 24-week monotherapy trial in adult patients with type 2 diabetes. *Clin Ther* 2005; 27: 1181-95.
  120. *Fagerberg B, Edwards S, Halmos T, et al.* Tesaglitazar, a novel dual peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha/\gamma$  agonist, dose-dependently improves the metabolic abnormalities associated with insulin resistance in a non-diabetic population. *Diabetologia.* 2005; 48: 1716-25.
  121. *Goldstein BJ, Rosenstock J, Anzalone D, Tou C, Ohman KP.* Effect of tesaglitazar, a dual PPAR  $\alpha/\gamma$  agonist, on glucose and lipid abnormalities in patients with type 2 diabetes: a 12-week dose-ranging trial. *Curr Med Res Opi.* 2006; 22: 2575-90
  122. [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4169B2\\_02\\_03-FDA-MedOff-Safety.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4169B2_02_03-FDA-MedOff-Safety.pdf)
  123. *Nissen SE, Wolski K, Topol EJ.* Effect of muraglitazar on death and major adverse cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2005; 23 294: 2581-6.
  124. *Nissen SE, Wolski K.* Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007; 356: 2457-71.
  125. *Despres JP, Golay A, Sjostrom L.* Rimonabant in Obesity-Lipids Study Group. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N Engl J Med* 2005 17; 353: 2121-34.
  126. *Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, Ziegler O, Rosner S; RIO-Europe Study Group.* Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet* 2005; 365: 1389-97.
  127. <http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/zimulti/H-691-PI-el.pdf>
  128. *Daniloff GY.* Continuous glucose monitoring: long-term implantable sensor approach. *Diabetes Technol Ther.* 1999; 1: 261-6.
  129. *Kizilel S, Garfinkel M, Opara E.* The bioartificial pancreas: progress and challenges. *Diabetes Technol Ther* 2005; 7: 968-85.
  130. *Weir G.* Pancreas and islet transplantation In: Kahn R, Weir G, King G, Jacobson A, Moses A, Smith R (eds). *Joslin's Diabetes Mellitus 14th edition.* Lippincott Williams&Wilkins 2005; 765-76.
  131. *Sollinger HW, Odorico JC, Knechtle SJ, et al.* Experience with 500 simultaneous pancreas kidney transplants. *Ann Surg* 1998; 228: 284-96.
  132. *Bloom RD, Olivares M, Rehman L, et al.* Long term pancreas allograft outcome in simultaneous pancreas kidney transplantation- a comparison of enteric and bladder drainage. *Transplantation* 1997; 63: 238-43.
  133. *Stratta RJ, Gaber AO, Shokou-Amiri MH, et al.* A prospective comparison of systemic-bladder versus portal-enteric drainage vascularized pancreas transplantation. *Surgery* 2000; 127: 217-26.
  134. *Sutherland DER, Goetz FC, Sibley RK.* Recurrence of disease in pancreas trasplants. *Diabetes* 1989; 38: 85-7.
  135. *Ramsay RC, Goetz FC, Sutherland DE, et al.* Progression of diabetic retinopathy after pancreas transplantation for insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1988; 318: 208-14.
  136. *Navarro X, Sutherland DE, Kennedy WR.* Long-term effects of pancreatic transplantation on diabetic neuropathy. *Ann Neurol* 1997; 42: 727-36.
  137. *Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DER, et al.* Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N Engl J Med* 1998; 339: 69-118.
  138. *Landgraft R.* Impact of pancreas transplantation on diabetic secondary complications and quality of life.

- Diabetologia 1996; 39: 1415-24.
- 139 *Ballinger WF, Lacy PE*. Transplantation of intact pancreatic islets in rats. *Surgery* 1972; 72: 175-86.
140. *Robertson RP*. Islet transplantation as a treatment for diabetes- a work in progress. *N Engl J Med* 2004;350: 694-705.
141. *Shapiro AM, Nanji SA, Lakey JR, et al*. Current status of islet cell transplantation. *Adv Surg* 2003; 37: 253-82.
142. *Ryan EA, Lakey JR, Paty BW, et al*. Successful islet transplantation: continued insulin reserve provides long-term glycemic control. *Diabetes* 2002; 51: 2148-57.
143. *Cheung AT, Dayanandan B, Lewis JT, et al*. Glucose-dependent insulin release from genetically engineered K cells *Science* 2000; 290: 1959-62.
144. *Rosenberg L*. Induction of islet cell neogenesis in the adult pancreas: the partial duct obstruction model. *Microsc Res Tech* 1998; 43: 337-46.
145. *Rafaeloff R, Pittenger GL, Barlow SW, Qin XF, Yan B, Rosenberg L, Duguid WP, Vinik AI*. Cloning and sequencing of the pancreatic islet neogenesis associated protein (INGAP) gene and its expression in islet neogenesis in hamsters. *J Clin Invest* 1997; 99: 2100-9.

**Λέξεις κλειδιά:**

Εισπνεόμενη ινσουλίνη  
GLP-1 ανάλογα  
Αναστολείς διπεπτιδυλοπεπτιδάσης  
Αμυλίνη, διπλοί PPAR αγωνιστές  
Μεταμόσχευση παγκρέατος

**Key words:**

Inhaled insulin  
GLP-1 analogs  
DPP-IV inhibitors  
amylin, dual PPAR agonists  
pancreatic transplantation