

## Ο ρόλος των ινκρετινών, των αναλόγων ινκρετινών και των αναστολέων της διπεπτυλ-πεπτιδάσης 4 στην παθοφυσιολογία και τη θεραπευτική αντιμετώπιση του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2

Z. Μούσλεχ

### Περίληψη

Οι ινκρετίνες είναι πεπτίδια που εκκρίνονται από τον εντερικό βλεννογόνο και επάγουν την έκκριση ινσουλίνης μετά τη λήψη τροφής. Οι δυο βασικές ινκρετίνες είναι το προσομοιάζον με τη γλυκαγόνη πεπτίδιο-1 (GLP-1) και το εξαρτώμενο από τη γλυκόζη πολυπεπτίδιο απελευθέρωσης ινσουλίνης (GIP). Οι βασικές λειτουργίες τους είναι η γλυκοζοεξαρτώμενη διέγερση της έκκρισης ινσουλίνης και η προστασία των β-κυττάρων του παγκρέατος. Το GLP-1 καταστέλλει την έκκριση γλυκαγόνης από το πάγκρεας, καθυστερεί τη γαστρική κένωση και επιταχύνει το αίσθημα κορεσμού. Ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 εμφανίζουν μειωμένα επίπεδα GLP-1, ενώ η εξωγενής χορήγηση της ορμόνης με συνεχή έγχυση αποκαθιστά επίπεδα γλυκόζης παρόμοια με εκείνα ενός μη διαβητικού ασθενούς. Οι ινκρετίνες διασπώνται γρήγορα από το ένζυμο διπεπτιδυλ-πεπτιδάση 4 (DPP-4). Η απόδειξη ότι το GLP-1 βελτιώνει τον γλυκαιμικό έλεγχο των διαβητικών ασθενών, οδήγησε στην ανάπτυξη μιας σειράς νέων φαρμακευτικών ουσιών για την αντιμετώπιση του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2. Αυτές βελτιώνουν το γλυκαιμικό προφίλ, διεγείροντας την έκκριση ινσουλίνης με γλυκοζοεξαρτώμενο τρόπο. Επιπλέον, καταστέλλουν την έκκριση γλυκαγόνης, επιβραδύνουν τη γαστρική κένωση και μειώνουν την πρόσληψη τροφής μέσω της αύξησης του αισθήματος κορεσμού. Προκλινικές μελέτες αναφέρουν ότι τα νέα φάρμακα μπορεί να επιδρούν και στην προστασία των β-κυττάρων. Η εξενατίδη, ένα ανάλογο ινκρετίνης, και οι αναστολείς του DPP-4, σιταγλιπτίνη και βιλδαγλιπτίνης έχουν ήδη λάβει έγκριση από τις Ευρωπαϊκές Αρχές και κυκλοφορούν στην αγορά ενώ η ουσία λιραγλουτίδη βρίσκεται σε φάση 3 κλινικών μελετών.

### 1. Εισαγωγή

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 είναι μια χρόνια νόσος με αυξανόμενο επιπολασμό, ενώ οι επιπλοκές του αυξάνουν τη θνησιμότητα<sup>1</sup>. Η διάρκεια της νόσου και ο βαθμός εκφυλισμού των β-κυττάρων (άρα η ενδογενής ικανότητα έκκρισης ινσουλίνης) καθορίζουν την έκταση των επιπλοκών, είναι όμως γενικά παραδεκτό ότι η ρύθμιση των μεταγευματικών κυρίως επιπέδων της γλυκόζης μει-

Διαβητολογικό Κέντρο,  
Α' Παθολογική Κλινική,  
Π.Γ.Ν.Θ. ΑΧΕΠΑ,  
Θεσσαλονίκη

ώνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακών επιπλοκών και οδηγεί σε καλύτερη γλυκαιμική ρύθμιση<sup>2</sup>.

Από την άλλη πλευρά, η μείωση των υπογλυκαιμιών και η διατήρηση του σωματικού βάρους αποτελούν βασικές ανάγκες του σύγχρονου διαβητικού ασθενούς, δεδομένου ότι οι συνηθέστερες ανεπιθύμητες ενέργειες των αντιδιαβητικών θεραπειών σχετίζονται με υπογλυκαιμικά επεισόδια και αύξηση του σωματικού βάρους<sup>3</sup>.

Η ανάπτυξη νέων φαρμακευτικών ουσιών, που σχετίζονται με τις ινκρετίνες και θα συζητηθούν παρακάτω, πραγματοποιήθηκε με σκοπό την επαρκέστερη ρύθμιση της μεταγευματικής κυρίως γλυκόζης και τον έλεγχο του μεταβολισμού των λιπιδίων, ώστε να καλύπτονται τα θεραπευτικά κενά προηγούμενων θεραπειών.

## 2. Παθοφυσιολογία του σακχαρώδους διαβήτη και φαινόμενο της ινκρετίνης

Το 1929, οι Zunz και LaBarre ανέφεραν για πρώτη φορά ότι ουσίες της γαστρεντερικής οδού διεγείρουν την έκκριση ινσουλίνης μετά από ένα γεύμα<sup>4</sup>. Σε μελέτες που ακολούθησαν αποδείχθηκε ότι η χορηγούμενη από το στόμα γλυκόζη αυξάνει την έκκριση ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος πολύ περισσότερο από την αντίστοιχη αύξηση που πετυχαίνεται με ενδοφλέβια χορήγηση ισογλυκαιμικού φορτίου γλυκόζης και άρα μπορούν να χορηγηθούν μεγαλύτερες ποσότητες γλυκόζης από το στόμα χωρίς να προκληθεί γλυκοζουρία<sup>5</sup>. Η διαφορετική ινσουλινική απόκριση ονομάστηκε «φαινόμενο ινκρετίνης» ενώ οι αντίστοιχες ορμόνες που εκκρίνονται από το έντερο «ινκρετίνες».

Ο La Barre ήταν ο πρώτος που χρησιμοποίησε τον όρο ινκρετίνη προκειμένου να περιγράψει την ορμονική δραστηριότητα που προέρχεται από το λεπτό έντερο και η οποία προκαλεί έκκριση από την ενδοκρινή μοίρα του παγκρέατος.

Σε διαβητικούς ασθενείς τύπου 2 το φαινόμενο της ινκρετίνης είναι μειωμένο ή και ανύπαρκτο<sup>5,6</sup> (Σχ. 1).

Μια από τις πρώτες ερμηνείες του φαινομένου ήταν ότι το πάγκρεας κατακρατεί το μεγαλύτερο μέρος της γλυκόζης μέσω της πυλαίας αποτρέποντας την υπεργλυκαιμία.

Το σύνολο των μεταβολικών, νευρογενών και ορμονικών μηνυμάτων που ξεκινούν από το έντερο προκειμένου να ελέγξουν τα παγκρεατικά νησίδια και εμμέσως τη μεταγευματική έκκριση ινσουλίνης ονομάστηκε «εντεροϊνσουλινικός άξονας»<sup>5-7</sup> (Σχ. 2).

Ο όρος ινκρετίνη περιγράφει μόνο τους ενδοκρινικούς μεταβιβαστές που δρουν ινσουλινotropά<sup>8</sup> και για να χαρακτηρισθεί ένα πεπτίδιο ως ινκρετίνη πρέπει:

- Να εκκρίνεται μετά από τη λήψη τροφής (κυρίως υδατανθράκων)

- Να διεγείρει την έκκριση ινσουλίνης όταν χορηγείται εξωγενώς σε δόσεις που δεν υπερβαίνουν τα φυσιολογικά επίπεδα μετά τη λήψη τροφής, παρουσία γλυκόζης.

Οι βασικές προϋποθέσεις που καθορίζουν το φαινόμενο της ινκρετίνης<sup>9,10</sup> και ουσιαστικά αποτρέπουν πιθανές υπογλυκαιμίες είναι:

- Η παρουσία και τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα

- Η απορρόφηση της γλυκόζης και των θρεπτικών συστατικών

- Η αρνητική παλίνδρομη ρύθμιση (negative feedback) της έκκρισης του πεπτιδίου και της ινσουλίνης

- Η αλληλεπίδραση με το νευρικό σύστημα και κυρίως με τους νευροδιαβιβαστές που ελέγχουν ενδοκρινικά τον μηχανισμό της όρεξης.

Κατά καιρούς έχουν μελετηθεί πολλές γαστρεντερικές ορμόνες ικανές να διεγείρουν την έκκριση ινσουλίνης, ωστόσο δεν πληρούν τις προαναφερθείσες προϋποθέσεις. Μέχρι σήμερα, στον άνθρωπο έχουν απομονωθεί δυο πεπτίδια που θεωρούνται υπεύθυνα για το 80% του φαινομένου της ινκρετίνης: το γλυκοζοεξαρωτώμενο ινσουλινotropό πεπτίδιο (GIP) και το προσομοιάζον με τη γλυκαγόνη πεπτίδιο-1 (GLP-1)<sup>11,12</sup>.

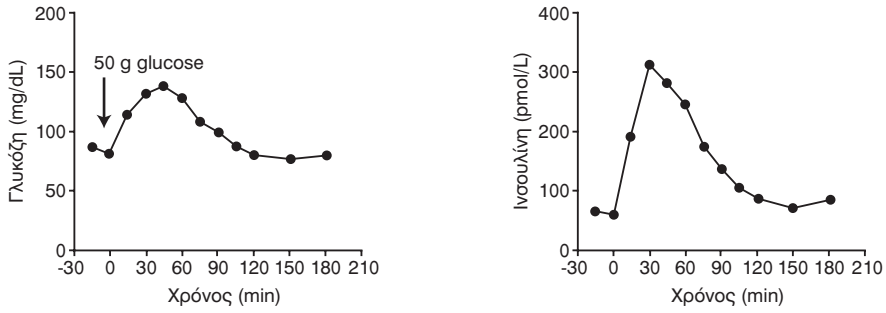
Στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, η έκκριση GLP-1 είναι σημαντικά μειωμένη, διατηρείται όμως η λειτουργικότητά του, ενώ τα επίπεδα του GIP (νηστείας και μεταγευματικά) παραμένουν φυσιολογικά, χάνεται όμως η ικανότητα της διέγερσης της μεταγευματικής έκκρισης ινσουλίνης<sup>13</sup>.

Τα πεπτίδια GLP-1 και GIP απελευθερώνονται από τη γαστρεντερική οδό αμέσως μετά από λήψη τροφής που περιέχει υδατάνθρακες και λίπη (Πίν. 1).

Το GLP-1 εκκρίνεται από τα L-κύτταρα του κατώτερου τμήματος του εντέρου και κυρίως από τον ειλεό, το κόλο και το ορθό σχεδόν άμεσα μετά τη λήψη τροφής (5-10 λεπτά) και η έκκρισή του δεν επηρεάζεται ακόμη και μετά από χειρουργική αφαίρεση του ειλεού και του κόλου, γεγονός που αποδεικνύει τη συμμετοχή και άλλων παραγόντων στην έκκρισή του (νευροδιαβιβαστές, αυτόνομο νευρικό σύστημα). Το γεγονός αυτό ενισχύεται α-

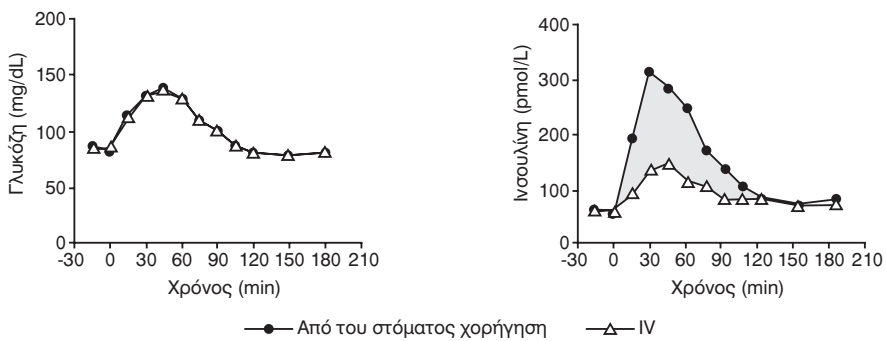
Αύξηση της έκκρισης της ινσουλίνης μετά τη φόρτιση γλυκόζης από το στόμα

Oral Glucose Tolerance Test

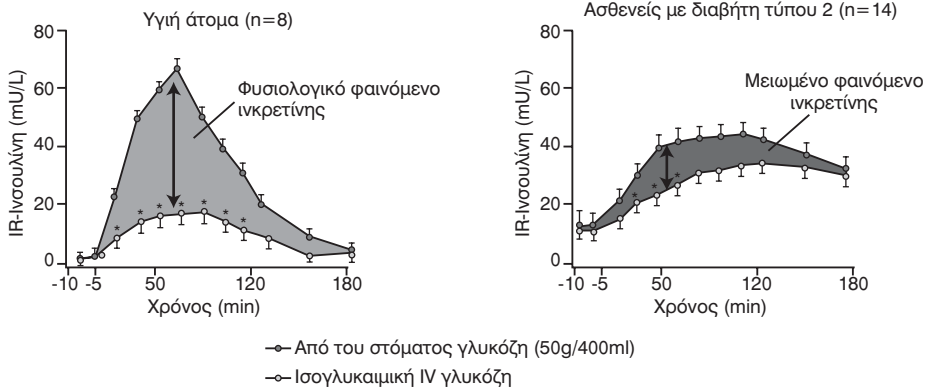


Φαινόμενο ινκρετίνης: Διαφορετική ανταπόκριση του β-κυττάρου μετά τη χορήγηση γλυκόζης (από το στόμα vs ενδοφλέβια)

OGTT and Matched IV Infusion



● Από του στόματος χορήγηση    ▲ IV



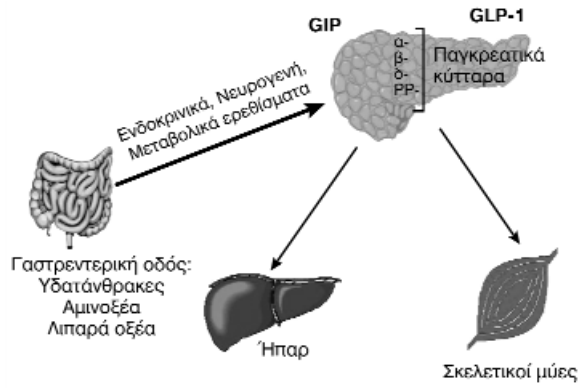
○ Από του στόματος γλυκόζη (50g/400ml)  
○ Ισογλυκαιμική IV γλυκόζη

**Σχ. 1.** Ορισμός φαινομένου ινκρετίνης: Η διαφορά της συνολικής έκκρισης της ινσουλίνης μετά τη χορήγηση γλυκόζης από το στόμα (A), από την αντίστοιχη έκκριση της ινσουλίνης μετά από ενδοφλέβια χορήγηση ισογλυκαιμικού φορτίου γλυκόζης (B). Φαινόμενο ινκρετίνης =  $(A-B) / A \times 100$ .

πό την ύπαρξη L-κυττάρων σε ανώτερα τμήματα του πεπτικού και από το εύρημα ότι το GLP-1 εκκρίνεται και από τμήματα του εγκεφάλου όπως ο υποθάλαμος και η υπόφυση<sup>14</sup>. Η έκκριση του GLP-1 επηρεάζεται και από το είδος της προσλαμβανόμενης τροφής. Τροφές πλούσιες σε λίπη και υδατάνθρακες προκαλούν 6-8 φορές μεγαλύτερη αύ-

ξηση των επιπέδων του GLP-1 σε σχέση με τροφές που είναι πλούσιες σε πρωτεΐνες. Σε καταστάσεις νηστείας, τα επίπεδα πλάσματος και των δυο πεπτιδίων είναι χαμηλά.

Το GLP-1 αποτελείται από 30 αμινοξέα και είναι προϊόν μετατροπής της προγλυκαγόνης σε γλυκαγόνη. Το πεπτίδιο εμφανίζεται με δυο μορ-



**Σχ. 2.** Ο εντεροϊνσουλιτικός άξονας (enteroinsular axis): με τον όρο αυτό περιγράφεται το σύνολο των ερεθισμάτων –μεταβολικά, νευρογενή και ορμονικά– που ξεκινούν από το λεπτό έντερο και δρουν διεγείροντας τα νησίδια του Langerhans. Ο όρος ινκρετίνη περιγράφει μόνο τους ενδοκρινικούς μεταβιβαστές που δρουν ινσουλινοτρόπα.

φές: το GLP-1 (7-37) με 37 αμινοξέα και το GLP-1 (7-36) με 31 αμινοξέα. Οι δύο μορφές δρουν στον ίδιο υποδοχέα, έχουν τις ίδιες δράσεις και περίπου τον ίδιο χρόνο ημίσειας ζωής (GLP-1: 1-2 λεπτά και GIP: περίπου 7 λεπτά)<sup>12,15,16</sup>.

Η δράση των δυο πεπτιδίων λαμβάνει χώρα με τη σύνδεση και ενεργοποίηση των υποδοχέων τους<sup>17</sup> (GLP-1R και GIP-R), οι οποίοι εκφράζονται στα α- και β-παγκρεατικά και τα μυοκαρδιακά κύτταρα, τους πνεύμονες, τον εγκέφαλο, τους νεφρούς, τα επινεφρίδια, τον λιπώδη ιστό κ.λ.π.

Ο GLP-1R ανήκει στην οικογένεια των υποδοχέων με 7 διαμεμβρανικές περιοχές. Η σύνδεση του πεπτιδίου στον υποδοχέα ενεργοποιεί τις ενδοκυττάρειες G πρωτεΐνες και εν συνεχεία τις οδούς PI-3 και cAMP, η οποία μέσω της αναστολής των ATP εξαρτώμενων διαύλων K<sup>+</sup> και της εκπόλωσης της κυτταρικής μεμβράνης αυξάνει την ενδοκυττάρια πρόσληψη Ca και την εξωκύτωση των

**Πίνακας 1.** Ιδιότητες και φυσιολογικές δράσεις των πεπτιδίων GLP-1 και GIP

	GLP-1	GIP
<b>Χαρακτηριστικά</b>		
Χημική δομή	Αλληλουχία 30 αμινοξέων	Αλληλουχία 42 αμινοξέων
Έκκριση	L-κύτταρα στο άνω έντερο (ειλεός, κόλον, ορθό)	K- κύτταρα στο εγγύς έντερο (δωδεκαδάκτυλο και εγγύς νηστίδα)
Αδρανοποιείται από	Δύο βιοενεργές μορφές: (7-37) και (7-36) άμιδο DDP-IV	DDP-IV
<b>Φυσιολογικές δράσεις</b>		
Έκκριση ινσουλίνης από τα β-κύτταρα	Διέγερση (βελτίωση ινσουλινοαντίστασης)	Διέγερση
Βιοσύνθεση ινσουλίνης	Διέγερση	-
Πολλαπλασιασμός β-κυττάρων	Επάγει τον πολλαπλασιασμό και αναστέλλει την απόπτωση	Επάγει τον πολλαπλασιασμό
Έκκριση γλυκαγόνης	Καταστέλλει την ηπατική αποβολή γλυκόζης αναστέλλοντας την απόκριση της γλυκαγόνης από τα α-κύτταρα με γλυκοζοεξαρτώμενο τρόπο	-
Πρόσληψη τροφής	Μείωση (Αύξηση του αισθήματος κορεσμού)	-
Κινητικότητα γαστρεντερικού	Επιβραδύνει την κένωση του στομάχου και μειώνει την έκκριση γαστρικού υγρού	Μειώνει την έκκριση γαστρικού υγρού
Καρδιακή λειτουργία	Βελτίωση	Αναστολή
Οστική λειτουργία	Αναστολή της οστικής επαναροόφησης	Η αύξηση των επιπέδων του προλαμβάνει την απώλεια οστικής μάζας λόγω ηλικίας
<b>Στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2</b>		
Έκκριση	Μειώνεται	Φυσιολογική
Απόκριση	Διατηρείται	Εξασθενεί

**Πίνακας 2.** Πιθανές καρδιαγγειακές δράσεις των GLP-1 και GIP

---

Βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας
Αύξηση της παραγωγής NO
Αύξηση καρδιακού ρυθμού σε πειραματόζωα
Αύξηση αρτηριακής πίεσης σε πειραματόζωα – Δεδομένα για μικρή μείωση της αρτηριακής πίεσης σε ανθρώπους
Αυξομείωση της ικανότητας συστολής
Αύξηση της πρόσληψης γλυκόζης από το μυοκάρδιο
Αύξηση της ικανότητας συστολής σε εμφράγματα του μυοκαρδίου
Αύξηση της ικανότητας συστολής σε περιστατικά μυοκαρδιοπάθειας
Μείωση του μεγέθους της περιοχής ισχαιμικής νέκρωσης

---

κοκκίων ινσουλίνης. Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί ότι η ινσουλινotropos δράση του GLP-1 είναι γλυκοζοεξααρτώμενη και για να προκληθεί εκπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης απαιτούνται υψηλές συγκεντρώσεις γλυκόζης ή συνδυασμός του GLP-1 με ελαφρώς αυξημένα επίπεδα γλυκόζης<sup>11,16</sup>.

Και τα δυο πεπτιδία μετά την είσοδό τους στην κυκλοφορία διασπώνται ταχύτατα από το ένζυμο διπεπτύλ-πεπτιδάση-4 (DPP-4) και οι μεταβολίτες τους αποβάλλονται από τα νεφρά<sup>13,14,16</sup>.

Αξιίζει να σημειωθεί ότι κυρίως το GLP-1 έχει δείξει σε προκλινικές αλλά και περιορισμένες κλινικές μελέτες να επηρεάζει σημαντικά την καρδιακή λειτουργία<sup>21,22</sup> (Πίν. 2). Ο GLP-1R εκφράζεται στην καρδιά και εμπλέκεται στη σύσπασή της, στην ικανότητα πρόσληψης γλυκόζης αλλά και στην παραγωγή NO. Το GLP-1 έχει προστατευτικό ρόλο για το μυοκάρδιο με μηχανισμούς ανεξάρτητους από την έκκριση της ινσουλίνης, ενώ τέλος προστατεύει το ενδοθήλιο διαβητικών ασθενών με καρδιαγγειακή νόσο, κυρίως μέσω αγγειοδιασταλτικής δράσης.

**2.1. Δράσεις GIP**

Το GIP διεγείρει την έκκριση ινσουλίνης από τα β-κύτταρα μόνο όταν τα επίπεδα της γλυκόζης πλάσματος είναι υψηλά. Προκλινικές μελέτες έδειξαν ότι η έλλειψη του υποδοχέα του πεπτιδίου σχετίζεται με διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη και αύξηση των επιπέδων της γλυκόζης νηστείας<sup>5,11,16,17</sup>.

Πέρα από την έκκριση ινσουλίνης, το GIP έχει ιδιαίτερη συμμετοχή στον μεταβολισμό των λιπιδίων<sup>16,18</sup> και οι κύριες δράσεις του (Πίν. 1, Σχ. 3) είναι:

– Η μετατροπή των ελεύθερων λιπαρών οξέων σε τριγλυκερίδια

– Η ενεργοποίηση της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης.

Επίσης επάγει τον πολλαπλασιασμό των β-κυττάρων, δεν επιδρά όμως στην έκκριση γλυκαγόνης από τα α-κύτταρα,

**2.2. Δράσεις GLP-1**

Το πεπτιδίο GLP-1 είναι μια ινκρετίνη με πλήθος δράσεων σε πολλά όργανα και ιστούς του σώματος (Πίν. 1, Σχ. 3).

Κατ' αρχάς, επάγει με γλυκοζοεξααρτώμενο τρόπο την έκκριση ινσουλίνης και σε ανθρώπους και πειραματόζωα. Τρωκτικά που έχουν υποστεί γενετική διαγραφή των υποδοχέων (knockout) GLP-1 εμφανίζουν υψηλές τιμές γλυκόζης νηστείας και μειωμένη ικανότητα έκκρισης ινσουλίνης μετά από λήψη τροφής<sup>5,11,12,19</sup>.

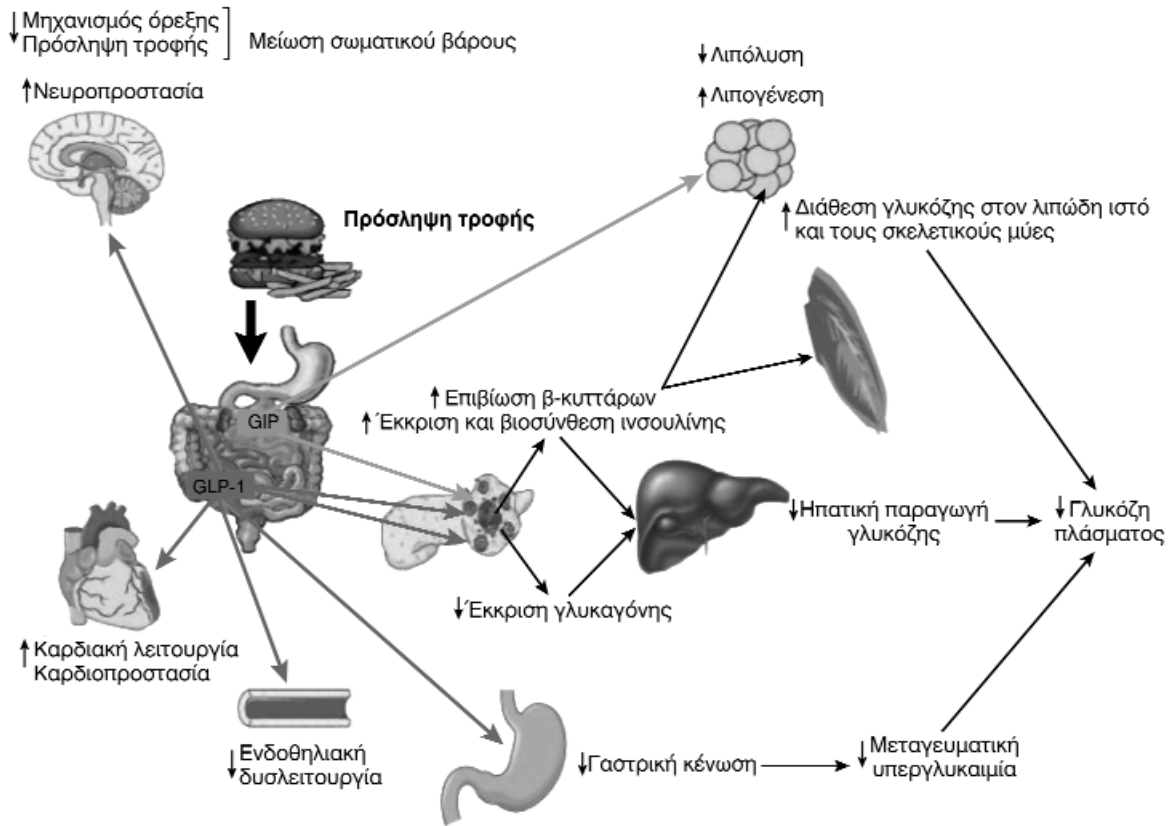
Παρόλο που σε διαβητικούς ασθενείς, τα επίπεδα του GLP-1 είναι μειωμένα η απόκρισή τους σε ινσουλίνη και γλυκαγόνη αποκαθίσταται εάν χορηγηθεί εξωγενώς το πεπτιδίο. Επιπλέον, το GLP-1 επάγει τη μεταγραφή του γονιδίου της ινσουλίνης καθώς και όλα τα στάδια της βιοσύνθεσής της αφού προάγει τη βιοσύνθεση της προϊνσουλίνης<sup>11,12,18,19</sup>.

Το GLP-1 καταστέλλει την έκκριση του γλουκαγόνου, χωρίς να έχει διευκρινιστεί πλήρως αν αυτό επιτυγχάνεται μέσω διέγερσης της ινσουλινο-έκκρισης ή επαγωγής της δράσης της σωματοστατίνης.

Μια άλλη βασική δράση του GLP-1 αφορά στη μείωση της κινητικότητας του στομάχου και την επιβράδυνση της κένωσης του, γεγονός που είναι ιδιαίτερα σημαντικό για τους διαβητικούς ασθενείς αφού έμμεσα μειώνονται τα μεταγευματικά επίπεδα της γλυκόζης. Επιπλέον, έχει βρεθεί ότι το GLP-1 μειώνει την έκκριση του γαστρικού υγρού σχεδόν κατά 50% μετά ενδοφλέβια έγχυσή του σε φυσιολογικά άτομα<sup>5,16</sup>.

Το GLP-1 συμμετέχει στον νευροενδοκρινικό μηχανισμό ρύθμισης της όρεξης μειώνοντας την πρόσληψη τροφής και αυξάνοντας το αίσθημα του κορεσμού. Τόσο σε διαβητικούς όσο και φυσιολογικούς ανθρώπους, η ενδοφλέβια χορήγηση GLP-1 προκαλεί μείωση της προσλαμβανόμενης τροφής και κατά συνέπεια μείωση του σωματικού βάρους<sup>13,14,20</sup>.

Το GLP-1 φαίνεται ότι έχει σημαντική επίδραση στη λειτουργία και τον πολλαπλασιασμό των β-κυττάρων. Προς το παρόν υπάρχουν διαθέσιμα μόνο προκλινικά στοιχεία και μελέτες σε



Σχ. 3. Βιολογικές δράσεις των GLP-1 και GIP σε διάφορα όργανα και ιστούς προσαρμοσμένο από: Holst J. et al. Trends in Mol Med 2008; 14(4): 161-168. Βιβλιογραφική αναφορά Νο 12. Το πεπτίδιο GLP-1 (μωβ βέλη) δρα κυρίως στα παγκρεατικά νησίδια αυξάνοντας την έκκριση ινσουλίνης και μειώνοντας την έκκριση γλυκαγόνης. Η αναστολή της γαστρικής κένωσης, η μείωση της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης και η αύξηση της πρόσληψης γλυκόζης από το λιπώδη ιστό και τους μύες οδηγούν σε μείωση των μεταγευματικών επιπέδων γλυκόζης στο πλάσμα. Το πεπτίδιο GIP (πράσινα βέλη) δρα κυρίως στα β-κύτταρα και ρυθμίζει τον μεταβολισμό των λιπιδίων.

τροφικά που δείχνουν ότι το GLP-1 αυξάνει τη μάζα των β-κυττάρων και ελέγχει τη μεταγραφή γονιδίων που εμπλέκονται στον πολλαπλασιασμό και την απόπτωσή τους. Επίσης έχει αποδειχθεί ότι το GLP-1 εμπλέκεται στη μεταγραφή του υποδοχέα GLUT-1<sup>7,11,12,16,17,19</sup>.

Δυστυχώς, η χρήση του GLP-1 στην κλινική πράξη είναι πολύ περιορισμένη αφού καταβολίζεται ταχύτατα και δεν μπορεί να χορηγηθεί από το στόμα<sup>12,15,17</sup>. Για την αντιμετώπιση αυτών των δυσκολιών αναπτύχθηκαν δυο νέα είδη φαρμακευτικών ουσιών: αυτές που έχουν δράση παρόμοια με το πεπτίδιο και είναι ανθεκτικές στη δράση του DPP-4 και οι αναστολείς του ενζύμου DPP-4. Η πρώτη κατηγορία είναι αγωνιστές των υποδοχέων του GLP-1 και ουσιαστικά προκαλούν παρατάση της δράσης του, ενώ η δεύτερη επιτρέπει στις ινκρετίνες να εκδηλώσουν επαρκώς την ινσουλινοεκκριτική τους δράση<sup>15,20</sup>.

Παρακάτω αναπτύσσονται τα φαρμακολογικά και κλινικά χαρακτηριστικά εκπροσώπων αυτών των κατηγοριών, τρεις εκ των οποίων βρίσκονται ήδη στην αγορά (εξενατίδη, σιταγλιπτίνη, βιδαγλιπτίνη)<sup>23,25,28</sup> (Πίν. 3).

### 3. Ανάλογα ινκρετινών-ινκρετινομιμητικά (GLP-1 analogues)

#### 3.1. Εξενατίδη (exenatide)

Η εξενατίδη προέρχεται από το πεπτίδιο exendin-4, το οποίο αποτελείται από 39 αμινοξέα και έχει απομονωθεί από τους σιελογόνους αδένες της σαύρας *Heloderma suspectum*. Η πεπτιδική αλληλουχία του είναι κατά 53% ανάλογη του GLP-1 και έχει παρόμοια γλυκορυθμιστική ικανότητα. Σε αντίθεση με το GLP-1, η εξενατίδη έχει στη θέση 2 ένα μόριο γλυκίνης αντί για αλανίνη, μετατροπή που της προσδίδει μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζω-

**Πίνακας 3.** Φυσιολογικά και φαρμακολογικά χαρακτηριστικά των αναλόγων ινκρετινών (εξενατίδη, λιραγλουτίδη) και των αναστολέων της διπεπτυλ-πεπτιδάσης 4 (βιλδαγλιπτίνη και σιταγλιπτίνη)

<b>Συνοπτική σύγκριση των αναλόγων GLP-1 και των αναστολέων της διπεπτυλ-πεπτιδάσης 4</b>					
<b>Παράμετρος</b>	<b>Ανάλογα GLP-1</b>			<b>Αναστολείς DPP-4</b>	
Τρόπος χορήγησης	Υποδόρια ένεση			Δισκία	
Αύξηση GLP-1	24ώρη			2-4 ώρες μετά το γεύμα	
Μείωση HbA1c	0,8-1,8%			0,5-1,1%	
Μεταβολή βάρους	Αύξηση κορεσμού και απώλεια βάρους			Διατήρηση σωματικού βάρους	
Υπογλυκαιμία	Όχι συχνά			Πολύ σπάνια	
Διατήρηση ρυθμιστικής δράσης γλυκαγόνης στην υπογλυκαιμία	Ναι			Δεν έχει μελετηθεί	
Καθυστέρωση γαστρικής κένωσης	Ναι			Όχι	
Σχηματισμός αντισωμάτων	Ναι			Όχι	
Κύρια ανεπιθύμητη ενέργεια	Ναυτία, έμετος			Ναυτία	
<b>Φυσιολογικά και φαρμακολογικά χαρακτηριστικά εξενατίδης, λιραγλουτίδης, βιλδαγλιπτίνης και σιταγλιπτίνης</b>					
<b>Παράμετρος</b>	<b>GLP-1</b>	<b>Εξενατίδη</b>	<b>Λιραγλουτίδη</b>	<b>Βιλδαγλιπτίνη</b>	<b>Σιταγλιπτίνη</b>
Κατηγορία	Ενδογενές πεπτιδίο	Ινκρετινομιμητικό	Ανάλογο GLP-1	Αναστολέας DPP-4	Αναστολέας DPP-4
Τρόπος χορήγησης	-	Υποδόρια ένεση	Υποδόρια ένεση	Δισκίο	Δισκίο
Συχνότητα χορήγησης	-	Δις ημερησίως	Άπαξ ημερησίως	1-2 δισκία /ημέρα	Άπαξ ημερησίως
Γαστρεντερικές ανεπιθύμητες ενέργειες	-	Ναυτία	Ναυτία	-	-
Απώλεια βάρους-Επίδραση στην όρεξη	Ναι	Ναι	Ναι	Καμία επίδραση	Καμία επίδραση
Αναστολή γαστρικής κένωσης	Ναι	Ναι	Ναι	Όχι	Όχι
Επίδραση στην έκκριση γλυκαγόνης και ηπατικής γλυκόζης	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι
Επίδραση στη γλυκοζο-εξαρθώμενη έκκριση ινσουλίνης	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι
Επίδραση στον πολλαπλασιασμό και την απόπτωση των β-κυττάρων	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι

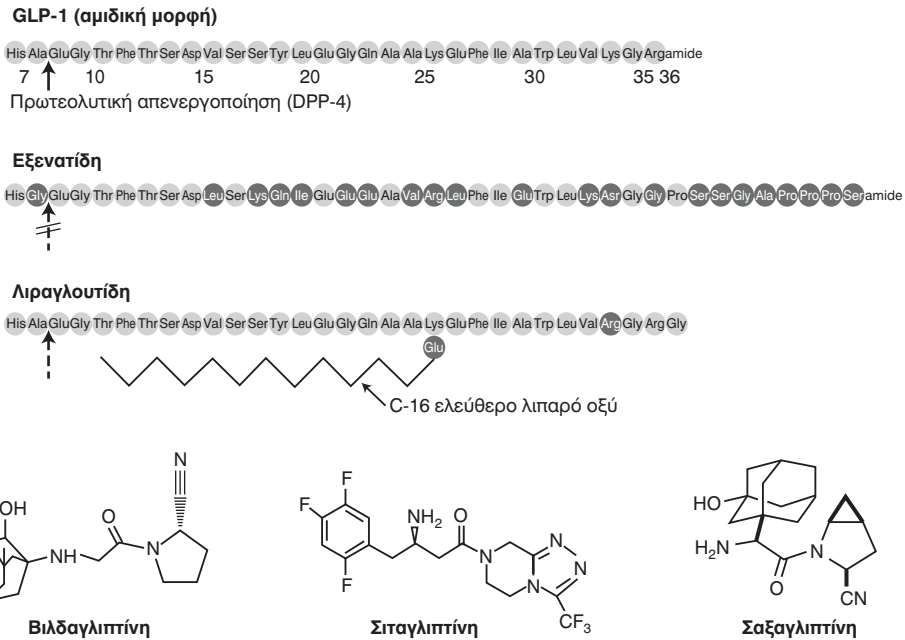
ής και διάρκεια δράσης (Σχ. 4). Ο χρόνος ημίσειας ζωής της εξενατίδης είναι 2-4 ώρες, επιτρέποντας την επίτευξη θεραπευτικών συγκεντρώσεων στο πλάσμα με 2-3 δόσεις ημερησίως<sup>13-16,23</sup>.

Η εξενατίδη μειώνει κυρίως τα μεταγευματικά επίπεδα της γλυκόζης, καθυστερεί τον ρυθμό κένωσης του στομάχου και διεγείρει το αίσθημα του κορεσμού, μειώνοντας την ποσότητα της προσλαμβανόμενης τροφής. Σε μελέτες φάσης 2 αποδείχθηκε ότι η χορήγηση εξενατίδης δεν συνοδεύεται από υπογλυκαιμίες όταν τα επίπεδα γλυκόζης πέφτουν σε πολύ χαμηλά επίπεδα, ενώ παράλληλα φάνηκε ότι η αντίστοιχη συγκέντρωση γλυκαγόνης ήταν μεγαλύτερη σε καταστάσεις υπογλυκαιμίας

σε σύγκριση με την ομάδα placebo<sup>24-28</sup>.

Μια σειρά προκλινικών στοιχείων υποδηλώνει ότι η εξενατίδη προκαλεί αύξηση της μάζας των β-κυττάρων και βελτίωση της εκκριτικής ικανότητάς τους σε πειραματόζωα. Σε κλινικό επίπεδο, η χορήγηση εξενατίδης έχει συσχετιστεί με τη βελτιωμένη λειτουργία του β-κυττάρου όπως αυτή αξιολογείται από μετρήσεις HOMA-B, την αναλογία προΐνσουλίνης-ινσουλίνης και την αποκατάσταση της πρώτης φάσης της έκκρισης της ινσουλίνης<sup>19,20</sup>.

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της εξενατίδης έχει μελετηθεί σε μια σειρά κλινικών μελετών ελεγχόμενων με placebo<sup>29</sup>. Σε τρεις μελέτες συμμετείχαν διαβητικοί ασθενείς με επίπεδα



Σχ. 4. Χημική δομή των μοριών της εξενατίδης, της λιραγλουτίδης, της βιλδαγλιπτίνης, της σιταγλιπτίνης και της σαξαγλιπτίνης.

HbA1c 7,5%-11% και BMI >25 kg/m<sup>2</sup>. Η βελτίωση του γλυκαιμικού προφίλ των ασθενών ήταν δόσοεξααρτώμενη. Η μέγιστη χορηγούμενη δόση των 10μg δις ημερησίως μείωσε τα επίπεδα της HbA1c κατά 0,8-1% σε διάστημα 30 εβδομάδων σε πληθυσμό ανεπαρκώς ρυθμισμένο με μετφορμίνη και/ή σουλφονουλορίες. Στις μελέτες αυτές, οι ασθενείς συνέχισαν να λαμβάνουν και την προηγούμενη αγωγή τους. Το 40% των μελετηθέντων ασθενών πέτυχε τον στόχο για HbA1c <7%, ενώ ταυτόχρονα παρατηρήθηκε και μια μέση απώλεια βάρους 2 kg. Σημειώνεται ότι ενώ η επίδραση στα μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης ήταν αισθητή, η μείωση της γλυκόζης πλάσματος ήταν μέτρια (μείωση 10 mg/dl στην ομάδα της εξενατίδης)<sup>23,25,28</sup>.

Η εξενατίδη διατηρεί τον γλυκαιμικό έλεγχο των ασθενών για 3 χρόνια, στα οποία παρατηρείται ταυτόχρονα και σταδιακή μείωση του βάρους.

Σε μια πρόσφατη μελέτη μη κατωτερότητας, συγκρίθηκε η χορήγηση 10 μg εξενατίδης δις ημερησίως με την άπαξ χορήγηση γλαργινικής ινσουλίνης. Και οι δυο οδήγησαν σε παρόμοια μείωση της HbA1c (1,36%; p<0,001), χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά. Παρόλα αυτά, η μείωση του βάρους στην ομάδα που έλαβε εξενατίδη ήταν ευνοϊκότερη<sup>23,25</sup>.

Οι συνηθέστερες ανεπιθύμητες ενέργειες της εξενατίδης είναι γαστρεντερικού τύπου και κυρί-

ως ναυτία και έμετος. Ο κίνδυνος των υπογλυκαιμιών είναι πιο αυξημένος όταν η εξενατίδη συγχορηγείται με σουλφονουλορίες.

Επίσης έχουν αναφερθεί συνολικά 6 περιστατικά ασθενών στις Η.Π.Α., οι οποίοι κατέληξαν από αιμορραγική ή νεκρωτική παγκρεατίτιδα κατά τη διάρκεια της χρήσης του φαρμάκου. Ο Αμερικανικός Οργανισμός Φαρμάκων (FDA) συνιστά να διακόπτεται η χορήγηση του φαρμάκου εάν εμφανιστούν συμπτώματα παγκρεατίτιδας, ενώ, ήδη από το 2006, έχει συμπεριλάβει πληροφορίες για τη νόσο στην περιλήψη χαρακτηριστικών του προϊόντος. Παρόλο που δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως η αιτιολογική συσχέτιση παγκρεατίτιδας-χορήγησης εξενατίδης, πιθανολογείται ότι αυτή συνδέεται με την υπερδιέγερση του παγκρέατος.

Σήμερα, η εξενατίδη χορηγείται σε ανεπαρκώς ρυθμισμένους διαβητικούς ασθενείς τύπου 2 σε συνδυασμό με μετφορμίνη και/ή σουλφονουλορίες με τη μορφή υποδόριας ένεσης 60 λεπτά δις ημερησίως πριν τα γεύματα, ενώ δεν έχει λάβει ακόμη έγκριση για συγχορήγηση με θειαζολινεδιόνες και ινσουλίνη.

### 3.2. Λιραγλουτίδη (liraglutide)

Η λιραγλουτίδη είναι ανάλογο του GLP-1, το οποίο προέρχεται από την προσθήκη μιας ακυλομάδας. Παρουσιάζει πεπτιδική αναλογία περί-



που 97% με το GLP-1 (Σχ. 4). Είναι μερικώς ανθεκτικό στη δράση του ενζύμου DPP-4 και έχει χρόνο ημίσειας ζωής 10-12 ώρες. Επειδή η λιραγλουτίδη συνδέεται ισχυρά με μόρια αλβουμίνης, δεν μπορεί να γίνει απευθείας σύγκριση με τις συγκεντρώσεις του GLP-1<sup>23,25</sup>.

Τα προκλινικά στοιχεία δείχνουν ότι η λιραγλουτίδη μειώνει τα επίπεδα γλυκόζης πλάσματος, αυξάνει την έκκριση ινσουλίνης, αναστέλλει τη γαστρική κένωση και έχει ανορεξιογόνο δράση<sup>23,25,28</sup>. Πιο συγκεκριμένα, η χορήγηση 200 µg/kg λιραγλουτίδης δις ημερησίως για 10 μέρες σε παχύσαρκους αρουραίους που τρέφονταν με γλουταμινικό νάτριο (MSG-treated obese rats), οδήγησε σε αναστολή της πρόσληψης τροφής και σε απώλεια βάρους. Αντίστοιχα, χορήγηση λιραγλουτίδης για 1 εβδομάδα σε αρουραίους φυσιολογικού βάρους μείωσε την κατανάλωση ενέργειας.

Σε μελέτη διάρκειας 2 εβδομάδων, η λιραγλουτίδη μείωσε δοσοεξαρτώμενα τα επίπεδα της γλυκόζης πλάσματος σε ob/ob ποντικούς για διάστημα μέχρι και 24 ώρες μετά τη χορήγησή της. Παρόλο που αρχικά παρατηρήθηκε μείωση της προσλαμβανόμενης τροφής, το σωματικό βάρος δεν μειώθηκε.

Η φαρμακοδυναμική της λιραγλουτίδης μετά από οξεία και χρόνια χορήγηση έχει μελετηθεί σε μοντέλο γουρουνιών, τα οποία υπεβλήθησαν σε δοκιμασία ευγλυχαιμικής υπερινσουλιναιμικής καθήλωσης της γλυκόζης (hyperglycaemic glucose clamp). Οι διακυμάνσεις των επιπέδων ινσουλίνης ήταν υψηλότερες μετά τη χορήγηση λιραγλουτίδης, ενώ τα επίπεδα του γλουκαγόνου μειώνονταν. Ταυτόχρονα, παρατηρήθηκε μείωση των διακυμάνσεων των επιπέδων της γλυκόζης πλάσματος και των γαστρικών κενώσεων.

Σε μελέτη διάρκειας 14 εβδομάδων, συμπεριελήφθησαν 165 διαβητικοί ασθενείς που λάμβαναν ήδη αντιδιαβητικό δισκίο και τυχαιοποιήθηκαν σε δόσεις 0,65, 1,25 και 1,9 mg. Φάνηκε ότι οι δυο μεγαλύτερες δόσεις λιραγλουτίδης (1,25 και 1,9 mg) αύξησαν σημαντικά την ινσουλινοεκκριτική ικανότητα των β-κυττάρων (114% και 97% αντίστοιχα σε σχέση με το placebo;  $p < 0,05$ ), καθώς και την πρώτη φάση έκκρισης της ινσουλίνης κατά 124% και 107% αντίστοιχα ( $p < 0,05$ )<sup>20,28</sup>.

Το κλινικό πρόγραμμα, με βάση τα αποτελέσματα του οποίου η λιραγλουτίδη αναμένεται να λάβει έγκριση, ονομάζεται LEAD (Liraglutide Effect and Action in Diabetes). Στο πρόγραμμα έχουν μελετηθεί περίπου 3.800 ασθενείς για διά-

στημα 26 εβδομάδων και η λιραγλουτίδη έχει συγκριθεί με άλλες αντιδιαβητικές αγωγές. Η μέγιστη χορηγούμενη δόση (1,9 mg) μειώνει τα μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης και τα επίπεδα της HbA1c μέχρι και 1,74%<sup>23,25,28</sup>.

Απο τα μέχρι τώρα διαθέσιμα στοιχεία προκύπτει ότι η λιραγλουτίδη εμφανίζει προφίλ βασικής ινσουλίνης χωρίς κορυφή και έχει παρόμοιας έντασης ανεπιθύμητες ενέργειες με την εξενατίδη. Επιπλέον, λαμβάνεται μόνο μια φορά την ημέρα άσχετα από τα γεύματα.

Η λιραγλουτίδη δεν έχει λάβει ακόμη έγκριση κυκλοφορίας και βρίσκεται υπό καθεστώς αξιολόγησης από τις Ευρωπαϊκές και Αμερικανικές Αρχές (EMA και FDA).

#### 4. Αναστολείς διπεπτιδυλ-πεπτιδάσης 4 (DPP-4 inhibitors)

Οι αναστολείς της δράσης του ενζύμου DPP-4 ανήκουν σε δυο μεγάλες κατηγορίες: στις μη πεπτιδικές, ετεροκυκλικές ενώσεις με ταχεία έναρξη δράσης και μεγάλη διάρκεια, όπως είναι η σιταγλιπτίνη, και στις κυανοπυρρολιδίνες, οι οποίες είναι μη αντιστρεπτοί αναστολείς με αργή έναρξη δράσης αλλά πιο μακράς διάρκειας, όπως είναι η βιλδαγλιπτίνη<sup>30-32</sup>.

Η διπεπτιδυλ-πεπτιδάση 4 (DPP-4) είναι μια γλυκοπρωτεΐνη που αποτελείται από 766 αμινοξέα, η οποία εκφράζεται σε πολλά κύτταρα του οργανισμού και έχει πρωτεολυτική δράση αφού διασπά διπεπτιδία ή ολιγοπεπτιδία που φέρουν μια ρίζα προλίνης ή αλανίνης στη θέση 2. Με τον τρόπο αυτό αναστέλλει τη δράση των πεπτιδίων GLP-1 και GIP μετατρέποντάς τα σε αδρανείς μεταβολίτες<sup>8,10,13,14,16</sup>.

- Συνοπτικά, οι αναστολείς του DPP-4<sup>30-32</sup>:
- βελτιώνουν τον γλυκαιμικό έλεγχο αποτρέποντας την ταχεία αποδόμηση των ινκρετινών
  - αυξάνουν τα μεταγευματικά επίπεδα του GLP-1
  - μειώνουν την ηπατική παραγωγή γλυκόζης αναστέλλοντας την έκκριση γλουκαγόνου από τα α-κύτταρα
  - αυξάνουν την έκκριση ινσουλίνης και βελτιώνουν την ευαισθησία σε αυτή
  - δεν επηρεάζουν τον μηχανισμό της όρεξης και άρα το σωματικό βάρος
  - βελτιώνουν την επιβίωση των νησιδίων Langerhans
  - διατηρούν τη μάζα και τη λειτουργικότητα των β-κυττάρων.

#### 4.1. Βιλδαγλιπτίνη (*vildagliptin*)

Η βιλδαγλιπτίνη έχει ένα μεγάλο πρόγραμμα κλινικών μελετών (15 μέχρι στιγμής), στο οποίο έχουν μελετηθεί περισσότεροι από 7.000 ασθενείς. Σύμφωνα με αυτές, η προσθήκη βιλδαγλιπτίνης 50 mg άπαξ ή δις ημερησίως (ανάλογα με την υπάρχουσα γλυκαιμική κατάσταση του ασθενούς) σε μετφορμίνη, γλιμεπιρίδη, πιογλιταζόνη, ροσιγλιταζόνη ή ακαροβόζη, βελτιώνει σημαντικά τον γλυκαιμικό έλεγχο ανεπαρκώς ρυθμισμένων διαβητικών ασθενών. Οι μελέτες είχαν διάρκεια 12-52 εβδομάδες. Η χορήγηση βιλδαγλιπτίνης 50 mg δις ημερησίως προκάλεσε μείωση των επιπέδων της HbA1c κατά 0,6% σε ασθενείς με αρχικές τιμές HbA1c <8% και μείωση έως και -1,9% σε ασθενείς με αρχικά επίπεδα HbA1c >10%. Ταυτόχρονα, η χορήγηση βιλδαγλιπτίνης σε μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό οδηγεί σε μειωμένα μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης<sup>25,33</sup>.

Επιπλέον, η βιλδαγλιπτίνη επιφέρει κλινικά σημαντική, δόσοεξαρτώμενη ελάττωση των μεταγευματικών επιπέδων γλυκόζης και βελτιώνει τη λειτουργία των β-κυττάρων όταν χορηγείται ως πρόσθετη θεραπεία σε διαβητικούς ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με μετφορμίνη. Μάλιστα, η συγχορήγηση με μετφορμίνη βρέθηκε να έχει μεγαλύτερη επίδραση στο ενεργό GLP-1 απ' ό,τι σε ασθενείς χωρίς θεραπεία στο παρελθόν, υποδηλώνοντας συνεργική δράση των δυο ουσιών για τη μεγιστοποίηση του ενεργού GLP-1<sup>23,27,30-32</sup>.

Από τα κλινικά στοιχεία της βιλδαγλιπτίνης δεν προκύπτουν στοιχεία για μεταβολή του σωματικού βάρους ή του μεταβολισμού των λιπιδίων.

Ενδιαφέρον παρουσιάζουν τα αποτελέσματα μιας διπλής-τυφλής, τυχαιοποιημένης, πολυκεντρικής, ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο μελέτης διάρκειας 24 εβδομάδων που συνέκρινε τις επιδράσεις της θεραπείας με βιλδαγλιπτίνη 50 mg δις ημερησίως ή εικονικό φάρμακο σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη 2 που έλαβαν ινσουλινοθεραπεία (τουλάχιστον για 3 μήνες σε δόσεις >30 U/ημέρα τουλάχιστον για 4 εβδομάδες), αλλά δεν πέτυχαν επαρκή γλυκαιμικό έλεγχο (μέση αρχική τιμή HbA1c 8,4±1,1)<sup>34</sup>. Η χορήγηση βιλδαγλιπτίνης ως προσθήκη στην ινσουλίνη ελάττωσε σημαντικά τα επίπεδα της HbA1c σε σύγκριση και με την αρχική τιμή και με το εικονικό φάρμακο σε 24 εβδομάδες. Η μέση μεταβολή της HbA1c για το εικονικό φάρμακο από την έναρξη έως το καταληκτικό σημείο ήταν -0,3% ( $p=0,01$ ). Σε ασθενείς ηλικίας ≥65 ετών, η μέση μεταβολή της HbA1c ήταν -0,7% ( $p <0,001$ ). Λιγότε-

ροι ασθενείς στην ομάδα της βιλδαγλιπτίνης εμφάνισαν υπογλυκαιμικά επεισόδια σε σύγκριση με την ομάδα του placebo (22,9% vs 29,6%)<sup>34</sup>.

Συμπερασματικά, οι αναστολείς του DPP-4 μπορούν να αποκαταστήσουν τη λειτουργία των παγκρεατικών β-κυττάρων ως προς την ανταπόκρισή τους στις μεταβολές των επιπέδων της γλυκόζης στο πλάσμα. Επιπλέον, μέσω της αναστολής του DPP-4, η βιλδαγλιπτίνη παρατείνει τη δραστηριότητα του GLP-1 στην αύξηση των επιπέδων γλυκαγόνης και ενισχύει την εκκριτική επίδραση των χαμηλών επιπέδων γλυκόζης στα α-κύτταρα. Μέσω αυτού του μηχανισμού, η βιλδαγλιπτίνη, όταν προστεθεί σε θεραπεία με ινσουλίνη, ελαττώνει την επίπτωση των υπογλυκαιμικών επεισοδίων και προστατεύει τους ασθενείς από σοβαρή υπογλυκαιμία<sup>23,27,30-32</sup>.

Πολύ πρόσφατα ανακοινώθηκε μια μελέτη μη κατωτερότητας της βιλδαγλιπτίνης σε σχέση με τη γλιμεπιρίδη<sup>35</sup>. Μελετήθηκαν 2.800 διαβητικοί ασθενείς μη επαρκώς ρυθμισμένοι με μετφορμίνη (μέση αρχική τιμή HbA1c 7,30±0,65%) για 52 εβδομάδες. Η μείωση των επιπέδων της HbA1c ήταν παρόμοια στις δυο ομάδες (-0,44% στην ομάδα της βιλδαγλιπτίνης και -0,53% στην ομάδα της γλιμεπιρίδης). Ωστόσο, ο αριθμός των ασθενών που πέτυχαν τον στόχο HbA1c <7% ήταν μεγαλύτερος στην ομάδα της βιλδαγλιπτίνης σε σχέση με την ομάδα της γλιμεπιρίδης (50,9 vs 44,3%,  $p<0,01$ ). Η βιλδαγλιπτίνη μείωσε το σωματικό βάρος των ασθενών σε σχέση με τη γλιμεπιρίδη, ενώ ταυτόχρονα προκάλεσε 10 φορές λιγότερα υπογλυκαιμικά επεισόδια (1,7% vs 16,2%, ασθενείς που παρουσιάζουν τουλάχιστον ένα υπογλυκαιμικό επεισόδιο).

Γενικότερα, οι υπογλυκαιμίες κατά τη χορήγηση βιλδαγλιπτίνης είναι παρόμοιες με εκείνες της ομάδας του placebo όταν προστίθεται σε μετφορμίνη ή πιογλιταζόνη. Η συγχορήγηση με γλιμεπιρίδη ωστόσο διπλασιάζει τις υπογλυκαιμίες σε σχέση με το placebo (0,6% vs 1,2% αντίστοιχα)<sup>36</sup>.

Η βιλδαγλιπτίνη γενικώς είναι ένα καλά ανεκτό φάρμακο με συνηθέστερες ανεπιθύμητες ενέργειες τις λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού, τη ζάλη, τις κεφαλαλγίες, την υπεριδρωσία και τις δερματικές αλλοιώσεις.

Ωστόσο, πριν από τη χορήγησή της ο ασθενής θα πρέπει να υπόκειται σε ηπατικό έλεγχο (επίπεδα ALT ή AST) καθώς η βιλδαγλιπτίνη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένων εκείνων με επίπεδα αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) ή ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST) τριπλά-

σια των ανώτερων φυσιολογικών ορίων πριν από την έναρξη της θεραπείας.

Επειδή έχουν αναφερθεί σπάνια περιστατικά ηπατικής δυσλειτουργίας και/ή ηπατίτιδας, συνιστάται η παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας ανά τρίμηνα διαστήματα κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους θεραπείας και κατόπιν σε τακτά διαστήματα. Μετά τη διακοπή της θεραπείας με βιλδαγλιπτίνη, οι τιμές των ηπατικών δοκιμασιών –εφόσον βρεθούν αυξημένες– επιστρέφουν στα φυσιολογικά επίπεδα.

Η βιλδαγλιπτίνη έχει εγκριθεί από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA) πριν από περίπου 2 χρόνια, αλλά ακόμη δεν έχει λάβει έγκριση από τον αντίστοιχο Αμερικανικό Οργανισμό (FDA).

#### 4.2. Σιταγλιπτίνη (sitagliptin)

Η σιταγλιπτίνη είναι ένας ισχυρός αναστολέας του DPP-4 με χρόνο ημίσειας ζωής 12-14 ώρες. Χορήγηση δόσεων 50-200 mg/d προκαλεί αναστολή της ενζυμικής δράσης του DPP-4 μεγαλύτερη από 80% μέσα σε 24 ώρες, γεγονός που διπλασιάζει ή και τριπλασιάζει τα μεταγευματικά επίπεδα του GLP-1<sup>37,38</sup>.

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της σιταγλιπτίνης έχουν μελετηθεί σε περίπου 2.500 ανεπαρκώς ρυθμισμένους διαβητικούς ασθενείς με διπλά τυφλές, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με placebo μελέτες<sup>23,25,39</sup>. Σε αυτές τις μελέτες διάρκειας 12-52 μήνες, όλοι οι ασθενείς είχαν μέση αρχική τιμή HbA1c >7,5. Όταν η σιταγλιπτίνη χορηγήθηκε ως μονοθεραπεία (μέγιστη δόση 100 mg) παρατηρήθηκε μείωση της HbA1c έως και -0,61%. Κατά τη συγχορήγησή της με πιογλιταζόνη ή μετφορμίνη, η μείωση της HbA1c έφτασε στο -0,85% και -0,67% αντίστοιχα, ενώ σχεδόν ένας στους δυο ασθενείς πέτυχε τον στόχο για HbA1c <7 (47% και 45,4% αντίστοιχα)<sup>40,41</sup>.

Η χορήγηση της σιταγλιπτίνης είναι καλά ανεκτή και οι συνηθέστερες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν λοιμώξεις του αναπνευστικού και της ουροδόχου κύστης, κοιλιακό πόνο και κεφαλαλγίες. Η σιταγλιπτίνη ως μονοθεραπεία αλλά και σε συνδυασμό με μετφορμίνη δεν προκαλεί σοβαρές υπογλυκαιμίες, η συγχορήγησή της με γλιμεπιρίδη, ωστόσο, αυξάνει τον αντίστοιχο κίνδυνο.

Η σιταγλιπτίνη κυκλοφορεί στις Η.Π.Α. περίπου 2,5 χρόνια ενώ πριν από περίπου 2 χρόνια εγκρίθηκε και από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA).

#### 4.3. Σαξαγλιπτίνη (saxagliptin)

Η σαξαγλιπτίνη είναι ένας ισχυρός και εκλεκτικός αναστολέας του DPP-4 (Ki 0,6 nM), η οποία βρίσκεται ήδη σε φάση III κλινικών μελετών<sup>42,43</sup>. Άπαξ χορήγηση 10 mg σαξαγλιπτίνης προκαλεί 24ώρη αναστολή της δράσης του DPP-4. Η σαξαγλιπτίνη, τόσο ως προσθήκη σε καθιερωμένες θεραπείες όσο και ως μονοθεραπεία, έχει αξιολογηθεί με 6 μελέτες φάσης III σε δόσεις έως και 80 φορές μεγαλύτερες των θεραπευτικών κλινικών δόσεων. Πρόσφατα ανακοινώθηκαν τα αποτελέσματα μιας διπλής τυφλής, τυχαιοποιημένης, ελεγχόμενης με placebo μελέτης, στην οποία συμμετείχαν 401 διαβητικοί ασθενείς (7% ≤ HbA<sub>1c</sub> ≤ 10%) που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία. Σε αυτούς χορηγήθηκαν 2,5, 5, ή 10 mg σαξαγλιπτίνης άπαξ ημερησίως για 24 εβδομάδες. Σε μια υποομάδα 66 ασθενών με 10% < HbA<sub>1c</sub> ≤ 12%, χορηγήθηκαν 10 mg άπαξ ημερησίως. Το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν τον στόχο για HbA<sub>1c</sub> <7 ήταν 35, 38 και 41% αντίστοιχα σε σχέση με 24% της ομάδας placebo. Η χορήγηση σαξαγλιπτίνης μείωσε τόσο τα επίπεδα της γλυκόζης πλάσματος όσο και τα μεταγευματικά σε όλα τα δοσολογικά σχήματα, ενώ δεν παρατηρήθηκε αύξηση του σωματικού βάρους των ασθενών. Η έγκριση της σαξαγλιπτίνης από τις Ευρωπαϊκές και Αμερικάνικες Υγειονομικές Αρχές (EMA και FDA) βρίσκεται σε εξέλιξη.

### 5. Προοπτικές – Συμπεράσματα

Η μελέτη του φαινομένου της ινκρετίνης καθώς και των πεπτιδίων GLP-1 και GIP συνέβαλε ουσιαστικά στην καλύτερη κατανόηση της παθοφυσιολογίας του σακχαρώδους διαβήτη και εν συνεχεία στην ανάπτυξη νέων φαρμακευτικών σκευασμάτων.

Τα ανάλογα των ινκρετινών και οι αναστολείς του DPP-4 συμπληρώνουν τις υπάρχουσες θεραπευτικές προτάσεις για τη νόσο και αποτελούν έναν καλό οινόν για την αποτελεσματική γλυκαιμική ρύθμιση ασθενών, οι οποίοι δεν ελέγχονται επαρκώς με προηγούμενες θεραπείες.

Σε κάθε περίπτωση, είναι απαραίτητο να αξιολογείται η σχέση κόστους-οφέλους για τον ασθενή πριν από τη χορήγηση. Οι διαθέσιμες κλινικές μελέτες υποδηλώνουν ότι ασθενείς με ήπιο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 επωφελούνται και πετυχαίνουν μικρότερα ποσοστά υπογλυκαιμιών και διατήρηση –αν όχι μείωση– του σωματικού βάρους. Είναι θετικό ότι η συγχορήγηση με

παλαιότερα αντιδιαβητικά δεν αντενδείκνυται<sup>44</sup>.

Επιπλέον, η δυνατότητα λήψης ενός μόνο δισκίου, το οποίο περιλαμβάνει τον έτοιμο συνδυασμό μετροφομίνης με σιταγλιπτίνη και βιλδαγλιπτίνη αντίστοιχα, βελτιώνει τη συμμόρφωση των ασθενών και άρα επιταχύνει τη γλυκαιμική ρύθμιση.

Αυτή τη στιγμή βρίσκεται υπό ανάπτυξη μια σειρά από νέα ανάλογα ινκρετινών και αναστολείς του DPP-4, με σκοπό την αύξηση της αποτελεσματικότητας και τη μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών των διαθέσιμων εκπροσώπων της κατηγορίας<sup>42,45,46</sup>.

Τα δυο πιο γνωστά ανάλογα ινκρετινών υπό ανάπτυξη είναι η αλβιγλουτίδη (albiglutide) και η τασπογλουτίδη (tasoglutide).

Η αλβιγλουτίδη<sup>42,47</sup> είναι ένας μακράς διάρκειας ινκρετινομιμητικό. Πρόκειται για μια ανασυνδυαζόμενη, ανθρώπινης προέλευσης υβριδική πρωτεΐνη ανθρώπινης αλβουμίνης ορού και GLP-1. Ο μοριακός σχεδιασμός της επιμηκύνει τον χρόνο ημίσειας ζωής (6-7 ημέρες) και επιβραδύνει την υδρόλυση από το DPP-4. Βασικό πλεονέκτημα που προκύπτει από το μεγάλο χρόνο ημίσειας ζωής είναι η δυνατότητα χορήγησης μόνο μια φορά την εβδομάδα. Οι δόσεις που έχουν ελεγχθεί (9, 16, 32 και 64 mg) μειώνουν τα επίπεδα της γλυκόζης πλάσματος, ενώ η δόση των 64 mg προκαλεί τη μεγαλύτερη μείωση των μεταγευματικών επιπέδων γλυκόζης σε διαβητικούς ασθενείς.

Η τασπογλουτίδη κατηγορίας<sup>42,45,46</sup> είναι ένα μακράς διάρκειας ανάλογο του GLP-1, στο οποίο τα αμινοξέα στις θέσεις 8 και 35 του φυσικού GLP-1 έχουν αντικατασταθεί με μόρια αμινοϊσοβουτυρικού οξέος, γεγονός που αναστέλλει τη διάσπασή του από πεπτιδάσες και πρωτεάσες. Σε κλινική μελέτη χορηγήθηκε τασπογλουτίδη (1, 8, 30 mg) σε 48 διαβητικούς ασθενείς που δεν ελέγχονταν επαρκώς με μετροφομίνη. Η μέγιστη δόση επέφερε στατιστικά σημαντική μείωση του σωματικού βάρους και των επιπέδων γλυκόζης πλάσματος (και των μεταγευματικών). Σε άλλη μελέτη, χορηγήθηκε τασπογλουτίδη (5, 10, 20 mg) σε 306 διαβητικούς ασθενείς που δεν ελέγχονταν επαρκώς με μετροφομίνη για 8 εβδομάδες. Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση της HbA1c σε όλα τα δοσολογικά σχήματα καθώς και μείωση του σωματικού βάρους. Οι συνηθέστερες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν είναι γαστρεντερικού τύπου (ναυτία, έμετος, διάρροια).

Σε ό,τι αφορά την ανάπτυξη νέων αναστολέων του DPP-4, χαρακτηριστικό παράδειγμα απο-

τελεί η αλογλιπτίνη (alogliptin)<sup>48-50</sup>, ένας εξαιρετικά εκλεκτικός αναστολέας (10.000 φορές πιο ισχυρός από τους υπόλοιπους), που έχει μελετηθεί σε ημερήσιες δόσεις 25, 100 και 400 mg. Σε μια πρόσφατη, διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με placebo μελέτη, περίπου 500 διαβητικοί ασθενείς μετατάχθηκαν από αγωγή με σουλφονουρία σε αγωγή με αλογλιπτίνη (12,5 ή 25 mg). Η διάρκεια παρακολούθησης ήταν 26 εβδομάδες και η αρχική μέση τιμή HbA1c ήταν 8,1%. Παρατηρήθηκε μείωση των επιπέδων της HbA1c κατά 0,38% στην ομάδα που έλαβε 12,5 mg και 0,52% στην ομάδα που έλαβε 25 mg αλογλιπτίνης. Τα ποσοστά υπογλυκαιμικών επεισοδίων ήταν 11,1, 15,8 και 9,6% αντίστοιχα στην ομάδα placebo, 12,5 mg και 25 mg.

Αυτή τη στιγμή μελετάται και το μόριο της λιναγλιπτίνης (linagliptin)<sup>42,45,46</sup>, για την οποία όμως δεν έχουν ανακοινωθεί κλινικά στοιχεία.

Συμπερασματικά και δεδομένου ότι εκπρόσωποι των δυο κατηγοριών βρίσκονται ήδη στην αγορά ενώ πολλοί ακόμη μελετώνται, είναι σημαντικό να υπάξουν στοιχεία για τη μακροχρόνια ασφάλειά τους, καθώς κλινικές μελέτες μεγαλύτερης διάρκειας που θα απαντήσουν στα κάτωθι ερωτήματα:

- Ποιο είναι το μακροχρόνιο προφίλ ασφαλείας των αναλόγων των ινκρετινών και των αναστολέων του DPP-4;
- Ποιά είναι και τι διάρκεια έχει η πιθανή ανεξάρτητη δράση τους στον μεταβολισμό των λιπιδίων;
- Πόσο μπορεί να διατηρηθεί η διαφανόμενη διατήρηση –αν όχι μείωση– του απωλεσθέντος σωματικού βάρους;
- Ποια είναι η ακριβής και μακροχρόνια επίδραση των αναλόγων των ινκρετινών και των αναστολέων του DPP-4 στην καρδιαγγειακή λειτουργία αλλά και τη θνησιμότητα;
- Ποια είναι η επίδραση των αναλόγων των ινκρετινών και των αναστολέων του DPP-4 στην προστασία και αναγέννηση των β-κυττάρων;

## Abstract

**Mouslech Z. Role of incretins, analogues GLP-1 and DPP-4 inhibitors in the pathogenesis and treatment of diabetes mellitus type 2. *Hellen Diabetol Chron* 2009; 1: 25-38.**

Incretins are gut peptides able to potentiate nutrient-stimulated insulin secretion. The main incretins

are glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and glucose-dependent insulinotropic peptide (GIP). Their main physiological functions include glucose-dependent stimulation of insulin secretion and improvement of islet b-cell mass. GLP-1 additionally reduces glucagon secretion, inhibits gastric emptying and promotes satiety. Patients with type 2 diabetes mellitus exhibit reduced total and intact GLP-1 levels while exogenous administration of the hormone via continuous infusion results in glucose profiles similar to those of non-diabetic subjects. Incretins are rapidly degraded by the enzyme dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4). The demonstration that GLP-1 improves glycaemic control in diabetic patients has led to the development of a series of new promising agents for the management of type 2 diabetes. These agents improve glycaemic control including stimulation of glucose-dependent insulin secretion, suppression of glucagon secretion, slowing of gastric emptying and reduction of food intake. Moreover, preclinical studies suggest that they may improve beta-cell function via enhancement of beta-cell mass and induction of genes important for differentiated beta-cell function. Exenatide, which is an incretin-mimetic agent and the DPP-4 inhibitors, sitagliptin and vildagliptin have already been approved and commercially launched, while liraglutide is currently completing Phase 3 trials.

### Βιβλιογραφία

1. *Stolar M, Hoogwerf B, Boyle P, Gorshow S, Wales D.* Going Beyond Glycemic Control. *JMCP* 2008; 14: S1-S19.
2. *Monnier L, Colette C, Owens D.* Type 2 diabetes: A well-characterised but suboptimally controlled disease. Can we bridge the divide? *Diabetes & Metabolism* 2008; 34: 207-16.
3. *Fonseca V, Kulkarni K.* Management of Type 2 Diabetes: Oral Agents, Insulin, and Injectables. *J Am Diet Assoc* 2008; 108: S29-S33.
4. *Zunz E, La Barre J.* Contributions a l'étude des variatins physiologiques de la sécrétion interne du pancréas: relations entre les sécrétions externe et interne du pancréas. *Arch Int Physiol* 1929; 31:20-44.
5. *Barnett A.* New treatments in type 2 diabetes – a focus on the incretin-based therapies. *Clinical Endocrinology* 2009. In press.
6. *Gallwitz B.* New Therapeutic Strategies for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus Based on Incretins. *Rev Diabetic Stud* 2005; 2: 61-69.
7. *Wajchenberg B.* β-Cell Failure in Diabetes and Preservation by Clinical Treatment. *Endocrine Reviews* 2007; 28: 187-218.
8. *Gautier J, Choukema S.* Les incrétones (Incretins). *Nutrition clinique et métabolisme* 2008; 22: 59-65.
9. *Geelhoed-Duijvestijn P.* Incretins: a new treatment option for type 2 diabetes? *Netherlands, The Journal of Medicine* 2007; 65: 60-4.
10. *Girard J.* The incretins: From the concept to their use in the treatment of type 2 diabetes. Part A: Incretins: Concept and physiological functions. *Diabetes & Metabolism* 2008; 34: 550-9.
11. *Gautier J, Choukema P, Girard J.* Physiology of incretins (GIP and GLP-1) and abnormalities in type 2 diabetes. *Diabetes & Metabolism* 2008; 34: S65-S72.
12. *Holst J, Deacon C, Visboll T, Krarup T, Madsbad S.* Glucagon-like peptide-1, glucose homeostasis and diabetes. *Trends in Mol Med* 2008; 14: 161-8.
13. *Holst J.* The physiology and pharmacology of incretins in type 2 diabetes mellitus. *Diab Obes Metab* 2008; 10 (Suppl. 3): 14-21.
14. *Holst J, Visboll T, Deacon C.* The incretin system and its role in type 2 diabetes mellitus. *Mol Cell Endocrinol* 2009; 297: 127-36.
15. *Kruger D.* Exploring the Pharmacotherapeutic Options for Treating Type 2 Diabetes *The Diabetes Educator* 2008; 34: 60-5.
16. *Drucker D, Nauck M.* The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes *Lancet* 2006; 368: 1696-705.
17. *Marchetti P, Dotta F, Lauro D, Purello F.* An overview of pancreatic beta-cell defects in human type 2 diabetes: Implications for treatment. *Regulatory Peptides* 2008; 146: 4-11.
18. *Nauck M, Baller B, Meier J.* Gastric Inhibitory Polypeptide and Glucagon-Like Peptide-1 in the Pathogenesis of Type 2 Diabetes. *Diabetes* 2004; 53 (Suppl. 3): S190-S196
19. *Nauck M.* Glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetes: the b-cell and beyond. *Diab Obes Metab* 2008; 10 (Suppl. 3): 2-13
20. *Srinivasan B, Jarvis J, Khunti K, Davies. M.* Recent advances in the management of type 2 diabetes mellitus: a review. *Postgrad. Med. J.* 2008; 84: 524-31.
21. *Jax T.* Treatment of patients with diabetes with GLP-1 analogues or DPP-4- inhibitors: a hot topic for cardiologists? *Clin Res Cardiol* 2008. In press.
22. *Mafong D, Henry R.* The Role of Incretins in Cardiovascular Control. *Curr Hypertens Rep* 2009; 11: 18-22.
23. *Bosi E, Lucotti P, Setola E, Monti L, Marco Piatti P.* Incretin-based therapies in type 2 diabetes: A review of clinical results. *Diab Res Clin Pract* 2008; 82S: 102-7.
24. *Deacon C.* Incretin-based treatment of type 2 diabetes: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Diab Obes Metab* 2007; 9 (Suppl. 1): 23-31.
25. *Amori R, Lau J, Pittas A.* Efficacy and Safety of Incretin Therapy in Type 2 Diabetes: Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2007; 298: 194-206.
26. *Madsbada S, Krarupb T, Deacon C, Holst J.* Glucagon-like peptide receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of diabetes: a review of clinical trials. *Curr Opin Clin Nutr Metabol Care* 2008, 11: 491-9.
27. *Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Lerch CL.*

- Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. The Cochrane Collaboration Library. 2008. Published by JohnWiley & Sons, Ltd.
28. *Prately R.* Overview of Glucagon-like Peptide-1 Analogs and Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors for Type 2 Diabetes. *Medscape J Med* 2008; 10: 171.
  29. *Schnabel C, Wintle M, Kolterman O.* Metabolic effects of the incretin mimetic exenatide in the treatment of type 2 diabetes. *Vasc Health Risk Manag* 2006; 2: 69–77.
  30. *Lambeir A, Scharpe S, DeMeester I.* DPP4 inhibitors for diabetes—What next? *Biochem Pharmacol* 2008; 76: 1637-43.
  31. *Moore K, Saudek C.* Therapeutic Potential of Dipeptidyl Peptidase-IV Inhibitors in Patients With Diabetes Mellitus. *Am J Therapeutics* 2008; 15: 484-91.
  32. *Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Lerch C.* Emerging role of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Vasc Health Risk Manag* 2008; 4: 753-68.
  33. *Ahrén B.* Novel combination treatment of type 2 diabetes. DPP-4 inhibition and metformin. *Vasc Health Risk Manag* 2008; 4: 383-94.
  34. *Fonseca V, et al.* Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2007; 50: 1148-55.
  35. *Ferrannini E, Fonseca V, Zinman B, Matthews D, Ahren B, et al.* Fifty-two-week efficacy and safety of vildagliptin vs. glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy. *Diab Obes Metab* 2009; 11: 157-66.
  36. *Halimi S, Schweizer A, Minic B, Foley J, Dejager S.* Combination treatment in the management of type 2 diabetes: focus on vildagliptin and metformin as a single tablet. *Vasc Health Risk Manag* 2008; 4: 481-92.
  37. *Feinglos M, Green J.* Sitagliptin. New combination treatments in the management of diabetes: focus on sitagliptin – metformin. *Vasc Health Risk Manag* 2008; 4: 743-51.
  38. *Gallwitz B.* Review of sitagliptin phosphate: a novel treatment for type 2 diabetes *Vasc Health Risk Manag* 2007; 3: 203-10.
  39. *Herman G, Stein P, Thornberryl N, Wagner J.* Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors for the Treatment of Type 2 Diabetes: Focus On Sitagliptin. *Clin Pharmacol Therap* 2007; 81: 761-7.
  40. *Zerilli T, Pyon E.* Sitagliptin Phosphate: A DPP-4 Inhibitor for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus *Clin Ther.* 2007; 9: 2614-34.
  41. *Chov M, Lam S.* Sitagliptin A Novel Drug for the Treatment of Type 2 Diabetes. *Cardiology in Review* 2007; 15: 264-71.
  42. *Gwaltney I, Stephen L.* Medicinal chemistry approaches to the inhibition of dipeptyl peptidase IV. *Curr Topics Med Chem* 2008; 8: 1545-52.
  43. *Gallwitz B.* Saxagliptin, a dipeptidyl peptidase IV inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *I Drugs* 2008; 11: 906-17.
  44. *Pi-Sunyer F.* The Effects of Pharmacologic Agents for Type 2 Diabetes Mellitus on Body Weight. *Postgraduate Medicine* 2008; 120: 5-17.
  45. *Bohannon N.* Overview of the gliptin class (dipeptidyl peptidase-4 inhibitors) in clinical practice. *Postgrad Med.* 2009; 121: 40-5.
  46. *Green B, Flatt P, Bailey C.* Gliptins: DPP-4 inhibitors to treat type 2 diabetes. *Future Prescriber* 2007; 8: 6-12.
  47. *Matthews J, Stewart M, DEBoever E, Dobbins R, et al.* Pharmacodynamics, pharmacokinetics, safety, and tolerability of albiglutide, a long-acting glucagon-like peptide-1 mimetic, in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93: 4810-7.
  48. *Deacon CF.* Alogliptin, a potent and selective dipeptyl peptidase-IV inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *Curr Opin Investig Drugs* 2008; 9: 402-13.
  49. *Pratley R, Kipnes M, Fleck P, Wilson C, Mekki Q.* Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled by glyburide monotherapy. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11: 167-76.
  50. *Nauck M, Ellis G, Fleck P, Wilson C, Mekki Q.* Efficacy and safety of adding the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin to metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Clin Pract* 2009; 63: 46-55.

**Λέξεις-κλειδιά:**

Φαινόμενο ινκρετίνης  
 Πεπτίδιο προσομοιάζον με τη γλυκαγόνη (GLP-1)  
 Πολυπεπτίδιο απελευθέρωσης ινσουλίνης (GIP)  
 Διπεπτιδυλ-πεπτιδάση 4 (DPP-4)  
 Εξενατίδη  
 Σιταγλιπτίνη  
 Βιλδαγλιπτίνη

**Key-words:**

Incretin phenomenon  
 Glucagon-like peptide-1 (GLP-1)  
 Glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP)  
 Dipeptyl-peptidase 4 (DPP-4)  
 Exenatide  
 Sitagliptin  
 Vildagliptin