

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ (ΜΔΕ)
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**



ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ «ΒΑΣΙΚΕΣ ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΕΠΙΣΤΗΜΕΣ»

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ:

**«ΝΕΕΣ ΜΟΡΦΕΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ
ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 1»**



ΣΙΟΛΑ ΕΛΕΥΘΕΡΙΑ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: Λεονταρίτης Γεώργιος, Λέκτορας

Ιωάννινα, Ιούνιος 2017

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ (ΜΔΕ)
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**



ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ «ΒΑΣΙΚΕΣ ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΕΠΙΣΤΗΜΕΣ»

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ:

**«ΝΕΕΣ ΜΟΡΦΕΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ
ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 1»**



ΣΙΟΛΑ ΕΛΕΥΘΕΡΙΑ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: Λεονταρίτης Γεώργιος, Λέκτορας

Ιωάννινα, Ιούνιος 2017

«Η έγκριση του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης από το Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμών του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος)».

ΌΝΟΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΦΟΙΤΗΤΡΙΑΣ: Σιόλα Ελευθερία

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ: «Νέες μορφές ινσουλίνης και αντιμετώπιση του Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 1»

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗΣ: 9 Ιουνίου 2017

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: Λεονταρίτης Γεώργιος, Λέκτορας

ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ: Κωσταντή Μαρία, Καθηγήτρια Φαρμακολογίας,
Αγγελίδης Χαράλαμπος, Καθηγητής Γενικής Βιολογίας

Η διαδικασία επικυρώνεται από:

- Τον διευθυντή του ΠΜΣ ΒΒΕ, Χαράλαμπο Αγγελίδη
- Τον πρόεδρο του Τμήματος, Μηνά Πασχόπουλο

Ευχαριστίες

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο τμήμα ιατρικής του πανεπιστημίου Ιωαννίνων, στο εργαστήριο φαρμακολογίας, υπό την επίβλεψη και την καθοδήγηση της καθηγήτριας Κωσταντή Μαρίας, του καθηγητή Παππά Περικλή, της καθηγήτριας Βεζυράκη Πατρώνας, του καθηγητή Αγγελίδη Χαράλαμπου, όπως επίσης και του καθηγητή Λεονταρίτη Γεωργίου, τους οποίους και ευχαριστώ θερμά για τις γνώσεις και το χρόνο που μου αφιέρωσαν προκειμένου να ολοκληρωθεί η παρούσα διπλωματική εργασία.

Επιπρόσθετα θα ήθελα να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στους γονείς μου για την στήριξη που μου παρείχαν καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών μου, για την πίστη τους στις δυνατότητές μου και για την συνεχή παρότρυνσή τους να κυνηγήσω τα όνειρά μου.

Ευελπιστώ πως η εκπόνηση της διπλωματικής μου εργασίας και η παρουσίαση των συμπερασμάτων που ακολουθούν, να συμβάλει έστω και στο ελάχιστο στην περεταίρω μελέτη και έρευνα για νέες μορφές θεραπείας του Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 1.

Πρόλογος

Η παρούσα διπλωματική εργασία με τίτλο «Νέες μορφές ινσουλίνης και αντιμετώπιση του Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1» εκπονήθηκε στα πλαίσια του μεταπτυχιακού προγράμματος «βασικές ιατρικές επιστήμες» του τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, βασιζόμενη σε ελληνική και ξένη βιβλιογραφία. Επιχειρεί μια εισαγωγή στο ρόλο που διαδραματίζουν οι νέες μορφές ινσουλίνης στη θεραπεία του συγκεκριμένου τύπου διαβήτη, αλλά και στην αποτελεσματικότητα που επιδεικνύουν στην κλινική πράξη.

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 είναι μία χρόνια αυτοάνοση νόσος που πιστεύεται ότι προκαλείται από μη γενετικούς, περιβαλλοντικούς δηλαδή παράγοντες (ιογενείς, διαιτητικούς) σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα. Η ινσουλίνη έχει διαδραματίσει κεντρικό ρόλο στην κατανόηση της συγκεκριμένης μεταβολικής ασθένειας, ωστόσο παρά την “ωρίμανση” της ινσουλινοθεραπείας, η διαχείριση της γλυκόζης και του σωματικού βάρους απέχουν αρκετά από το ιδανικό και η χρήση της ινσουλίνης συσχετίζεται με τον κίνδυνο ανάπτυξης της απειλητικής για τη ζωή υπογλυκαιμίας. Γι’ αυτό το λόγο, οι έρευνες κατευθύνονται στην ανάπτυξη και εφαρμογή νέων μορφών ινσουλίνης, όπως είναι τα ανάλογα υπερταχείας, βραχείας, ενδιάμεσης και μακράς δράσης, τα ηπατοεκλεκτικά ανάλογα, για την παροχή της δυνατότητας αποκατάστασης της φυσιολογικής ισορροπίας δράσης της ινσουλίνης ακόμη κι όταν χορηγείται περιφερικά, οι εισπνεόμενες μορφές της (Afrezza) αλλά και στην εξέλιξη κατάλληλων σχημάτων ινσουλινοθεραπείας, με στόχο τον αποτελεσματικότερο έλεγχο των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα και την εξασθένιση των ανεπιθύμητων ενεργειών που εκδηλώνονται από την χρήση της.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	9
ABSTRACT.....	10
ΣΥΝΤΟΜΗ ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ.....	11
1. ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ.....	14
1.1 ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ.....	15
1.2 ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ.....	16
2. ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ 1 (ΣΔΤ1).....	17
3. ΕΝΔΟΚΡΙΝΕΣ ΠΑΓΚΡΕΑΣ.....	19
4. ΟΜΟΙΟΣΤΑΣΗ ΤΗΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΚΑΙ ΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ.....	21
5. ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ.....	24
5.1 ΔΟΜΗ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ.....	26
6. ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΡΟΛΟΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ.....	27
7. ΓΛΥΚΟΖΟ-ΕΞΑΡΤΩΜΕΝΗ ΕΚΚΡΙΣΗ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ.....	29
8. ΥΠΟΔΟΧΕΑΣ ΤΗΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ, ΣΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣΗ ΚΑΙ ΡΥΘΜΙΣΗ.....	33
9. ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΣΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ.....	37
10. ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΚΑΙ ΕΠΠΟΛΑΣΜΟΣ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 1.....	38
11. ΣΤΟΧΟΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΤΟΥ ΔΙΑΒΗΤΗ.....	40
11.1 ΧΡΗΣΗ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 1.....	41
11.2 ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ.....	43
12. ΔΙΑΘΕΣΙΜΑ ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΑ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ.....	45
12.1 ΗΠΑΤΟΕΚΛΕΚΤΙΚΑ ΑΝΑΛΟΓΑ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ.....	59
13. ΝΕΕΣ ΜΟΡΦΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ.....	64
13.1 ΕΙΣΠΝΕΟΜΕΝΗ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ.....	64

13.2 ΔΙΣΚΙΑ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ.....	66
14. ΣΧΗΜΑΤΑ ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΤΟ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 1.....	69
14.1 ΣΥΜΒΑΤΙΚΗ ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	69
14.2 ΕΝΤΑΤΙΚΟΠΟΙΗΜΕΝΗ ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	70
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	74
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	75

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 (διαβήτης τύπου 1, ΣΔΤ1, πρώην ινσουλινοεξαρτώμενος ή νεανικός διαβήτης) είναι μία χρόνια αυτοάνοση νόσος που πιστεύεται ότι προκαλείται από μη γενετικούς, περιβαλλοντικούς δηλαδή παράγοντες (ιογενείς, διαιτητικούς) σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα, ξεκινώντας από μία ανοσολογική διεργασία που καταλήγει στην προοδευτική απώλεια των β-κυττάρων του παγκρέατος που παράγουν ινσουλίνη. Η επακόλουθη έλλειψη ινσουλίνης οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα και στα ούρα.

Η ινσουλίνη παραμένει απαραίτητη στη θεραπεία των διαβητικών αλλά η χρήση της περιορίζεται από το στενό της θεραπευτικό δείκτη. Οι τρέχουσες θεραπείες ινσουλίνης πάσχουν από σοβαρές ελλείψεις λόγω της επαναληψιμότητας της θεραπευτικής δράσης από δόση σε δόση και από ασθενή σε ασθενή. Η συνθετική χημεία έχει παράσχει τα μέσα για τελειοποίηση της χρήσης της ινσουλίνης ως φάρμακο, όπου η βελτιστοποίηση της έχει κατευθυνθεί πέραν της φαρμακοκινητικής, σε αλλαγές των φαρμακοδυναμικών της ιδιοτήτων, οι οποίες να είναι πιο επιλεκτικές και λιγότερο μεταβλητές στο αποτέλεσμα τους. Η ανάπτυξη αιωρημάτων βασισμένων στον ψευδάργυρο ώστε να παραταθεί η δράση της ινσουλίνης, αντιπροσώπευε την κύρια μορφή ινσουλινοθεραπείας για δεκαετίες.

Παρόλο που οι πρόοδοι στη χημεία των πεπτιδίων και του ανασυνδυασμένου DNA επέτρεψαν τη σύνθεση βελτιστοποιημένων αναλόγων ινσουλίνης (υπερταχείας, βραχείας, ενδιάμεσης και μακράς δράσης), οι αυξανόμενες επιδημίες της παχυσαρκίας και του διαβήτη έχουν τονίσει την ανάγκη για θεραπείες που να είναι πιο αποτελεσματικές, ασφαλείς και άνετες. Γι' αυτό το σκοπό, ένα ευρύ σύνολο υποψηφίων φαρμάκων “προχωρά” μέσα από την κλινική, στοχεύοντας την υπεργλυκαιμία καθώς και άλλες ανωμαλίες της νόσου, ενώ ταυτόχρονα οι πρώτες εναλλακτικές λύσεις θεραπείας με ενέσιμα ανάλογα ινσουλίνης βρίσκονται ήδη σε εφαρμογή. Κύριος στόχος της ινσουλινοθεραπείας στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, παραμένει η επίτευξη ευγλυκαιμίας, η πρόληψη των συμπτωμάτων υπεργλυκαιμίας και η πρόληψη της διαβητικής κετοξέωσης, γι' αυτό και η έρευνα συνεχώς προχωρά ώστε να επιτευχθεί η καλύτερη δυνατή ρύθμιση της νόσου.

ABSTRACT

The type 1 diabetes mellitus (type 1 diabetes, former insulin dependent or juvenile diabetes) is a chronic autoimmune disease that is thought to be caused by non-genetic, environmental agents (viral, dietary) in genetically predisposed individuals, starting from an immunological process results in the progressive loss of pancreatic beta cells which produce insulin. The subsequent lack of insulin leads to elevated blood and urine glucose levels.

Insulin is still necessary in the treatment of diabetics, but its use is limited by its narrow therapeutic index. Current insulin therapies suffer from serious shortcomings due to the repeatability of the therapeutic dose to dose and from patient to patient. Synthetic chemistry has provided the means for perfecting the use of insulin as a medicament, where the optimization is directed beyond the pharmacokinetics, to change the pharmacodynamic properties, which are more selective and less variable in their results. Growth suspensions based on Zinc (Zinc-based suspensions) in order to prolong the effect of insulin, represented the main form of insulin for decades.

Although advances in peptide chemistry and recombinant DNA have enabled the synthesis of structurally optimized insulin analogues (ultra-fast, short, intermediate and long-acting), the growing epidemics of obesity and diabetes have emphasized the need for diabetes therapies that are more efficacious, safe and convenient. For this purpose, a large set of “drug candidates” proceeds though the clinic, targeting hyperglycaemia and other disease abnormalities, while the first treatment options with injected insulin analogues are already in place. The ultimate goal of insulin therapy in diabetes mellitus type 1 remains to achieve euglycemia, prevent hyperglycemia symptoms and the prevention of diabetic ketoacidosis, which is why research is constantly progressing, to achieve the best possible treatment of the disease.

Σύντομη Ιστορική Αναδρομή του Σακχαρώδη Διαβήτη

Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί ιατρικό πρόβλημα περίπου εδώ και 3500 χρόνια. Η ιστορία αυτής της νόσου είναι χαρακτηριστικό παράδειγμα της ασταμάτητης και επίμονης προσπάθειας της επιστήμης για την ανακάλυψη της αλήθειας, την ανακούφιση του αρρώστου από τον πόνο και την αποκατάσταση της υγείας του. Αν σήμερα οι διαβητικοί ζουν μια σχεδόν πλήρη φυσιολογική ζωή, αυτό είναι αποτέλεσμα του τιτάνιου αυτού αγώνα που συνεχίζεται μέχρι σήμερα.

Η ιστορική αναδρομή γενικότερα του διαβήτη μπορεί να χωριστεί σε 6 μεγάλες χρονικές περιόδους:

1. Εποχή της κλινικής αναγνώρισης

(1550 πΧ): Πρώτη περιγραφή του διαβήτη στον «Πάπυρο Ebers».

(2ος αιώνας μΧ): Πρώτη ονομασία του διαβήτη από τον Αρεταίο. Λάθος εκτίμηση από το Γαληνό ότι ο διαβήτης είναι νεφρική νόσος και καθυστέρηση της έρευνας. Αναφορές για τη γνώση του διαβήτη και στην Άπω ανατολή.

(6ος αιώνας μΧ): Πρώτη περιγραφή της κλασσικής τριάδας συμπτωμάτων της νόσου. Αναγνώριση του κληρονομικού ρόλου της νόσου.

(10ος αιώνας μΧ): Πρώτη περιγραφή της διαβητικής γάγγραινας από τον Avicenna.

2. Εποχή της βιοχημικής αναγνώρισης

(10ος~15ος αιώνας μΧ): Πέντε αιώνες αδράνειας.

(15ος αιώνας): Διαπίστωση ότι το υπόλειμμα των ούρων είναι «άλας», από τον Παράκελσο.

(17ος αιώνας): Διαπίστωση ότι το υπόλειμμα των ούρων είναι γλυκό και η απόδοση του προθέματος «Σακχαρώδης» στον Διαβήτη, από τον Thomas Willis.

(18ος αιώνας): Ταυτοποίηση της γλυκιάς ουσίας με το σάκχαρο από τον Dobson.

(19ος αιώνας): Απόδειξη ότι η γλυκιά ουσία των ούρων είναι η γλυκόζη από τον Chelreul. Διαπίστωση της νευρικής και νεφρικής γλυκοζουρίας και καθορισμός «του νεφρικού οδού» απέκκρισης γλυκόζης, από τον Claude Bernard.

3. Εποχή της ανακάλυψης της ινσουλίνης ή «Ηρωική Εποχή»

(1860): Άποψη ότι το πάγκρεας έχει σχέση με το διαβήτη (Etienne Lancereaux, Appolinaire Bouchardat).

(1870): Σχέση διαβήτη με το ήπαρ (Claude Bernard). Εντοπισμός των παγκρεατικών νησιδίων (Paul Langerhans).

(1889): Σχέση διαβήτη με το πάγκρεας (Mincowski και Von Mering). Σχέση παγκρέατος με την ινσουλίνη (Banting & Best).

(1907): Περιγραφή των 2 κύριων τύπων ΣΔ (Saundby).

(1908): Εφαρμογή του παγκρεατικού εκχυλίσματος «ακωματολόη» σε διαβητικό ασθενή από τον Zuelzer.

(1921): Πρώτα πειράματα με παγκρεατικά εκχυλίσματα από τον Ρουμάνο επιστήμονα Nicolas Paulesco. Ένεση παγκρεατικού εκχυλίσματος σε σκυλί χωρίς πάγκρεας «Marjorie».

(1922): Πρώτη χορήγηση κεκαθαμένου εκχυλίσματος «ινσουλίνης» σε 14χρονο διαβητικό ασθενή, τον Leonard Thompson από τους Banting and Best. Απονομή βραβείου Nobel Ιατρικής στους Banting & Best για την ανακάλυψη της ινσουλίνης. Ο Kroch μαζί με τον Hagerdon παράγουν μικρή ποσότητα ινσουλίνης από βόειο πάγκρεας στη Δανία.

(1923): Έναρξη μαζικής παραγωγής ινσουλίνης από εκχυλίσματα βοοειδών και χοίρων από την Αμερικανική εταιρεία Eli Lilly. Οι αδελφοί Pedersen ιδρύουν την εταιρεία Novo και παράγουν ινσουλίνη και την περίφημη σύριγγα Novo.

(1935): Παραγωγή πρώτου σκευάσματος ινσουλίνης παρατεταμένης ενέργειας στη Δανία από τον Hagedorn και την εταιρεία Nordisk.

(1936): Κυκλοφορία στο εμπόριο της πρώτης ινσουλίνης που περιείχε πρωταμίνη (Leo Retard).

(1938): Κυκλοφορία της πρώτης πρωταμινικής ψευδαργυρούχου ινσουλίνης.

(1940): Περιέγραψε την αντίσταση στην ινσουλίνη (Himsworth).

(1946): Κυκλοφορία της πρώτης ισοφανικής ινσουλίνης (NPH) από την Nordisk.

(1953): Παρασκευή παρατεταμένης διάρκειας ινσουλινών από τον Moller.

(1961): Παρασκευή του πρώτου ουδέτερου διαλύματος ινσουλίνης (Actrapid).

(1964): Πρώτη χρήση μιγμάτων ινσουλίνης.

(1968): Προσδιορισμός της δομής του μορίου της Ινσουλίνης.

(1982): Πρώτη παραγωγή βιοσυνθετικής ανθρώπινης ινσουλίνης με τεχνική ανασυνδυασμένου DNA από την εταιρεία Lilly.

(1985): Η Novo δημιουργεί το πρώτο στυλό ινσουλίνης, το περίφημο NovoPen και εισάγει στην αγορά τις φύσιγγες Penfill.

(1989): Η Novo Nordisk παρουσιάζει την πρώτη προγεμισμένη πένα ινσουλίνης, το NovoLet.

(1993): Η Novo Nordisk παρουσιάζει τα νέου τύπου στυλό ινσουλίνης NovoPen 1,5 και λίγο αργότερα το NovoPen 3.

(1996): Πρώτο βιοσυνθετικό ανάλογο ταχείας δράσεως ινσουλίνης «Lispro» από την φαρμακευτική εταιρεία Lilly.

(1999): Πρώτο βιοσυνθετικό ανάλογο ταχείας δράσεως ινσουλίνης «Aspart» από την φαρμακευτική εταιρεία Novo Nordisk.

4. Εποχή της ανακάλυψης των αντιδιαβητικών δισκίων

(1920): Πρώτη παραγωγή αντιδιαβητικού δισκίου.

(1929): Ανακάλυψη και εφαρμογή των Διγουανιδών.

(1946): Ανακάλυψη και εφαρμογή των Σουλφονυλουριών.

(1982): Ανακάλυψη των Θειαζολιδινεδιονών.

(1995): Κυκλοφορία των Αναστολέων της α-γλυκοσιδάσης.

(1997): Κυκλοφορία των Μεγλιτινιδών.

5. Εποχή της ανακάλυψης των Γλυκομετρητών

(1965): Ανακάλυψη της πρώτης απλής μεθόδου μέτρησης γλυκόζης αίματος από τα τριχοειδή (Dextrostix).

(1970): Η πρώτη συσκευή μέτρησης γλυκόζης αίματος με τη μέθοδο της ανάκλασης που λειτουργεί με επαναφορτιζόμενη μπαταρία (ARM).

(1972): Η παραγωγή μιας άλλης συσκευής μέτρησης γλυκόζης αίματος με τη μέθοδο της ανάκλασης που λειτουργεί με ρεύμα (Eyetone).

6. Εποχή της Πραγματοποίησης των μεγάλων προσδοκιών

Εποχή της χορήγησης ινσουλίνης από τη μύτη με σπρέι ή το στόμα, των μεταμοσχεύσεων νησιδίων του παγκρέατος, των αντλιών ινσουλίνης κλειστού κυκλώματος με βιοαισθητήρα γλυκόζης και τέλος, της οριστικής λύσης αυτού του γλυκού μυστηρίου.

1. Σακχαρώδης Διαβήτης

«Ο διαβήτης είναι νόσος, κατά την οποίαν η σάρκα λιώνει και αποβάλλεται δια των ούρων. Ο θάνατος είναι αναπόφευκτος. Η ζωή βραχεία και επώδυνος. Είναι όμως πιθανό σε ορισμένες περιπτώσεις άλλη περίεργη αιτία να αρχίζει από τα νεφρά και να προκαλεί τον διαβήτη...»

Αρεταίος Καπαδόκης, 2^{ος} αιώνας μ.Χ.

Ο σακχαρώδης διαβήτης-ΣΔ (Diabetes Mellitus) είναι ένα φάσμα κοινών μεταβολικών διαταραχών, που προκύπτουν από μια ποικιλία παθογόνων μηχανισμών, οι οποίοι όλοι έχουν ως με αποτέλεσμα την υπεργλυκαιμία. Ο μεταβολισμός είναι το σύνολο των βιοχημικών αντιδράσεων που πραγματοποιούνται στα κύτταρα των ζωντανών οργανισμών και που εμπλέκονται στην παραγωγή και την απελευθέρωση ενέργειας. Είναι ουσιαστικά ο μηχανισμός με τον οποίο το σώμα χρησιμοποιεί τις τροφές για να παρέχει ενέργεια στον οργανισμό. Οι περισσότερες καταναλισκόμενες τροφές διασπώνται κυρίως σε γλυκόζη, η οποία είναι μια μορφή «ζάχαρης» στο αίμα και αποτελεί την κύρια πηγή «καυσίμου» για το σώμα. Όταν καταναλώνονται οι τροφές, διασπώνται σε επιμέρους συστατικά και αυτά, μεταξύ των οποίων και η γλυκόζη προωθούνται στο αίμα. Τα κύτταρα του οργανισμού ακολούθως, χρησιμοποιούν τη γλυκόζη αυτή προκειμένου να τη μετατρέψουν σε ενέργεια, για τη λειτουργία και την ανάπτυξή τους. Ωστόσο, η γλυκόζη δεν μπορεί να εισχωρήσει στα κύτταρα χωρίς την παρουσία μιας ουσίας, της ινσουλίνης. Η ινσουλίνη είναι μια ορμόνη που παράγεται στο πάγκρεας. Μετά το φαγητό, το πάγκρεας αυτόματα απελευθερώνει μια ικανή ποσότητα ινσουλίνης έτσι ώστε να ωθήσει την υπάρχουσα στο αίμα γλυκόζη προς τα κύτταρα. Αυτή η μετακίνηση αντιστοιχεί και στη μείωση των επιπέδων σακχάρου (γλυκόζης) στο αίμα [1].

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι ένα σύνδρομο με ετερογενές και πολυπαραγοντικό υπόστρωμα. Πρόκειται ουσιαστικά για το αποτέλεσμα των διαταραχών του μεταβολισμού των υδατανθράκων, λιπών και πρωτεϊνών, που εισάγονται μέσω της διατροφής στον οργανισμό. Αυτές οι μεταβολικές διαταραχές προέρχονται από την ανεπαρκή δράση της ινσουλίνης στους ιστούς-στόχους είτε λόγω ανεπαρκούς έκκρισης της, είτε λόγω ελαττωμένης ανταπόκρισης των ιστών στην κυκλοφορούσα ινσουλίνη. Στο σακχαρώδη διαβήτη η κύρια έκφραση της διαταραχής του μεταβολισμού είναι η αύξηση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα. Η παραπάνω αυτή ποσότητα γλυκόζης αποβάλλεται από το σώμα μέσω της ούρησης. Συχνά οι παραπάνω διαταραχές του μεταβολισμού (υδατανθράκων, λιπών, πρωτεϊνών) συνυπάρχουν στον ίδιο ασθενή, χωρίς να μπορεί να καθοριστεί με σαφήνεια ποια διαταραχή αποτελεί την κύρια αιτία της υπεργλυκαιμίας [2].

Η Διεθνής Ομοσπονδία Διαβητικών–ΔΟΔ εκτιμά ότι ο αριθμός των διαβητικών ξεπερνά τους 155.000.000 παγκοσμίως, από τους οποίους τουλάχιστον 15.000.000 άτομα πάσχουν από ΣΔΤ1, και τουλάχιστον 140.000.000 άτομα από ΣΔΤ2. Σύμφωνα με τον ΠΟΥ, ο αριθμός των διαβητικών παρουσιάζει αυξητικές τάσεις και το 2025 αναμένεται να ξεπεράσει τα 300.000.000. Σε μια πιο πρόσφατη μελέτη από την Ευρωπαϊκή Ομοσπονδία Νοσηλευτών για τον Διαβήτη (Federation of European Nurses in Diabetes-FEND) και την ΔΟΔ που αφορά στην νόσο του διαβήτη στην Ευρωπαϊκή Ένωση, υπολογίζεται ότι 31.000.000 άτομα ηλικίας μεταξύ 20 και 79 ζούσαν με το διαβήτη το 2006, ποσοστό που αντιστοιχεί σε 8.6% του ενήλικου πληθυσμού. Αυτός ο αριθμός αναμένεται να αυξηθεί σε 10% του ενήλικου πληθυσμού μέχρι το 2025. Σύμφωνα με μια άλλη μελέτη, ο συνολικός αριθμός των ατόμων με διαβήτη παγκοσμίως υπολογίζεται να φτάσει από τα 171.000.000 εκατομμύρια ασθενών που έπασχαν το 2000 σε 366.000.000 εκατομμύρια το 2030, και αυτοί οι αριθμοί είναι πιθανώς υποτιμημένοι [2].

1.1 Ταξινόμηση Σακχαρώδη Διαβήτη

Κατά τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας-ΠΟΥ ο διαβήτης διακρίνεται σε δύο κύριες μορφές: α) στο **Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 1-ΣΔΤ1** και β) στο **Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 2-ΣΔΤ2**. Ο πρώτος, που ονομάζεται και ινσουλινοεξαρτώμενος ή νεανικός, είναι αυτοάνοσο νόσημα πολυπαραγοντικής αιτιολογίας που χαρακτηρίζεται από την καταστροφή των ινσουλινοπαραγωγών β-κυττάρων του παγκρέατος με συνέπεια την έλλειψη ινσουλίνης, ενώ στην αιτιοπαθογένεια του εμπλέκονται γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες. Διακρίνεται σε αυτοάνοσο και ιδιοπαθή όπου στον αυτοάνοσο ΣΔ έχουμε παρουσία ενώ στον ιδιοπαθή απουσία αυτών των παραγόντων (γενετικών, περιβαλλοντικών). Ο δεύτερος, που ονομάζεται και μη ινσουλινοεξαρτώμενος, χαρακτηρίζεται από διαταραχή στην έκκριση της ινσουλίνης και αντίσταση των περιφερικών ιστών σε αυτή. Η πιο συχνή μορφή διαβήτη είναι ο ΣΔΤ2 και ακολουθεί ο ΣΔΤ1. Επιπρόσθετα, ο σακχαρώδης διαβήτης, σύμφωνα με μια ταξινόμηση η οποία βρίσκεται σε ισχύ από το 1997, περιλαμβάνει δύο επιπλέον κατηγορίες, το **Σακχαρώδη Διαβήτη Κύησης (ΣΔΚ)** καθώς και την κατηγορία των **άλλων ειδικών τύπων Σακχαρώδη Διαβήτη**. Ο σακχαρώδης διαβήτης της κύησης ορίζεται ως η διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων που διαπιστώνεται κατά την έναρξη της κύησης ή εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της και χαρακτηρίζεται από αύξηση της γλυκόζης νηστείας >92 mg/dl. Όσον αφορά τους άλλους ειδικούς τύπους διαβήτη, οφείλονται σε άλλα αίτια, όπως γενετικές διαταραχές που συνδέονται με τη λειτουργικότητα των β-κυττάρων του παγκρέατος ή τη δράση της ινσουλίνης, έκθεση σε φάρμακα, χημικές ουσίες, τοξίνες κ.ά. Εξ αυτών ιδιαίτερη σημασία έχει ο οψίμου έναρξης διαβήτης των νέων τύπου MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) ο οποίος είναι μια μονογονιδιακή μορφή ΣΔ, στην οποία υπάρχει ισχυρό θετικό οικογενειακό ιστορικό ΣΔ, κληρονομείται με αυτοσωματικό επικρατούντα τρόπο και εμφανίζεται σε νέα, μη παχύσαρκα άτομα, ηλικίας μικρότερης των 25 ετών, αλλά μπορεί να διαγνωσθεί και αργότερα στην ενήλικη ζωή. Ο μηχανισμός πρόκλησης του διαβήτη MODY αφορά τη δυσλειτουργία των β-κυττάρων του παγκρέατος, η οποία οφείλεται σε μεταλλάξεις διαφόρων γονιδίων, με αποτέλεσμα τη διαταραχή στην έκκριση της ινσουλίνης.

Πλέον έχουν εντοπιστεί μεταλλάξεις σε τουλάχιστον 6 διαφορετικά γονίδια κι έτσι προκύπτουν και οι διαφορετικοί υπότυποι MODY, όπως είναι ο MODY 1 που οφείλεται σε μετάλλαξη του γονιδίου HNF4A (Hepatocyte nuclear factor 4 alpha), ο MODY 2 που οφείλεται σε μετάλλαξη του γονιδίου της γλυκοκινάσης και ο MODY 3 που οφείλεται σε μετάλλαξη του γονιδίου TCF1 (T-Cell-Specific Transcription Factor 1) [1],[3].

1.2 Διάγνωση Σακχαρώδη Διαβήτη

Κριτήρια για τη διάγνωση του Σακχαρώδη Διαβήτη

Η διάγνωση του σακχαρώδη διαβήτη μπορεί να πραγματοποιηθεί με τρεις διαφορετικούς τρόπους αλλά η ύπαρξη ενός θετικού διαγνωστικού αποτελέσματος χρειάζεται επιβεβαίωση, εκτός κι αν συνυπάρχει κλινική συμπτωματολογία υπεργλυκαιμίας. Τα διαγνωστικά κριτήρια που έχουν θεσπιστεί για τη διάγνωση του σακχαρώδη διαβήτη είναι τα ακόλουθα: [3]

- Συμπτωματολογία υπεργλυκαιμίας και κλασικών συμπτωμάτων διαβήτη και τυχαία τιμή γλυκόζης πλάσματος ≥ 200 mg/dl σε οποιαδήποτε στιγμή.
- Τιμή σακχάρου (γλυκόζης) νηστείας (που λαμβάνεται δηλαδή μετά από 8 τουλάχιστον ώρες αποχής από την πρόσληψη τροφής) ≥ 126 mg/dl.
- Καμπύλη σακχάρου (θετική δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη): Τιμή σακχάρου 2 ώρες μετά από φόρτιση με 75g γλυκόζης από του στόματος ≥ 200 mg/dl.

Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη

Ένας άλλος χρήσιμος δείκτης είναι η τιμή της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c). Η αιμοσφαιρίνη είναι ουσία που βρίσκεται στα ερυθρά αιμοσφαίρια του αίματος και κύριο έργο της είναι να μεταφέρει μέσω της κυκλοφορίας του αίματος οξυγόνο στους ιστούς. Η γλυκόζη συνδέεται με την αιμοσφαιρίνη και σχηματίζει τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, η οποία παραμένει αδιάσπαστη σε όλη τη διάρκεια ζωής του αιμοσφαιρίου, δηλαδή 120 ημέρες και στη συνέχεια καταστρέφεται στο σπλήν. Δεν χρησιμοποιείται για τη διάγνωση του σακχαρώδη διαβήτη, αλλά για την παρακολούθηση της ρύθμισης του σακχάρου αίματος, αφού αντικατοπτρίζει τη μέση τιμή σακχάρου αίματος τους τελευταίους 3 μήνες πριν την εξέταση. Συγκεκριμένα: [3]

- Ως διαγνωστική τιμή για το σακχαρώδη διαβήτη καθορίζεται HbA1c $\geq 6.5\%$.
- Τιμές HbA1c 5.7 - 6.4% θεωρείται ότι συνδυάζονται με αυξημένο κίνδυνο εξέλιξης σε ΣΔ.
- Η αξία της HbA1c για τη διάγνωση του ΣΔ αμφισβητείται με βάση επιδημιολογικές παρατηρήσεις και δεν έχει καθιερωθεί διεθνώς.
- Η Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία δεν συνιστά τη χρησιμοποίηση της HbA1c, ως μέθοδο διάγνωσης του ΣΔ, προς το παρόν στην Ελλάδα, διότι δεν υπάρχει διαδικασία πιστοποίησης των εργαστηρίων της χώρας, ώστε τα αποτελέσματά τους να είναι συγκρίσιμα με τη θεσπισμένη μέθοδο αναφοράς.

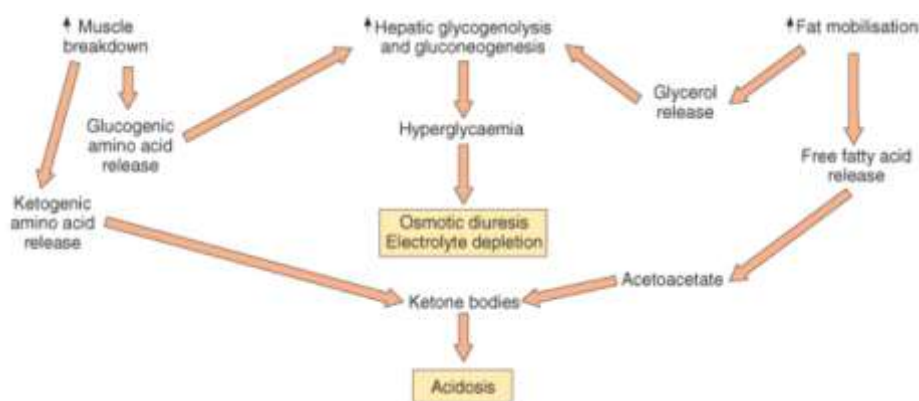
2. Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 1 (ΣΔΤ1)

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1, παρουσιάζεται όταν το πάγκρεας δεν παράγει καθόλου ινσουλίνη. Πρόκειται για τον σπανιότερο από τους δύο κύριους τύπους διαβήτη (περίπου 10% των διαβητικών) και συνήθως εμφανίζεται στην παιδική ηλικία. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας αναφέρει όμως ότι παρουσιάζει σημαντική αύξηση της συχνότητάς του στην Ευρώπη τα τελευταία χρόνια. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων οφείλεται σε προοδευτική καταστροφή των β-κυττάρων του παγκρέατος, με αποτέλεσμα την απόλυτη έλλειψη και αδυναμία του οργανισμού να παράγει ινσουλίνη. Εμφανίζεται κυρίως σε νεαρά άτομα ηλικίας κάτω των 20 ετών και συνήθως εκδηλώνεται απότομα με έντονα κλινικά συμπτώματα, όπως πολυουρία, πολυδιψία, πολυφαγία και μεγάλη απώλεια βάρους σε σύντομο χρονικό διάστημα, που μπορούν να οδηγήσουν τα νεαρά κυρίως άτομα, σε διαβητικό κώμα. Το διαβητικό κώμα είναι μια σοβαρή και δυνητικά απειλητική για τη ζωή επιπλοκή, που σχετίζεται με το διαβήτη και μπορεί να συμβεί όταν τα επίπεδα του σακχάρου στο αίμα είναι εκτός ελέγχου. Συγκεκριμένα, οι τρεις αιτίες εμφάνισης του διαβητικού κώματος είναι τα πολύ χαμηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα (υπογλυκαιμία), η διαβητική κετοξέωση και η υπερωσμωτική (χωρίς κέτωση) υπεργλυκαιμική κατάσταση που χαρακτηρίζει συνήθως το διαβήτη τύπου 2 [4].

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 κατατάσσεται στα αυτοάνοσα νοσήματα και οφείλεται στην καταστροφή των β κυττάρων του παγκρέατος που παράγουν την ινσουλίνη από το ανοσοποιητικό σύστημα του ίδιου του ασθενούς. Έχει βρεθεί ότι σε ποσοστό 90% ευθύνεται το ανοσοποιητικό σύστημα το οποίο, από γενετικό λάθος, στρέφεται εναντίων των β κυττάρων και τα καταστρέφει. Στο υπόλοιπο 10% τα αίτια δεν είναι γνωστά και χαρακτηρίζεται ως ιδιοπαθής. Διάφοροι λοιμογόννοι παράγοντες, κυρίως ιοί, ενοχοποιούνται για την ανοσολογική διέγερση και την επίθεση που δέχονται τα β κύτταρα του παγκρέατος, τα οποία κυριολεκτικά πολιορκούνται από πληθώρα Τη λεμφοκυττάρων που δημιουργούνται λόγω της διέγερσης του ανοσοποιητικού συστήματος. Ο αυξημένος αριθμός λεμφοκυττάρων στο περιβάλλον των β κυττάρων αρχικά τα οδηγεί σε δυσλειτουργία και τελικά σε κυτταρικό θάνατο. Έτσι, η μόνη πηγή ινσουλίνης για τον οργανισμό, τα β-κύτταρα του παγκρέατος, εκφυλίζονται πλήρως και καμία σημαντική αναγέννηση δεν γίνεται για να αντισταθμίσει τον εκφυλισμό αυτόν. Συνεπώς, με την πάροδο των ετών ελαττώνεται ο αριθμός τους και η παραγωγή της ινσουλίνης με αποτέλεσμα την εμφάνιση του σακχαρώδη διαβήτη [4],[5].

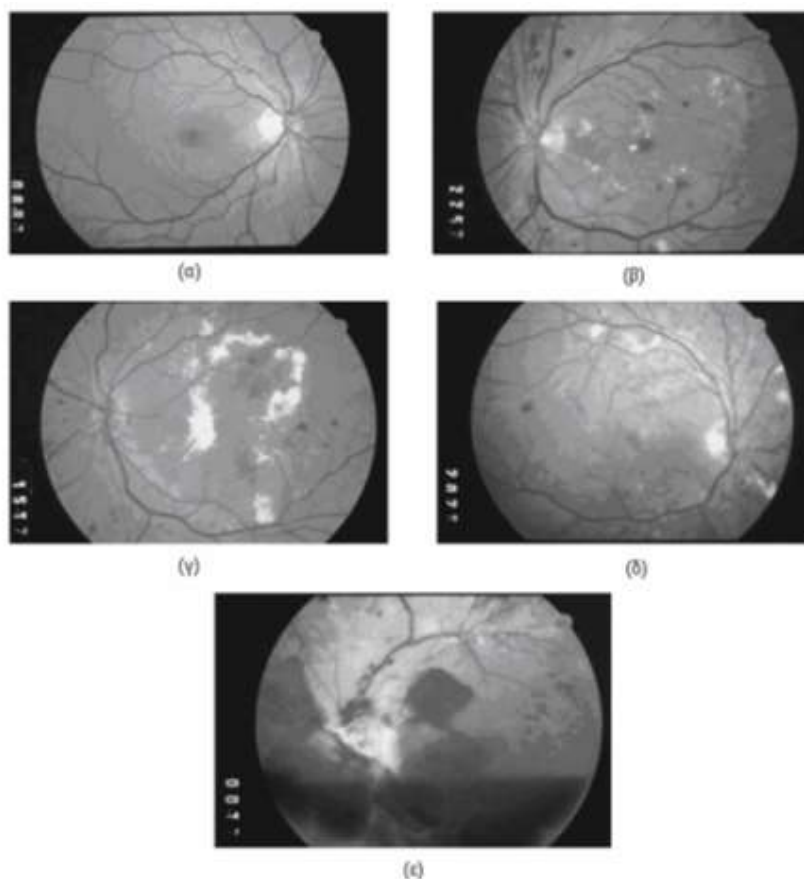
Οι επιπλοκές του διαβήτη τύπου 1 διακρίνονται σε οξείες και μακροχρόνιες. Οι οξείες επιπλοκές του αρρυθμιστού διαβήτη είναι η υπεργλυκαιμία και κετοξέωση. Ο ρόλος της ινσουλίνης είναι να προάγει την είσοδο της γλυκόζης μέσα στα κύτταρα (κυρίως των μυών και του λιπώδη ιστού). Εκτός από αυτό όμως, η ινσουλίνη καταστέλλει την λιπόλυση και την κετογένεση. Δηλαδή, εάν τα επίπεδα της ινσουλίνης δεν είναι επαρκή, ως αποτέλεσμα της απώλειας μάζας των β-κυττάρων, τότε τα τριγλυκερίδια (που είναι η μορφή αποθήκευσης του λίπους μέσα στα λιποκύτταρα) διασπώνται σε ελεύθερα λιπαρά οξέα και γλυκερόλη (λιπόλυση). Κατόπιν, τα ελεύθερα λιπαρά οξέα και η γλυκερόλη, μέσω της κυκλοφορίας του αίματος, παραλαμβάνονται από το ήπαρ. Στο ήπαρ τα ελεύθερα λιπαρά οξέα διασπώνται σε κετονοξέα τα οποία βγαίνουν στην κυκλοφορία του αίματος και προξενούν κετοξέωση (κέτωση).

Η γλυκερόλη χρησιμοποιείται από το ήπαρ για να παραχθεί γλυκόζη συμβάλλοντας και αυτή στην επίταση των συμπτωμάτων της υπεργλυκαιμίας. Η ινσουλίνη εκτός των προηγούμενων καταστέλλει και την γλυκονεογένεση, την παραγωγή δηλαδή από το ήπαρ γλυκόζης για τις ανάγκες του οργανισμού όταν αυτός είναι νηστικός. Ακόμη, η ινσουλίνη καταστέλλει την γλυκογονόλυση, την διάσπαση δηλαδή του γλυκογόνου (που είναι ο τρόπος που αποθηκεύεται η γλυκόζη στους μυς και το ήπαρ), σε γλυκόζη. Συνεπώς, η άρση της καταστολής της νεογλυκογένεσης και της γλυκογονόλυσης, κατά την έλλειψη ινσουλίνης, συμβάλλει και αυτή στην υπεργλυκαιμία [6].



Εικόνα 1: Επιπτώσεις από την ανεπάρκεια ινσουλίνης και μηχανισμός ανάπτυξης διαβητικής κετοξέωσης [7]

Πιο συχνές αλλά τελικά εξίσου καταστροφικές είναι οι μακροχρόνιες επιπλοκές του διαβήτη που προκύπτουν τόσο από μικρο- όσο και από μακροαγγειακές αλλαγές, που σχετίζονται με χρόνια αυξημένες συγκεντρώσεις γλυκόζης στο αίμα. Ως αποτέλεσμα αυτών των αγγειακών αλλαγών, οι ασθενείς με ΣΔΤ1 έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αμφιβληστροειδοπάθειας με απώτερη επιπλοκή την τύφλωση, νεφροπάθειας που μπορεί να οδηγήσει σε νεφρική ανεπάρκεια, περιφερικής νευροπάθειας με κίνδυνο την ανάπτυξη ελκών των κάτω άκρων και ακρωτηριασμών, οστεοαρθροπάθειας Charcot και τέλος, αυτόνομης νευροπάθειας που προκαλεί γαστρεντερικά, ουρογεννητικά και καρδιαγγειακά συμπτώματα, όπως επίσης και σεξουαλική δυσλειτουργία. Οι διαβητικοί ασθενείς έχουν αυξημένη συχνότητα αθηροσκλήρωσης και κατά συνέπεια στεφανιαίας νόσου, περιφερικής αγγειοπάθειας και εγκεφαλικών επεισοδίων. Επιπλέον, η υπέρταση και η δυσλιπιδαιμία ανευρίσκονται με μεγαλύτερη συχνότητα στα διαβητικά άτομα [4],[6].



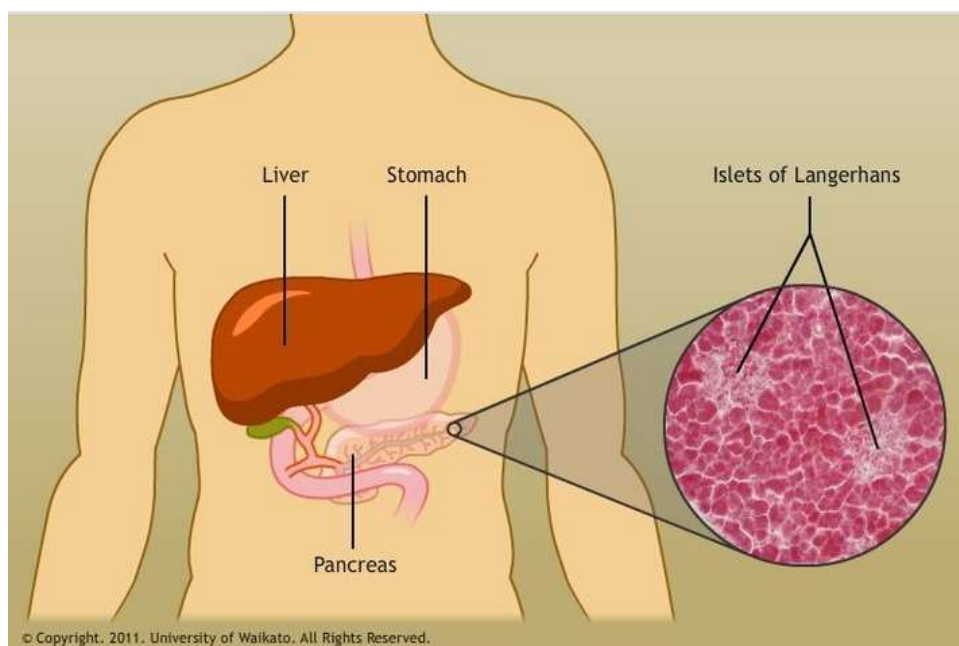
Εικόνα 2: Φυσιολογική εξέλιξη της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας. α) φυσιολογικός αμφιβληστροειδής, β) μέτρια μη υπερπλαστική αμφιβληστροειδοπάθεια με μικροανευρύσματα, αιμορραγία και έκκριση λιπιδίων (αριστερό μάτι), γ) μέτρια μη υπερπλαστική αμφιβληστροειδοπάθεια με απώλεια όρασης (αριστερό μάτι), δ) σοβαρή μη υπερπλαστική αμφιβληστροειδοπάθεια (δεξί μάτι), ε) προχωρημένη υπερπλαστική αμφιβληστροειδοπάθεια με απώλεια όρασης λόγω αιμορραγίας του υαλώδους (αριστερό μάτι) [2]

3. Το Ενδοκρινές Πάγκρεας

Για να εξασφαλιστεί η φυσιολογική λειτουργία του ανθρώπινου σώματος, απαιτείται ο αυστηρός έλεγχος των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα του. Ο έλεγχος αυτός επιτυγχάνεται με ένα εξαιρετικά εξελιγμένο δίκτυο διαφόρων ορμονών και νευροπεπτιδίων που απελευθερώνονται κυρίως από τον εγκέφαλο, το πάγκρεας, το ήπαρ, το έντερο, καθώς και από το λιπώδη και μυϊκό ιστό. Μέσα σε αυτό το δίκτυο, το πάγκρεας, ως ανατομικό όργανο που έχει την ικανότητα να επιτελέσει εξωκρινικό, ενδοκρινικό αλλά και αυτοκρινικό έργο, παίζει καθοριστικό ρόλο στην ομοιοστάση της γλυκόζης [8].

Η εξωκρινής μοίρα του παγκρέατος, που καταλαμβάνει το μεγαλύτερο μέρος του οργάνου, είναι ικανή να παράγει πεπτικά ένζυμα και υγρά πλούσια σε όξινα ανθρακικά ιόντα (διττανθρακικά) και να τροφοδοτήσει με αυτά το δωδεκαδάκτυλο, συντελώντας έτσι στη διαδικασία της πέψης των τροφών.

Η ενδοκρινής μοίρα του παγκρέατος περιέχει εξειδικευμένα κύτταρα που σχηματίζουν ξεχωριστές νησίδες, «καθαρές» μορφολογικές περιοχές που πρώτο παρατηρήθηκαν από το μαθητή τότε ανατομίας *Paul Langerhans* ο οποίος τις ονόμασε “islands of clear cell” αναγνωρίζοντας τη χαρακτηριστική τους μορφολογία. Το ενδοκρινές πάγκρεας στον ενήλικα άνθρωπο αποτελείται από περίπου ένα εκατομμύριο νησίδια του Langerhans, διάσπαρτα σε όλο τον παγκρεατικό αδένα. Εντός των νησιδίων, τουλάχιστον τέσσερα είδη κυττάρων που παράγουν ορμόνες είναι παρόντα (πίνακας 1). Οι ορμόνες που παράγονται περιλαμβάνουν την *ινσουλίνη*, αποθηκευτική και αναβολική ορμόνη το σώματος, το *αμυλοειδές πολυπεπτίδιο των νησιδίων* (IAPP, ή *αμυλίνη*) που διαμορφώνει την όρεξη, γαστρική κένωση και την έκκριση γλυκαγόνης και ινσουλίνης, τη *γλυκαγόνη*, παράγοντας υπεργλυκαιμίας που κινητοποιεί τα αποθέματα γλυκογόνου, τη *σωματοστατίνη*, καθολικός αναστολέας των εκκριτικών κυττάρων, τη *γαστρίνη* η οποία διεγείρει την έκκριση γαστρικού οξέος και το *παγκρεατικό πολυπεπτίδιο (PP)*, μια μικρή πρωτεΐνη που διευκολύνει την πεπτική λειτουργία [8],[9].



Εικόνα 3: Απεικόνιση νησιδίων παγκρέατος [10]

Πίνακας 1: Κυτταρικοί τύποι νησιδίων παγκρέατος και τα εκκριτικά τους προϊόντα [7]

Κυτταρικοί Τύποι	% μάζας νησιδίων (κατά προσέγγιση)	Προϊόντα Έκκρισης
<i>Alpha (A) κύτταρα</i>	20	Γλυκαγόνη, Προγλυκαγόνη
<i>Beta (B) κύτταρα</i>	75	Ινσουλίνη, Πεπτίδιο-C, Προινσουλίνη, Αμυλίνη
<i>Delta (D) κύτταρα</i>	3-5	Σωματοστατίνη
<i>G κύτταρα</i>	1	Γαστρίνη
<i>F κύτταρα</i>	1	Παγκρεατικό Πολυπεπτίδιο

4. Ομοιοστάση της Γλυκόζης και δράση της Ινσουλίνης

Το πόσο ζωτικός είναι για τον ανθρώπινο οργανισμό ο ρόλος της ομοιοστασίας της γλυκόζης μπορεί εύκολα να γίνει κατανοητό από δύο ακραία παραδείγματα: της υπογλυκαιμίας σε περιόδους νηστείας, όπου τιμές γλυκόζης μικρότερες από 40 mg/dL θα προκαλούσαν μη αντιστρεπτή βλάβη των κυττάρων του νευρικού ιστού και της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας που θα είχε σαν αποτέλεσμα σπατάλη ενέργειας, αφού η υπέρβαση των τιμών της γλυκόζης πάνω από 180 mg/dL θα υπερέβαινε το νεφρικό ουδό και θα οδηγούσε σε γλυκοζουρία. Η ομοιοστασία της γλυκόζης εξαρτάται από την ισορροπία μεταξύ της παραγωγής γλυκόζης από το ήπαρ και της χρησιμοποίησης της γλυκόζης, τόσο από ινσουλινοεξαρτώμενους ιστούς, όσο και από μη ινσουλινοεξαρτώμενους ιστούς, όπως ο εγκέφαλος και ο νεφρικός ιστός. Όλοι οι ιστοί καταναλώνουν γλυκόζη, όταν είναι διαθέσιμη, σαν πηγή ενέργειας, αλλά ορισμένοι απαιτούν αποκλειστικά γλυκόζη ή κετονικά σώματα. Η συγκέντρωση της κυκλοφορούσας γλυκόζης ευρίσκεται υπό τον έλεγχο των παγκρεατικών ορμονών, γλυκαγόνης και ινσουλίνης. Η ινσουλίνη είναι η βασική ρυθμιστική ορμόνη σε φυσιολογικά εύρη των τιμών της γλυκόζης [11].

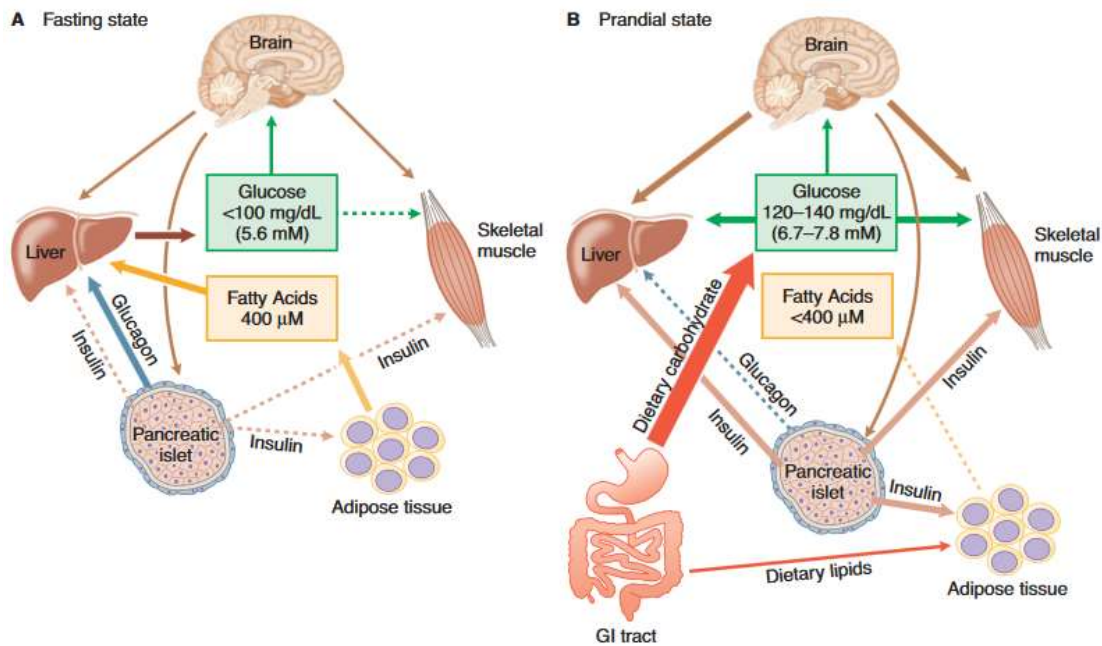
Η ομοιοστασία μεταξύ της παραγωγής και της κατανάλωσης της γλυκόζης επιτυγχάνεται κυρίως μέσω των τριών μηχανισμών: α) την ικανότητα του παγκρέατος να εκκρίνει ινσουλίνη, τόσο οξέως, όσο και παρατεταμένως β) την ικανότητα της ινσουλίνης να αναστέλλει την έξοδο της ηπατικής γλυκόζης και να ευοδώνει την εναπόθεση της γλυκόζης στο ήπαρ και γ) την ικανότητα της γλυκόζης να εισέρχεται στα κύτταρα απουσία ινσουλίνης.

Συνοπτικά, η μεταβολική τύχη της γλυκόζης στον ανθρώπινο οργανισμό κατά τη φάση του ενδιάμεσου μεταβολισμού των υδατανθράκων περιλαμβάνει τα εξής: [12]

- Γλυκογονεογένεση: η βιοσύνθεση του γλυκογόνου από μονάδες γλυκόζης (UDP-γλυκόζη).
- Γλυκογονόλυση: η διάσπαση του γλυκογόνου (κυρίως με φωσφορόλυση) στις δομικές του μονάδες.
- Γλυκόλυση: η κύρια μεταβολική οδός οξείδωσης της γλυκόζης στο κυτταρόπλασμα όλων των κυττάρων. Με αυτές τις αντιδράσεις η φωσφορυλιωμένη γλυκόζη μετατρέπεται κυρίως σε πυροσταφυλικό, αποδίδοντας σχετικά μικρή ενέργεια. Η περαιτέρω όμως οξείδωση του πυροσταφυλικού (αερόβιος γλυκόλυση) στα μιτοχόνδρια μέσω του κύκλου του Krebs και της αναπνευστικής αλυσίδας αποδίδει περισσότερη ενέργεια με τελικά προϊόντα, το CO₂ και H₂O.
- Γλυκονεογένεση: η βιοσύνθεση της γλυκόζης από γαλακτικό, γλυκερόλη, αμινοξέα και μεταβολίτες τους. Αποτελεί αξιόλογη μεταβολική οδό (στο ήπαρ και νεφρό) για την μερική κάλυψη των αναγκών σε γλυκόζη, όταν υπάρχει έλλειψή της, αλλά και σε αφθονία γαλακτικού. Γλυκόζη από γαλακτικό συντίθεται και κάτω από φυσιολογικές συνθήκες διατροφής. Γλυκόζη από αμινοξέα και γλυκερόλη συντίθεται υπό ιδιαίτερες συνθήκες διατροφής, παθολογικές καταστάσεις, νηστεία κ.ά.

Ανάλογα με την πηγή προέλευσης της γλυκόζης του αίματος, η ομοιοστασία της μπορεί να διαιρεθεί σε 5 φάσεις: [11],[13]

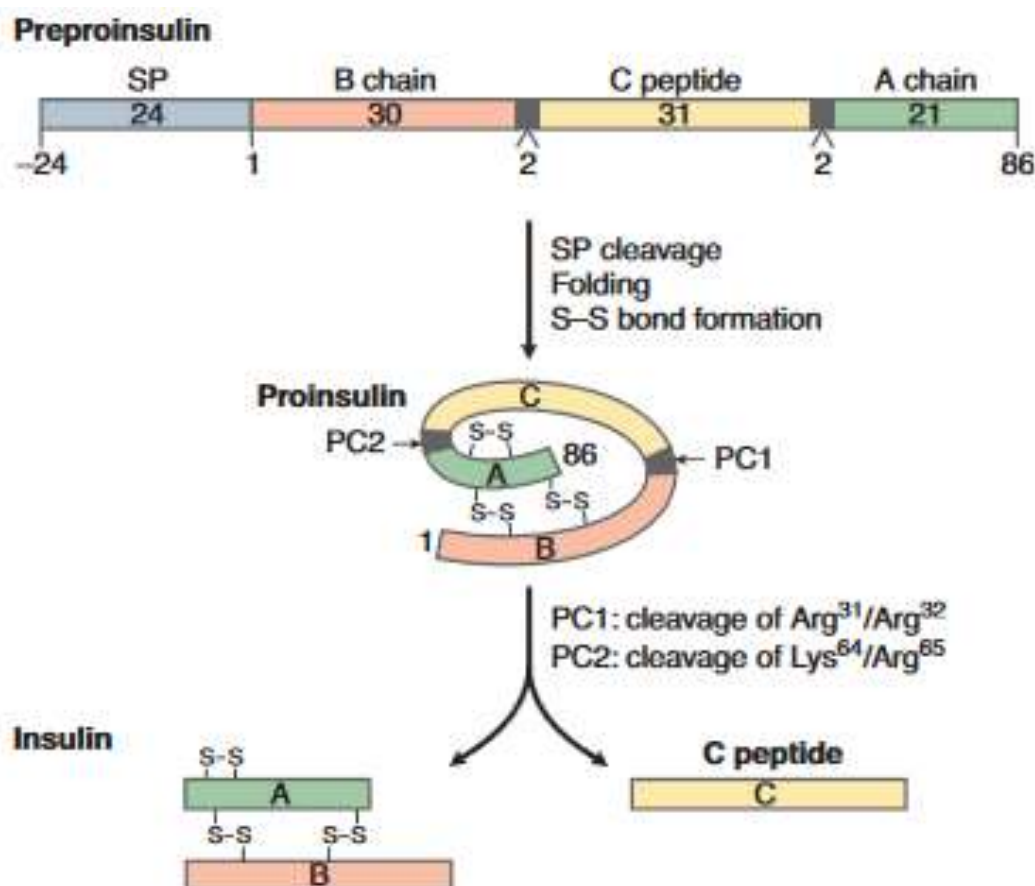
1. Η πρώτη φάση είναι η φάση της απορρόφησης της γλυκόζης, η οποία προέρχεται κυρίως από εξωγενείς υδατάνθρακες. Διαρκεί 3 – 4 ώρες μετά τη λήψη γλυκόζης και χαρακτηρίζεται από αύξηση των συγκεντρώσεων της γλυκόζης και της ινσουλίνης και καταστολή της συγκέντρωσης του γλυκογόνου. Είναι η μόνη φάση που το ήπαρ χρησιμεύει σαν απλός χρήστης της γλυκόζης. Η περίσσεια γλυκόζης αποθηκεύεται σαν γλυκογόνο, στο ήπαρ και τους μυς, ή μετατρέπεται σε λιπίδια.
2. Με το τέλος της φάσης απορρόφησης, 12 ώρες μετά τη λήψη γεύματος, οι συγκεντρώσεις της γλυκόζης, της ινσουλίνης και του γλυκογόνου επιστρέφουν στις βασικές τιμές και το ήπαρ παράγει γλυκόζη με αναερόβιο γλυκόλυση από τις αποθήκες του γλυκογόνου. Προτεραιότητα στη χρήση της γλυκόζης έχει ο εγκέφαλος και ακολουθούν τα ερυθρά και λευκά αιμοσφαίρια του αίματος, καθώς και η μυελώδης μοίρα του νεφρού. Η οξείδωση της γλυκόζης στο μυϊκό και λιπώδη ιστό αναστέλλεται στο στάδιο της δεϋδρογονάσης του πυροσταφυλικού, προκαλώντας έτσι αυξημένη απελευθέρωση γαλακτικού, πυροσταφυλικού και αλανίνης, που με τη σειρά τους μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη γλυκονεογένεση. Αυτή είναι η δεύτερη φάση, που χαρακτηρίζεται από παροχή γλυκόζης στον εγκέφαλο και διαρκεί μέχρι 12 ώρες.
3. Μετά τη φάση αυτή της κατανάλωσης του αποθηκευμένου ηπατικού γλυκογόνου αρχίζει πλέον η γλυκονεογένεση για να παραχθεί γλυκογόνο. Η παραγωγή ενέργειας μέσω της γλυκονεογένεσης χαρακτηρίζει την 3η και την πρώιμη 4^η φάση, που ξεκινάει από τις 12 με 48 ώρες μετά την αρχή της νηστείας και φτάνει σε ένα βασικό επίπεδο (plateau) γύρω στην 8^η ημέρα.
4. Η παραγωγή κετονικών σωμάτων ωστόσο, σαν πηγή ενέργειας, δεν αρχίζει παρά στην όψιμη 4^η και 5^η φάση. Λόγω της έλλειψης έκκρισης ινσουλίνης στην 3^η φάση, απελευθερώνονται από τους περιφερικούς ιστούς πρόδρομες ουσίες της γλυκονεογένεσης. Σε προχωρημένη φάση νηστείας, στην όψιμη 4^η και 5^η φάση, που τα ηπατικά αποθέματα γλυκογόνου για γλυκονεογένεση εξαντλούνται, τότε πλέον τα κετονικά σώματα αναλαμβάνουν εν μέρει να παρέχουν ενέργεια στα εγκεφαλικά κύτταρα.



Εικόνα 4: Ομοιόσταση Ινσουλίνης, Γλυκαγόνης και Γλυκόζης [13]. **A.** Κατάσταση νηστείας-Σε υγιείς ανθρώπους η γλυκόζη του πλάσματος διατηρείται σε ένα εύρος μεταξύ 4.4-5 mM και τα λιπαρά οξέα κοντά στα 400 μM. Απουσία απορρόφησης θρεπτικών συστατικών από τη γαστρεντερική οδό, η γλυκόζη τροφοδοτείται κυρίως από το ήπαρ και τα λιπαρά οξέα από τον λιπώδη ιστό. Με τη νηστεία, τα επίπεδα ινσουλίνης στο πλάσμα είναι χαμηλά και η γλυκαγόνη του πλάσματος αυξημένη, συμβάλλοντας στην αυξημένη ηπατική γλυκογονογένεση και γλυκονογένεση. Οι περισσότεροι ιστοί οξειδώνουν κυρίως λιπαρά οξέα κατά τη διάρκεια νηστείας, εξοικονομώντας γλυκόζη για χρήση από τον εγκέφαλο. **B.** Κατάσταση γεύματος-Κατά τη διάρκεια της σίτισης, η απορρόφηση θρεπτικών συστατικών προκαλεί αύξηση στη γλυκόζη του πλάσματος, με αποτέλεσμα την απελευθέρωση ινκρετινών από το έντερο καθώς και νευρικών ερεθισμάτων του παρασυμπαθητικού που προάγουν την έκκριση ινσουλίνης. Υπό τον έλεγχο της ινσουλίνης, το ήπαρ, οι σκελετικοί μύες και ο λιπώδης ιστός παραλαμβάνουν και χρησιμοποιούν ενεργά γλυκόζη. Η ηπατική παραγωγή γλυκόζης και η λιπόλυση αναστέλλονται, και η συνολική οξείδωση γλυκόζης του σώματος αυξάνεται. Ο εγκέφαλος αντιλαμβάνεται τις συγκεντρώσεις της γλυκόζης του πλάσματος και συμβάλλει στην ομοιόσταση των καυσίμων. Το πάχος των βελών αντικατοπτρίζει τη σχετική ένταση της δράσης. Μια διακεκομμένη γραμμή δείχνει μικρή ή καθόλου δραστηριότητα.

5. Βιοσύνθεση Ινσουλίνης

Η ινσουλίνη παράγεται από τα β-κύτταρα του παγκρέατος ως προϊνσουλίνη, η οποία μετατρέπεται σε ινσουλίνη μετά την αφαίρεση του μεσαίου τμήματος της. Συγκεκριμένα, αρχικά συντίθεται μια μονή πολυπεπτιδική αλυσίδα 110 αμινοξέων, η προ-προϊνσουλίνη (preproinsulin). Το γονίδιο της προ-προϊνσουλίνης περιέχει δύο εσώνια και τρία εξώνια και το αντίστοιχο mRNA κωδικοποιεί την αλληλουχία αμινοξέων της προ-προϊνσουλίνης. Το πρωτεϊνικό της μόριο φέρει ένα αμινοτελικό και ένα καρβοξυτελικό άκρο. Στο αμινοτελικό άκρο (-NH₂) βρίσκεται μια σηματοδοτική αλληλουχία (signal peptide) την οποία ακολουθούν τα τριάντα αμινοξέα της B αλυσίδας. Τα τελευταία 21 αμινοξέα που βρίσκονται στο καρβοξυτελικό άκρο σχηματίζουν την αλληλουχία της A αλυσίδας. Ανάμεσα στις δύο αλυσίδες παρεμβάλλονται 26-31 (ανάλογα με το είδος) αμινοξέα που αποτελούν το C πεπτίδιο (connecting peptide:συνδετικό πεπτίδιο). Η τριτοταγής δομή της προ-προϊνσουλίνης εξασφαλίζει την εγγύτητα των καταλοίπων κυστεΐνης, ώστε να είναι εύκολη η οξείδωση τους και ο σχηματισμός των δισουλφιδικών δεσμών. Το μόριο της προ-προϊνσουλίνης σχηματίζεται στα ριβοσώματα και με τη βοήθεια της σηματοδοτικής αλληλουχίας (οδηγό πεπτίδιο) οδηγείται στο Ενδοπλασματικό Δίκτυο (ΕΔ). Στο ΕΔ πρωτεολυτικά ένζυμα αποκόπτουν το οδηγό πεπτίδιο οδηγώντας στο σχηματισμό του μορίου της προϊνσουλίνης (κατά βάση αδρανή ορμόνη). Η προϊνσουλίνη περνά από το ΕΔ στη συσκευή Golgi και από εκεί στα χαρακτηριστικά εκκριτικά κοκκία των β-κυττάρων, τα οποία καλούνται β-κοκκία. Τα εκκριτικά κοκκία εκτός από την αδρανή προορμόνη περιέχουν και ένζυμα που θα κόψουν την προορμόνη σε δραστική ινσουλίνη και C πεπτίδιο. Μελέτες έχουν δείξει ότι κάθε μεμονωμένο β-κύτταρο περιέχει περισσότερα από 10000 εκκριτικά κοκκία, τα οποία είναι κρίσιμα όχι μόνο για την αποθήκευση και μεταφορά της ινσουλίνης στην πλασματική μεμβράνη για εξωκυττάρωση, αλλά και για την επεξεργασία της προορμόνης στα τελικά προϊόντα έκκρισης, δηλαδή της ινσουλίνης και του πεπτιδίου C [14],[15],[16].



Εικόνα 5: Σύνθεση και επεξεργασία της ινσουλίνης. Το αρχικό πεπτίδιο, η προπροϊνσουλίνη (110 αμινοξέα), αποτελείται από ένα σηματοδοτικό πεπτίδιο (signal peptide, SP), μια B αλυσίδα, ένα πεπτίδιο C και μια A αλυσίδα. Το SP πεπτίδιο υδρολύεται και σχηματίζονται S-S δεσμοί μεταξύ καταλοίπων Cys καθώς η προϊνσουλίνη αναδιπλώνεται. Δύο προκομβερτάσες, οι PC1 και PC2, διασπούν την προϊνσουλίνη σε ινσουλίνη, πεπτίδιο C και δύο διπεπτίδια. Η ινσουλίνη και το πεπτίδιο C είναι αποθηκευμένα σε κοκκία και συνεκκρίνονται σε ισομοριακές ποσότητες [13]

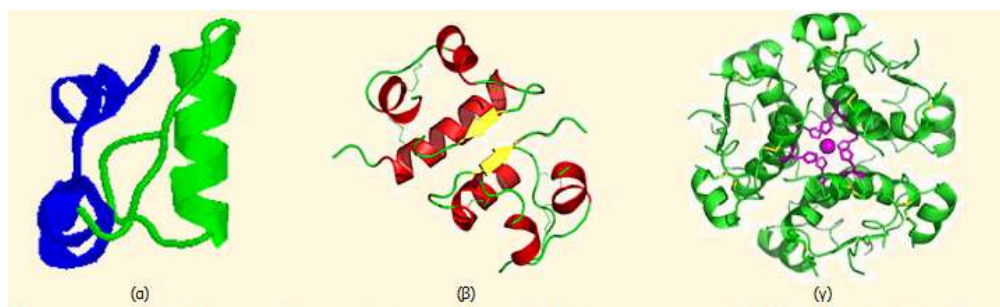
Σχετικά με τη χημική της δομή, η ινσουλίνη είναι πολυπεπτιδική ορμόνη, μια σχετικά “μικρή” πρωτεΐνη (MB 5,808), που αποτελείται από δύο πεπτιδικές αλυσίδες (A και B) που περιέχουν συνολικά 51 αμινοξέα, 21 αμινοξέα στην A αλυσίδα και 30 αμινοξέα στη B αλυσίδα. Από τα 20 κοινά αμινοξέα των πρωτεϊνών δεν διαθέτει τα αμινοξέα **θρυπτοφάνη** (Try) και **μεθειονίνη** (Met). Διαθέτει τρεις δισουλφιδικές γέφυρες (-S-S-) από τις οποίες οι δύο συγκρατούν τις δύο αλυσίδες. Καμία από τις δύο αλυσίδες χωριστά δεν εμφανίζει κάποια φυσιολογική δραστηριότητα και επομένως η δράση της ινσουλίνης οφείλεται στη συνολική διαμόρφωση του μορίου της (τριτοταγής δομή) και όχι στα επιμέρους συστατικά της πεπτίδια ή αμινοξέα [15].

Η ινσουλίνη αποθηκεύεται σε εκκριτικά κυστίδια με τη μορφή κρυστάλλων που αποτελούνται από δύο άτομα ψευδαργύρου και έξι μόρια ινσουλίνης. Αν και το mRNA και το πρωτεϊνικό μόριο της ινσουλίνης έχουν βρεθεί σε αρκετούς ιστούς (σε διαφορετικά μοντέλα διαβήτη) σε τρωκτικά, η ινσουλίνη παράγεται φυσιολογικά στα β-κύτταρα του παγκρέατος.

Η ιστο-ειδική έκφραση της ινσουλίνης ρυθμίζεται στενά στο μεταγραφικό επίπεδο και τα κύρια ρυθμιστικά στοιχεία εντοπίζονται στο 5' ρυθμιστικό άκρο του γονιδίου της ινσουλίνης. Στα ενήλικα θηλαστικά, η έκφραση του γονιδίου της ινσουλίνης περιορίζεται ουσιαστικά στα β-κύτταρα του παγκρέατος. Υπάρχει μια εξαιρετικά συντηρημένη περιοχή ~ 340 kb ανοδικά της θέσης έναρξης της μεταγραφής, που αναφέρεται ως προαγωγέας της ινσουλίνης και συνεισφέρει τόσο στην ιστο-ειδική έκφραση, όσο και στην μεταβολική ρύθμιση του γονιδίου της ινσουλίνης. Η έκκριση της ινσουλίνης παρακολουθεί πιστά τις αλλαγές της ενεργειακής ισορροπίας σε τάξη μεγέθους λεπτών έως ωρών [16].

5.1 Δομή της Ινσουλίνης

Η ακολουθία των αμινοξέων και η δομή της ινσουλίνης προσδιορίστηκαν από τον καθηγητή Frederick Sanger στο Πανεπιστήμιο του Cambridge, στην Αγγλία. Ο Sanger πραγματοποίησε υδρόλυση της ινσουλίνης κάτω από διαφορετικές συνθήκες (με HCl ή χυμοθρυψίνη), οπότε το μόριό της "κοβόταν" σε διαφορετικά σημεία δίνοντας κάθε φορά διαφορετικά πεπτίδια. Διαχώριζε και καθάριζε τα πεπτίδια με χρωματογραφία δύο διαστάσεων (με ηλεκτροφόρηση ως προς τη μία διάσταση και με χρωματογραφία ως προς την άλλη) και προχωρούσε στον επίπονο προσδιορισμό της αλληλουχίας τους των επιμέρους πεπτιδίων με το FDNB. Συνδυάζοντας τις δομές-αλληλουχίες των διαφόρων πεπτιδίων, ο Sanger εξακρίβωσε την ορθή δομή της ινσουλίνης, γεγονός πρωτοποριακό για την εποχή εκείνη. Η ινσουλίνη σε υδατικό διάλυμα σχηματίζει σταθερά μη-ομοιοπολικά διμερή, αλλά υπάρχουν ακόμη, τετραμερή και εξαμερή (εικόνα 6). Τα τελευταία σταθεροποιούνται ιδιαίτερα παρουσία ιόντων ψευδαργύρου. Ωστόσο, η φυσιολογικώς δραστική μορφή της ινσουλίνης είναι μόνο η μονομερής. Ο σχηματισμός εξαμερούς παρουσία ψευδαργύρου, αλλά και σύνθετων συμπλεγμάτων με απλές πρωτεΐνες (όπως η πρωταμίνη), αξιοποιούνται φαρμακευτικά για την παραγωγή ινσουλινών "βραδείας αποδέσμευσης" και αυξημένης διάρκειας δράσης (βλ. επόμενα κεφάλαια) [10].



Εικόνα 6: (α) Μονομερές ινσουλίνης (βιολογικώς δραστική μορφή). (β) Διμερές ινσουλίνης (η κυριότερη μορφή σε υδατικό διάλυμα. (γ) Εξαμερές ινσουλίνης συγκρατούμενο από δύο ιόντα Zn^{+2} (μωβ απόχρωση) που συμπλέκονται μέσω της ιστιδίνης της β-αλυσίδας (B10-His) [10]

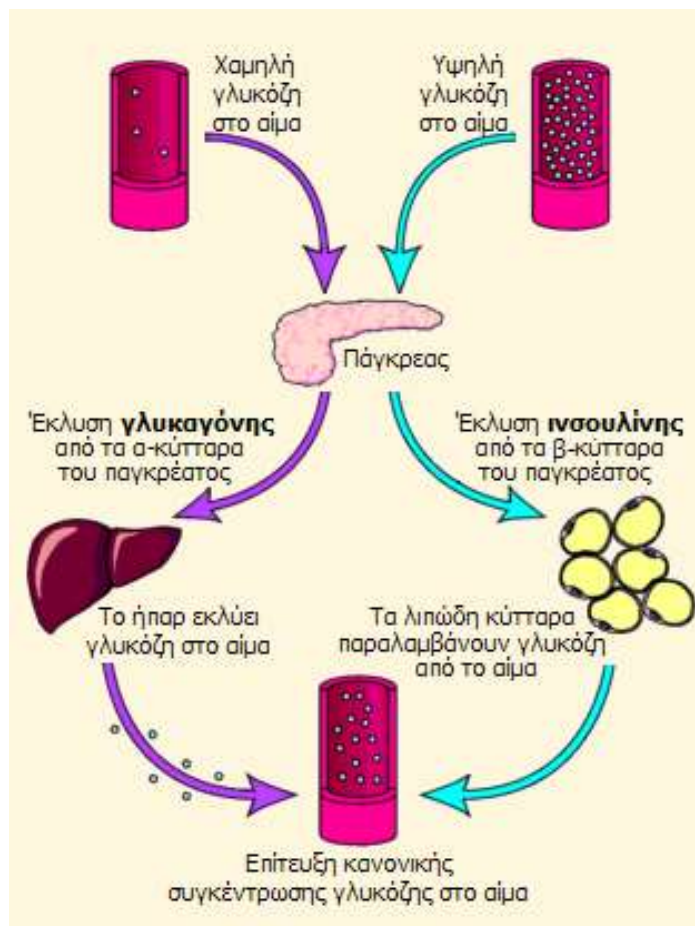
6. Βιολογικός ρόλος Ινσουλίνης

Η ινσουλίνη και η γλυκαγόνη (glucagon) είναι πολυπεπτιδικές ορμόνες οι οποίες εκκρίνονται απ' ευθείας στην κυκλοφορία του αίματος από το πάγκρεας (ενδοκρινείς ορμόνες). Με τις δύο αυτές ορμόνες ρυθμίζεται η συγκέντρωση γλυκόζης στο αίμα, που κατά μέσον όρο πρέπει να παραμένει σε μια στενή περιοχή (70 mg/dL έως 110 mg/dL). Και οι δύο ορμόνες παράγονται στα νησίδια Langerhans του παγκρέατος και έχουν ακριβώς αντίθετη δράση, γεγονός στο οποίο οφείλεται και η ρυθμιστική τους ικανότητα.

Η ινσουλίνη εκκρίνεται από τα β-κύτταρα και η έκκριση της διεγείρεται από τη γλυκόζη, ενώ η δράση της είναι ξεκάθαρα αναβολική. Όσο αυξάνει η συγκέντρωση γλυκόζης στο αίμα, τόσο αυξάνει ο ρυθμός έκκρισης ινσουλίνης. Με τη σειρά της η ινσουλίνη διευκολύνει την πρόσληψη γλυκόζης από τα περισσότερα είδη κυττάρων του οργανισμού, όπως τα μυϊκά κύτταρα, τα ερυθρά αιμοσφαίρια και τα λιπώδη κύτταρα (adipocytes). Ουσιαστικά μετά από κάθε γεύμα, η ινσουλίνη αποσύρει την γλυκόζη από την κυκλοφορία και προάγει τη μετατροπή της σε γλυκογόνο και λιπίδια. Επίσης προάγει και την πρόσληψη αμινοξέων από το ήπαρ και τους μύες για την σύνθεση πρωτεϊνών. Το ήπαρ είναι ο κύριος τόπος γλυκονογένεσης και κετογένεσης, αλλά και ο τόπος στον οποίο επιτελείται η σύνθεση λιπιδίων και πρωτεϊνών. Η ινσουλίνη διεγείρει τα ένζυμα που συμμετέχουν στην παραγωγή γλυκογόνου, συμπεριλαμβανομένης της συνθετάσης του γλυκογόνου. Στο λιποκύτταρο περίπου το 90% της γλυκόζης αποθηκεύεται σαν λίπος και ως εκ τούτου αποτελεί σημαντικό τόπο δράσης της ινσουλίνης. Η ινσουλίνη χρειάζεται για την ενεργοποίηση της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης (LPL), η οποία διασπά τα τριγλυκερίδια του αίματος σε ελεύθερα λιπαρά οξέα και γλυκερόλη. Μέσα στα λιποκύτταρα ωστόσο, τα ελεύθερα λιπαρά οξέα επανεστεροποιούνται σε τριγλυκερίδια και έτσι μέσω αυτού του μηχανισμού επιτυγχάνεται η απομάκρυνση των τριγλυκεριδίων από την κυκλοφορία μετά τα γεύματα, καθώς και η ενσωμάτωση τους στις αποθήκες του λιπώδους ιστού. Η ινσουλίνη επίσης αντιρροπεί την δράση της γλυκαγόνης, η οποία προάγει την παραγωγή κετονικών σωμάτων. Τα κετονικά σώματα ακετόνη, ακετοξικό οξύ και β-υδροξυβουτυρικό οξύ είναι πηγή ενέργειας για τους μύες και τον εγκέφαλο, ιδιαίτερα σε περιόδους παρατεταμένης νηστείας. Όταν η παραγωγή τους υπερβαίνει την χρησιμοποίησή τους, αναπτύσσεται κετοξέωση. Τέλος, η ινσουλίνη διεγείρει την πρόσληψη αμινοξέων από τον σκελετικό μυ και προάγει την πρωτεϊνοσύνθεση. Ωστόσο αυτές οι δύο δράσεις είναι ανεξάρτητες από την δράση της ινσουλίνης στην μεταφορά γλυκόζης μέσα στα κύτταρα [17].

Η γλυκαγόνη συντίθεται και εκκρίνεται από τα α-κύτταρα των παγκρεατικών νησιδίων και αποκόπτεται από ένα πολύ μεγαλύτερο πρόδρομο μόριο, την προπρογλυκαγόνη. Η δράση της είναι ξεκάθαρα καταβολική και σε αντίθεση με την ινσουλίνη, η έκκρισή της διεγείρεται από την πτώση της συγκέντρωσης γλυκόζης του αίματος, ενώ αναστέλλεται τόσο από την αύξηση της συγκέντρωσης της γλυκόζης, όσο και από άλλα ενεργειακά υποστρώματα, όπως είναι τα κετονικά σώματα και τα λιπαρά οξέα. Τα αμινοξέα, ιδιαίτερα η αργινίνη, διεγείρουν την έκκριση γλυκαγόνης (όπως και της ινσουλίνης) και η ταυτόχρονη απελευθέρωση ινσουλίνης και γλυκαγόνης από αυτά, επιτρέπει στην ινσουλίνη να προάγει την σύνθεση των πρωτεϊνών, χωρίς να διαταράσσεται η ομοιοστασία της γλυκόζης.

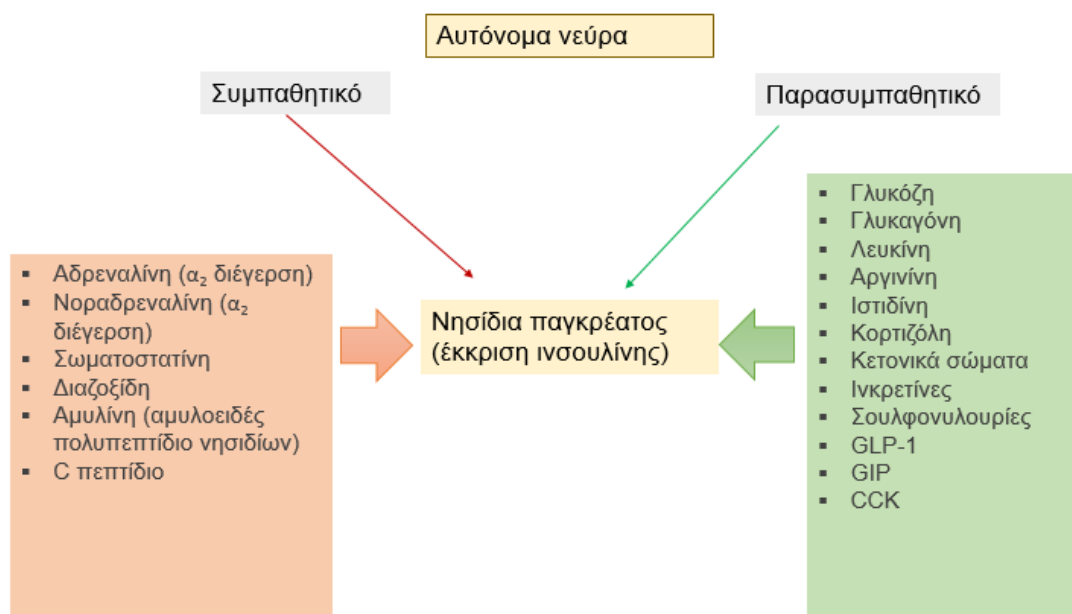
Η γλυκαγόνη έχει τις αντίθετες δράσεις από αυτές της ινσουλίνης. Συγκεκριμένα, η ορμόνη αυτή προάγει την παραγωγή γλυκόζης από τη διάσπαση του αποθηκευμένου στο ήπαρ (κυρίως) γλυκογόνου και αυτή η γλυκολυτική της δράση είναι απαραίτητη για την βραχυχρόνια διατήρηση των επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα, ιδιαίτερα μετά τη σίτιση όπου τα αποθέματα γλυκογόνου είναι μεγάλα. Στο ήπαρ, η γλυκαγόνη προάγει επίσης τη μετατροπή των αμινοξέων σε γλυκόζη αλλά και των ελεύθερων λιπαρών οξέων σε κετονικά σώματα και επιπλέον ασκεί λιπολυτική δράση, απελευθερώνοντας λιπαρά οξέα και γλυκερόλη. Ωστόσο οι δράσεις της γλυκαγόνης στα ηπατοκύτταρα μπορεί να είναι σημαντικές μόνο όταν οι συγκεντρώσεις ινσουλίνης είναι χαμηλές, καθώς η ινσουλίνη είναι ισχυρός αναστολέας της ηπατικής λιπόλυσης [10].



Εικόνα 7: Ρύθμιση της γλυκόζης του αίματος από την ινσουλίνη και τη γλυκαγόνη [10]

7. Γλυκοζο-εξαρτώμενη έκκριση Ινσουλίνης

Η έκκριση ινσουλίνης είναι μια καλά οργανωμένη διαδικασία που αποσκοπεί στην παροχή σταθερών συγκεντρώσεων γλυκόζης στο αίμα κατά τη διάρκεια τόσο της νηστείας όσο και της διατροφής. Ο έλεγχος της έκκρισης της ινσουλίνης επιτυγχάνεται με τη συντονισμένη αλληλεπίδραση των διαφόρων θρεπτικών ουσιών, παγκρεατικών ορμονών και του αυτόνομου νευρικού συστήματος, που μπορούν να επηρεάσουν το β-κύτταρο. Η γλυκόζη, αμινοξέα όπως η αργινίνη, τα λιπαρά οξέα και κετονοσώματα, προάγουν την έκκριση ινσουλίνης. Τα νησίδια του Langerhans νευρώνονται τόσο από αδρενεργικά όσο και χολινεργικά νεύρα. Η διέγερση των α_2 -αδρενεργικών υποδοχέων αναστέλλει την έκκριση ινσουλίνης, ενώ οι αγωνιστές των β_2 αδρενεργικών υποδοχέων και η διέγερση του πνευμονογαστρικού νεύρου ενισχύουν την έκκριση. Γενικά, οποιαδήποτε κατάσταση που ενεργοποιεί τον συμπαθητικό κλάδο του αυτόνομου νευρικού συστήματος (όπως υποξία, υπογλυκαιμία, άσκηση, υποθερμία, χειρουργική επέμβαση, ή σοβαρά εγκαύματα) καταστέλλει την έκκριση ινσουλίνης διεγείροντας τους α_2 αδρενεργικούς υποδοχείς των β-κυττάρων. Αναμενόμενο λοιπόν, πως οι ανταγωνιστές των α_2 υποδοχέων αυξάνουν τα βασικά επίπεδα ινσουλίνης του πλάσματος ενώ οι αντίστοιχοι των β_2 υποδοχέων τα ελαττώνουν. Η σωματοστατίνη ελαττώνει την έκκριση της ινσουλίνης [13],[18].



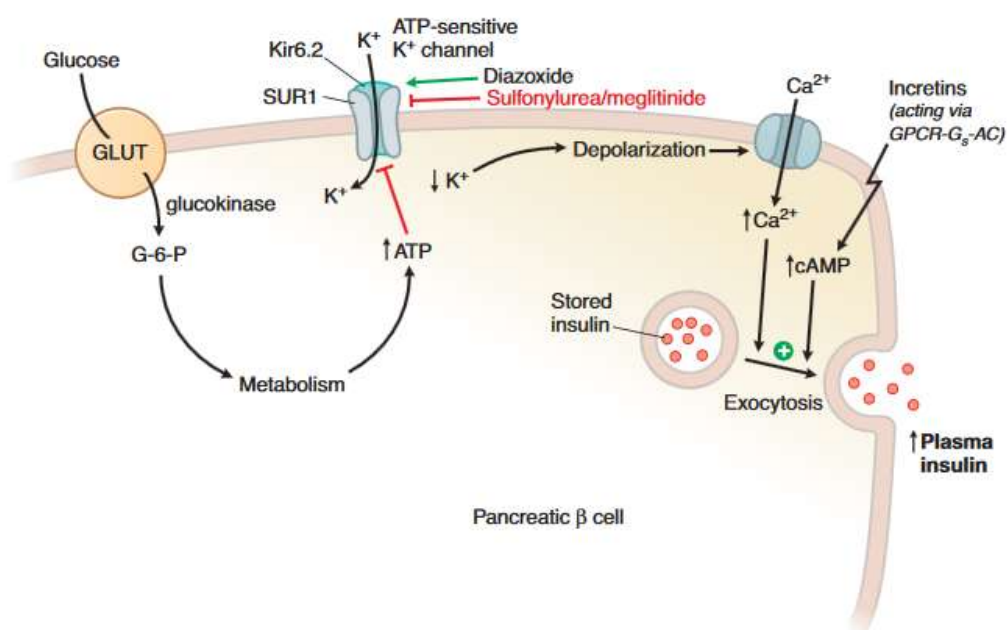
Εικόνα 8: Παράγοντες που ρυθμίζουν την έκκριση ινσουλίνης. GIP: γαστρικό ανασταλτικό πολυπεπτίδιο, GLP-1: γλυκαγονόμορφο πεπτίδιο 1 και CCK: χολεκυστοκίνη. Τα κόκκινα βέλη αναπαριστούν τους ανασταλτικούς παράγοντες έκκρισης, ενώ τα πράσινα τους διεγερτικούς [19]

Η άρτια λειτουργία του β-κυττάρου συνίσταται από την έκκριση ινσουλίνης στο σωστό χρονικό σημείο και σε ικανά ποσά ανάλογα με το ερέθισμα. Σύμφωνα με ένα γενικά αποδεκτό σχήμα, το β-κύτταρο αντιδρά στο ερέθισμα με εκπόλωση του δυναμικού της κυτταρικής μεμβράνης. Το αποτέλεσμα είναι η διάνοιξη εξαρτώμενων από το δυναμικό (voltage-dependent) διαύλων Ca^{2+} με συνέπεια εισροή Ca^{2+} στο κύτταρο και αύξηση της συγκέντρωσης του στο κυτταρόπλασμα. Η αύξηση αυτή προκαλεί την εξωκυττάρωση των εκκριτικών κοκκίων ινσουλίνης [17].

Η πρώτη παρατήρηση ότι η εκπόλωση της μεμβράνης των β-κυττάρων συνδέεται με απελευθέρωση ινσουλίνης έγινε από τους Dean και Matthews το 1968. Μεταγενέστερη ερευνητική δουλειά του P. Rosman και των συνεργατών του έδειξε ότι η έκκριση ινσουλίνης που ακολουθεί την εκπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης συνδέεται με την είσοδο Ca^{2+} από τον εξωκυττάριο χώρο μέσα στο κύτταρο. Σήμερα γνωρίζουμε ότι το δυναμικό ηρεμίας της κυτταρικής μεμβράνης είναι περίπου -60mV και διατηρείται με τη βοήθεια διαύλων K^+ μέσω των οποίων αποβάλλονται ιόντα K^+ στον εξωκυττάριο χώρο. Στα β-κύτταρα ο κύριος τύπος διαύλων K^+ είναι ο Kir6.2. Το χαρακτηριστικό αυτού του τύπου διαύλων είναι πως συμπλέκεται με μια ρυθμιστική πρωτεΐνη, γνωστή σαν SUR1 (sulfonylurea receptor 1), πρωτεΐνη που αποτελεί υποδοχέα με τον οποίο συνδέονται οι σουλφονυλουρίες. Το σύμπλεγμα Kir6.2-SUR1 είναι γνωστό σαν K_{ATP} διάυλος (διάυλοι K^+ ελεγχόμενοι από το ATP). Πρόκειται στην πραγματικότητα για ένα σύμπλεγμα-οκταμερές αποτελούμενο από τέσσερις υπομονάδες Kir6.2 περιβαλλόμενες από τέσσερις υπομονάδες SUR1. Το σύμπλεγμα SUR1 συνδεόμενο με ATP αλλά και με σουλφονυλουρίες δρα σαν ρυθμιστής των διαύλων K^+ . Τόσο το ATP όσο και οι σουλφονυλουρίες δρουν «κλείνοντας» τους διαύλους K^+ κι έτσι εμποδίζοντας την εκροή K^+ εκτός κυττάρου. Αυτό οδηγεί σε εκπόλωση (αύξηση του διαμεμβρανικού δυναμικού) της κυτταρικής μεμβράνης. Μόλις το διαμεμβρανικό δυναμικό ανέβει άνω του -40mV τότε «ανοίγουν» οι διάυλοι Ca^{2+} τύπου L (τασσο-ελεγχόμενοι διάυλοι ασβεστίου), με αποτέλεσμα εισροή Ca^{2+} στον ενδοκυττάριο χώρο, αύξηση της συγκέντρωσης Ca^{2+} και εξωκυττάρωση των κοκκίων ινσουλίνης. Αντίθετα, η διαζοξίδη συνδεόμενη με τους K_{ATP} -ελεγχόμενους διαύλους τους «ανοίγει» εμποδίζοντας την εξωκύττωση των β κοκκίων [15],[20].

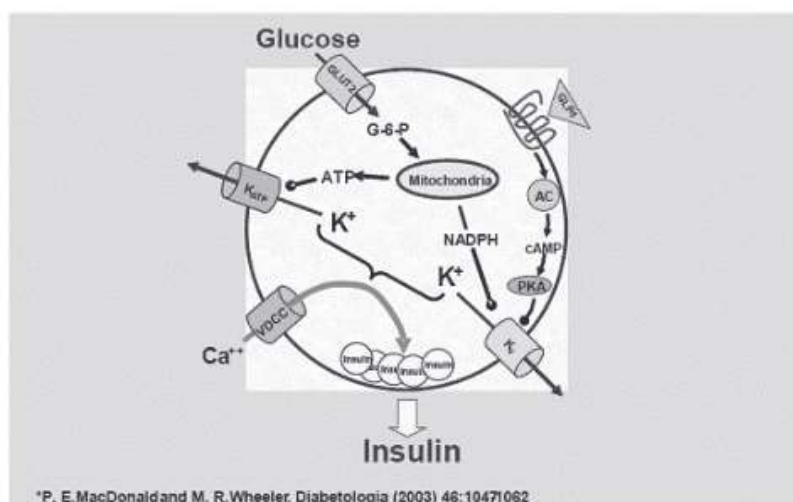
Ο κύριος παράγοντας που καθορίζει την έκκριση της ινσουλίνης στα θηλαστικά είναι η συγκέντρωση της γλυκόζης του αίματος. Κατά συνέπεια κύρια λειτουργία των β-κυττάρων είναι η επιτυχής σύζευξη των αλλαγών στην εξωκυττάρια συγκέντρωση γλυκόζης με την απελευθέρωση ινσουλίνης. Τα β-κύτταρα είναι ευαίσθητα σε μικρές μεταβολές της εξωκυττάριας γλυκόζης, μέσα σε ένα στενό φυσιολογικό πλαίσιο. Τα β-κύτταρα εκκρίνουν την ινσουλίνη, σε απάντηση στη γλυκόζη, κατά ένα σιγμοειδή τρόπο. Σε συγκεντρώσεις της γλυκόζης κάτω από 100mg/dl η έκκριση της ινσουλίνης δεν αυξάνει, η μέγιστη αύξηση επέρχεται σε επίπεδα γλυκόζης έως 300mg/dl και η μέση τιμή της έκκρισης ευρίσκεται σε επίπεδα γλυκόζης περί τα $140\text{-}160\text{mg/dl}$ [19].

Τα μοριακά γεγονότα που ελέγχουν τη γλυκοζο-εξαρτώμενη έκκριση της ινσουλίνης, ξεκινούν με τη μεταφορά της γλυκόζης στο β-κύτταρο μέσω ενός μεταφορέα γλυκόζης (εικόνα 9). Συγκεκριμένα, όταν τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα αυξηθούν πάνω από 5mmol/L τότε η γλυκόζη μέσω των μεταφορέων γλυκόζης-2 (Glut-2) εισέρχεται στο β-κύτταρο, φωσφορυλιώνεται με τη δράση της γλυκοκινάσης και οδηγείται σε αερόβια γλυκόλυση με αποτέλεσμα αύξηση της συγκέντρωσης του ATP και ταυτόχρονη μείωση του ADP. Η αύξηση του λόγου ATP/ADP προκαλεί το κλείσιμο των K_{ATP} -ελεγχόμενων διαύλων και όλη την αλληλουχία των γεγονότων που προαναφέρθηκε και που καταλήγει στην εξωκυττάρωση της ινσουλίνης [13],[21].



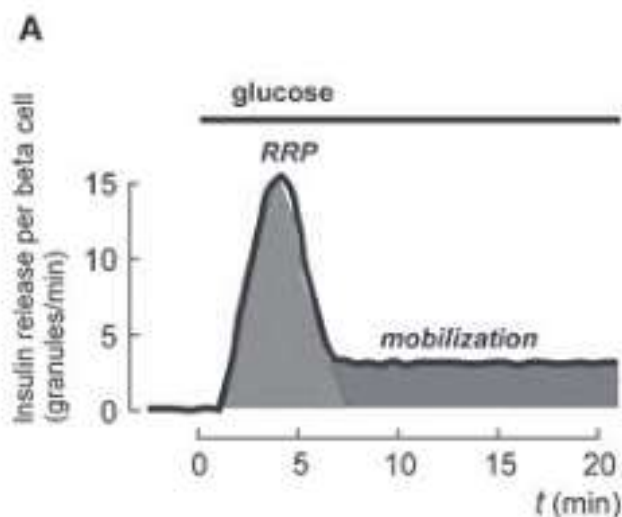
Εικόνα 9: Ρύθμιση της έκκρισης ινσουλίνης από παγκρεατικό β-κύτταρο. Το παγκρεατικό β-κύτταρο σε κατάσταση ηρεμίας (νηστείας) είναι υπερπολωμένο. Η γλυκόζη, εισερχόμενη μέσω των μεταφορέων GLUT (κυρίως GLUT1 στον άνθρωπο, GLUT2 στα τρωκτικά), μεταβολίζεται και ανυψώνει το κυτταρικό ATP, κάτι που αναστέλλει την εκροή K^+ μέσω του καναλιού K_{ATP} . Η μειωμένη αγωγιμότητα K^+ έχει ως αποτέλεσμα την εκπόλωση, οδηγώντας στην εξαρτώμενη από το Ca^{2+} εξωκυττάρωση της αποθηκευμένης ινσουλίνης. Το κανάλι K_{ATP} είναι η περιοχή δράσης διαφόρων κατηγοριών φαρμάκων: Οι σουλφονυλουρίες συνδέονται και αναστέλλουν την SUR1 υπομονάδα, προάγοντας την έκκριση της ινσουλίνης. Η διαζοξίδη δεσμεύεται και ενεργοποιεί την SUR1, αναστέλλοντας την έκκριση ινσουλίνης. Οι ινκρετίνες ενισχύουν την έκκριση ινσουλίνης [13].

Αξίζει να αναφερθεί εδώ ότι εκτός των K_{ATP} -ελεγχόμενων διαύλων υπάρχουν και άλλοι διάυλοι K^+ , με αποτέλεσμα η ενδοκυττάρια συγκέντρωση K^+ κάθε φορά να είναι το άθροισμα της λειτουργίας όλων των ανωτέρω διαύλων. Το μεγαλύτερο ενδιαφέρον το παρουσιάζουν οι τασεοελεγχόμενοι διάυλοι K^+ (K_v) (εικόνα 10) οι οποίοι ανοίγουν όταν συμβαίνει εκπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης, κατά αντιστοιχία με τους τασεοελεγχόμενους διαύλους Ca^{2+} . Ενώ λοιπόν το κλείσιμο των K_{ATP} -ελεγχόμενων διαύλων οδηγεί σε εκπόλωση της μεμβράνης, η εκπόλωση αυτή οδηγεί σε άνοιγμα των K_v διαύλων, με αποτέλεσμα ανά πάσα στιγμή η ενδοκυττάρια συγκέντρωση K^+ και κατά συνέπεια το δυναμικό της μεμβράνης και η έκκριση της ινσουλίνης να είναι αποτέλεσμα της συνολικής δράσης και των δύο αυτών διαφορετικών τύπων διαύλων K^+ . Η ενεργότητα αυτών των διαύλων K_v επηρεάζεται από ορμόνες που δρουν μέσω υποδοχέων GPCR (υποδοχέων συζευγμένων με G πρωτεΐνες) και διαμεσολαβούν ενδοκυττάρια μηνύματα μέσω αδενυλικής κυκλάσης, παραγωγής -cAMP και την επακόλουθη ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης A (PKA). Αυτός είναι ο κύριος μηχανισμός μέσω του οποίου άλλες ορμόνες όπως οι ινκρετίνες ενεργοποιούν την έκκριση ινσουλίνης μέσω των υποδοχέων τους (βλ. εικόνες 9 και 10) [15].



Εικόνα 10: Απεικόνιση των K_v τασεοελεγχόμενων διαύλων. Εκτός των K_{ATP} -ελεγχόμενων διαύλων, οι K_v τασεοελεγχόμενοι διάυλοι ρυθμίζουν την έκκριση της ινσουλίνης στο β -κύτταρο. Η ενεργότητα αυτών των διαύλων K_v επηρεάζεται από ορμόνες που δρουν μέσω G-coupled υποδοχέων (πχ. GLP-1) [15]

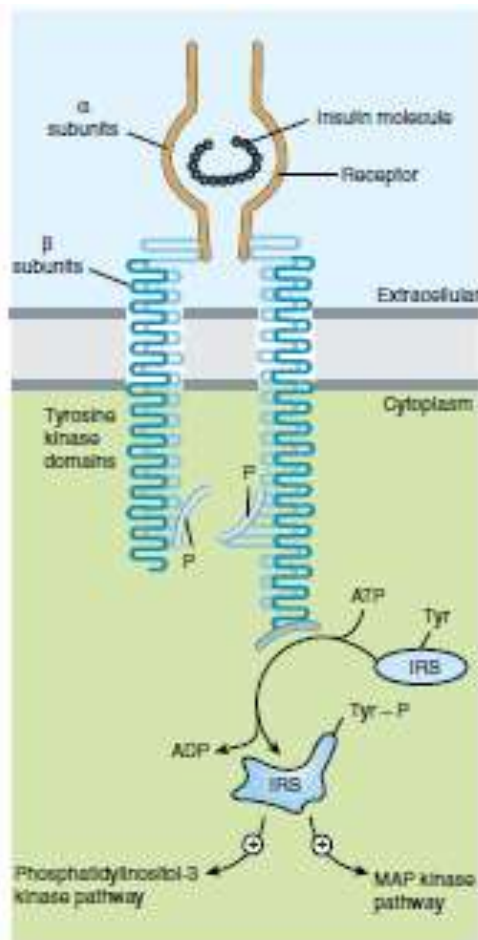
Η ενδοφλέβια χορήγηση γλυκόζης, ως γνωστό, ακολουθείται από διφασική έκκριση ινσουλίνης. Μια πολύ ταχεία και απότομη αύξηση στην έκκριση της ινσουλίνης παρατηρείται μέσα στα πρώτα δύο λεπτά από την χορήγηση της γλυκόζης. Ακολουθεί μια απότομη μείωση και στη συνέχεια διατήρηση της έκκρισης σε χαμηλότερα επίπεδα, που διαρκεί όμως περισσότερο. Η πρώτη φάση προκύπτει από την εξωκυττάρωση των β -κοκκίων που αποτελούν την «έτοιμη προς απελευθέρωση» δεξαμενή (readily releasable pool) και που αποτελεί το 5-10% της αποθηκευμένης στα β -κύτταρα ινσουλίνης. Πρόκειται για κοκκία που είναι σε ετοιμότητα, ήδη «αγκυροβολημένα» στην κυτταρική μεμβράνη και ενεργοποιημένα. Η συνεχόμενη έκκριση της δεύτερης φάσης προκύπτει από την εξωκυττάρωση των κοκκίων που αποτελούν την «αποθηκευμένη» δεξαμενή (reserve pool). Πρόκειται για κοκκία που βρίσκονται στο εσωτερικό του κυττάρου και τα οποία μεταπίπτουν ενεργοποιούμενα (με κατανάλωση ATP) σταδιακά στην «έτοιμη προς απελευθέρωση» δεξαμενή που «αγκυροβολείται» στην κυτταρική μεμβράνη [20].



Εικόνα 11: Διφασική έκκριση ινσουλίνης από το β -κύτταρο σαν απάντηση στο ερέθισμα της γλυκόζης [15]

8. Υποδοχέας της Ινσουλίνης, σηματοδότηση και ρύθμιση

Μετά την είσοδο της στην κυκλοφορία, η ινσουλίνη διαχέεται στους ιστούς, όπου και δεσμεύεται από εξειδικευμένους υποδοχείς που εντοπίζονται στις μεμβράνες των κυττάρων. Η δράση της ινσουλίνης μεταδίδεται μέσω ενός υποδοχέα με δραστηριότητα τυροσινικής κινάσης που φέρει λειτουργική ομοιότητα με τον υποδοχέα του ινσουλινόμορφου αυξητικού παράγοντα 1 (IGF-1R). Ο υποδοχέας της ινσουλίνης (IR) είναι το προϊόν ενός γονιδίου που εδράζεται στο χρωμόσωμα 19. Ο ολοκληρωμένος υποδοχέας της ινσουλίνης είναι μια διαμεμβρανική ετεροτετραμερής γλυκοπρωτεΐνη αποτελούμενη από 2 α - και 2 β - υπομονάδες που συνδέονται μεταξύ τους με δισουλφιδικούς δεσμούς, εκφράζεται σε όλους σχεδόν τους κυτταρικούς τύπους των θηλαστικών εξηγώντας ένα ευρύ φάσμα βιολογικών αποκρίσεων σε ινσουλίνη (εικόνα 12). Οι ιστοί που θεωρούνται κρίσιμοι για τη ρύθμιση της γλυκόζης του αίματος είναι το ήπαρ, οι σκελετικοί μύες και ο λιπώδης ιστός. Ωστόσο, τα τελευταία στοιχεία δείχνουν ότι συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου αλλά και τα ίδια τα παγκρεατικά νησίδια, είναι επίσης σημαντικοί στόχοι για την ινσουλίνη [22],[23].

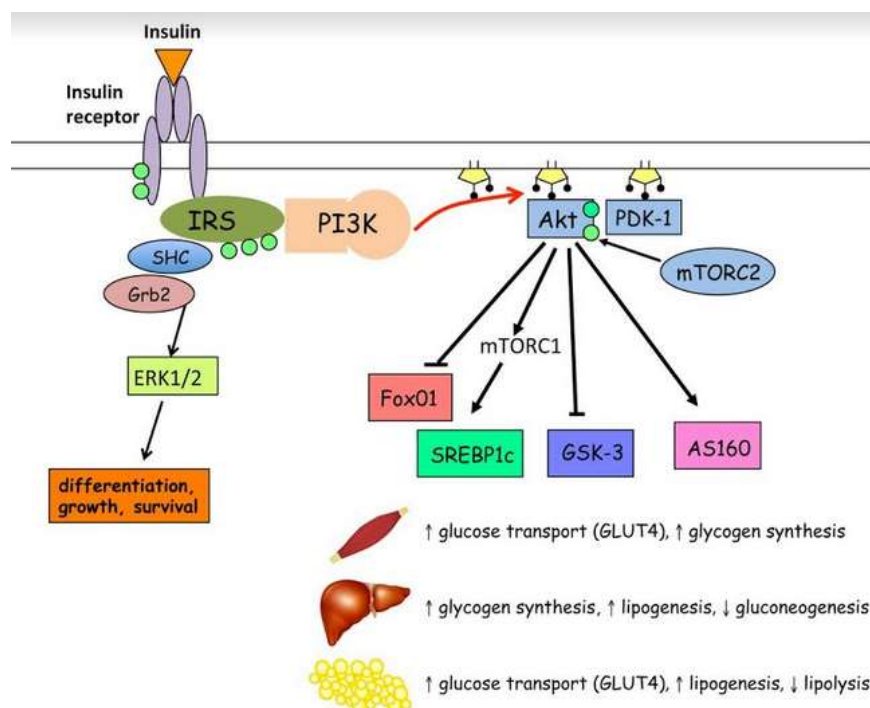


Εικόνα 12: Σχηματικό διάγραμμα του ετεροδιμερούς υποδοχέα ινσουλίνης στην ενεργοποιημένη κατάσταση [21]

Η πρόσδεση της ινσουλίνης γίνεται στην εξωκυτταρική α-υπομονάδα του υποδοχέα. Η πρόσδεση της ινσουλίνης πιθανότατα οδηγεί στην αλλαγή της στερεοδιαμόρφωσης και την μείωση της απόστασης μεταξύ των α-υπομονάδων. Αυτή η δομική αλλαγή καθιστά το ATP ικανό να προσδεθεί στην ενδοκυττάρια επικράτεια των β-υπομονάδων. Η πρόσδεση του ATP ενεργοποιεί την αυτοφωσφορυλίωση του υποδοχέα στα κατάλοιπα τυροσίνης και την φωσφορυλίωση των καταλοίπων τυροσίνης των υποστρωμάτων του υποδοχέα της ινσουλίνης (IRS1, IRS2 και IRS3) από τη δραστηριότητα τυροσινικής κινάσης του υποδοχέα της ινσουλίνης. Αυτό επιτρέπει τη σύνδεση των IRSs με την ρυθμιστική υπομονάδα της 3-κινάσης των φωσφοϊνοσιτιδίων (PI3K) μέσω των δομικών περιοχών SH2. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση της καταλυτικής υπομονάδας της PI3K και την φωσφορυλίωση του φωσφοϊνοσιτιδίου της πλασματικής μεμβράνης PIP2 στην θέση 3' του δαχτυλίου της ινσιτόλης και την παραγωγή PIP3. Αυτό το φωσφοϊνοσιτίδιο ενεργοποιεί την PDK1 κινάση και την PKB/Akt, μια κινάση σερίνης/θρεονίνης η οποία επίσης φωσφορυλιώνεται από την PDK1 (εικόνα 13). Στη συνέχεια, η PKB/Akt απενεργοποιεί την GSK-3, οδηγώντας στην ενεργοποίηση της σύνθεσης του γλυκογόνου και συνεπώς τη σύνθεση του γλυκογόνου. Η ενεργοποίηση της PKB/Akt έχει επίσης ως αποτέλεσμα τη μετατόπιση των μεταφορέων GLUT-4 από κυτοπλασμικά κυστίδια στην κυτταρική μεμβράνη, όπου και διαμεσολαβούν την είσοδο της γλυκόζης στο κύτταρο [24],[25].

Η μεταγωγή σήματος από τον υποδοχέα της ινσουλίνης δεν περιορίζεται στην ενεργοποίησή του μόνο στην επιφάνεια της κυτταρικής μεμβράνης. Το ενεργοποιημένο σύμπλοκο προσδέτη-υποδοχέα αρχικά στην επιφάνεια εγκολπώνεται σε ενδοσώματα και αυτή η διαδικασία είναι εξαρτώμενη από την αυτοφωσφορυλίωση των καταλοίπων τυροσίνης. Η ενδοκυττάρωση των ενεργοποιημένων υποδοχέων έχει το διπλό αποτέλεσμα της συγκέντρωσης των υποδοχέων μέσα στα ενδοσώματα και του να επιτρέπει στην τυροσινική κινάση του υποδοχέα της ινσουλίνης να φωσφορυλιώνει υποστρώματα που είναι απομακρυσμένα από αυτά που είναι προσβάσιμα στην κυτταρική μεμβράνη. Η οξίνιση του ενδοσώματος, λόγω της παρουσίας αντλιών πρωτονίων, οδηγεί σε αποδέσμευση της ινσουλίνης από τον υποδοχέα της. Το ενδοσώμα αποτελεί και το κύριο σημείο αποικοδόμησης της ινσουλίνης από την όξινη ενδοσωματική ινσουλινάση (EAI) [20].

Η απώλεια του συμπλόκου προσδέτη-υποδοχέα εξασθενεί οποιαδήποτε άλλα γεγονότα επαναφωσφορυλίωσης του υποδοχέα οδηγούμενα από την ινσουλίνη και οδηγεί στην αποφωσφορυλίωση του υποδοχέα από επιπλέον ενδοσωματικές φωσφατάσες (PTPs). Το σύμπλοκο προσδέτη-υποδοχέα εισέρχεται στα λυσοσώματα, όπου η ορμόνη αποικοδομείται και ο υποδοχέας ανακυκλώνεται. Τα αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης μειώνουν τόσο τον αριθμό όσο και τη ρύθμιση μέσω των υποδοχέων (μειορύθμιση), ενώ αντίθετα, τα μειωμένα επίπεδα της προκαλούν αύξηση και του αριθμού αλλά και της ρύθμισης μέσω των υποδοχέων της (αυξορύθμιση). Ο αριθμός των υποδοχέων ανά κύτταρο αυξάνεται σε κατάσταση ασιτίας και μειώνεται στην παχυσαρκία και την ακρομεγαλία. Η συγγένεια του υποδοχέα ινσουλίνης μειώνεται ύστερα από μακροχρόνια χορήγηση μεγάλων δόσεων γλυκοκορτικοειδών, προκαλώντας σοβαρές παρενέργειες, όπως είναι η αντίσταση στην ινσουλίνη [23].

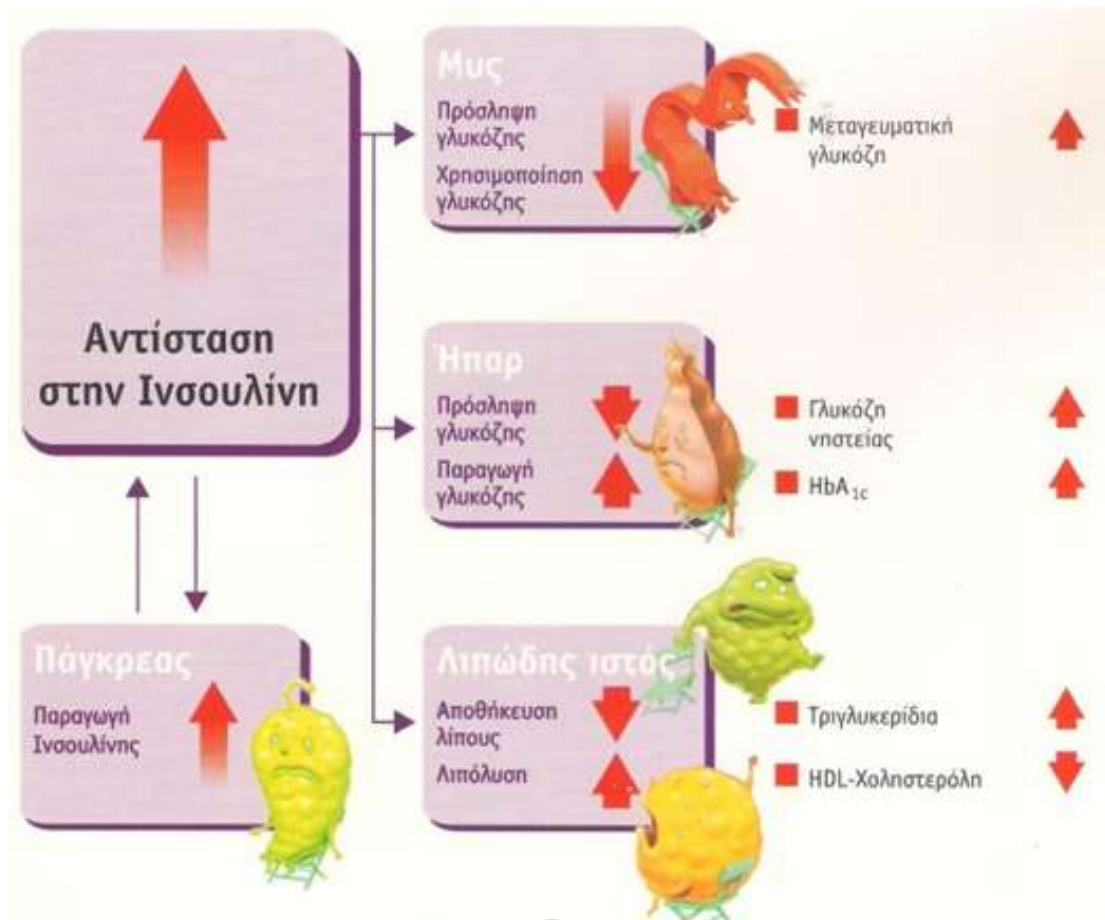


Εικόνα 13: Απεικόνιση της σηματοδότησης ινσουλίνης μέσω του IR υποδοχέα της και των ενεργειών που έπονται της πρόσδεσης της σε αυτόν [26]

9. Αντίσταση στην Ινσουλίνη

Η ευαισθησία στην ινσουλίνη είναι μια ποσοτική παράμετρος που μετράται ως η ποσότητα της γλυκόζης που απομακρύνεται από το αίμα σε απόκριση μιας δόσης ινσουλίνης. Το σύνδρομο αντίστασης στην ινσουλίνη, αναφέρεται στην κατάσταση κατά την οποία η δράση της ινσουλίνης ανεπαρκεί και δεν επιτελεί τις μεταβολικές απαιτήσεις των περιφερικών ιστών. Αυτό οφείλεται στη μειωμένη ικανότητα, κυρίως των μυϊκών ιστών και των ιστών του λίπους (λιπώδης ιστός), να ανταποκριθούν στη δράση της, όσον αφορά την ομοιοστασία της γλυκόζης. Η περιφερική αντίσταση στην ινσουλίνη έχει σαν αποτέλεσμα την ελαττωμένη μεταφορά γλυκόζης από το αίμα στους σκελετικούς μύες και την αύξηση των ελεύθερων λιπαρών οξέων, ενώ αντίθετα η κύρια συνέπεια της ηπατικής αντίστασης στην ινσουλίνη, είναι η ανεξέλεγκτη παραγωγή και απελευθέρωση γλυκόζης από το ήπαρ. Όταν υπάρχει αντίσταση στην ινσουλίνη, το πάγκρεας αναγκάζεται να παράγει μεγαλύτερη ποσότητα ινσουλίνης από το κανονικό (διπλάσια ή ακόμα και τετραπλάσια ποσότητα) για να υπερνικήσει την αντίσταση των ιστών. Σταδιακά αυτή η κατάσταση μπορεί να εξαντλήσει τα β-κύτταρα του παγκρέατος, με αποτέλεσμα να χάνουν την παραγωγική τους ικανότητα. Επομένως όταν η παραγωγή ινσουλίνης δεν συμβαδίζει με τη ζήτηση, τότε επέρχεται η υπεργλυκαιμία και όταν δε η γλυκόζη φτάσει σε αρκετά υψηλά επίπεδα, εμφανίζεται ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2. Συνεπώς, η ανθεκτικότητα στην ινσουλίνη είναι ένας αιτιολογικός παράγοντας για την ανάπτυξη ΣΔ τύπου 2 (εικόνα 14) [27],[28].

Σε κυτταρικό επίπεδο, η αντίσταση στην ινσουλίνη περιλαμβάνει σημαντικά βήματα στον καταρράκτη σηματοδότησης, από τον υποδοχέα με δραστηριότητα τυροσινικής κινάσης της ινσουλίνης στην μετατόπιση μεταφορέων GLUT4 της γλυκόζης, αλλά οι μοριακοί μηχανισμοί δεν έχουν διευκρινιστεί εντελώς. Έχουν ανακαλυφθεί περισσότερες από 75 μεταλλάξεις στον υποδοχέα ινσουλίνης, οι περισσότερες από τις οποίες προκαλούν σημαντικές βλάβες στη δράση της ινσουλίνης. Αυτές οι μεταλλάξεις επηρεάζουν τον αριθμό των υποδοχέων της ινσουλίνης, την κίνηση προς και από την πλασματική μεμβράνη, τη συγγένεια δέσμευσης της ινσουλίνης και τη φωσφορυλίωση. Μεταλλάξεις που αφορούν τις επικράτειες δέσμευσης της ινσουλίνης στην εξωκυτταρική Α αλυσίδα, προκαλούν τα πιο σημαντικά σύνδρομα, αλλά ειδικές παραλλαγές στα ενδοκυτταρικά τμήματα του υποδοχέα προκαλούν επίσης σοβαρή αντίσταση στην ινσουλίνη. Ωστόσο, συνήθως η αντίσταση σε ινσουλίνη που σχετίζεται με την παχυσαρκία και τον διαβήτη τύπου 2, δεν οφείλεται σε ανωμαλίες του υποδοχέα της. Ένα κεντρικό χαρακτηριστικό των πιο κοινών μορφών αντίστασης, είναι η αυξημένη φωσφορυλίωση σε κατάλοιπα σερίνης και όχι τυροσίνης του υποδοχέα ινσουλίνης αλλά και των IRS πρωτεϊνών, αναστέλλοντας την ενεργοποίηση και τη σηματοδότηση τους. Επιπλέον, η χρόνια υπερινσουλιναιμία φαίνεται να αυξάνει τον καταβολισμό των πρωτεϊνών IRS. Είναι γνωστό πως η ευαισθησία στην ινσουλίνη βρίσκεται υπό γενετικό έλεγχο αλλά δεν είναι σαφές εάν ανθεκτικά στην ινσουλίνη άτομα έχουν μεταλλάξεις σε συγκεκριμένα συστατικά του καταρράκτη σηματοδότησης της ινσουλίνης ή εάν διαθέτουν σηματοδοτικούς τελεστές που λειτουργούν στο κατώτερο του κανονικού εύρους [28].



Εικόνα 14: Απεικόνιση των επιπτώσεων της αντίστασης ινσουλίνης [29]

10. Παθογένεια και επιπολασμός Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 1

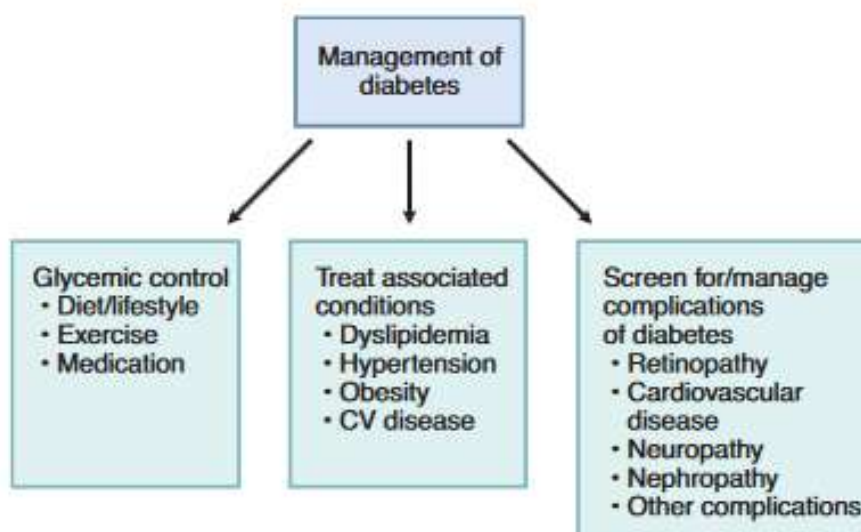
Παρόλο που παραδοσιακά θεωρείται μια ασθένεια των παιδιών και των εφήβων, ο διαβήτης τύπου 1, που προκύπτει από αυτοάνοση καταστροφή των β-κυττάρων, μπορεί να συμβεί σε οποιαδήποτε ηλικία. Στην πραγματικότητα, σε ορισμένες εκθέσεις, περισσότερο από το 1/3 των ατόμων ανέπτυξαν διαβήτη τύπου 1 μετά την εφηβεία. Υπάρχει σαφώς μια κρίσιμη αλληλεπίδραση γενετικών και περιβαλλοντικών ή μολυσματικών παραγόντων. Τα περισσότερα άτομα με τον συγκεκριμένο τύπο διαβήτη (~75%) δεν έχουν κάποιο οικογενειακό μέλος με την ίδια πάθηση αλλά και οι πολυμορφισμοί γονιδίων που σχετίζονται με το ΣΔΤ1 και που παρέχουν ευαισθησία, έχουν βρεθεί σε ένα σημαντικό κλάσμα του μη διαβητικού πληθυσμού. Γενικά τα ευπαθή άτομα πιστεύεται ότι έχουν έναν κανονικό αριθμό β-κυττάρων μέχρι να αρχίσει η αυτοάνοση καταστροφή τους. Η πρώτη φυσιολογική ανωμαλία που είναι ανιχνεύσιμη στα προσβεβλημένα άτομα είναι η απώλεια της πρώτης φάσης της γλυκοζο-εξαρτώμενης έκκρισης ινσουλίνης. Πριν από αυτό, αυτοαντισώματα των παγκρεατικών νησιδίων μπορεί να ανιχνευθούν στον ορό (γνωστά αυτοαντιγόνα περιλαμβάνουν την ινσουλίνη, γλουταμινική αποκαρβοξυλάση). Η έναρξη ή η ενεργοποίηση του ερεθίσματος για την αυτοάνοση διαδικασία δεν είναι γνωστή, αλλά οι περισσότεροι εκτιμούν πως ευθύνεται η έκθεση σε ιούς (εντεροϊούς, κ.τ.λ.) ή άλλους περιβαλλοντικούς παράγοντες.

Οι ιστολογικές εξετάσεις του ανθρώπινου παγκρέατος κατά τη διάρκεια της προδιαβητικής περιόδου είναι αρκετά περιορισμένες, αλλά ζωικά μοντέλα με διαβήτη τύπου 1 δείχνουν μια διείσδυση των Τ κυττάρων, με υπεροχή των CD8+ κυττάρων. Η καταστροφή των β-κυττάρων είναι κυτταρικά μεσολαβούμενη και υπάρχουν επίσης ενδείξεις πως τα ενδοδιηθητικά κύτταρα παράγουν τοπικούς φλεγμονώδεις παράγοντες, όπως TNF-α, IFN-γ, και IL-1, που μπορούν να οδηγήσουν στο θάνατο των β-κυττάρων. Η καταστροφή των β-κυττάρων λαμβάνει χώρα σε μια περίοδο από μήνες έως χρόνια και όταν πάνω από το 80% των β-κυττάρων καταστρέφονται, ακολουθεί υπεργλυκαιμία και διάγνωση του διαβήτη τύπου 1 [13].

Ο επιπολασμός του σακχαρώδη διαβήτη στην Ελλάδα είναι σχεδόν άγνωστος, παρά τις διάφορες επιδημιολογικές μελέτες μικρής κλίμακας που πραγματοποιούνται για περισσότερο από 15 χρόνια (μεταξύ του 1996 και 1999), εκτιμώντας μόνο τις περιπτώσεις του αυτοαναφερόμενου διαβήτη. Ωστόσο, σύμφωνα με την πρώτη μελέτη που διεξήχθη με τη χρήση μαζικών δεδομένων στην Ελλάδα (ηλεκτρονικά ιατρικά δεδομένα, δεδομένα πρωταρχικής φροντίδας και παρακολούθησης, αρχεία ασθενών) για τη διερεύνηση της συχνότητας του διαβήτη, παρέχονται εναλλακτικές πηγές για την επιδημιολογική έρευνα. Σε κάθε περίπτωση, η συγκεκριμένη μελέτη υποστηρίζει ισχυρά έναν υψηλό επιπολασμό του σακχαρώδη διαβήτη στην Ελλάδα, ο οποίος αυξάνει δραματικά στους ηλικιωμένους, φτάνοντας το 30,3% σε εκείνους με ηλικία άνω των 75 ετών. Τα υψηλά ποσοστά παχυσαρκίας και η επαγωγή της οικονομικής κρίσης, θα μπορούσαν να αποτελέσουν σημαντικούς παράγοντες που συμβάλλουν στην αυξημένη συχνότητα διαβήτη στην Ελλάδα. Πιο συγκεκριμένα, η μελέτη έδειξε πως ο επιπολασμός του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 στον ελληνικό πληθυσμό ανέρχεται στο 0,24%, ενώ σε παιδιά ηλικίας κάτω των 15 ετών ανέρχεται στο 0,08%. Αυτή η διαπίστωση οδηγεί στο συμπέρασμα πως άνω του μισού των περιπτώσεων με ΣΔΤ1, εμφανίζεται σε ηλικία άνω των 14 ετών. Δεν υπάρχουν προηγούμενες αναφορές σχετικά με τον επιπολασμό του ΣΔΤ1 στον ελληνικό πληθυσμό ενηλίκων, ωστόσο οι εκθέσεις από χώρες με υψηλότερα ποσοστά της νόσου, δείχνουν πως η πλειονότητα των περιπτώσεων συμβαίνει κατά τη διάρκεια της ενηλικίωσης. Πρέπει να σημειωθεί, ότι παρόλο που τα στοιχεία στην συγκεκριμένη μελέτη αναφέρονται σε παιδιά και νεαρούς ενήλικες (<40 ετών), θεωρούνται αρκετά ισχυρά, δεδομένου του χαμηλού επιπολασμού του ΣΔΤ2 σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα και πως ο επιπολασμός σε ενήλικες μεγαλύτερης ηλικίας θα μπορούσε να είναι ελαφρώς υπερεκτιμημένος, λόγω του ότι πιθανώς να συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη και ορισμένοι ασθενείς με ΣΔΤ2. Συμπερασματικά, το κύριο πλεονέκτημα αυτής της μελέτης είναι η σχεδόν πλήρης κάλυψη του ελληνικού πληθυσμού (95%), παρέχοντας σημαντικές πληροφορίες σε σχέση με τα προηγούμενα περιγραφικά στοιχεία της νόσου. Ωστόσο, η μελέτη συμπεριέλαβε μόνο τις περιπτώσεις των διαβητικών που κάνουν χρήση συνταγογραφούμενων φαρμάκων, τη στιγμή που υπάρχουν και ασθενείς που αγνοούν την ύπαρξη της νόσου [30].

11. Στόχοι θεραπείας του Διαβήτη

Στόχος της θεραπείας του διαβήτη είναι η ανακούφιση των συμπτωμάτων που σχετίζονται με υπεργλυκαιμία (κόπωση, πολυουρία, κ.ά.) καθώς και η πρόληψη ή μείωση των οξέων και χρόνιων επιπλοκών του διαβήτη. Η επίτευξη αυτών των στόχων απαιτεί μια διεπιστημονική ομάδα (γιατροί, εκπαιδευτικοί, φαρμακοποιοί) με ειδίκευση στη φαρμακολογία, τη διατροφή αλλά και την εκπαίδευση του ασθενούς. Κεντρικό ρόλο στο πλάνο θεραπείας αντιπροσωπεύει ο ίδιος ο ασθενής, ο οποίος πρέπει να συμμετέχει ενεργά στη φροντίδα του διαβήτη του. Λόγω της μη ικανοποιητικής δράσης της ινσουλίνης ή της παντελούς απουσίας της, η οποία δρα ως ρυθμιστής των επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα, ο διαβητικός, αντικαθιστά αυτό τον εσωτερικό μηχανισμό ελέγχου με έναν τεχνητό εξωγενή έλεγχο. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω της λήψης ινσουλίνης και προφανώς μέσω τακτικής μέτρησης των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα (γλυκαιμικός έλεγχος). Ο γλυκαιμικός έλεγχος αξιολογείται με τη χρήση τόσο βραχυπρόθεσμων (αυτοπαρακολούθηση της γλυκόζης του αίματος) όσο και μακροπρόθεσμων μετρήσεων (φρουκτοζαμίνη). Συγκεκριμένα, η φρουκτοζαμίνη χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση της γλυκαιμικής κατάστασης των διαβητικών, καθώς δείχνει το βαθμό γλυκοζυλίωσης των λευκωματινών στον ορό του αίματος. Όσο υψηλότερη είναι η τιμή της φρουκτοζαμίνης, τόσο “φτωχότερος” είναι ο βαθμός του γλυκαιμικού ελέγχου. Εντούτοις, κατά τη διάρκεια των τελευταίων 30 ετών ακόμη και με την ανάπτυξη νέων τεχνικών ελέγχου γλυκόζης, της διαθεσιμότητας των νέων τύπων ινσουλίνης, των συστημάτων διαχείρισης που στοχεύουν στη μίμηση της ενδογενούς έκκρισης ινσουλίνης και των νέων στρατηγικών εκπαίδευσης, δεν υπάρχει ακόμα κανένα καθολικό, αποδοτικό και ασφαλές σύστημα ικανό να ομαλοποιήσει τα επίπεδα γλυκόζης ατόμων με ΣΔΤ1. Στην πραγματικότητα, η αντίδραση του οργανισμού στην εντατική θεραπεία ινσουλίνης που απαιτείται για να επιτύχει τον καλύτερο έλεγχο γλυκόζης, αυξάνει το κίνδυνο βαριάς μορφής υπογλυκαιμίας, με όλες τις συνέπειές της [13].



Εικόνα 15: Συνιστώσες για την ολοκληρωμένη διαβητική φροντίδα [13]

11.1 Χρήση Ινσουλίνης στη θεραπεία του ΣΔΤ1

Βασικός θεραπευτικός στόχος για τα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη αποτελεί η επίτευξη τιμών σακχάρου όσο το δυνατόν πιο κοντά στο φυσιολογικό (σάκχαρα νηστείας 80-110mg/dl, σάκχαρα μετά το γεύμα <150mg/dl και τιμές γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης A1c<6,5%). Με αυτό τον τρόπο επιτυγχάνεται μείωση των επιπλοκών του διαβήτη από τα μικρά και μεγάλα αγγεία του σώματος (αγγειοπάθεια, νευροπάθεια, νεφροπάθεια κλπ.), αλλά και της νοσηρότητας και θνητότητας που προκαλεί ο διαβήτης. Η επίτευξη όμως αυτής της ευγλυκαιμίας, όπως αποκαλείται, απαιτεί στις περισσότερες περιπτώσεις θεραπευτικά σχήματα βασιζόμενα σε πολλαπλές δόσεις ινσουλίνης και συχνές μετρήσεις σακχάρου αίματος (3-4 ή και περισσότερες κάθε μέρα). Ωστόσο, συχνά τα άτομα με διαβήτη παρουσιάζουν δυσκολία στην προσαρμογή στις καθημερινές πολλαπλές μετρήσεις και ενέσεις. Έτσι, παρά τις εξελιγμένες μορφές αναλόγων ινσουλίνης που χορηγούνται σήμερα με τις αποκαλούμενες πένες ή στυλό ινσουλίνης, που κάνουν τη χορήγηση ινσουλίνης άνετη και διακριτική, το προκύπτον πρόβλημα συμμόρφωσης αποτελεί βασική αιτία μη ικανοποιητικής ρύθμισης των ατόμων με διαβήτη [31].

Οι πρόοδοι στη χημεία της ινσουλίνης σε συνδυασμό με τις εξελίξεις στην παρακολούθηση της γλυκόζης, έχουν προσφέρει εξελιγμένες, ιδιαίτερα αποδοτικές επιλογές για τη διαχείριση του εξαρτώμενου από την ινσουλίνη διαβήτη. Η ινσουλίνη παραμένει απαραίτητη στη θεραπεία των διαβητικών τύπου 1 αλλά η χρήση της παρεμποδίζεται από το στενό της θεραπευτικό εύρος. Παρόλο που οι πρόοδοι στη χημεία των πεπτιδίων και του ανασυνδυασμένου DNA-βασισμένου στη σύνθεση μακρομορίων, επέτρεψαν τη σύνθεση δομικά βελτιστοποιημένων αναλόγων ινσουλίνης, οι αυξανόμενες επιδημίες της παχυσαρκίας και του διαβήτη έχουν τονίσει την ανάγκη για θεραπείες διαβήτη οι οποίες να είναι πιο αποτελεσματικές, ασφαλείς και άνετες. Συνεπώς ένα ευρύ σύνολο των υποψηφίων φαρμάκων που στοχεύουν την υπεργλυκαιμία καθώς και άλλες ανωμαλίες της νόσου, προχωρούν τώρα μέσα από την κλινική. Η επιδίωξη μιας θεραπείας που να μπορεί να εξομαλύνει τη γλυκόζη στο αίμα με μεγάλη ασφάλεια και άνεση συνεχίζεται καθώς βρισκόμαστε στη μέση μιας περιόδου με ανανεωμένο ενδιαφέρον για την ινσουλίνη [32].

Για σχεδόν έναν αιώνα, η ινσουλίνη έχει αποδειχθεί πως είναι σωτήριο φάρμακο για τα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη και συγκεκριμένα αποτελεί το στήριγμα για τη θεραπεία σχεδόν όλων των διαβητικών τύπου 1. Ο συνηθέστερος τρόπος χορήγησης της ινσουλίνης είναι με υποδόρια ένεση συνήθως στην κοιλιακή χώρα και σπανιότερα με ενδοφλέβια ένεση, σε περίπτωση που απαιτείται ταχεία μεταφορά της στην κυκλοφορία του αίματος. Χαρακτηριστική ένδειξη χορήγησης ινσουλίνης ενδοφλεβίως, είναι η διαβητική κετοξέωση. Η μακροχρόνια θεραπεία βασίζεται κυρίως στην υποδόρια ένεση. Ξεκινώντας λίγο μετά την ανακάλυψη της το 1921, οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με παρασκευάσματα ινσουλίνης, προερχόμενα από παγκρεατικά εκχυλίσματα χοίρου ή βοειδών για πάνω από 70 χρόνια. Με την έλευση της ανθρώπινης ινσουλίνης, η ινσουλίνη προεχόμενη από εκχυλίσματα βοειδών ή χοίρων δεν παράγεται πλέον και οι λόγοι σχετίζονται με την ελαχιστοποίηση των τοπικών και αλλεργικών αντιδράσεων, ιδιαίτερα σε υπερευαίσθητους ασθενείς και με τη χαμηλότερη ανοσογονικότητα της ανθρώπινης ινσουλίνης, ενδείξεις δηλαδή που προσφέρουν κλινικό πλεονέκτημα στους ασθενείς που τη λαμβάνουν.

Ένα ακόμη μειονέκτημα της χρήσης ζωικών τύπων ινσουλίνης έγκειται σε φαρμακοκινητικές διαφορές και συγκεκριμένα στο χρόνο αιχμής της βιολογικής τους δράσης. Συγκεκριμένα, η απορρόφηση της ανθρώπινης ινσουλίνης και των αναλόγων της ύστερα από ενέσεις, είναι ταχύτερη και η διάρκεια δράσης μικρότερη, διευκολύνοντας το συγχρονισμό των γευμάτων. Η ανθρώπινη ινσουλίνη, που παράγεται από την τεχνολογία του ανασυνδυασμένου DNA, είναι διαλυτή σε υδατικό διάλυμα. Τα περισσότερα σκευάσματα παρέχονται σε ουδέτερο pH, το οποίο βελτιώνει τη σταθερότητα και επιτρέπει την βραχυπρόθεσμη αποθήκευση σε θερμοκρασία δωματίου [33].

Αν και η ανθρώπινη ινσουλίνη ως φάρμακο είναι παρόμοια με αυτή που παράγει το πάγκρεας, δεν λειτουργεί τόσο καλά. Συγκεκριμένα, όταν η ινσουλίνη εκκρίνεται φυσιολογικά από το πάγκρεας, παραδίδεται μέσω της πυλαίας φλέβας κατευθείαν στο ήπαρ. Εκτιμάται πως 50% αυτής της ινσουλίνης καταναλώνεται ηπατικά, καταλήγοντας σε μειωμένη έκθεση σε ινσουλίνη των περιφερικών ιστών και οργάνων. Η αυξημένη συγκέντρωση ινσουλίνης στο ήπαρ εξασφαλίζει καταστολή της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης, η οποία αποτελεί σημαντικό παράγοντα που συμβάλλει στη διαβητική υπεργλυκαιμία. Ωστόσο, ένας αντιληπτός περιορισμός της συμβατικής θεραπείας με ινσουλίνη προέρχεται από την υποδόρια χορήγηση της, η οποία οδηγεί σε υψηλή περιφερική συγκέντρωση ιστού σε σχέση με την ηπατική έκθεση. Συνεπώς, με την ανθρώπινη ινσουλίνη επιτυγχάνεται μεγάλο ποσοστό δράσης σε άλλα όργανα λόγω της συστηματικής απορρόφησης, τη στιγμή που η ηπατική της δράση κυρίως, είναι ο μεγαλύτερος στόχος. Το ενδιαφέρον στα ηπατοεκλεκτικά ανάλογα ινσουλίνης προέρχεται από την πεποίθηση πως μια φυσιολογική ισορροπία μεταξύ των ηπατικών και περιφερικών δράσεων της ινσουλίνης, θα μπορούσε να ενισχύσει την ασφάλεια της θεραπείας με ινσουλίνη [32].

Με επεξεργασία της χημικής δομής της ινσουλίνης, οι επιστήμονες ανέπτυξαν σειρά αναλόγων ινσουλίνης, που έχουν σκοπό να λειτουργούν όπως η ινσουλίνη που παράγεται στο πάγκρεας. Σύμφωνα με τον Thomas Donner, MD, αναπληρωτή καθηγητή παθολογίας και διευθυντή στο Κέντρο Διαβήτη του Πανεπιστημίου Johns Hopkins είναι πολύ δύσκολο να επιτευχθεί η απομίμηση της φυσιολογίας της ινσουλίνης. Ακόμη και με τα σημερινά διαθέσιμα ανάλογα, η γλυκόζη αίματος μπορεί να αυξηθεί μετά από ένα γεύμα διότι η ινσουλίνη δεν δρα αρκετά γρήγορα ή μπορεί να είναι χαμηλή κατά τη διάρκεια της νύκτας, διότι η μακράς δράσης ινσουλίνη δεν παρέχει ένα σταθερό υπόστρωμα/επίπεδο ελέγχου της γλυκόζης αίματος. Τα μειονεκτήματα αυτά οδηγούν στην ανάπτυξη τύπων ινσουλίνης που δρουν ταχύτερα ή μακρύτερα και περισσότερο σταθερά από τις σημερινά διαθέσιμες ινσουλίνες. Η ενέμενη κρυσταλλική ανθρώπινη ινσουλίνη συνίσταται από εξαμοριακά σύμπλοκα ινσουλίνης που συγκρατούνται από ιόντα Zn^{2+} . Για τον λόγο αυτό και προκειμένου να εισέλθει στην κυκλοφορία και να δράσει στους ιστούς, πρέπει πρώτα να διασπαστεί σε μονομερή ινσουλίνης. Η στρατηγική λοιπόν για μακρύτερη διάρκεια της ινσουλίνης στον οργανισμό είναι η χρήση αναλόγων ινσουλίνης ή παρασκευασμάτων ινσουλίνης που να εισέρχονται στην κυκλοφορία με αργό ρυθμό [33].

Οι δόσεις και η συγκέντρωση των κλινικά χρησιμοποιούντων παρασκευασμάτων ινσουλίνης εκφράζονται σε διεθνείς μονάδες. Αυτή η παράδοση χρονολογείται σε μια εποχή όπου τα σκευάσματα ορμονών προέρχονταν από απομόνωση από ζωικούς ιστούς και η συγκέντρωση της ορμόνης τυποποιούνταν με βιοπροσδιορισμό (bioassay). Μια μονάδα ινσουλίνης ορίζεται ως η ποσότητα που απαιτείται για να μειωθεί η συγκέντρωση της γλυκόζης του αίματος στα 45 mg/dL (2.5 mM) σε κουνέλι όντας σε περίοδο νηστείας [21].

11.2 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Πολλοί ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με βασική ινσουλίνη έχουν υψηλή τιμή HbA1c. Αυτό δεν αποτελεί έκπληξη καθώς η υποδόρια (SC) χορήγηση ινσουλίνης μπορεί να οδηγήσει σε απρόβλεπτες διακυμάνσεις στις συγκεντρώσεις της γλυκόζης στο αίμα. Αυτές οι διακυμάνσεις που μπορούν να συμβούν στον καθένα μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένα επίπεδα HbA1c με παράλληλα υπογλυκαιμικά επεισόδια με συνακόλουθο άγχος και κακή ποιότητα ζωής. Αυτό συνάγεται επίσης από το γεγονός ότι, παρ' όλες τις προσπάθειες των γιατρών και ασθενών, λιγότερο από το 15% των ασθενών με ΣΔ1 επιτυγχάνει το συνιστώμενο επίπεδο της HbA1c <7% και ταυτόχρονα ο μέσος ασθενής παρουσιάζει δύο συμπτωματικά υπογλυκαιμικά επεισόδια ανά εβδομάδα. Έτσι, η σημερινή πρόκληση της θεραπείας με ινσουλίνη απαιτεί τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου με παραμονή της ευγλυκαιμίας για περισσότερο χρόνο, με μείωση της συχνότητας εμφάνισης της υπογλυκαιμίας, με καλύτερο φυσικά αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής, τα οποία τελικά θα οδηγήσουν σε μείωση των επιπλοκών. Παρ' όλες τις προσπάθειες των ασθενών και των θεραπόντων, η πρόκληση αυτή παραμένει δύσκολο να επιτευχθεί σε ορισμένους ασθενείς που χρησιμοποιούν την SC χορήγηση ινσουλίνης [34].

Ωστόσο, η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια κατά τη διάρκεια της ινσουλinoθεραπείας είναι η υπογλυκαιμία. Η υπογλυκαιμία είναι η συχνότερη παρενέργεια της ινσουλίνης και των σουλφονυλουριών στη θεραπεία του διαβήτη και παρουσιάζει ένα σημαντικό εμπόδιο για τον ικανοποιητικό μακροπρόθεσμο γλυκαιμικό έλεγχο. Η υπογλυκαιμία αναφέρεται σε παθολογικά χαμηλά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα (συνήθως κάτω από 70 mg/dl), που συχνά σχετίζονται με νευρολογικές παρενέργειες και διέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Μπορεί να προκύψει είτε από μια ανάρμοστα μεγάλη δόση, είτε από την αναντιστοιχία μεταξύ του χρόνου κορυφαίας δράσης της χορηγούμενης ινσουλίνης και της πρόσληψης τροφής, είτε από την υπέρθεση πρόσθετων παραγόντων που αυξάνουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη (π.χ. ανεπάρκεια επινεφριδίων ή υπόφυσης) είτε από την ινσουλino-ανεξάρτητη πρόσληψη της γλυκόζης (άσκηση). Το πρόβλημα της υπογλυκαιμίας κατά τη διάρκεια της άσκησης εμφανίζεται συνήθως ύστερα από 20-30 λεπτά, όταν πλέον η αποθήκη γλυκογόνου των μυών έχει εξαντληθεί και απαιτούνται συνεχόμενα ποσά ενέργειας με τη μορφή της γλυκόζης. Η φαρμακοεπαγόμενη υπογλυκαιμία αποτελεί κοινό σύμπτωμα κατά τη θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη. Μπορεί να χαρακτηριστεί ως «ήπια» εάν το επεισόδιο αυτό αντιμετωπίζεται και ως «βαριά» εάν απαιτείται η συνδρομή από κάποιον τρίτο [35].

Έχει παρατηρηθεί σε μελέτες σχετικά με τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, ότι η απώλεια της ενδογενούς έκκρισης ινσουλίνης οδηγεί με τη σειρά της σε απώλεια της γλυκαγονικής απάντησης, καθώς επίσης και σε μείωση της αναμενόμενης αύξησης της αδρεναλίνης. Η μειωμένη απάντηση της αδρεναλίνης από μόνη της είναι επίσης ένας δείκτης υπολειτουργίας του συμπαθητικού αδρενεργικού συστήματος και συνιστά την αιτία δημιουργίας του σοβαρού κλινικού συνδρόμου της ανεπίγνωστης υπογλυκαιμίας. Το φαινόμενο της ανεπίγνωστης υπογλυκαιμίας διορθώνεται με την προσπάθεια αποφυγής της υπογλυκαιμίας για χρονικό διάστημα 2-3 εβδομάδων με εφαρμογή πιο ελαστικής θεραπείας, ελαττώνοντας δηλαδή τις χορηγούμενες μονάδες ινσουλίνης, αλλά και τροποποιώντας τα σχήματα ινσουλινοθεραπείας και την επιλογή ινσουλινών [35].

Υπάρχει μια φυσιολογική ιεραρχία στις φυσιολογικές απαντήσεις στην περίπτωση υπογλυκαιμίας. Αρχικά, μειώνεται η ενδογενής έκκριση της ινσουλίνης και ακολουθεί η απελευθέρωση των αντι-ρυθμιστικών ορμονών (επινεφρίνης, γλυκαγόνης, αυξητικής ορμόνης, κορτιζόλης, και νορεπινεφρίνης). Τα συμπτώματα υπογλυκαιμίας (εφίδρωση, άγχος, παραισθήσεις, τρόμος) διακρίνονται σε ένα επίπεδο γλυκόζης πλάσματος μεταξύ 60-80 mg/dl, κυρίως λόγω αυτόνομης προέλευσης. Συμπτώματα όπως δυσκολία στην συγκέντρωση, σύγχυση, αδυναμία, υπνηλία, ζάλη, θολή όραση, εμφανίζονται συνήθως σε χαμηλότερες συγκεντρώσεις γλυκόζης πλάσματος. Σε ένα φυσιολογικό άτομο τα επίπεδα γλυκόζης του πλάσματος ρυθμίζονται έντονα και μόνο σε σπάνιες συνθήκες εμφανίζεται υπογλυκαιμία. Η γλυκαγόνη και η επινεφρίνη αποτελούν τις κύριες αντι-ρυθμιστικές ορμόνες στην οξεία υπογλυκαιμία σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 και σε φυσιολογικά άτομα. Σε ασθενείς με διαβήτη μεγαλύτερης διάρκειας, η απόκριση της υπογλυκαιμίας στην έκκριση γλυκαγόνης γίνεται ανεπαρκής, αλλά συνεχίζεται η αποτελεσματική ρύθμιση της γλυκόζης επειδή η επινεφρίνη παίζει αντισταθμιστικό ρόλο. Οι ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 επομένως, εξαρτώνται από την επινεφρίνη για αντι-ρύθμιση και αν αυτός ο μηχανισμός γίνει ελλιπής, η συχνότητα εμφάνισης σοβαρής υπογλυκαιμίας αυξάνει. Αυτό συμβαίνει σε ασθενείς με διαβήτη μακράς διάρκειας που έχουν αυτόνομη νευροπάθεια. Η απουσία τόσο της γλυκαγόνης όσο και της επινεφρίνης, μπορεί να οδηγήσει σε παρατεταμένη υπογλυκαιμία, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια της νύχτας, όταν κάποια άτομα μπορούν να έχουν εξαιρετικά χαμηλά επίπεδα γλυκόζης πλάσματος για αρκετές ώρες. Η σοβαρή υπογλυκαιμία μπορεί να οδηγήσει σε σπασμούς και σε κώμα [33].

Έχει υπολογιστεί πως ο μέσος ινσουλινοθεραπευόμενος ασθενής παρουσιάζει περίπου 4000 συμπτωματικές υπογλυκαιμίες. Σε αυτές πρέπει να προστεθεί άγνωστος αριθμός ασυμπτωματικών και νυχτερινών υπογλυκαιμιών που δεν γίνονται αντιληπτές. Η συχνότητα της υπογλυκαιμίας όμως εξαρτάται και από το σχήμα της ινσουλινοθεραπείας. Εντατικοποιημένη θεραπεία-πολλαπλές ενέσεις ή αντλίες ινσουλίνης-θεωρείται ότι αυξάνουν 2,6 φορές τη συχνότητα τη βαριάς υπογλυκαιμίας. Ο μηχανισμός του φαινομένου δεν είναι πλήρως γνωστός. Εξάλλου στην εντατικοποιημένη θεραπεία με ινσουλίνη ο στόχος της ρύθμισης είναι αυστηρότερος και κατά συνέπεια οι πιθανότητες υπογλυκαιμίας είναι μεγαλύτερες. Σε αναδρομικές μελέτες έχει υπολογισθεί ότι ένας στους 24 ασθενείς με ΣΔΤ1 θα πεθάνει με αιτία θανάτου την υπογλυκαιμία.

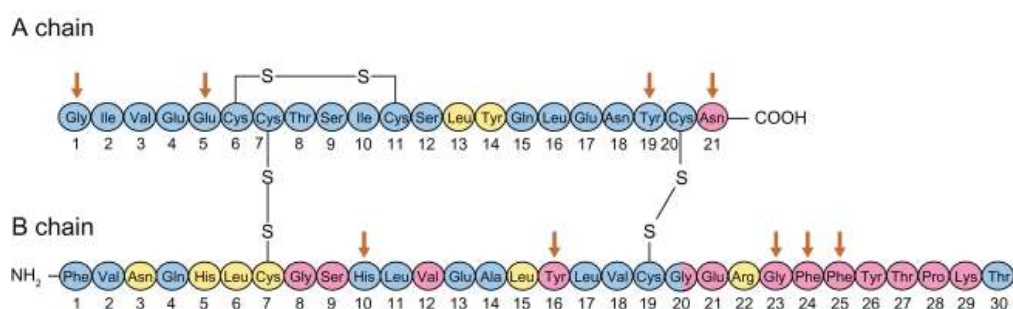
Οι υπολογισμοί αυτοί όμως έχουν μεγάλο περιθώριο λάθους, διότι δεν είναι βέβαιο πως όλοι οι θάνατοι ήταν αποτέλεσμα υπογλυκαιμίας [35].

Επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες που προκύπτουν από τη χρήση ινσουλίνης, είναι η αλλεργία και η αντίσταση. Παρά το γεγονός πως υπήρξε μια δραματική μείωση στη συχνότητα εμφάνισης των αντιδράσεων αντίστασης και των αλλεργικών αντιδράσεων με τη χρήση της ανασυνδυασμένης ανθρώπινης ινσουλίνης ή των άκρως καθαρών παρασκευασμάτων της ορμόνης, οι αντιδράσεις αυτές εξακολουθούν να εμφανίζονται ως αποτέλεσμα των μικρών ποσοτήτων συναθροισμένης ή μετουσιωμένης ινσουλίνης σε όλα τα παρασκευάσματα, ή λόγω ευαισθησίας σε κάποιο από τα συστατικά που προστίθενται στην ινσουλίνη στο σκεύασμα της (ψευδάργυρος, πρωταμίνη, κ.λ.π.). Οι πιο συχνές αλλεργικές αντιδράσεις είναι οι IgE μεσολαβούμενες τοπικές δερματικές αντιδράσεις, αν και σε σπάνιες περιπτώσεις οι ασθενείς μπορεί να αναπτύξουν απειλητικές για τη ζωή συστηματικές αποκρίσεις ή αντίσταση στην ινσουλίνη, λόγω των IgG αντισωμάτων. Δύο ακόμη ανεπιθύμητες ενέργειες, είναι η λιποατροφία και η λιποϋπερτροφία. Η ατροφία του υποδόριου λίπους στο σημείο ένεσης της ινσουλίνης (λιποατροφία) είναι πιθανώς μια παραλλαγή της ανοσολογικής απόκρισης στην ινσουλίνη, ενώ η λιποϋπερτροφία (διεύρυνση των αποθηκών του υποδόριου λίπους) έχει αποδοθεί στην λιπογόνο δράση των υψηλών τοπικών συγκεντρώσεων της ινσουλίνης. Η υπερτροφία συμβαίνει συχνά με τις ανθρώπινες ινσουλίνες, εάν οι ασθενείς κάνουν ενέσεις κατ' επανάληψη στην ίδια περιοχή με αποτέλεσμα να προκληθεί ακανόνιστη απορρόφηση της ινσουλίνης. Η συνιστώμενη αντιμετώπιση είναι να αποφεύγονται οι υπερτροφικές περιοχές με τη χρήση άλλων σημείων ένεσης και να γίνεται έγχυση της ινσουλίνης στην περιφέρεια ατροφικών θέσεων, σε μια προσπάθεια να αποκατασταθεί ο υποδόριος λιπώδης ιστός. Ένας από τους λόγους που αναφέρεται διακύμανση στην απορρόφηση και κινητική της υποδόριας ινσουλίνης μεταξύ ασθενών ή και στον ίδιο ασθενή, είναι η διακύμανση στην απορρόφηση ανάλογα με το σημείο της ένεσης [33].

12. Διαθέσιμα σκευάσματα Ινσουλίνης

Τα ανάλογα ινσουλίνης σχεδιάστηκαν για να μιμηθούν την έκκριση ινσουλίνης από το πάγκρεας κατά τη διάρκεια ενός γεύματος. Η πολύ ταχεία έναρξη της δράσης τους βελτιώνει την ικανότητα του διαβητικού να προσαρμόσει τη δόση ακριβώς στους υδατάνθρακες που περιέχει το γεύμα του κι έτσι να είναι σίγουρο ότι ινσουλίνη και οι υδατάνθρακες θα φτάσουν στο αίμα την ίδια χρονική στιγμή. Η ένεσή τους δεν πρέπει να γίνεται περισσότερο από 15' πριν την έναρξη του γεύματος ή σε άτομα που δεν μπορεί να προβλεφθεί η κατανάλωση υδατανθράκων κάθε φορά (παιδιά και ηλικιωμένοι) να γίνει έως και 20' μετά την έναρξη του γεύματος. Η σύντομη διάρκεια δράσης τους μπορεί να οδηγήσει σε ψηλό σάκχαρο πριν το επόμενο γεύμα αν ο ασθενής δεν λαμβάνει κάποια στιγμή του 24ώρου και μια βασική δόση ενδιάμεσης ή βραδείας δράσης ινσουλίνης. Όμως οι βασικές ινσουλίνες, επιφέρουν λιγότερες μεταγευματικές υπογλυκαιμίες συγκρινόμενες με τις ταχείας δράσης ινσουλίνες [21].

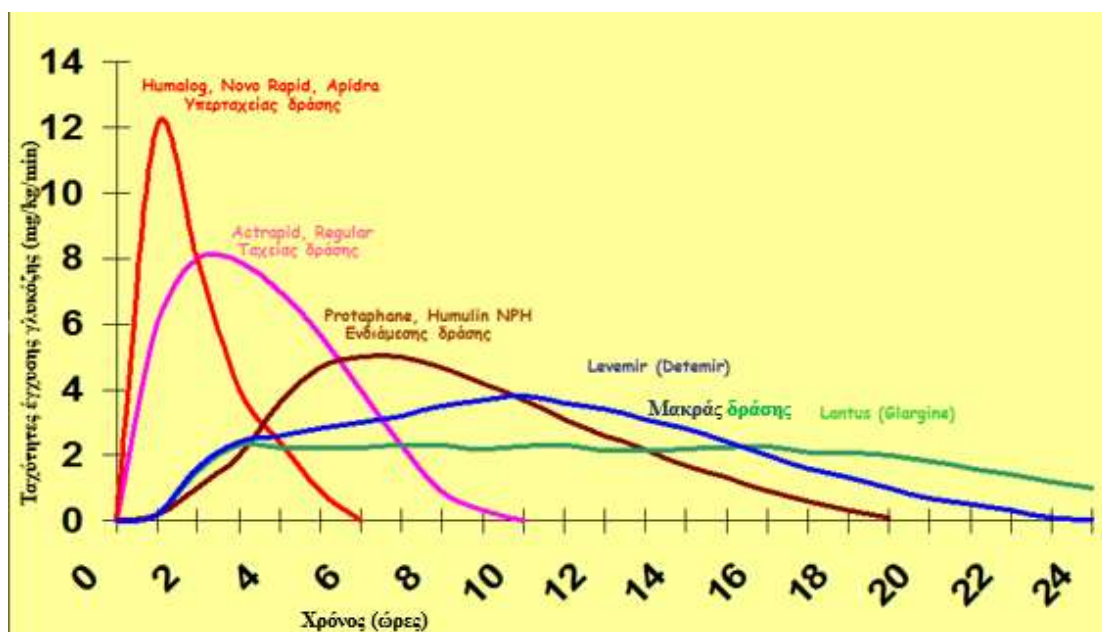
Στην ουσία πρόκειται για σκευάσματα που προέρχονται από μεταβολή της αμινοξικής αλληλουχίας ή της πρωτεϊνικής δομής της ανθρώπινης ινσουλίνης (εικόνα 16), έτσι ώστε να διατηρεί την ικανότητα να συνδέεται με τον υποδοχέα της, αλλά η συμπεριφορά της σε διάλυμα ή μετά την ένεση, να είναι είτε επιταχυνόμενη είτε παρατεταμένη σε σύγκριση με τη φυσική ή κανονική ινσουλίνη. Τέτοιου είδους μεταβολή αποσκοπεί στο να τροποποιηθεί το προφίλ απορρόφησης και φαρμακοκινητικής της ινσουλίνης. Το N-τελικό της Α αλυσίδας της ινσουλίνης και το C-τελικό της Β-αλυσίδας της, αποτελούν τις θέσεις σύνδεσης με τον αντίστοιχο υποδοχέα. Έτσι, η υποκατάσταση σε αυτά τα αμινοξέα θα επιφέρει αλλαγές στην ικανότητα δέσμευσης του υποδοχέα ινσουλίνης αλλά και στη δραστηριότητα των διαφόρων αναλόγων ως αγωνιστών του συγκεκριμένου υποδοχέα. Η ινσουλίνη σχηματίζει διμερή στις συγκεντρώσεις που χρησιμοποιούνται στις φαρμακευτικές μορφές και αυτά με τη σειρά τους παρουσία ιόντων ψευδαργύρου σχηματίζουν εξαμερή. Όταν ένα τέτοιο εξαμερές εγχέεται υποδορίως, αρχικά θα μετατραπεί σε διμερές και ακολούθως σε μονομερές, το οποίο συνιστά και την απορροφήσιμη μορφή. Το καρβοξυτελικό άκρο της Β αλυσίδας είναι κρίσιμο στο σχηματισμό του διμερούς, κι έτσι η υποκατάσταση αμινοξέων σε αυτόν τον τομέα επηρεάζει τη μετατροπή από το εξαμερές στο μονομερές ινσουλίνης, γεγονός που μπορεί να βοηθήσει στην ταχεία απορρόφηση [36].



Εικόνα 16: Απεικόνιση της αμινοξικής αλληλουχίας της ανθρώπινης ινσουλίνης και των θέσεων που συμμετέχουν στο σχηματισμό των διμερών και εξαμερών της. Με τη ροζ απόχρωση απεικονίζονται τα αμινοξέα που συμμετέχουν στη δημιουργία διμερών ινσουλίνης, με τη μπλε απόχρωση απεικονίζονται τα αμινοξέα που συμμετέχουν στη δημιουργία εξαμερών ινσουλίνης και με τα βέλη απεικονίζονται τα κατάλοιπα αμινοξέων που εμπλέκονται στη σύνδεση με τον υποδοχέα ινσουλίνης [36]

Τα εμπορικά σκευάσματα ινσουλίνης επιδεικνύουν αρκετές διαφορές μεταξύ τους, όπως για παράδειγμα διαφορές στις τεχνικές παρασκευής του ανασυνδυασμένου DNA, στην αλληλουχία αμινοξέων, στη συγκέντρωση και στη διαλυτότητα τους. Ωστόσο οι κύριες διαφορές αφορούν στον χρόνο έναρξης αλλά και στη διάρκεια της βιολογικής τους δράσης. Οι διάφορες μορφές ινσουλίνης ταξινομούνται ανάλογα με τη διάρκεια δράσης τους στις ακόλουθες κατηγορίες: 1) **υπερταχείας δράσης** ινσουλίνες, με πολύ γρήγορη έναρξη και βραχεία διάρκεια, 2) **ταχείας δράσης** ινσουλίνες, με ταχεία έναρξη δράσης, 3) **ενδιάμεσης δράσης** ινσουλίνες, 4) **μακράς δράσης** ινσουλίνες, με βραδεία έναρξη δράσης και 5) **μείγματα ινσουλίνης** (βλ. εικόνα 17 και πίνακες 2 και 3).

Σε ορισμένες κατηγοριοποιήσεις ξεχωρίζονται τα σκευάσματα ινσουλίνης υπερταχείας δράσης (aspart, glulisine, lispro) από την regular ινσουλίνη και ομοίως σκευάσματα με μεγαλύτερη διάρκεια δράσης (detemir, glargine) από την NPH ινσουλίνη [7].



Εικόνα 17: Έναρξη και διάρκεια δράσης των διαφόρων τύπων ινσουλίνης, όπως υποδεικνύεται από τις ταχύτητες έγχυσης γλυκόζης (mg/kg/min) που απαιτούνται για να διατηρηθεί μια σταθερή συγκέντρωση γλυκόζης. Οι διάρκειες δράσης που παρουσιάζονται είναι τυπικές μιας μέσης δόσης των 0.2–0.3 U/kg. Η διάρκεια της Regular και NPH ινσουλίνης αυξάνονται σημαντικά όταν η δοσολογία αυξάνεται [15]

Πίνακας 2: Ορισμένα διαθέσιμα σκευάσματα ινσουλίνης στην Ελλάδα (σύμφωνα με τον ΕΟΦ)

Σκεύασμα Ινσουλίνης	Πηγή προέλευσης	Περιεκτικότητα
<i>Υπερταχείας δράσης</i>		
Insulin Lispro, Humalog (Lilly)	Ανάλογο ανθρώπινης rDNA	100u/ml
Insulin Aspart, Novolog (Novo Nordisk)	Ανάλογο ανθρώπινης rDNA	100u/ml
Insulin Glulisine, Apidra (Aventis)	Ανάλογο ανθρώπινης rDNA	100u/ml
<i>Ταχείας δράσης</i>		
ACTRAPID	Ανθρώπινη rDNA	100u/ml
Regular Humulin R (Lilly)	Ανθρώπινη βιοσυνθετική	100u/ml
<i>Ενδιάμεσης δράσης</i>		
NPH Humulin N (Lilly)	Ανθρώπινη βιοσυνθετική	100u/ml
PROTAPHANE	Ανθρώπινη rDNA	100u/ml

Μακράς δράσης

Ultralente

Insulin Glargine, Lantus
(Aventis/Hoechst Marion
Roussel)

Ανθρώπινη βιοσυνθετική	100u/ml
Ανάλογο ανθρώπινης rDNA	100u/ml

Πίνακας 3: Σκευάσματα ινσουλίνης και η κατά προσέγγιση διάρκεια δράσης τους

ΑΝΑΛΟΓΟ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ	ΕΝΑΡΞΗ ΔΡΑΣΗΣ	ΑΙΧΜΗ ΔΡΑΣΗΣ (PEAK)	ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΔΡΑΣΗΣ
ΥΠΕΡΤΑΧΕΙΑΣ ΔΡΑΣΗΣ			
Glulisine (Apidra)	10-20 λεπτά	0.5-2.5 ώρες	4ώρες
Lispro (Humalog)			
Aspart (Novorapid)	10 λεπτά	1-3 ώρες	
ΤΑΧΕΙΑΣ ΔΡΑΣΗΣ			
Soluble (Actrapid HM)	30-60 λεπτά	2-3 ώρες	3-6 ώρες
Regular (Humulin R)			
ΕΝΔΙΑΜΕΣΗΣ ΔΡΑΣΗΣ			
Isophane (Protaphane)	2-4 ώρες	4-10 ώρες	10-16 ώρες
NPH Human (Humulin N)			
ΜΑΚΡΑΣ ΔΡΑΣΗΣ			
Glargine (Lantus)	1.5 ώρες	Χωρίς αιχμή	20-24 ώρες
Detemir (Levemir)	0.8-2 ώρες	8-10 ώρες	12-24 ώρες

1) Υπερταχείας δράσης ινσουλίνες:

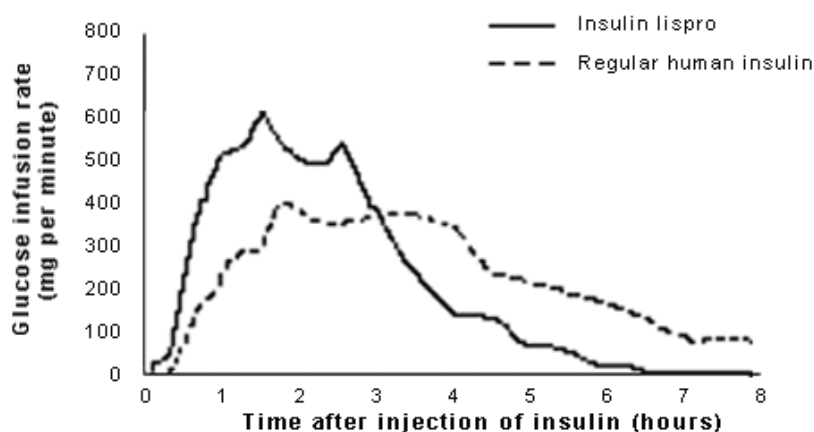
Η βελτιωμένη απόδοση των αναλόγων ινσουλίνης ταχείας δράσης πρώτης γενιάς σε σχέση με τη μητρική ινσουλίνη, έχει ενθαρρύνει τις περεταίρω μελέτες για την επίτευξη ακόμα πιο γρήγορης δράσης και μεγαλύτερης ακρίβειας. Ο πρωταρχικός στόχος της κλινικής χρήσης αυτών των αναλόγων είναι μια αύξηση στην ταχύτητα έναρξης δράσης με πιο γρήγορο τερματισμό δράσης. Τρία ενέσιμα ανάλογα ινσουλίνης ταχείας δράσης, η ινσουλίνη **lispro**, **aspart** και **glulisine**, διατίθενται στο εμπόριο. Τα σκευάσματα αυτά συνήθως λαμβάνονται υποδορίως λίγο πριν (16-30') ή παράλληλα με ένα γεύμα και δρουν πολύ γρήγορα για να ελαχιστοποιηθεί η αύξηση της γλυκόζης στο αίμα, η οποία ακολουθεί το φαγητό. Αρχίζουν να επενεργούν μέσα σε 1 έως 20 λεπτά, η δράση τους κορυφώνεται περίπου μία ώρα αργότερα και διαρκεί 3 έως 5 ώρες (βλ. πίνακα 3). Όταν χρησιμοποιούνται αυτού του είδους οι ινσουλίνες, συνίσταται ο ασθενής να τρώει αμέσως μετά την ένεση. Λόγω της ταχείας έναρξης και ταχείας κορύφωσης της δράσης τους, μιμούνται πιο στενά την κανονική ενδογενή μεταγευματική έκκριση της ινσουλίνης σε σχέση με τη μορφή της regular ινσουλίνης και επιπλέον πλεονεκτούν στο ότι επιτρέπουν στην ινσουλίνη να ληφθεί αμέσως πριν το γεύμα χωρίς να θυσιάζουν τον έλεγχο της γλυκόζης. Η διάρκεια δράσης τους είναι σπανίως πάνω από 4-5 ώρες, μειώνοντας τον κίνδυνο της αργής μεταγευματικής υπογλυκαιμίας. Τα ενέσιμα ανάλογα ταχείας δράσης έχουν τη μικρότερη μεταβλητότητα απορρόφησης (περίπου 5%) όλων των διαθέσιμων εμπορικών ινσουλινών (σε σύγκριση με το 25% για την regular ινσουλίνη και 25% έως και πάνω από 50% για τα μακράς και τα σκευάσματα ενδιάμεσης δράσης αντίστοιχα). Συνιστούν τις προτιμώμενες ινσουλίνες για χρήση σε συσκευές συνεχούς υποδόριας έγχυσης ινσουλίνης [37].

Η ινσουλίνη **lispro (Humalog)**, το πρώτο μονομερές ανάλογο ινσουλίνης που διατίθεται στην αγορά, παράγεται με την τεχνολογία του ανασυνδυασμένου DNA, όπου δύο αμινοξέα, μια λυσίνη και μια προλίνη κοντά στο C-τελικό άκρο της B-αλυσίδας, αντιστρέφονται: Η προλίνη στη θέση B28 έχει μετακινηθεί στη θέση B29, ενώ η λυσίνη στη θέση B29 έχει μετακινηθεί στη θέση B28 (βλ. εικόνα 19). Εξαιτίας αυτής της αλλαγής [LYS(B28), PRO(B29)] παλαιότερα ονομαζόταν και LYSPRO. Η αντιστροφή των δύο αμινοξέων, δεν παρεμβαίνει με κανέναν τρόπο στη σύνδεση της ινσουλίνης lispro με τον υποδοχέα ινσουλίνης, αλλά αποκλείει το σχηματισμό διμερών και εξαμερών ινσουλίνης. Αυτό επιτρέπει μεγαλύτερες ποσότητες δραστικού μονομερούς ινσουλίνης, άμεσα διαθέσιμο για μεταγευματικές ενέσεις. Όταν ενίεται υποδορίως, το φάρμακο διασπάται σε μονομερή και απορροφάται γρήγορα μέσα σε 5-15 λεπτά και με μέγιστη δράση ήδη σε μία ώρα. Έτσι, σε σύγκριση με την ανθρώπινη ινσουλίνη, προσφέρει τα πλεονεκτήματα της ταχύτερης υποδόριας απορρόφησης, της πρώιμης και μεγαλύτερης αιχμής δράσης της ινσουλίνης, αλλά και της βραχύτερης διάρκειας δράσης [38].

Η ινσουλίνη lispro και η regular ανθρώπινη ινσουλίνη έχουν διαφορετική φαρμακοκινητική (βλ. πίνακα 4 και εικόνα 18). Επειδή η ινσουλίνη lispro αρχίζει να ασκεί τα αποτελέσματα της εντός 15 λεπτών από τη χορήγηση, οι ασθενείς πρέπει να τρώνε σε αυτό το διάστημα. Σε σύγκριση όμως με τη lispro, η regular ινσουλίνη έχει πιο αργή έναρξη δράσης και έτσι θα πρέπει να χορηγείται με ένεση 30 έως 45 λεπτά πριν από τα γεύματα. Αυτό το χρονικό πλαίσιο επιτρέπει στην regular ινσουλίνη να φτάσει στην κορυφαία δράση της κατά τη στιγμή της κορυφαίας απορρόφησης των θρεπτικών συστατικών ενός γεύματος. Οι έρευνες ωστόσο δείχνουν ότι οι ασθενείς δυσκολεύονται να συντονίσουν την ώρα της ένεσης της ινσουλίνης από 30 έως 60 λεπτά πριν από το γεύμα με τον πραγματικό χρόνο κατανάλωσης του γεύματος. Σε αντίθεση με την regular ινσουλίνη, η lispro διασπάται σε μονομερή σχεδόν ακαριαία μετά την ένεση. Αυτή η ιδιότητα έχει ως αποτέλεσμα τη χαρακτηριστική ταχεία απορρόφηση και βραχύτερη διάρκεια δράσης σε σύγκριση με τη regular ινσουλίνη και συνεπώς καλύτερα μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα. Ωστόσο και τα δύο σκευάσματα θα πρέπει να συνδυαστούν με ένα μακράς δράσης ανάλογο ινσουλίνης (πχ degludec) για τον καλό γλυκαιμικό έλεγχο [14].

Πίνακας 4: Υπερταχείας και ταχείας δράσης ινσουλίνες: Φαρμακοκινητικές διαφορές

<i>Τύπος Ινσουλίνης</i>	<i>Έναρξη Δράσης</i>	<i>Κορυφαία Δράση</i>	<i>Διάρκεια Δράσης</i>
Υπερταχείας δράσης: Ινσουλίνη lispro (Humalog)	0-15 λεπτά	30-90 λεπτά	<5 ώρες
Βραχείας δράσης: Ινσουλίνη regular (Humulin R, Novolin R)	30-45 λεπτά	2-4 ώρες	6-8 ώρες



Εικόνα 18: Προφίλ χρόνου δράσης της ινσουλίνης lispro (Humalog) και regular (Humulin R), μετά από υποδόρια χορήγηση δόσης ίσης με 0.2 units ανά kg [39]

Η ινσουλίνη **aspart** εισήλθε πρώτη φορά στην αγορά το 2000 και δημιουργείται με τη υποκατάσταση της προλίνης στη θέση B28 με ένα αρνητικά φορτισμένο ασπαρτικό οξύ (βλ. εικόνα 19). Η τροποποίηση αυτή μειώνει την κανονική αλληλεπίδραση μεταξύ της προλίνης B28 και της γλυκίνης B23 αναστέλλοντας έτσι την αυτο-συνάθροιση της ινσουλίνης και διευκολύνοντας της απορρόφηση μετά από υποδόρια χορήγηση. Το σκεύασμα της ινσουλίνης aspart απορροφάται ταχύτερα από την ανθρώπινη ινσουλίνη, αν και η βιοδιαθεσιμότητα είναι παρόμοια και αποβάλλεται πιο γρήγορα από το σώμα, ωστόσο η συνολική κάθαρση πλάσματος παραμένει ίδια. Ο μεταγευματικός γλυκαιμικός έλεγχος (24 ώρες) με την ινσουλίνη aspart, χορηγούμενη αμέσως πριν από τα γεύματα, ήταν πιο αποτελεσματικός σε σχέση με εκείνον που επιτυγχάνεται με την κοινή ανθρώπινη ινσουλίνη και παρόμοιος με εκείνον της ινσουλίνης lispro, σε κλινικές μελέτες που περιλάμβαναν ενήλικες ασθενείς με ΣΔ τύπου 1. Σε παρόμοιες κλινικές δοκιμές, η ινσουλίνη aspart και η lispro είχαν παρόμοια επίδραση και στη συχνότητα υπογλυκαιμίας, με χαμηλότερα ποσοστά νυχτερινής υπογλυκαιμίας, σε σύγκριση με την regular ινσουλίνη. Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της ινσουλίνης aspart και lispro είναι παρόμοιες και όπως η lispro έτσι και η aspart διασπάται γρήγορα σε μονομερή μετά την ένεση. Σε υγιείς εθελοντές η ινσουλίνη aspart συσχετίστηκε με σημαντικά χαμηλότερες ατομικές διακυμάνσεις σε διάφορες φαρμακοκινητικές ιδιότητες και απορρίφθηκε ταχύτερα από την ανθρώπινη ινσουλίνη μετά από υποδόρια χορήγηση σε παιδιά και εφήβους. Ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία δεν φαίνεται να μεταβάλλει τη φαρμακοκινητική της ινσουλίνης aspart [33],[40].

Το σκεύασμα της ινσουλίνης **glulisine** είναι ένα ανάλογο ανθρώπινης ινσουλίνης που εγκρίθηκε και εισήχθη το 2006 για τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά με ΣΔ. Οι τροποποιήσεις στην ανθρώπινη ινσουλίνη περιλαμβάνουν την αντικατάσταση της λυσίνης στη θέση B29 με γλουταμικό οξύ και της ασπαραγίνης στη θέση B3 με τη λυσίνη (βλ. εικόνα 19). Η δομή αυτή του συγκεκριμένου σκευάσματος επηρεάζει όχι μόνο την αυτοσυνάθροιση αλλά και το ισοηλεκτρικό σημείο, το οποίο μετατοπίζεται χαμηλότερα, δηλαδή σε pH 5.1 έναντι του pH 5.5 της ανθρώπινης ινσουλίνης, γεγονός που ενισχύει τη διαλυτότητα της σε φυσιολογικό pH. Κατά συνέπεια σε αντίθεση με άλλα ανάλογα ινσουλίνης που στερούνται το κατάλοιπο της προλίνης στη θέση B28, η ινσουλίνη glulisine είναι πιο πιθανό να αυτο-συσσωματώνεται σε διμερή. Έτσι υπάρχουν αρκετά σημαντικές διαφορές μεταξύ της glulisine και των άλλων υπερταχείας δράσης σκευασμάτων, δηλαδή των lispro και aspart. Το διάλυμα της glulisine δεν περιέχει ψευδάργυρο ως σταθεροποιητή των εξαμερών, αλλά περιέχει πολυσορβικό άλας 20 ως σταθεροποιητή και τρομεταμόλη ως ρυθμιστικό. Το πολυσορβικό άλας 20 είναι γνωστό εμπορικά και ως Tween 20 και χρησιμοποιείται ως έκδοχο σε φαρμακευτικές εφαρμογές για τη σταθεροποίηση γαλακτωμάτων και εναιωρημάτων. Η τρομεταμόλη είναι γνωστή ως Tris και χρησιμοποιείται εκτενώς στη βιοχημεία και μοριακή βιολογία.

Η απορρόφηση, η δράση και τα ανοσολογικά χαρακτηριστικά της ινσουλίνης glulisine είναι παρόμοια με εκείνα των άλλων ενέσιμων αναλόγων υπερταχείας δράσης. Κλινικά αποτελέσματα με σκευάσματα ινσουλίνης aspart και glulisine έχουν επιβεβαιώσει πως αυτά τα δύο ανάλογα παρέχουν παρόμοιες φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές με εκείνων της lispro. Ωστόσο φαρμακοκινητικές μελέτες έχουν δείξει πως η glulisine έχει ένα προφίλ απορρόφησης με συγκέντρωση κορυφαίας δράσης ινσουλίνης το οποίο είναι περίπου διπλάσιο από αυτό της regular ανθρώπινης ινσουλίνης. Σε μελέτες σύγκρισης της 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, παρατηρήθηκε πως η δραστηριότητα της glulisine, όταν αυτή χορηγήθηκε προγευματικά, ήταν ανώτερη από την regular ινσουλίνη και την ινσουλίνη glulisine μεταγευματικά σε ότι αφορά τις τιμές HbA1C και τις τιμές της μεταγευματικής γλυκόζης. Ωστόσο, τα επεισόδια υπογλυκαιμίας ήταν παρόμοια στις τρεις ομάδες ασθενών. Η ινσουλίνη glulisine αποτελεί μια νέα επιλογή αναλόγου ταχείας δράσης και ο ακριβής ρόλος της στην κλινική πράξη απομένει να διερευνηθεί [41],[42].

2) Ταχείας δράσης ινσουλίνες:

Οι ινσουλίνες ταχείας δράσης είναι διαφανείς και αρχίζουν να μειώνουν τα επίπεδα της γλυκόζης του αίματος μέσα σε μισή ώρα, επομένως χρειάζεται να γίνεται η ένεση μισή ώρα πριν από το φαγητό. Η δράση τους κορυφώνεται σε 2 έως 4 ώρες και διαρκούν 6 έως 8 ώρες (βλ. πίνακα 3). Η **regular** ινσουλίνη είναι βραχείας δράσης διαλυτή ινσουλίνη η οποία φτιάχνεται πλέον με τεχνικές ανασυνδυασμένου DNA ώστε να παραχθεί ένα μόριο ταυτόσημο με εκείνο της ανθρώπινης ινσουλίνης. Οι δύο πιο κοινές εμπορικές ονομασίες του σκευάσματος της regular ινσουλίνης είναι η **Humulin R** και η **Novolin R**. Οι επιδράσεις της εκδηλώνονται μέσα σε 30 λεπτά, κορυφώνονται ανάμεσα σε δύο με τρεις ώρες ύστερα από υποδόρια ένεση και γενικά διαρκούν 5-8 ώρες. Σε υψηλές συγκεντρώσεις, σε υδατικό διάλυμα και ουδέτερο pH, τα μόρια της regular ινσουλίνης αυτο-συσσωματώνονται με αντιπαράλληλο προσανατολισμό για να σχηματίσουν διμερή που σταθεροποιούνται γύρω από ιόντα ψευδαργύρου, ώστε να δημιουργηθούν εξαμερή ινσουλίνης. Η εξαμερής φύση της regular ινσουλίνης προκαλεί μια καθυστερημένη απορρόφηση, επομένως και έναρξη δράσης και παρατείνει το χρόνο για να κορυφωθεί η δράση. Μετά από υποδόρια ένεση, τα εξαμερή ινσουλίνης είναι πολύ μεγάλα και ογκώδη για να μεταφερθούν διαμέσου του αγγειακού ενδοθηλίου στην κυκλοφορία του αίματος. Καθώς η αποθήκη ινσουλίνης αραιώνεται με διάμεσο υγρό και η συγκέντρωση αρχίζει να πέφτει, τα εξαμερή διασπώνται σε διμερή και τελικά μονομερή. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα τρεις ρυθμούς απορρόφησης της εγχυμένης ινσουλίνης, με την τελευταία φάση της μονομερούς της μορφής να έχει την ταχύτερη απορρόφηση.

Η κλινική συνέπεια είναι πως όταν η regular ινσουλίνη χορηγείται κατά τη διάρκεια του γεύματος, η γλυκόζη του αίματος αυξάνεται ταχύτερα από την ινσουλίνη, με αποτέλεσμα την πρόωμη μεταγευματική υπεργλυκαιμία και αυξημένο κίνδυνο αργής μεταγευματικής υπογλυκαιμίας. Ως εκ τούτου, η regular ινσουλίνη θα πρέπει να ενίεται 30-45 ή και παραπάνω λεπτά πριν από το γεύμα ώστε να ελαχιστοποιηθεί η αναντιστοιχία [21],[43].

Όπως με όλα τα παλαιότερα σκευάσματα ινσουλίνης, η διάρκεια δράσης καθώς και η χρονική στιγμή της έναρξης και της έντασης της κορυφαίας δράσης, αυξάνεται με το μέγεθος της δόσης. Κλινικά αυτό είναι ένα κρίσιμο ζήτημα γιατί η φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική των μικρών δόσεων των regular και NPH (ενδιάμεσης δράσης) ινσουλινών διαφέρουν σημαντικά από εκείνες των μεγάλων δόσεων. Η διακύμανση στη δράση της ινσουλίνης regular (καθυστερημένη απορρόφηση, δοσοεξαρτώμενη διάρκεια δράσης και μεταβλητότητα απορρόφησης ~25%), συνιστά ένα σημαντικό κλινικό μειονέκτημα, με αποτέλεσμα τη μειωμένη χρήση της. Ωστόσο, η βραχείας δράσης regular διαλυτή ινσουλίνη, είναι το μόνο είδος που πρέπει να χορηγείται ενδοφλεβίως διότι η αραίωση προκαλεί το εξαμερές ινσουλίνης να αποσυνδεθεί αμέσως σε μονομερές. Είναι ιδιαίτερος χρήσιμη για ενδοφλέβια θεραπεία στην αντιμετώπιση της διαβητικής κετοξέωσης αλλά και όταν η απαίτηση σε ινσουλίνη αλλάζει ραγδαία, όπως συμβαίνει μετά από χειρουργική επέμβαση ή κατά τη διάρκεια οξέων λοιμώξεων [21].

3) Ενδιάμεσης δράσης ινσουλίνες (intermediate-acting insulins):

Σε διαβητικούς τύπου 1 που κάνουν πολλές ενέσεις ινσουλίνης και το σάκχαρο τους δεν ρυθμίζεται, λόγω εντονότερης αύξησης της αυξητικής ορμόνης κατά τη διάρκεια του νυχτερινού ύπνου και της εξασθένησης της δραστηριότητας της βραδινής ένεσης ινσουλίνης, υπάρχει αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης αλλά κι έλλειψη ινσουλίνης νωρίς το πρωί (4:00 – 8:00 π.μ.). Αυτή εκδηλώνεται με αύξηση του πρωινού σακχάρου νηστείας. Το φαινόμενο αυτό καλείται «φαινόμενο της αυγής». Έρχεται λοιπόν αυτός εδώ ο τύπος ινσουλίνης και χορηγούμενος πριν το βραδινό ύπνο (όχι πριν το βραδινό γεύμα) καλύπτει αυτό το υψηλό πρωινό σάκχαρο. Επίσης, δίνοντας τη και το πρωί πριν το πρόγευμα, κρατάει χαμηλά το σάκχαρο μέχρι το κυρίως μεσημεριανό γεύμα, ενώ καλύπτει κάπως και το απογευματινό μικρογεύμα [44].

Οι ινσουλίνες αυτές είναι θολές και προστίθεται σε αυτές είτε πρωταμίνη είτε ψευδάργυρος για να καθυστερήσει η δράση τους. Αρχίζουν να επενεργούν περίπου 1 με ½ ώρα μετά την ένεση, η δράση τους κορυφώνεται σε 4 έως 12 ώρες και διαρκούν 16 έως 24 ώρες (βλ. πίνακα 3). Τα συγκεκριμένα σκευάσματα χορηγούνται υποδορίως και η έναρξη και η διάρκεια δράσης τους ποικίλουν. Δεν χορηγούνται ενδοφλεβίως. Μπορούν να αναμιγνύονται με βραχείας δράσης ινσουλίνη στη σύριγγα και ουσιαστικά να διατηρούν και οι δύο τις ιδιότητες τους, παρόλο που μπορεί να παρουσιαστεί μια μικρή ελάττωση της αρχικής δράσης της διαλυτής (βραχείας δράσης) ινσουλίνης, ιδιαίτερα όταν αναμιγνύεται με πρωταμινική ψευδαργυρούχο ινσουλίνη [45].

Το σκεύασμα της ινσουλίνης **NPH** (ουδέτερη πρωταμίνη Hagedorn-neutral_protamine_Hagedorn ή ισοφανική ινσουλίνη) είναι ένα ενδιάμεσης δράσης ανάλογο ινσουλίνης, του οποίου η απορρόφηση και έναρξη δράσης καθυστερούν συνδυάζοντας κατάλληλες ποσότητες ινσουλίνης συμπλοκοποιημένης με ψευδάργυρο και πρωταμίνης, σε ρυθμιστικό διάλυμα φωσφόρου. Αυτό είναι ιδιαίτερα χρήσιμο για την έναρξη θεραπευτικού σχήματος δύο δόσεων ημερησίως. Μετά από υποδόρια ένεση, τα υπάρχοντα πρωτεολυτικά ένζυμα του ιστού αποικοδομούν την πρωταμίνη για να επιτραπεί η απελευθέρωση και απορρόφηση της ινσουλίνης. Η ινσουλίνη NPH ξεκινά να δρα περίπου 2-5 ώρες και η δράση της διαρκεί 4-12 ώρες. Οι ασθενείς συνήθως αναμιγνύουν ισοφανική με διαλυτή ινσουλίνη αλλά υπάρχουν και έτοιμα μείγματα, (διφασική ισοφανική ινσουλίνη/biphasic isophane insulin, διφασική ινσουλίνη ασπαρτ/biphasic insulin aspart). Συνήθως αναμιγνύεται με regular, lispro, aspart ή glulisine ανάλογο ινσουλίνης και δίνεται δύο με τέσσερις φορές ημερησίως για αντικατάσταση της ινσουλίνης. Το ψευδαργυρούχο εναιώρημα ινσουλίνης που αποτελείται από κρυσταλλικά σωματίδια (insulin zinc suspension crystalline-*lente*), έχει δράση μεγαλύτερης διάρκειας, ωστόσο οι ινσουλίνες αυτού του τύπου χρησιμοποιούνται πλέον ελάχιστα στην κλινική πράξη. Η δόση ρυθμίζει το προφίλ δράσης και ειδικότερα, οι μικρές δόσεις εμφανίζουν χαμηλότερα αλλά και πρώιμα κορυφαία δράσης όπως επίσης και σύντομη διάρκεια δράσης, με το ακριβώς αντίθετο να ισχύει για τις μεγάλες δόσεις. Η δράση του NPH σκευάσματος είναι εξαιρετικά απρόβλεπτη και η μεταβλητότητα της απορρόφησης του είναι πάνω από 50%. Η κλινική χρήση της NPH ινσουλίνης φθίνει λόγω της δυσμενούς φαρμακοκινητικής της σε συνδυασμό με τη διαθεσιμότητα των μακράς δράσης αναλόγων ινσουλίνης, τα οποία διαθέτουν μια περισσότερο προβλέψιμη και φυσιολογική δράση [21],[33].

4) Μακράς δράσης ινσουλίνες (long-acting insulins):

Πρόκειται για τις λεγόμενες βασικές ινσουλίνες αφού παρέχουν μια επίπεδη σταθερή δράση επί περίπου 24 ώρες στους περισσότερους ασθενείς. Δεν μπορούν ν' αναμιχθούν με άλλο τύπο ινσουλίνης στην ίδια σύριγγα, δίνονται μια φορά την ημέρα και δεν χορηγούνται ενδοφλεβίως. Στην περίπτωση του διαβήτη τύπου 1, οι ινσουλίνες αυτής της κατηγορίας χρειάζεται να συμπληρώνονται με ενέσεις ινσουλίνης υπερταχείας ή βραχείας δράσης. Σπανίως, υπάρχουν περιπτώσεις ασθενών που ρυθμίζονται καλύτερα με τη δόση διαιρεμένη σε πρωινή και βραδινή ένεση, αλλά δεν είναι ο κανόνας [44].

Το ανάλογο της ινσουλίνης **glargine** (LANTUS), που εισήχθη στην κλινική πράξη το 2001, είναι ένα μακράς δράσης ανάλογο ανθρώπινης ινσουλίνης που παράγεται ύστερα από δύο αλλοιώσεις της ανθρώπινης ινσουλίνης, με τη μέθοδο του ανασυνδυασμένου DNA, έχει παρατεταμένη δράση και χορηγείται μια φορά τη μέρα. Όσον αφορά τις αλλοιώσεις από τις οποίες προκύπτει, δύο κατάλοιπα αργινίνης προστίθενται στο C-τελικό άκρο της B-αλυσίδας και ένα κατάλοιπο ασπαραγίνης στη θέση 21 της A-αλυσίδας, αντικαθίσταται με γλυκίνη, με αποτέλεσμα την σταθεροποίηση του εξαμερούς της ινσουλίνης και το σχηματισμό μικροσκοπικών κρυστάλλων μετά την υποδόρια ένεση (βλ. εικόνα 19). Στην ουσία, οι αλλαγές των αμινοξέων τροποποιούν το ισοηλεκτρικό σημείο οδηγώντας σε δραματικά χαμηλότερη διαλυτότητα σε φυσιολογικό pH, καθιστώντας την ινσουλίνη λιγότερο διαλυτή στη θέση έγχυσης. Αυτό οδηγεί σε βραδύτερη απελευθέρωση από τη θέση της ένεσης στην κυκλοφορία του αίματος και σε ένα προφίλ παρατεταμένου χρόνου δράσης. Πρόκειται για ένα διανυγές διάλυμα με pH γύρω στο 4 και για αυτό το λόγο δεν μπορεί να αναμιχθεί με σκευάσματα ινσουλίνης βραχείας δράσης (regular, lispro ή aspart) τα οποία διαμορφώνονται σε ουδέτερο pH [32],[46].

Το σκεύασμα της **glargine** ινσουλίνης, έχει μια αργή έναρξη δράσης (1-1,5 ώρες) και επιτυγχάνει μέγιστη επίδραση μετά από 4-6 ώρες. Αυτή η μέγιστη δράση διατηρείται για 11-24 ώρες ή και παραπάνω (βλ. πίνακα 3). Συνήθως χορηγείται μια φορά τη μέρα, ωστόσο ορισμένα άτομα ευαίσθητα στην ινσουλίνη ή ανθεκτικά στην ινσουλίνη, επωφελούνται από τη διάσπαση των δόσεων (δύο φορές τη μέρα). Το μοτίβο απορρόφησης της ινσουλίνης glargine φαίνεται να είναι ανεξάρτητο από την ανατομική θέση της ένεσης και αυτό το φάρμακο συνδέεται με μικρότερη ανοσογονικότητα από την ανθρώπινη ινσουλίνη σε μελέτες ζώων. Η αλληλεπίδραση της με τον υποδοχέα ινσουλίνης είναι παρόμοια με εκείνης της regular ινσουλίνης in vitro. Έχει έξι έως επτά φορές μεγαλύτερη ικανότητα δέσμευσης από την φυσική ινσουλίνη στον IGF-1 υποδοχέα, αλλά η κλινική σημασία αυτού είναι ασαφής [13],[33].

Τα στοιχεία από κλινικές μελέτες δείχνουν πως η ινσουλίνη **glargine** διαθέτει χαμηλότερο κίνδυνο υπογλυκαιμίας, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια της νύχτας, σε σύγκριση με την NPH ινσουλίνη. Η glargine μπορεί να χορηγηθεί σε οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της ημέρας με ισοδύναμη αποτελεσματικότητα και δεν συσσωρεύεται μετά από αρκετές ενέσεις. Σε αντίθεση με τα παραδοσιακά σκευάσματα ινσουλίνης που απορροφώνται πιο γρήγορα από την κοιλιά σε σχέση με το χέρι ή το πόδι, η θέση της χορήγησης δεν επηρεάζει το χρονοδιάγραμμα δράσης της glargine. Έχει προταθεί ότι η ινσουλίνη glargine συνδέεται με αυξημένη πιθανότητα κακοήθειας ή επιτάχυνση της υποκείμενης κακοήθειας, αλλά οι περισσότεροι πιστεύουν πως τα διαθέσιμα στοιχεία είναι περιστασιακά και όχι αρκετά πειστικά [47].

Η ινσουλίνη **detemir** (LEVEMIR) αποτελεί ανάλογο ινσουλίνης μακράς δράσης που έλαβε άδεια να κυκλοφορήσει τον Ιούνιο του 2005 από την FDA και λίγο νωρίτερα τον Μάιο του 2005 από τον EMA. Το σκεύασμα κυκλοφορεί με το εμπορικό όνομα Levemir (εταιρεία Novo Nordisk) και αποτελεί ανταγωνιστικό προϊόν στο έτερο ανάλογο μακράς δράσης που ήδη κυκλοφορεί, την ινσουλίνη glargine. Ουσιαστικά πρόκειται για την ανθρώπινη ινσουλίνη, μείον ένα αμινοξύ, τροποποιημένη με την προσθήκη ενός κορεσμένου λιπαρού οξέος (μυριστικό οξύ) στην ε αμινοομάδα της λυσίνης στη θέση B29 και με την εκτόπιση της τερματικής θρεονίνης από τη θέση B30 (βλ. εικόνα 19). Το λιπαρό οξύ συμβάλλει στο να προσκολλάται η ινσουλίνη στην πρωτεΐνη λευκωματίνη, η οποία βραδέως απελευθερώνει την ινσουλίνη για να δράσει. Κατά τη χορήγηση της δεν φαίνεται να προκαλεί αιχμή στη φαρμακοκινητική της, σε αντίθεση με τις κλασσικές ινσουλίνες (NPH, Ultralente), ενώ παρατηρούνται αναπαραγώγιμα αποτελέσματα στη δράση της, όταν χορηγούνται ίδιες δόσεις στο ίδιο άτομο. Έχει δοσοεξαρτώμενη έναρξη δράσης σε 1-2 ώρες, και ο μέσος χρόνος δράσης κυμαίνεται 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 δόσεων 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 [42],[48].

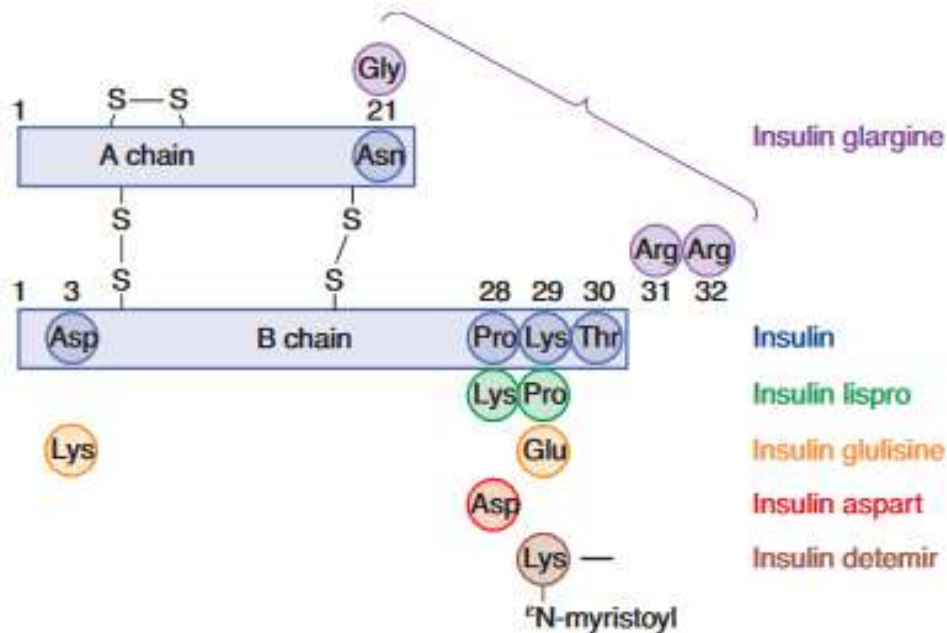
Η ινσουλίνη **DEGLUDEC** (Tresiba) είναι ένα μακράς δράσης ανάλογο ινσουλίνης το οποίο εξελίχθηκε από την Novo Nordisk, με την εμπορική ονομασία Tresiba. Έχει ομοιότητες με την αδελφή ινσουλίνη, την Detemir, με έλλειψη ενός αμινοξέος (θρεονίνης στη θέση B30) και μια πρόσθετη αλυσίδα λιπαρού οξέος (hexadecandioyl), στη θέση LysB29 (βλ. εικόνα 20). Η χημεία της αλυσίδας, όμως, είναι διαφορετική. Το αποτέλεσμα είναι ότι επιπρόσθετα της προσκόλλησης στη λευκωματίνη, η ινσουλίνη Degludec σχηματίζει μεγαλύτερα συσσωματώματα, επιτρέποντας την συνεχώς αργή απελευθέρωση των μονομερών και παρατείνοντας τη δράση της.

Έχει αναφερθεί ότι η ινσουλίνη Degludec διαρκεί μέχρι και 40 ώρες μετά την ένεση και μπορεί να χορηγείται ημερησίως ή και τρεις φορές εβδομαδιαίως. Σύμφωνα με μια έρευνα, η ινσουλίνη Degludec ελαττώνει την A1c περίπου όσο και η glargine, αλλά με λιγότερα επεισόδια νυχτερινής υπογλυκαιμίας. Τον Φεβρουάριο του 2013 η αμερικανική FDA δήλωνε ότι δεν έδινε την έγκριση της για την Degludec μέχρις ότου ο παραγωγός της, η εταιρεία Novo Nordisk, συνέλεγε περισσότερα στοιχεία ασφαλείας από το καρδιαγγειακό σύστημα. Αυτό ώθησε την κυκλοφορία του φαρμάκου στις ΗΠΑ για το 2015, ενώ η Ευρωπαϊκή Ένωση και η Ιαπωνία, το είχαν εγκρίνει για κυκλοφορία [32],[49].

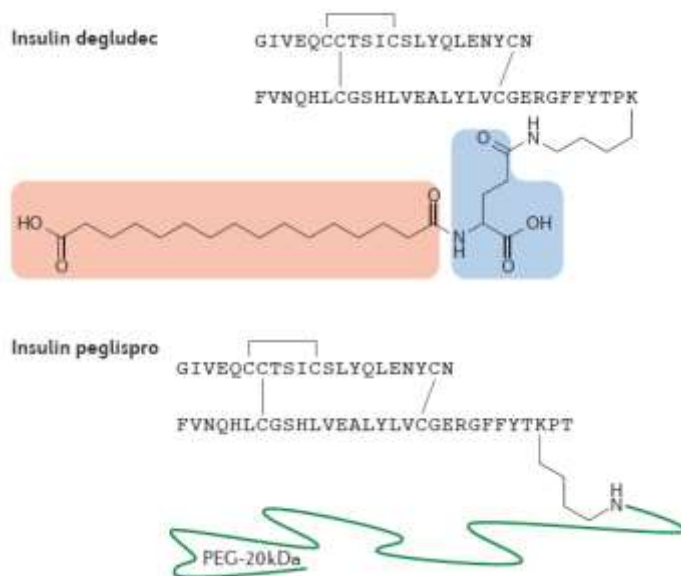
Η ινσουλίνη **LY2605541 (peglispro)** προκύπτει από την πεγκυλίωση (PEGylation) της υπερταχείας δράσης ινσουλίνης lispro. Πιο συγκεκριμένα, η ινσουλίνη peglispro προέρχεται από την ομοιοπολική προσάρτηση ενός γραμμικού πολυμερούς πολυαιθυλενικής γλυκόζης (PEG) σε κατάλοιπο λυσίνης της θέσης B28 (LysB28). Η εκτεταμένη δράση της επιτυγχάνεται μέσω αύξησης του μεγέθους του συγκεκριμένου αναλόγου, λόγω της σύζευξης του με το μόριο της PEG, καθιστώντας το μέγεθος του περίπου τέσσερις φορές το μέγεθος της μη τροποποιημένης ινσουλίνης. Αυτή η αύξηση σε μέγεθος οδηγεί σε βραδύτερη υποδόρια απορρόφηση. Μελέτη σύγκρισης του σκευάσματος ινσουλίνης peglispro με το αντίστοιχο της glargine σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1, έδειξε πως οι ασθενείς με την peglispro σημείωσαν καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο. Το μεγάλο μέγεθος του φαρμάκου επιβραδύνει την απορρόφησή του και την αποβολή του μέσω των νεφρών, με αποτέλεσμα μακρύτερης δράσης ινσουλίνη. Ένα μοναδικό χαρακτηριστικό αυτού του καινούργιου αναλόγου ινσουλίνης είναι η φαινομενική ηπατοεκλεκτική του δράση. Βάσει των μέχρι στιγμής μελετών η LY2605541 μειώνει τον ρυθμό της υπογλυκαιμίας, ενώ διαπιστώνεται και κάποιου βαθμού απώλεια βάρους σε σύγκριση με την ινσουλίνη glargine [13],[32].

5) **Μείγματα ινσουλίνης:** Επειδή οι ενδιάμεσης δράσης NPH ινσουλίνες απαιτούν αρκετές ώρες για να φτάσουν σε επαρκή θεραπευτικά επίπεδα, η χρήση τους σε διαβητικούς ασθενείς συνήθως απαιτεί συμπληρώματα υπερταχείας ή ταχείας δράσης ινσουλίνης πριν από τα γεύματα. Για λόγους ευκολίας, αυτά τα δύο είδη αναλόγων ινσουλίνης, αναμιγνύονται συχνά στην ίδια σύριγγα πριν την ένεση. Οι ινσουλίνες lispro, aspart και glulisine μπορούν να αναμιχθούν έντονα (δηλαδή ακριβώς πριν από την ένεση) με την ινσουλίνη NPH, χωρίς να επηρεάζεται η ταχεία τους απορρόφηση. Ωστόσο, τα προαναμεμειγμένα παρασκευάσματα έχουν αποδειχθεί ασταθή. Για να διορθωθεί αυτό, έχουν αναπτυχθεί ενδιάμεσης δράσης ινσουλίνες που αποτελούνται από ισοφανικά συμπλέγματα πρωταμίνης, με ινσουλίνη lispro και ινσουλίνη aspart. Αυτές οι ενδιάμεσες ινσουλίνες έχουν χαρακτηριστεί ως **NPL** (neutral protamine lispro) και **NPA** (neutral protamine aspart) και διαθέτουν την ίδια διάρκεια δράσης με την NPH ινσουλίνη. Έχει αποδειχθεί πως είναι ασφαλή και αποτελεσματικά σε κλινικές δοκιμές.

Η ινσουλίνη glargine και detemir πρέπει να χορηγούνται ως ξεχωριστές ενέσεις, καθώς δεν είναι αναμίξιμες με οποιοδήποτε άλλο σκεύασμα ινσουλίνης [21].



Εικόνα 19: *Ανάλογα Ινσουλίνης*. Στο σχήμα σημειώνονται οι τροποποιήσεις που γίνονται στο μόριο της ανθρώπινης ινσουλίνης (αντικαταστάσεις αμινοξέων), ώστε να προκύψουν τα ανάλογα ινσουλίνης lispro, aspart, glulisine, glargine και detemir [13]



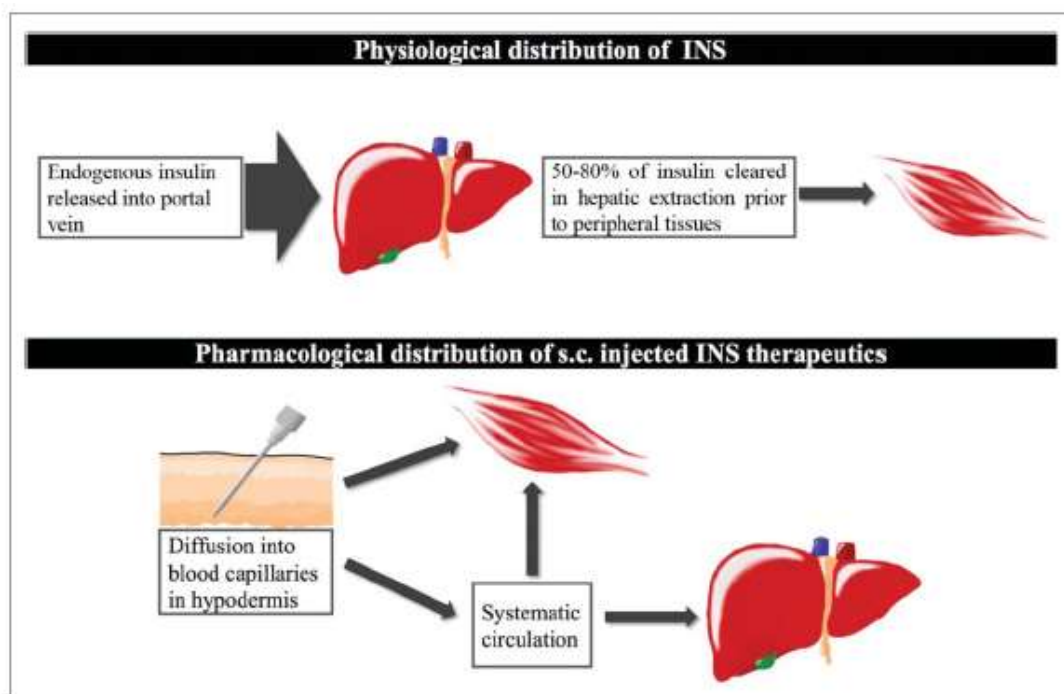
Εικόνα 20: *Ανάλογα ινσουλίνης degludec και peglispro* [32]

12.1 Ηπατοεκλεκτικά ανάλογα ινσουλίνης

Όταν η ινσουλίνη εκκρίνεται φυσιολογικά από το πάγκρεας, παραδίδεται μέσω της πυλαίας φλέβας κατευθείαν στο ήπαρ. Εκτιμάται πως 50% αυτής της ινσουλίνης καταναλώνεται ηπατικά, καταλήγοντας σε μειωμένη έκθεση των περιφερικών ιστών και οργάνων σε ινσουλίνη. Η αυξημένη συγκέντρωση της ινσουλίνης στο ήπαρ, εξασφαλίζει την καταστολή της ηπατικής παραγωγής της γλυκόζης, η οποία αποτελεί σημαντικό παράγοντα στην πρόκληση διαβητικής υπεργλυκαιμίας. Αντίθετα, στο ΣΔ τύπου 1 στον οποίο η ινσουλίνη λαμβάνεται υποδορίως, αυτή η ισορροπία διαταράσσεται οδηγώντας σε μειωμένες ηπατικές εκθέσεις σε ινσουλίνη (βλ. εικόνα 21). Ένας αντιληπτός περιορισμός στη συμβατική θεραπεία με ινσουλίνη επομένως, προέρχεται από την υποδόρια χορήγηση της, η οποία οδηγεί σε υψηλή περιφερική συγκέντρωση ιστού σε σχέση με την ηπατική. Το ενδιαφέρον με τα ηπατοεκλεκτικά ανάλογα ινσουλίνης, προέρχεται από την πεποίθηση πως η ύπαρξη μιας φυσιολογικής ισορροπίας μεταξύ των ηπατικών και περιφερικών δράσεων της, θα μπορούσε να ενισχύσει την ασφάλεια της θεραπείας με ινσουλίνη. Ένας αριθμός μελετών έχει δείξει πως σε αντίθεση με την ινσουλίνη, η προινσουλίνη έχει λιγότερη επίδραση στη διάθεση της γλυκόζης σε σχέση με την παραγωγή της, υποδεικνύοντας ένα σχετικό ηπατοεκλεκτικό προφίλ δραστηριότητας. Σε μελέτες ενδοφλέβιας έγχυσης με ομοιοπολικά διμερή ινσουλίνης, επίσης προτάθηκε ένα ηπατοειδικό προφίλ δραστηριότητας σε σχέση με την ινσουλίνη. Αυτά τα αποτελέσματα υποδεικνύουν πως το μοριακό βάρος των διμερών και της προϊνσουλίνης σε σχέση με την ινσουλίνη, θα μπορούσε να επηρεάσει την πρόσβαση των αναλόγων ινσουλίνης στους περιφερικούς ιστούς σε σύγκριση με το ήπαρ, παρέχοντας τη δυνατότητα αποκατάστασης της φυσιολογικής ισορροπίας δράσης της ινσουλίνης, ακόμη κι όταν χορηγείται περιφερικά [32],[50].

Τα επίπεδα γλυκόζης του πλάσματος ελέγχονται αυστηρά από την ινσουλίνη, η οποία καταστέλλει την ηπατική παραγωγή γλυκόζης τόσο άμεσα όσο και έμμεσα και διεγείρει την περιφερική πρόσληψη της γλυκόζης από τους μύες και το λιπώδη ιστό. Η ινσουλίνη καταστέλλει έως και το 85% της παραγωγής της γλυκόζης με την αναστολή της γλυκονεογένεσης. Οι έμμεσες επιδράσεις της ινσουλίνης περιλαμβάνουν τη μείωση έκκρισης της γλυκαγόνης από το πάγκρεας, την αναστολή της λιπόλυσης στο λιπώδη ιστό και τη μείωση του καταβολισμού των πρωτεϊνών στους μύες, διαδικασίες δηλαδή που προσφέρουν γλυκονεογενετικά υποστρώματα στο ήπαρ. Το ήπαρ δεν είναι ο μοναδικός κύριος στόχος δράσης της ινσουλίνης. Η πρώτη διόδου εκχύλιση της ινσουλίνης από το ήπαρ απομακρύνει περίπου το 50% της εκκρινόμενης από το πάγκρεας ινσουλίνης και αυτή η εξάλειψη αντανάκλα την πρόσδεση στον υποδοχέα, η οποία ακολουθείται από εσωτερικοποίηση και αποικοδόμηση. Η συγγένεια της ενδογενούς ινσουλίνης για τους ηπατικούς υποδοχείς, άμεσα καθορίζει το επίπεδο της πρώτης διόδου της ινσουλίνης και ως εκ τούτου το βαθμό στον οποίο η ινσουλίνη χορηγείται στη συστηματική κυκλοφορία ώστε να φτάσει στους περιφερικούς ιστούς. Έχει προταθεί ότι μια σημαντική λειτουργία των ηπατικών υποδοχέων της ινσουλίνης είναι να ελέγχουν το βαθμό στον οποίο η περιφέρεια περιέχει ινσουλίνη και πως η ρύθμιση του αριθμού αυτών των υποδοχέων μπορεί να είναι ένας μηχανισμός γι' αυτήν τη βελτιστοποίηση.

Ανάλογα χαμηλής συγγένειας που παραδίδονται στην πυλαία κυκλοφορία, οδηγούν σε μειωμένα επίπεδα πρώτης διόδου από το ήπαρ και άρα αυξημένη διαθεσιμότητα στους περιφερικούς ιστούς [51].



Εικόνα 21: Σύγκριση της φυσιολογικής και της εξωγενούς διανομής της ινσουλίνης [51]

Σε σχετική παλαιότερη μελέτη, σχεδιάστηκαν και συντέθηκαν ανάλογα ινσουλίνης συνδεδεμένα με θυροξίνη [NaB1-θυροξυλο-ινσουλίνη (B1-T4-Ins) και NaB1-θυροξυλαμινοεξανόυλο-ινσουλίνη (B1-T4-AHA-Ins)], με στόχο το σχεδιασμό πεπτιδίων που να μοιάζουν στην ινσουλίνη και να έχουν την ικανότητα δέσμευσης τόσο στον υποδοχέα ινσουλίνης όσο και σε πρωτεΐνες που δεσμεύουν την ορμόνη-θυροξίνη, μέσω του θυρόξυλ τμήματος τους και που βρίσκονται στο πλάσμα με υψηλή ικανότητα σύνδεσης. Ουσιαστικά αυτή ήταν και η πρώτη προσπάθεια στα πλαίσια επίτευξης της ηπατοεκλεκτικότητας. Δείχθηκε πως και τα δύο ανάλογα δεσμεύονταν στις παραπάνω κυκλοφορούσες πρωτεΐνες, τόσο στον ανθρώπινο όσο και στον ορό σκύλου. Παρόλο που οι *in vivo* συγκεντρώσεις και των αναλόγων αλλά και της ινσουλίνης κατέστειλαν εξίσου τη γλυκόζη (επίδραση στο ήπαρ), τα δύο ανάλογα εμφάνισαν μειωμένη περιφερική δράση σε σύγκριση με την ινσουλίνη. Παρά το γεγονός πως έχει αποδειχθεί ότι ορισμένες τροποποιήσεις στη θέση B1 του μορίου της ινσουλίνης δεν επηρεάζουν τις βιολογικές ιδιότητες της ινσουλίνης *in vitro* ή *in vivo*, η προσθήκη της θυρόξυλ ομάδας στο αμινοτελικό άκρο της B αλυσίδας μείωσε τη λιπογόνο δράση και την ικανότητα δέσμευσης στον υποδοχέα και των δύο αναλόγων σε σχέση με την ινσουλίνη. Έχει προταθεί πως αυτό θα μπορούσε να οφείλεται στο φυσικά μεγαλύτερο μέρος της θυρόξυλ ομάδας. Ωστόσο τα δεδομένα υπέδειξαν πως η σύνδεση στις δεσμευτικές πρωτεΐνες δεν επηρέασε τη δέσμευση στον υποδοχέα.

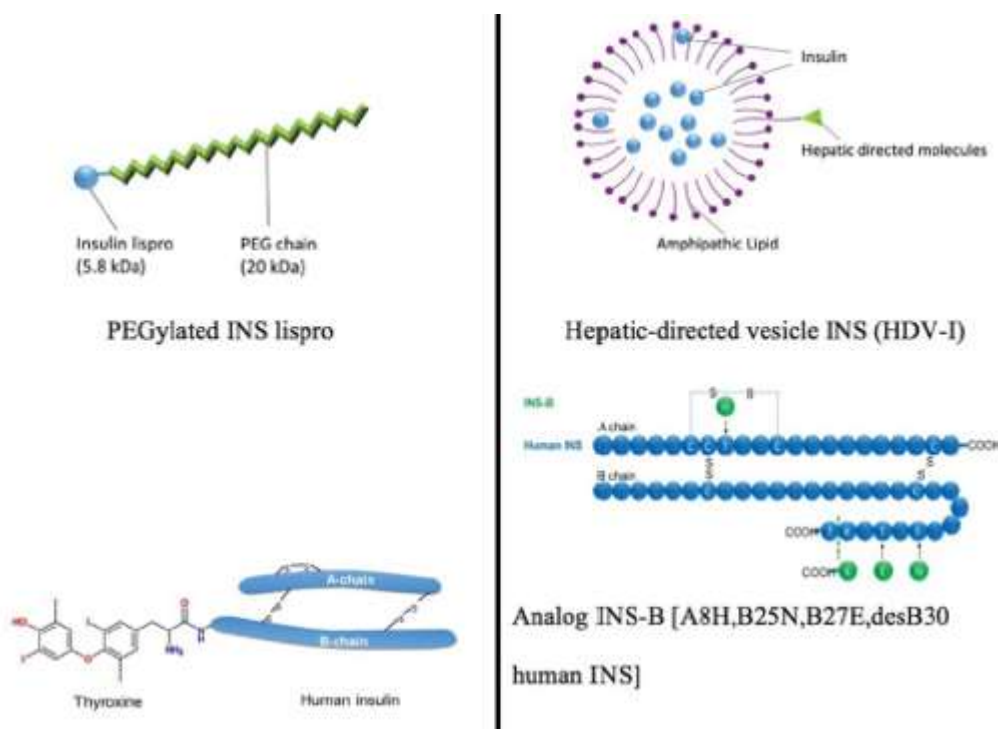
Επίσης, η βραδεία αύξηση του εξωγενούς ρυθμού έγχυσης γλυκόζης με τα ανάλογα ινσουλίνης, υποδηλώνει περεταίρω ότι η σύνδεση με τις κυκλοφορούσες πρωτεΐνες ίσως περιορίζει επιτυχώς την πρόσβαση των αναλόγων στις περιφερικές θέσεις από το φράγμα του ενδοθηλίου. Δεδομένα από πειράματα με προινσουλίνη, υποστηρίζουν περαιτέρω αυτό το συμπέρασμα. Τα δεδομένα υποστηρίζουν πως η προσθήκη του χαρακτηριστικού θυρόξυλ τμήματος στην B1 ομάδα της ινσουλίνης, οδηγεί σε μια σχετική ανεπάρκεια της περιφερικής αλλά όχι της ηπατικής της δράσης. Πρόσφατα συνθετικά ανάλογα που διασπώνται γρήγορα σε μονομερή, έχει δειχθεί να εμφανίζονται στο πλάσμα πιο γρήγορα σε σχέση με τη μητρική ινσουλίνη από τις υποδόριες αποθήκες. Αυτές οι παρατηρήσεις μαζί με τα δεδομένα σχετικά με το μέγεθος των τριχοειδικών πόρων, παρέχουν περεταίρω αποδείξεις πως το τριχοειδικό ενδοθήλιο επιδεικνύει μια περιοριστική ροή στο ποσοστό διάχυσης της ινσουλίνης στην κυκλοφορία μέσω του διάμεσου χώρου. Συνοπτικά, τα δεδομένα των μελετών υποστηρίζουν πως η αναστολή της γλυκόζης στην περιφέρεια είναι μια άμεση και όχι έμμεση δράση της ινσουλίνης και πως τα ανάλογα ινσουλίνης που συνδέονται με τις κυκλοφορούσες πρωτεΐνες δέσμευσης της θυροξίνης, εμφανίζουν ευκολότερη πρόσβαση στους ηπατικούς υποδοχείς ινσουλίνης σε σχέση με τους περιφερικούς και πως η διαφορά αυτή είναι έκδηλη στις φυσιολογικές τους επιδράσεις στο μεταβολισμό της γλυκόζης [50],[51].

Σήμερα διανύεται μια συναρπαστική περίοδος με την ανάπτυξη νεότερων αναλόγων, τα οποία φαίνεται να συνδυάζουν την ιδιότητα της ηπατοεκλεκτικότητας με μια μεγαλύτερη διάρκεια δράσης. Τέτοια ανάλογα, θα μπορούσαν να προσφέρουν ένα περισσότερο φυσιολογικό συμπλήρωμα βασικής ινσουλίνης. Τα τρέχοντα ηπατικά ανάλογα ινσουλίνης διαθέτουν είτε παθητικούς είτε ενεργούς μηχανισμούς στόχευσης του ήπατος (βλ. εικόνα 22). Τα ανάλογα ινσουλίνης που διαθέτουν αυξημένο μέγεθος σε σύγκριση με την ινσουλίνη, επιτυγχάνουν την ηπατοεκλεκτικότητα μέσω *παθητικής στόχευσης του ήπατος*, εκμεταλλευόμενα τις διαφορές ανάμεσα στα ηπατικά τριχοειδή αγγεία και σε εκείνα του περιφερικού αίματος. Τα μεγάλα μόρια τα οποία έχουν περιορισμένη μεταφορά στα περιφερικά τριχοειδή, μπορούν εύκολα να διαχέονται μέσω των ανοιχτών πόρων των ηπατικών αγγείων. Τα θυρόξυλ ανάλογα ινσουλίνης και η ινσουλίνη detemir για παράδειγμα, σχηματίζουν μεγαλύτερα συμπλέγματα μέσω δέσμευσης τους με πρωτεΐνες του πλάσματος. Η ινσουλίνη **detemir**, λόγω της δέσμευσης της με πρωτεΐνη (98% σύνδεση με λευκωματίνη), μπορεί να διαθέτει μια μεγαλύτερη επίδραση στο μεταβολισμό της γλυκόζης στο ήπαρ σε σχέση με τους περιφερικούς ιστούς. Το κατάλοιπο λιπαρού οξέος σχετίζεται με θέσεις δέσμευσης ελεύθερων λιπαρών οξέων στη λευκωματίνη στο διάμεσο υγρό και στο πλάσμα. Όταν η ινσουλίνη detemir συγκρίνεται με ισοδύναμη δόση ινσουλίνης NPH σε υγιή άτομα, η detemir έχει μεγαλύτερη επίδραση στο μεταβολισμό της γλυκόζης στο ήπαρ σε σύγκριση με τους περιφερικούς ιστούς. Σχετική ηπατοεκλεκτικότητα έχει επίσης εμφανιστεί κατά τη διάρκεια της υπογλυκαιμίας. Σε συγκεντρώσεις γλυκόζης πλάσματος ίσες ή μικρότερες των 3,5 mmol/l, η καταστολή της ενδογενούς παραγωγής της γλυκόζης ήταν μεγαλύτερη με την επίδραση της detemir σε σχέση με την NPH, ενώ η διέγερση της περιφερικής πρόσληψης της γλυκόζης ήταν μεγαλύτερη με την NPH σε σχέση με την detemir.

Σε κλινικές μελέτες, η detemir σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο υπογλυκαιμίας, μειωμένο σχετικό κίνδυνο νυχτερινής υπογλυκαιμίας και μειωμένη αύξηση του σωματικού βάρους σε σύγκριση με την NPH, υποστηρίζοντας περεταίρω την υπόθεση πως η detemir είναι ηπατοεκλεκτική. Η ινσουλίνη **degludec**, αποτελεί επίσης μια νέα βασική ινσουλίνη, στην οποία η δομική προσθήκη γλουταμικού οξέος μπορεί να αλλάξει τις υδρόφοβες ιδιότητες της. Η degludec παρέχει συγκρίσιμο γλυκαιμικό έλεγχο με την ινσουλίνη glargine και λόγω του μοριακού της μεγέθους μπορεί να είναι ηπατοεκλεκτική. Η συγγένεια δέσμευσης της degludec για τη λευκωματίνη είναι 2.4 φορές υψηλότερη σε σχέση με την detemir. Ωστόσο, είναι πιθανόν πως η ηπατική κάλυψη του υποδοχέα από την degludec να είναι μικρότερη από εκείνη της detemir, με συνέπεια τη μειωμένη τάση της πρώτης να είναι ηπατοεκλεκτική. Ένα ακόμη ανάλογο παράδειγμα συνιστά η ινσουλίνη **peglispro**. Πιστεύεται πως το μεγάλο μέγεθος του συγκεκριμένου αναλόγου, εμποδίζει τη μεταφορά του σε όλα τα περιφερικά τριχοειδή αγγεία του αίματος προς το διάμεσο υγρό των σκελετικών μυών και του λιπώδους ιστού, αφήνοντας περισσότερη διαθέσιμη ινσουλίνη για τη διήθηση μέσω των ηπατικών τριχοειδών. Ωστόσο, η ηπατοεκλεκτικότητα της ινσουλίνης peglispro αποδείχθηκε αντιστρόφως ανάλογη της δοσολογίας, καθώς με την αύξηση της δόσης, η ηπατοεκλεκτικότητα της μειώθηκε, αλλά διατηρήθηκε κάτω από μια ορισμένη δόση [50],[51],[52].

Στην *ενεργό ηπατική στόχευση*, η μία προσέγγιση που εφαρμόζεται επιδιώκει την προνομιακή στόχευση της β ισομορφής του υποδοχέα ινσουλίνης (IR-B), η οποία και κυριαρχεί όσον αφορά την έκφραση της στο ανθρώπινο ήπαρ, σε σχέση με την α ισομορφή του (IR-A). Τα σχετικά ανάλογα που στοχεύουν εκλεκτικά τη β ισομορφή του υποδοχέα ινσουλίνης ονομάζονται INS-B και ο ρόλος τους έγκειται στην εκλεκτική δράση τους στο ήπαρ, εφόσον η ισομορφή αυτή κυριαρχεί στο συγκεκριμένο όργανο, συμβάλλοντας έτσι στην μειωμένη διαθεσιμότητα της ινσουλίνης στους περιφερικούς ιστούς. Το ανάλογο INS-B παράγεται στη ζύμη ως πρόδρομο της ινσουλίνης, το οποίο κατόπιν τοποκατευθυνόμενης μεταλλαξογένεσης, μετατρέπεται ενζυμικά σε desB30 ανάλογα ινσουλίνης των δύο αλυσίδων (εικόνα 22). Σε *in vivo* μελέτες σε τρωκτικά, τα INS-B ανάλογα εμφάνισαν υψηλότερη δραστικότητα συσσώρευσης ηπατικού γλυκογόνου (75% ισχύς της ανθρώπινης ινσουλίνης) σε σχέση με τη σύνθεση γλυκογόνου στους σκελετικούς μύες (45% ισχύς της ανθρώπινης). Η ηπατοεκλεκτικότητα των αναλόγων αυτών εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την ιστοειδική έκφραση των ισομορφών του υποδοχέα ινσουλίνης. Ωστόσο, εφόσον η β ισομορφή του υποδοχέα εκφράζεται επίσης εμφανώς στον ανθρώπινο σκελετικό μυ, απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση των INS-B αναλόγων ηπατικής στόχευσης σε εναλλακτικά ζωικά μοντέλα, τα οποία να σχετίζονται περισσότερο με τον άνθρωπο. Η δεύτερη προσέγγιση που εφαρμόζεται στην ενεργό ηπατική στόχευση, είναι η δημιουργία των ηπατικά κατευθυνόμενων λιπιδικών κυστιδίων ινσουλίνης HDV-1 (<150 nm σε διάμετρο), τα οποία εμπεριέχουν μόρια που στοχεύουν ηπατοκύτταρα (hepatocyte-targeting molecules, HTMs) και που βρίσκονται ενσωματωμένα στην επιφάνεια. Τα HTMs περιλαμβάνουν μόρια που στοχεύουν ειδικά τον υποδοχέα της γαλακτόζης, του ήπατος ή τον υποδοχέα της βιοτίνης στα ηπατοκύτταρα. Μετά την απορρόφηση και την απελευθέρωση των κυστιδίων, η ελεύθερη ινσουλίνη εισέρχεται στη συστηματική κυκλοφορία και πυροδοτεί την ενεργοποίηση των περιφερικών IR.

Παράλληλα, το στρώμα λιπιδίων που σχετίζεται με την ινσουλίνη οδηγείται στα ηπατοκύτταρα, εξαιτίας της διασύνδεσης των μορίων HTMs στους ηπατικούς υποδοχείς. Η ινσουλίνη τότε διαχωρίζεται από το λιπιδικό σύμπλοκο, απελευθερώνεται σε μεγάλη ποσότητα (ενίσχυση στο σκεύασμα HDV-1) και ασκεί τη δράση της στο ήπαρ. Ωστόσο, κυστίδια με διάμετρο άνω των 90 nm, εμφανίζουν αυξημένη πρόσληψη από μη παρεγχυματικά κύτταρα, η οποία μειώνει την ηπατική εξειδίκευση, καθιστώντας τα μη αποτελεσματικά [52].



Εικόνα 22: Προσεγγίσεις ηπατικής στόχευσης μέσω της INS θεραπείας. Στην εικόνα παρουσιάζονται οι παθητικοί και οι ενεργοί μηχανισμοί στόχευσης που διαθέτουν τα τρέχοντα ηπατικά ανάλογα ινσουλίνης. Αριστερά, η παθητική στόχευση εκμεταλλεύεται τη διαφορά των ενδοθηλιακών αγγείων σε περιφερικούς ιστούς έναντι του ήπατος. Τα μεγάλα μόρια μπορούν ελάχιστα να διαχυθούν μέσα από τα τοιχώματα των περιφερικών τριχοειδών και έτσι επιτυγχάνουν ηπατοεκλεκτικότητα. Δεξιά, η ενεργός ηπατική στόχευση αξιοποιεί δύο ειδών προσεγγίσεις, τη δημιουργία INS-B αναλόγων που στοχεύουν εκλεκτικά την β ισομορφή του IR και τη δημιουργία ηπατικά κατευθυνόμενων λιπιδικών κυστιδίων ινσουλίνης HDV-1 (<150 nm σε διάμετρο), τα οποία εμπεριέχουν μόρια που στοχεύουν ηπατοκύτταρα (hepatocyte-targeting molecules, HTMs) [52]

13. Νέες μορφές θεραπείας με ινσουλίνη

Υπάρχει ένας αριθμός πειραματικών προσεγγίσεων για τη χορήγηση ινσουλίνης, συμπεριλαμβανομένου της χρήσης νέων ινσουλινών, νέων οδών χορήγησης, ενδοπεριτοναϊκών συσκευών χορήγησης, γονιδιακής θεραπείας, όπως επίσης μεταμοσχεύσεις νησιδίων και παγκρέατος. Έχουν γίνει προσπάθειες να χορηγηθεί ινσουλίνη από στόματος, ρινικά, πρωκτικά, με εισπνοή και με υποδόρια εμφύτευση σφαιριδίων. Η πιο ελπιδοφόρα αυτών των εναλλακτικών λύσεων είναι η χορήγηση με εισπνοή, η οποία μπορεί να επιτευχθεί με την προσθήκη διαφόρων συστατικών όπως μαννιτόλη, γλυκίνη και κιτρικό νάτριο στην ινσουλίνη, ώστε να αυξηθεί η απορρόφηση της μέσω του πνευμονικού βλεννογόνου. Η απορρόφηση είναι ταχεία και προσεγγίζει το ποσοστό που θα επιτευχθεί μέσω της υποδόριας χορήγησης της ινσουλίνης. Αν και η από του στόματος χορήγηση της ινσουλίνης θα πρέπει να προτιμάται από τους ασθενείς και θα παρέχει υψηλότερες σχετικές συγκεντρώσεις ινσουλίνης στην κυκλοφορία, οι προσπάθειες να αυξηθεί η εντερική απορρόφηση της ορμόνης είχαν περιορισμένη επιτυχία. Οι προσπάθειες επικεντρώθηκαν στην προστασία της ινσουλίνης από ενσωμάτωση σε λιποσώματα. Η ενδοπεριτοναϊκή έγχυση ινσουλίνης μέσα στην πυλαία κυκλοφορία έχει χρησιμοποιηθεί πειραματικά σε ανθρώπους για περιόδους αρκετών μηνών. Η μεταμόσχευση συνιστά προκλητική προσέγγιση για την αντικατάσταση της ινσουλίνης. Τμηματική παγκρεατική μεταμόσχευση έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία σε εκατοντάδες ασθενείς, ωστόσο η χειρουργική επέμβαση είναι τεχνικά περίπλοκη και συνήθως συνίσταται μόνο σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο και επιπλοκές. Οι μεταμοσχεύσεις των παγκρεατικών νησιδίων θεωρητικά είναι λιγότερο περίπλοκες, ωστόσο ο ακριβής ρόλος της συγκεκριμένης μεταμόσχευσης συζητείται και η προμήθεια των παρασκευασμάτων που διατίθενται είναι πολύ περιορισμένη [33].

13.1 Εισπνεόμενη Ινσουλίνη:

Η εισπνεόμενη ινσουλίνη είναι επανάσταση για τη θεραπεία του διαβήτη. Οι πνεύμονες έχουν ορισμένα χαρακτηριστικά τα οποία καθιστούν εξαιρετικά ενδιαφέρουσα αυτήν την οδό χορήγησης. Οι 480 εκατομμύρια περίπου κυψελίδες των πνευμόνων, παρέχουν μια μεγάλη και αυξημένης αιμάτωσης επιφάνεια με ένα λεπτό κυψελιδικό επιθήλιο, το οποίο επιτρέπει την ταχεία απορρόφηση των ουσιών στη συστηματική κυκλοφορία. Ένα πρόσθετο πλεονέκτημα της χορήγησης φαρμάκων μέσω του πνεύμονα, είναι ότι η ηπατική αποδόμηση αποφεύγεται. Στο παρελθόν δοκιμάστηκε μια τέτοια ινσουλίνη, η Exubera, η οποία είχε διατεθεί στα φαρμακεία το 2005, αλλά αποσύρθηκε ένα χρόνο αργότερα λόγω μικρής εμπορευσιμότητας. Οι λόγοι για την αποτυχία της Exubera πιθανόν σχετίζονται με έναν αριθμό παραγόντων, συμπεριλαμβανομένου του μεγάλου μεγέθους της συσκευής εισπνοής και της διαδικασίας του δυσκίνητου χειρισμού που απαιτείται για τη χορήγηση. Περισσότερο αποτελεσματική φαίνεται να είναι η Afrezza, εισπνεόμενο προϊόν ανθρώπινης ινσουλίνης. Η ινσουλίνη αυτή περιέχεται σε μια συσκευή εισπνοής, σε μορφή σκόνης και απελευθερώνεται υπό τη μορφή μικροσωματιδίων στους πνεύμονες.

Όταν τα μικροσωματίδια εισέρχονται στους πνεύμονες, διαλύονται γρήγορα στο ουδέτερο ή βασικό φυσιολογικό pH των κυψελίδων και απελευθερώνουν ινσουλίνη στη συστηματική κυκλοφορία ύστερα από ταχεία απορρόφηση. Η χρήση της είναι προγευματική, δηλαδή ο διαβητικός κάνει μια εισπνοή πριν από το φαγητό και εξασφαλίζει την ινσουλίνη που χρειάζεται άμεσα. Την ινσουλίνη αυτή μπορούν να την χρησιμοποιούν τόσο οι διαβητικοί τύπου 1, όσο και οι διαβητικοί τύπου 2. Σημειώνεται ότι η ινσουλίνη αυτή δεν μπορεί να εξασφαλίσει τη ρύθμιση του σακχάρου για όλο το 24ωρο, γι' αυτό οι ασθενείς που δεν έχουν καλή βασική έκκριση ινσουλίνης, θα πρέπει κάνουν μια ένεση βραδείας αποδέσμευσης (24ωρη ινσουλίνη) κάθε βράδυ και να χρησιμοποιούν την εισπνεόμενη ινσουλίνη πριν από κάθε γεύμα [53],[54].

Μετά από υποδόρια ένεση, η ανθρώπινη regular ινσουλίνη χρειάζεται ένα χρόνο γύρω στα 80-120 λεπτά μέχρι τη μέγιστη συγκέντρωση και η δράση της διαρκεί 5-8 ώρες. Τα ανάλογα υπερταχείας δράσης (aspart, lispro) χρειάζονται χρόνο γύρω στα 50-120 λεπτά μέχρι τη μέγιστη συγκέντρωση και έχουν διάρκεια δράσης γύρω στις 3-5 ώρες. Η εισπνεόμενη ινσουλίνη ωστόσο, έχει μικρότερο χρόνο μέχρι τη μέγιστη συγκέντρωση (12-17 λεπτά) καθώς και μικρότερη διάρκεια δράσης (2-3 ώρες). Η ταχύτερη απορρόφηση και η βραχύτερη διάρκεια δράσης της, είναι πιο κοντά στην φυσιολογική απελευθέρωση της γευματικής ινσουλίνης και παρέχουν τη δυνατότητα για ταχύτερη μείωση της γλυκόζης. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη βελτιωμένη μεταγευματική ρύθμιση της γλυκόζης, μειωμένη υπογλυκαιμία και μικρότερη αύξηση βάρους λόγω του μειωμένου χρόνου υστέρησης. Επιπλέον, η χρήση της εισπνεόμενης αυτής μορφής ινσουλίνης αποφεύγει την ταλαιπωρία που συνδέεται με υποδόριες ενέσεις. Ωστόσο, σε μία 2-ετών κλινική μελέτη φάσης 3 που συνέκρινε την εισπνεόμενη ινσουλίνη Afrezza με την υποδόρια ένεση ταχείας δράσης αναλόγων ινσουλίνης σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 ή 2, παρατηρήθηκε μια σταδιακή, μικρή μείωση της πνευμονικής λειτουργίας στις ομάδες θεραπείας. Οι αλλαγές σημειώθηκαν λίγο μετά την έναρξη της θεραπείας, επιλύθηκαν όμως γρήγορα μετά τη διακοπή της και δεν θεωρήθηκαν κλινικά σημαντικές [55],[56].

Η χρήση της Afrezza αντενδείκνυται σε ασθενείς με άσθμα και χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, καθώς έχει παρατηρηθεί οξύς βρογχόσπασμος. Δεδομένου του εισπνεόμενου τρόπου χορήγησης της Afrezza, είναι κλινικά σημαντική η γνώση σχετικά με το αν η ύπαρξη λοίμωξης του ανώτερου αναπνευστικού, μπορεί να έχει επίδραση στις ιδιότητες της και ως εκ τούτου εάν έχει επιπτώσεις στο γλυκαιμικό έλεγχο. Γι' αυτό το λόγο, πραγματοποιήθηκε μια κλινική μελέτη φάσης 2 με σκοπό την διερεύνηση της αλληλεπίδρασης ανάμεσα στη λοίμωξη του αναπνευστικού και τις φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές ιδιότητες της Afrezza, σε διαβητικούς ασθενείς τύπου 1 ή 2. Αυτή η μελέτη έδειξε πως η ενεργός και συμπτωματική λοίμωξη κατά τη διάρκεια θεραπείας με την εισπνεόμενη Afrezza, δεν είχε καμία επίδραση στις παραπάνω ιδιότητες της εισπνεόμενης ινσουλίνης, οι οποίες μάλιστα ήταν παρόμοιες τόσο κατά τη διάρκεια όσο και ύστερα από την ανάρρωση από τη λοίμωξη. Περιορισμός της συγκεκριμένης μελέτης είναι ο μικρός αριθμός των εγγεγραμμένων συμμετεχόντων, ωστόσο τα δεδομένα υποστηρίζονται και από άλλες μελέτες που έχουν διεξαχθεί για να αξιολογήσουν την καταλληλότητα της χρήσης εισπνεόμενων μορφών ινσουλίνης. Ένας άλλος περιορισμός της μελέτης είναι το γεγονός πως δεν μελετήθηκαν ασθενείς με λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού.

Τα συλλογικά αποτελέσματα της μελέτης, δείχνουν πως η εισπνεόμενη μορφή ινσουλίνης μπορεί να χρησιμοποιηθεί επιτυχώς για τη γευματική κάλυψη ινσουλίνης στους ασθενείς με ΣΔ, κατά τη διάρκεια μιας συμπτωματικής λοίμωξης του ανώτερου αναπνευστικού, ωστόσο το ζήτημα που προκύπτει, είναι κατά πόσο το ίδιο το φάρμακο προκαλεί λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού ή τα συμπτώματά τους [55].

Συμπερασματικά, η θεραπεία με την εισπνεόμενη ινσουλίνη, αποτελεί μια εξαιρετικά θετική εξέλιξη στον τομέα της θεραπείας του διαβήτη, λόγω της ευκολίας στη χορήγηση της και της αποτελεσματικότητας που επιδεικνύει (ταχύτερη απορρόφηση, βραχύτερη διάρκεια δράσης, βελτιωμένη μεταγευματική ρύθμιση της γλυκόζης), σε σχέση με τη regular ινσουλίνη και τα υπερταχείας δράσης ανάλογα lispro και aspart). Ωστόσο, παραμένει αναγκαία η πραγματοποίηση περαιτέρω ερευνών, οι οποίες να καταστούν ικανές ώστε να αποδειχθούν στην πράξη όλα τα παραπάνω, αλλά και ώστε να απαντηθούν ερωτήματα σχετικά με την ασφάλεια χρήσης του συγκεκριμένου φαρμάκου (π.χ. πιθανότητα ανάπτυξης καρκίνου του πνεύμονα).

13.2 Δισκία Ινσουλίνης:

Η χορήγηση της ινσουλίνης μέσω της στοματικής οδού, διαθέτει αρκετά πλεονεκτήματα σε σχέση με άλλες οδούς συστηματικής χορήγησης. Συγκεκριμένα, έχει δυνητικά οφέλη στη μείωση του τοπικού πόνου, ερεθισμού και τραυματισμών, αλλά και στη μείωση της πιθανής μόλυνσης του δέρματος, κατόπιν ενέσεων. Επίσης, βελτιώνει τα επίπεδα ινσουλίνης στην πυλαία φλέβα που οδηγεί στο ήπαρ, περιορίζοντας με αυτόν τον τρόπο την περιφερική υπερινσουλιναιμία, η οποία συνδέεται με νευροπάθεια και αμφιβληστροειδοπάθεια σε άλλες οδούς χορήγησης. Παρόλο που η από του στόματος χορήγηση της ινσουλίνης είναι πιο επιρρεπής στον ηπατικό μεταβολισμό, μειώνοντας τη συνολική βιοδιαθεσιμότητα της, δίνεται η δυνατότητα να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας και η ανοσολογική απόκριση σε περιφερικούς ιστούς. Λόγω της ευκολίας στη χρήση και των μειωμένων παρενεργειών, η από του στόματος χορήγηση του φαρμάκου επιτρέπει μια καλύτερη συμμόρφωση των ασθενών στην ινσουλινοθεραπεία του διαβήτη. Ωστόσο αρκετά εμπόδια χρειάζεται να αντιμετωπισθούν κι αυτό γιατί πριν φτάσει η ινσουλίνη στη συστηματική κυκλοφορία, πρέπει να διατηρήσει ανέπαφη τη δομή και τη διαμόρφωση της μέσα από το στομάχι και το έντερο. Ως πρωτεϊνικό φάρμακο, η χαμηλή βιοδιαθεσιμότητα μέσω της στοματικής οδού χορήγησης και η μειωμένη βιολογική της δράση, μπορεί να αποδοθεί στο χαμηλό ρυθμό διάχυσης μέσα από το φραγμό της βλέννας του σιέλου και στην ευαισθησία που παρουσιάζει στα πρωτεολυτικά ένζυμα (πεψίνη του στομάχου, θρυψίνη και χυμοθρυψίνη του εντέρου, κ.τ.λ.). Ωστόσο ο ειλεός του εντέρου διαθέτει λιγότερα πεπτικά ένζυμα και ως εκ τούτου, μπορεί δυνητικά να είναι η θέση για τη βέλτιστη απορρόφηση της ινσουλίνης [57].

Επί του παρόντος, δύο προϊόντα δισκίων ινσουλίνης έχουν υποστεί κλινικές δοκιμές. Η κοκκοποίηση είναι μία από τις πιο σημαντικές διεργασίες για την παραγωγή δισκίων και κατηγοριοποιείται σε ξηρή και υγρή. Το πρώτο από του στόματος σκεύασμα δισκίου, το **Eligen**, κατασκευάστηκε από την εταιρία Emisphere και περιέχει την ινσουλίνη και τον φορέα φαρμάκου SNAC {sodium N-[8-(2-hydroxybenzoyl) amino] caprylate}, ο οποίος δεσμεύει μη ομοιοπολικά την ινσουλίνη και βελτιώνει τη γαστρεντερική της απορρόφηση, με το σχηματισμό του αναστρέψιμου αυτού συμπλόκου. Αυτό το σύμπλοκο δεν μεταβάλλει τις φυσικοχημικές ιδιότητες της ινσουλίνης και είναι σε θέση να περάσει μέσα από τη γαστρεντερική επιθηλιακή μεμβράνη με απλή διάχυση. Μετά την απορρόφηση, η ινσουλίνη διαχωρίζεται από τον SNAC φορέα και φτάνει στο ήπαρ μέσω της πυλαίας φλέβας σε υψηλή συγκέντρωση, με αποτέλεσμα μια περισσότερο φυσιολογική ηπατική απόκριση και ως εκ τούτου ισχυρότερη επίδραση στην ηπατική παραγωγή γλυκόζης. Οι τεχνολογίες που χρησιμοποιούνται μπορούν να προστατεύσουν τα πεπτίδια μέσα στο σκεύασμα από την ενζυμική τους αποικοδόμηση και να ενισχύσουν την απορρόφηση τους. Σε σχετική μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε άνδρες με ΣΔ τύπου 2, η χορήγηση του δισκίου σημείωσε μεγαλύτερη μείωση των επιπέδων της γλυκόζης του αίματος όταν χορηγήθηκε 10 λεπτά προ του γεύματος, ενώ κατά τη διάρκεια της γευματικής κατάστασης, η μέση μέγιστη συγκέντρωση της ινσουλίνης ήταν μικρότερη, όπως και ο χρόνος που χρειάστηκε για να την φτάσει, σε σχέση με την κατάσταση νηστείας. Τα αποτελέσματα δείχνουν πως το συγκεκριμένο δισκίο ινσουλίνης μπορεί δυνητικά να οδηγήσει σε έναν καλύτερο έλεγχο της γλυκόζης του πλάσματος μετά από ένα γεύμα, με γρήγορη μάλιστα απορρόφηση και επίσης πως διαθέτει άμεση δράση μέσα σε 30 λεπτά με μικρή διάρκεια (1 ώρα), ώστε να ελαχιστοποιηθεί η επίδραση στους περιφερικούς ιστούς και η υπερβολική υπογλυκαιμία. Ωστόσο, για να προχωρήσει το σκεύασμα της Eligen στην αγορά, είναι απαραίτητο να πραγματοποιηθούν μελέτες μεγαλύτερης διάρκειας σε ένα μεγάλο δείγμα ασθενών με ΣΔ τύπου 1, ώστε να διερευνηθεί η υπογλυκαιμική δράση του δισκίου ινσουλίνης και σε αυτήν την ομάδα διαβητικών. Το δεύτερο από του στόματος σκεύασμα ινσουλίνης που έχει υποστεί κλινικές δοκιμές, είναι το προϊόν **IN-105** από την εταιρία Biocon. Η τεχνολογία που χρησιμοποιείται σε αυτό το σύστημα χορήγησης από του στόματος, ονομάζεται Nobex τεχνολογία και χρησιμοποιεί τη χημική τροποποίηση της ανασυνδυασμένης ανθρώπινης ινσουλίνης με πολυαιθυλενική γλυκόζη (PEG) και έναν ενισχυτή διείσδυσης. Η τροποποίηση αυτή οδήγησε σε ενίσχυση της διαλυτότητας της ινσουλίνης, αύξηση της γαστρεντερικής της απορρόφησης και σε μεγαλύτερη προστασία από υδρόλυση μέσω στερεοχημικής παρεμπόδισης. Το IN-105 είναι ένα από του στόματος άμεσης δράσης ανάλογο ινσουλίνης, του οποίου η έναρξη δράσης είναι παρόμοια με την αντίστοιχη του Eligen, και η οποία θα μπορούσε ενδεχομένως να ελέγξει τα επίπεδα της μεταγευματικής γλυκόζης μέσα σε 30 λεπτά. Αυτό το ανάλογο ινσουλίνης έχει μελετηθεί σε 20 ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, σε τέσσερις δόσεις 20 λεπτά πριν από το γεύμα και σε πέντε διαδοχικές περιόδους. Η μείωση του επιπέδου γλυκόζης που επιτεύχθηκε ήταν ανάλογη με τη δόση χορήγησης (μεγαλύτερη μείωση, κατόπιν μεγαλύτερης δόσης) και η μέγιστη συγκέντρωση ινσουλίνης ήταν σημαντικά διαφορετική μεταξύ των τεσσάρων δόσεων. Ωστόσο ο χρόνος για την επίτευξη της μέγιστης δράσης ήταν ο ίδιος (30 λεπτά) για όλες τις δόσεις.

Στην συγκεκριμένη μελέτη όμως παρουσιάστηκαν αρκετές ανεπιθύμητες ενέργειες στους ασθενείς, όπως υπογλυκαιμία, αύξηση στα τριγλυκερίδια του ορού και ζάλη. Παρόλο που οι μεγάλες δόσεις χορήγησης επέφεραν μια καλύτερη απορρόφηση αλλά και αποτελεσματικότερο μεταγευματικό έλεγχο της γλυκόζης στη μελέτη, οι επιπτώσεις πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά τον προσδιορισμό της βέλτιστης δοσολογίας. Σε σύγκριση με την τεχνολογία της Emisphere, η μελέτη αυτή έδειξε επίσης μια παραλλαγή στην απορρόφηση της από του στόματος ινσουλίνης μεταξύ των ασθενών, η οποία μπορεί και να ευθύνεται για τις παραπάνω παρενέργειες. Συμπερασματικά, τόσο για το προϊόν Eligen όσο και για το IN-105, είναι απαραίτητο να διεξαχθεί περαιτέρω έρευνα σε ένα μεγαλύτερο μέγεθος δειγμάτων, ώστε να καθοριστεί το μακροπρόθεσμο προφίλ ασφάλειας, όπως επίσης και το φαρμακοκινητικό προφίλ απορρόφησης των φαρμάκων. Επιπλέον, οι κλινικές δοκιμές των παραπάνω δισκίων ινσουλίνης βασίστηκαν σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, επομένως είναι απαραίτητο να διεξαχθούν περισσότερες μελέτες σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1, οι οποίοι απαιτούν καθημερινή χορήγηση ινσουλίνης με το σχήμα των πολλαπλών ενέσεων [57].

Πίνακας 5: Παραδείγματα από του στόματος χορήγησης σκευασμάτων ινσουλίνης, με κλινική εφαρμογή [57]

<i>Τεχνολογία</i>	<i>Παράδειγμα από του στόματος σκευάσματος ινσουλίνης</i>	<i>Εταιρία</i>	<i>Τρέχουσα κατάσταση</i>
1. Χημική τροποποίηση 2. Παράγοντας παράδοσης	IN-105	Biocon	Φάση III
	Sodium N-[8-(2-hydroxybenzoyl) amino] caprylate SNAC	Emisphere	Φάση III

14. Σχήματα ινσουλinoθεραπείας στο Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1

Κάθε θεραπευτικό σχήμα αναφέρεται στο σχέδιο έγχυσης ινσουλίνης που ακολουθείται με σκοπό τον έλεγχο των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα και περιλαμβάνει τα είδη της ινσουλίνης που λαμβάνονται, τη δοσολογία αλλά και το διάστημα λήψης τους.

Τα σχήματα ινσουλinoθεραπείας που χρησιμοποιούνται σήμερα περιλαμβάνουν:

- 1) Συμβατικά σχήματα ινσουλinoθεραπείας (2-3 ενέσεις/ημέρα) και
- 2) Εντατικοποιημένα σχήματα ινσουλinoθεραπείας (3-4 ενέσεις/ημέρα)

14.1 Συμβατική ινσουλinoθεραπεία [58]

Η συμβατική ινσουλinoθεραπεία είναι μια θεραπευτική αγωγή που εφαρμόζεται για τη θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη, ερχόμενη σε αντίθεση με τη νεότερη εντατικοποιημένη ινσουλinoθεραπεία. Τα σχήματα ενέσεων που εφαρμόζονται είναι τα ακόλουθα:

- **Μία ένεση ημερησίως:** Η χορήγηση μιας βασικής ινσουλίνης σε συνδυασμό με αντιδιαβητικά δισκία είναι κατάλληλη για ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, αλλά όχι για ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1. Η ένεση γίνεται το βράδυ και μπορεί να χρησιμοποιηθεί η Lantus ή η ινσουλίνη Levemir.
- **Δύο ενέσεις ημερησίως:** Αυτό το σχήμα περιλαμβάνει 2 ενέσεις, πρωί-βράδυ, πριν τα γεύματα. Συνήθως χρησιμοποιούνται μείγματα ανθρώπινης ινσουλίνης (π.χ Humulin M3, Mixtard 30) ή μείγματα αναλόγων ινσουλίνης (π.χ Humalog Mix 25, Humalog Mix50, Novomix 30) και η κατανομή είναι 2/3 το πρωί και 1/3 της συνολικής δόσης το βράδυ. Τα μείγματα περιέχουν ενδιάμεσης δράσης και ταχείας δράσης ινσουλίνη σε προκαθορισμένες αναλογίες. Τα συμβατικά σχήματα ινσουλinoθεραπείας, δεν είναι ευέλικτα και απαιτούν σταθερότητα στις ώρες των γευμάτων, στις ποσότητες αυτών και προγραμματισμό στο χρόνο άσκησης, για επίτευξη ενός καλού γλυκαιμικού ελέγχου.
- **Τρεις ενέσεις ημερησίως:** Προστίθεται στο σχήμα των δύο ενέσεων, ινσουλίνη ταχείας δράσης πριν από το μεσημεριανό γεύμα.

Ωστόσο, με τα γνωστά συμβατικά θεραπευτικά σχήματα ινσουλinoθεραπείας ανακύπτουν στην πράξη αρκετά προβλήματα. Συγκεκριμένα, παρατηρείται έλλειψη ευελιξίας στον χρόνο των ενέσεων, ανεπαρκής κάλυψη της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας, αδυναμία μίμησης του φυσιολογικού πρότυπου έκκρισης ινσουλίνης (συνδυασμός αφενός βασικής ινσουλίνης που εκκρίνεται σε αρκετά σταθερό ρυθμό μεταξύ των γευμάτων αλλά και τη νύχτα, και αφετέρου γευματικής, bolus ινσουλίνης που εκκρίνεται κατά τα γεύματα και επιτυγχάνει την μεταγευματική ευγλυκαιμία), αλλά και ιδιαίτερα προβλήματα στους νοσηλευόμενους ασθενείς. Στους ασθενείς αυτούς για διάφορους λόγους, τροποποιούνται οι ανάγκες ινσουλίνης κατά την διάρκεια νοσηλείας για σύντομο χρονικό διάστημα και η χρήση μειγμάτων δυο φορές ημερησίως μπορεί να αποβεί επικίνδυνη και οπωσδήποτε μη αποτελεσματική γι' αυτό πρέπει να αποφεύγεται.

14.2 Εντατικοποιημένη ινσουλινοθεραπεία:

1. Πολλαπλές ημερήσιες ενέσεις

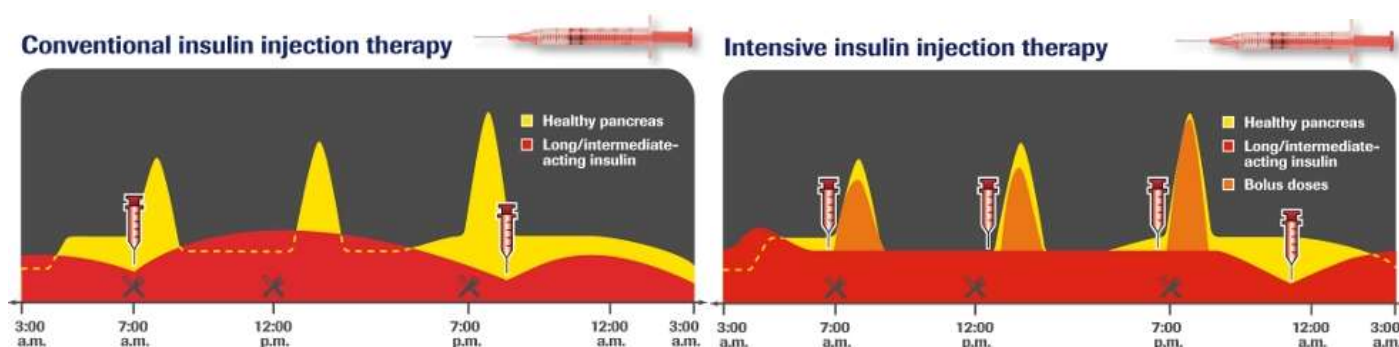
Με την εντατικοποίηση της ινσουλινοθεραπείας επιδιώκεται ο επιπρόσθετος έλεγχος των μεταγευματικών τιμών γλυκόζης του αίματος και επιτυγχάνεται η άριστη ρύθμιση του σακχάρου στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και η ελαχιστοποίηση του κινδύνου των μακροχρόνιων επιπλοκών. Στόχος του σχήματος είναι να μιμηθεί την 24ώρη διακύμανση των επιπέδων της ινσουλίνης που συμβαίνει φυσιολογικά, δηλαδή τον κιρκάδιο ρυθμό έκκρισης της ινσουλίνης. Η σταδιακή εντατικοποίηση, δηλαδή η προσθήκη μιας δόσης γευματικής ινσουλίνης (regular, lispro, aspart, glulisine) πριν από το πρωινό γεύμα ή προτιμότερα πριν από το κύριο γεύμα της ημέρας, (το ονομαζόμενο σχήμα “basal-plus”) αποτελεί ένα λογικό πρώτο βήμα εντατικοποίησης. Αυτό συμβαίνει, γιατί αρκετοί ασθενείς επιτυγχάνουν καλό γλυκαιμικό έλεγχο με το σχήμα αυτό, με τα πρόσθετα πλεονεκτήματα της μικρής πρόσληψης βάρους και της μικρής συχνότητας υπογλυκαιμικών επεισοδίων. Ωστόσο, υπάρχουν δημοσιεύσεις που υποστηρίζουν την υπεροχή του σχήματος με τη χορήγηση έτοιμου μείγματος δυο φορές τη μέρα, έναντι του basal-plus, καθώς ο τακτικός αυτοέλεγχος και η περιοδική επανεξέταση του ασθενούς θα αποκαλύψουν έγκαιρα την ανάγκη για κάλυψη και των άλλων κύριων γευμάτων. Γι’ αυτό το λόγο, ο κανόνας είναι πως προστίθενται σταδιακά και άλλες ενέσεις ταχείας δράσης ινσουλίνης προγευματικά, έως την ανάπτυξη του λεγόμενου εντατικοποιημένου σχήματος “basal-bolus”. Κατά τη μετάβαση αυτή χρειάζονται προσαρμογές (μειώσεις) στη δόση της βασικής ινσουλίνης (NPH, detemir, glargine). Η κλασσική μορφή αυτού του “basal-bolus” περιλαμβάνει 1 ένεση βασικής (50% της ολικής ημερήσιας δόσης) και 3 ενέσεις γευματικής (το υπόλοιπο 50% διαιρεμένο σε τρεις ισόποσες δόσεις), σύνολο 4 ενέσεις/24ωρο. Αντί του σχήματος basal-plus/basal-bolus μπορεί να προτιμηθεί η χορήγηση έτοιμου μείγματος ινσουλινών, πριν από το πρωινό και πριν από το απογευματινό/βραδινό γεύμα. Λιγότερο συχνά προστίθεται και τρίτη ένεση μείγματος (ή καλύτερα μόνο ινσουλίνης ταχείας δράσης) πριν από το μεσημεριανό γεύμα. Αν και το σχήμα basal bolus θεωρείται πως είναι αυτό που προσομοιάζει περισσότερο στον φυσιολογικό τρόπο έκκρισης ινσουλίνης από το πάγκρεας και ως εκ τούτου παρουσιάζεται ως το πλέον αποτελεσματικό, το σχήμα με την χορήγηση μείγματος παραμένει μια καλή επιλογή, σχετικά απλοποιημένη και λιγότερο απαιτητική, σε ότι αφορά τον αυτοέλεγχο της γλυκόζης και τη συχνότητα των ενέσεων. Η επιλογή μεταξύ των τεσσάρων διαθέσιμων σχημάτων εντατικοποίησης δεν είναι πάντα εύκολη και δεν υπάρχουν σαφείς κατευθυντήριες [59],[60].

Το εντατικοποιημένο σχήμα έχει το **πλεονέκτημα** της καλύτερης ρύθμισης του διαβήτη ενώ προσφέρει καλύτερη ποιότητα ζωής καθώς προσφέρει ελεύθερο ωράριο γευμάτων και εύκολη τροποποίηση της δόσης της ινσουλίνης πριν από την άσκηση. Τα βραδέα ανάλογα (Glargine και Detemir) έχουν διάρκεια δράσης μέχρι 22 – 24 ώρες (κυρίως η Glargine), δεν παρουσιάζουν αιχμές δράσης και κατά συνέπεια ελαχιστοποιούν τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας (κυρίως η Detemir). Αποτελούν έτσι μια πολύ καλή πρόταση για την κάλυψη της βασικής ινσουλιναιμίας (το basal στοιχείο) στο εντατικοποιημένο σχήμα ινσουλινοθεραπείας. Βεβαίως και οι ανθρωπίνου τύπου ενδιάμεσης δράσεως ινσουλίνες μπορούν να καλύψουν την βασική αναγκαία ινσουλιναιμία (χορηγούμενες όμως δυο φορές ημερησίως).

Και σ' αυτή την περίπτωση όμως η παρουσία νυχτερινών υπογλυκαιμιών καθιστά μονόδρομο την χρήση μακρού αναλόγου που τεκμηριωμένα παρουσιάζει λιγότερες υπογλυκαιμίες συγκριτικά με την NPH. Επομένως η εντατικοποιημένη θεραπεία, εξασφαλίζει τη βασική ινσουλιναιμία του οργανισμού (*βασική ινσουλίνη*) και καλύπτει τα γεύματα (*γευματική ινσουλίνη*), παρέχοντας ευελιξία στο χρόνο λήψης γευμάτων, στην ποσότητα αυτών, στο χρόνο της άσκησης και στη διόρθωση τυχαίων αυξημένων τιμών σακχάρου (*διορθωτική ινσουλίνη*). Στα **μειονεκτήματα** περιλαμβάνονται οι συχνές ενέσεις ινσουλίνης και οι συχνές μετρήσεις του σακχάρου στο αίμα, οι οποίες πρέπει να είναι τουλάχιστον τρεις την ημέρα. Επίσης, η εντατικοποιημένη θεραπεία επίσης έχει αυξημένο οικονομικό κόστος [58].

Πίνακας 6: *Επιλογή θεραπευτικού σχήματος εντατικής ινσουλινοθεραπείας* [60]

Παρουσία χρόνιων επιπλοκών-Ηλικία	<u>Basal-bolus</u>	<u>Μείγματα</u>	<u>Basal +</u>
Προτίμηση ασθενούς για λιγότερες ενέσεις		+	+
Άστατα/ποικίλα γεύματα	+		+
Μεταβαλλόμενη καθημερινότητα/άστατο ωράριο	+		
Περιορισμένες φυσικές/νοητικές ικανότητες		+	
Ανάγκη για αυστηρότερη μεταγευματική ρύθμιση/πρόληψη εμφάνισης χρόνιων επιπλοκών	+		+
Απροθυμία/αδυναμία συχνού καθημερινού αυτοελέγχου		+	
Περιορισμένη στήριξη από περιβάλλον και θεράποντα ιατρό		+	+



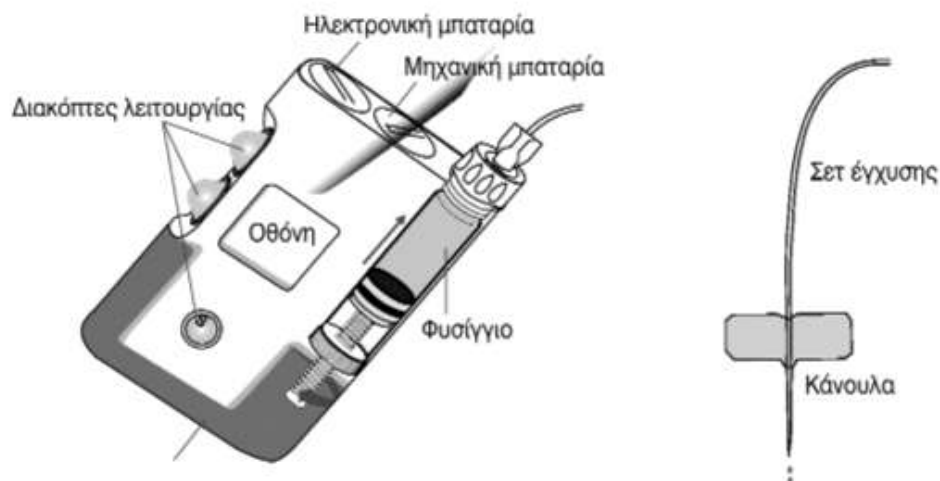
Εικόνα 23: Συμβατική και εντατικοποιημένη ινσουλινοθεραπεία. Η συμβατική παρέχει έναν περιορισμό στη δράση της ινσουλίνης με αποτέλεσμα να μην μπορεί να ανταποκριθεί στις διαφορετικές ανάγκες σε ινσουλίνη όλη τη μέρα. Η εντατική θεραπεία από την άλλη, είναι καλύτερη από τη συμβατική μιμούμενη στενά τη φυσική έκκριση ινσουλίνης, ωστόσο απαιτεί πολλαπλές ενέσεις της [61]

2. Αντλίες συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης:

Τα τελευταία χρόνια, όλο και περισσότερα άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη αποφασίζουν να χρησιμοποιήσουν την αντλία ινσουλίνης για την αντιμετώπιση της νόσου, με αποτέλεσμα η ζωή τους να γίνεται πιο ευέλικτη και πιο άνετη. Η θεραπεία με αντλία ινσουλίνης ονομάζεται “θεραπεία συνεχούς υποδόριας έγχυσης ινσουλίνης”, μια ονομασία που περιγράφει επακριβώς περί τίνος πρόκειται. Με τη συγκεκριμένη θεραπεία οι ενέσεις ινσουλίνης δεν είναι πλέον αναγκαίες καθώς αντί γι’ αυτές, μια αντλία εφοδιάζει συνεχώς τον οργανισμό με την αναγκαία ποσότητα ινσουλίνης. Ουσιαστικά, η θεραπεία με την αντλία ινσουλίνης μιμείται την έκκριση ινσουλίνης από το φυσιολογικό πάγκρεας και κύριος στόχος της είναι η επίτευξη άριστου γλυκαιμικού ελέγχου και η πρόληψη εμφάνισης ή η καθυστέρηση εμφάνισης των επιπλοκών του ΣΔ [62].

Πρόκειται για μια μικρή συσκευή την οποία ο ασθενής έχει πάνω του 24 ώρες το 24ωρο και είναι συνεχώς συνδεδεμένος με αυτήν με ένα διαφανές λεπτό σωληνάκι που καταλήγει σε ένα μικρό υποδόριο καθετήρα (π.χ. στο κοιλιακό τοίχωμα). Η συσκευή αυτή περιέχει μια μικρή δεξαμενή με ανάλογο ινσουλίνης ταχείας δράσης, σε αντίθεση με ότι συμβαίνει στην εντατικοποιημένη θεραπεία, την οποία και χορηγεί συνεχώς σε ακριβείς δόσεις με πολύ αργό ρυθμό μέσω του καθετήρα. Έτσι τα άτομα που χρησιμοποιούν αντλία ινσουλίνης καλύπτονται με τον ιδανικότερο τρόπο ως προς τις βασικές ανάγκες του οργανισμού σε ινσουλίνη, με το μοναδικό πλεονέκτημα του προγραμματισμού διαφορετικού ρυθμού χορήγησης για διαφορετικές ώρες του 24ωρου (ανάλογα με τις ανάγκες), γεγονός ανέφικτο με την ένεση βασικής ινσουλίνης. Έτσι, μπορούν να κάνουν πολλά πράγματα στη ζωή πιο άνετα, έχουν λιγότερο άγχος και είναι απλά πιο ελεύθεροι να πάρουν ορισμένες αποφάσεις, εφόσον δεν έχουν πια την ανάγκη να κάνουν πολλές ενέσεις ινσουλίνης την ημέρα. Στις περισσότερες διεθνείς μελέτες, που έχουν ήδη αναφερθεί, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση των υπογλυκαιμικών επεισοδίων κατά τη θεραπεία με αντλία έναντι των σχημάτων πολλαπλών ενέσεων [62],[63].

Η χρήση αντλιών συνιστά έναν διαφορετικό τρόπο χορήγησης της ινσουλίνης, που μπορεί να αποδειχθεί πολύ χρήσιμος σε ασθενείς τύπου 1 που δεν έχουν επιτύχει ρύθμιση με εντατικοποιημένο σχήμα (μετά από επανειλημμένες σοβαρές προσπάθειες ή όταν υπάρχει ειδικός λόγος για άμεση και τέλεια ρύθμιση πχ σε εγκυμοσύνη). Σε καμία περίπτωση δεν απαλλάσσει τον ασθενή από τη διαδικασία των μετρήσεων σακχάρου (ίσως και το αντίθετο μάλιστα), ενώ επίσης προϋποθέτει πολύ καλή γνώση και υπολογισμό των υδατανθράκων της τροφής από τον ίδιο τον ασθενή. Ωστόσο, η ανάπτυξη της σύγχρονης τεχνολογίας, τις τελευταίες δύο δεκαετίες ιδιαίτερα, οδήγησε στη δημιουργία αισθητήρων γλυκόζης, συσκευών δηλαδή που σε αντίθεση με τις αντλίες προσδιορίζουν γρήγορα και με ακρίβεια τα επίπεδα γλυκόζης από τον περιβάλλοντα χώρο, εντός του οποίου βρίσκεται. Η χρησιμοποίηση συσκευών με αισθητήρες γλυκόζης μπορεί να παρέχει σε πραγματικό χρόνο συνεχή παρακολούθηση των επιπέδων γλυκόζης και δίνει τη δυνατότητα ώστε να μειωθεί η σοβαρότητα και η διάρκεια των υπέρ- και υπογλυκαιμικών επεισοδίων, να βελτιωθεί ο μεταβολικός έλεγχος και να μειωθούν οι διακυμάνσεις της γλυκόζης. Ωστόσο, χρειάζονται μελέτες με μεγαλύτερη χρονική διάρκεια για να αποδειχθεί οριστικά η βελτίωση του μεταβολικού ελέγχου με τη χρήση αισθητήρων γλυκόζης, καθώς επίσης και η μείωση του κινδύνου εμφάνισης διαβητικών επιπλοκών. Φαίνεται επίσης ότι έχει πραγματοποιηθεί ένα σημαντικό βήμα για τη δημιουργία του φορητού τεχνητού παγκρέατος που θα είναι συνδυασμός των αισθητήρων γλυκόζης και των αντλιών ινσουλίνης με σύστημα επικοινωνίας μεταξύ τους και λογισμικό λήψης αποφάσεων, με χορήγηση μέσω της αντλίας της κατάλληλης δόσης ινσουλίνης σε συνεχή και γευματική έγχυση. Προς το παρόν όμως ισχύει η σύσταση της ADA (American Diabetes Association) πως «η συνεχής καταγραφή των επιπέδων γλυκόζης είναι χρήσιμη για τη θεραπεία του ΣΔ τύπου 1, αλλά δεν μπορεί να υποκαταστήσει τις μετρήσεις από το δάχτυλο με τη χρήση των φορητών μετρητών» [63].



Εικόνα 24: Αντλία ινσουλίνης [64]

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ινσουλίνη έχει διαδραματίσει κεντρικό ρόλο στην κατανόηση της μεταβολικής ασθένειας του διαβήτη και στην πρόοδο της βιοχημείας, της χημείας των πεπτιδίων και της δομικής βιολογίας. Ωστόσο παρά την “ωρίμανση” της ινσουλινοθεραπείας, η διαχείριση της γλυκόζης και του σωματικού βάρους απέχουν αρκετά από το ιδανικό και η χρήση της ινσουλίνης συσχετίζεται με τον κίνδυνο ανάπτυξης της απειλητικής για τη ζωή υπογλυκαιμίας.

Οι πρόοδοι στη συνθετική χημεία και τη βιοσύνθεση του rDNA επέτρεψαν τη βελτιστοποίηση του μορίου της ινσουλίνης, παρέχοντας αυξημένη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια. Η σύγχρονη διαδικασία βιοσύνθεσης, παρέχει την ινσουλίνη στην παγκόσμια διανομή σε μια σχεδόν απεριόριστη ποσότητα και υψηλή καθαρότητα και επίσης παρέχει τη βασική τεχνολογία για την ανάπτυξη των αναλόγων ινσουλίνης πρώτης γενιάς, όπως είναι η ινσουλίνη lispro. Μεταγενέστερα ανάλογα ινσουλίνης έχουν προσφέρει έναν ενισχυμένο βασικό έλεγχο της γλυκόζης και έχουν εξασφαλίσει ένα παρατεταμένο ενδιαφέρον για την περεταίρω βελτιστοποίηση της ορμόνης αλλά και των σχετικών με αυτήν θεραπειών.

Στόχος για τον ΣΔ τύπου 1, παραμένει η εξάλειψη της θεραπείας με ινσουλίνη και για να συμβεί αυτό απαιτείται περεταίρω πρόοδος στη διαγνωστική και την προληπτική θεραπεία. Η γλυκοζο-εξαρτώμενη κυτταρική απελευθέρωση της ινσουλίνης είναι ιδιαίτερα επιθυμητή αλλά ακόμη πρόωμη όσον αφορά την παραγωγή και την εφαρμογή. Ύψιστης σημασίας είναι η καρδιαγγειακή υγεία, καθώς παραμένει πρωταρχική αιτία πρόωρου θανάτου στο διαβήτη. Επομένως νέα θεραπευτικά συμπληρώματα και ιδανικές εναλλακτικές λύσεις θα πρέπει να ελαχιστοποιήσουν τον αυξημένο κίνδυνο που είναι σύμφυτος με την ασθένεια. Σε αυτό το πλαίσιο, τα εξελισσόμενα ανάλογα ινσουλίνης παρουσιάζουν μεγάλο ενδιαφέρον δεδομένης της δυνατότητας τους στην αποκατάσταση της μεταβολικής ομοιόστασης, χωρίς την υπερβολική δράση της ινσουλίνης σε ανεπιθύμητες θέσεις, οι οποίες θα μπορούσαν να προάγουν την αγγειακή ασθένεια ή ακόμη και θεωρητικά, την ογκογένεση. Τέλος, η θεραπεία θα πρέπει να είναι οικονομικά προσιτή καθώς η πλειοψηφία των ατόμων με διαβήτη κατοικεί σε χώρες όπου η δαπάνη της θεραπείας συνιστά εμπόδιο στη βελτίωση της υγείας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ



1. Association American Diabetes (2004) Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 26:3160 –3167.
2. Κουτσούρη Τ. (2010) Μοντελοποίηση δικτύων και διαχείριση πληροφορίας σε εφαρμογές τηλεϊατρικής: Σύστημα διαχείρισης σακχαρώδη διαβήτη. Διπλωματική εργασία.
3. Καραμάνος Β., Μυγδάλης Η., Σωτηρόπουλος Α., Χριστακόπουλος Π. (2013) Κατευθυντήριες Οδηγίες για τη Διαχείριση του Διαβητικού Ασθενούς. Ελληνική Διαβητολογική Εταιρία.
4. Brajendra Kumar Tripathi, Arvind Kumar Srivastava (2006) Diabetes mellitus: Complications and therapeutics. Med Sci Monit 12(7): RA130-147.
5. James M Ritter, Lionel D Lewis, Timothy GK Mant, Albert Ferro (2008) A Textbook of Clinical Pharmacology and Therapeutics. 5th edition.
6. Fowler J. (2008) Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes. Clinical Diabetes 26(2): 77-82.
7. Waller D., Sampson A., Renwick A., Hillier K. (2014) Medical Pharmacology & Therapeutics. 4th edition.
8. Sargis R. (2015) An Overview of the Pancreas: Understanding Insulin and Diabetes. Endocrineweb.
9. Engelking LR. (1997) Physiology of the endocrine pancreas. Semin Vet Med Surg 12(4):224-9.
10. Βαλαβανίδης Θ, Ευσταθίου Κ. (2009) Η χημική ένωση του μήνα.
11. Πάγκαλος Ε. (2015) Στοιχεία μεταβολισμού και ομοιοστασία της γλυκόζης. Μετεκπαιδευτικά μαθήματα ΑΤΕΙ Θεσσαλονίκης.
12. Southgate D. (1995) Digestion and metabolism of sugars. The American journal of clinical nutrition.
13. Brunton, L., Chabner Bruce Knollmann, Björn C. (2011) The Pharmacological Basis of Therapeutics. 12th edition.
14. Mandal, Dr Ananya (2016) What is Insulin? Medical Life Sciences.
15. Κάσση Ε. (2014) Βιοσύνθεση και ορμονική ρύθμιση της έκκρισης της ινσουλίνης.
16. Desvergne B., Michalik L, Wahli W. (2006) Transcriptional regulation of metabolism. Physiol Rev. 86(2):465-514.
17. Δημητριάδης Γ., Μήτρου Π., Ράπτης Σ.Α. (2009) Δράση ινσουλίνης σε μυϊκό και λιπώδη ιστό. Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά 22, 2:122-124.
18. Κανταρτζής Κ. (2009) Μοριακοί μηχανισμοί έκκρισης ινσουλίνης από το β-κύτταρο. Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά 22, 2: 94 - 97.
19. Χαρσούλης Φ. (1999) Ορμονική και νευρική ρύθμιση της ενδοκρινικής λειτουργίας του παγκρέατος. Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά 12.1:9-16.
20. Χαρσούλης Φ. (2000) Υποδοχείς σουλφονουριών, διάλυτοι καλίου και ρύθμιση έκκρισης ινσουλίνης. Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά 13. 1: 7-14.

21. Bertram Katzung, Susan Masters, Anthony Trevor (2012). Basic and Clinical Pharmacology. 12th edition.
22. Αλεξανδρίδης Θ. (2014) Μηχανισμοί διαβίβασης του μηνύματος.
23. Lee J., Pilch P. (1994) The insulin receptor: structure, function, and signaling. *Am J Physiol.* 266(2 Pt 1):C319-34.
24. Ward C., Lawrence M. (2009) Ligand-induced activation of the insulin receptor: a multi-step process involving structural changes in both the ligand and the receptor. *BioEssays* 31:422–434.
25. Αλαμντάρι Δ.Χ. (2008) Συσχέτιση των βιοχημικών παραμέτρων του οξειδωτικού στρες και των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου σε παχύσαρκους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Διδακτορική διατριβή.
26. Balcazar Morales, Norman, Aguilar de Plata, Cecilia (2012) Role of AKT/mTORC1 pathway in pancreatic β -cell proliferation. *Colomb. Med.* vol.43 no.3 Cali.
27. Οικονόμου Ε., Διαμαντή Κ. (2014) Σύνδρομο αντίστασης στην Ινσουλίνη–εκτίμηση ευαισθησίας /αντίστασης στην ινσουλίνη in vivo στον Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 (ΣΔΤ2). Ενδοκρινολογικό Τμήμα Α' Παθολογικής Κλινικής, Νοσοκομείο «Λαϊκό», Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών.
28. Olatunbosun S. (2015) Insulin Resistance. *Medscape*.
29. Ράμμος Α. (2014) Η Αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης.
30. Liatis S., Dafoulas G., Kani C., Politi A., Litsa P., Sfikakis P., Makrilakis K. (2016) The prevalence and treatment patterns of diabetes in the Greek population based on real-world data from the nation-wide prescription database. *Diabetes Res Clin Pract* 118:162-7.
31. Παππάς Σ., Παπαζαφειροπούλου Α. (2007) Εισπνεόμενη ινσουλίνη. *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά* 20, 3: 169 - 179.
32. Zaykov A. N., J. P. Mayer, DiMarchi R. (2016) Pursuit of a perfect insulin. *Nat Rev Drug Discov* 15(6):425-39.
33. Brunton L., Lazo J. Parker K. (2005) *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 11th edition.
34. Φιλίππου Γ. (2012) Η συνεχής ενδοπεριτοναϊκή έγχυση ινσουλίνης. Μια διαφορετική οδός χορήγησης ινσουλίνης. Πανηπειρωτική ένωση για το νεανικό Διαβήτη.
35. Stanisstreet D., Walden E., Jones C., Graveling A. (2010) *The Hospital Management of Hypoglycaemia in Adults with Diabetes Mellitus*. University College London Hospital.
36. Yamada S. (2009) Insulin glulisine in the management of diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2: 111–115.
37. Warshaw H. (2014) Fast-Acting Insulin. *Diabetes Self-Management*.
38. Simpson D, McCormack PL, Keating GM, Lyseng-Williamson KA (2007) Insulin lispro: a review of its use in the management of diabetes mellitus. *Drugs.* 67(3):407-34.
39. Sara L. Noble E., Walton B. (1998) Insulin Lispro: A Fast-Acting Insulin Analog. *University of Mississippi Medical Center* 15; 57 (2):279-286.

40. Wagstaff, Neil A. Reynolds, Antona J. (2012) Insulin Aspart: A Review of its Use in the Management of Type 1 or 2 Diabetes Mellitus. *Adis Drug Evaluation* 64: 1957.
41. Garnock-Jones KP, Plosker GL (2009) Insulin glulisine: a review of its use in the management of diabetes mellitus. *Drugs*. 69(8):1035-57.
42. Παμπούκας Ι., Τσαβδαρίδης Ι. (2007) Τι νεότερο στη θεραπεία του Σακχαρώδη Διαβήτη. *Ελληνικά, Διαβητολογικά Χρονικά* 20, 3:190 - 206.
43. Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, Narath M, Gfrerer R, Pieber TR. (2004) Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. (2):CD003287.
44. Σιακαβέλας Η. (2013) Η ινσουλίνη με απλά λόγια, τι πρέπει να γνωρίζουν οι διαβητικοί. *Iatropedia*.
45. Deckert T. (1980) Intermediate-acting insulin preparations: NPH and lente. *Diabetes Care*. 3(5):623-6.
46. Watson S. (2016) Long-Acting Insulin: How It Works. *Healthline*.
47. Fei Wang, Jana M. Carabino, Cunegundo M. Vergara (2003) Insulin Glargine: A Systematic Review of a Long-Acting Insulin Analogue. *Clinical Therapeutics* Vol.25, No.6.
48. Keating, Gillian M. (2012) Insulin Detemir A Review of its Use in the Management of Diabetes Mellitus. *Adis Drug Evaluation* 72 (17): 2255-2287.
49. Sami N., Nasrallah L., Raymond R. (2012) Insulin Degludec, The New Generation Basal Insulin or Just another Basal Insulin? *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 5: 31–37.
50. Shojaee-Moradie F., Eckey H., Jackson N.C, Schuttler A., Brandenburg D., Sonksen P., Jones R. (1998) Novel Hepatoselective Insulin Analogues: Studies with Covalently Linked Thyroxyl-insulin Complexes. *Diabet. Med*. 15:928–936.
51. Herring R., Jones H. (2014) Hepatoselectivity and the evolution of insulin. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 16:1–8.
52. Shao, J. L. Zaro, Shen W. (2016) Tissue barriers and novel approaches to achieve hepatoselectivity of subcutaneously-injected insulin therapeutics. *Tissue Barriers* 4(2):e1156804.
53. Peters, Anne L. (2016) New Insulins: Benefits and Challenges. *Medscape*.
54. Heinemann L., Baughman R., Boss A. (2016) Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of a Novel Inhaled Insulin. *J Diabetes Sci Technol*.
55. Levin, P. Heinemann L., Boss A., Rosenblit P. (2016) Impact of symptomatic upper respiratory tract infections on insulin absorption and action of Technosphere inhaled insulin. *BMJ Open Diabetes Res Care* 4(1):e000228.
56. McGill, J., Ahn D., Edelman S., Kilpatrick C., Cavaola T. (2016) Making Insulin Accessible: Does Inhaled Insulin Fill an Unmet Need? *Adv Ther* 33(8):1267-78.
57. Wong, C. Y., J. Martinez, C. R. Dass (2016) Oral delivery of insulin for treatment of diabetes: status quo, challenges and opportunities. *J Pharm Pharmacol* 68(9):1093-108.

58. José Raimundo A. de Azevedo, Eduardo Rodrigues M. Lima, Rachel Jorge Dino Cossetti, Renato Palácio de Azevedo (2007) Intensive insulin therapy versus conventional glycemic control in patients with acute neurological injury: a prospective controlled trial.
59. Hirsch IB., Farkas-Hirsch R., Skyler JS. (1990) Intensive insulin therapy for treatment of type I diabetes. *Diabetes Care*.3 (12):1265-83.
60. Γλούφτσιος Π. (2015) Ινσουλινοθεραπεία στον Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2. *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά* 2:121-132.
61. Bistrian B., Gerlach H. (2016) Intensive Versus Conventional Insulin Therapy: A Randomized Controlled Trial In Medical And Surgical Critically Medscape.
62. Διδάγγελος Τ.Π. (2009) Αντλίες ινσουλίνης σε ενήλικες. *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά* 22, 2:127-131.
63. Γαρζώνης Σ. (2012) Αντλία ινσουλίνης: τι είναι, πώς λειτουργεί. *Diabetes-med.gr*.