

Ινκρετινομιμητικά και DPPIV αναστολείς: Οι νέες θεραπευτικές προτάσεις στην αγωγή του Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2

A. Μελιδώνης

Περίληψη

Οι νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 εστιάζουν στον έλεγχο των μεταβολικών διαταραχών και τη διατήρηση τόσο της μάζας, όσο και του επιπέδου λειτουργίας του β-κυττάρου, θέματα τα οποία δεν φαίνονται να αντιμετωπίζονται επαρκώς με την τρέχουσα κλασική αντιδιαβητική αγωγή. Η θεραπεία που βασίζεται στην ινκρετίνη GLP-1 δυνητικά πληρεί αυτές τις προϋποθέσεις. Το GLP-1 είναι μια ινκρετίνη με γλυκορρυθμιστική δράση. Ενισχύει τη γλυκοζοεξαρτώμενη έκκριση ινσουλίνης, καταστέλλει την απρόσφορη έκκριση γλυκαγόνης, επιβραδύνει τη γαστρική κένωση και μειώνει την πρόσληψη τροφής. Δύο στρατηγικές έχουν αναπτυχθεί για την αντιμετώπιση της ταχείας αποδόμησης του GLP-1 από το ένζυμο αμινοπεπτιδάση, διπεπτιλ-πεπτιδάση IV (DPPIV). Η μία στηρίζεται στη χρήση παραγόντων που ευνοούν την ενίσχυση της γλυκοζοεξαρτώμενης έκκρισης ινσουλίνης και των άλλων αντιπεργλυκαιμικών δράσεων των ινκρετινών (ινκρετινομιμητικά –análoga GLP-1 ανθεκτικά στη δράση του DPPIV). Η άλλη στηρίζεται στη χρήση αναστολέων DPPIV, οι οποίοι μειώνουν την απενεργοποίηση του GLP-1 αυξάνοντας τις συγκεντρώσεις του ενδογενούς GLP-1. Ωστόσο, και οι δύο στρατηγικές έχουν τα πλεονεκτήματα και τους περιορισμούς τους. Το παρόν άρθρο ανασκοπεί τη φυσιολογία της ομοιόστασης της γλυκόζης εστιάζοντας τον ρόλο της GLP-1, την πρόσφατη προκλινική και κλινική ανάπτυξη των GLP-1 μιμητικών (περιλαμβάνοντας το πρόσφατα εγκεκριμένο ινκρετινομιμητικό προϊόν, την εξανατίδη) και των αναστολέων του DPPIV. Επιπλέον, συζητούνται τα δυνητικά πλεονεκτήματα και οι περιορισμοί των δύο στρατηγικών.

Εισαγωγή

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι μία χρόνια μεταβολική νόσος, η οποία σύμφωνα με εκτιμήσεις του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας και του IDF αναμένεται την προσεχή 25ετία να αυξηθεί κατά 75% όσον αφορά τον παγκόσμιο επιπολασμό της.¹ Παρά δε τις εντατικές επιστημονικές και ερευνητικές προσπάθειες, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 παραμένει μια χρόνια προοδευτικά εξελισσόμενη μεταβολική πάθηση που οδηγεί σε κλινικά σημαντική νοσηρότητα και μειωμένη επιβίωση. Η αύξηση της νοσηρότητας και του κινδύνου θνητότητας είναι άμεσα συνδεδεμένες με την πτωχή γλυκαιμική ρύθμιση, η οποία σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο μικρο- και μακρο-αγγειοπαθητικών επιπλοκών.

Παρά δε την ενδεχόμενη εντατικοποιημένη αγωγή, οι ερευνητές της UKPDS² έδειξαν ότι η γλυκαιμική ρύθμιση χειροτερεύει με τον χρόνο, με αποτέλεσμα πολύ γρήγορα να προκύπτουν ανάγκες πολλαπλών συνδυαστικών αγωγών. Εντούτοις, παρά τις πρόσφατες θεραπευτικές αγωγές, περισσότεροι από 64% στις ΗΠΑ (A1C > 7%) και περισσότεροι από 69% στην Ευρωπαϊκή Ένωση έχουν πτωχή γλυκαιμική ρύθμιση (A1C > 6,5%)^{3,4}. Προβάλλει ως εκ τούτου καθαρή η ανάγκη των θεραπειών που θα στοχεύουν στην καλύτερη αντιμετώπιση του ΣΔ 2 και στη μείωση του αυξημένου ιατρικού, κοινωνικού και οικονομικού μεγέθους της νόσου.

Ομοιοστάση γλυκόζης, παθοφυσιολογία ΣΔ και οι ινκρετίνες (ή ινκρετινικές ορμόνες)

Είναι γνωστό ότι η ιστική ινσουλινοαντίσταση, η ανεπαρκής έκκριση του β-κυττάρου και η αυξημένη ηπατική παραγωγή γλυκόζης λόγω ηπατικής ινσουλινοαντίστασης είναι οι βασικές υποκείμενες παθοφυσιολογικές διαταραχές του διαβήτη τύπου 2⁵. Κλινικός διαβήτης τύπου 2 θα συμβεί όταν η δυνατότητα έκκρισης ινσουλίνης από το β-κύτταρο δεν μπορεί να αντισταθμίσει την αντίσταση στην ινσουλίνη. Όπως έδειξαν και οι ερευνητές της UKPDS, ήδη τη στιγμή εμφάνισης του διαβήτη τύπου 2 υπάρχει μείωση κατά 50% της λειτουργίας του β-κυττάρου, μια μείωση λειτουργίας που συνεχίζεται, προοδευτικά εξελισσόμενη, ως αποτέλεσμα και της επίδρασης της γλυκοτοξικότητας και λιποτοξικότητας στο β-κύτταρο.

Αναμενόμενα επομένως είναι η έμφαση στη θεραπευτική προσπάθεια να δίνεται στην αύξηση της ενδογενούς ινσουλινοέκκρισης και στην προσπάθεια αναστολής ή και μείωσης της επιδείνωσης της λειτουργίας του β-κυττάρου (εκτός βέβαια από την προσπάθεια μείωσης της ινσουλινοαντίστασης, πεδίο στο οποίο υπάρχουν ήδη απτά αποτελέσματα).

Από την άλλη πλευρά στο από 25ετίας γνωστό «διορμονικό» μοντέλο ομοιοστασίας της γλυκόζης⁶, η ινσουλίνη είναι ο καθοριστικός παράγοντας για τη μείωση των επιπέδων γλυκόζης στην κυκλοφορία δρώντας κυρίως στη μεταγευματική φάση, ενώ η γλυκαγόνη είναι ο ρυθμιστής-κλειδί για την αύξηση της συγκέντρωσης της γλυκόζης, δρώντας κυρίως στη φάση νηστείας. Η σχετική υπεργλυκαιμία προστιθέμενη στη σχετική ή απόλυτη υποϊνσουλιναμία φαίνεται να είναι ουσιώδης στην παθογένεση του διαβήτη⁷. Παρόλο δε που η αγωγή του ΣΔ 2 παραδοσιακά έχει εστιασθεί

στον έλεγχο της σχετικής υποϊνσουλιναμίας δίνοντας έμφαση στην αύξηση της έκκρισης και δράσης της ινσουλίνης, εντούτοις υπάρχουν ισχυρά δεδομένα για τον σημαντικό ρόλο των αυξημένων επιπέδων γλυκαγόνης που παρατηρούνται στα άτομα με ΣΔ τύπου 2 και τα οποία ευνοούν τη δημιουργία υπεργλυκαιμικής κατάστασης. Όχι μόνο δε τα επίπεδα γλυκαγόνης πλάσματος (ιδιαίτερα τα μεταγευματικά)⁸ είναι αυξημένα στον ΣΔ 2, αλλά και η ηπατική παραγωγή γλυκόζης σε έγχυση γλυκαγόνης είναι υψηλότερη στους διαβητικούς, γεγονός που επισημαίνει την αυξημένη ευαισθησία τους στη βιολογική δράση της ορμόνης στο ήπαρ⁹.

Τελευταία, η ανακάλυψη γλυκορρυθμιστικών ορμονών όπως η αμυλίνη, το GLP-1 (Glucagon like peptide-1) και το GIP (Glucose Dependent Insulinotropic Polypeptide) έχουν επεκτείνει τη γνώση μας σχετικά με την ομοιοστασία της γλυκόζης και τη δυνατότητα παρέμβασης στις βασικές πτυχές της παθοφυσιολογικής διαταραχής που οδηγεί στην υπεργλυκαιμία του διαβητικού ασθενούς¹⁰.

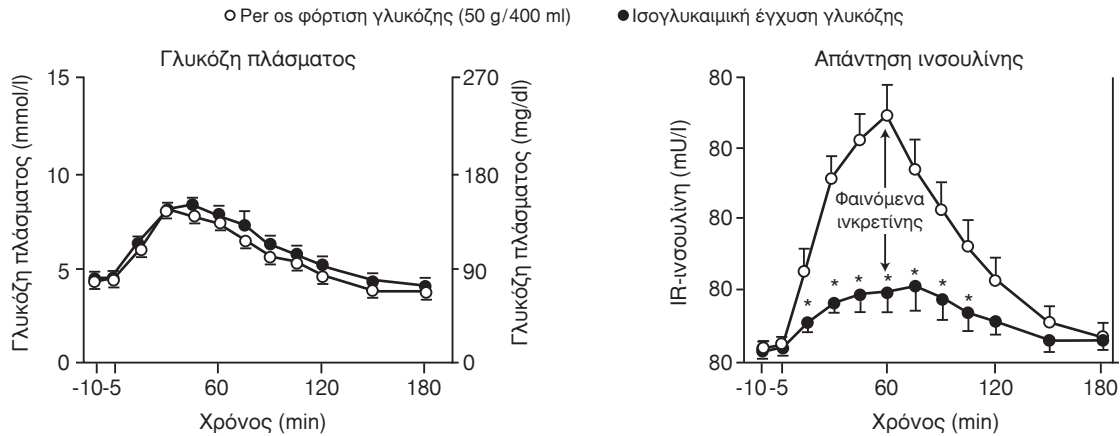
Έχει παρατηρηθεί ότι η χορηγούμενη από το στόμα γλυκόζη αυξάνει την ινσουλινοέκκριση από τα β-κύτταρα του παγκρέατος πολύ περισσότερο από την αντίστοιχη αύξηση που επιτυγχάνει ενδοφλέβια χορηγούμενο ισογλυκαιμικό φορτίο γλυκόζης (Εικ. 1). Για το γεγονός αυτό, γνωστό και ως «φαινόμενο ή δράση ινκρετίνης» φαίνεται ότι κυρίως υπεύθυνες είναι δύο γαστρεντερικές ορμόνες, η GLP-1 και η GIP., γνωστές και σαν ινκρετινικές ορμόνες¹¹.

Οι δύο αυτές ινκρετινικές ορμόνες εκκρίνονται από τα κύτταρα του εντερικού επιθηλίου μετά από κατανάλωση γεύματος που περιέχει υδατάνθρακες ή λίπη. Το GIP είναι πεπτίδιο εκ 42 αμινοξέων παραγόμενο από μια μεγαλύτερη πρωτεΐνη (pro GIP) και εκκρίνεται από τα ενδοκρινικά Κ κύτταρα που είναι παρόντα κυρίως στο 12δάκτυλο και το λεπτό έντερο¹².

Το GLP-1 είναι πεπτίδιο εκ 30 αμινοξέων παραγόμενο από την προγλυκαγόνη και εκκρίνεται από τα L κύτταρα που ευρίσκονται στον ειλεό και στο παχύ έντερο (κόλο)¹³.

Το γονίδιο της προγλυκαγόνης εκφράζεται στα α-παγκρεατικά κύτταρα (όπου παράγεται η γλυκαγόνη) και στα L-κύτταρα (όπου παράγεται το GLP-1).

Οι γλυκορρυθμιστικές δράσεις των GLP-1 και GIP διαμεσολαβούνται διαμέσου της σύνδεσης και δραστηριοποίησης των αντίστοιχων υποδοχέ-



Η ινσουλινική απάντηση είναι ισχυρότερη σε από του στόματος χορήγηση γλυκόζης συγκριτικά με την ενδοφλέβια, παρά τις ίδιες συγκεντρώσεις γλυκόζης στο πλάσμα * $p \leq 0.05$ $n=8$ υγιείς εθελοντές

Εικ. 1. Το φαινόμενο ινκρετίνης.

ων (GLP-1R & GIP-R) που ευρίσκονται σε διάφορους ιστούς, μεταξύ των οποίων τα α- και β-παγκρεατικά κύτταρα, τα μυοκαρδιακά κύτταρα, οι πνεύμονες, ο εγκέφαλος, οι νεφροί, κ.λπ..

Η ινσουλινολιτροπική δράση του GLP-1 είναι γλυκοξεξαρτώμενη, μειώνεται σημαντικά όταν οι συγκεντρώσεις της γλυκόζης στην κυκλοφορία προσεγγίσουν τα φυσιολογικά επίπεδα με αποτέλεσμα να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας.

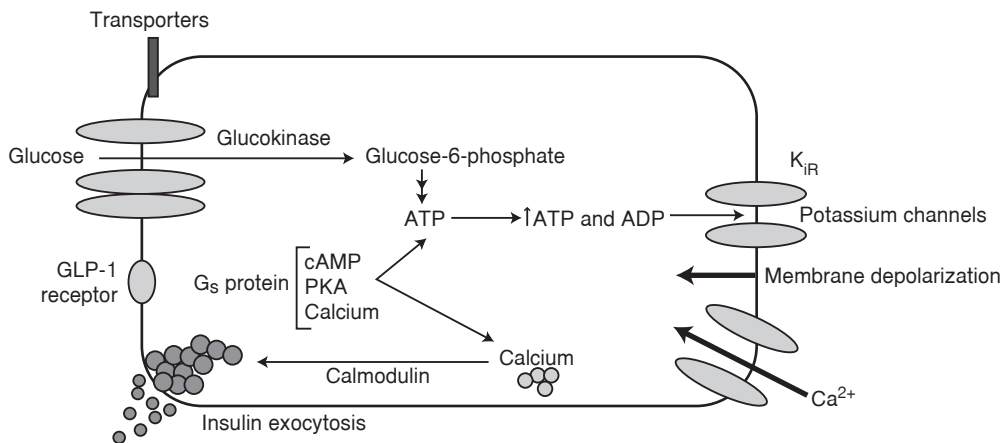
Το GLP-1 συνδέεται με τον υποδοχέα του GLP-1R στο β-κύτταρο (Εικ. 2) και δραστηριοποιούνται ενδοκυττάρια G πρωτεΐνες (κυρίως η Gs). Επακολουθεί ενεργοποίηση των ενδοκυττάρια οδών PI-3 (φωσφατιδοϊνοσιτόλη-3) και αδενοκυκλάση -cAMP -cAMP εξαρτώμενη πρωτεϊνική κινάση A, η οποία μέσω αναστολής των ATP εξαρτώμενων διαύλων K και εκπόλωσης της κυτταρικής

μεμβράνης αυξάνει την ενδοκυττάρια πρόσληψη Ca και την εξωκύτωση των κοκκίων ινσουλίνης.

Το GLP-1 όμως έχει μικρή δράση στους ATP-εξαρτώμενους διαύλους K⁺ (κλείσιμο) μέσω της PKA, η οποία από μόνη της δεν επαρκεί για να προκαλέσει εκπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με υψηλές συγκεντρώσεις γλυκόζης ή σε συνδυασμό του GLP-1 με ελαφρά αυξημένα επίπεδα γλυκόζης.

Επομένως, η συνολική ινσουλινολιτροπική δράση του GLP-1 εξαρτάται από τα επίπεδα γλυκόζης (γλυκοξεξαρτώμενη δράση)^{14,15}.

Μελέτες εξάλλου σε πειραματόζωα και ανθρώπους έχουν δείξει ότι το GLP-1 αυξάνει την ευαισθησία στη γλυκόζη προηγουμένως μη ανταποκρινομένων β-κυττάρων. Πιθανός μηχανισμός είναι η αυξορύθμιση της έκφρασης των μεταφορέων γλυκόζης και της γλυκοκινάσης που αποτελούν



Εικ. 2. Η δράση του GLP-1 στο παγκρεατικό β-κύτταρο.

συστατικά του αισθητήριου μηχανισμού της γλυκόζης στο β-κύτταρο.

Αμφότερα τα ινσουλινοεκκριτικά αυτά πεπτίδια συμβάλλουν σημαντικά στη δράση ινκρετίνης με αποτέλεσμα 60% της ινσουλίνης που εκκρίνεται μεταγευματικά να οφείλεται στην ινσουλινότροπη δράση των εντερικών ορμονών.

Τα άτομα με ΣΔ 2 παρουσιάζουν σχεδόν πλήρη απώλεια του φαινομένου της ινκρετίνης^{15,16}. Σε σχετικές μελέτες έχειδειχθεί ότι στα άτομα με ΣΔ υπάρχει σημαντικά μειωμένη έκκριση GLP-1, ενώ, όσον αφορά το GIP, εκκρίνονται μεν σχεδόν φυσιολογικές ποσότητες GIP (νηστείας και μεταγευματικά), ωστόσο παρατηρείται απώλεια της ικανότητας του GIP να διεγείρει τη δεύτερη φάση έκκρισης της ινσουλίνης^{12, 13}.

Εκτός από τη δράση όμως των εντεροπεπτιδίων στα β-κύτταρα παγκρέατος πολύ ενδιαφέρουσες είναι και οι υπόλοιπες επιδράσεις σε διάφορους ιστούς και λειτουργίες, κυρίως του GLP-1, που συμβάλλουν στην ομοιοστασία της γλυκόζης.

Έτσι, εκτός από τη δράση στα β-κύτταρα, το GLP-1 έχει τεκμηριωθεί ότι μειώνει την έκκριση γλυκαγόνης. Αυτό μπορεί να συμβεί άμεσα επιδρώντας σε GLP-1 υποδοχείς των α-παγκρεατικών κυττάρων ή έμμεσα διεγείροντας την έκκριση ινσουλίνης και ή σωματοστατίνης^{13,17}.

Η καταστολή της έκκρισης γλυκαγόνης από τα α-κύτταρα φαίνεται να είναι και αυτή γλυκοζοεξαρτώμενη. Ο συνδυασμός αυτός αυξημένης έκκρισης ινσουλίνης και μειωμένης έκκρισης γλυκαγόνης, όταν τα επίπεδα γλυκόζης είναι αυξημένα στο πλάσμα, μειώνει ιδιαίτερα την ηπατική παραγωγή γλυκόζης συμβάλλοντας στην ισορροπημένη ομοιοστασία της γλυκόζης. Το GIP δεν δρα στα α-κύτταρα του παγκρέατος.

Το GLP-1 (αλλά όχι το GIP) επιβραδύνει επίσης τον ρυθμό κένωσης του στομάχου (δρώντας στα γαστρικά λεία μυϊκά κύτταρα), ενώ αναστέλλει τη μεταγευματική έκκριση γαστρικού οξέος¹⁸. Συμβάλλει επομένως στη μείωση της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας, ενώ επίσης μειώνει τη μεταγευματική αύξηση των τριγλυκεριδίων¹⁹.

Σε πειραματόζωα επίσης έχει φανεί ότι η χορήγηση του GLP-1 αυξάνει το αίσθημα κορεσμού και μειώνει την πρόσληψη τροφής (δρώντας στα αντίστοιχα υποθαλαμικά κέντρα) με αποτέλεσμα τη σημαντική μείωση του βάρους^{20,21}.

Η πλέον ίσως προοπτική σημαντική δράση του GLP-1 είναι η τεκμηριωμένη σε ζωικά μοντέλα τροφική δράση του στη διαφοροποίηση και επι-

βίωση των β-κυττάρων του παγκρέατος. Φαίνεται ότι το GLP-1 αναστέλλει την απόπτωση των β-κυττάρων, διεγείρει τον πολλαπλασιασμό τους και προάγει τη νεογένεση των νησιδίων από άλλα πρόδρομα παγκρεατικά κύτταρα^{22,23,14}. Η επιβεβαίωση αντιστοίχων ιδιοτήτων και στο GLP-1 που εκκρίνεται στους ανθρώπινους οργανισμούς θα προσφέρει ισχυρές και πρωτότυπες θεραπευτικές δυνατότητες με τη χορήγηση αγωνιστών GLP-1 στην αντιμετώπιση του ΣΔ 2.

Η χρήση των ινκρετινικών ορμονών στη θεραπεία του ΣΔ 2

Σε συνέχεια των προαναφερθέντων φαίνεται ότι η θεραπευτική χρήση του GLP-1 μπορεί να προσφέρει πλείστα όσα οφέλη:

Α) Διεγείρει την έκκριση ινσουλίνης κατά γλυκοζοεξαρτώμενο τρόπο, αποκαθιστά την πρώτη φάση έκκρισης ινσουλίνης, αυξάνει τη μεταγευματική ώση ινσουλίνης στα άτομα με ΣΔ 2.

Β) Μειώνει την υπεργλυκαιμία που χαρακτηρίζει τον ΣΔ 2.

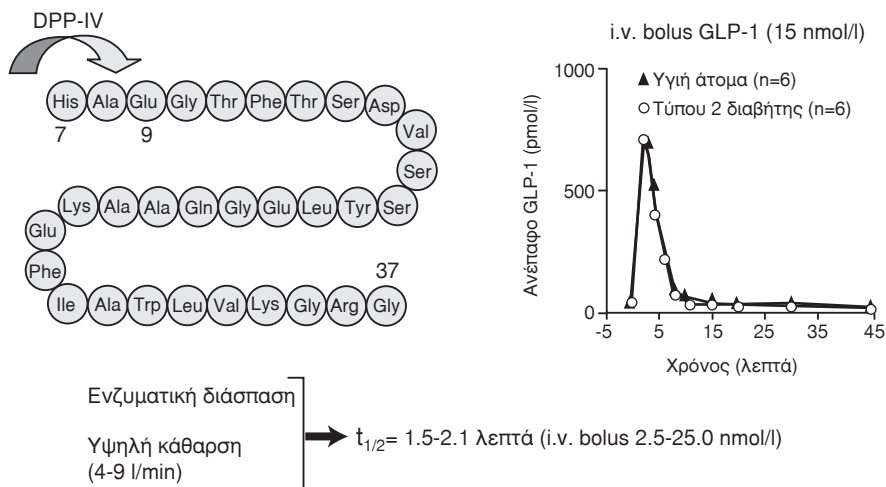
Γ) Μειώνει την πρόσληψη τροφής και το σωματικό βάρος.

Δ) Μπορεί να καθυστερήσει ή και να ανατρέψει την πορεία του διαβήτη (εάν επιβεβαιωθούν οι τροφικές δράσεις στα παγκρεατικά ανθρωπίνα κύτταρα).

Η χρήση όμως του GLP-1 στην κλινική πράξη είναι δύσκολη, αφού ο χρόνος ημίσειας ζωής του είναι μόνο 1-2 λεπτά, επειδή καταβολίζεται ταχύτατα από το ένζυμο DPP-IV (διπεπτιδύλη-πεπτιδάση 4) (Εικ. 3). Η θεραπευτική χρήση του GLP-1 προϋποθέτει έτσι συνεχή ενδοφλέβια έγχυση.

Για να αντιμετωπισθεί το μεγάλο αυτό μειονέκτημα του ενδογενούς GLP-1 η φαρμακευτική έρευνα και βιομηχανία ανέπτυξε φάρμακα με δράση GLP-1 ανθεκτικά στη δράση του DPP-IV, και φάρμακα που αναστέλλουν το ένζυμο DPP-IV.

Τα πρώτα είναι αγωνιστές των GLP-1 υποδοχέων, ονομάστηκαν GLP-1 μιμητικά ή ινκρετινομιμητικά και προκαλούν παράταση της δράσης του GLP-1 και ήδη είναι σε κυκλοφορία, τα δε δεύτερα ονομάζονται αναστολείς DPP-IV και χορηγούνται per os (Πίν. 1). Άλλα εξ αυτών έχουν πάρει άδεια κυκλοφορίας από το FDA, ενώ άλλα δοκιμάζονται με θετικά αποτελέσματα σε κλινικές μελέτες φάσης ΙΙΙ^{20,25}.



Προσαρμογή από: Visboll et al. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:220-224.

Εικ. 3. Το ενδογενές GLP-1 έχει περιορισμένη κλινική αξία λόγω μέσης ημίσειας ζωής.

A. Ινκρετινομιμητικά

Εξενατίδη (Exenatide)

Είναι το μοναδικό ινκρετινομιμητικό που ήδη κυκλοφορεί στη φαρμακευτική αγορά. Είναι συνθετική exendin-4 που απομονώθηκε αρχικά στο σάλιο της μεγάλης σάυρας *Heloderma suspectum*. Οι ερευνητές έδωσαν το όνομα exendin-4 στην ορμόνη αυτή για να περιγράψουν μια εξωκρινή ορμόνη με ενδοκρινείς ιδιότητες.

Η συνθετική exendin-4 παρουσιάζει αντίσταση στην πρωτεολυτική δράση της DPP-IV, συνδέεται με τον παγκρεατικό GLP-1 υποδοχέα (όπως έχει φανεί σε in-vitro μελέτες) και η φαρμακολογική του δράση τελειώνει σε 6 περίπου ώρες. Μετά από υποδόρια χορήγηση η Exenatide φθάνει σε 2 ώρες την αιχμή των συγκεντρώσεών της στο πλάσμα, με χρόνο ημίσειας ζωής 2,4 ώρες²⁶.

Η Exenatide είναι ένα πεπτίδιο από 39 αμινοξέα και έχει μια δομική ομοιότητα (στη σειρά των

αμινοξέων) κατά 53% με την ανθρώπινη GLP-1, παρουσιάζοντας τις ίδιες ιδιότητες και επιδράσεις με αυτό (Πίν. 2). Οι αντιδιαβητικές ιδιότητες της Exenatide περιλαμβάνουν τη γλυκοζοεξαοτώμενη αύξηση της ινσουλινοέκκρισης, τη γλυκοζοεξαοτώμενη καταστολή της υψηλής έκκρισης γλυκαγόνης, την επιβράδυνση της γαστρικής κένωσης και τη μείωση της πρόσληψης τροφής. Κατά τη διάρκεια της υπογλυκαιμίας η Exenatide δεν φαίνεται να καταστέλλει την αντιροποιστική αύξηση της γλυκαγόνης. Σε πειραματόζωα φαίνεται να αυξά-

Πίνακας 1. Στρατηγικές ενίσχυσης της δράσης ινκρετίνης στον διαβήτη

A) Ανάλογα του Glucagon-like peptide-1 Liraglutide* – Εξενατίδη (Exenatide) [Συνθετική Exendin 4]*
B) Αναστολείς της διπεπτυλ-πεπτιδάσης-IV (DPP-IV) – Vildagliptin – Sitagliptin – Saxagliptin

*Ινκρετινομιμητικές ουσίες

Πίνακας 2. Ιδιότητες του GLP-1 συγκριτικά με Exenatide

	GLP-1	Exenatide
Αυξάνει τη γλυκοζοεξ/νη ινσουλινοέκκριση	–	–
Αναστέλλει την έκκριση της γλυκόζης	–	–
Επιβραδύνει τη γαστρική κένωση	–	–
Μειώνει την πρόληψη τροφής και αναστέλλει την πρόσκτηση βάρους	–	–
Διεγείρει τη νεογένεση και τον πολλαπλασιασμό των ινσουλινοπαραγωγών κυττάρων στα πειραματόζωα	–	–
Ανθεκτικό στην από το DPP-IV αδρανοποίηση	–	–
Χρόνος ημίσειας ζωής με τα ΥΔ ένεση	<2 min	125-373 min

Drucker DJ. *Diabetes Care*. 2003; 26: 2929-2940; Fineman MS, et al. *Diabetes Care*. 2003; 26: 2370-2377; Zander M, et al. *Lancet* 2005; 359: 824-830.

νει τηνμάζα των β-κυττάρων^{24,26}.

Η Exenatide ενδείκνυται σαν επιπρόσθετη θεραπεία για τη βελτίωση της γλυκαιμικής ρύθμισης σε διαβητικούς τύπου 2, οι οποίοι λαμβάνουν σουλφονυλουρία ή μετφορμίνη ή συνδυασμό των 2 φαρμάκων και δεν επιτυγχάνουν επαρκή γλυκαιμική ρύθμιση. Δεν χρησιμοποιείται στον ΣΔ τύπου 1, ούτε στην αντιμετώπιση των διαβητικών κετοξέσεων.

Σε μια σειρά 3 πρόσφατων δημοσιεύσεων των μελετών AMIGO's (προσθήκη Exenatide σε σουλφονυλουρία²⁷ ή σε μετφορμίνη²⁸ ή σε μετφορμίνη+ σουλφονυλουρία²⁹), οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε placebo ή Exenatide (ενέσιμη) δύο φορές την ημέρα. Οι ασθενείς στην ομάδα της Exenatide και στις τρεις εργασίες παρουσίασαν μια μέση μείωση 0,9% στην A1C και απώλεια βάρους 1,9 kg. Η μεγαλύτερη απώλεια βάρους παρουσιάστηκε στον συνδυασμό με μετφορμίνη.

Σε άλλη τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III³⁰ συγκρίθηκε η αποτελεσματικότητα της προσθήκης Exenatide συγκριτικά με προσθήκη ινσουλίνης glargine σε διαβητικούς τύπου 2 σε δευτεροπαθή αστοχία στα αντιδιαβητικά δισκία (αγωγή με σουλφονυλουρία+Metformin). Η γλυκαιμική ρύθμιση ήταν παρόμοια με τις δύο αγωγές, στο τέλος της εξάμηνης παρακολούθησης, όμως η ομάδα της Exenatide παρουσίασε μέση απώλεια βάρους 4,3 kg έναντι πρόσκτησης βάρους 2,8 kg στην ομάδα της glargine.

Η πλέον συνήθης παρενέργεια της Exenatide ήταν η ναυτία, η οποία αναφέρθηκε στο 44% των ατόμων στις κλινικές μελέτες AMIGO'S (στην υψηλότερη δόση των 10mcg δις ημερησίως), αλλά οδήγησε στη διακοπή του φαρμάκου μόνο στο 3%. Λιγότερο συχνή παρενέργεια ήταν η τάση για εμετό που παρουσιάστηκε στο 13% των ατόμων που ήταν σε Exenatide (έναντι 4% της ομάδας placebo). Η ναυτία και ο εμετός έτειναν να μειωθούν σημαντικά με τη συνέχεια της λήψης των φαρμάκων και ήταν λιγότερο συχνές όταν τα άτομα άρχιζαν την αγωγή με χαμηλότερη δόση²⁷⁻²⁹.

Σε μελέτες μακροχρόνιας λήψης του φαρμάκου (υπό δημοσίευση) παρέμεινε σταθερή η μείωση στην A1C και υπήρχε μια αργή αλλά βαθμιαία απώλεια βάρους, η οποία επέμεινε μέχρι και τις 104 εβδομάδες λήψης²⁴ (δεν υπάρχουν μεγαλύτερης διάρκειας placebo-controlled δημοσιεύσιμες μελέτες).

Liraglutide

Η liraglutide είναι πεπτίδιο που δημιουργεί-

ται με την προσθήκη ακυλομάδας στο μόριο του GLP-1 και έχει ιδιότητες αγωνιστή των GLP-1 υποδοχέων. Το πεπτίδιο αυτό συνδέεται εύκολα με λευκοματίνη και περιορίζεται σημαντικά η δυνατότητα αποδόμησής του από το DPP-IV.

Το πεπτίδιο αυτό ευρισκόμενο σε φάση III έχει μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής της Exenatide (11-15h έναντι 4-5h) και χορηγείται ενέσιμο μια φορά την ημέρα.

Η liraglutide έχει τεκμηριωθεί in vitro (πειραματόζωα) ότι έχει πολλαπλές γλυκορρυθμιστικές δράσεις –μείωση υπεργλυκαιμίας μέσω διέγερσης της ινσουλινοέκκρισης, καταστολή της έκκρισης γλυκαγόνης, επιβράδυνση της γαστρικής κένωσης και αύξηση της λειτουργικότητας και της μάζας των β-κυττάρων.

Σε μελέτη διάρκειας 3 μηνών³¹ σε 193 άτομα με ΣΔ 2 δείχθηκε ότι η υπεργλυκαιμική δράση της liraglutide χορηγούμενη μια φορά ημερησίως σε δόση 0,75 mg ήταν συγκρίσιμη με αυτήν της σουλφονυλουρίας glimepiride. Επιπλέον η ομάδα της liraglutide παρουσίασε στο τέλος της μελέτης μια μέση απώλεια βάρους 0,39 kg έναντι μέσης πρόσκτησης βάρους 0,94 kg στην ομάδα της glimepiride.

Στη μελέτη αυτή δεν διαπιστώθηκε ανάπτυξη αντισωμάτων έναντι της liraglutide. Ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας στα άτομα της μελέτης ήταν χαμηλός, ελάχιστα άτομα παρουσίασαν ναυτία ή απλή έως μέτρια κεφαλαλγία, ενώ αναφέρθηκαν γαστρεντερικές διαταραχές που διεκόπηκαν μέσα σε δυο-τρεις μέρες.

Σε άλλη μελέτη³², στην οποία διερευνήθηκε το 24ωρο γλυκαιμικό profile της liraglutide (0,6 mg), έναντι placebo για μια εβδομάδα, φάνηκε ότι η γλυκαιμική βελτίωση αποδίδεται κυρίως στη μεγαλύτερη επίδραση της liraglutide στη γλυκαιμία νηστείας και στη προγευματική γλυκαιμία και λιγότερο στη μικρή επίδραση στη μεταγευματική υπεργλυκαιμία.

Σημαντική μείωση των επιπέδων γλυκαγόνης διαπιστώθηκε επίσης στην ομάδα της liraglutide, ενώ τα επίπεδα ινσουλίνης δεν διέφεραν από αυτά της ομάδας Placebo.

Συμπερασματικά φαίνεται ότι η liraglutide είναι ινκρετινομιμητικό με ευνοϊκό φαρμακοκινητικό profile. Αναμένονται με ενδιαφέρον νεώτερα δεδομένα από μελέτες φάσης III.

Άλλα GLP-1 μιμητικά

Σε κλινική φάση II ευρίσκεται το πεπτίδιο CJC-1131 που είναι ανθεκτικός στο DPP-IV αγωνι-

στής των υποδοχέων GLP-1³³. Σημαντικό χαρακτηριστικό του η παρατεταμένη διάρκεια δράσης (χρόνος ημίσειας ζωής 10-12 ημέρες).

Σε κλινική φάση I ευρίσκεται η μελέτη για το πεπτίδιο Zealand (ZPIO) και σε προκλινική φάση η μελέτη για τα πεπτίδια Albugon και BIM-51077.

B. Αναστολείς Dipeptidyl Peptidase IV (DPPIV)

Το Dipeptidyl Peptidase IV (DPPIV) επίσης γνωστό και ως CD26 είναι ένα ένζυμο, μια γλυκοπρωτεΐνη που αποτελείται από 766 αμινοξέα³⁴. Υψηλή έκφραση του ενζύμου υπάρχει στα νεφρικά κύτταρα, όμως γενικά εκφράζεται στα περισσότερα κύτταρα του ανθρώπινου οργανισμού και κυρίως στα λεμφοκύτταρα, στα επιθηλιακά κύτταρα και στα ενδοθηλιακά κύτταρα των τριχοειδών αγγείων. Είναι ένα πρωτεολυτικό ένζυμο που διασπά κυρίως διπεπτίδια ή ολιγοπεπτίδια που έχουν μια ρίζα προλίνης ή αλανίνης στη θέση 2, περιλαμβανομένων και των GIP και GLP-1. Κατ' αυτόν τον τρόπο είναι το βασικό υπεύθυνο ένζυμο για τη μετατροπή, την αποδόμηση, των GLP-1 και GIP σε αδρανείς μεταβολίτες *in vivo*.

Ένας μεγάλος αριθμός επίσης βιοδραστικών πεπτιδίων (πεπτίδια μεγέθους μεταξύ 30 έως 80 αμινοξέων) μπορούν να αποτελέσουν υποστρώματα δράσης του DPPIV³⁵: Νευροπεπτίδια (παράγοντας P, νευροπεπτίδιο Y, PACAP, GRP κ.λπ.), ανοσοπεπτίδια (MCP, χυμοκίνες παραγόμενες από τα μακροφάγα κ.λπ.), πεπτίδια του πεπτικού (πεπτίδιο YY, GLP-2, εντεροστατίνη κ.λπ.), το IGF-1 κ.λπ.

Το DPPIV έχει και δράσεις πέραν της πρωτεολυτικής, όπως η δραστηριοποίηση και ο πολλαπλασιασμός των κυττάρων.

Το DPPIV ανήκει στην οικογένεια των DPP ενζύμων. Στην οικογένεια αυτή μεταξύ των άλλων συμπεριλαμβάνονται το DPP-2, DPP-6, DPP-7, DPP-8, DPP-9, DPP-X, το fibroblast activation protein-a (FAPa), το prolyl-oligopeptidase (POP), το prolyl-carbopeptidase (PCP) κ.λπ.³⁶

Το κλινικό ενδιαφέρον αυτών των άλλων ενζύμων της οικογένειας DPPs δεν είναι προς το παρόν καθαρό και σαφές. Πιθανόν πάντως αναστολείς του DPPIV με υψηλή ειδικότητα προς το συγκεκριμένο ένζυμο να μην προκαλούν την αναστολή και των άλλων ενζύμων της οικογένειας DPPs και έτσι να αποφεύγεται η διαφοροποίηση του λειτουργικού τους ρόλου στην ανθρώπινη μεταβολική ομοιοστασία.

Οι αναστολείς λοιπόν του DPPIV αναστέλ-

λουν κυρίως την ταχεία (εντός 2-3') αδρανοποίηση *in vivo* των GLP-1 και GIP και έτσι επιτυγχάνουν τη διατήρηση της ινκρετινικής δράσης των ορμονών αυτών.

Η αναστολή του ενζύμου DPPIV έχει σημαντικές συνέπειες και επιδράσεις στην ομοιοστασία της γλυκόζης. Σειρά μελετών έχει δείξει ότι οι αναστολείς του DPPIV και στα πειραματικά μοντέλα του διαβήτη και στα άτομα με διαβήτη βελτιώνουν τη γλυκαιμική ρύθμιση, μειώνουν την HbA_{1C}, αυξάνουν την ινσουλινική έκκριση και δράση, ενώ δεν παρουσιάζουν δράση στη ρύθμιση του σωματικού βάρους και στην όρεξη. Στα πειραματόζωα, οι DPPIV αναστολείς βελτίωσαν την επιβίωση των νησιδοκυττάρων και διατήρησαν τη μάζα και τη λειτουργικότητα των β-κυττάρων^{37,38}.

Η φαρμακευτική βιομηχανία και έρευνα έχει αναπτύξει αρκετούς τέτοιους αναστολείς που η μελέτη τους ευρίσκεται σε διάφορα κλινικά στάδια. Χαρακτηριστικό των αναστολέων αυτών είναι η *per os* (ως χάπια), χορήγησή τους.

Σημαντικοί βεβαίως στόχοι στην ανάπτυξη αυτών των αναστολέων είναι η χημική σταθερότητα, και η ειδικότητα της αναστολής (αναστολή κυρίως του DPPIV).

Στη συνέχεια αναφέρονται οι κυριότεροι σε ανάπτυξη αναστολείς DPPIV.

Vildagliptin (Galvus)

Πρόσφατα από το FDA δόθηκε άδεια κυκλοφορίας στον αναστολέα αυτόν.

Η χορήγηση της Vildagliptin άπαξ ημερησίως για 4 εβδομάδες βελτίωσε σημαντικά τη μεταβολική ρύθμιση στις μελέτες φάσης III^{39,25}.

Τα σάκχαρα νηστείας, τα μεταγευματικά σάκχαρα και η HbA_{1C} ήταν σημαντικά βελτιωμένα συγκριτικά με Placebo. Η ινσουλινοέκκριση διατηρήθηκε σταθερή, τα μεταγευματικά επίπεδα GLP-1 ήταν αυξημένα, ενώ τα επίπεδα της γλυκαγόνης μειώθηκαν με τη χορήγηση της Vildagliptin.

Σε άλλες μελέτες συγκρίθηκε η χορήγηση Vildagliptin σε δόση 50 mg ημερησίως με placebo σε ασθενείς διαβητικούς, τύπου 2, θεραπευόμενους με μετφορμίνη επί ένα τρίμηνο. Η μείωση της HbA_{1C} ήταν σημαντικά μεγαλύτερη (κατά 0,7%) στην ομάδα της Vildagliptin συγκριτικά με την ομάδα Placebo.

Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στην αλλαγή του σωματικού βάρους, ενώ αυτές οι δράσεις παρέμειναν σταθερές ακόμη και μετά ένα χρόνο αγωγής⁴⁸. Επεξεργασία με μαθηματικά μο-

ντέλα των δεδομένων από τις κλινικές μελέτες δείχνει ότι η Vildagliptin αυξάνει τη μεταγευματική ινσουλινοευαισθησία και βελτιώνει τη λειτουργία των β-κυττάρων σε άτομα με ΣΔ 2^{40,41}.

Sitagliptin

Ο δεύτερος δραστικός από το στόμα χορηγούμενος αναστολέας DPPIV είναι η Sitagliptin. Οι μελέτες φάσης III έχουν ολοκληρωθεί και αναμένεται χορήγηση άδειας κυκλοφορίας.

Η Sitagliptin, σε δυο διπλές-τυφλές, τυχαιοποιημένες placebo-controlled μελέτες⁴², έδειξε ότι αξιολογούμενα και δόσοεξαρτώμενα ανέστειλε τη δραστηριότητα της DPPIV με μεγαλύτερη του 80% αναστολή δραστηριότητας να συμβαίνει στη δόση των 100 mg/ημερησίως. Συγκρινόμενη με το Placebo, η Sitagliptin προκάλεσε διπλάσια μεταγευματική αύξηση των επιπέδων GLP-1. Ήταν καλά ανεκτή και δεν συνοδευόταν από υπογλυκαιμίες.

Ομοίως σε άλλη μελέτη 4 εβδομάδων η προσθήκη Sitagliptin σε μετρορμίνη μείωσε σημαντικά τα σάκχαρα νηστείας και βελτίωσε το 24ωρο γλυκαιμικό profile έναντι αυτών που έλαβαν μόνο μετρορμίνη⁴³.

Saxagliptin

Ισχυρός DPPIV αναστολέας. Πρόσφατα η μελέτη του φαρμάκου εισήλθε σε φάση III.

Σε προκλινικές μελέτες η saxagliptin παρουσίασε την πλέον ειδική και ισχυρότερη αναστολή του DPPIV (Ki 0,6 nM). Μετά ημερήσια δόση 10 mg η saxagliptin έχει δείξει ισχυρή 24ωρη αναστολή του DPPIV και δραστική μείωση της HbA_{1c} σε τρίμηνη φάση II μελέτη⁴⁴.

Περιορισμοί και ερωτηματικά για τον DPPIV αναστολέα

Όπως αναφέρθηκε, ο DPPIV είναι ένα πλειοτροπικό ένζυμο, το οποίο γενικώς αδρανοποιεί ή διασπά πλειάδα ορμονών, νευροπεπτιδίων και χυμοκινών, ενώ επίσης είναι διεγέρτης της δραστηριοποίησης των T-κυττάρων (βλ. προηγούμενες σελίδες). Οι αναστολείς των DPPIV πέραν της ινκρετινικής δράσης τους παρατείνουν τη δράση ορμονών (όπως πεπτίδιο YY), νευροπεπτιδίων (όπως νευροπεπτίδιο Y και παράγοντας P) και χυμοκινών (όπως CXCL12 και CCL22).

Πιθανές έτσι ανεπιθύμητες δράσεις των αναστολέων αυτών θα μπορούσαν να είναι η νευρογενής φλεγμονή (νευροπεπτίδιο Y), η αυξημένη γε-

νική φλεγμονή, οι αλλεργικές αντιδράσεις (χυμοκίνες), η πολυοργανική ανεπάρκεια (αναστολή πολλαπλασιασμού T-κυττάρων).

Πάντως μέχρι σήμερα τέτοιες ανεπιθύμητες δράσεις δεν έχουν αναφερθεί σε προκλινικές πειραματικές σε ζώα ή σε κλινικές μελέτες σε ανθρώπους⁴⁵.

Ένα άλλο επίσης ερωτηματικό σχετικό με την αναστολή των DPPIV αφορά την ειδικότητά τους. Είναι γνωστό ότι παρόμοιες πρωτεολυτικές δράσεις με τους DPPIV παρουσιάζουν και οι DPP-2, DPP-8, DPP-9. Υπάρχουν δεδομένα σε πειραματόζωα (σκύλοι)⁴⁶ που δείχνουν ότι η αναστολή DPP-8 και DPP-9 είναι υπεύθυνη για τοξικές δράσεις (αλωπεκία, αναιμία, θρομβοκυτοπενία κ.λπ.). Πάντως παρόμοιες παρενέργειες δεν διαπιστώθηκαν στις κλινικές μελέτες σε ανθρώπους. Παρόλα αυτά καταβάλλεται ερευνητική προσπάθεια αναφορικά με τους νέους αναστολείς για την όσο το δυνατόν μεγαλύτερη ειδικότητά τους (αναστολή μόνο του DPPIV).

Ινκρετινομιμητικά vs αναστολείς DPPIV: Ομοιότητες και διαφορές

Αναμφισβήτητα τα GLP-1 μιμητικά αλλά και οι αναστολείς DPPIV αντιπροσωπεύουν και εκπροσωπούν την ίδια θεραπευτική προσέγγιση που αφορά την αυξημένη ινκρετινική δράση. Εντούτοις μεταξύ των 2 αυτών κατηγοριών καταγράφονται σημαντικές διαφορές που αφορούν την οδό χορήγησης, τη φαρμακοκινητική και τον μηχανισμό δράσης.

Οι DPPIV αναστολείς δεν παρουσιάζουν πρωτογενώς δράση στους υποδοχείς GLP-1 (όπως τα ινσουλινομιμητικά). Η δράση τους εξαρτάται από τις αλλαγές στα ενδογενή επίπεδα GLP-1 που επιτυγχάνουν. Συνεπώς τα επίπεδα του GLP-1 που επιτυγχάνουν οι αναστολείς εξαρτώνται από την εκκριτική ικανότητα των L-κυττάρων. Αντίθετα, τα ανάλογα GLP-1 προκαλούν συγκεντρώσεις αγωνιστών GLP-1 υποδοχέων ανάλογα με τη φαρμακοκινητική του προϊόντος. Αυτή η διαφορά μεταξύ αναλόγων και αναστολέων πιθανόν να είναι υπεύθυνη για την ικανότητα των αναλόγων GLP-1 να προκαλούν μείωση στο σωματικό βάρος, γεγονός που δεν παρατηρείται με τους DPPIV αναστολείς.

Οι διαφορές στον μηχανισμό δράσης ίσως ερμηνεύουν επίσης τα διαφορετικά κλινικά profiles μεταξύ ινκρετινομιμητικών και αναστολέων. Στη δράση των αναστολέων πιθανόν συμβάλλουν πολλοί μεσολαβητικοί παράγοντες (GLP-1, GIP,

PACAP κ.λπ.), σε αντίθεση με τα ανάλογα όπου η δράση τους επιτυγχάνεται με την ένεση μιας απλής ορμόνης (π.χ. GLP-1).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες επίσης διαφέρουν μεταξύ των 2 αγωγών. Η ναυτία, που είναι η κύρια ανεπιθύμητη ενέργεια των αναλόγων GLP-1 δεν παρατηρείται στη χορήγηση των αναστολέων, οι οποίοι γενικά δεν παρουσιάζουν ιδιαίτερες παρενέργειες.

Πάντως και για τις 2 φαρμακευτικές εκδοχές της ινκρετινο-αγωγής στον ΣΔ ΙΙ υπάρχουν ουσιαστικά ερωτήματα που χρήζουν μελλοντικής απάντησης:

– Ποια είναι τα μακράς διαρκείας οφέλη από τη χρήση των νέων φαρμάκων, οφέλη ανεξάρτητα και πέραν των θετικών αποτελεσμάτων που αφορούν τη γλυκαιμική ρύθμιση και το σωματικό βάρος;

– Τα ενέσιμα πεπτίδια σε μακρός χρόνου συνοδεύονται με ανοσογονικότητα και ανάπτυξη αντισωμάτων, τα οποία μπορεί να μειώσουν την αποτελεσματικότητα της αγωγής σε κατηγορίες ασθενών;

– Μπορεί η απώλεια βάρους που προκαλούν τα ινκρετινομιμητικά να διατηρηθεί και για πόσο χρονικό διάστημα;

– Υπάρχουν καρδιαγγειακές θετικές συνέπειες, ανεξάρτητες της βελτίωσης της γλυκαιμικής ρύθμισης, με μερικά ή όλα από τα φάρμακα αυτά;

– Η προστασία και αναγέννηση των β-κυττάρων που προκαλούν τα φάρμακα αυτά στα πειραματόζωα παρατηρείται και στην κλινική χρήση τους σε ανθρώπους;⁴⁷

Συμπερασματικά

Τα ινκρετινομιμητικά φάρμακα και οι αναστολείς των DPPIV που βασίζονται στην αξιοποίηση της δράσης, των ινκρετινικών ορμονών μπορούν να αποτελέσουν τον νέο ορίζοντα στη θεραπευτική αντιμετώπιση του ΣΔ 2.

Τα ινκρετινομιμητικά και δη η ήδη κυκλοφορούσα Exenatide προκαλούν σημαντική βελτίωση της γλυκαιμικής ρύθμισης με συνοδή απώλεια βάρους στην πλειοψηφία των θεραπευομένων. Οι αναστολείς των DPPIV αυξάνουν τα επίπεδα των ενδογενών βιολογικών δραστηρίων ινκρετινών με θετικές συνέπειες στον γλυκαιμικό έλεγχο, χορηγούνται από το στόμα και δεν παρουσιάζουν ιδιαίτερες παρενέργειες. Εάν πάντως τα ινκρετινομιμητικά ή οι αναστολείς DPPIV θα είναι ικανά να διατηρούν αυτές τις δράσεις τους στους διαβητι-

κούς ασθενείς μετά χρόνια αγωγής δεν είναι αυτή τη στιγμή γνωστό.

Επιπλέον, η προστατευτική, πολλαπλασιαστική και νεογενετική δράση τους στα β κύτταρα, όπως έχει δειχθεί σε μελέτες σε πειραματόζωα, είναι άγνωστο εάν είναι αναπαραγωγίμη στους ανθρώπους.

Ομοίως, η ικανότητα των φαρμάκων αυτών να αυξήσουν τις GLP-1 δράσεις πέραν των γλυκοκεντρικών (πχ. καρδιο- και νευροπροστασία) παραμένει ερώτημα προς διερεύνηση.

Οι απαντήσεις σε αυτά αλλά και σε άλλα ερωτήματα θα οριστικοποιήσουν τις ήδη υπάρχουσες θετικές εντυπώσεις για τη συμβολή της νέας κατηγορίας στην αντιμετώπιση του ΣΔ 2.

Abstract

Melidonis A. Incretinmimetics and DPPIV inhibitors. New therapeutic suggestions, towards the treatment of Diabetes Mellitus type 2. *Hellen Diabetol Chron* 2006; 4: 261-271.

The emergence of the glucoregulatory hormones glucagons like peptide-1 (GLP1) and glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) has expanded our understanding of glucose homeostasis. In particular, GLP1 glucoregulatory actions include glucose dependent enhancement of insulin secretion, inhibition of glucagons secretion, slowing of gastric emptying and reduction of food intake. GLP1 is rapidly inactivated by aminopeptidase dipeptyl peptidase IV (DPPIV) and the utility of DPPIV inhibitors are also under investigation. There is a recent upsurge in the development of GLP 1 mimetics and DPPIV inhibitors are potential therapy for type 2 diabetes. However both the strategies are having their own advantages and limitations. The present review summarises the concepts of GLP 1 based therapy for type 2 diabetes and the current preclinical and clinical development in GLP 1 mimetics and DPPIV inhibitors.

Βιβλιογραφία

1. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995–2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998; 21(9): 1414-31.
2. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *The Lancet* 1998; 352: 9131, 837-53.
3. Saydah SH, Fradkin J, Cowie CC. Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes. *JAMA* 2004; 291(3): 335-42.
4. Koro CE, Bowlin SJ, Bourgeois N, et al. Glycemic control from 1988 to 2000 among U.S. adults diagnosed with

- type 2 diabetes: a preliminary report. *Diabetes Care* 2004; 27(1): 17-20.
5. *De Fronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E.* Pathogenesis of NIDDM: a balanced overview. *Diabetes Care* 1992; 15: 318-68.
 6. *Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE.* The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1999; 104: 787-94.
 7. *Unger RH, Orci L.* Glucagon and the α cell: physiology and pathophysiology (first two parts). *N Engl J Med* 1981; 304: 1518-24.
 8. *Ferrannini E, Simonson DC, Katz LD, et al.* The disposal of an oral glucose load in patients with NIDDM. *Metabolism* 1988; 37: 79-85.
 9. *Matsuda M, De Fronzo RA, Glass L, et al.* Glucagon dose-response curve for hepatic glucose production and glucose disposal in type 2 diabetic and normal individuals. *Metabolism* 2002; 51: 1111-9.
 10. *Holst JJ, Orskov C.* The incretin approach for diabetes treatment. *Diabetes* 2004; 53: S197-S204.
 11. *Perley MJ, Kipnis DM.* Plasma insulin responses to oral and intravenous glucose: studies in normal and diabetic subjects. *J Clin Invest* 1967; 46(12): 1954-62.
 12. *Yip RG, Wolfe MM.* GIP biology and fat metabolism. *Life Sci* 2000; 66: 91-103.
 13. *IGlucagon-like peptide-1: a major regulator of pancreatic b-cell function.* *Eur J Endocrinol* 2000; 143: 717-25.
 14. *Blumgarden Z.* Gut and adipocyte peptides. *Diab. Care* 2006; 29: 450-56.
 15. *Mai-Britt Toft-Nielsen, Mette B. Damholt, Sten Madsbad, et al.* Determinants of the Impaired Secretion of Glucagon-Like Peptide-1 in Type 2 Diabetic Patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3717-23.
 16. *Nauck, F. Stöckmann, Ebert R, et al.* Reduced incretin effect in Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1986; 29: 46-52.
 17. *Holst JJ, Gromada J.* Role of incretin hormones in the regulation of insulin secretion in diabetic and non diabetic humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 287: E199-206.
 18. *Imeryuz N, Yegen BC, Bozkurt A, et al.* Glucagon-like peptide-1 inhibits gastric emptying via vagal afferent-mediated central mechanisms. *Am J Physiol* 1997; 273(4 pt 1): G920-7.
 19. *Meier JA, Gethmann, O, Götz, et al.* Glucagon-like peptide 1 abolishes the postprandial rise in triglyceride concentrations and lowers levels of non-esterified fatty acids in humans. *Diabetologia* 2006; 49: 452-8.
 20. *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(6560): 69-72.
 21. *Verdich C, Flint A, Gutzwiller JP, et al.* A meta-analysis of the effect of glucagon-like peptide-1 (7-36) amide on ad libitum energy intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(9): 4382-9.
 22. *Nielsen LL, Young AA, Parkes DG.* Pharmacology of exenatide (synthetic exendin-4): a potential therapeutic for improved glycemic control of type 2 diabetes. *Regul Pept* 2004; 117: 77-88.
 23. *Drucker DJ.* Glucagon-Like Peptides: Regulators of Cell Proliferation, Differentiation, and Apoptosis. *Molecular Endocrinol.* 2003; 17: 161-71.
 24. *Triplitt C, Wright A, Chiquette E, et al.* Incretin Mimetics and Dipeptidyl Peptidase-IV Inhibitors: Potential New Therapies for Type 2 Diabetes Mellitus. *Pharmacotherapy* 2006; 26(3): 360-74.
 25. *Riddle Matthew C, Drucker Daniel J.* Emerging Therapies Mimicking the Effects of Amylin and Glucagon-Like Peptide 1. *Diabetes Care* 2006; 29: 435.
 26. *Bray G.* Exenatide. *Am J Health Syst Pharm* 2006; 63: 411-18.
 27. *Buse JB, Henry RR, Han J, et al.* Effects of Exenatide (Exendin-4) on Glycemic Control Over 30 Weeks in Sulfonylurea-Treated Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2004; 27: 2628-35.
 28. *DeFronzo RA, Ratner RE, 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.
 29. *Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, et al.* Effects of Exenatide (Exendin-4) on Glycemic Control Over 30 Weeks in Patients With Type 2 Diabetes Treated With Metformin and a Sulfonylurea. *Diabetes Care.* 2005; 28: 1083-91.
 30. *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,* Oct 2005; 143: 559-69.
 31. *Madsbad S, Schmitz O, Ranstam J, et al.* Improved glycemic control with no weight increase in patients with type 2 diabetes after once-daily treatment with the long-acting glucagon-like peptide 1 analog liraglutide (NN2211): a 12-week, double-blind, randomized, controlled trial. *Diabetes Care* 2004; 27: 1335-42.
 32. *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 glycaemia and b-cell function and reduces endogenous glucose release in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2004; 53: 1187-94.
 33. *Ginnoukakis N.* CJC1311 *Conju Chem Curr Opin Invest Drugs* 2003; 4: 1245-9.
 34. *Misumi Y, Hyashi Y, Arakawam F, Ikehara Y.* Molecular cloning and sequence analysis of human dipeptidyl peptidase IV, a serine proteinase on the cell surface. *Biochim Biophys Acta* 1992; 1131: 333-6.
 35. *Naush I, Mentlein R, Heymann, E, et al.* The degradation of bioactive peptides and proteins by dipeptidyl peptidase IV from human placenta. *Biol. Chem. Hoppe Seyler* 1990; 371: 1113-8.
 36. *Rosenblum JS, Kozarich JW.* Dipeptidyl peptidases: a serine protease subfamily with high potential for drug discovery. *Curr Opin Chem Biol* 2003; 7: 496-504.
 37. *Pospisilik JA, Martin J, Doty T, et al.* Dipeptidyl peptidase IV inhibitor treatment stimulates b-cell survival and islet neogenesis in streptozotocin-induced diabetic

- rats. *Diabetes* 2003; 52: 741-50.
38. *Reimer MK, Holst JJ, Ahren B.* Long-term inhibition of dipeptidyl peptidase IV improves glucose tolerance and preserves islet function in mice. *Eur J Endocrinol* 2002; 146: 717-27.
39. *Ahren B, Pacini G, Foley JE, et al.* Improved meal-related b-cell function and insulin sensitivity by the dipeptidyl peptidase-IV inhibitor vildagliptin in metformin-treated patients with type 2 diabetes over 1 year. *Diabetes Care* 2005; 28: 1936-40.
40. *Mari A, Sallans WM, He YL, et al.* Vildagliptin, a dipeptidyl peptidase-IV inhibitor, improves model-assessed b-cell function in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4888-994.
41. *Ahren B, Landlin-Olesson M, Jansson PA, et al.* Inhibition of dipeptidyl peptidase-4 reduces glycemia, sustains insulin levels, and reduces glucagon levels in type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004a; 89: 2078--84.
42. *Herman GA, Zhao PL, Dietrich B, et al.* The DPP-IV inhibitor MK-0431 enhances GLP-1 and reduces glucose following an OGTT in type 2 diabetes. *Diabetes* 2004; 53: A82.
43. *Brazg R, Thomas K, Zhao P, et al.* Effect of adding MK-0431 to on-going metformin therapy in type 2 diabetic patients who have inadequate glycemic control on metformin. Program and abstracts of the 65th Scientific Sessions of the American Diabetes Association 2005: 10-14.
44. *Kim YB, Kopcho LM, Kirby M.S, et al.* Mechanism of gly-pro-pNA cleavage catalyzed by dipeptidyl peptidase-IV and its inhibition by saxagliptin (BMS-477118). *Arch. Biochem. Biophys.* 2006; 445: 9-18.
45. *Deacon CF, Knudsen LB, Madsen K, et al.* Dipeptidylpeptidase IV resistant analogues of glucagon-like peptide-1 which have extended metabolic stability and improved biological activity. *Diabetologia* 1998; 41: 271-8.
46. *Lankas GR, Leiting B, Roy RS, et al.* Dipeptidyl peptidase IV inhibition for the treatment of type 2 diabetes: potential importance of selectivity over dipeptidyl peptidases 8 and 9. *Diabetes* 2005; 54, 2988-94.
47. *Riddle MC, Drucker DJ.* Emerging Therapies Mimicking the Effects of Amylin and Glucagon-Like Peptide 1. *Diabetes Care* 2006; 29: 435-49.

Λέξεις κλειδιά:

Θεραπεία ΣΔ τύπου 2
GLP-1

Key words:

Therapy of PM type 2
Glucagon like peptide-1