



Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Σχολή Επιστημών Υγείας

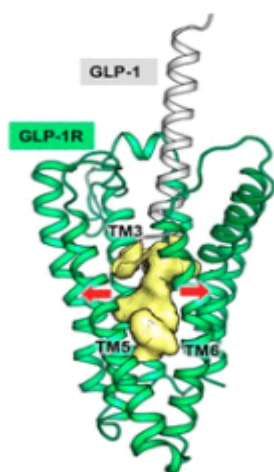
Τμήμα Ιατρικής

Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα

«Βασικές Βιοϊατρικές επιστήμες (BBE)»

Μεταπτυχιακό Δίπλωμα Ειδίκευσης

**«Αγωνιστές του υποδοχέα του GLP-1 στον διαβήτη: Μηχανισμός δράσης, φαρμακοκινητική, αλληλεπιδράσεις»**



Πετρολλάρη Χρυσάνθη

AM: 0165

Επιβλέπων Καθηγητής: κος Παππάς Περικλής

Ιωάννινα, 2023





Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Σχολή Επιστημών Υγείας

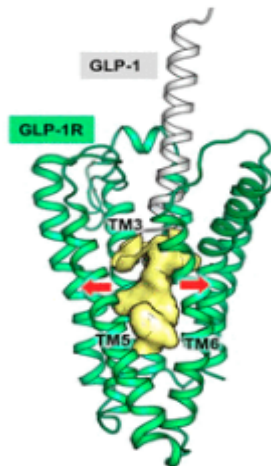
Τμήμα Ιατρικής

Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα

«Βασικές Βιοϊατρικές επιστήμες (BBE)»

Μεταπτυχιακό Δίπλωμα Ειδίκευσης

**«Αγωνιστές του υποδοχέα του GLP-1 στον διαβήτη: Μηχανισμός δράσης, φαρμακοκινητική, αλληλεπιδράσεις »**



Πετρολλάρη Χρυσάνθη

AM: 0165

Επιβλέπων Καθηγητής: κος Παππάς Περικλής

Ιωάννινα, 2023

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

Μεταπτυχιακή φοιτήτρια: Πετρολλάρη Χρυσάνθη

**«Αγωνιστές του υποδοχέα του GLP-1 στον διαβήτη: Μηχανισμός δράσης,  
φαρμακοκινητική, αλληλεπιδράσεις »**

Επιβλέπων Καθηγητής: **κ. Περικλής Παππάς**, Καθηγητής Φαρμακολογίας,

Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Ημερομηνία παρουσίασης:

Εξεταστική Επιτροπή:



## Ευχαριστίες

Με την ολοκλήρωση της μεταπτυχιακής διπλωματικής μου εργασίας, θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες σε όλους όσους συνέβαλλαν στην εκπόνησή της. Στο πλαίσιο αυτό, θα ήθελα να ευχαριστήσω μέσα από την καρδιά μου τον υπεύθυνο καθηγητή μου, κ. Παππά Περικλή για όλες τις πολύτιμες γνώσεις και τη στήριξή του καθ'όλη τη διάρκεια των μεταπτυχιακών μου σπουδών. Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά όλους τους καθηγητές του προγράμματος για τις γνώσεις που μας μεταλαμπάδευσαν. Τέλος, θα ήθελα εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στην οικογένειά μου γιατί ήταν δίπλα μου καθ'όλη την διάρκεια των σπουδών μου.

**Χρυσάνθη, Ιωάννινα, 2023**

## **Περιεχόμενα**

Περίληψη.....11

Abstract.....12

### **Γενικό Μέρος**

1. Εισαγωγή .....13

- 1.1. Ιστορική αναδρομή- Σταθμοί στην ιστορία του διαβήτη.....14

2.Κατηγοριοποίηση & Παθοφυσιολογία Σακχαρώδους Διαβήτη .....27

- 2.1. Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 .....28
- 2.2. Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2.....31
- 2.3. Σακχαρώδης διαβήτης κύησης (GDM).....38
- 2.4. Δευτεροπαθής διαβήτης και άλλοι τύποι διαβήτη .....39

3. Επιδημιολογία Σακχαρώδους Διαβήτη .....46

### **Ειδικό Μέρος**

4. Μηχανισμός δράσης των αγωνιστών του υποδοχέα GLP-1 στον διαβήτη .....48

- 4.1. Μοριακός καρδιαγγειακός μηχανισμός 1: Μείωση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα μέσω ενίσχυσης της έκκρισης ινσουλίνης .....57
- 4.2. Μοριακός καρδιαγγειακός μηχανισμός 2: Αντιστροφή ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας από τους GLP-1 RAs.....58
- 4.3. Μοριακός καρδιαγγειακός μηχανισμός 3: Περιορισμός της δυσλειτουργίας των λείων αγγειακών μυϊκών κυττάρων (VSMCs) μέσω των GLP-1 RAs .....60
- 4.4. Μοριακός καρδιαγγειακός μηχανισμός 4: Μείωση της φλεγμονής των μακροφάγων, του σχηματισμού αφρωδών κυττάρων και της πώλωσης των M2 μακροφάγων από τους GLP-1 RAs .....62
- 4.5. Μοριακός καρδιαγγειακός μηχανισμός 5: Αναστολή του φλεγμονοσώματος NLRP3 από τους GLP-1 RAs .....63



➤ 4.6. Μοριακός καρδιαγγειακός μηχανισμός 6: Ρύθμιση της λειτουργίας των κυττάρων του ανοσοποιητικού και της φλεγμονής από τους GLP-1 RAs .....	64
➤ 4.7. Μοριακός καρδιαγγειακός μηχανισμός 7: Ανασταλτικές επιδράσεις στην αγγειακή γήρανση από τους GLP-1 RAs.....	65
➤ 4.8. Μοριακός καρδιαγγειακός μηχανισμός 8: Περιορισμός δυσλειτουργίας καρδιομυοκυττάρων/ καρδιακών ινοβλαστών από τους GLP-1RAs .....	65
5. Φαρμακοκινητικό προφίλ GLP-1 RAs.....	69
➤ 5.1. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες ενδογενούς GLP-1.....	69
➤ 5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες Λιραγλουτίδης .....	71
➤ 5.3. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες Εξενατίδης (χορηγούμενης 2 φορές την ημέρα) .....	73
➤ 5.4. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες Εξενατίδης (χορηγούμενης 1 φορά την εβδομάδα).....	74
➤ 5.5. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες Αλβιγλουτίδης .....	76
➤ 5.6. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες Ντουλαγλουτίδης .....	78
➤ 5.7. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες υποδόρια χορηγούμενης Σεμαγλουτίδης .....	79
➤ 5.8. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες από του στόματος χορηγούμενης Σεμαγλουτίδης .....	82
➤ 5.9. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες Λιξισενατίδης .....	84
6. Αλληλεπιδράσεις & παρενέργειες GLP-1 RAs.....	85
➤ 6.1. Λιραγλουτίδη.....	85
➤ 6.2. Εξενατίδη (χορηγούμενη 2 φορές την ημέρα).....	87
➤ 6.3. Εξενατίδη (χορηγούμενη 1 φορά την εβδομάδα).....	88
➤ 6.4. Αλβιγλουτίδη.....	89
➤ 6.5. Ντουλαγλουτίδη.....	90
➤ 6.6. Υποδόρια χορηγούμενη Σεμαγλουτίδη.....	91
➤ 6.7. Από του στόματος χορηγούμενη Σεμαγλουτίδη.....	92

➤ 6.8. Λιξισενατίδη.....	94
7. Επισκόπηση & Σύγκριση των φαρμακοκινητικών και φαρμακολογικών προφίλ των υπό μελέτη GLP-1 RAs.....	96
8. Συμπεράσματα.....	102
Παράρτημα Εικόνων.....	106
Παράρτημα Πινάκων.....	108
Παράρτημα Γραφημάτων .....	108
Βιβλιογραφία .....	109

## Περίληψη

Ο διαβήτης συνιστά μια σύνθετη μεταβολική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από υπεργλυκαιμία, η οποία με την σειρά της αποτελεί μια παθολογική κατάσταση χαρακτηριζόμενη από αυξημένα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα. Ένα από τα πιθανά σημεία ελέγχου στα οποία μπορούν να παρέμβουν οι ερευνητές θεραπευτικά συνιστούν οι διεργασίες στις οποίες εμπλέκεται το γλυκαγονόμορφο πεπτίδιο (GLP-1). Υπό φυσιολογικές συνθήκες το GLP-1 εκκρίνεται μεταγευματικά και δρα μειώνοντας τα επίπεδα της γλυκόζης μέσω αύξησης της έκκρισης της ινσουλίνης και καταστολής της απελευθέρωσης της γλυκαγόνης. Ωστόσο σε διαβητικά άτομα οι διεργασίες αυτές διαταράσσονται. Έτσι, οι ερευνητές κατασκεύασαν μόρια που αν και μοιάζουν δομικά με το GLP-1, έχουν βελτιωμένες φαρμακοκινητικές ιδιότητες συγκριτικά με αυτό. Στην παρούσα εργασία εστιάσαμε στους κυριότερους μηχανισμούς δράσης των GLP-1 RAs, στις φαρμακοκινητικές τους ιδιότητες και στις φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις που εμφανίζουν με άλλα μόρια, με ιδιαίτερη έμφαση στις τελευταίες επιστημονικές ανακαλύψεις στον εν λόγω τομέα. Τα ευρήματα της εργασίας ήταν ενθαρρυντικά τόσο ως προς την μελλοντική χρήση τους στον διαβήτη όσο και ως προς την συγχορήγησή τους με άλλα φαρμακευτικά μόρια. Ωστόσο κρίνεται βαρύνουσας σημασίας η διεξαγωγή περαιτέρω μελετών (in vitro και in vivo) οι οποίες θα διερευνήσουν και θα περιορίσουν τις παρενέργειες που επιφέρει η χορήγησή τους.

Λέξεις-κλειδιά: διαβήτης, φαρμακοκινητική, αγωνιστές υποδοχέα GLP-1, μηχανισμοί δράσης, αλληλεπιδράσεις, παρενέργειες

## **Abstract**

Diabetes is a complex metabolic disorder characterized by hyperglycemia, which is a pathological condition characterized by elevated blood glucose levels. Researchers can intervene therapeutically in the processes that involve glucagon-like peptide (GLP-1). Under physiological conditions GLP-1 is secreted after meal consumption and acts so as to lower glucose levels by increasing insulin secretion and suppressing glucagon release. However, in diabetic people these processes are disturbed. Thus, researchers designed and produced molecules that even though are similar to GLP-1 structurally, they have improved pharmacokinetic properties compared to it. In the present paper we focused on the main GLP-1 RAs action mechanisms, their pharmacokinetic properties and the pharmaceutical interactions they display with other molecules, with particular emphasis on the latest scientific discoveries in this field. The findings of this study were encouraging both in terms of their future use in diabetes and their co-administration with other pharmaceutical molecules. However, it is considered of great importance to conduct further studies (in vitro and in vivo) in order to investigate and limit the side effects that are caused by their administration.

**Keywords:** diabetes, pharmacokinetics, GLP-1 receptor agonists (GLP-1 RAs), action mechanisms, interactions, side effects

## Γενικό Μέρος

### 1. Εισαγωγή

Το γλυκαγονόμορφο πεπτιδιο-1 (GLP-1) είναι μια ορμόνη που είναι υπεύθυνη για μια ποικιλία γλυκοζο-ρυθμιστικών επιδράσεων. Ειδικότερα, σε υγιείς ανθρώπους το GLP-1 εκκρίνεται μετά από την κατανάλωση φαγητού και μειώνει τις συγκεντρώσεις της γλυκόζης μέσω αύξησης της έκκρισης της ινσουλίνης και καταστολής της απελευθέρωσης της γλυκαγόνης (Maselli & Camilleri, 2021). Πρόσθετες επιδράσεις του GLP-1 περιλαμβάνουν την επιβράδυνση της γαστρικής εκκένωσης, την καταστολή της όρεξης και, ενδεχομένως, την αναστολή της απόπτωσης των β-κυττάρων. Δεδομένου ότι αυτές οι διεργασίες στις οποίες εμπλέκεται το GLP-1 απορυθμίζονται στον διαβήτη, δίνεται έτσι η δυνατότητα στους ερευνητές να παρέμβουν σε επιμέρους σημεία ελέγχου και να αναπτύξουν φάρμακα τα οποία δύνανται να χρησιμοποιηθούν για την αντιμετώπιση της εν λόγω νόσου.

Άξιο αναφοράς είναι το γεγονός ότι το έναυσμα για την ανάπτυξη των αναλόγων του GLP-1 δόθηκε λόγω της ταχείας αποικοδόμησης του ενδογενούς GLP-1 εντός της αιματικής κυκλοφορίας. Έτσι λοιπόν αναπτύχθηκαν διάφοροι αγωνιστές του υποδοχέα GLP-1 οι οποίοι παρέχουν παρατεταμένες *in vivo* δράσεις. Αυτοί οι αγωνιστές του υποδοχέα GLP-1 μπορούν να κατηγοριοποιηθούν είτε ως ενώσεις βραχείας δράσης, οι οποίες παρέχουν βραχύβια ενεργοποίηση του υποδοχέα (όπως η εξενατίδη και η λιξισενατίδη) είτε ως ενώσεις μακράς δράσης (για παράδειγμα αλβιγλουτίδη, ντουλαγλουτίδη και λιραγλουτίδη), που ενεργοποιούν τον υποδοχέα GLP-1 συνεχώς στη συνιστώμενη δόση τους (Meier, 2012). Μάλιστα οι φαρμακοκινητικές διαφορές που υφίστανται μεταξύ αυτών των φαρμάκων έχουν οδηγήσει σε σημαντικές διαφορές στα φαρμακοδυναμικά προφίλ τους, με αποτέλεσμα να εμφανίζουν εν τέλει διαφορετικές φαρμακευτικές δράσεις, αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα, παρενέργειες καθώς και να δρουν μέσω διαφορετικών μηχανισμών. Έτσι, σκοπός της παρούσας εργασίας είναι μέσα από μια ενδελεχή διερεύνηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας να παρουσιαστούν οι κυριότεροι μηχανισμοί δράσης των GLP-1 RAs, οι φαρμακοκινητικές τους ιδιότητες και οι φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις που εμφανίζουν με άλλα μόρια, με ιδιαίτερη έμφαση στις τελευταίες επιστημονικές ανακαλύψεις στον εν λόγω τομέα.

## 1.1 Ιστορική αναδρομή- Σταθμοί στην ιστορία του διαβήτη

Ήδη από την αρχαιότητα, είχε περιγραφεί από ποικίλους ιατρικούς συγγραφείς μια ιατρική κατάσταση που προκαλεί υπερβολική δίψα, συνεχή ούρηση και σοβαρή απώλεια βάρους. Ωστόσο μέχρι και τις αρχές του εικοστού αιώνα η πρόγνωση για έναν ασθενή με αυτή την κατάσταση δεν ήταν καλύτερη από ό,τι ήταν πριν από 3000 έτη. Μάλιστα σήμερα γνωρίζουμε ότι οι ιατροί κατά την αρχαιότητα περιέγραψαν σχεδόν αποκλειστικά περιπτώσεις αυτού που σήμερα είναι γνωστός ως σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1, ενώ αξίζει να αναφερθεί ότι η έκβαση ήταν πάντα θανατηφόρα. Η 1<sup>η</sup> γραπτή αναφορά στο διαβήτη προέρχεται από τον πάπυρο Ebers, που γράφτηκε περί το 1500 π.Χ., ανασκάφηκε το 1862 μ.Χ. από έναν αρχαίο τάφο στη Θήβα και δημοσιεύτηκε από τον αιγυπτιολόγο Georg Ebers το 1874. Ο εν λόγω πάπυρος, λοιπόν, αναφέρεται μεταξύ άλλων παθήσεων και σε μια κατάσταση η οποία ίσως και να αποτελεί αναφορά στον σακχαρώδη διαβήτη. Ενδιαφέρον δε παρουσιάζει το γεγονός ότι για τη θεραπεία αυτής της πάθησης, οι αρχαίοι Αιγύπτιοι ιατροί πρότειναν την ακολούθηση ειδικής διατροφής πλούσιας σε κόκκους σιταριού και φρούτα (Clarke, Gray, Legood, Briggs, & Holman, 2003; Green, Christian Hirsch, & Krøger Pramming, 2003; Poretzky, 2010).

Την ίδια περίπου εποχή Ινδοί ιατροί ανέπτυξαν αυτό που μπορεί να περιγραφεί ως το πρώτο κλινικό τεστ για τον διαβήτη. Έτσι, παρατήρησαν ότι τα ούρα από άτομα με διαβήτη προσέλκυαν μυρμήγκια και μύγες, γι' αυτό και ονόμασαν την κατάσταση αυτή «madhumeha» ή «ούρα με μέλι». Ινδοί γιατροί παρατήρησαν επίσης ότι οι ασθενείς με «madhumeha» υπέφεραν από υπερβολική δίψα και δυσάρεστη αναπνοή πιθανώς λόγω κέτωσης. Αν και η πολουρία που σχετίζεται με τον διαβήτη ήταν ήδη αναγνωρισμένη, οι αρχαίοι κλινικοί γιατροί δεν ήταν σε θέση να διαφοροδιαγνώσουν την πολουρία που οφείλεται στο σακχαρώδη διαβήτη από την πολουρία λόγω άλλων καταστάσεων (Gæde, Lund-Andersen, Parving, & Pedersen, 2008).

Γύρω στο 230 π.Χ, ο Απολλώνιος ο Μέμφιδος χρησιμοποίησε για πρώτη φορά τον όρο «διαβήτη». Μάλιστα τόσο αυτός όσο και οι σύγχρονοί του θεωρούσαν τον διαβήτη μια ασθένεια των νεφρών. Η πρώτη πλήρης κλινική περιγραφή του διαβήτη φαίνεται να έγινε από τον Aulus Cornelius Celsus (30 π.Χ.–50 μ.Χ.). Ειδικότερα ο Celsus συμπεριέλαβε την περιγραφή του διαβήτη στο μνημειώδες οκτάτομο έργο του με τίτλο «De medicina» (Knowler et al., 2002; Rizza et al., 2003). Άξιος αναφοράς είναι ακόμη ο Αρεταίος από την Καππαδοκία, Έλληνας ιατρός που ασκούσε το επάγγελμα στη

Ρώμη και την Αλεξάνδρεια τον δεύτερο αιώνα μ.Χ. καθώς πρόκειται για τον πρώτο που διέκρινε σακχαρώδη διαβήτη από τον άποιο διαβήτη. Στο έργο του αναφορικά με τα αίτια και τις ενδείξεις των οξέων και χρόνιων παθήσεων, έδωσε μια λεπτομερή περιγραφή του σακχαρώδους διαβήτη, ενώ έκανε αρκετές οξυδερκείς παρατηρήσεις, αναφέροντας για παράδειγμα, ότι η εμφάνιση διαβήτη συνήθως ακολουθεί οξεία ασθένεια, τραυματισμό ή συναισθηματικό στρες (Pi-Sunyer et al., 2006).

Τόσο ο Αρεταίος όσο και ο διάσημος Ρωμαίος ιατρός Γαληνός παρατήρησαν ότι ο διαβήτης ήταν μια σχετικά σπάνια ασθένεια εκείνα τα χρόνια. Τον πέμπτο αιώνα μ.Χ., οι Sushruta και Charaka, δύο Ινδοί γιατροί, ήταν οι πρώτοι που έκαναν διάκριση μεταξύ των δύο τύπων σακχαρώδους διαβήτη, παρατηρώντας ότι τα αδύνατα άτομα με διαβήτη είχαν αναπτύξει διαβήτη σε μικρότερη ηλικία εν συγκρίσει με τα διαβητικά άτομα με υψηλότερο BMI (Body Mass Index), τα οποία εμφάνισαν μεταγενέστερη έναρξη της νόσου και έζησαν μεγαλύτερο χρονικό διάστημα μετά την διάγνωση (Rizza et al., 2003).

Τον έβδομο αιώνα μ.Χ. στην Κίνα, ο Li Hsuan διαπίστωσε ότι οι ασθενείς με διαβήτη ήταν επιρρεπείς σε πνευμονικές λοιμώξεις. Αργότερα, ο Αβικέννας (980–1037 μ.Χ.), ένας αυλικός ιατρός των Χαλίφηδων της Βαγδάτης, συνέταξε ένα ιατρικό κείμενο («Κανόνας Avicennae»), που περιελάμβανε λεπτομερή περιγραφή του διαβήτη. Εκεί λοιπόν περιέγραφε τα κλινικά χαρακτηριστικά του διαβήτη, όπως η γλυκοζουρία και η αυξημένη όρεξη, καθώς και επιπλοκές του, όπως η διαβητική γάγγραινα (Nissen et al., 2008).

Αναμφίβολα ένα σημαντικό κομμάτι ορισμένων πτυχών του διαβήτη μπορεί να εντοπιστεί σε ανακαλύψεις που έγιναν στην Ευρώπη μεταξύ του δέκατου έκτου και του δέκατου όγδοου αιώνα. Ο Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim, ένας Ελβετός γιατρός πιο γνωστός ως Παράκελσος (1494–1541), άφησε τα ούρα των ασθενών με διαβήτη να εξατμιστούν και έπειτα παρατήρησε ένα λευκό ίζημα. Τότε, σκέφτηκε λανθασμένα ότι αυτό το ίζημα αποτελείται από αλάτι και προχώρησε στην απόδοση της υπερβολικής δίψας και ούρησης σε αυτούς τους ασθενείς στην εναπόθεση αλατιού στους νεφρούς. Το 1670, ο Thomas Willis στην Οξφόρδη διαπίστωσε ότι τα ούρα των ασθενών με διαβήτη είχαν υψηλή περιεκτικότητα σε σάκχαρα (Steinberg & Cannon, 2007). Ωστόσο η οριστική επιβεβαίωση μέσω διεξαγωγής περαμάτων επήλθε το 1776, από τον Βρετανό φυσιολόγο Mathew Dobson (1713-1784) ο οποίος ήταν ο

πρώτος που απέδειξε ότι τα ούρα των ασθενών με διαβήτη έχουν μεγάλη συγκέντρωση σε γλυκόζη. Παρατήρησε επίσης ότι τα διαβητικά άτομα πάσχουν και από υπεργλυκαιμία. Ο Dobson πρότεινε ότι ο διαβήτης είναι μια συστηματική ασθένεια η οποία δεν αφορά μόνο έναν από τους νεφρούς (Addy et al., 2008).

Άξιος αναφοράς είναι ακόμη ο Thomas Cawley (1788), καθώς ήταν ο πρώτος που υπέδειξε τη συσχέτιση μεταξύ του παγκρέατος και του διαβήτη, αφορμή παρατήρησε ότι τα άτομα με παγκρεατικό τραυματισμό ανέπτυξαν μετέπειτα διαβήτη (Poretsky, 2010). Σε παρόμοιο μήκος κύματος κινήθηκε και ο Γάλλος χημικός Michel Chevreul (1786–1889), ο οποίος απέδειξε πειραματικά ότι το σάκχαρο στα διαβητικά ούρα ήταν η γλυκόζη. Κατά την μέση του 19<sup>ου</sup> αιώνα, άρχισαν να χρησιμοποιούνται χημικές μέθοδοι που ανίχνευαν αναγωγικούς παράγοντες όπως η γλυκόζη που συνιστά ένα αναγωγικό σάκχαρο. Οι απαρχές των εν λόγω μεθόδων μπορούν να αποδοθούν στον Trommer (1841), στον Moore (1844) και στον Fehling (1848). Αν και τότε η μέτρηση της γλυκόζης του αίματος μπορούσε να γίνεται μόνο από ειδικευμένους χημικούς, χρειαζόταν τόσο μεγάλες ποσότητες αίματος που τελικά χρησιμοποιήθηκε ελάχιστες φορές τόσο στην κλινική φροντίδα όσο και στην έρευνα (Tattersall, 2017).

Το 1913 εισήχθη μια μικρομέθοδος από τον νορβηγικής καταγωγής ιατρό Ivar Christian Bang (1869–1918), χάρη στον οποίο κατέστη εφικτή η διεξαγωγή επανειλημμένων μετρήσεων της γλυκόζης, οδηγώντας έτσι στην ανάπτυξη του τεστ ανοχής της γλυκόζης μεταξύ 1913 και 1915. Ο μεταβολισμός της γλυκόζης αποσαφηνίστηκε από το έργο του Claude Bernard (1813–1878). Μεταξύ 1846 και 1848, ο Bernard διαπίστωσε ότι η γλυκόζη υπήρχε στο αίμα των ζώων υπό φυσιολογικές συνθήκες, ακόμη και σε κατάσταση νηστείας. Ειδικότερα, βρήκε επίσης υψηλότερες συγκεντρώσεις γλυκόζης στο ήπαρ από ότι στην πυλαία φλέβα καθώς και «τεράστιες ποσότητες» μιας ουσίας που έμοιαζε με άμυλο στο συκώτι και η οποία θα μπορούσε εύκολα να μετατραπεί σε ζάχαρη. Αυτή την ουσία μάλιστα την ονόμασε «γλυκογόνο» (δηλαδή που σχηματίζει ζάχαρη) και το θεώρησε ως ανάλογο του αμύλου των φυτών. Η υπόθεσή του μπορούσε να συνοψιστεί στο εξής: η ζάχαρη που απορροφάται από το έντερο μετατρέπεται στο ήπαρ σε γλυκογόνο και στη συνέχεια απελευθερώνεται συνεχώς στο αίμα κατά τη διάρκεια της νηστείας. Μια άλλη ανακάλυψη του Bernard που έκανε μεγάλη εντύπωση την εποχή εκείνη, ήταν ότι μια βλάβη στο τοίχωμα της τέταρτης κοιλίας μπορούσε να προκαλέσει προσωρινή υπεργλυκαιμία. Αυτό μάλιστα το εύρημα άνοιξε το δρόμο για μια μακρά περίοδο όπου



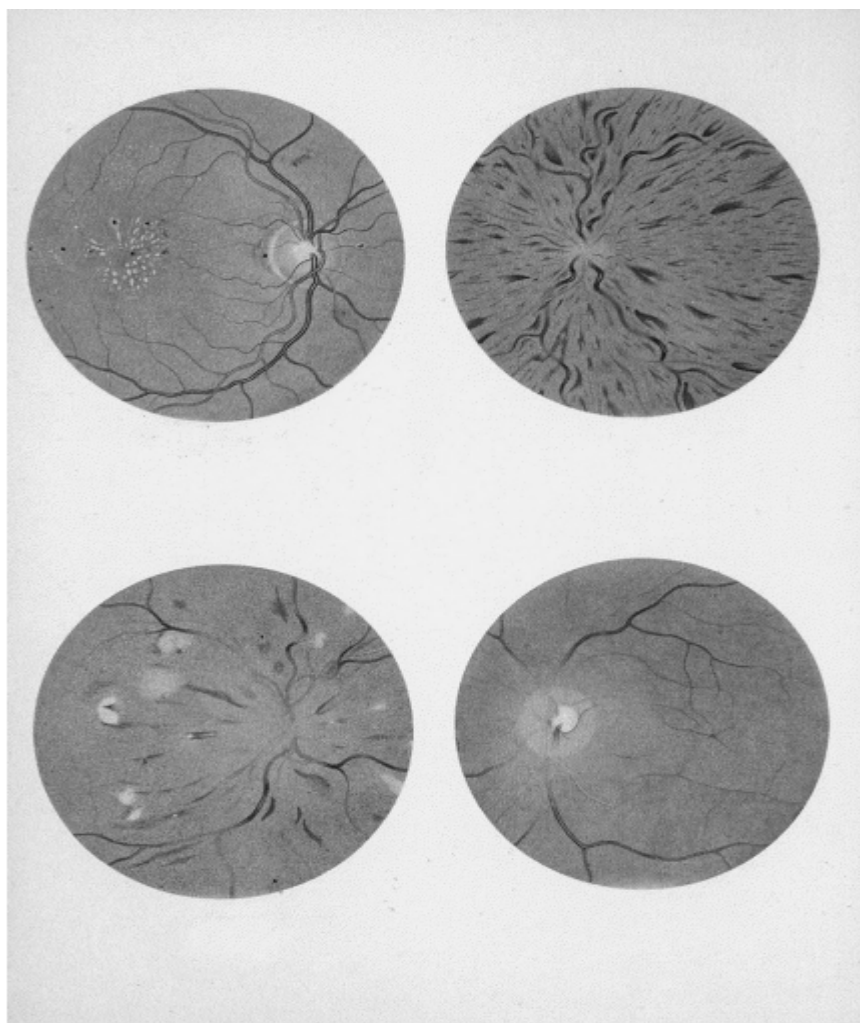
οι νευρικές επιρροές θεωρήθηκαν σημαντικές αιτίες του διαβήτη. Πράγματι, το 1914 θεωρούνταν ότι ο διαβήτης ήταν πιο συχνός στους μηχανοδηγούς λόγω της ψυχικής συνιστώσας που εμπλέκεται στην παθογένεια της νόσου (Macleod, 1914). Αν και αρχικά, κατά το πρώτο μέρος του 19ου αιώνα η αιτία του διαβήτη αποτελούσε μυστήριο γιατί η αυτοψία δεν είχε δείξει συγκεκριμένες βλάβες, το 1889 ο Oskar Minkowski και ο Josef von Mering (1849-1908) ανέφεραν ότι η παγκρεατεκτομή μπορούσε να προκαλέσει σοβαρό διαβήτη (v. Mering & Minkowski, 1890). Το 1893, ο Gustave Laguesse πρότεινε ότι η παγκρεατική ρύθμιση πραγματοποιούνταν μέσω έκκρισης σηματοδοτικών μορίων από «νησίδα» κυττάρων διάσπαρτων στο παρέγχυμα του αδένου, τα οποία είχαν ανακαλυφθεί το 1869 από τον 22χρονο Paul Langerhans (1847-1888). Ο Langerhans είχε περιγράψει αυτές τις συστάδες των κυττάρων, χωρίς όμως να έχει προσδιορίσει την πιθανή λειτουργία τους. Το 1909 ο Βέλγος Jean de Meyer ονόμασε την εκκρινόμενη από τα νησίδα αυτά ορμόνη ινσουλίνη (από το λατινικό «νησί») (Fossati, 2004; Langerhans, 1869; Ramirez-Dominguez, 2016).

Στο σημείο αυτό αξίζει να υπογραμμιστεί ότι τα πειράματα του Minkowski δεν κατέδειξαν αμέσως την παγκρεατική προέλευση του διαβήτη. Μάλιστα, κατά τις επόμενες δύο δεκαετίες, συμφωνήθηκε ευρέως ότι ο διαβήτης ήταν μια ετερογενής διαταραχή με διάφορους υποτύπους καθώς και ότι η παθογένειά του αφορούσε τουλάχιστον τρία όργανα: τον εγκέφαλο, το πάγκρεας και το ήπαρ. Το 1901 ο Blum ανακάλυψε ότι η ενέσιμη έγχυση ενός επινεφριδιακού εκχυλίσματος οδηγούσε στην γλυκοζουρία, με αποτέλεσμα αργότερα ο Carl von Noorden να διατυπώσει την λεγόμενη «πολυαδενική θεωρία», στην οποία πρότεινε ότι ο θυρεοειδής, το πάγκρεας, τα επινεφρίδια και οι παραθυρεοειδείς αδένες ελέγχουν τον μεταβολισμό των υδατανθράκων (Maehle & Pranghofer, 2010).

Συνολικά, κατά τον 19ο αιώνα οι ιατροί δεν είχαν κατορθώσει να βρουν κάποια αποτελεσματική αντιδιαβητική θεραπεία. Άξιος αναφοράς είναι ακόμη ο Eduard von Jaeger (1818–1884), ο οποίος περιέγραψε για 1<sup>η</sup> φορά την διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, στο σύγγραμμα *Atlas of Diseases of the Ocular Fundus*, που δημοσιεύτηκε το 1869. Μάλιστα γνωρίζουμε ότι τα ευρήματα του Jaeger ελήφθησαν από έναν άνδρα 22 ετών και θύμιζαν περισσότερο υπερτασική αμφιβληστροειδοπάθεια (**Εικόνα 1**) (Potts, 1972; Tattersall, 2017). Το 1879, ο Stephen Mackenzie (1844-1909) και ο Sir Edward Nettleship (1845-1913) βρήκαν μικροανευρύσματα σε παρασκευάσματα του αμφιβληστροειδούς. Επίσης, το 1888 περιγράφηκαν στο πλαίσιο

της διαβητικής παθογένειας και αγγεία του αμφιβληστροειδούς με την εμφάνιση χαντρών. Ωστόσο, η πλήρης εικόνα της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας περιγράφηκε το 1890 από τον Julius Hirschberg (1843–1925) ο οποίος ήταν ο πρώτος που ισχυρίστηκε ότι επρόκειτο για ένα ειδικό για τον διαβήτη γνώρισμα. Τα νευροπαθητικά συμπτώματα σε άτομα με διαβήτη είχαν αναφερθεί ήδη από τον Rollo στα τέλη του 18ου αιώνα και το 1864 από τον Charles Marchal de Calvi (1815-1873) ο οποίος μάλιστα κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η νευρική βλάβη αποτελούσε μια ειδική επιπλοκή του διαβήτη. Επιπρόσθετα, είχαν αναφερθεί και ασυνήθιστες περιπτώσεις συμπεριλαμβανομένου του οξέος πόνου στη δεξιά πλευρά της οσφύς καθώς και περιπτώσεις πτώσης του βλεφάρου και στραβισμού λόγω νευροπροσβολής (Hirschberg, 1890; Nettleship, 1909; Pavy, 1885, 1904; Potts, 1972).

Επιπλέον όπως είναι γνωστό η νεφρική νόσος είναι σχετικά συχνά απαντώμενη στον διαβήτη. Το εντυπωσιακό δε είναι ότι το γεγονός αυτό ήταν ήδη γνωστό από τον 19<sup>ο</sup> αιώνα. Κατά το δεύτερο μέρος του 19ου αιώνα κατέστη σαφές ότι υπήρχαν τουλάχιστον δύο κλινικά διακριτές μορφές διαβήτη. Στο πλαίσιο αυτό αξίζει να σημειωθεί ότι το 1880, ο Γάλλος ιατρός Etienne Lancereaux (1829-1910) διέκρινε περιπτώσεις ασθενών με διαβήτη “maigre” ή “gras”, θέτοντας με τον τρόπο αυτό τα θεμέλια για τις μετέπειτα αιτιολογικές ταξινομήσεις της νόσου (Cameron, 2006; Lancereaux, 1880).



**Εικόνα 1:** Ιστολογικά παρασκευάσματα αμφιβληστροειδούς στο διαβήτη και σε άλλες παθολογικές καταστάσεις. Επάνω αριστερά: νόσος Bright, επάνω δεξιά: αιμορραγική αμφιβληστροειδίτιδα του Jaeger που αναγνωρίζεται πλέον ως απόφραξη της κεντρικής φλέβας του αμφιβληστροειδούς, κάτω αριστερά: διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια από 22χρονο άνδρα με διαβήτη, κάτω δεξιά: απόφραξη κεντρικής αρτηρίας αμφιβληστροειδούς.

Όσον αφορά τις εξελίξεις πάνω στον διαβήτη κατά τον 20<sup>ο</sup> αιώνα θα πρέπει να αναφερθεί ότι η τότε επιστημονική κοινότητα θεωρούσε ότι η διατροφή αποτελούσε μια πιθανή θεραπεία για την συγκεκριμένη ασθένεια. Εκείνη την εποχή ιδιαίτερα γνωστό ήταν το πρόγραμμα λιμοκτονίας του Frederick Madison Allen (1876–1964). Πρόκειται για μια προσέγγιση η οποία υποστήριζε την εντατική άσκηση και την ελάχιστη δυνατή κατανάλωση τροφής με αποτέλεσμα πολλοί ασθενείς να αποβιώσουν από υποσιτισμό και όχι από διαβήτη (Joslin, 1915). Συνοπτικά, οι σταθμοί στην περιγραφή του διαβήτη καθώς και οι συνηθέστερες επιπλοκές του υπό μία κλινική σκοπιά παρουσιάζονται στον **πίνακα 1** (Tattersall, 2017).

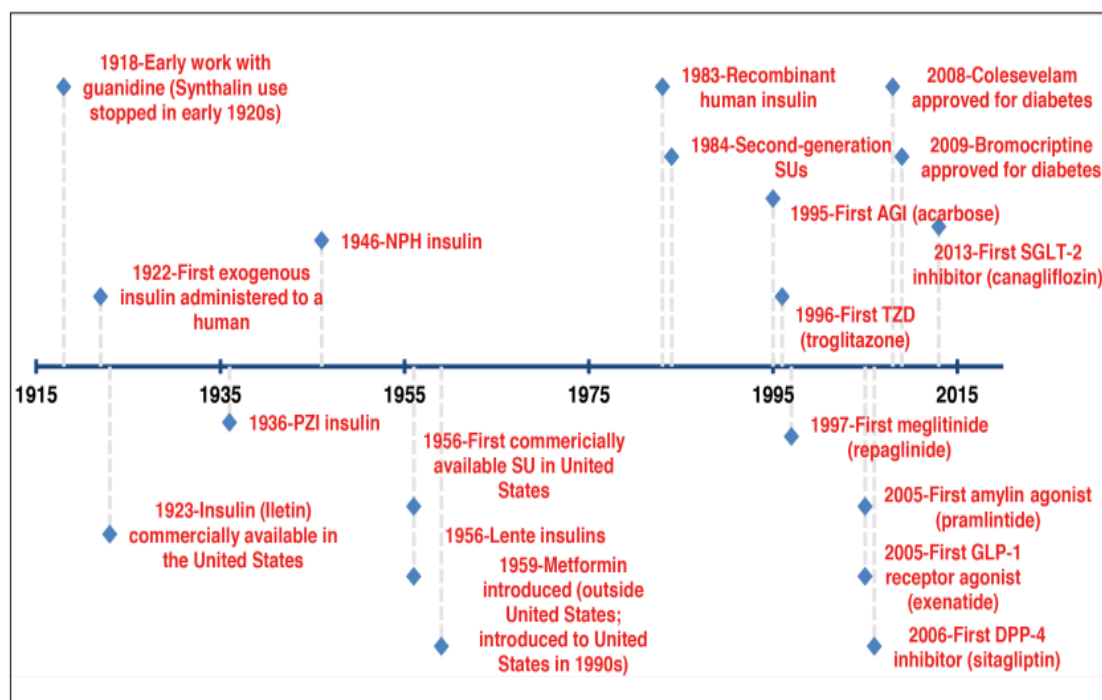
<b>Clinical features of diabetes</b>	
Ebers papyrus (Egypt, 1500 BC)	Polyuric state
Sushrut and Charak (India, 5th century BC)	Sugary urine; thin and obese patients distinguished
Aretaeus (Cappadocia, 2nd century AD)	Polyuric state named "diabetes"
Chen Chuan (China, 7th century)	Sugary urine
Avicenna (Arabia, 10th century AD)	Sugary urine; gangrene and impotence as complications
<b>Diabetic ketoacidosis</b>	
William Prout (England, 1810–1820)	Diabetic coma
Adolf Kussmaul (Germany, 1874)	Acidotic breathing
<b>Hyperlipidemia</b>	
Albert Heyl (Philadelphia, 1880)	Lipemia retinalis
<b>Retinopathy</b>	
Eduard von Jaeger (Germany, 1855)	General features
Stephen Mackenzie and Edward Nettleship (England, 1879)	Microaneurysms
Edward Nettleship (England, 1888)	New vessels, beading of retinal veins
Julius Hirschberg (Germany, 1890)	Classification of lesions; specific to diabetes
<b>Neuropathy and foot disease</b>	
John Rollo (England, 1797)	Neuropathic symptoms
Marchal de Calvi (France, 1864)	Neuropathy is a complication of diabetes
William Ogle (England, 1866)	Ocular nerve palsies in diabetes
Frederick Pavy (England, 1885)	Peripheral neuropathy
Julius Althaus (Germany, 1890)	Mononeuropathy
Thomas Davies Pryce (England, 1887)	Perforating foot ulcers
<b>Nephropathy</b>	
Wilhelm Griesinger (Germany, 1859)	Renal disease in people with diabetes
Paul Kimmelstiel and Clifford Wilson (USA, 1936)	Glomerulosclerosis associated with heavy proteinuria

**Πίνακας 1:** Σταθμοί στην κλινική περιγραφή του διαβήτη και οι συνηθέστερες επιπλοκές του.

Αν και συνολικά μεταξύ 1889 και 1920 έγιναν πολλές προσπάθειες για την απομόνωση της ινσουλίνης, όλες απέτυχαν επειδή τα εκχυλίσματα ήταν ανενεργά ή είχαν τοξικές παρενέργειες. Τελικά, η ινσουλίνη ανακαλύφθηκε στο Τορόντο το 1921 από τον Frederick Banting. Μάλιστα, κατέστη σαφές ότι χάρη στην χορήγηση ινσουλίνης μπορούν να επιτευχθούν τα κάτωθι: 1) το σάκχαρο στο αίμα μπορεί να μειωθεί σημαντικά, ακόμη και σε φυσιολογικές τιμές, 2) η γλυκοζουρία μπορεί να εξαλειφθεί πλήρως, 3) τα κετονοσώματα μπορεί να εξαφανιστούν από τα ούρα, 4) το αναπνευστικό πηλίκο δείχνει ότι η ινσουλίνη προάγει την αύξηση της χρήσης των υδατανθράκων και 5) δύναται να βελτιωθεί η γενική κατάσταση των ασθενών ακόμη και για μια περίοδο μετά τη χορήγησή της (Banting, Best, Collip, Campbell, & Fletcher, 1922; Bliss, 2013). Αν και η ινσουλίνη «έφερε την επανάσταση» στη θεραπεία του διαβήτη καθώς έσωσε τις ζωές πολλών ατόμων, υπό μία έννοια μετέτρεψε μια οξεία και γρήγορα επιδεινούμενη θανατηφόρα ασθένεια σε μια χρόνια ασθένεια με σοβαρές μακροχρόνιες επιπλοκές. Φυσικά στις μέρες μας έχουν πλέον αναπτυχθεί στρατηγικές για την αποφυγή και πρόληψη των χρόνιων επιπλοκών του διαβήτη (Hetenyi, 1995; Tattersall, 2017).

Αναμφίβολα πέρα από την ινσουλίνη ανακαλύφθηκαν και άλλα σημαντικότερα φαρμακευτικά αντιδιαβητικά σκευάσματα όπως οι διγουανίδες (**Εικόνα 2**) (White Jr, 2014). Ειδικότερα, ήδη από τον Μεσαίωνα χρησιμοποιούνταν η Γαλλική πασχαλιά ή *Galega officinalis* ως θεραπεία για τον διαβήτη στη Νότια και Ανατολική Ευρώπη (White, Campbell, & White, 2008). Ωστόσο, στις αρχές του 20ου αιώνα, κατέστη εφικτή η απομόνωση μιας συγκεκριμένης ουσίας με χρήσιμες κατά του διαβήτη ιδιότητες, της γουανιδίνης. Μάλιστα, ο Franc και οι συνεργάτες του συνέθεσαν μια ένωση γουανιδίνης που ονομάστηκε Synthalin και την οποία χρησιμοποίησαν για τη θεραπεία του διαβήτη κατά τη διάρκεια της δεκαετίας του 1920 (Frank, Nothmann, & Wagner, 1926). Ωστόσο θα πρέπει να τονιστεί ότι τα ομόλογα γουανιδίνης (π.χ., Synthalin) χρησιμοποιήθηκαν για ένα σύντομο χρονικό διάστημα διότι ήταν ηπατοτοξικά και η χρήση αυτών των ενώσεων εγκαταλείφθηκε με την ανακάλυψη της ινσουλίνης (Polonsky et al., 1988). Ωστόσο, τα επόμενα χρόνια, υπήρξε αναζωπύρωση του ενδιαφέροντος αναφορικά με τις διγουανίδες. Ειδικότερα, κατά τη δεκαετία του 1960 και του 1970, μελετήθηκε ευρέως η φαινφορμίνη στις Ηνωμένες Πολιτείες, η μετφορμίνη στη Γαλλία και η βουφορμίνη στη Γερμανία (DeFronzo, Ferrannini, Zimmet, & Alberti, 2015). Αν και τόσο η φαινφορμίνη όσο και η βουφορμίνη χρησιμοποιήθηκαν κλινικά, η σχέση τους με τη γαλακτική οξέωση οδήγησε στην απόσυρσή τους από την αγορά στις περισσότερες χώρες.

Όσον αφορά την μετφορμίνη αξίζει να αναφερθεί ότι αν και εισήχθη το 1959 σαν αντιδιαβητικός φαρμακευτικός παράγοντας, σήμερα συνιστά την μόνη κλινικά σημαντική διγουανίδα και τον πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο αντιδιαβητικό παράγοντα στον κόσμο. Αν και ο πρωταρχικός μηχανισμός δράσης του συνίσταται στην ικανότητά του μειώνει την ηπατική παραγωγή της γλυκόζης, φαίνεται ότι μειώνει επίσης την συγκέντρωση της γλυκόζης στο αίμα μέσω αριθμητικής αύξησης των υποδοχέων που προσλαμβάνουν την γλυκόζη. Συνολικά λοιπόν πρόκειται για ένα φάρμακο που είναι γενικά καλά ανεκτό και συνήθως σχετίζεται με σημαντική μείωση στα επίπεδα της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (A1C) (White et al., 2008).



**Εικόνα 2:** Ιστορική αναδρομή σημαντικότερων σταθμών στην ανακάλυψη των φαρμακευτικών σκευασμάτων κατά του διαβήτη.

Ένα άλλο σημαντικό αντιδιαβητικό φαρμακευτικό σκεύασμα είναι οι σουλφονουλουρίες. Οι απαρχές στην ιστορία των σουλφονουλουριών (SUs) εντοπίζονται κατά το 1937, καθώς τότε διαπιστώθηκε η υπογλυκαιμική δράση των συνθετικών ενώσεων του θείου (Levine, 1984). Πέντε χρόνια αργότερα, καθώς ο Marcel Janbon και οι συνάδελφοί του χορήγησαν σουλφονουλουρίες για την αντιμετώπιση του τυφοειδή πυρετού παρατήρησαν υπογλυκαιμία (Quianzon & Cheikh, 2012). Το 1946, ο Auguste Loubatieres το επιβεβαίωσε, καθώς παρατήρησε ότι οι SUs διεγείρουν την απελευθέρωση ινσουλίνης και ως εκ τούτου υπέθεσε ότι απαιτείται να προϋπάρχει κάποιου στοιχειώδους επιπέδου λειτουργία των β-κυττάρων του παγκρέατος για την πρόκληση ενός θεραπευτικού αποτελέσματος (Levine, 1984). Στη δεκαετία του 1950, η πρώτη SU, η τολβουταμίδη, κυκλοφόρησε στην αγορά της Γερμανίας, ενώ λίγο αργότερα ακολούθησε η εισαγωγή των σουλφονουλουριών πρώτης γενιάς και ειδικότερα του χλωροπροπαμιδίου, του ακετοεξαμιδίου και της τολαζαμίδης. Έπειτα παρήχθησαν οι δεύτερης γενιάς SUs: γλιπιζίδη και γλυβουρίδη, ενώ το 1995 κυκλοφόρησε και η 3<sup>η</sup> γενιάς SU, η γλιμεπιρίδη. Οι SUs χρησιμοποιούνται ευρέως, θεωρούνται γενικά ασφαλείς, είναι φθηνές και έχουν ένα σχετικά προβλέψιμο φαρμακοκινητικό προφίλ. Η κύρια δράση τους είναι η επαγωγή υπογλυκαιμίας, αν και φαίνεται ότι σχετίζονται επίσης με την αύξηση βάρους. Επίσης έχει διαπιστωθεί

μείωση της A1C κατά 1-2% σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 (Quianzon & Cheikh, 2012; White et al., 2008).

Άξιες αναφοράς είναι ακόμη οι θειαζολιδινεδιόνες (TZDs), οι οποίες είναι γνωστές απλά ως "γλιταζόνες". Πρόκειται για αντιδιαβητικά φαρμακευτικά σκευάσματα που εισήχθησαν στις Η.Π.Α. το 1996. Όσον αφορά τη δράση τους, αξίζει να αναφερθεί ότι αποτελούν ενεργοποιητές των υποδοχέων-γ, ενώ ταυτόχρονα αυξάνουν την ευαισθησία των σκελετικών μυών στην ινσουλίνη και μειώνουν την ηπατική παραγωγή γλυκόζης. Αυτοί λοιπόν οι φαρμακευτικοί παράγοντες αφενός δεν αυξάνουν τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας και αφετέρου παρουσιάζουν ένα σαφώς πιο ανθεκτικό θεραπευτικό αποτέλεσμα από την μετφορμίνη και τις SUs (Inzucchi et al., 2012). Η πρώτη εκ των ενώσεων της εν λόγω κατηγορίας που έλαβε άδεια για χρήση από τον FDA ήταν η τρογλιταζόνη (Kendall, 2006). Ωστόσο μέχρι τον Μάρτιο του 2000, ο FDA είχε λάβει αναφορές για 63 περιπτώσεις ηπατικής ανεπάρκειας που οδήγησαν σε θάνατο σε ασθενείς που ακολούθησαν θεραπεία με τρογλιταζόνη και έτσι το φάρμακο αποσύρθηκε από την αγορά (Lumpkin, 2000). Πλέον από τις TZD χρησιμοποιούνται η πιογλιταζόνη και η ροσιγλιταζόνη, ενώ συνδέονται με μείωση της A1C κατά 0,5–1% στους περισσότερους ασθενείς. Ωστόσο και οι 2 ενώσεις έχουν συνδεθεί με κατακράτηση υγρών και κατά συνέπεια θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (White et al., 2008; White Jr, 2014).

Στο πλαίσιο αυτό, βαρύνουσας σημασίας είναι να αναφερθούν και οι αναστολείς της α-γλυκοσιδάσης (AGIs), οι οποίοι εμφανίζουν εντοπισμένη στο λεπτό έντερο δράση, αναστέλλοντας τα ένζυμα της α-γλυκοσιδάσης, τα οποία είναι με την σειρά τους υπεύθυνα για τη διάσπαση των ολιγοσακχαριτών, των τρισακχαριτών και των δισακχαριτών. Το πρώτο φάρμακο αυτής της κατηγορίας που εγκρίθηκε από τον FDA ήταν η ακαρβόζη (1995), ενώ το 2<sup>ο</sup> ήταν η μιγλιτόλη, η οποία εγκρίθηκε το 1996. Αυτά τα φάρμακα είναι διαθέσιμα ακόμη και στις μέρες μας αλλά δεν χρησιμοποιούνται ευρέως, πιθανώς λόγω του μέτριου αντίκτυπού τους στην A1C, της ανάγκης για χορήγηση σε πολλαπλές ημερήσιες δόσεις και των γαστρεντερικών (GI) τους παρενεργειών (Inzucchi et al., 2012; White et al., 2008).

Οι μεγλιτινίδες (ονομάζονται επίσης και «γλινίδες») εμφανίζουν παρόμοιο μηχανισμό δράσης με τις SUs αλλά δομικά δεν παρουσιάζουν συνάφεια με τις SUs. Αυτή η κατηγορία φαρμάκων μειώνει τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα διεγείροντας την

απελευθέρωση ινσουλίνης από το πάγκρεας. Όπως συμβαίνει και με την διέγερση της ινσουλίνης που επάγεται από τη γλινίδη, αναμφίβολα διαφαίνεται μια εξάρτηση από την λειτουργία των β-κυττάρων του παγκρέατος. Ωστόσο, το αποτέλεσμα αυτών των φαρμάκων είναι γλυκόζο-εξαρτώμενο υπό την έννοια ότι μειώνεται σε χαμηλές συγκεντρώσεις γλυκόζης. Οι γλινίδες συνδέονται με υποδοχείς που υπάρχουν στο πάγκρεας, αλλά εν συγκρίσει με τις SUs έχουν πιο γρήγορη έναρξη και πιο σύντομη διάρκεια δράσης, κάτι που με την σειρά του απαιτεί χορήγηση σε πολλαπλές ημερήσιες δόσεις. Οι γλινίδες μπορεί να προκαλέσουν υπογλυκαιμία, αλλά το κάνουν με ρυθμό μικρότερο εν συγκρίσει με τις SUs. Η μείωση της A1C που έχει διαπιστωθεί ότι επέρχεται από γλινίδες κυμαίνεται γενικά μεταξύ 1 και 1,5%. Η πρώτη ένωση της εν λόγω κατηγορίας που εγκρίθηκε από τον FDA το 1997 ήταν η ρεπαγλινίδη, ενώ η δεύτερη ήταν η νατεγλινίδη, η οποία εγκρίθηκε το 2000 (Quianzon & Cheikh, 2012; White Jr, 2014).

Εξέχουσα θέση στην αντιμετώπιση του διαβήτη καταλαμβάνουν οι αγωνιστές του υποδοχέα του παρόμοιου με τη γλυκαγόνη πεπτιδίου-1 (GLP-1 RAs), οι οποίοι μάλιστα θα αναλυθούν εκτενώς στο πλαίσιο της παρούσας εργασίας. Η ιδέα του «φαινομένου της ινκρετίνης» ήταν ήδη γνωστή από καιρό και κατά τη δεκαετία του 1980 ενισχύθηκε από πειραματικά δεδομένα που έδειξαν μια μεγαλύτερη απόκριση ινσουλίνης μετά από του στόματος χορήγηση γλυκόζης συγκριτικά με την ενδοφλέβια χορήγηση γλυκόζης. Λέγοντας «φαινόμενο ινκρετίνης» επί της ουσίας εννοούμε την αύξηση της έκκρισης της ινσουλίνης, η οποία παρατηρείται μετά την από του στόματος χορήγηση γλυκόζης. Τότε λοιπόν η έκκριση της ινσουλίνης είναι πολύ μεγαλύτερη απ' ό,τι μετά από την ενδοφλέβια χορήγηση της γλυκόζης, ακόμη και αν η συγκέντρωση της γλυκόζης στο αίμα, η οποία συνιστά και το κύριο ερέθισμα για την έκκριση της ινσουλίνης, είναι όμοια. Ουσιαστικά αποδίδεται στην έκκριση πεπτιδίων από τα ενδοκρινικά κύτταρα του πεπτικού σωλήνα, εκ των οποίων σημαντικότερα θεωρούνται τα εξής: το γλυκαγονόμορφο πεπτίδιο (Glucagon-Like Peptide 1, GLP-1) και το γλυκοζοεξαρτώμενο ινσουλινotropικό πολυπεπτίδιο (Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide, GIP) (Gilbert & Pratley, 2020).

Στο σημείο αυτό αξίζει να αναφερθούν 2 θεμελιώδεις μελέτες που αξιολόγησαν τον αντίκτυπο του GLP-1 τόσο σε φυσιολογικά άτομα όσο και σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 (Gutniak, Ørskov, Holst, Ahren, & Efendić, 1992; Nathan, Schreiber, Fogel, Mojsos, & Habener, 1992). Έτσι, διαπιστώθηκε ότι και στις 2 προαναφερθείσες



έρευνες υπήρξε σημαντική αύξηση στην απόκριση στην ινσουλίνη και στην αναστροφή της υπεργλυκαιμίας σε ασθενείς με τύπου 2 διαβήτη που ήταν υπεργλυκαιμικοί και έλαβαν GLP-1. Επιπρόσθετα, βρέθηκε ότι το GLP-1 και τα ανάλογά του μειώνουν τα επίπεδα γλυκόζης μέσω ενός εξαρτώμενου από τη γλυκόζη μηχανισμού που ενισχύει την έκκριση της ινσουλίνης. Ωστόσο το γεγονός ότι το GLP-1 διαθέτει έναν πολύ σύντομο χρόνο ημιζωής (1–2 λεπτά) (λόγω της ταχείας αποικοδόμησής του από το ένζυμο διπεπτιδυλική πεπτιδάση-4 (DPP-4), οδήγησε τους επιστήμονες στην αναζήτηση αναλόγων GLP-1 και αναστολέων DPP-4. Ιδιαίτερη αναφορά αξίζει να γίνει για ένα ανάλογο του GLP-1, την εξενδίνη-4, η οποία απομονώθηκε από το δηλητήριο των σιελογόνων αδένων του *Heloderma suspectum*. Επιπρόσθετα, ο πρώτος αγωνιστής του υποδοχέα GLP-1 που έγινε διαθέσιμος για κλινική χρήση το 2005 ήταν η εξενατίδη, που επί της ουσίας ήταν μια συνθετικά παραγόμενη μορφή της εξενδίνης-4 (Vanita R Aroda & Ratner, 2011). Ο δεύτερος αγωνιστής του υποδοχέα GLP-1 αντίστοιχα ήταν η λιραγλουτίδη, η οποία μάλιστα εγκρίθηκε το 2010. Λίγο αργότερα περί το 2012, εγκρίθηκε η χρήση εξενατίδης με σκοπό την επίτευξη μιας μακροχρόνιας δράσης (με χρήση μία φορά την εβδομάδα). Το 2013 θα πρέπει να σημειωθεί ότι ξεκίνησε η εφαρμογή ενός νέου αγωνιστή του υποδοχέα GLP-1 και πιο συγκεκριμένα της ντουλαγλουτίδης. Άλλα φάρμακα που εμπίπτουν σε αυτή την ευρύτερη κατηγορία και τα οποία βρίσκονται επί του παρόντος υπό ανάπτυξη, συμπεριλαμβάνουν την λιξισενατίδη και την αλβιγλουτίδη. Συνολικά, οι αγωνιστές του υποδοχέα GLP-1, χορηγούνται σχεδόν όλοι υποδόρια και σχετίζονται με μειώσεις στα επίπεδα της A1C κατά 0,5-1%. Ένα από τα πιο βασικά πλεονεκτήματα της θεραπείας με παράγοντες που βασίζονται στην ινκρετίνη είναι η απώλεια βάρους. Ωστόσο, αυτές οι ενώσεις μπορεί να προκαλέσουν σημαντικές παρενέργειες του γαστρεντερικού συστήματος συμπεριλαμβανομένης της παγκρεατίτιδας (Quianson & Cheikh, 2012; White Jr, 2014).

Όπως σημειώθηκε παραπάνω, με την αποσαφήνιση της οδού ινκρετίνης-ινσουλίνης, οι ερευνητές ασχολήθηκαν συνάμα και με την ανάπτυξη αναστολέων DPP-4. Στο πλαίσιο αυτό επικεντρώθηκαν πρακτικά στην ανάπτυξη σκευασμάτων που θα μπορούσαν να ληφθούν από το στόμα και θα παρέτειναν τον χρόνο ημιζωής των ενδογενών ινκρετινών στην αιματική κυκλοφορία. Η 1<sup>η</sup> από την κατηγορία αυτή ένωση η οποία έλαβε έγκριση για κυκλοφορία στις Ηνωμένες Πολιτείες ήταν η σιταγλιπτίνη, η οποία πιο συγκεκριμένα εγκρίθηκε το 2006 (J. J. Neumiller, 2009). Ακολούθησε η

κυκλοφορία της σαξαγλιπτίνης και της λιναγλιπτίνης, ενώ το 2013 εγκρίθηκε από τον FDA η αλογλιπτίνη. Οι ενώσεις σχετίζονται με μείωση της A1C κατά ~ 0,8% (Levine, 1984). Δεν φαίνεται να έχουν κάποια επίδραση στο σωματικό βάρος των ατόμων, ενώ δεν προκαλούν συνήθως υπογλυκαιμία. Ωστόσο, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις παγκρεατίτιδας σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αναστολείς DPP-4 (Quianzon & Cheikh, 2012).

Σημαντικότερη κατηγορία αντιδιαβητικών φαρμακευτικών σκευασμάτων συνιστούν οι αγωνιστές αμυλίνης. Στο πλαίσιο αυτό αξίζει να αναφερθεί ότι η ενδογενής ορμόνη αμυλίνη ανακαλύφθηκε το 1987. Η αμυλίνη φυσιολογικά εκκρίνεται ταυτόχρονα με την ινσουλίνη από τα β-κύτταρα σε ισομοριακές ποσότητες. Ωστόσο έχει διαπιστωθεί ότι οι ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 έχουν μειωμένες ποσότητες αμυλίνης, ενώ οι ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 ουσιαστικά δεν έχουν καθόλου αμυλίνη. Το μόνο ανάλογο αμυλίνης που κυκλοφορεί αυτή τη στιγμή στην αγορά είναι η πραμλιντίδη, η οποία εγκρίθηκε από τον FDA το 2005. Στις φυσιολογικές δράσεις της εν λόγω ένωσης συγκαταλέγεται η απώλεια βάρους, η καθυστέρηση των γαστρικών κενώσεων και η μείωση της γλυκόζης μεταγευματικά και της γλυκαγόνης. Η κύρια παρενέργεια που είναι άμεσα συνυφασμένη με την λήψη των φαρμάκων αυτών είναι η ναυτία. Ακόμη η πραμλιντίδη έχει παρατηρηθεί ότι έχει μέτρια επίδραση στην μείωση των επιπέδων της A1C αφού η μείωση είναι της τάξης του 0,5% (White Jr, 2014).

Άξια αναφοράς είναι επίσης η βρωμοκρυπτίνη, η οποία συνιστά έναν αγωνιστή ντοπαμίνης που εγκρίθηκε για χρήση στις Ηνωμένες Πολιτείες ως αντιδιαβητική φαρμακευτική αγωγή περί το 2009. Ο μηχανισμός δράσης της πιστεύεται ότι σχετίζεται με την ντοπαμινεργική δραστηριότητά της στον εγκέφαλο και αναστολή του συμπαθητικού τόνου, ενώ η επίδρασή της στη γλυκαιμία είναι μέτρια, με τις μειώσεις της A1C να ξεπερνούν το 0,7% (Inzucchi et al., 2012).

Μία από τις σχετικά πρόσφατες ενώσεις που έχουν χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση του διαβήτη τύπου 2 είναι η κολεσεβελάμη, η οποία εγκρίθηκε από τον FDA το 2008. Πρόκειται για μια ένωση που εμφανίζει διπλή συνιστώσα όσον αφορά τις φαρμακευτικές της επιδράσεις. Έτσι, η εν λόγω ένωση αφενός συμβάλλει στην μείωση της LDL χοληστερόλης και αφετέρου στην μείωση των επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα. Αυτό το φάρμακο αναπτύχθηκε προκειμένου να δεσμεύεται στα χολικά οξέα και να τα απομακρύνει αποτελεσματικά από την κυκλοφορία με αποτέλεσμα την

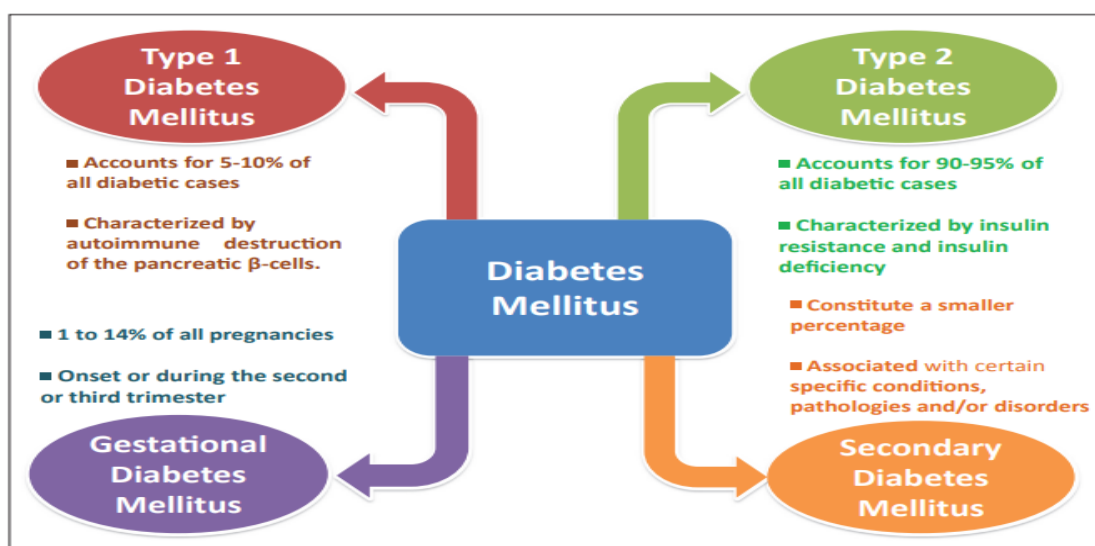
μείωση της LDL χοληστερόλης. Η μείωση της A1C που επιφέρει η κολεσεβελάμη αφορά συνήθως ένα ποσοστό της τάξης του 0,5%, ενώ η μείωση της LDL χοληστερόλης είναι ως επί των πλείστων 13%. Οι παρενέργειες του εν λόγω φαρμάκου είναι κυρίως γαστρεντερικές (Inzucchi et al., 2012; Quianzon & Cheikh, 2012).

Αναμφίβολα οι αναστολείς του συμμεταφορέα γλυκόζης νατρίου 2 συνιστούν μία από τις τελευταίες φαρμακευτικές ενώσεις που προστέθηκαν στην φαρέτρα της επιστημονικής κοινότητας για την καταπολέμηση του διαβήτη. Έτσι, οι SGLT-2 αναστολείς αποτελούν μία ομάδα ενώσεων που ανταγωνίζεται έναν μεταφορέα χαμηλής συγγένειας και υψηλής χωρητικότητας όσον αφορά την γλυκόζη και ο οποίος βρίσκεται κυρίως στο νεφρό. Αυτός ο μεταφορέας είναι υπεύθυνος για την επαναρρόφηση ~90% της γλυκόζης από τον νεφρό. Όταν λοιπόν προστίθεται κάποιος ανταγωνιστής αυτού του μεταφορέα, η περίσσεια της γλυκόζης δεν επαναρροφάται από τα νεφρικά σωληνάκια και έτσι η γλυκόζη απεκκρίνεται στα ούρα. Αυτό με την σειρά του έχει ως αποτέλεσμα καθαρή απώλεια γλυκόζης και μείωση της υπεργλυκαιμίας με μειώσεις της A1C της τάξης του 0,5–0,6%. Εκτός από την μείωση της υπεργλυκαιμίας, οι αναστολείς SGLT-2 έχουν επίσης συσχετιστεί με ελαφρά μείωση του βάρους και του ΔΜΣ. Η κύρια παρενέργεια των αναστολέων SGLT-2 έγκειται στην ευαισθητοποίηση του ουροοιογεννητικού συστήματος σε λοιμώξεις. Η καναγλιφλοζίνη ήταν ο πρώτος SGLT-2 αναστολέας που έλαβε έγκριση από τον FDA τον Μάρτιο του 2013. Φυσικά αξίζει να σημειωθεί ότι πλήθος νεότερων αναστολέων SGLT-2 συμπεριλαμβανομένης της εμπαγλιφλοζίνης βρίσκονται υπό ανάπτυξη επί του παρόντος (Monami, Nardini, & Mannucci, 2014; White Jr, 2010, 2014).

## **2. Κατηγοριοποίηση & Παθοφυσιολογία Σακχαρώδους Διαβήτη**

Όπως προαναφέρθηκε και στο πλαίσιο της προηγούμενης ενότητας ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ), γνωστός και απλά ως διαβήτης, συνιστά μια σύνθετη μεταβολική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από υπεργλυκαιμία, η οποία με την σειρά της αποτελεί μια παθολογική κατάσταση χαρακτηριζόμενη από αυξημένα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα. Μάλιστα, η υπεργλυκαιμία προκύπτει από ανωμαλίες είτε στην έκκριση ινσουλίνης είτε στην δράση της ινσουλίνης (ή και των δύο) και εκδηλώνεται υπό την μορφή μιας χρόνιας και ετερογενούς δυσλειτουργίας στον μεταβολισμό των

υδατανθράκων, των λιπών και των πρωτεϊνών. Ο διαβήτης φαίνεται ότι παρουσιάζει σύνθετη παθογένεια με ποικίλη συμπτωματολογία. Η ταξινόμηση που χρησιμοποιείται σήμερα βασίζεται τόσο στην αιτιολογία όσο και στην παθογένεια της νόσου και είναι ιδιαίτερα χρήσιμη τόσο στην κλινική εκτίμηση της νόσου όσο και στην λήψη της απόφασης για την ακολούθηση της απαιτούμενης θεραπείας (Association, 2018; Mellitus, 2005). Σύμφωνα με αυτή λοιπόν την ταξινόμηση, ο διαβήτης μπορεί να χωριστεί σε τέσσερις κύριους τύπους ή κατηγορίες: i) σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 (ΣΔ1), ii) σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔ2), iii) σακχαρώδης διαβήτης κύησης (GDM) και iv) δευτεροπαθής διαβήτης, δηλαδή διαβήτης που προκαλείται ή σχετίζεται με συγκεκριμένες καταστάσεις, παθολογίες και/ή διαταραχές (**Εικόνα 3**) (Banday, Sameer, & Nissar, 2020).



**Εικόνα 3:** Κατηγοριοποίηση Σακχαρώδους διαβήτη

## 2.1 Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1

Ο T1DM, επίσης γνωστός και ως ινσουλινοεξαρτώμενος σακχαρώδης διαβήτης (IDDM) ή νεανικός διαβήτης, αποτελεί περίπου το 5-10% όλων των περιπτώσεων διαβήτη. Συνιστά μια αυτοάνοσης αιτιολογίας διαταραχή που χαρακτηρίζεται από καταστροφή του παγκρέατος, η οποία προκαλείται από διαμεσολαβούμενη από T-κύτταρα καταστροφή των  $\beta$ -κυττάρων, που οδηγεί σε ανεπάρκεια ινσουλίνης και τελικά σε υπεργλυκαιμία. Η παθογένεια αυτής της αυτοανοσίας, αν και δεν είναι ακόμη πλήρως κατανοητή, έχει βρεθεί ότι επηρεάζεται τόσο από γενετικούς όσο και από

περιβαλλοντικούς παράγοντες. Ειδικότερα, ο ρυθμός ανάπτυξης αυτού του ειδικού τύπου αυτοάνοσης διαταραχής στα β-κύτταρα του παγκρέατος είναι ταχύς στις περισσότερες εκ των περιπτώσεων όπως σε βρέφη και παιδιά (νεανική έναρξη) αν και μπορεί να είναι και σταδιακός όπως συμβαίνει στους ενήλικες (όψιμη έναρξη) (Banday et al., 2020).

Η μεταβλητότητα του ρυθμού με τον οποίο λαμβάνει χώρα η ανοσοδιαμεσολαβούμενη καταστροφή των παγκρεατικών β-κυττάρων συχνά καθορίζει την εξέλιξη αυτής της ασθένειας. Σε ορισμένες περιπτώσεις, κυρίως παιδιών και εφήβων, η καταστροφή των β-κυττάρων και η επακόλουθη δυσλειτουργία δύναται να συμβεί ξαφνικά, γεγονός που μπορεί με τη σειρά του να οδηγήσει σε διαβητική κετοξέωση (DKA), που συχνά περιγράφεται ως η πρώτη εκδήλωση της εν λόγω ασθένειας. Σε άλλους ασθενείς, η εξέλιξη της νόσου είναι πολύ αργή, παρουσιάζοντας μια ήπια αύξηση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα σε κατάσταση νηστείας, η οποία προϋποθέτει την ύπαρξη μιας σοβαρής υπεργλυκαιμικής μορφής που συνυπάρχει με ή χωρίς κετοξέωση, μόνο παρουσία καταστάσεων στρες για τον οργανισμό. Σε ορισμένες άλλες περιπτώσεις, που περιλαμβάνουν ενήλικες, τα β-κύτταρα μπορεί να διατηρήσουν μερικώς έναν βαθμό λειτουργίας τους και να εκκρίνουν μια ποσότητα ινσουλίνης, που είναι αρκετή για την πρόληψη της κετοξέωσης μόνο για κάποια έτη. Ωστόσο, λόγω της προοδευτικής ανεπάρκειας της ινσουλίνης, αυτά τα άτομα γίνονται ινσουλινοεξαρτώμενα με την εμφάνιση σοβαρής υπεργλυκαιμίας και κετοξέωσης. Έτσι, παρά την μεταβλητή εξέλιξη αυτού του τύπου διαβήτη, τα προσβεβλημένα άτομα σε αρχικό ή και μεταγενέστερο στάδιο της ζωής τους γίνονται σοβαρά ή και απολύτως ανεπαρκή σε ινσουλίνη με αποτέλεσμα να εξαρτώνται από την θεραπεία με ινσουλίνη για την επιβίωσή τους. Αυτή λοιπόν η σοβαρή ή πλήρης ανεπάρκεια ινσουλίνης ανεξάρτητα από την ηλικία στην οποία κάνει την εμφάνισή της εκδηλώνεται με χαμηλά ή μη ανιχνεύσιμα επίπεδα C-πεπτιδίου στο πλάσμα (Association, 2014; Kahaly & Hansen, 2016; Knip & Siljander, 2008).

Ακόμη ο ΣΔ1 αποτελεί μια αυτοάνοση διαταραχή που χαρακτηρίζεται από αρκετούς ανοσολογικούς δείκτες, ιδιαίτερα αυτοαντισώματα τα οποία συνδέονται με την ανοσοδιαμεσολαβούμενη καταστροφή των β-κυττάρων. Τα εν λόγω αυτοαντισώματα περιλαμβάνουν αυτοαντισώματα έναντι της αποκαρβοξυλάσης του γλουταμικού οξέος (GADs) όπως το GAD65, αυτοαντισώματα έναντι κυτταροπλασματικών πρωτεϊνών των β-κυττάρων των νησιδίων (ICA) όπως αυτοαντισώματα έναντι του κυτταρικού

αντιγόνου 512 των νησιδίων (ICA512), αυτοαντισώματα έναντι των φωσφατασών τυροσίνης (IA-2 και IA2a), αυτοαντισώματα έναντι της ινσουλίνης (IAAs) και αυτοαντισώματα κατά της ισομορφής 8 του μεταφορέα ψευδαργύρου που είναι ειδικός για τα νησίδα (ZnT8). Η ύπαρξη τουλάχιστον ενός από αυτά τα αυτοαντισώματα μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την κλινική διάγνωση της νόσου, αλλά περίπου στο 85-90% των ασθενών με νεοεμφανιζόμενο ΣΔ1 παρατηρούνται περισσότεροι του ενός από αυτούς τους δείκτες. Από τα προαναφερθέντα λοιπόν αυτοαντισώματα, ιδιαίτερη αναφορά αξίζει να γίνει για το GAD65, διότι είναι το πιο σημαντικό και υπάρχει στο 80% περίπου όλων των ατόμων με ΣΔ1 κατά τη στιγμή της διάγνωσης (Banday et al., 2020; Tarlin & Barker, 2008).

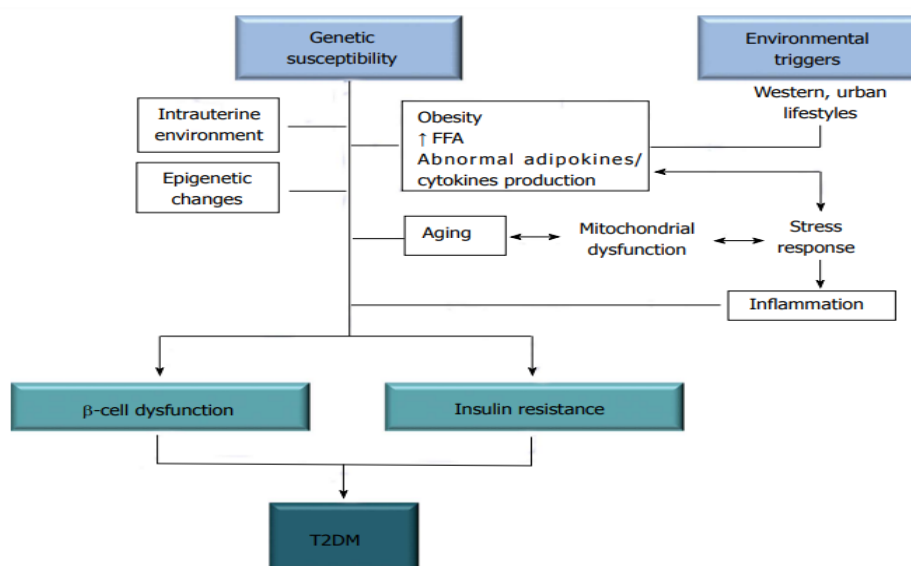
Επιπρόσθετα, τα αυτοαντισώματα έναντι της ινσουλίνης (IAAs) συνιστούν σημαντικούς ανοσολογικούς δείκτες που υπάρχουν στα βρέφη και στα μικρά παιδιά που είναι επιρρεπή στον διαβήτη. Μάλιστα ο επιπολασμός τους παρουσιάζει σαφή πτωτική τάση αυξανόμενης της ηλικίας εμφάνισης του διαβήτη. Η παρουσία των IAAs σε αυτά τα άτομα που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ινσουλίνη αποτελεί μια σημαντική ένδειξη για την ανάπτυξη ΣΔ1 καθώς προδιαθέτει τα άτομα για την ανάπτυξη των εν λόγω αυτοαντισωμάτων. Τα IAAs παίζουν επίσης σημαντικό ανασταλτικό ρόλο στην δράση της ινσουλίνης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ινσουλinoθεραπεία. Μάλιστα τα αυτοαντισώματα αυτά αποτελούνται κυρίως από IgG αντισώματα τα οποία διαφέρουν ως προς τις συγγένειες και τις ικανότητες δέσμευσής τους ως προς την ινσουλίνη (Lahtela, Knip, Paul, Antonen, & Salmi, 1997; Matsuyoshi et al., 2006; Naik & Palmer, 2003).

Οι ασθενείς με ΣΔ1 διαθέτουν πέρα από το χαρακτηριστικό πάγκρεας που υφίσταται μέσω ανοσοδιαμεσολαβούμενων μηχανισμών καταστροφή των β-κυττάρων και αρκετές άλλες αυτοάνοσες διαταραχές συμπεριλαμβανομένης της μυασθένειας gravis, της νόσου του Addison (πρωτοπαθής επινεφριδιακή ανεπάρκεια), της κοιλιοκάκης, της κακοήθους αναιμίας, της λεύκης, της θυρεοειδίτιδας Hashimoto, της νόσου Graves, της δερματομυοσίτιδας, της αυτοάνοσης γαστρίτιδας και της αυτοάνοσης ηπατίτιδας (Hughes et al., 2016; Knip & Siljander, 2008; Triolo et al., 2011). Η αυτοάνοση φύση αυτής της ασθένειας καθώς και η συσχέτισή της με άλλα αυτοάνοσα νοσήματα πηγάζουν κυρίως από την ισχυρή συσχέτιση αυτής της διαταραχής με το αντιγόνο των ανθρώπινων λευκοκυττάρων (HLA), τη σύνδεσή του στα γονίδια DQA και DQB και την άμεση τροποποίησή του από τα DRB γονίδια. Μάλιστα, όλες αυτές οι γονιδιακές

περιοχές σχετίζονται με ανοσοαπόκριση. Ποικίλες μελέτες που διενεργήθηκαν σε επίπεδο γονιδιώματος έχουν δείξει ισχυρή συσχέτιση της εν λόγω ασθένειας με τους απλότυπους HLA-DR3 και HLA-DR4, ενώ ειδικά όσον αφορά τον απλότυπο DR4-DQB1\*0302 αξίζει να υπογραμμιστεί ότι σχετίζεται άμεσα με την αυτοάνοση καταστροφή των β-κυττάρων (Burton et al., 2007; Todd et al., 2007; Undlien, Lie, & Thorsby, 2001). Όπως λοιπόν συμβαίνει και με άλλες ασθένειες, αυτοί οι απλότυποι HLA μπορούν να επαυξήσουν ή να μειώσουν την προδιάθεση ανάπτυξης ΣΔ1. Ωστόσο, αξιοσημείωτο είναι ότι έχουν βρεθεί και πολλά μη HLA γονίδια ή γονιδιακές περιοχές που επηρεάζουν επίσης την ευαισθησία σε αυτή την ασθένεια, όπως η γονιδιακή περιοχή IDDM2 που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 11p5.5. Ενδιαφέρον δε προξενεί το γεγονός ότι ο μεταβλητός αριθμός των διαδοχικών επαναλήψεων που εντοπίζονται στην περιοχή του προαγωγέα αυτής της γονιδιακής περιοχής έχει παρατηρηθεί ότι επηρεάζει την προδιάθεση ανάπτυξης της συγκεκριμένης ασθένειας. Άλλα μη HLA γονίδια που σχετίζονται με τη νόσο συμπεριλαμβάνουν τα εξής: CTLA-4, PTPN-22 και CD25 (Chistiakov, Voronova, & Chistiakov, 2008; Knip & Siljander, 2008).

## 2.2 Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2

Τα τελευταία έτη, έχει επιτευχθεί ο προσδιορισμός ποικίλων γονιδίων που προδιαθέτουν για την ανάπτυξη ΣΔ2. Έτσι, διαπιστώθηκε ότι το γονίδιο της καλπαΐνης-10 (CAPN10) και το TCF7L2 γονίδιο αυξάνουν τον κίνδυνο πρόκλησης διαβήτη περίπου 1,5 φορές (Ahlgvist, Ahluwalia, & Groop, 2011; Grant et al., 2006; Horikawa et al., 2000). Συνολικά, τα σημαντικότερα γονίδια που έχει βρεθεί ότι σχετίζονται με την παθογένεια του ΣΔ2 παρουσιάζονται στον **πίνακα 2** (Brunetti, Chiefari, & Foti, 2014). Τυπικά, ο ΣΔ2 παρουσιάζεται ως μια κοινή, ετερογενής, πολύπλοκη νόσος κατά την οποία αλληλεπιδρούν οι προδιαθεσικοί γενετικοί παράγοντες με τους περιβαλλοντικούς με αποτέλεσμα την επαγωγή υπεργλυκαιμίας, η οποία αποτελεί και το κύριο χαρακτηριστικό του T2DM (**Εικόνα 4**) (Brunetti et al., 2014).



**Εικόνα 4:** Σύνοψη των υποκείμενων παθογενετικών παραγόντων που επάγουν την ανάπτυξη ΣΔ2.

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔ2) προκαλείται κυρίως από έναν συνδυασμό δύο παραγόντων: την ελαττωματική έκκριση ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος και την αδυναμία των ευαίσθητων στην ινσουλίνη ιστών να ανταποκριθούν στην ινσουλίνη (Galicia-Garcia et al., 2020).

<u>Γονίδιο</u>	<u>Χρωμόσωμα</u>	<u>Λειτουργία &amp; προτιμητέος μηχανισμός δράσης</u>
ADAMTS9	3	Μεταλλοπρωτεάση/ Δράση ινσουλίνης
ADCY5	3	Αδενυλικές κυκλάσες/ Δράση ινσουλίνης
ANK1	8	Κυτταρική σταθερότητα/ Λειτουργία β-κυττάρων
ANKRD55	5	Δράση ινσουλίνης
ANKS1A	6	Ρυθμιστής μονοπατιού/ Άγνωστος
ARAP1	11	Ρυθμιστής ακτίνης κυτταροσκελετού/ Λειτουργία β-κυττάρων
BCAR1	16	Δέσμευση πρωτεϊνών/ Λειτουργία β-κυττάρων
BCL2	18	Ρυθμιστής κυτταρικού θανάτου/ Άγνωστος
BCL11A	2	Δάκτυλο ψευδαργύρου/ Λειτουργία β-κυττάρων
CAMK1D	10	Πρωτεϊνική κινάση/ Λειτουργία β-κυττάρων
CAPN10	2	Πρωτεάση καλπαΐνης κυστεΐνης/ Δράση ινσουλίνης
CDKAL1	6	Λειτουργία β-κυττάρων



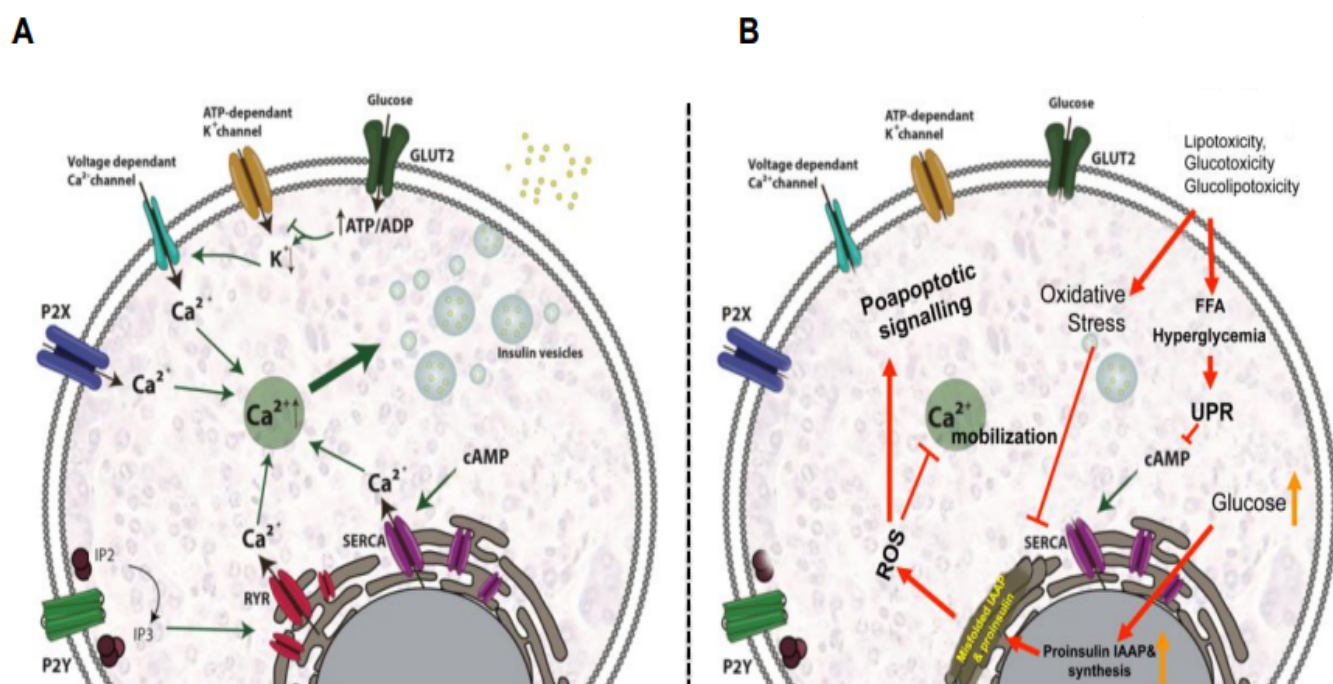
CDKN2A	9	Αναστολέας κυκλινο-εξαρτώμενης κινάσης/ Λειτουργία β-κυττάρων
CENTD2	11	Λειτουργία β-κυττάρων
CHCHD9	9	Άγνωστος
CILP2	19	Άγνωστος
DGKB	7	Κινάση διακυλογλυκερόλης/ Δράση ινσουλίνης
DUSP9	X	Φωσφατάση
FOLH1	11	Διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη/ Άγνωστος
FTO	16	Μεταβολικός ρυθμιστής/ Δράση ινσουλίνης
GATAD2A	19	Μεταγραφικός καταστολέας/ Άγνωστος
GCK	7	Γλυκοκινάση/ Δράση ινσουλίνης
GCKR	2	Ρυθμιστής γλυκοκινάσης/
GIPR	19	Υποδοχέας συζευγμένος με G πρωτεΐνη/ Άγνωστος
GRB14	2	Πρωτεΐνη-αντάπτορας/ Δράση ινσουλίνης
HFE	6	Μεμβρανική πρωτεΐνη/ Άγνωστος
HHEX	10	Μεταγραφικός καταστολέας/ Ενδοκυττάρια αποικοδόμηση ινσουλίνης/ Πρωτεΐνη-κινητήρας
HMG20A	15	Σχετιζόμενη με τη χρωματίνη πρωτεΐνη/ Άγνωστος
HMGA1	6	Ρυθμιστής μεταγραφής/ Δράση ινσουλίνης
HMGA2	12	Ρυθμιστής μεταγραφής
HNF1A	12	Παγκρεατικός και ηπατικός μεταγραφικός ενεργοποιητής
HNF1B	17	Μεταγραφικός παράγοντας/ Λειτουργία β-κυττάρων
IGF2BP2	3	Πρωτεΐνη δέσμευσης/ Λειτουργία β-κυττάρων
IRS1	2	Στοιχείο σηματοδότησης ινσουλίνης/ Δράση ινσουλίνης
JAZF1	7	Δάκτυλο ψευδαργύρου/ Λειτουργία β-κυττάρων
KCNJ11	11	Κανάλι καλίου/ Λειτουργία β-κυττάρων
KCNQ1	11	Κανάλι καλίου/ Λειτουργία β-κυττάρων
KLF14	7	Μεταγραφικός παράγοντας/ Δράση ινσουλίνης
KLHDC5	12	Μιτωτική επαγωγή & κυτοκίνηση/ Άγνωστος

LAMA1	18	Διαμεσολαβητής κυτταρικής μετανάστευσης/ Άγνωστος
MC4R	18	Υποδοχέας συζευγμένος με G πρωτεΐνη/ Άγνωστος
MTNR1B	11	Υποδοχέας μελατονίνης/ Λειτουργία β-κυττάρων
NOTCH2	1	Μεμβρανικός υποδοχέας
PPARG	3	Πυρηνικός υποδοχέας/ Δράση ινσουλίνης
PRC1	15	Ρυθμιστής κυτοκίνησης
PROX1	1	Παράγοντας μεταγραφής ομοιοακολουθίας (HOX)/ Δράση ινσουλίνης
PTPRD	9	Πρωτεϊνική φωσφατάση τυροσίνης
RBMS1	2	Ρυθμιστής DNA/ Δράση ινσουλίνης
SLC2A2	3	Αισθητήρας γλυκόζης/ Λειτουργία β-κυττάρων
SLC30A8	8	Μεταφορέας ψευδαργύρου/ Λειτουργία β-κυττάρων
SREBF1	17	Λιπιδιακός μεταγραφικός ρυθμιστής/ Άγνωστος
SRR	17	Ρακεμάση σερίνης
TCF7L2	10	Συμμετοχή σε Wnt σηματοδοτικό μονοπάτι/ Λειτουργία β-κυττάρων
THADA	2	Πρωτεΐνη σχετιζόμενη με θυρεοειδικό αδένωμα/ Λειτουργία β-κυττάρων
TH/INS	11	Σύνθεση κατεχολαμινών/ Άγνωστος
TLE1	9	Μεταγραφικός συγκαταστολέας/ Άγνωστος
TP53INP1	8	Προαποπτωτική πρωτεΐνη/ Άγνωστος
TSPAN8	12	Γλυκοπρωτεΐνη κυτταρικής επιφάνειας/ Λειτουργία β-κυττάρων
WFS1	4	Διαμεμβρανική πρωτεΐνη/ Λειτουργία β-κυττάρων
ZBED3	5	Δάκτυλο ψευδαργύρου/ Λειτουργία β-κυττάρων
ZFAND6	15	Δάκτυλο ψευδαργύρου/ Λειτουργία β-κυττάρων
ZMIZ1	10	Μεταγραφικός παράγοντας/ Άγνωστος
Haplogroup B	mtDNA	
OriB	mtDNA	

**Πίνακας 2:** Γονίδια που συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο πρόκλησης ΣΔ2.

Αναμφίβολα τόσο η απελευθέρωση όσο και η δράση της ινσουλίνης πρέπει να ανταποκρίνονται επακριβώς στην μεταβολική ζήτηση κάθε φορά, ως εκ τούτου

οποιαδήποτε διαταραχή στους μοριακούς μηχανισμούς που εμπλέκονται στη σύνθεση και την απελευθέρωση της ινσουλίνης καθώς και στην απόκριση των ιστών στην ινσουλίνη μπορεί να οδηγήσει σε μεταβολική ανισορροπία και εν τέλει στην παθολογία του ΣΔ2. Έτσι, όσον αφορά λοιπόν την 1<sup>η</sup> περίπτωση, δηλαδή τους μηχανισμούς που οδηγούν σε ΣΔ2 μέσω δυσλειτουργίας των β-κυττάρων του παγκρέατος αξίζει να τονιστεί ότι έχουν απεικονιστεί στην **εικόνα 5** όπου αντιπαραβάλλονται με τα σηματοδοτικά μονοπάτια που εμπλέκονται φυσιολογικά στην έκκριση ινσουλίνης από τα β-κύτταρα (Galicía-García et al., 2020).



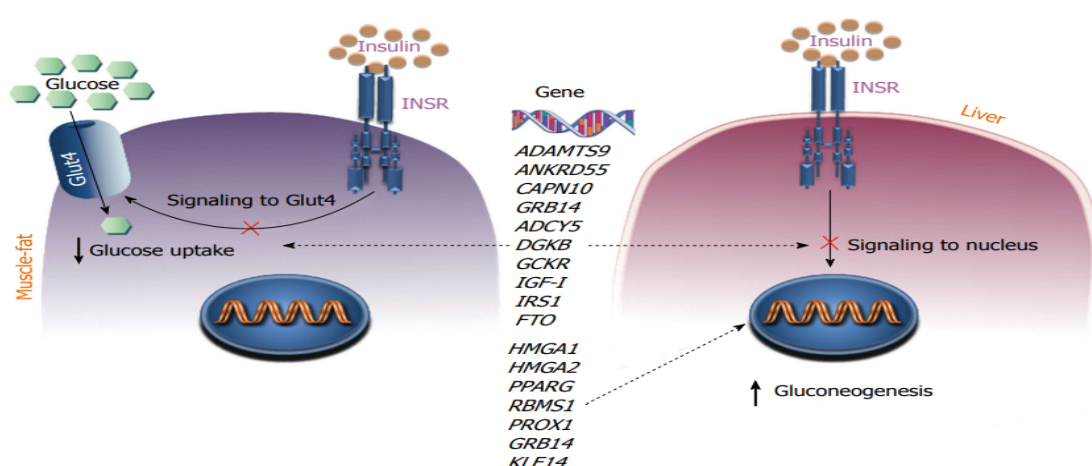
**Εικόνα 5:** (A) Μονοπάτια σηματοδότησης που εμπλέκονται στην έκκριση ινσουλίνης σε β-κύτταρα σε φυσιολογικές συνθήκες και (B) μηχανισμοί που οδηγούν σε δυσλειτουργία.

Αν και αρχικά θεωρούνταν ότι η δυσλειτουργία των β-κυττάρων στον ΣΔ2 είχε συσχετιστεί με την καταστροφή των β-κυττάρων, πρόσφατα στοιχεία δείχνουν ότι μπορεί να οφείλεται σε ένα πιο πολύπλοκο δίκτυο αλληλεπιδράσεων μεταξύ του περιβάλλοντος και διαφόρων μοριακών οδών (Christensen & Gannon, 2019; Halban et al., 2014). Ο οργανισμός λοιπόν κάτω από τις παθολογικές συνθήκες, οι οποίες ευνοούν την εμφάνιση του ΣΔ2, μεταπίπτει σε μια κατάσταση που είναι παρόμοια με αυτή που παρατηρείται στην παχυσαρκία ενώ η υπεργλυκαιμία και η υπερλιπιδαιμία είναι συχνά παρούσες, ευνοώντας ταυτόχρονα την ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη (IR) και χρόνιας φλεγμονής (Halban et al., 2014). Υπό αυτές τις συνθήκες, τα β-κύτταρα, λόγω εγγενών διαφορών τους στη γενετική ευαισθησία, υπόκεινται σε στρες οδηγώντας

τελικά σε απώλεια της ακεραιότητας των νησιδίων του Langerhans. Ακόμη, η περίσσεια των ελεύθερων λιπαρών οξέων (FFAs) και η υπεργλυκαιμία οδηγούν σε δυσλειτουργία των β-κυττάρων εντείνοντας έτσι το στρες μέσω ενεργοποίησης των μονοπατιών της απόκρισης της ξεδιπλωμένης πρωτεΐνης (UPR) (Yamamoto et al., 2019). Στην πραγματικότητα λοιπόν, η λιποτοξικότητα και η γλυκοτοξικότητα που εμφανίζονται στην παχυσαρκία, προκαλούν μεταβολικό και οξειδωτικό στρες, που με τη σειρά του οδηγεί σε βλάβη των β-κυττάρων. Το στρες που προέρχεται από υψηλά επίπεδα κορεσμένων FFAs μπορεί να ενεργοποιήσει το UPR μονοπάτι μέσω διαφόρων μηχανισμών, συμπεριλαμβανομένης της αναστολής της ATPases  $Ca^{2+}$  του σαρκο/ενδοπλασματικού δικτύου (SERCA) η οποία είναι υπεύθυνη για την κινητοποίηση του  $Ca^{2+}$  στο ER και την ενεργοποίηση των υποδοχέων IP3. Επιπλέον, τα υψηλά επίπεδα γλυκόζης για παρατεταμένα χρονικά διαστήματα αυξάνουν τη βιοσύνθεση της προΐνσουλίνης και των πολυπεπτιδίων αμυλοειδούς των νησιδίων (IAAP) στα β-κύτταρα, που οδηγούν στη συσσώρευση της λανθασμένα αναδιπλωμένης ινσουλίνης και IAAP καθώς και στην αύξηση της παραγωγής των δραστικών ειδών οξυγόνου (ROS). Αυτά τα γεγονότα μεταβάλλουν τη φυσιολογική κινητοποίηση του  $Ca^{2+}$  στο ER, ευνοούν την εμφάνιση προαποπτωτικών σημάτων και προΐνσουλίνης καθώς και την αποδόμηση του mRNA επάγοντας έτσι την απελευθέρωση ιντερλευκίνης (IL)-1 β που με τη σειρά της στρατολογεί τα μακροφάγα και ενισχύει την τοπική φλεγμονή των νησιδίων. Αφότου λοιπόν πληγεί η ακεραιότητα των νησιδίων, τα β-κύτταρα αδυνατούν να ανταποκριθούν στις μεταβολικές ανάγκες. Συμπερασματικά, καθίσταται σαφές ότι ελαττώματα στη σύνθεση οποιονδήποτε προδρόμων ουσιών ινσουλίνης ή της ίδιας της ινσουλίνης καθώς και διαταραχή του μηχανισμού έκκρισης, μπορεί να οδηγήσει σε δυσλειτουργία της έκκρισης ινσουλίνης και στα β-κύτταρα (Hoang Do & Thorn, 2015; Liu et al., 2018).

Όσον αφορά τους μηχανισμούς μέσω των οποίων αναπτύσσεται αντίσταση στην ινσουλίνη στον ΣΔ2, αξίζει να αναφερθεί ότι ενέχονται σε αυτούς μεταλλάξεις σε συγκεκριμένα γονίδια και συνοψίζονται επιγραμματικά στην **εικόνα 6** (Brunetti et al., 2014). Έτσι, η αντίσταση στην ινσουλίνη αναφέρεται σε μείωση της μεταβολικής απόκρισης των κυττάρων στην ινσουλίνη ή σε μειωμένη απόκριση στην κυκλοφορούσα ινσουλίνη σε συστηματικό επίπεδο (Czech, 2017). Μάλιστα, υπάρχουν τρεις ευρείες κατηγορίες καταστάσεων IR (Insulin Resistance) ή ανεπάρκειας ινσουλίνης: (1) μειωμένη έκκριση ινσουλίνης από β-κύτταρα, (2) παρουσία

ανταγωνιστών ινσουλίνης στο πλάσμα, που οφείλεται είτε σε αντιρυθμιστικές ορμόνες είτε σε μη ορμονικές ουσίες που όμως επηρεάζουν τους υποδοχείς ινσουλίνης ή τη σχετική σηματοδότηση και (3) μειωμένη απόκριση ινσουλίνης στους ιστούς-στόχους (Pearson, Wattis, King, MacDonald, & Mazzatti, 2016). Ενδιαφέρον προξενεί το γεγονός ότι η δράση της ινσουλίνης επηρεάζεται από την αλληλεπίδρασή της με άλλα μόρια συμπεριλαμβανομένης της αυξητικής ορμόνης και της IGF-1 κατά την κατάσταση σίτισης. Αντίθετα κατά τη διάρκεια της νηστείας, η απόκριση στην ινσουλίνη ρυθμίζεται και μετριάζεται από τη γλυκαγόνη, τα γλυκοκορτικοειδή και τις κατεχολαμίνες οι οποίες μάλιστα συμβάλλουν στην πρόληψη της υπογλυκαιμίας που προκαλείται από την ινσουλίνη. Ιδιαίτερη αναφορά θα πρέπει να γίνει για την αναλογία ινσουλίνης/γλυκαγόνης καθώς παίζει σημαντικό ρόλο σε αυτή τη ρύθμιση, διότι καθορίζει τον βαθμό φωσφορυλίωσης των σχετικών ενζύμων στις εμπλεκόμενες ρυθμιστικές οδούς σηματοδότησης. Αν και οι κατεχολαμίνες προάγουν την λιπόλυση και τη γλυκογονόλυση, τα γλυκοκορτικοειδή προάγουν τον καταβολισμό των μυών, τη γλυκονεογένεση και τη λιπόλυση. Ως εκ τούτου, η υπερβολική έκκριση αυτών των ορμονών μπορεί να είναι υπεύθυνη για την πρόκληση IR (Wilcox, 2005). Τα τρία κύρια εξωπαγκρεατικά όργανα τα οποία είναι ευαίσθητα στην ινσουλίνη και παίζουν κύριο ρόλο στις προαναφερθείσες διεργασίες είναι τα εξής: ο σκελετικός μυς, ο λιπώδης ιστός και το ήπαρ. Μάλιστα έχει διαπιστωθεί ότι ελαττωματική δράση της ινσουλίνης σε αυτούς τους ιστούς συχνά προηγείται της ανάπτυξης συστημικής IR, οδηγώντας έτσι σταδιακά στον ΣΔ2 (Nussey & Whitehead, 2001).



**Εικόνα 6:** Μηχανισμοί ανάπτυξης αντίστασης στην ινσουλίνη.

Παραλλαγές στα παραπάνω γονίδια μπορούν να επηρεάσουν τη δράση της ινσουλίνης στους ιστούς-στόχους της στους μυς, στο λίπος και στο ήπαρ. Αφότου λοιπόν

αναπτυχθεί περιφερική αντίσταση στην ινσουλίνη, επάγεται μείωση της κυτταρικής πρόσληψης της γλυκόζης, ενώ ειδικά για την εμφάνιση αντίστασης στην ινσουλίνη στο ήπαρ αξίζει να τονιστεί ότι οδηγεί σε αδυναμία καταστολής της παραγωγής της γλυκόζης και γλυκονεογένεση (Brunetti et al., 2014).

### **2.3 Σακχαρώδης διαβήτης κύησης (GDM)**

Ως GDM ορίζεται οποιοσδήποτε βαθμός δυσανεξίας στη γλυκόζη ή διαβήτη που διαγιγνώσκεται κατά την έναρξη ή την πορεία της εγκυμοσύνης, συνήθως στο δεύτερο ή τρίτο τρίμηνο. Αυτός λοιπόν ο τύπος διαβήτη είναι σαφώς διαφορετικός από οποιονδήποτε προϋπάρχοντα τύπο διαβήτη που εμφανίζεται στις εγκυμονούσες γυναίκες καθότι τα συμπτώματα που τον χαρακτηρίζουν συνήθως υποχωρούν αμέσως μετά τον τοκετό ή τη διακοπή της εγκυμοσύνης. Έτσι, έχει διαπιστωθεί ότι κατά την πρόιμη φάση της εγκυμοσύνης, τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα τόσο σε κατάσταση νηστείας όσο και μεταγευματικά είναι συνήθως χαμηλότερα από τα φυσιολογικά αλλά φαίνεται ότι αυξάνονται κατά το τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, ενώ σε περιπτώσεις όπου αυτό το επίπεδο γλυκόζης στο αίμα φτάνει στα διαβητικά επίπεδα, η περιελθούσα για την εγκυμονούσα κατάσταση περιγράφεται ως GDM (Association, 2014; Lawrence, Contreras, Chen, & Sacks, 2008).

Ενδιαφέρον προξενεί δε το γεγονός ότι πάνω από το 90% όλων των περιπτώσεων διαβήτη και των επιπλοκών που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορούν να αποδοθούν στο GDM. Η επίπτωση του GDM ποικίλλει από 1% έως 14% των εγκυμοσυνών, ενώ εμφανίζεται πιο συχνά σε ορισμένες φυλετικές ή εθνοτικές ομάδες εν συγκρίσει με άλλες. Ειδικότερα, έχει βρεθεί ότι ο επιπολασμός του GDM είναι υψηλότερος μεταξύ των γυναικών από Ασία, Αυστραλία, Μέση Ανατολή (Λιβανέζικη, Συριακή, Ιρανική, Ιρακινή ή Αφγανιστάν), Φιλιππίνες, Κίνα, Ιαπωνία, Κορέα και Μεξικό. Αντίθετα, ο επιπολασμός είναι χαμηλότερος στις έγχρωμες και μη Ισπανόφωνες λευκές γυναίκες (Hedderson, Darbinian, & Ferrara, 2010; Yuen & Wong, 2015). Ο κίνδυνος για ανάπτυξη GDM δείχνει να αυξάνεται αυξανόμενης της ηλικίας, ενώ αποτελεί άμεση συνάρτηση της παχυσαρκίας, προηγούμενων εγκυμοσυνών (με μεγάλα νεογνά) καθώς και ύπαρξης προηγούμενου ιστορικού μειωμένης αντίστασης στη γλυκόζη (Cosson, 2010; C. Kim, 2010). Επιπρόσθετοι παράγοντες κινδύνου οι οποίοι έχουν συσχετιστεί με αυξημένες πιθανότητες εμφάνισης GDM απεικονίζονται

στην **εικόνα 7** (Choudhury & Devi Rajeswari, 2021). Επιπλέον, ο GDM έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔ2 κατά τη διάρκεια της ζωής. Συνεπώς, ο τακτικός δια βίου έλεγχος για κάθε είδους διαταραχή της γλυκόζης συνιστάται προκειμένου να διασφαλιστεί η έγκαιρη διάγνωση του ΣΔ2 στα άτομα αυτά (V. R. Aroda et al., 2015; Banday et al., 2020; C. Kim, Newton, & Knopp, 2002; Noctor et al., 2016).



**Εικόνα 7:** Παράγοντες κινδύνου οι οποίοι έχουν συσχετιστεί με αυξημένες πιθανότητες εμφάνισης GDM.

#### 2.4 Δευτεροπαθής διαβήτης και άλλοι τύποι διαβήτη

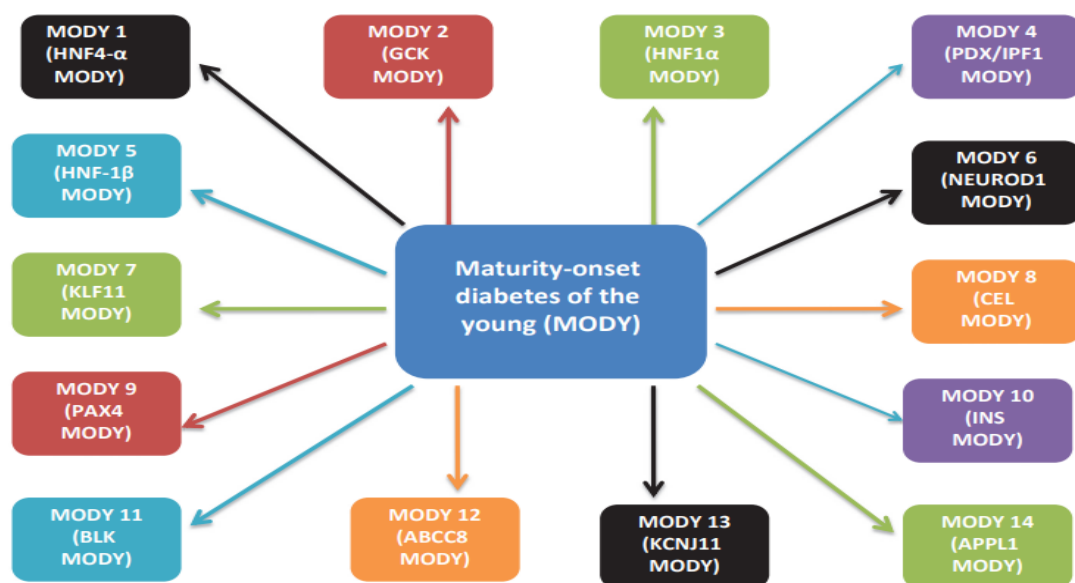
Εκτός από τον ΣΔ1 και τον ΣΔ2 έχει βρεθεί ότι ο διαβήτης μπορεί να προκύψει δευτερογενώς από ποικίλες παθολογίες και/ή αρκετές διαταραχές. Ο δευτεροπαθής διαβήτης είναι ο διαβήτης που προκύπτει ως συνέπεια λήψης κάποιας φαρμακευτικής αγωγής, ενδοκρινικής ή κληρονομικής νόσου, ενώ συνιστά μια πολύ ευρεία κατηγορία διαβήτη. Κλινικά, ο παγκρεατικός διαβήτης είναι ένας από τους πιο δημοφιλείς δευτεροπαθείς διαβήτες, ο οποίος μάλιστα χαρακτηρίζεται από ανεπάρκεια ινσουλίνης προκαλούμενη από παγκρεατικές παθήσεις. Μεταξύ των ενδοκρινικών νοσημάτων, το σύνδρομο Cushing και η ακρομεγαλία αποτελούν επίσης τυπικές ενδοκρινικές διαταραχές που δύναται να προκαλέσουν δευτεροπαθή διαβήτη. Αν και προκαλούν κυρίως αντίσταση στην ινσουλίνη σε πρώιμο στάδιο, σε προχωρημένο στάδιο μπορεί να παρατηρηθεί ανεπάρκεια ινσουλίνης. Μεταξύ των φαρμάκων που προκαλούν την

ανάπτυξη δευτεροπαθούς διαβήτη συγκαταλέγονται τα στεροειδή. Μάλιστα, είναι σημαντικό να υπογραμμιστεί ότι υπεργλυκαιμία μπορεί να προκληθεί όχι μόνο από του στόματος χορηγούμενα στεροειδή αλλά και από δερματικά και εισπνεόμενα. Οι εξέχοντες τύποι διαβήτη που υπάγονται στην εν λόγω κατηγορία περιλαμβάνουν διαβήτη που προκύπτει από μονογονιδιακά ελαττώματα που εντοπίζονται στην λειτουργία των β-κυττάρων καθώς και αυτά που οφείλονται σε γενετικές ανωμαλίες στη δράση της ινσουλίνης, ενδοκρινολογικές, εξωκρινείς παθολογίες του παγκρέατος και πολλές άλλες ειδικές συνθήκες (Nomiya & Yanase, 2015).

Ειδικότερα, όσον αφορά τον κύριο κληρονομικό διαβήτη που εμπίπτει σε αυτή τη κατηγορία, θα πρέπει να σημειωθεί ότι πρόκειται για τον MODY, δηλαδή τον διαβήτη που εκδηλώνεται κατά την έναρξη της ωρίμανσης των νέων, ενώ ακολουθεί και ο νεογνικός διαβήτης. Επί της ουσίας πρόκειται για έναν τύπο διαβήτη που προκαλείται από μονογονιδιακές βλάβες των β-κυττάρων και συνιστά μόνο το 0,6-2% όλων των περιπτώσεων διαβήτη. Έτσι, ο MODY αποτελεί μια γενετικά, μεταβολικά και κλινικά ετερογενή ομάδα, κυρίως μη ινσουλινοεξαρτώμενου διαβήτη, που προκύπτει από μεταλλάξεις σε πολλά γονίδια που εμπλέκονται στην λειτουργία των β-κυττάρων του παγκρέατος, επηρεάζοντας έτσι την ομοιόσταση της γλυκόζης και την έκκριση της ινσουλίνης. Ο MODY, όπως υποδηλώνει και το όνομά του, εμφανίζει πρόωμη έναρξη με σαφή διαταραχή στην ανοχή στη γλυκόζη και υπεργλυκαιμία που εμφανίζεται συνήθως πριν από την ηλικία των 25 ετών και συχνά διαγιγνώσκεται λανθασμένα ως ΣΔ1 ή ΣΔ2 (Gardner & Tai, 2012; Shields et al., 2010). Ακόμη ο MODY αντιπροσωπεύει το 1-6% όλων των παιδιατρικών περιπτώσεων διαβήτη (Hattersley et al., 2018). Αναφορικά με τη γενετική βάση του MODY θα πρέπει να υπογραμμιστεί ότι ακολουθεί ένα αυτοσωμικό κυρίαρχο πρότυπο κληρονομικότητας. Τυπικά περιλαμβάνει την μετάδοση της διαταραχής μέσω τουλάχιστον τριών γενεών και παρουσιάζει κοινό φαινότυπο σε όλα τα μέλη της οικογένειας με διαβήτη (Vaxillaire & Froguel, 2008). Μέχρι σήμερα, ο MODY έχει συσχετιστεί με μεταλλάξεις σε συγκεκριμένα γονίδια τα οποία μάλιστα εδράζονται σε διαφορετικά χρωμοσώματα (Froguel & Velho, 1999). Η **εικόνα 8** παρέχει μια γραφική αναπαράσταση των διάφορων υποτύπων του MODY μαζί με τα εναλλακτικά τους ονόματα βάση των εμπλεκόμενων γονιδίων (Banday et al., 2020). Οι πιο κοινές μορφές αυτής της ομάδας διαβήτη είναι ο MODY2 και ο MODY3 που μαζί αντιπροσωπεύουν



περισσότερο από το 80% όλων των περιπτώσεων αυτού του τύπου διαβήτη (García-Herrero et al., 2012; Yamagata et al., 1996).



**Εικόνα 8:** Τύποι MODY και οι εναλλακτικές ονομασίες τους με βάση τα εμπλεκόμενα γονίδια.

Ο MODY2 προκύπτει από μία ή αρκετές μεταλλάξεις στο γονίδιο της γλυκοκινάσης (GCK) που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 7p13 και αντιπροσωπεύει το 15–25% όλων των περιπτώσεων MODY (Glaser et al., 1998). Το γονίδιο λοιπόν GCK κωδικοποιεί το ένζυμο GCK, το οποίο καταλύει το πρώτο και ρυθμοκαθοριστικό βήμα κατά τη γλυκολυτική πορεία της φωσφορυλίωσης της γλυκόζης σε 6-φωσφορική γλυκόζη με ρυθμό ο οποίος είναι ανάλογος με τη συγκέντρωση της γλυκόζης. Αυτή η μοναδική καταλυτική ιδιότητα, καθιστά ικανό το εν λόγω ένζυμο να λειτουργεί σαν ένας αισθητήρας γλυκόζης και επιτρέπει στα  $\beta$ -κύτταρα να προκαλέσουν μια απόκριση στην έκκριση ινσουλίνης που είναι ανάλογη με τις υπάρχουσες συγκεντρώσεις γλυκόζης (Matschinsky et al., 1993). Οι μεταλλάξεις που είναι χαρακτηριστικές στον MODY2 φαίνεται ότι διαταράσσουν αυτή την ικανότητα του ενζύμου GCK να λειτουργεί σαν αισθητήρας γλυκόζης με αποτέλεσμα μόνο υψηλά επίπεδα γλυκόζης να προκαλούν φυσιολογική απόκριση στην έκκριση της ινσουλίνης από τα  $\beta$ -κύτταρα. Ο MODY2 χαρακτηρίζεται ως μη ινσουλινοεξαρτώμενος, ενώ χαρακτηρίζεται από ήπια ή καθόλου συμπτώματα και συνήθως δεν σχετίζεται με την ανάπτυξη μικροαγγειακών και μακροαγγειακών επιπλοκών (Osbak et al., 2009).

Αναφορικά με τον MODY3, αξίζει να υπογραμμιστεί ότι προκύπτει από μεταλλάξεις του γονιδίου του πυρηνικού παράγοντα των ηπατοκυττάρων (HNF)-1 $\alpha$  που βρίσκεται

στο χρωμόσωμα 12q24, το οποίο κωδικοποιεί τον μεταγραφικό παράγοντα HNF-1α και ευθύνεται για το 30–50% όλων των περιπτώσεων MODY. Ο HNF-1α εκφράζεται στα β-κύτταρα του παγκρέατος, στους νεφρούς, στο ήπαρ, στο έντερο και εμπλέκεται στη ρύθμιση της έκφρασης πολλών ηπατικών γονιδίων τα οποία με τη σειρά τους εμπλέκονται στον μεταβολισμό της γλυκόζης συμπεριλαμβανομένου του μεταφορέα γλυκόζης 1 και 2 (GLUT1 και GLUT2). Ο MODY3 έχει ταχεία κλινική εξέλιξη και ποικίλη συμπτωματολογία που δύναται να διαφέρει ως προς την βαρύτητα ανά περίπτωση. Ακόμη, οδηγεί συχνά σε ΣΔ1 και ΣΔ2 καθώς και σε μικροαγγειακές και μακροαγγειακές επιπλοκές, ενώ έχει συσχετιστεί με μειωμένη μάζα των παγκρεατικών β-κυττάρων λόγω αύξησης του ρυθμού απόπτωσής τους, ιδιαίτερα από την τρίτη δεκαετία της ζωής και έπειτα. Ως εκ τούτου, ο MODY3 χαρακτηρίζεται από μια προοδευτική μείωση στην έκκριση της ινσουλίνης (Bacon et al., 2012; Colclough, Bellanne-Chantelot, Saint-Martin, Flanagan, & Ellard, 2013).

Αναμφίβολα, ιδιαίτερη αναφορά θα πρέπει να γίνει για τον λεγόμενο νεογνικό σακχαρώδη διαβήτη (NDM), ο οποίος είναι επίσης γνωστός και ως πρώιμος ή συγγενής διαβήτης. Πρόκειται για τον διαβήτη που διαγιγνώσκεται κατά τους πρώτους 6 μήνες της ζωής και συνιστά μια σπάνια διαταραχή με παγκόσμια επίπτωση που αντιστοιχεί σε 1 ανά 500.000–300.000 (1:500.000–1:300.000) γεννήσεις (Iafusco et al., 2012; Polak & Cavé, 2007). Ο NDM είναι κυρίως γενετικής προέλευσης με το 80–85% των περιπτώσεων να οφείλεται σε μονογονιδιακές βλάβες οι οποίες χαρακτηρίζονται από σοβαρή ανεξέλεγκτη υπεργλυκαιμία συνοδευόμενη από υποινσουλιναιμία. Οι γενετικές ανωμαλίες οδηγούν τα β-κύτταρα σε δυσλειτουργία και μείωση της μάζας τους λόγω αυξημένου αποπτωτικού ή μη αποπτωτικού θανάτου των εν λόγω κυττάρων. Αυτές οι βλάβες συνήθως έχουν ως αποτέλεσμα αναπτυξιακές ανωμαλίες του παγκρέατος και/ή των νησιδίων του ή σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις την παντελή απουσία τους που οδηγεί με τη σειρά της σε μειωμένη παραγωγή και έκκριση ινσουλίνης ή υποινσουλιναιμία και στην τελευταία περίπτωση σε απόλυτη ανεπάρκεια ινσουλίνης (Aguilar-Bryan & Bryan, 2008). Ο νεογνικός διαβήτης είναι πολύ διαφορετικός από τον πρώιμο έναρξης ΣΔ1 καθώς διαφέρει από αυτόν τόσο στην προέλευση όσο και στο πρότυπο της εγγενούς παγκρεατικής διαταραχής. Ακόμη ο νεογνικός διαβήτης εμφανίζεται κατά τους πρώτους 6 μήνες της ζωής ενώ ο ΣΔ1 αναπτύσσεται κυρίως μετά από 6 μήνες ζωής. Με βάση τα κλινικά χαρακτηριστικά, ο NDM μπορεί να ταξινομηθεί σε δύο μορφές: τον παροδικό νεογνικό σακχαρώδη

διαβήτη (TNDM) και τον μόνιμο νεογνικό σακχαρώδη διαβήτη (PNDM) (von Mühlendahl & Herkenhoff, 1995). Από τις 2 αυτές ταξινομήσεις θα πρέπει να υπογραμμιστεί ότι ο TNDM αποτελεί την πιο κοινή μορφή που μάλιστα αντιπροσωπεύει περίπου το 55-60% όλων των περιπτώσεων νεογνικού διαβήτη. Συνήθως υποχωρεί εντός 12-18 μηνών μετά τη γέννηση αλλά σε κάποιες περιπτώσεις υποτροπιάζει κατά τα τελευταία έτη της παιδικής ηλικίας έως την πρώιμη ή όψιμη ενήλικη ζωή και παρουσιάζεται ως ΣΔ2, υποδεικνύοντας έτσι την παρουσία ποικίλων βαθμών σοβαρότητας (Banday et al., 2020; von Mühlendahl & Herkenhoff, 1995).

Ο TNDM προκύπτει συχνότερα από ανωμαλίες στο χρωμόσωμα 6 που αφορά συγκεκριμένα την υπερέκφραση των πατρικά εκφραζόμενων γονιδίων στην περιοχή 6q24. Αυτό περιλαμβάνει το γονίδιο HYMAI, μια πρωτεΐνη με επικράτεια δακτύλου ψευδαργύρου, το γονίδιο ZAC και το γονίδιο PACAP1. Ένα μικρό ποσοστό των περιπτώσεων TNDM προκύπτει από τις μεταλλάξεις στο ABCC8 γονίδιο, που είναι επίσης γνωστό και ως γονίδιο υποδοχέα σουλφονουρίας-1 (SUR1) και σπανίως από μεταλλάξεις στο γονίδιο KCNJ11. Ένα εντυπωσιακό εύρημα έγκειται στο γεγονός ότι και τα δυο γονίδια ABCC8 και KCNJ11 συνδέονται λειτουργικά μεταξύ τους καθώς κωδικοποιούν τις πρωτεΐνες που αποτελούν υπομονάδες του καναλιού KATP των β-κυττάρων. Το εν λόγω κανάλι καλίου λοιπόν συνίσταται από οκτώ υπομονάδες που είναι ευαίσθητες στην ATP και διαθέτει δύο τύπους υπομονάδων: τέσσερις ρυθμιστικές υπομονάδες που κωδικοποιούνται από το γονίδιο ABCC8 (SUR1) και τέσσερις υπομονάδες που κωδικοποιούνται από το γονίδιο KCNJ11 (Kir6.2). Επιπλέον, αυτό το κανάλι ρυθμίζει την έκκριση ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος, αποτελώντας έτσι έναν κρίκο που συνδέει άμεσα την ομοιόσταση της γλυκόζης με τα μονοπάτια απορρύθμισής της στον διαβήτη (Delépine et al., 2000; Ozbek et al., 2010; Rubio-Cabezas et al., 2009).

Εκτός από τον MODY και τον NDM, υπάρχουν και πολλές άλλες μονογονιδιακές βλάβες οι οποίες μπορούν δυνητικά να διαταράξουν την λειτουργία των β-κυττάρων και να καταλήξουν σε ΣΔ. Αυτές περιλαμβάνουν σημειακές μεταλλάξεις που μπορούν να λάβουν χώρα στο μιτοχονδριακό DNA. Άλλο παράδειγμα συνιστούν οι αυτοσωμικές επικρατείς μεταλλάξεις, οι οποίες καταλήγουν συνήθως σε πλήρη αδυναμία ή μη φυσιολογική μετατροπή της προΐνσουλίνης σε ινσουλίνη (Gruppuso et al., 1984; Kadowaki et al., 1994).

Όπως λοιπόν προαναφέρθηκε ο διαβήτης μπορεί να προκύψει επίσης από γενετικές ανωμαλίες στη δράση της ινσουλίνης οι οποίες δύνανται με τη σειρά τους να οφείλονται είτε στη δυσλειτουργία των υποδοχέων ινσουλίνης είτε στην μείωση του αριθμού των υποδοχέων ινσουλίνης, που προκαλείται κυρίως λόγω των μεταλλάξεων στο γονίδιο του υποδοχέα της ινσουλίνης (INSR). Μάλιστα όσον αφορά τις μεταλλάξεις που εμπίπτουν στην τελευταία κατηγορία, αξίζει να αναφερθεί ότι η πλειονότητα αυτών έχει εντοπιστεί στο χρωμόσωμα 19 (Association, 2014).

Ακόμη αρκετές ενδοκρिनολογικές παθήσεις που μπορεί να προκύψουν από μη φυσιολογική λειτουργία διαφόρων ορμονών δύνανται να οδηγήσουν σε διαβήτη. Πιο συγκεκριμένα, συμπεριλαμβάνουν τις ενδοκρινολογικές παθήσεις που σχετίζονται με υπερδραστηριότητα εκείνων των ορμονών που ανταγωνίζονται εν μέρει ή πλήρως την λειτουργία της ινσουλίνης όπως για παράδειγμα το σύνδρομο Cushing, η μεγαλακρία, το φαιοχρωμοκύτωμα, το γλυκαγόνωμα και ο υπερθυρεοειδισμός, που προκύπτουν με τη σειρά τους από υπερδραστηριότητα κορτιζόλης, αυξητικής ορμόνης, νορεπινεφρίνης (και επινεφρίνης), γλυκαγόνης και θυρεοειδικών ορμονών αντίστοιχα. Ο διαβήτης λοιπόν που σχετίζεται με αυτές τις ενδοκρινικές διαταραχές συνήθως εμφανίζεται όταν μια βλάβη στην έκκριση ή και δράση της ινσουλίνης είναι ήδη παρούσα. Ορισμένες ενδοκρινολογικές παθήσεις προκαλούν διαβήτη μέσω αναστολής της έκκρισης ινσουλίνης και μπορεί να οδηγήσουν σε υπερβολική έκκριση σωματοστατίνης και πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό ή υποκαλιαιμία, υπερέκκριση και υπερδραστηριότητα της ορμόνης αλδοστερόνης. Παρόλα αυτά αξίζει να σημειωθεί ότι ο διαβήτης που προκαλείται από διάφορες ενδοκρινολογικές παθήσεις συνήθως υποχωρεί όταν οι αντιμετωπιστούν οι παθολογικές αυτές καταστάσεις (Biering, Knappe, Gerl, & Lochs, 2000; Krejs et al., 1979; Nestler & McClanahan, 1992).

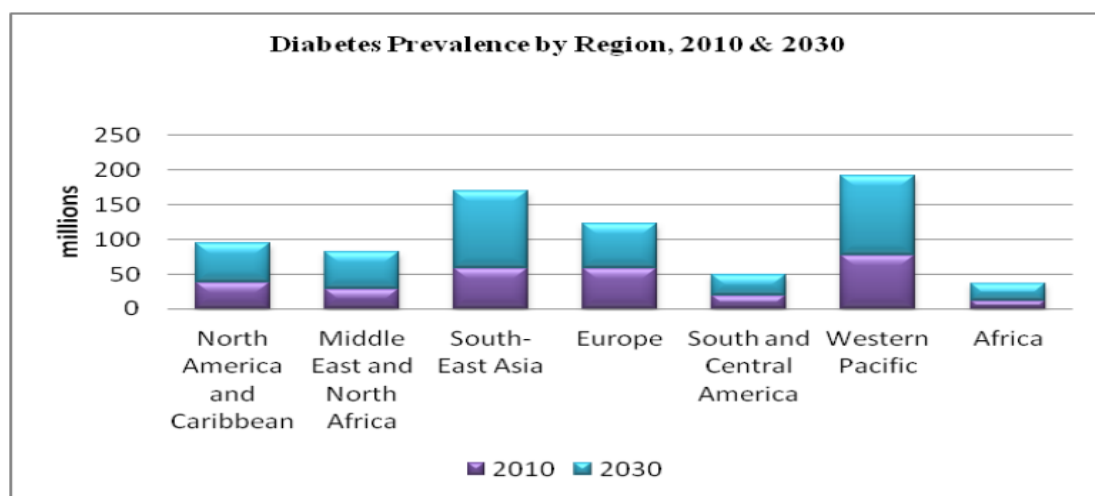
Ακόμη έχουν βρεθεί αρκετές ασθένειες του εξωκρινούς παγκρέατος οι οποίες μπορούν να οδηγήσουν στην ανάπτυξη διαβήτη αλλά η συμβολή αυτών των ασθενειών στη συνολική επίπτωση του διαβήτη είναι ελάχιστη, με λιγότερο από το 0,5% όλων των περιπτώσεων διαβήτη να οφείλεται σε παθήσεις του εξωκρινούς παγκρέατος (Bartosch-Härlid & Andersson, 2010; Frohnert et al., 2010; Price, Cole, & Alcolado, 2010). Επιπρόσθετα ο διαβήτης μπορεί να προκληθεί από πολλές ιογενείς λοιμώξεις διότι είναι γνωστό ότι οι ιοί μπορεί να προκαλέσουν δυσλειτουργία των β-κυττάρων, κυρίως μέσω της καταστροφής τους, οδηγώντας έτσι σε υπεργλυκαιμία. Αυτές περιλαμβάνουν λοιμώξεις που προκαλούνται από κυτταρομεγαλοϊό, αδενοϊό, ιό

Coxsackie B και παρωτίτιδα. Συσχέτιση έχει διαπιστωθεί και μεταξύ του διαβήτη και του ιού της ερυθράς, αλλά αυτός ο διαβήτης στις περισσότερες περιπτώσεις συνδέεται με την παρουσία HLA και άλλων ανοσολογικών δεικτών, οι οποίοι είναι χαρακτηριστικοί του T1DM. Επιπλέον, έχει βρεθεί ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη σχετίζεται με τη χρόνια λοίμωξη που προκαλείται από τον ιό της ηπατίτιδας C και την σχετιζόμενη με αυτή ίνωση (Hui et al., 2003; Karjalainen et al., 1988; Mehta et al., 2000).

Τέλος αρκετά φάρμακα και χημικές ουσίες είναι γνωστό ότι προκαλούν διαβήτη. Πρόκειται για παράγοντες οι οποίοι επάγουν διαβήτη είτε μέσω βλάβης της παραγωγής ή της έκκρισης της ινσουλίνης, η οποία προκύπτει κατά βάσει από την καταστροφή των β-κυττάρων είτε εναλλακτικά μέσω μείωσης της ευαισθησίας των ιστών στην ινσουλίνη, η οποία προκαλεί με τη σειρά της αντίσταση στην ινσουλίνη. Ο σακχαρώδης διαβήτης που προκαλείται από φάρμακα ή χημικά φαίνεται ότι εμφανίζεται σε προδιαθεσικά άτομα. Τα φάρμακα και τα χημικά που είναι γνωστό ότι προκαλούν διαβήτη περιλαμβάνουν τα γλυκοκορτικοειδή, τις θειαζίδες, τους β2-αγωνιστές υποδοχέων (σαλβουταμόλη και ριτοδρίνη), μη εκλεκτικούς β-αδρενεργικούς ανταγωνιστές, τη διλαντίνη, ποικίλες ορμόνες συμπεριλαμβανομένης της αυξητικής ορμόνης (σε πολύ υψηλές δόσεις), τη θυρεοειδική ορμόνη (θυροξίνη/τριιωδοθυρονίνη), τη σωματοστατίνη, την οιστραδιόλη, την λεβονοργεστρέλη και την γλυκαγόνη. Περιλαμβάνουν επίσης τη γ-ιντερφερόνη, τους αναστολείς πρωτεάσης (ινδιναβίρη, νελφίναβίρη, ριτοναβίρη και σακουιναβίρη), το νικοτινικό οξύ και τοξίνες των β-κυττάρων συμπεριλαμβανομένης της στρεπτοζοκίνης (στρεπτοζοτοκίνη), της κυκλοσπορίνης καθώς και αρκετά αντιψυχωσικά (Luna & Feinglos, 2001; Zillich, Garg, Basu, Bakris, & Carter, 2006). Επιπλέον, έχει αναφερθεί ότι ποικίλοι αναστολείς σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού προκαλούν την εμφάνιση ΣΔ1, μέσω ανοσοδιαμεσολαβούμενης δυσλειτουργίας των κυττάρων των β-νησιδίων. Σε αυτά συμπεριλαμβάνονται φάρμακα όπως το ipilimumab, το nivolumab και το pembrolizumab, που χρησιμοποιούνται στην ανοσοθεραπεία του καρκίνου για την αντιμετώπιση όγκων προχωρημένου σταδίου κεφαλής και τραχήλου, νεφρού, ουροθηλίου, μη μικροκυτταρικού καρκινώματος πνεύμονα και μελανώματος (Cheema, Makadia, Karwadia, Bajwa, & Hossain, 2018; Larkin et al., 2015; Reck et al., 2016; Ribas & Wolchok, 2018).

### 3. Επιδημιολογία Σακχαρώδους Διαβήτη

Πρόσφατα ευρήματα υποδηλώνουν ότι τα περιστατικά ΣΔ έχουν αυξηθεί σημαντικά κατά την τελευταία δεκαετία με αποτέλεσμα να μπορεί να θεωρηθεί ως μια αυξανόμενη επιδημία. Μάλιστα, διαφαίνεται ότι το 8,8% των ενηλίκων διαγιγνώσκεται με ΣΔ, ενώ αν αυτές οι τάσεις δεν αναστραφούν, προβλέπεται ότι μέχρι το 2040 περίπου 693 εκατομμύρια άτομα ηλικίας 18-99 ετών, που αντιπροσωπεύουν το 9,9% του παγκόσμιου πληθυσμού, θα έχουν DM (Lovic et al., 2020; Ogurtsova et al., 2017). Στο πλαίσιο αυτό αξίζει να αναφερθούν οι ερευνητές Ionuț Vlad και Amarin Remus Pora, οι οποίοι προέβλεψαν ότι ο επιπολασμός του ΣΔ ανά κράτος για το έτος 2030 θα αυξηθεί όπως υποδεικνύεται από το **γράφημα 1** (Vlad & Pora, 2012). Σύμφωνα με εκτιμήσεις του IDF (International Diabetes Federation), έως το 2045, αναμένεται μια αύξηση της τάξης του 1,1% στον επιπολασμό του ΣΔ (Arrieta et al., 2014; Merry et al., 2012; World Health, 2016).



**Γράφημα 1:** Ο επιπολασμός του ΣΔ ανά κράτος για το έτος 2010 και η πρόβλεψη του επιπολασμού του ΣΔ για το 2030.

Σχετικά πρόσφατες μελέτες έδειξαν - σε συμφωνία με τα ευρήματα του γραφήματος 1 - ότι τα ποσοστά επιπολασμού του ΣΔ διαφέρουν μεταξύ πολλών κρατών. Πιο συγκεκριμένα, στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής, διαπιστώθηκε ότι το 2017 έπασχαν από ΣΔ 30,2 εκατομμύρια άτομα ηλικίας 20-79 ετών. Χαμηλότερα αλλά και πάλι σημαντικά ποσοστά παρατηρήθηκαν επίσης σε χώρες της Μέσης Ανατολής. Μάλιστα, αξίζει να αναφερθεί ότι το 2013, υπήρχαν περίπου 34,6 εκατομμύρια ασθενείς με ΣΔ,

ενώ το 2017 η ίδια εκτίμηση αυξήθηκε στα 39 εκατομμύρια. Στην Κίνα και την Ινδία, διαγνώστηκαν με ΣΔ 114,4 και 72,9 εκατομμύρια ενήλικες, αντίστοιχα, ενώ μέχρι το 2035, αναμένεται αύξηση 96% στη συχνότητα εμφάνισης της νόσου σε αυτές οι χώρες. Όσον αφορά την Ευρώπη, επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι τα ποσοστά επιπολασμού για τον ΣΔ ανέρχονται στο 8,8% του ενήλικου πληθυσμού της, ενώ υπολογίζεται ότι στις επόμενες 3 δεκαετίες το ποσοστό θα ανέλθει στο 10,2%. Με άλλα λόγια, σύμφωνα με πρόσφατα επιστημονικά δεδομένα το έτος 2035 θα υπάρχουν περίπου 68,9 εκατομμύρια ενήλικες με ΣΔ στην Ευρώπη. Τα χαμηλότερα ποσοστά επιπολασμού του ΣΔ έχουν καταγραφεί στην Αφρική, όπου το εν λόγω ποσοστό ήταν 4,4% για το 2017 (L. Chen, Magliano, & Zimmet, 2011; Zimmet, Magliano, Herman, & Shaw, 2014). Μεταξύ των πιο πιθανών αιτιών για την ανεύρεση αυτών των χαμηλών ποσοστών στην Αφρική συγκαταλέγονται τα χαμηλότερα ποσοστά αστικοποίησης, ο υποσιτισμός καθώς και ο χαμηλότερος δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) (Tamayo et al., 2014).

Επιπρόσθετα, ο επιπολασμός του ΣΔ αυξάνεται σημαντικά αυξανομένης της ηλικίας, με την πλειοψηφία των διαγνωσμένων περιπτώσεων να εντοπίζεται μεταξύ της τέταρτης και έβδομης δεκαετίας της ζωής (Lovic et al., 2020; Moradi-Lakeh et al., 2017). Εντύπωση δε προκαλεί το γεγονός ότι περισσότερα από 326 εκατομμύρια άτομα σε ηλικία εργασίας πάσχουν από DM σε αντίθεση με τα 122,8 εκατομμύρια ηλικίας άνω των 65 ετών. Επιπλέον, η συχνότητα του ΣΔ1 είναι συνήθως υψηλότερη κατά τις πρώτες δεκαετίες της ζωής (Forouhi & Wareham, 2014). Σχετικά με την κατανομή των περιπτώσεων ΣΔ ως προς το φύλο, διαφαίνεται ότι υπάρχει μια μικρή αριθμητική υπεροχή στον ανδρικό πληθυσμό. Έτσι, το 2017, οι γυναίκες που διαγνώστηκαν με ΣΔ ηλικίας 20-79 ετών ήταν 8,4% σε σύγκριση με 9,1% που ήταν το αντίστοιχο ποσοστό στους άνδρες. Ωστόσο η διαφορά αυτή αναμένεται να μειωθεί σημαντικά στο μέλλον, καθώς πιστεύεται ότι τα παραπάνω ποσοστά θα αυξηθούν σε 9,7% και 10%, αντίστοιχα (Lovic et al., 2020).

Αναμφίβολα μία ακόμη παράμετρος που έχει επηρεάσει σημαντικά τις τρέχουσες τάσεις επίπτωσης του ΣΔ είναι η αστικοποίηση. Σύμφωνα με τον Dagenais και τους συνεργάτες του, η συχνότητα των περιπτώσεων ΣΔ σε μια πολυμεταβλητή ανάλυση μετά από προσαρμογές για την ηλικία και το φύλο, ήταν υψηλότερη σε χώρες χαμηλού εισοδήματος (Μπαγκλαντές, Ινδία, Πακιστάν και Ζιμπάμπουε), ενώ ακολουθούνταν από χώρες μεσαίου εισοδήματος (Αργεντινή, Βραζιλία, Χιλή, Μαλαισία, Πολωνία,

Νότια Αφρική και Τουρκία) και χαμηλού εισοδήματος (Κίνα, Κολομβία, Ιράν και Παλαιστίνη) (Dagenais et al., 2016). Ο χαμηλότερος επιπολασμός παρατηρήθηκε σε χώρες υψηλού εισοδήματος (Καναδάς, Σουηδία και Ηνωμένα Αραβικά Εμιράτα). Σαφέστατα, οι προηγούμενες παρατηρηθείσες τάσεις στην εμφάνιση του ΣΔ, μπορούν να εξηγηθούν από το χαμηλό μορφωτικό επίπεδο, την ταχεία εκβιομηχάνιση, τις ανθυγιεινές αλλαγές στον τρόπο ζωής συμπεριλαμβανομένης της κατανάλωσης καπνού, της περιορισμένης σωματικής δραστηριότητας και της υιοθέτησης μιας πλούσιας σε θερμίδες διατροφής (abu Sayeed et al., 1997; F. B. Hu, 2011).

## **Ειδικό Μέρος**

### **4. Μηχανισμός δράσης των αγωνιστών του υποδοχέα GLP-1 στον διαβήτη**

Ο όρος ινκρετίνη, που σχηματίζεται από τους όρους INtestine seCRETion INsulin, χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά από τον La Barre το 1932 (Labarre, 1932). Ωστόσο ιδιαίτερη σημασία έχει το φαινόμενο της ινκρετίνης. Πρόκειται όπως προαναφέρθηκε για το φαινόμενο όπου η έκκριση της ινσουλίνης είναι μεγαλύτερη μετά την κατάποση γλυκόζης από το στόμα σε σύγκριση με την χορήγησή της δια της ενδοφλέβιας οδού, παρά την παρόμοια αύξηση στη συγκέντρωση της γλυκόζης του αίματος. Όπως λοιπόν έχει διαπιστωθεί, το πεπτίδιο-1 που μοιάζει με τη γλυκαγόνη (GLP-1) και το γαστρικό ανασταλτικό πολυπεπτίδιο (GIP), είναι τα μόνα συστατικά του άξονα της ινκρετίνης και επί της ουσίας οι κύριοι διαμορφωτές του εν λόγω συστήματος. Τα GLP-1 & GIP είναι πεπτίδια του εντέρου που εκκρίνονται με έναν γλυκοζο-εξαρτώμενο τρόπο και είναι υπεύθυνα για την παραγωγή της ινσουλίνης. Σε υγιείς λοιπόν ανθρώπους, το πεπτίδιο GLP-1 εκκρίνεται μετά το φαγητό και μειώνει την συγκέντρωση της γλυκόζης αυξάνοντας την έκκριση ινσουλίνης και καταστέλλοντας την απελευθέρωση της γλυκαγόνης. Πρόσθετες δράσεις του GLP-1 περιλαμβάνουν -μεταξύ άλλων- την επιβράδυνση της γαστρικής κένωσης, την καταστολή της όρεξης και την αναστολή της απόπτωσης των β-κυττάρων. Επειδή το εγγενές GLP-1 αποικοδομείται μέσα σε ~2–3 λεπτά στην κυκλοφορία έχουν αναπτυχθεί διάφοροι αγωνιστές του υποδοχέα του GLP-1 προκειμένου πρακτικά να παρέχουν παρατεταμένες in vivo δράσεις (Meier, 2012). Περιέργως, το ~ 50-70% της συνολικής έκκρισης της ινσουλίνης που παρατηρείται

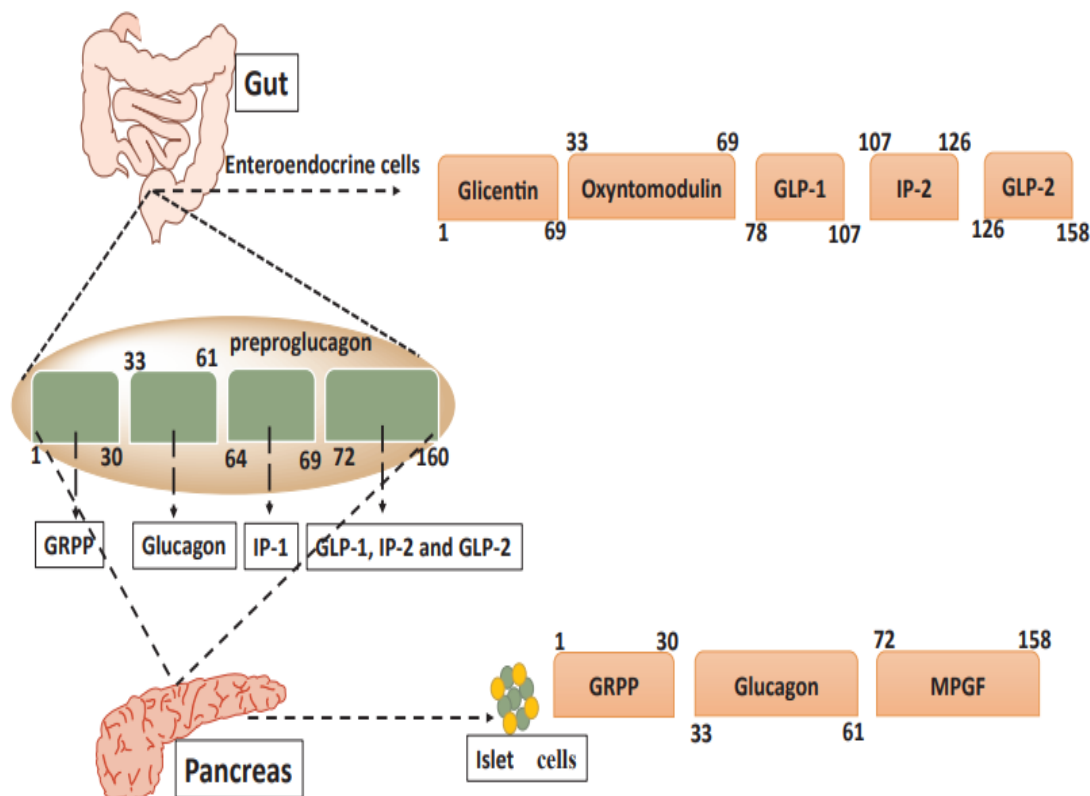


μετά από του στόματος χορήγηση γλυκόζης μπορεί να αποδοθεί στη δράση της ινκρετίνης (Freeman, 2010; Garber, 2011). Μάλιστα, έχει αποδειχθεί ότι σε ΣΔ τύπου 2, η επίδραση της ινκρετίνης μειώνεται σημαντικά. Συγκεκριμένα, η συμβολή των ορμονών ινκρετίνης στη συνολική μεταγευματική έκκριση ινσουλίνης μειώνεται σε < 20%. Επομένως, μπορεί να υποτεθεί ότι οποιαδήποτε θεραπεία σε αυτή τη βλάβη του συστήματος ινκρετίνης θα μπορούσε ενδεχομένως να οδηγήσει σε σχετική αποκατάσταση της μειωμένης ομοιόστασης της γλυκόζης σε κλινικό επίπεδο. Ωστόσο αξίζει να διευκρινιστεί ότι αυτό θα μπορούσε να επιτευχθεί μόνο με κατάλληλο χειρισμό του στοιχείου GLP1 του συστήματος, καθώς οι ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 δεν ανταποκρίνονται στη χορήγηση GIP. Πράγματι, μόνο η έγχυση GLP-1 και όχι GIP θα μπορούσε να αυξήσει την έκκριση ινσουλίνης και να καταστείλει την έκκριση της γλυκαγόνης σε αυτούς τους ασθενείς (Deacon & Ahrén, 2011; Meier & Nauck, 2010).

Αν και ένας μεγάλος αριθμός μελετών κατέστησε προφανές ότι η μείωση των ινσουλινοτροπικών δράσεων τόσο του GLP-1 όσο και του GIP σε ΣΔ τύπου 2 είναι καθοριστικής σημασίας για να αναπτυχθεί ανεπάρκεια ινκρετίνης, δεν υπάρχει συμφωνία μεταξύ όλων των ερευνών της υπάρχουσας βιβλιογραφίας σχετικά με το εάν η έκκριση του GLP-1 είναι ή όχι μειωμένη. Ωστόσο, η πλειονότητα των ερευνών έχει βρει ότι μειωμένες αποκρίσεις GLP-1 εμφανίζονται κυρίως μετά από την κατανάλωση γεύματος και κατά την όψιμη μεταγευματική φάση (μετά από 60 λεπτά). Επιπλέον, η παχυσαρκία, η αντίσταση στην ινσουλίνη και η δυσανεξία στη γλυκόζη έχουν συσχετιστεί με εξασθενημένες αποκρίσεις GLP-1. Αν και η υποέκκριση GLP-1 δεν αποτελεί σταθερό εύρημα σε όλες τις μελέτες, φαίνεται ότι μπορεί να επιδεινώσει μια ήδη υπάρχουσα βλάβη στο σύστημα της ινκρετίνης. Σε αντίθεση λοιπόν με το GIP, η εν μέρει διατηρημένη ινσουλινοτρόπος δράση του GLP-1 και η ικανότητα μείωσης της γλυκαγόνης αξιοποιούνται από θεραπείες με βάση την ινκρετίνη σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 (Højberg et al., 2009; Toft-Nielsen et al., 2001).

Στο σημείο αυτό αξίζει να αναφερθούν ορισμένα επιπρόσθετα θεμελιώδη χαρακτηριστικά της φυσιολογίας του συστήματος ινκρετίνης προκειμένου να επιτευχθεί η καλύτερη κατανόηση του ρόλου του. Έτσι, θα πρέπει να αναφερθεί ότι το γονίδιο της προγλυκαγόνης εκφράζεται σε  $\alpha$ -παγκρεατικά κύτταρα, εντερικά L νευροενδοκρινικά κύτταρα και επιλεγμένους νευρώνες στο εγκεφαλικό στέλεχος και τον υποθάλαμο. Παράγεται λοιπόν συνακόλουθα ένα μεμονωμένο mRNA, το οποίο στη συνέχεια μεταφράζεται σε μια πρόδρομη πρωτεΐνη 180 αμινοξέων που ονομάζεται

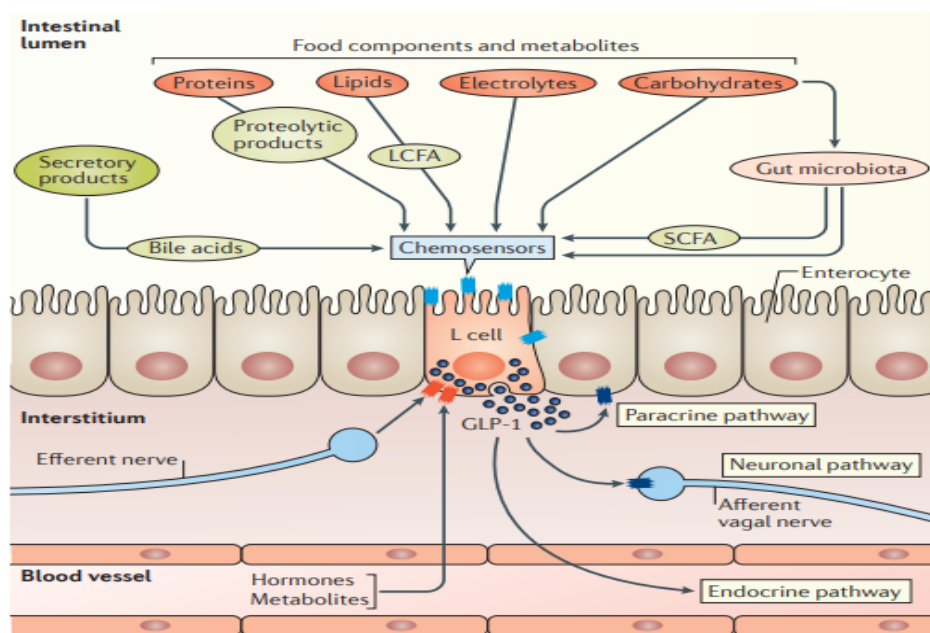
προγλυκαγόνο (preproglucagon). Αυτή η πρόδρομη πρωτεΐνη υφίσταται μετέπειτα επεξεργασία και ωρίμανση με αποτέλεσμα να παράγονται πολλαπλά πεπτίδια (εικόνα 9) (Sharma, Verma, Vaidya, Kalia, & Tiwari, 2018).



**Εικόνα 9:** Σχηματική απεικόνιση παραγωγής GLP-1.

Μάλιστα τα διαφορετικά πεπτίδια που παράγονται οφείλονται στην διαφορετική ιστοειδική μετα-μεταφραστική επεξεργασία που υφίσταται η πρόδρομη πρωτεΐνη. Το GLP-1, συνιστά ένα από τα προαναφερθέντα τελικά πεπτίδια που υπάρχουν μέσα στα κύτταρα του κεντρικού νευρικού συστήματος και στα εντερικά νευροενδοκρινικά κύτταρα L (Baggio & Drucker, 2007). Ειδικότερα, στα κύτταρα L, το προγλυκαγόνο υποβάλλεται σε επεξεργασία σε glicentin, oxyntomodulin, GLP-1 και GLP-2 μέσω μιας διαδικασίας που απαιτεί την προορμόνη κονβερτάση-1. Όπως είναι γνωστό λοιπόν, τα νευροενδοκρινικά κύτταρα L υπάρχουν στο λεπτό και παχύ έντερο και εκκρίνουν GLP-1 μετά την κατάποση ενός γεύματος, ιδιαίτερα εάν το γεύμα είναι πλούσιο σε υδατάνθρακες και λιπαρά (μεικτό γεύμα) (Drucker, 2006). Το GLP-1 μπορεί να απελευθερωθεί μετά από ένα μεικτό γεύμα ή μετά από μεμονωμένη κατάποση διατροφικών συστατικών, όπως είναι η γλυκόζη ή άλλα σάκχαρα, λιπαρά οξέα, απαραίτητα αμινοξέα ή φυτικές ίνες. Συνολικά λοιπόν η απελευθέρωση του

GLP-1 από τα κύτταρα L ρυθμίζεται από θρεπτικά, ορμονικά και νευρικά σήματα. Τα συστατικά των τροφών και οι μεταβολίτες που εντοπίζονται στην πλευρά του αυλού των κυττάρων L γίνονται άμεσα αισθητά από διάφορους υποδοχείς συζευγμένους με πρωτεΐνη G που λειτουργούν ως χημειοαισθητήρες και ενεργοποιούν την εξωκυττάρωση των κοκκίων που περιέχουν GLP-1 στη πλαγιοβασική πλευρά των κυττάρων (εικόνα 10) (Muskiet et al., 2017).



**Εικόνα 10:** Αισθητηριακή και εκκριτική λειτουργία των κυττάρων L.

Η έκκρισή του φαίνεται να ξεκινά νωρίς (περίπου 10–15 λεπτά μετά την κατάποση του γεύματος), κορυφώνεται κατά τη διάρκεια της δεύτερης ώρας και στη συνέχεια επιστρέφει σταδιακά στην τιμή των αρχικών επιπέδων για αρκετές ώρες. Το GLP-1 μπορεί να δρα μέσω ενδοκρινικών, παρακρινών και νευρωνικών οδών για τη ρύθμιση της φυσιολογικής απόκρισης σε τοπικούς και/ή απομακρυσμένους ιστούς και τύπους κατ'αναλογία αφενός με την κατανομή και αφετέρου με την αφθονία ή μη της έκφρασης του υποδοχέα GLP-1. Ορισμένες μελέτες προτείνουν μάλιστα ένα διφασικό μοτίβο μιας αρχικής κορύφωσης στη συγκέντρωση του πεπτιδίου, που ακολουθείται από μείωση και μια δεύτερη αύξηση της συγκέντρωσης του GLP-1, ενώ άλλες μελέτες περιγράφουν έναν μονοφασικό τύπο απόκρισης (Nauck, Vardarli, Deacon, Holst, & Meier, 2011; Vilsbøll, Krarup, Deacon, Madsbad, & Holst, 2001).

Πλέον γνωρίζουμε ότι το GLP-1 [7-37] και το GLP-1 [7-36 αμίδιο] αποτελούν τις δύο βιοδραστικές μορφές του πεπτιδίου με παρόμοια ινσουλινοτρόπο δράση. Τα ενδογενή

βιοδραστικά πεπτίδια GLP-1 έχουν πολύ μικρό χρόνο ημιζωής (λιγότερο από 2 λεπτά) καθώς απενεργοποιούνται γρήγορα μετά την έκκρισή τους από το ένζυμο DPP-4. Αυτό συμβαίνει διότι τα πεπτίδια που διαθέτουν αλανίνη ή προλίνη στη δεύτερη θέση της πολυπεπτιδικής τους αλυσίδας αποτελούν εξαιρετικά υποστρώματα για την πρωτεάση σερίνης DPP-4, η οποία αποκόπτει τα δύο πρώτα αμινοξέα του πολυπεπτιδίου τους, αδρανοποιώντας τα. Το δεύτερο κατάλοιπο του GLP-1 [7-37] και του GLP-1 [7-36] είναι μια αλανίνη, επομένως το DPP-4 τα μετατρέπει στις ανενεργές αμιδικές μορφές GLP-1 [9-37] και GLP-1 [9-36] αντίστοιχα. Όσον αφορά το DPP-4 αξίζει να σημειωθεί ότι πρόκειται για ένα ένζυμο που εκφράζεται σε πολλούς ιστούς και τύπους κυττάρων, είτε ως δεσμευμένο σε μεμβράνη (όπως στους νεφρούς, στους πνεύμονες, στα επινεφρίδια, στο ήπαρ, στο έντερο, στον σπλήνα, στους όρχεις, στο πάγκρεας, στο ΚΝΣ, στην επιφάνεια των λεμφοκυττάρων και στα μακροφάγα και στην ενδοθηλιακή επένδυση των αιμοφόρων αγγείων) ή σε μια διαλυτή κυκλοφορούσα μορφή (Deacon et al., 1995; Drucker, 2007; Mentlein, Gallwitz, & Schmidt, 1993).

Επιπρόσθετα, υπάρχουν δύο κύριες φαρμακολογικές στρατηγικές/κατηγορίες φαρμάκων με τις οποίες μπορούμε να διαχειριστούμε το σύστημα ινκρετίνης σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2: (1) τους DPP-4 αναστολείς (π.χ. σιταγλιπτίνη, βιλνταγλιπτίνη, σαξαγλιπτίνη, λιναγλιπτίνη και αλογλιπτίνη), οι οποίοι αναστέλλουν την απενεργοποίηση των ενδογενών ορμονών ινκρετίνης και (2) τους GLP-1 RAs, που είναι ενέσιμα πεπτίδια που μοιάζουν με τη δομή και την λειτουργία των ενδογενών GLP-1 αλλά είναι ανθεκτικά στο DPP-4 και κατά συνέπεια έχουν μεγαλύτερο χρόνο ημιζωής στο πλάσμα. Το 1992, οι επιστήμονες κατόρθωσαν να εξάγουν από το δηλητήριο του *Heloderma suspectum* την exendin-4 (Ex4), που είναι ένα πεπτίδιο με 53% αμινοξική ομολογία με το ενδογενές GLP-1. Επειδή το 2<sup>ο</sup> κατάλοιπο της Ex4 είναι η γλυκίνη και όχι η αλανίνη το πεπτίδιο είναι ανθεκτικό στο DPP4 και, ως εκ τούτου, έχει μεγαλύτερο χρόνο ημιζωής ο οποίος μάλιστα κυμαίνεται από 2 έως 3 ώρες (V. R. Aroda et al., 2012; Eng, Kleinman, Singh, Singh, & Raufman, 1992).

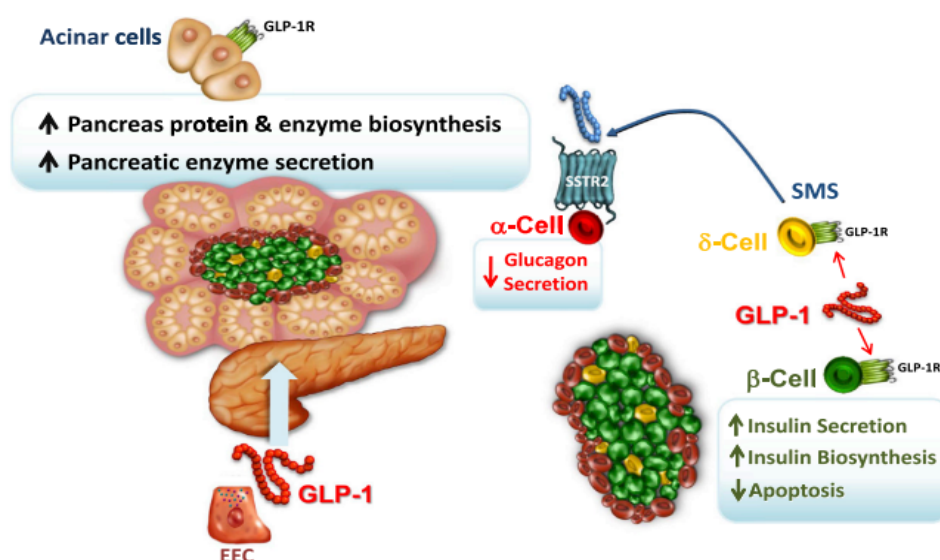
Ο πρώτος GLP-1 RAS που εισήχθη στην κλινική πρακτική ήταν η εξενατίδη, που ήταν επί της ουσίας μια ανασυνδυασμένη εκδοχή της Ex4, ενώ έκτοτε έχει αναπτυχθεί μια ολόκληρη νέα οικογένεια φαρμάκων. Μέχρι σήμερα, υπάρχουν 7 εγκεκριμένα σχετικά σκευάσματα για υποδόριες ενέσεις στην Ευρώπη και στις ΗΠΑ. Με βάση την ικανότητά τους να ενεργοποιούν τους υποδοχείς GLP-1, διακρίνονται σε δύο κατηγορίες: (1) βραχείας δράσης GLP-1 RAS, με διάρκεια δράσης < 24 h, όπου

εμπίπτει η εξενατίδη (δύο φορές την ημέρα) και η λιξισενατίδη (μία φορά την ημέρα) και (2) μακράς δράσης GLP-1 RAS, με διάρκεια δράσης > 24 ώρες, όπου εμπίπτει η λιραγλουτίδη (μία φορά την ημέρα), τα σκευάσματα εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης (μία φορά την εβδομάδα), η αλβιγλουτίδη, η ντουλαγλουτίδη και η σεμαγλουτίδη. Αξίζει να σημειωθεί ότι τα σκευάσματα της εξενατίδης και της λιξισενατίδης που βασίζονται στο μόριο της εξενδίνης-4, εμφανίζουν ομοιότητα κατά 53% και 50% με το ενδογενές ανθρώπινο GLP-1, αντίστοιχα. Αντίθετα, η λιραγλουτίδη, η αλβιγλουτίδη, η ντουλαγλουτίδη και η σεμαγλουτίδη έχουν 97, 95, 90 και 94% ομοιότητα με το εγγενές ανθρώπινο GLP-1, αντίστοιχα (Madsbad, 2016; Sorli et al., 2017).

Οι αγωνιστές GLP-1 φαίνεται ότι επηρεάζουν ευεργετικά και με άμεσο τρόπο τους διαβητικούς ασθενείς μέσω 5 μονοπατιών: (i) μέσω αύξησης της έκκρισης της ινσουλίνης από τα β-κύτταρα, (ii) μέσω μείωσης της έκκρισης της γλυκαγόνης από τα α-κύτταρα, (iii) μέσω μείωσης της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης, (iv) μέσω αναστροφής της βλάβης του συστήματος της ινκρετίνης καθώς και (v) μέσω μείωσης της όρεξης και πρόκλησης απώλειας βάρους. Επιπλέον, καθυστερούν την γαστρική κένωση και ελαχιστοποιούν πολλούς καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, όπως η δυσλιπιδαιμία και η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Οι GLP-1 RAs ασκούν τις δράσεις τους μέσω του υποδοχέα GLP-1, ο οποίος είναι ένας διαμεμβρανικός (7 TM) συζευγμένος με G-πρωτεΐνη υποδοχέας που βρίσκεται σε πολλαπλές θέσεις και συστήματα. Η συγκέντρωσή του είναι υψηλή στα β-κύτταρα, αλλά υπάρχει επίσης στα α και δ-κύτταρα καθώς και στην καρδιά, στους νεφρούς, στο κεντρικό και περιφερικό νευρικό σύστημα, στο ήπαρ και στη γαστρεντερική οδό. Εκεί λοιπόν το GLP-1 δρα μέσω του GLP-1R που εκφράζεται στα α, β και δ κύτταρα για τον έλεγχο της έκκρισης της ινσουλίνης και της σωματοστατίνης (SMS). Μάλιστα η SMS με τη σειρά της αναστέλλει την έκκριση της γλυκαγόνης από τα α κύτταρα των νησιδίων μέσω του υποδοχέα της σωματοστατίνης-2 (SSTR2) (εικόνα 11) (Drucker, 2018).

Προκλινικές μελέτες έχουν δείξει επίσης ότι στο πάγκρεας, οι GLP-1 RAS δρουν στον υποδοχέα των β-κυττάρων τους και επάγουν μια εξαρτώμενη από τη γλυκόζη έκκριση ινσουλίνης και γλυκοζο-εξαρτώμενη βιοσύνθεση ινσουλίνης. Φαίνεται μάλιστα ότι με αυτόν τον τρόπο τα β-κύτταρα διατηρούν τα αποθέματα ινσουλίνης τους. Παρόμοια προκλινικά δεδομένα δείχνουν ότι οι προαναφερθέντες αγωνιστές των υποδοχέων αυξάνουν την διαφοροποίηση και τον πολλαπλασιασμό των β-κυττάρων, ενώ

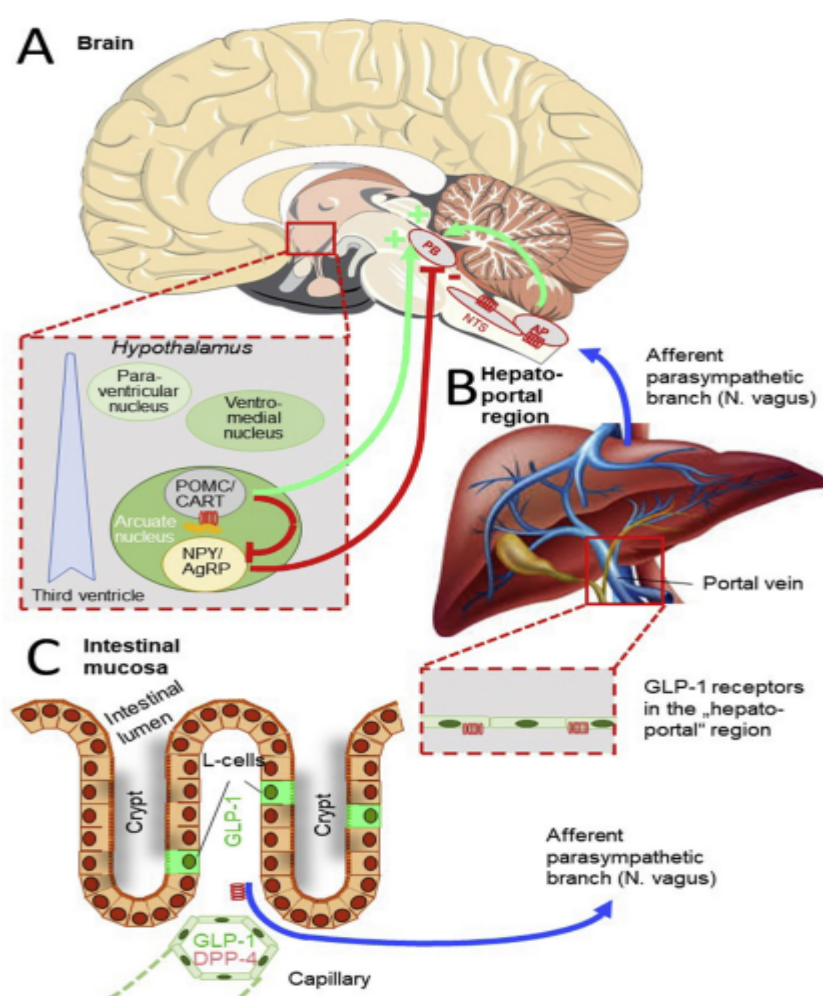
ταυτόχρονα επάγουν μείωση της απόπτωσης, προστατεύοντας έτσι την μάζα των β-κυττάρων. Επιπλέον, η άμεση δέσμευση στον υποδοχέα του δ-κυττάρου φαίνεται ότι αυξάνει την έκκριση της σωματοστατίνης, ενώ μειώνει την έκκριση της γλυκαγόνης από τα α-κύτταρα, αν και ο τελευταίος μηχανισμός δράσης είναι λιγότερο σαφής και μπορεί να περιλαμβάνει την άμεση ενεργοποίηση του υποδοχέα GLP-1 και/ή αύξηση της έκκρισης της ινσουλίνης ή της σωματοστατίνης. Έτσι, ακριβώς επειδή η επαγόμενη από το GLP-1 έκκριση ινσουλίνης εξαρτάται από τη γλυκόζη και η αναστολή της γλυκαγόνης εμφανίζεται κυρίως σε υπεργλυκαιμικές καταστάσεις, επάγεται ελαχιστοποίηση της προκαλούμενης από τον GLP-1 RAs υπογλυκαιμίας (Mayo et al., 2003; Triplitt & Solis-Herrera, 2015; Yabe & Seino, 2011).



**Εικόνα 11:** Ενδοκρινείς παγκρεατικές & εξωκρινείς δράσεις του GLP-1 στα κύτταρα των νησιδίων και στα κυψελοειδή κύτταρα.

Ακόμη, οι αγωνιστές των υποδοχέων GLP-1 μειώνουν την όρεξη, αυξάνουν τον κορεσμό, προκαλούν απώλεια βάρους, επιβράδυνση της γαστρικής εκκένωσης, μείωση της εντερικής κινητικότητας και των μεταγευματικών επιπέδων γλυκόζης. Όπως έχει διαπιστωθεί, οι GLP-1 υποδοχείς και οι νευρώνες που περιέχουν το GLP-1 βρίσκονται σε διάφορες περιοχές του ΚΝΣ που είναι απαραίτητες για τη ρύθμιση της διατροφικής συμπεριφοράς, της γαστρικής κινητικότητας και της καρδιακής λειτουργίας. Οι υποδοχείς GLP-1 υπάρχουν επίσης στις πνευμονογαστρικές προσαγωγές νευρικές ίνες, οι οποίες καταλήγουν στο εγκεφαλικό στέλεχος. Στην **εικόνα 12** απεικονίζονται οι πιθανοί τρόποι μέσω των οποίων το εκάστοτε χορηγούμενο και εισαχθέν στην αιματική κυκλοφορία GLP-1 ή οι αγωνιστές του υποδοχέα του GLP-1 μπορούν να επηρεάσουν

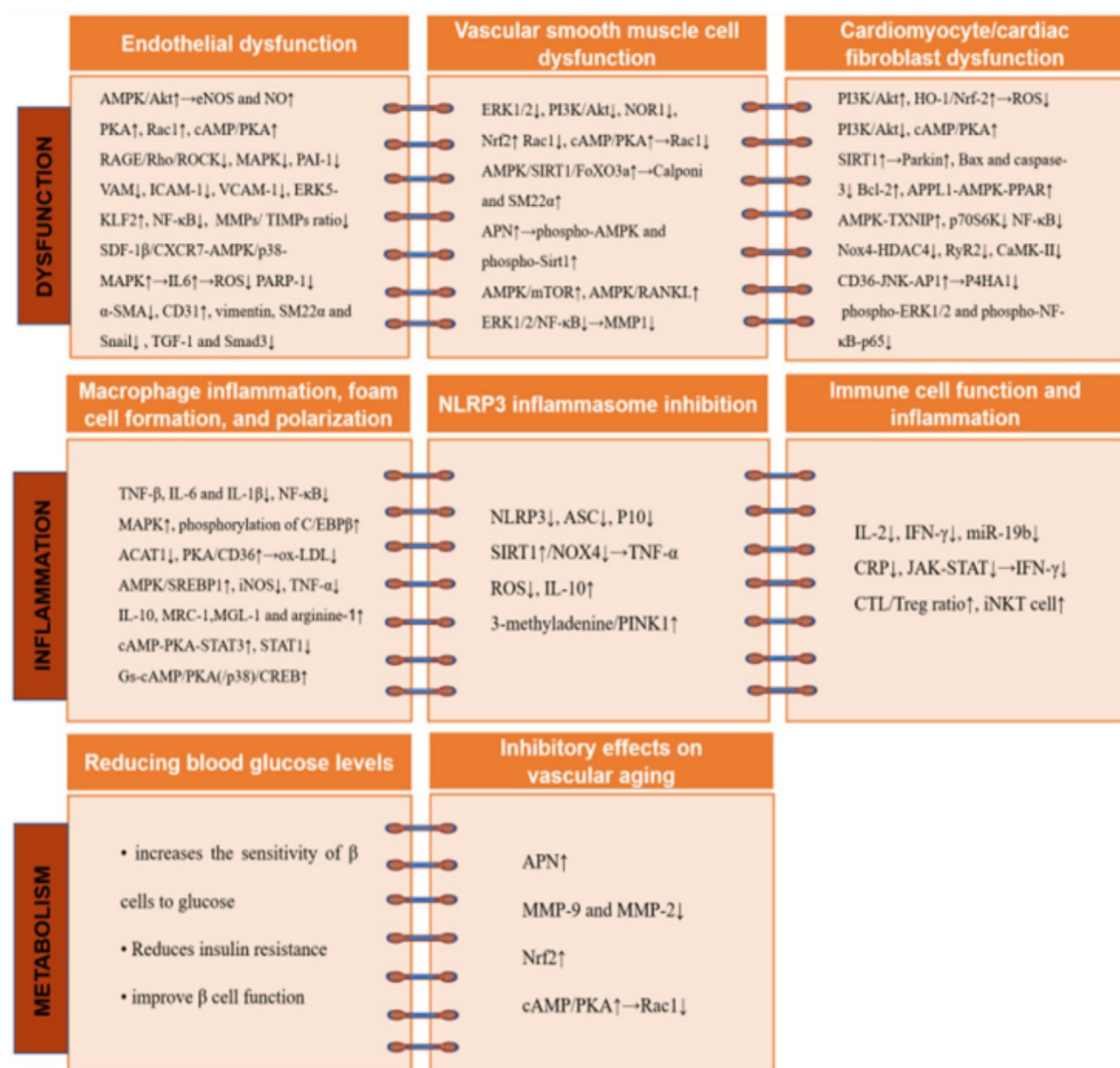
περιοχές του εγκεφάλου που εμπλέκονται στην ρύθμιση του ενεργειακού ισοζυγίου (Nauck, Quast, Wefers, & Meier, 2021). Από τους μηχανισμούς που προαναφέρθηκαν, αξίζει να αναφερθεί ότι η βραδεία γαστρική κένωση αποτελεί ένα σημαντικό ρυθμιστή του μεταγευματικού επιπέδου της γλυκόζης. Αν και οι ακριβείς μηχανισμοί πίσω από αυτό, δεν είναι ακόμη πλήρως κατανοητοί, φαίνεται να περιλαμβάνουν την αλληλεπίδραση μεταξύ του κεντρικού και του περιφερικού νευρικού συστήματος. Επιπλέον, τα προκλινικά δεδομένα δείχνουν ότι η αναστολή της πρόσληψης τροφής μπορεί επίσης να διαμεσολαβείται από έναν πολύπλοκο νευρικό μηχανισμό (Baggio & Drucker, 2007; Triplitt & Solis-Herrera, 2015).



**Εικόνα 12:** Σχηματική αναπαράσταση του πώς οι διάφορες μέθοδοι χορήγησης GLP-1 ή GLP-1 RAS στη γενική κυκλοφορία μπορούν να τα οδηγήσουν στις εγκεφαλικές περιοχές που εμπλέκονται στη ρύθμιση της πρόσληψης και της δαπάνης ενέργειας. (A) Οι υποδοχείς GLP-1 στην ηπατοπυλαία περιοχή, (B) οι υποδοχείς GLP-1 στις απολήξεις των παρασυμπαθητικών νεύρων του εντερικού βλεννογόνου, (C) παραγωγή σημάτων από το κεντρικό νευρικό σύστημα που επηρεάζουν την έκκριση ινσουλίνης και τον μεταβολισμό. Τα διεγερτικά σήματα εμφανίζονται με πράσινο χρώμα, τα ανασταλτικά με κόκκινο και τα προσαγωγά παρασυμπαθητικά με μπλε.



Όσον αφορά το καρδιαγγειακό σύστημα, προκλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι οι GLP-1 RAs ασκούν αντιφλεγμονώδη δράση, προστατεύουν από ισχαιμική καρδιακή βλάβη, μειώνουν την παραγωγή των χυλομικρών του εντέρου, αναστέλλουν την συσσώρευση των αιμοπεταλίων και τον σχηματισμό θρόμβων, βελτιώνουν την ενδοθηλιακή λειτουργία, αυξάνουν το κλάσμα καρδιακής εξώθησης σε διάφορα μοντέλα κοιλιακής δυσλειτουργίας και καρδιακής ανεπάρκειας και βελτιώνουν την αιματική ροή (Drucker, 2016). Συνολικά οι μοριακοί μηχανισμοί και τα σηματοδοτικά μονοπάτια μέσω των οποίων οι GLP-1 RAs ασκούν την καρδιοπροστατευτική τους δράση παρουσιάζονται στην **εικόνα 13** (Ma et al., 2021).



**Εικόνα 13:** Σύνοψη βασικότερων μοριακών μηχανισμών και σηματοδοτικών μονοπατιών μέσω των οποίων οι GLP-1 RAs ασκούν την καρδιοπροστατευτική τους δράση.



#### **4.1 Μοριακός καρδιαγγειακός μηχανισμός 1: Μείωση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα μέσω ενίσχυσης της έκκρισης ινσουλίνης**

Όπως έχει ήδη αναφερθεί ο ΣΔ2 χαρακτηρίζεται από την παρουσία χρόνιας κυμαινόμενης υπεργλυκαιμίας, αντίσταση στην ινσουλίνη που σχετίζεται με την παχυσαρκία, μειωμένη έκκριση ινσουλίνης και δυσλειτουργία του συστήματος της ινκρετίνης. Αν και το ενδογενές GLP-1 μειώνει τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα, αποικοδομείται ταχέως, με αποτέλεσμα την απώλεια των υπογλυκαιμικών επιδράσεων. Έτσι, καθίσταται σαφές ότι οι μακράς δράσης GLP-1RAs έχουν μεγαλύτερο χρόνο ημιζωής και παρουσιάζουν παράταση των επιδράσεων που προκύπτουν λόγω μείωσης της γλυκόζης (Heuvelman, Van Raalte, & Smits, 2020). Οι GLP-1RAs μπορούν να βελτιώσουν τη λειτουργία των β κυττάρων σε ασθενείς με πρώιμο ΣΔ2 μέσω ρύθμισης της δράσης των α και β κυττάρων. Μάλιστα υπάρχουν στοιχεία που δείχνουν ότι οι GLP-1RAs μπορούν να μειώσουν την έκφραση των αποπτωτικών δεικτών των β κυττάρων Bax και της κασπάσης-3 και να ανορυθμίσουν το Bcl-2, ενώ συνάμα προστατεύουν κατά του στρες μέσω του μονοπατιού PI3K/Akt/FoxO1. Οι GLP-1RAs αυξάνουν την ευαισθησία των β-κυττάρων στη γλυκόζη και μειώνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη προκειμένου να επιτευχθεί περαιτέρω προώθηση της έκκρισης της ινσουλίνης. Οι GLP-1 RAs διεγείρουν την έκκριση ινσουλίνης και καταστέλλουν την έκκριση γλυκαγόνης, η οποία μπορεί να τροποποιήσει την καρδιακή μεταβολική ενέργεια σε ασθενείς με ΣΔ2. Βάσει λοιπόν των παραπάνω μηχανισμών των β κυττάρων, προκύπτει ότι η θεραπεία με GLP-1 RAs ασκεί ευνοϊκές επιδράσεις στην υπεργλυκαιμία (Al Batran, Almutairi, & Ussher, 2018; Gaballah, Zakaria, Mwafy, Tahoona, & Ebeid, 2017; S. Shao et al., 2014).

#### **4.2 Μοριακός καρδιαγγειακός μηχανισμός 2: Αντιστροφή ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας από τους GLP-1 RAs**

Η δυσλειτουργία του καρδιαγγειακού ενδοθηλίου περιλαμβάνει μια σειρά δομικών και λειτουργικών ανωμαλιών, συμπεριλαμβανομένης της μη φυσιολογικής εκκριτικής ικανότητας, της τροποποίησης των ιδιοτήτων του ενδοθηλίου, της εξασθένησης του αγγειακού τόνου και του ενδοθηλιακού φραγμού. Οι GLP-1 RAs διεγείρουν την

παραγωγή NO και την ενεργοποίηση των eNOS, έχουν άμεσο προστατευτικό αντίκτυπο στο ενδοθήλιο μέσω του μονοπατιού AMPK/Akt/eNOS, ενώ προωθούν επίσης την ακεραιότητα του ενδοθηλιακού φραγμού μέσω ενεργοποίησης της πρωτεϊνικής κινάσης A (PKA) και του Rac1 (A. Q. Li, Zhao, Zhou, Zhang, & Qin, 2015; Wei et al., 2016). Επιπλέον, το GLP-1 ασκεί σταθεροποιητικές επιδράσεις στη συστολή του ενδοθηλίου και στον φραγμό του ενδοθηλίου που έχει υποστεί την επίδραση των AGEs (Advanced Glycation End Products) μέσω ενεργοποίησης του GLP-1R/ cAMP/ PKA μονοπατιού και αναστολής του MAPK μονοπατιού σηματοδότησης μαζί με το RAGE/Rho/ROCK. Μέσω λοιπόν των παραπάνω μηχανισμών, οι GLP-1 RAs μπορούν να μεσολαβήσουν στη ρύθμιση της λειτουργίας της ενδοθηλιακής συστολής και αγγειοδιαστολής καθώς και στη διατήρηση του φραγμού του ενδοθηλίου (Tang et al., 2019).

Ακόμη οι GLP-1 RAs μπορούν να βελτιώσουν την αποτελεσματικότητα της προστασίας του ενδοθηλίου από την προσκόλληση φλεγμονωδών κυττάρων. Ειδικότερα, μειορρυθμίζουν το VCAM-1, το ICAM-1 και το PAI-1 σε ενδοθηλιακά κύτταρα. Επιπλέον, εμποδίζουν την προσκόλληση των μονοκυττάρων στο ενδοθήλιο, που προκαλείται από την οξειδωμένη LDL μέσω του σηματοδοτικού μονοπατιού ERK/(KLF)2, αποτρέποντας έτσι την αύξηση της ενδοθηλιακής διαπερατότητας. Επίσης, οι GLP-1 RAs αναστέλλουν τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων και αποτρέπουν την θρόμβωση. Αυτά τα ευρήματα δείχνουν λοιπόν ότι οι GLP-1 RAs έχουν αντιθρομβωτικές ιδιότητες που μπορεί να καθυστερήσουν την ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης στο ενδοθήλιο (Garczorz et al., 2018; Helmstädter et al., 2022).

Οι GLP-1RAs διαδραματίζουν όπως προαναφέρθηκε βασικό ρόλο στη ρύθμιση της απάντησης στη φλεγμονή του ενδοθηλίου. Πιο συγκεκριμένα, μπλοκάρουν το NLRP3 φλεγμονόσωμα μέσω της ενεργοποίησης του SIRT1. Οι GLP-1 RAs καταστέλλουν επίσης το μονοπάτι όπου εμπλέκεται ο NF-κB, ενώ συνάμα αδρανοποιούν τις ROS που εντοπίζονται στο ενδοθήλιο. Οι εν λόγω αγωνιστές έχει ακόμη βρεθεί ότι μειορρυθμίζουν την έκφραση των MMPs και των TIMPs, εμφανίζοντας έτσι αντιφλεγμονώδη δράση. Επιπλέον, μπορούν να αυξήσουν την απέκκριση της χοληστερόλης και να μειώσουν τη συσσώρευσή της προάγοντας την έκφραση του ABCA1 στο ενδοθήλιο (Luo et al., 2019; Q. Zhao, Xu, Zhang, Liu, & Wang, 2019). Επομένως, η θεραπεία με GLP-1RAs επιφέρει αντιφλεγμονώδεις δράσεις μέσω της καταστολής αυτών των προφλεγμονωδών κυτοκινών και των φλεγμονωδών

σηματοδοτικών μονοπατιών καθώς και μέσω αύξησης της εκροής της χοληστερόλης από το ενδοθήλιο. Όπως προαναφέρθηκε μπορούν να ασκήσουν όχι μόνο αντιφλεγμονώδη δράση στο ενδοθήλιο, αλλά και αντι-αποπτωτικές επιδράσεις που στοχεύουν στη διατήρηση της ενδοθηλιακής ομοιόστασης. Επιπρόσθετα οι GLP-1 RAs περιορίζουν την επαγόμενη από τα ROS ή από την υπεργλυκαιμία απόπτωση, μέσω ρύθμισης της παραγωγής IL-6 και του στρες του ER που προκαλείται από την υπερομοκυστεϊναιμία, μέσω του μονοπατιού SDF-1β/ CXCR7 στον άξονα AMPK/p38-MAPK. Ωστόσο, αξίζει να διευκρινιστεί ότι δια του παρόντος, οι μηχανισμοί των αντι-αποπτωτικών δράσεων δεν περιλαμβάνουν μόνο καταρράκτες πρωτεϊνικών κινασών, αλλά και την διαμόρφωση των επιπέδων των miRNAs. Η θεραπεία με GLP-1 RAs μπορεί ρυθμίζει πολλά miRNAs (όπως miR-93-5p, miR-181a-5p και miR-34a-5p και miR-26a-5p) προκειμένου να αναστέλλεται η απόπτωση στο ενδοθήλιο, ενισχύοντας έτσι συλλογικά τις αντι-αποπτωτικές δράσεις των εν λόγω μορίων στο πλαίσιο της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας (Cheng et al., 2021; Y. Yang et al., 2020).

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι όταν η συγκέντρωση της γλυκόζης είναι υψηλή, τα ενδοθηλιακά κύτταρα αποκτούν χαρακτηριστικά ινοβλαστών, μέσω ενδοθηλιακής-μεσεγχυματικής μετάβασης (EndMT), η οποία βασίζεται στην ενεργοποίηση του Smad2/3-Slug μονοπατιού και η οποία προάγει τη διαβητική καρδιακή ίνωση (Cooley et al., 2014; Q. Li et al., 2020). Σημαντικότερο εύρημα των επιστημόνων είναι ότι η θεραπεία με GLP-1 προστατεύει από την EndMT μέσω της αναστολής της PARP-1 που μπορεί εν συνεχεία να επάγει αποκρίσεις που σχετίζονται με τον Smad3 και τον TGF-β1. Εξάλλου, όπως είναι γνωστό οι GLP-1 RAs μπορούν να αντιστρέψουν την EndMT που προκαλείται από υψηλά επίπεδα γλυκόζης και IL-1β μέσω της ενεργοποίησης της οδού AMPK. Αυτό αποδείχθηκε με την αύξηση της έκφρασης ενός δείκτη του ενδοθηλίου, του CD31, καθώς και την ελάττωση της έκφρασης ποικίλων μεσεγχυματικών δεικτών. Αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν ότι οι GLP-1 RAs εμφανίζουν θεραπευτικά αποτελέσματα έναντι της EndMT, που συνιστά μια σημαντική διαδικασία στην αθηροσκλήρωση αλλά και σε ασθένειες που χαρακτηρίζονται από ίνωση. Άρα η αποτελεσματικότητα των GLP-1 RAs οφείλεται στη ρύθμιση του αγγειακού τόνου και στη διατήρηση της ακεραιότητας του ενδοθηλιακού φραγμού καθώς και στην αντιθρομβωτική δράση τους, οι οποίοι ταυτόχρονα αναστέλλουν την EndMT και εξασθενούν την φλεγμονή και την απόπτωση

με αποτέλεσμα να αναστρέφεται τελικά η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία (Tsai et al., 2019).

### **4.3 Μοριακός καρδιαγγειακός μηχανισμός 3: Περιορισμός της δυσλειτουργίας των λείων αγγειακών μυϊκών κυττάρων (VSMCs) μέσω των GLP-1 RAs**

Η δυσλειτουργία των VSMCs μπορεί να οριστεί ως η εμφάνιση υπέρμετρου πολλαπλασιασμού, αυτοφαγίας, ίνωσης, γήρανσης και φαινοτυπικού μετασχηματισμού. Κατά συνέπεια, η δυσλειτουργία των VSMCs τελικά επιδεινώνει τον αγγειακό τραυματισμό και επιταχύνει την ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης. Οι GLP-1 RAs καταστέλλουν τον προκαλούμενο από υπεργλυκαιμία πολλαπλασιασμό, την μετανάστευση και απόπτωση των VSMCs μέσω καταστολής των μονοπατιών ERK1/2 και PI3K/Akt. Μάλιστα, η λιραγλουτίδη συγκεκριμένα έχει βρεθεί ότι εξασθενεί τον πολλαπλασιασμό των VSMCs που προκαλείται από την Ang II μέσω της διακοπής του κυτταρικού κύκλου και της ενεργοποίησης της AMPK. Επιπλέον, η θεραπεία με GLP-1 RAs φαίνεται ότι μειώνει τον αριθμό των NOR1 υποδοχέων οι οποίοι ρυθμίζουν τον πολλαπλασιασμό των VSMCs και μάλιστα με δόσοεξαρτώμενο τρόπο σε ποντίκια (Guo et al., 2016; Takahashi et al., 2019).

Η δυσλειτουργία των VSMCs εντείνεται από την γήρανση των εν λόγω κυττάρων η οποία με την σειρά της προκαλείται από την Ang II. Από την άποψη αυτή, οι GLP-1 RAs μπορούν να παρέχουν προστασία έναντι της γήρανσης των VSMCs μέσω αύξησης της δραστηριότητας του Nrf2. Επιπλέον, δρουν μέσω αναστολής του σχηματισμού των ανιόντων υπεροξειδίου και του Rac1 μέσω των μονοπατιών cAMP/PKA. Οι GLP-1 RAs προάγουν την επαναδιαφοροποίηση των VSMCs μέσω των μονοπατιών AMPK/SIRT1/FOXO3a, ενώ μπορούν να περιορίσουν την επαγόμενη από φωσφορικά αγγειακή ασβεστοποίηση, η οποία με τη σειρά της προκαλείται μέσω της οδού AMPK/mTOR (Xiong, Lu, Qin, Luo, & Zhou, 2020; Zhou, Zhang, Zhao, Li, & Qin, 2016).

Επιπρόσθετα, οι GLP-1 RAs μπορούν να αναστείλουν την υπερπλασία του έσω χιτώνα με καταστολή του πολλαπλασιασμού και της μετανάστευσης των VSMCs. Επί της ουσίας η ενεργοποίηση του GLP-1R μπορεί να αποτρέψει την ανάπτυξη αρτηριακής επαναστένωσης μέσω μιας διαδικασίας που διαμεσολαβείται από την SERP1. Ως εκ

τούτου οι GLP-1 RAs διαδραματίζουν σημαντικότατο ρόλο στην αναστροφή/περιορισμό της δυσλειτουργίας των VSMCs με την καταστολή του πολλαπλασιασμού, της μετανάστευσης και της απόπτωσης των εν λόγω κυττάρων, καθώς και μέσω της αναστολής της φαινοτυπικής αλλαγής των οστεοβλαστών, με αποτέλεσμα την επιβράδυνση της γήρανσης των VSMCs (Fan, Xiong, Wang, Zhang, & Shi, 2020; Feng, Wang, & Ma, 2018).

#### **4.4 Μοριακός καρδιαγγειακός μηχανισμός 4: Μείωση της φλεγμονής των μακροφάγων, του σχηματισμού αφρώδων κυττάρων και της πύλωσης των M2 μακροφάγων από τους GLP-1 RAs**

Υπό παθολογικές καταστάσεις στρες, τα μακροφάγα συμβάλλουν σε φλεγμονώδεις αποκρίσεις, οι οποίες οδηγούν σε αντίσταση στην ινσουλίνη και ΣΔ2. Από την άποψη αυτή, οι GLP-1 RAs (για παράδειγμα η εξενδίνη-4) όχι μόνο περιορίζουν την διήθηση από μακροφάγα αλλά καταστέλλουν και την έκφραση των IL-1 $\beta$ , IL-6 και TNF- $\alpha$ . Μηχανιστικά, οι GLP-1 RAs φαίνεται ότι δρουν απευθείας στα μακροφάγα, ενεργοποιώντας άμεσα τον NF- $\kappa$ B και περιορίζοντας έτσι την αντίσταση στην ινσουλίνη. Επιπλέον, τόσο οι GLP-1 RAs όσο και η μετφορμίνη μπορούν να καταστείλουν προφλεγμονώδεις φαινοτύπους μονοκυττάρων/μακροφάγων μέσω της μεσολάβησης των MAPK και NF- $\kappa$ B, με αποτέλεσμα τον περιορισμό της φλεγμονής που σχετίζεται με τα μακροφάγα μέσω των παραπάνω μηχανισμών (Buldak et al., 2016; Yu et al., 2019).

Ιδιαίτερη αναφορά αξίζει να γίνει για τον μετασχηματισμό των μονοκυττάρων/μακροφάγων σε αφρώδη κύτταρα, διότι αυτό συνιστά το χαρακτηριστικό της αθηρογένεσης. Αυτό συμβαίνει όταν τα αγγειακά εντοπισμένα μονοκύτταρα/μακροφάγα εγκολώνουν την οξειδωμένη-LDL (ox-LDL), δημιουργώντας αφρώδη κύτταρα τα οποία με τη σειρά τους απελευθερώνουν μια πληθώρα προφλεγμονωδών μεσολαβητών. Η όλη διαδικασία σχηματισμού των αφρώδων κυττάρων συμβαίνει μέσω μιας διαταραχής στην εισροή και εκροή των τροποποιημένων λιποπρωτεϊνών. Ειδικότερα, μετά την πρόσληψη λιπιδίων η ακυλοτρανσφεράση 1 (ACAT1) καταλύει την εστεροποίηση της χοληστερόλης. Έτσι, οι GLP-1 RAs μπορούν να καταστείλουν τον σχηματισμό των αφρώδων κυττάρων με την ενεργοποίηση της επαγόμενης μέσω της σηματοδότησης από τον GLP-1R

αυτοφαγίας καθώς και με την αναστολή του PKA/CD36 μονοπατιού για την αναστολή της πρόσληψης της ox-LDL. Επίσης θα πρέπει να αναφερθεί ότι οι GLP-1 RAs μπορούν επίσης να δράσουν «εκ των έσω» στα αφρώδη κύτταρα και να τα προστατεύσουν από το οξειδωτικό στρες και τη στεάτωση μέσω των AMPK/SREBP1. Επομένως, η αριθμητική μείωση των αφρωδών κυττάρων εικάζεται ότι αναστέλλει με τη σειρά της την αγγειακή γήρανση καθώς και ότι καθυστερεί την εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης (Bloch et al., 2021; Dai et al., 2014; Y. G. Wang & Yang, 2015).

Η ενεργοποίηση των μακροφάγων από το GLP-1 επίσης συμβάλλει στην έκκριση αντιφλεγμονωδών παραγόντων και στην πόλωση των M2 μακροφάγων. Από αυτή την άποψη, η θεραπεία με GLP-1 οδηγεί σε μειωμένη έκφραση ειδικών για τα M1 μακροφάγα δεικτών ( iNOS, IL-6 και TNF-α) και ενισχύει το επίπεδο έκφρασης των γονιδίων των δεικτών M2, συμπεριλαμβανομένης της αργινίνης-1, του MGL-1, της IL-10 καθώς και του υποδοχέα μαννόζης-1 (MRC-1). Όπως μάλιστα έχουν δείξει μηχανιστικά στοιχεία της προαναφερθείσας διαδικασίας οι GLP-1 RAs προάγουν την πόλωση των μακροφάγων στον φαινότυπο M2 μέσω της μεσολάβησης των cAMP-PKA και του STAT3. Μάλιστα, η ενεργοποίηση του STAT3 είναι ζωτικής σημασίας για τον μετασχηματισμό του φαινοτύπου. Ταυτόχρονα οι GLP-1 RAs μπορούν να μειώσουν την δραστηριότητα του STAT1, επάγοντας έτσι την πόλωση των μακροφάγων προς έναν υποτύπο M2 και αναστέλλοντας την φλεγμονή που εμφανίζεται στον αυλό του αγγείου σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις συμπεριλαμβανομένης της αθηροσκλήρωσης (N. Wang et al., 2017; L. Yang et al., 2021).

#### **4.5 Μοριακός καρδιαγγειακός μηχανισμός 5: Αναστολή του φλεγμονοσώματος NLRP3 από τους GLP-1 RAs**

Όπως έχει αποδειχτεί η ενεργοποίηση του φλεγμονοσώματος NLRP3 που προκαλείται από την υπεργλυκαιμία μπορεί με τη σειρά της να προκαλέσει ενδοθηλιακή δυσλειτουργία στον T2DM. Στο πλαίσιο αυτό αξίζει να σημειωθεί ότι οι GLP-1 RAs καταστέλλουν την ενεργοποίηση του φλεγμονοσώματος NLRP3 μέσω εξασθένησης της έκφρασης του NLRP3. Ειδικά στα H9c2 καρδιομυοκύτταρα, έχει βρεθεί ότι οι GLP-1 RAs αναστέλλουν την επαγόμενη από υποξία δραστηριότητα του φλεγμονοσώματος NLRP3 και τον TNF-α με σκοπό την εξασθένηση της πυρόπτωσης

μέσω της τροποποίησης του μονοπατιού SIRT1/ NOX4/ROS. Εντύπωση δε προκαλεί το γεγονός ότι η καταστολή του NLRP3 από τους GLP-1 RAs μπορεί να λειτουργήσει όχι μόνο άμεσα αλλά και έμμεσα. Επιπλέον, η αναστολή της ενεργοποίησης του NLRP3 από τους GLP-1 RAs απαιτεί ρύθμιση του μιτοχονδριακού μονοπατιού, καθώς οι εν λόγω αγωνιστές αυξάνουν την μιτοφαγία και βελτιώνουν τον τραυματισμό που προκαλείται από το οξειδωτικό στρες στο ήπαρ. Με τον τρόπο αυτό καθίσταται σαφές ότι η θεραπεία με GLP-1 RAs μπορεί να επάγει καταστολή της φλεγμονώδους βλάβης. Επιπλέον, η θεραπεία με GLP-1 RAs μπορεί να μειώσει την υπερπλασία του έσω χιτώνα μέσω τροποποίησης του παραπάνω μονοπατιού. Από το σύνολο των προαναφερθέντων δεδομένων λοιπόν προκύπτει ότι οι GLP-1 RAs επάγουν την καταστολή του φλεγμονοσώματος NLRP3 (A. Chen et al., 2018; N. Shao et al., 2018; Xia et al., 2020).

#### **4.6 Μοριακός καρδιαγγειακός μηχανισμός 6: Ρύθμιση της λειτουργίας των κυττάρων του ανοσοποιητικού και της φλεγμονής από τους GLP-1 RAs**

Αναμφίβολα η ανάπτυξη του διαβήτη και της παχυσαρκίας υποβοηθάται από την ύπαρξη χρόνιας φλεγμονής. Σε αυτό ακριβώς το σημείο μπορούν να παρέμβουν οι GLP-1 RAs μέσω αναστολής της έκκρισης της IL-2 και της ιντερφερόνης (IFN)- $\gamma$ , ρυθμίζοντας έτσι το μικροπεριβάλλον του ανοσοποιητικού και προλαμβάνοντας την εμφάνιση του διαβήτη. Ένας εναλλακτικός τρόπος μέσω του οποίου οι GLP-1 RAs μπορούν να αναστείλουν την εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης στην πρόωμη φάση της με ρύθμιση των φαινοτύπων των ανοσοκυττάρων. Ιδιαίτερη αναφορά αξίζει να γίνει για την λιραγλουτίδη η οποία μετριάζει την προεγκατεστημένη αθηροσκλήρωση σε όλη την έκταση της αορτής και την αορτική ρίζα σε ποντίκια ApoE<sup>-/-</sup> μέσω αύξησης της πόλωσης των μακροφάγων σε αντιφλεγμονώδη μακροφάγα και μείωσης του αριθμού των προφλεγμονωδών μακροφάγων. Με τον τρόπο αυτό, λοιπόν, οι GLP-1 RAs ρυθμίζουν αφενός την παραγωγή προφλεγμονωδών μεσολαβητών σε αθηρωματικές πλάκες και αφετέρου τον φαινότυπο των ανοσοκυττάρων (Bruen et al., 2019; Kharbikar, Mohindra, & Desai, 2022; Yusta et al., 2015).

Φυσικά οι ανοσοτροποποιητικές επιδράσεις των GLP-1 RAs δείχνουν ότι τα εν λόγω φάρμακα θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν αποτελεσματικά και στον ΣΔ1. Ενδεικτικά λοιπόν αξίζει να αναφερθεί ότι σε μη παχύσαρκα διαβητικά ποντίκια

(NOD) τα οποία αποτελούν οργανισμούς-πρότυπα για την μελέτη του T1DM, οι GLP-1 RAs μπορούν να βελτιώσουν τις λειτουργίες του ανοσοποιητικού και τις φλεγμονώδεις αποκρίσεις καθώς και να επιδράσουν περιοριστικά στην βλάβη των κυττάρων των νησιδίων, λόγω μείωσης της έκφρασης του miR-19b. Επίσης μπορούν να δράσουν προστατευτικά ως προς τις επιδράσεις των φλεγμονωδών αποκρίσεων στον ΣΔ1 μέσω μείωσης της έκκρισης της IFN- $\gamma$  και της έκφρασης του PD-1 σε T κύτταρα με εξασθένηση της οδού JAK-STAT. Έτσι καθίσταται σαφές ότι οι GLP-1 RAs διαδραματίζουν βασικό ρόλο στην ανοσορύθμιση στον ΣΔ1 (He et al., 2019; Y. Zhao, Xie, & Li, 2019).

#### **4.7 Μοριακός καρδιαγγειακός μηχανισμός 7: Ανασταλτικές επιδράσεις στην αγγειακή γήρανση από τους GLP-1 RAs**

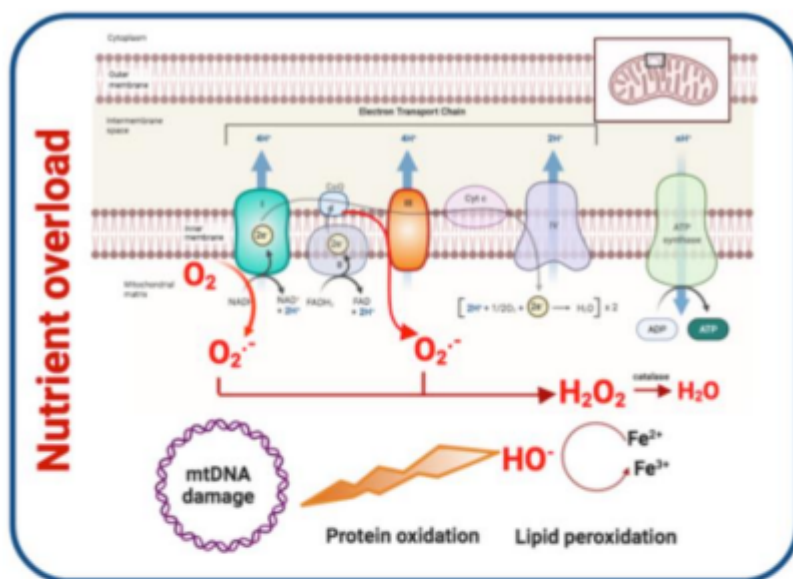
Το γεγονός ότι η γήρανση συνιστά μια κρίσιμη συνιστώσα της παθογένειας της καρδιαγγειακής νόσου, αντανακλάται από το αυξημένο οξειδωτικό στρες και την εξασθενημένη αντιοξειδωτική άμυνα. Φυσικά τα κυριότερα μόρια-διαμεσολαβητές που εμπλέκονται στην προαναφερθείσα διαδικασία είναι τα ROS καθώς και τα μόρια της φλεγμονής. Τα εν λόγω φάρμακα δρουν αυξάνοντας τα επίπεδα της αδιπονεκτίνης (APN) και αναστέλλοντας την έκφραση των MMP-9 και MMP-2 σε ποντίκια ApoE<sup>-/-</sup>, περιορίζοντας έτσι την αγγειακή γήρανση. Ωστόσο μπορούν να δράσουν και μέσω περιορισμού της υπέρμετρης αυτοφαγίας, η οποία συνιστά μια άλλη αιτία της αγγειακής γήρανσης. Αυτή μάλιστα η διαταραχή στην αυτοφαγία προκαλείται από τις ROS και την φλεγμονή μέσω ανοδικής ρύθμισης του HDAC6 μέσω της οδού GLP-1R-ERK1/2 (Cai et al., 2018; Piao et al., 2017).

Εναλλακτικά, στο πλαίσιο περιορισμού της αγγειακής γήρανσης, οι GLP-1 RAs μπορούν να δράσουν αναστέλλοντας τις βλάβες που επάγονται από το στρες του ER και μέσω επαγωγής της αναδίπλωσης των πρωτεϊνών μέσω της δράσης της ERO1 $\alpha$  του ενδοπλασματικού δικτύου με έναν εξαρτώμενο από την AMPK τρόπο καθώς και με την μεσολάβηση της διαδικασίας της μιτοχονδριακής σύντηξης. Αναφορικά με τον τρόπο δράσης των GLP-1 RAs ως προς την πρόληψη της γήρανσης των VSMC, αξίζει να σημειωθεί ότι ενεργοποιούν το Nrf2 και αναστέλλουν το Rac1 μέσω των οδών cAMP/PKA (Schisano et al., 2012).

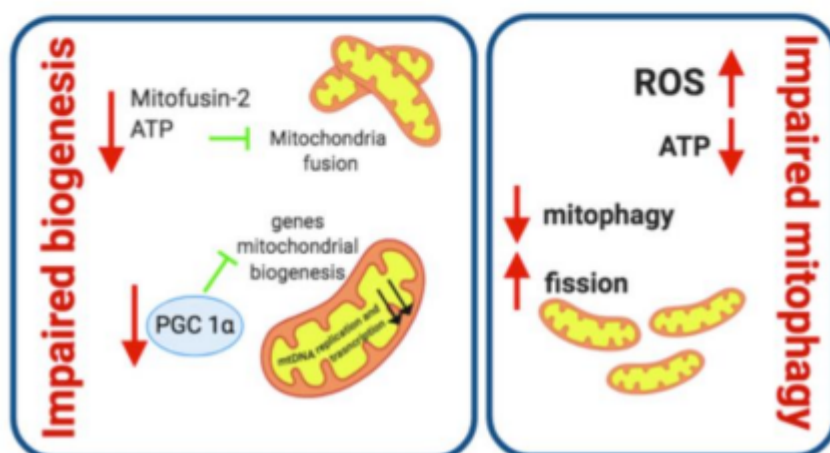


#### **4.8 Μοριακός καρδιαγγειακός μηχανισμός 8: Περιορισμός δυσλειτουργίας καρδιομυοκυττάρων/ καρδιακών ινοβλαστών από τους GLP-1RAs**

Η δυσλειτουργία των καρδιομυοκυττάρων/καρδιακών ινοβλαστών είναι άμεσα σχετιζόμενη με μη φυσιολογικό πολλαπλασιασμό, απόπτωση, υπερτροφία καθώς και φλεγμονή και ίνωση, τα οποία δύνανται να προκληθούν από μιτοχονδριακή δυσλειτουργία και μεταβολικές διαταραχές. Μάλιστα στην **εικόνα 14** παρουσιάζεται ένας πιθανός μηχανισμός μέσω του οποίου η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία μπορεί να λάβει χώρα οδηγώντας έτσι στον ΣΔ2 (Galicia-Garcia et al., 2020).



## MITOCHONDRIA DYSFUNCTION



**Εικόνα 14:** Μιτοχονδριακή δυσλειτουργία και ο μηχανισμός μέσω του οποίου επάγεται η ανάπτυξη ΣΔ2.

Όπως είναι γνωστό η δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων μπορεί να προκληθεί από το οξειδωτικό στρες, την ελαττωματική μιτοχονδριακή βιογένεση και την εξασθενημένη μιτοφαγία. Στον ΣΔ2 υφίσταται συνήθως υπερφόρτωση των μιτοχονδρίων με θρεπτικά συστατικά, με αποτέλεσμα να αυξάνεται η παροχή ηλεκτρονίων στην αλυσίδα μεταφοράς των ηλεκτρονίων (ETC). Αυτή λοιπόν η επαγόμενη περίσσεια ηλεκτρονίων μεταφέρεται στο οξυγόνο δημιουργώντας  $O_2^-$  και  $H_2O_2$ . Τα ROS που προκύπτουν έτσι οξειδώνουν εν συνεχεία τις πρωτεΐνες, καταστρέφουν το DNA και τα λιπίδια της μεμβράνης. Ταυτόχρονα μειώνεται ο ρυθμός μεταγραφής των γονιδίων της μιτοφουσίνης-2 και PGC 1α οδηγώντας σε μειωμένη μιτοχονδριακή βιογένεση. Το

αποτέλεσμα είναι η ανάπτυξη κυτταρικού στρες και η ολοένα και αυξανόμενη παραγωγή των ROS, τα οποία συμβάλλουν με τη σειρά τους σε υψηλότερη μιτοχονδριακή σχάση και εξασθενημένη μιτοφαγία (Galicia-Garcia et al., 2020).

Επιπρόσθετα δυσλειτουργία των καρδιομυοκυττάρων μπορεί να προκληθεί και από εμμένουσα υπεργλυκαιμία η οποία μπορεί με τη σειρά της να προκαλέσει ισχαιμική βλάβη, μέσω ενεργοποίησης της οδού σηματοδότησης του NF-κB, προκαλώντας έτσι στρες ER. Έχει διαπιστωθεί λοιπόν ότι οι GLP-1 RAs μπορούν να συμβάλλουν στη διατήρηση της ισορροπίας του ενεργειακού μεταβολισμού στα καρδιομυοκύτταρα μέσω ενεργοποίησης των μονοπατιών PI3K/Akt, p38 MAPK και Nrf-2/HO-1, συμβάλλοντας έτσι στην αυξημένο σχηματισμό τριφωσφορικής αδενοσίνης και στην κατανάλωση της γλυκόζης από τα καρδιομυοκύτταρα. Με βάση λοιπόν αυτά τα μονοπάτια, οι GLP-1 RAs μπορούν να συμβάλλουν στην βελτίωση των μεταβολικών διαταραχών για τον περιορισμό της δυσλειτουργίας των καρδιομυοκυττάρων (Fu, Mui, Zhu, & Zhang, 2020; Lu et al., 2015; S. M. Zhao, Gao, Wang, Xu, & Guo, 2017).

Ακόμη οι εν λόγω αγωνιστές ασκούν επιδράσεις στην απόπτωση των καρδιομυοκυττάρων, η οποία αν δεν αντιστραφεί οδηγεί σε βλάβη του μυοκαρδίου. Αυτό το επιτυγχάνουν πρώτον μέσω βελτίωσης της δραστηριότητας της κασπάσης-3 και του Bax, μέσω ανοδικής ρύθμισης του Bcl-2 γονιδίου. Δεύτερον, μέσω εξασθένησης της απόπτωσης που επάγεται από τον TNF-α περιορίζοντας την μιτοχονδριακή δυσλειτουργία η οποία σχετίζεται με την ενεργοποίηση των GLP-1R/cAMP/PKA και AMPK/SIRT1 μονοπατιών. Τρίτον, μέσω αντι-αποπτωτικών δράσεων που αποδίδονται στην ενεργοποίηση της σηματοδότησης Notch. Τέταρτον, μέσω προστασίας των καρδιομυοκυττάρων από το οξειδωτικό στρες και την απόπτωση που επάγονται στον σακχαρώδη διαβήτη, μέσω του mTOR/p70S6K μονοπατιού. Πέμπτον, ειδικά όσον αφορά την απόπτωση οι GLP-1 RAs προστατεύουν τα καρδιομυοκύτταρα από την απόπτωση υπό διαβητικές συνθήκες μέσω της οδού AMPK-TXNIP (Chang et al., 2018; D. Wang et al., 2020; Wu, Xie, Qin, Liu, & Yang, 2020; XiaoTian et al., 2016).

Όπως είναι γνωστό οι κύριες εκδηλώσεις της δυσλειτουργίας του μυοκαρδίου είναι η καρδιακή φλεγμονή, η ίνωση και η υπερτροφία. Μάλιστα η υπεργλυκαιμία που συναντάται στο ΣΔ έχει διαπιστωθεί ότι αφενός μπορεί να οδηγήσει στη δυσλειτουργία του μυοκαρδίου και αφετέρου σχετίζεται με τη φλεγμονή. Το εντυπωσιακό ωστόσο

είναι ότι οι GLP-1 RAs μπορούν να περιορίσουν τη φλεγμονή και να μειώσουν το στρες του ER μέσω καταστολής του NF-κB. Επιπλέον μπορούν να καταστείλουν την καρδιακή υπερτροφία που προκαλείται από την Ang II μέσω επαγωγής εξασθένησης στον άξονα Nox4-HDAC4. Ακόμη βελτιώνουν την καρδιακή ίνωση που προκαλείται από συστολή της κοιλιακής αορτής μέσω παρεμβολής στην σηματοδότηση που διαμεσολαβείται από την Ang II (Okabe et al., 2020; Zheng et al., 2019). Οι GLP-1 RAs μπορούν επίσης να ρυθμίσουν την ομοιόσταση του ενδοκυτταρικού ασβεστίου απευθείας μέσα στα καρδιομυοκύτταρα προλαμβάνοντας έτσι πιθανούς τραυματισμούς, ενώ ασκούν και αντιαρρυθμικές επιδράσεις μέσω μείωσης της διαρροής ασβεστίου από το σαρκοπλασματικό δίκτυο στην περίπτωση κοιλιακής αρρυθμίας, λόγω φωσφορυλίωσης του υποδοχέα ρυανοδίνης τύπου 2 (RyR2) και περιορισμού της δραστηριότητας του CaMK-II (J. Chen et al., 2020) (S. Y. Hu, Zhang, Zhu, Zhou, & Chen, 2017). Επιπλέον, η ενεργοποίηση του GLP-1R εξουδετερώνει τις επιδράσεις που προκύπτουν λόγω διέγερσης των β-αδρενεργικών υποδοχέων στην καρδιακή κοιλία και μειώνει το δυναμικό της κοιλιακής αρρυθμίας. Εκτός από τη διατήρηση της ομοιόστασης των καναλιών ασβεστίου, οι GLP-1 RAs ενεργοποιούν επίσης κανάλια καλίου που είναι ευαίσθητα στο ATP για να εξασθενήσουν την καρδιακή απόπτωση και υπερτροφία που προκαλούνται από την υπερφόρτωση των κοιλιών (Bai et al., 2021). Ακόμη βελτιώνουν την λειτουργία των καρδιακών ινοβλαστών. Συνοψίζοντας, οι GLP-1 RAs βελτιώνουν την δυσλειτουργία των καρδιακών ινοβλαστών και καρδιομυοκυττάρων μέσω εξισορρόπησης της μεταβολικής ενέργειας σε πολλαπλές οδούς που σχετίζονται με την AMPK για την αναστολή της καρδιακής απόπτωσης, ενώ περιορίζουν την καρδιακή φλεγμονή, την ίνωση και την υπερτροφία (P. Chen et al., 2021; Ma et al., 2021; T. Zhao et al., 2019).

## **5. Φαρμακοκινητικό προφίλ GLP-1 RAs**

Οι GLP-1RAs κατατάσσονται όπως έχει προαναφερθεί σε 2 βασικές κατηγορίες: τους βραχείας δράσης και τους μακράς δράσης. Οι βραχείας δράσης περιλαμβάνουν την εξενατίδη (χορήγηση δύο φορές την ημέρα) και την λιξισενατίδη (χορήγηση μία φορά την ημέρα), ενώ φάρμακα μακράς δράσης περιλαμβάνουν την λιραγλουτίδη, την σεμαγλουτίδη, την εξενατίδη, την αλβιγλουτίδη και την ντουλαγλουτίδη (χορήγηση μία φορά την εβδομάδα). Σε ένα φαρμακολογικό επίπεδο καθίσταται σαφές ότι οι GLP-1 RAs είναι αγωνιστές μακράς δράσης που αυξάνουν την παραγωγή ινσουλίνης και καταστέλλουν την παραγωγή γλυκαγόνης προκειμένου να επιτευχθεί μείωση τόσο των επιπέδων της μεταγευματικής γλυκόζης όσο και της συγκέντρωσης της γλυκόζης του πλάσματος σε κατάσταση νηστείας, ενώ οι βραχείας δράσης αγωνιστές ελαττώνουν ελαφρά την συγκέντρωση της μεταγευματικής γλυκόζης καθυστερώντας την γαστρική κένωση. Φυσικά οι μακράς δράσης GLP-1 RAs έχουν επίσης και άλλα οφέλη τα οποία συμπεριλαμβάνουν την αύξηση της γαστρεντερικής ανοχής, την μέτρια διακύμανση της συγκέντρωσης του φαρμάκου στο πλάσμα καθώς και την ανάπτυξη πιο βολικών για τον ασθενή δοσολογικών σχημάτων που μπορούν να συμβάλλουν στη συμμόρφωσή του και να αυξήσουν υπό αυτή τη σκοπιά την αποτελεσματικότητα της συγκεκριμένης θεραπευτικής προσέγγισης στο ΣΔ (Ma et al., 2021). Για το σκοπό αυτό ακολουθεί αναλυτική περιγραφή των φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων των προαναφερθέντων GLP-1 RAs καθώς και του ενδογενούς GLP-1.

### **5.1 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες ενδογενούς GLP-1**

Αν και σε κατάσταση νηστείας, η συγκέντρωση του GLP-1 στο πλάσμα είναι χαμηλή, δύναται να μετρηθεί με ευαίσθητες μεθόδους, υποδηλώνοντας έτσι την ύπαρξη ενός βασικού ρυθμού έκκρισής του (Holst, 2007). Μετά την πρόσληψη των θρεπτικών συστατικών, η έκκριση του GLP-1 είναι ταχεία (εντός 10 - 20 λεπτών) με αποτέλεσμα να επιτυγχάνεται η μέγιστη συγκέντρωσή του στο πλάσμα εντός της πρώτης ώρας, ενώ αξίζει να σημειωθεί ότι παραμένει αυξημένη για λίγες ώρες μετά το φαγητό (Vollmer et al., 2008). Υπάρχουν μάλιστα άφθονα δεδομένα που συσχετίζουν την ενδοαυλική παρουσία των θρεπτικών ουσιών στο λεπτό έντερο και την απορρόφηση των θρεπτικών συστατικών με την έκκριση του GLP-1 από εξειδικευμένα εντεροενδοκρινικά κύτταρα (L κύτταρα) (Mortensen, Christensen, Holst, & Orskov, 2003). Πιο συγκεκριμένα, φαίνεται ότι αυτή η σύζευξη ερεθίσματος-έκκρισης περιλαμβάνει την δαπάνη

τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP) από ευαίσθητα κανάλια  $K^+$  μετά από πρόσληψη μονοσακχαριτών μέσω συμμεταφορέων νατρίου-γλυκόζης (Gribble, Williams, Simpson, & Reimann, 2003). Ωστόσο πέρα από τους μονοσακχαρίτες, φαίνεται ότι υπάρχουν και αρκετοί υποδοχείς για ποικίλες ορμόνες, νευροδιαβιβαστές, ελεύθερα λιπαρά οξέα διαφορετικού μήκους και χολικά οξέα που έχουν συνδυαστεί με την έκκριση του GLP-1. Έτσι, γίνεται αντιληπτό ότι βασικά συστατικά του εκάστοτε γεύματος, δηλαδή λιπίδια, υδατάνθρακες και σε μικρότερο βαθμό πρωτεΐνες αποτελούν ισχυρούς διεγέρτες της έκκρισης του GLP-1 (Carr et al., 2008). Επιπλέον, η έκκριση του GLP-1 έχει βρεθεί ότι ενισχύεται από την μεταφορμίνη σε ασθενείς με T2DM. Όπως προαναφέρθηκε, υπάρχει μια άμεση έκκριση όσον αφορά το εν λόγω πεπτίδιο εντός λίγων λεπτών από την κατάποση της τροφής. Έτσι, κάποια διέγερση της έκκρισης θα μπορούσε να διαμεσολαβείται και από το νευρικό σύστημα, ενώ άλλες πιθανές εξηγήσεις για την ταχεία μεταγευματική ενίσχυση του GLP-1 στο πλάσμα ίσως να περιλαμβάνει ενδοκρινή ή παρακρινή αλληλεπίδραση ή και παρουσία των L κυττάρων στο εγγύ τμήμα του λεπτού εντέρου. Αν και αρχικές μελέτες που διερεύνησαν την έκκριση του GLP-1 πρότειναν ότι εκτός από την μειωμένη ινσουλινοτρόπο ισχύ του GLP-1 σε ασθενείς με T2DM υπήρχε επίσης βλάβη στις μεταγευματικές αποκρίσεις του GLP-1 στο πλάσμα, πιο πρόσφατες μελέτες δεν μπόρεσαν να αναπαράγουν τα ίδια ευρήματα (Calanna et al., 2013; Kjemis, Holst, Vølund, & Madsbad, 2003; Nauck et al., 2011; Thondam, Cross, Cuthbertson, Wilding, & Daousi, 2012; Tofit-Nielsen et al., 2001).

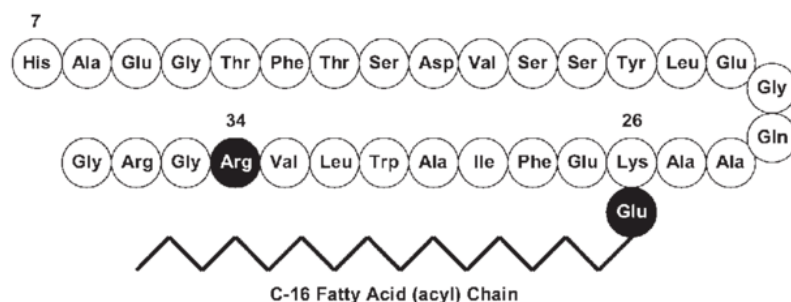
Το ενδογενές GLP-1 αποικοδομείται κυρίως από το ένζυμο DPP-4. Αυτό το ένζυμο αποτελεί μια πεπτιδάση σερίνης που βρίσκεται σε πολυάριθμες θέσεις όπως για παράδειγμα στα ηπατοκύτταρα, στο αγγειακό ενδοθήλιο καθώς και σε διαλυτή μορφή στο πλάσμα. Το DPP-4 αποκόπτει τα δύο N-τελικά αμινοξέα των πεπτιδίων με προτελευταίο κατάλοιπο προλίνη ή αλανίνη. Μάλιστα η διαδικασία αυτή στην περίπτωση του GLP-1 καταργεί την ινσουλινοτρόπο δραστηριότητά του. Επιπλέον έχει διαπιστωθεί ότι το GLP-1 συνιστά υπόστρωμα για το ένζυμο της ουδέτερης ενδοπεπτιδάσης 24.11. Μελέτες έχουν δείξει ότι η αναστολή αυτού του ενζύμου ενισχύει την επιβίωση τόσο των ενδογενών όσο και των εξωγενών GLP-1, αλλά μόνο εάν έχει προηγουμένως αποτραπεί η N-τελική αποικοδόμηση από το DPP-4 (Plamboeck, Holst, Carr, & Deacon, 2005). Το GLP-1 αποθηκεύεται κυρίως στα κοκκία των κυττάρων L ως αδιάσπαστο πεπτίδιο. Ωστόσο, υψηλές συγκεντρώσεις της

DPP-4 στα εντεροκύτταρα και στα ενδοθηλιακά κύτταρα που επενδύουν τα τριχοειδή αγγεία του εντέρου αναγκάζουν ένα μεγάλο κλάσμα του εκκρινόμενου πεπτιδίου να αποκοπεί και να μετατραπεί σε έναν ανενεργό μεταβολίτη πριν αποχωρήσει από το έντερο. Όσον αφορά το υπόλοιπο αδιάσπαστο πεπτίδιο, αξίζει να αναφερθεί ότι φτάνοντας στην πυλαία φλέβα, έως και το ήμισυ, υφίσταται αποικοδόμηση στο ήπαρ. Έτσι, μπορεί να υπολογιστεί ότι περίπου το 10% των νέων εκκρινόμενων GLP-1 φτάνει στη συστηματική κυκλοφορία στην αδιάσπαστη μορφή. Λόγω της προαναφερθείσας αποικοδόμησης, η φαινομενική  $t_{1/2}$  για την αδιάσπαστη μορφή GLP-1 στο πλάσμα είναι 1-2 λεπτά. Ο ανενεργός μεταβολίτης απομακρύνεται επίσης γρήγορα, κυρίως μέσω των νεφρών, με  $t_{1/2}$  4-5 λεπτά (Carone, Peterson, & Flouret, 1982; Deacon, 2005; Deacon et al., 1995).

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες Λιραγλουτίδης

Η λιραγλουτίδη είναι ένα ανάλογο του ανθρώπινου GLP-1, με δομή η οποία φαίνεται στην **εικόνα 15** και η οποία μάλιστα παρουσιάζει ομοιότητα στην αμινοξική της αλληλουχία με το ενδογενές GLP-1 κατά 97% (J. Neumiller & Campbell, 2009). Συνιστάται η αρχική δόση να είναι 0,6 mg για τουλάχιστον μία εβδομάδα, ενώ μόλις παρέλθει η 1<sup>η</sup> αυτή εβδομάδα οι περισσότεροι ασθενείς επωφελούνται από αύξηση της δόσης στα 1,2 mg και ίσως τελικά να φτάνουν στην μέγιστη δόση των 1,8 mg. Η λιραγλουτίδη χορηγείται με υποδόρια ένεση και είναι σχεδιασμένη έτσι ώστε να έχει παρατεταμένο φαρμακοκινητικό και φαρμακοδυναμικό προφίλ, το οποίο επεκτείνεται χρονικά μέσω τριών συγκεκριμένων μηχανισμών: (i) αυτό-σύνδεσης, που καθυστερεί την απορρόφηση από το σημείο της ένεσης, (ii) δέσμευσης με πρωτεΐνες του πλάσματος (λευκωματίνη), ενώ μόνο το 1-2% της λιραγλουτίδης μπορεί να κυκλοφορεί ως ελεύθερο πεπτίδιο μέσα στο πλάσμα και (iii) ενζυματικής σταθερότητας έναντι της αποικοδόμησης από το DPP-4. Αυτοί οι 3 μηχανισμοί οδηγούν επί της ουσίας σε παρατεταμένο χρόνο ημιζωής στο πλάσμα σε σύγκριση με το ενδογενές GLP-1, καθιστώντας το κατάλληλο για χορήγηση μία φορά την ημέρα. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της λιραγλουτίδης εκτιμάται ότι είναι 55%. Επιπλέον, μετά από υποδόρια ένεση, η λιραγλουτίδη απορροφάται βραδέως και φτάνει στη  $C_{max}$  μετά από 9 - 12 ώρες. Ο φαινομενικός  $V_z/F$ , μετά από υποδόρια χορήγηση είναι 11-17 L, αλλά μόνο περίπου 5 L μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, υποδηλώνοντας έτσι εξωκυτταρική

κατανομή του φαρμάκου (Agersø, Jensen, Elbrønd, Rolan, & Zdravkovic, 2002; Elbrønd et al., 2002; Mai et al., 2020).



**Εικόνα 15:** Σχηματική απεικόνιση δομής Λιραγλουτίδης.

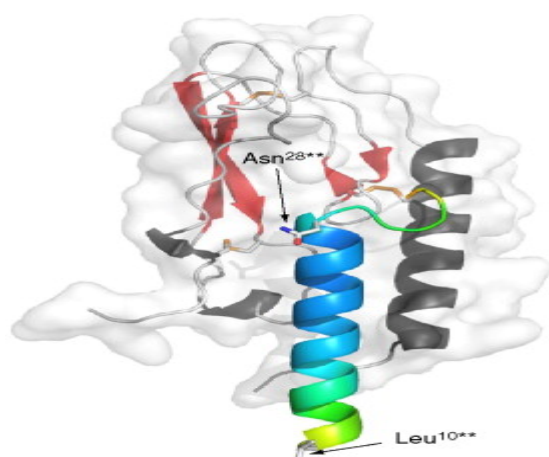
Μετά από υποδόρια χορήγηση, ο τελικός χρόνος ημιζωής της λιραγλουτίδης είναι 11-13 ώρες. Η αδιάσπαστη λιραγλουτίδη δεν απεκκρίνεται στα ούρα και έτσι δεν υφίσταται πλήρη αποικοδόμηση εντός του σώματος από κάποιο όργανο ή ένζυμο υπεύθυνο για την αποικοδόμηση. Τα ένζυμα που εμπλέκονται στη διαδικασία αποικοδόμησης είναι τα DPP-4 και η ουδέτερη ενδοπεπτιδάση, τα οποία όπως περιγράφηκε και προηγουμένως εμπλέκονται στην αποικοδόμηση του ενδογενούς GLP-1. Η λιραγλουτίδη έχει τρεις δευτερεύοντες μεταβολίτες, οι οποίοι μπορεί να ανιχνεύονται στα ούρα και στα κόπρανα, αλλά δεν έχουν καμία κλινική σημασία. Η πλευρική αλυσίδα παλμιτικού του πεπτιδίου επιτρέπει την αντιστρεπτή σύνδεσή του με πρωτεΐνες του πλάσματος και κυρίως λευκοματίνη, η οποία μειώνει τη νεφρική κάθαρση. Άξια αναφοράς είναι μια μελέτη όπου διερευνήθηκε η επίδραση της δυσλειτουργίας των νεφρών στη φαρμακοκινητική της λιραγλουτίδης (Jacobsen, Hindsberger, Robson, & Zdravkovic, 2009). Για το σκοπό αυτό έλαβαν μέρος στην έρευνα 30 άτομα (έξι είχαν φυσιολογική νεφρική λειτουργία, έξι είχαν ήπια δυσλειτουργία, επτά μέτρια, πέντε σοβαρή δυσλειτουργία και έξι είχαν νεφρική νόσο τελικού σταδίου με απαίτηση διενέργειας αιμοκάθαρσης) εκ των οποίων οι τρεις είχαν διαβήτη τύπου 2. Παρατηρήθηκε λοιπόν ότι η AUC για τις συγκεντρώσεις της λιραγλουτίδης στο πλάσμα κυμάνθηκε από 220 έως 274 n/mol/L/h με αντίστοιχη μέγιστη μέση συγκέντρωση μεταξύ 7,9 και 10,5 nmol/L η οποία μάλιστα δεν ήταν ανάλογη της εκάστοτε νεφρικής κατάστασης. Στην πραγματικότητα, το  $t_{1/2}$  ήταν 11,1 ώρες στους ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου και 14,3 ώρες στα υγιή άτομα. Έτσι, καθίσταται σαφές ότι οι νεφροί δεν ευθύνονται για την απέκκριση της λιραγλουτίδης. Παρόλα αυτά, θα πρέπει να διευκρινιστεί ότι τα δεδομένα είναι πολύ περιορισμένα, κατά συνέπεια απαιτείται διενέργεια περαιτέρω μελετών για τους



ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Αυτός είναι και ο λόγος για τον οποίο η λιραγλουτίδη είναι μόνο εγκεκριμένη για χρήση σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης  $> 59$  mL/min) και όχι σοβαρή (Jespersen, Knop, & Christensen, 2013; Malm-Erjefält et al., 2010).

### 5.3 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες Εξενατίδης (χορηγούμενης 2 φορές την ημέρα)

Η εξενατίδη συνιστά ένα συνθετικό πεπτιδίο (εξενδίνη-4) με τρισδιάστατη δομή που απεικονίζεται στη **εικόνα 16**, προήλθε αρχικά από τη σίελο της σαύρας *Heloderma Suspectum* και εμφανίζει ομοιότητα στην αλληλουχία των αμινοξέων της κατά 53% με το ανθρώπινο GLP-1 (Underwood, Parthier, & Reedtz-Runge, 2010). Μάλιστα αυτή η διαφορά στην αλληλουχία των αμινοξέων είναι που την προστατεύει από την αποικοδόμηση από το DPP-4. Η συγγένεια δέσμευσης της εξενατίδης ως προς τον ανθρώπινο υποδοχέα GLP-1 είναι η ίδια με αυτή του ενδογενούς GLP-1. Η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 5  $\mu$ g δύο φορές την ημέρα για τουλάχιστον 1 μήνα μετά τον οποίο η δόση μπορεί να αυξηθεί στα 10  $\mu$ g δύο φορές την ημέρα. Η εξενατίδη απορροφάται ταχέως μετά από υποδόρια χορήγηση και η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα ( $C_{max}$ ) επιτυγχάνεται σε περίπου 2 ώρες μετά τη χορήγηση (Holst, 2006; Thorens et al., 1993).



**Εικόνα 16:** Τρισδιάστατη απεικόνιση εξενατίδης κατά την πρόσδεσή της στον GLP-1 R.

Η εξενατίδη έχει Vz/F 28 L μετά από υποδόρια χορήγηση και περίπου 5 L μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, υποδηλώνοντας έτσι ότι η ουσία κατανέμεται εξωκυτταρικά. Επίσης αξίζει να αναφερθεί ότι ο όγκος κατανομής μετά από υποδόρια χορήγηση φαίνεται σχετικά μεγάλος για ένα μόριο αυτού του μεγέθους. Αναφορικά με τον

μεταβολισμό και την αποβολή του μορίου αυτού από τον οργανισμό αξίζει να σημειωθεί ότι μετά από υποδόρια ένεση η εξενατίδη έχει μέση τιμή χρόνου ημιζωής στο πλάσμα 2,4 ώρες, ενώ όταν χορηγείται ενδοφλεβίως, το  $t_{1/2}$  είναι περίπου 30 λεπτά (Edwards et al., 2001). Η εξενατίδη αποβάλλεται κυρίως μέσω σπειραματικής διήθησης με επακόλουθη επαναπορρόφηση και πρωτεολυτική αποικοδόμηση στα νεφρικά σωληνάκια. Επειδή η εξενατίδη αποβάλλεται όπως προαναφέρθηκε κυρίως από τους νεφρούς, έχει διερευνηθεί η φαρμακοκινητική της εξενατίδης σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (Kolterman et al., 2005). Έτσι, ο Linnebjerg και οι συνεργάτες του παρατήρησαν ότι στα 31 άτομα, η μέση κάθαρση της εξενατίδης μειώθηκε στα άτομα με νεφρική νόσο τελικού σταδίου σε σύγκριση με τους αντίστοιχους ελέγχους στα υγιή άτομα (Linnebjerg et al., 2007). Επειδή λοιπόν η νεφρική λειτουργία μειώθηκε, παρατηρήθηκαν αυξήσεις στο μέσο  $t_{1/2}$  του φαρμάκου. Επίσης στους ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου ο μέσος χρόνος ημιζωής αυξήθηκε σε 6 ώρες, το οποίο ήταν περίπου τέσσερις φορές μεγαλύτερο από αυτό που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (1,5 ώρα). Για ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, ο μέσος χρόνος ημιζωής ήταν 2,1 και 3,2 ώρες, αντίστοιχα (Copley et al., 2006).

#### **5.4 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες Εξενατίδης (χορηγούμενης 1 φορά την εβδομάδα)**

Το σκεύασμα που χορηγείται μία φορά την εβδομάδα αποτελείται από εξενατίδη που ενθυλακώνεται σε πολυμικροσφαιρίδια τα οποία αποικοδομούνται με την πάροδο του χρόνου μετά από έγχυση με υποδόρια ένεση. Η συνιστώμενη δόση είναι 2 mg μία φορά την εβδομάδα. Μετά την εφάπαξ χορήγηση μιας δόσης εξενατίδης μία φορά την εβδομάδα, διαπιστώνεται μια αρχική αύξηση στη συγκέντρωση στο πλάσμα εντός της 1<sup>ης</sup> ώρας. Σε μια σχετική μελέτη που διενεργήθηκε βρέθηκε ότι αυτή η αρχική μέγιστη συγκέντρωση σημειώθηκε εντός των 2,1-5,1 ωρών, ενώ ακολούθησαν δύο ακόμη μέγιστα στη συγκέντρωση της εξενατίδης την 2<sup>η</sup> και 7<sup>η</sup> εβδομάδα μετά από την χορήγηση. Η επιθυμητή θεραπευτική συγκέντρωση για την εβδομαδιαία χορηγούμενη εξενατίδη υπολογίστηκε σε 50 pg/ mL βάσει της αντίστοιχης δοσολογίας που απαιτείται για να επιτευχθεί το καλύτερο δυνατό θεραπευτικό αποτέλεσμα όταν η χορήγηση γίνεται δύο φορές την ημέρα με 10 μg την φορά. Αυτό το επίπεδο

επιτυγχάνεται, μετά από τη χορήγηση πολλαπλών δόσεων, αφότου παρέλθει το χρονικό διάστημα των 6 – 7 εβδομάδων (Chiquette, Toth, Ramirez, Cobble, & Chilton, 2012; Drucker et al., 2008).

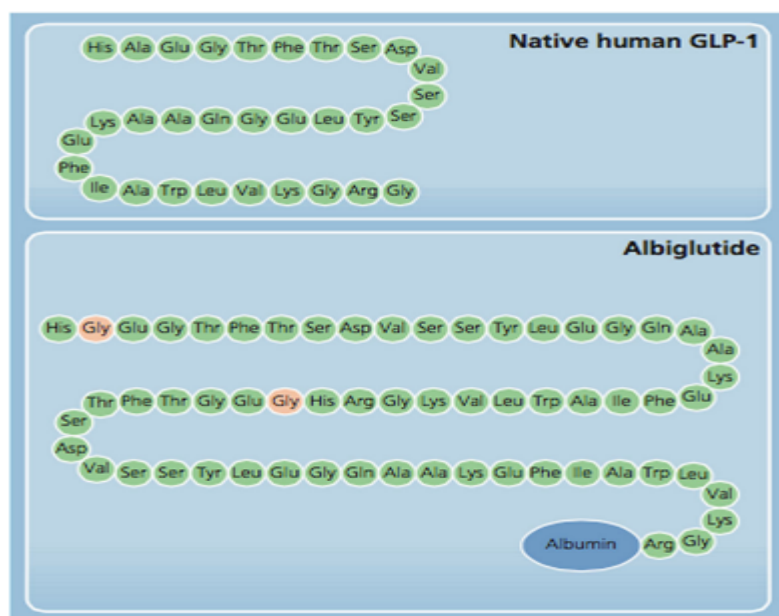
Όσον αφορά την κατανομή θα πρέπει να τονιστεί ότι δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες κατανομής για την εβδομαδιαία χορηγούμενη εξενατίδη. Ο μεταβολισμός θεωρείται ότι είναι πανομοιότυπος με εκείνον του σκευάσματος που χορηγείται δύο φορές την ημέρα. Υπενθυμίζεται ότι υφίσταται κυρίως νεφρική πρωτεολυτική αποικοδόμηση. Μετά τη διακοπή της θεραπείας, η συγκέντρωση στο πλάσμα μειώνεται σταδιακά και τελικά φτάνει σε ένα μη ανιχνεύσιμο όριο μετά από περίπου 10 εβδομάδες. Συνολικά, οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες για την εξενατίδη (χορηγούμενη 2 φορές την ημέρα & 1 φορά την εβδομάδα) και την λιραγλουτίδη φαίνονται στον **πίνακα 3** (Jespersen et al., 2013).

	<b>Λιραγλουτίδη</b>	<b>Εξενατίδη (2 φορές ημερησίως)</b>	<b>Εξενατίδη (Εβδομαδιαία)</b>
<b>Βιοδιαθεσιμότητα (%)</b>	55	-	22-25
<b>Όγκος Κατανομής (L) (Vz/F)</b>	11-17	28	28
<b>C<sub>max</sub> (nmol/L)</b>	9,4	211 pg/mL	300pg/mL
<b>T<sub>max</sub> (h)</b>	9-12	2	7-8 εβδομάδες
<b>T<sub>1/2</sub> (h)</b>	11-13	2,4	-
<b>Οδός απέκκρισης</b>	Όχι μέσω συγκεκριμένου οργάνου	Νεφρική	Νεφρική

**Πίνακας 3:** Σύνοψη φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων Λιραγλουτίδης & Εξενατίδης (χορηγούμενης ημερησίως και εβδομαδιαία).

## 5.5 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες Αλβιγλουτίδης

Η αλβιγλουτίδη είναι ένα μεγάλο πρωτεϊνικό μόριο με M.B. 73 kDa, το οποίο παράγεται με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA στο ζυμομύκητα *Saccharomyces cerevisiae*. Το φάρμακο βασίζεται στη συγχώνευση 2 διαδοχικών γενετικά τροποποιημένων αντιγράφων του GLP-1 με την ανθρώπινη λευκωματίνη (**Εικόνα 17**) (Brønden, Knop, & Christensen, 2017). Όπως έχει προαναφερθεί η N-τελική αλληλουχία αμινοξέων του GLP-1 διασπάται ταχέως από το ένζυμο DPP-4. Ωστόσο στην αλβιγλουτίδη αυτή η αδρανοποίηση του φαρμακολογικά ενεργού τμήματος του GLP-1 αποτρέπει με την πραγματοποίηση υποκατάστασης στις αλληλουχίες GLP-1 στη θέση οκτώ (υποκατάσταση γλυκίνης από αλανίνη). Επιπλέον η αλβιγλουτίδη απορροφάται κυρίως μέσω της λεμφικής κυκλοφορίας μετά από υποδόρια χορήγηση, ενώ αξίζει να επισημανθεί ότι το σημείο στο οποίο γίνεται η ένεση (κοιλιά, πόδι ή χέρι) δεν επηρεάζει την έκθεση στην αλβιγλουτίδη (Deacon et al., 1995).



**Εικόνα 17:** Μοριακές δομές ανθρώπινους ενδογενούς GLP-1 και Αλβιγλουτίδης.

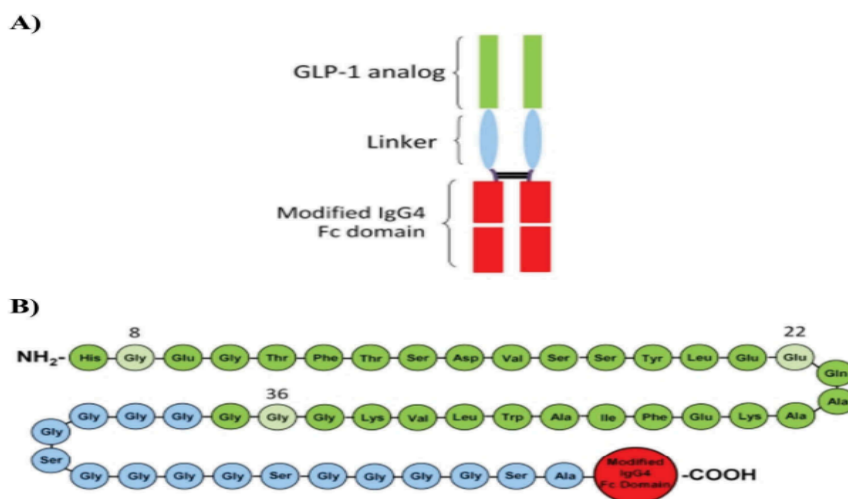
Ο φαινομενικός όγκος κατανομής (σε σχέση με τη βιοδιαθεσιμότητα, η οποία δεν είναι γνωστή) για την αλβιγλουτίδη είναι 11 L. Ο Μ.Ο. των μέγιστων συγκεντρώσεων του εν λόγω φαρμάκου στο πλάσμα είναι 1,7 Ig/mL και επιτυγχάνεται περίπου 4 ημέρες μετά την υποδόρια εφάπαξ χορήγηση 30 mg αλβιγλουτίδης. Μάλιστα σε άτομα με ΣΔ2 έχει διαπιστωθεί ότι επιτυγχάνεται πλατώ συγκέντρωσης μετά από 3-4 εβδομάδες θεραπείας. Η ικανότητα του φαρμάκου να διαπερνά τον αιματο-εγκεφαλικό φραγμό είναι περιορισμένη λόγω της βασισμένης στην αλβουμίνη δομής της και του μεγάλου

μοριακού της βάρους. Μάλιστα διαπιστώθηκε ότι σε επίμυες η διείσδυση στο παρέγχυμα του εγκεφάλου ήταν παρόμοια με εκείνη που παρατηρήθηκε με την λευκωματίνη (Blair & Keating, 2015; Brønden et al., 2017; Trujillo & Nuffer, 2014).

Επιπρόσθετα η αλβιγλουτίδη υφίσταται αποικοδόμηση σε μικρά πεπτίδια και μεμονωμένα αμινοξέα από πρωτεολυτικά ένζυμα στο πλάσμα και τους ιστούς. Ωστόσο, επειδή η αλβιγλουτίδη προκύπτει επί της ουσίας από την σύντηξη λευκωματίνης με πρωτεΐνη, πιθανότατα ακολουθεί μια μεταβολική οδό παρόμοια με την ενδογενή ανθρώπινη λευκωματίνη του ορού, η οποία καταβολίζεται κυρίως στο αγγειακό ενδοθήλιο. Επίσης όσον αφορά την αποβολή της, έχει χρόνο ημιζωής 5 ημέρες και μέση φαινομενική κάθαρση 67 mL/h. Η λειτουργία των νεφρών φαίνεται να διαδραματίζει κάποιο ρόλο στη διαδικασία απέκκρισής της καθώς παρατηρείται αύξηση της έκθεσης κατά 30-40% σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (Young, Wald, Matthews, Yang, & Reinhardt, 2014). Αυτό είναι σε συμφωνία με τα φαρμακοκινητικά δεδομένα που έχουν ληφθεί από άλλες μελέτες και τα οποία υποδηλώνουν επί του πρακτέου ότι η κάθαρση υφίσταται μείωση κατά περίπου 30% (από το φυσιολογικό) σε άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Επιπρόσθετοι παράγοντες που έχει αναφερθεί ότι επηρεάζουν με σχεδόν τον ίδιο τρόπο την κάθαρση του φαρμάκου είναι η ηλικία και ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης. Σε μια μετα-ανάλυση ποικίλων κλινικών μελετών, η αλβιγλουτίδη φάνηκε να εμφανίζει ελαφρώς χαμηλότερη αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (δηλ με ρυθμό σπειραματικής διήθησης μικρότερο από 60 mL/min) σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Ακόμη έχει βρεθεί ότι το σωματικό βάρος και η φυλή επηρεάζουν την κάθαρση της αλβιγλουτίδης. Έτσι, σε μια σχετική μελέτη βρέθηκε ότι τα άτομα με χαμηλότερο (44 kg) και υψηλότερο (157 kg) σωματικό βάρος εμφάνιζαν μειωμένη κάθαρση και αυξημένη έκθεση στην αλβιγλουτίδη σε σύγκριση με άτομα με πιο τυπικό σωματικό βάρος (92 kg). Αναφορικά με την εθνικότητα βρέθηκε ότι οι Ιάπωνες παρουσιάζουν 30-40% υψηλότερη έκθεση σε αυτήν από τους Καυκάσιους ενώ η αφρικανική καταγωγή σχετίζεται με 22% χαμηλότερη κάθαρση σε σύγκριση με άλλες φυλετικές ομάδες. Τέλος, αξίζει να σημειωθεί ότι ακριβώς επειδή η γνώση πάνω στο συγκεκριμένο φάρμακο είναι περιορισμένη, η αλβιγλουτίδη δεν συνιστάται εντός της Ευρωπαϊκής Ένωσης σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (Brønden et al., 2017; Young et al., 2014).

## 5.6 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες Ντουλαγλουτίδης

Η ντουλαγλουτίδη αποτελείται δομικά από δύο πανομοιότυπες, συνδεδεμένες με δισουλφίδιο αλυσίδες, η καθεμία εκ των οποίων περιέχει μια ανθρώπινη αλληλουχία ενός αναλόγου GLP-1 που είναι ομοιοπολικά συνδεδεμένο με ένα τροποποιημένο τμήμα Fc μιας βαριάς ανθρώπινης αλυσίδας IgG4 μέσω ενός μικρού πεπτιδικού μορίου (**Εικόνα 18**) (Burness & Scott, 2015). Το τμήμα του αναλόγου GLP-1 της ντουλαγλουτίδης είναι περίπου κατά 90% ομόλογο με το ενδογενές ανθρώπινο GLP-1. Ωστόσο έχει βρεθεί ότι συγκεκριμένες υποκαταστάσεις αμινοξέων οδηγούν στη βελτιστοποίηση του κλινικού της προφίλ, συμπεριλαμβανομένης της βελτιωμένης διαλυτότητας του πεπτιδίου, της προστασίας από την αδρανοποίηση που επάγεται από το DPP-4 και της μειωμένης ανοσογονικότητας. Ειδικότερα, έχει διαπιστωθεί ότι το IgG-Fc αυξάνει το μέγεθος του μορίου, μειώνοντας έτσι το ρυθμό απομάκρυνσής του και την δυνατότητά του για νεφρική απέκκριση. Επιπλέον αξίζει να αναφερθεί ότι το τμήμα IgG4-Fc του μορίου τροποποιήθηκε προκειμένου να αποτρέψει το σχηματισμό αντισωμάτων καθώς και για να μειωθεί η πιθανότητα αλληλεπίδρασής του με υψηλή συγγένεια με υποδοχείς Fc που δύνανται να οδηγήσουν με τη σειρά τους σε ανοσολογική κυτταροτοξικότητα (Barrington, Chien, Showalter, et al., 2011).



**Εικόνα 18:** *A)* Σχηματική αναπαράσταση ντουλαγλουτίδης, *B)* Αμινοξική αλληλουχία ντουλαγλουτίδης, όπου έχουν σημειωθεί τα κατάλοιπα στις θέσεις 8, 22 & 36 τα οποία διαφέρουν από το ανθρώπινο GLP-1.

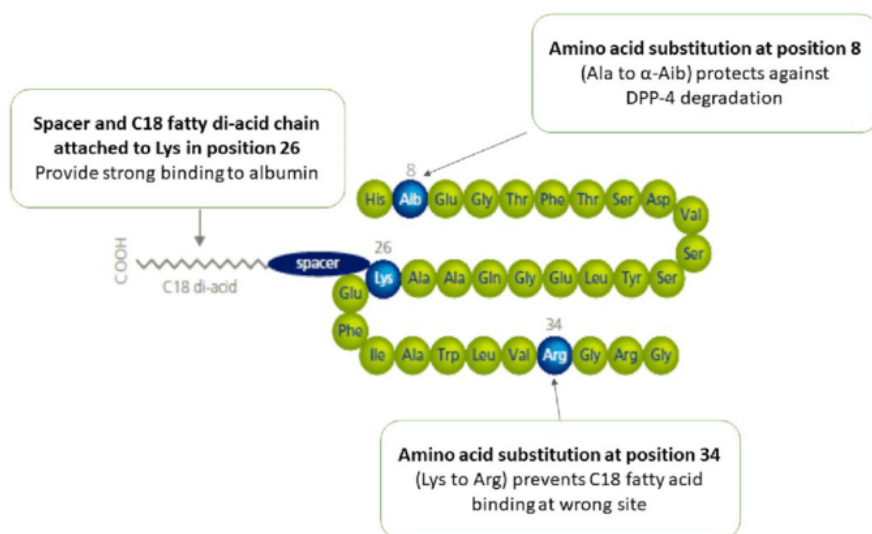
Το φαρμακοκινητικό προφίλ της υποδόρια εγχεόμενης ντουλαγλουτίδης είναι παρόμοιο τόσο σε υγιείς εθελοντές όσο και σε ασθενείς με ΣΔ2. Άξιο αναφοράς είναι

δε το γεγονός ότι τα κλινικά ληφθέντα αποτελέσματα δεν διαφοροποιήθηκαν βάσει των σημείων στα οποία διενεργήθηκε η ένεση (άνω βραχίονας, κοιλιά και μηρός). Η φαρμακοκινητική της ντουλαγλουτίδης περιγράφεται καλύτερα από το μοντέλο των δύο διαμερισμάτων με απορρόφηση πρώτης τάξης. Επίσης απορροφάται βραδέως, φτάνοντας στο μέγιστο της συγκέντρωσής της στο πλάσμα εντός 24–72 ωρών (μέσος χρόνος: 48 ώρες). Αν η ντουλαγλουτίδη υφίσταται υποδόρια έγχυση μία φορά την εβδομάδα, η σταθεροποίηση στη συγκέντρωσή της επιτυγχάνεται μετά από 2-4 εβδομάδες. Η αναλογία συσσώρευσης είναι ίση με 1,56 μετά από πολλαπλές εβδομαδιαίες δόσεις των 1,5 mg. Μετά από μία μόνο υποδόρια δόση ντουλαγλουτίδης 0,75 ή 1,5 mg, η μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι 65 και 47 % αντίστοιχα, ενώ σε σταθερή κατάσταση, οι μέσοι όγκοι κατανομής είναι 19,2 και 17,4 L μετά τη χορήγηση ντουλαγλουτίδης 0,75 και 1,5 mg, αντίστοιχα. Η κύρια μεταβολική οδός της θεωρείται ότι είναι η αποικοδόμηση στα συστατικά της αμινοξέα του μέσω των γενικών μονοπατιών καταβολισμού των πρωτεϊνών. Σε σταθερή κατάσταση, η μέση φαινομενική κάθαρση της ντουλαγλουτίδης βρέθηκε ότι είναι ίση με 0,1 L/h και για τις δύο δόσεις ντουλαγλουτίδης (0,75 και 1,5 mg μία φορά την εβδομάδα). Ο χρόνος ημίσειας ζωής της ντουλαγλουτίδης και για τις δύο δόσεις είναι 5 ημέρες, επιτρέποντας έτσι την διενέργεια της χορήγησης μία φορά την εβδομάδα. Επιπλέον, διαπιστώθηκε ότι παράμετροι όπως το φύλο, η ηλικία, η φυλή, η εθνικότητα, ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) και η παρουσία νεφρικής ή ηπατικής δυσλειτουργίας δεν είχε κάποια κλινική επίδραση στη φαρμακοκινητική της ντουλαγλουτίδης, με βάση τα αποτελέσματα πληθυσμιακών φαρμακοκινητικών αναλύσεων. Δεδομένου ότι η ντουλαγλουτίδη επιβραδύνει τη γαστρική κένωση, καθίσταται σαφές ότι μπορεί να επηρεάσει την απορρόφηση των από του στόματος χορηγούμενων φαρμάκων (Barrington, Chien, Tibaldi, et al., 2011; Thompson & Trujillo, 2015).

### **5.7 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες υποδόρια χορηγούμενης Σεμαγλουτίδης**

Η σεμαγλουτίδη είναι ένα ανθρώπινο ανάλογο του GLP-1, που μελετήθηκε για τη διαχείριση του ΣΔ2 και της παχυσαρκίας (**Εικόνα 19**) (Kalra & Sahay, 2020). Έχει δομή η οποία εμφανίζει ομολογία περίπου 94% με το ανθρώπινο GLP-1. Ωστόσο, διαθέτει συγκεκριμένες τροποποιήσεις στις θέσεις 8, 26 και 34 για να παρατείνει τον χρόνο ημιζωής της, επιτρέποντας έτσι την χορήγησή της μία φορά την εβδομάδα. Η

σεμαγλουτίδη έχει τέσσερις διαφορετικούς μηχανισμούς δράσης για τον έλεγχο των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα και την προώθηση της απώλειας βάρους. Για τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου, η σεμαγλουτίδη προάγει την έκκριση ινσουλίνης από τα β κύτταρα και καταστέλλει την έκκριση γλυκαγόνης από τα κύτταρα στο πάγκρεας, ενώ για την προώθηση της απώλειας βάρους, η σεμαγλουτίδη δρα επιβραδύνοντας τη γαστρική κένωση. Ακόμη προάγει τον κορεσμό λόγω του χαμηλού μοριακού της βάρους (Lau et al., 2015).



**Εικόνα 19:** Σχηματική απεικόνιση δομής υποδόρια χορηγούμενης Σεμαγλουτίδης.

Διαθέτει μεγάλο χρόνο ημιζωής και χαμηλό ρυθμό ολικής κάθαρσης στο πλάσμα, με αποτέλεσμα να ενισχύεται η δυνατότητα χορήγησής της μία φορά την εβδομάδα. Ο **Πίνακας 4** συνοψίζει τα φαρμακοκινητικά αποτελέσματα που ελήφθησαν από 4 σχετικές μελέτες (Blundell et al., 2017; Hall, Isaacs, & Clements, 2018; Jensen et al., 2017; Kapitza et al., 2015; Marbury, Flint, Jacobsen, Derving Karsbøl, & Lasseter, 2017). Σε υγιείς ενήλικες, η υποδόρια εφάπαξ χορήγηση 0,5 mg σεμαγλουτίδης έφτασε στην μέγιστη συγκέντρωση ( $C_{max}$ ) σε 24–56 ώρες. Μελέτες αυξανόμενης δοσολογίας, στις οποίες χορηγήθηκαν αρχικά 4 εβδομαδιαίες δόσεις σεμαγλουτίδης των 0,25 mg, ενώ ακολούθησε χορήγηση σεμαγλουτίδης σε 4 δόσεις των 0,5 mg και εν συνεχεία 5 δόσεις των 1,0 mg, έδειξαν παρόμοιο χρόνο ως προς την επίτευξη της  $C_{max}$  ( $t_{max}$ ) στις 33–36 ώρες μετά την λήψη της τελικής δόσης του 1,0 mg (Blundell et al., 2017; Kapitza et al., 2015). Όσον αφορά τη  $C_{max}$  και η AUC αξίζει να σημειωθεί ότι είναι παρόμοια μετά από εφάπαξ χορήγηση δόσης 0,5 mg και μετά από την χορήγηση της τελικής δόσης 1,0 mg μέσω ακολούθησης μιας μεθοδολογίας κλιμακούμενης αύξησης της



δόσης. Η υποδόρια βιοδιαθεσιμότητα της σεμαγλουτίδης είναι περίπου 94%. Το Semaglutide δημιουργήθηκε επειδή οι ερευνητές ήθελαν να αναπτύξουν ένα ανάλογο λιραγλουτίδης με αυξημένη συγγένεια ως προς την δέσμευση με την αλβουμίνη, το οποίο μάλιστα θα χορηγούνταν με μία μόνο εβδομαδιαία δόση (Lau et al., 2015).

Μελέτη	Δόση	t <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (nmol/L)	AUC (nmol/L)	t <sub>1/2</sub> (h)
Marbury et al	Μονή δόση των 0,5 mg	24	10,3	2600	183
Jensen et al	Μονή δόση των 0,5 mg	56	10,9	3123	168
Blundell et al	Εβδομαδιαία δόση των 0,25mg (για 4w), εβδομαδιαία δόση των 0,5 mg (για 4w), εβδομαδιαία δόση του 1 mg (για 5w)	33	32	4467	-
Kapitza et al	Εβδομαδιαία δόση των 0,25mg (για 4w), εβδομαδιαία δόση των 0,5 mg (για 4w), εβδομαδιαία δόση του 1 mg (για 5w)	36	33,8	4602	165

**Πίνακας 4:** Σύνοψη φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων υποδόρια χορηγούμενης Σεμαγλουτίδης από διάφορες μελέτες.

Ιδιαίτερη αναφορά αξίζει να γίνει για την μελέτη του Lau και των συνεργατών του διότι αποτελεί μια θεμελιώδη μελέτη που οδήγησε επί της ουσίας στη δημιουργία της σεμαγλουτίδης. Έτσι, η εν λόγω ερευνητική ομάδα έδειξε ότι ο χρόνος ημιζωής της σεμαγλουτίδης μετά από ενδοφλέβια χορήγηση ήταν 46,1 ώρες σε σύγκριση με τον χρόνο ημιζωής της λιραγλουτίδης ο οποίος αντιστοιχούσε σε 12,4 h. Ακόμη στην ίδια μελέτη, η σεμαγλουτίδη εμφάνισε υψηλότερο όγκο κατανομής (0,102 L/kg) από την λιραγλουτίδη (0,067 L/kg) καθώς και πιο αργή κάθαρση (0,0016 vs. 0,0038 L/h/kg), υποδηλώνοντας έτσι αφενός την υψηλότερη δέσμευση λευκωματίνης και αφετέρου τον μεγαλύτερο χρόνο του φαρμάκου εντός του σώματος. Ο μέσος χρόνος παραμονής της σεμαγλουτίδης μετά από υποδόρια χορήγησή της ήταν 63,6 ώρες σε σύγκριση με 23,0 ώρες για τη λιραγλουτίδη. Ωστόσο αξιοσημείωτο ήταν το γεγονός ότι δεν παρατηρήθηκαν τοξικές επιδράσεις/παρενέργειες σε αυτή την μελέτη σαν αποτέλεσμα του υψηλότερου μέσου χρόνου παραμονής της σεμαγλουτίδης εν συγκρίσει με την λιραγλουτίδη (Ahmann et al., 2018; Gedulin et al., 2008; Lau et al., 2015).

Ο μεταβολισμός της σεμαγλουτίδης μελετήθηκε σε μια σχετική μελέτη που διερεύνησε την απορρόφηση, τον μεταβολισμό και την απέκκριση σε επτά άνδρες συμμετέχοντες

που έλαβαν μία υποδόρια ραδιοσημασμένη δόση του φαρμάκου (Jensen et al., 2017). Το προφίλ μεταβολισμού της σεμαγλουτίδης έδειξε ότι μεταβολίστηκε σε έξι διαφορετικούς μεταβολίτες που προσδιορίζονται ως P1-P3 και P5-P7. Μάλιστα, ο P4 μεταβολίτης αντιπροσωπεύει την ένωση η οποία ανιχνεύτηκε σε ποσοστό 82,6% στο πλάσμα. Όσον αφορά τον ακολουθούμενο μηχανισμό αποικοδόμησης αξίζει να σημειωθεί ότι μεταβολίζεται με πρωτεολυτική διάσπαση της πεπτιδικής ραχοκοκαλιάς και β-οξειδωση της πλευρικής αλυσίδας των λιπαρών οξέων. Επίσης διαπιστώθηκε ότι 28 ημέρες μετά τη χορήγηση της δόσης, η συγκέντρωση των μεταβολιτών μειώθηκε σημαντικά με αποτέλεσμα να ανιχνεύεται στο πλάσμα μόνο ο P24 μεταβολίτης. Ωστόσο, αξίζει να σημειωθεί ότι δεν είναι ακόμη γνωστό τι ρόλο διαδραματίζουν οι μεταβολίτες ως προς την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου ή τις εκάστοτε εκδηλούμενες παρενέργειες. Όσον αφορά την απέκκριση, αξίζει να αναφερθεί ότι στην ίδια μελέτη στην οποία χρησιμοποιήθηκε ραδιοσημασμένη σεμαγλουτίδη, διαπιστώθηκε ότι μετά από 64 ημέρες συλλογής, έπειτα από εφάπαξ υποδόρια δόση σεμαγλουτίδης 0,5 mg, η δόση ανακτήθηκε σε ένα ποσοστό περίπου ίσο με 75,1% (53% στα ούρα, 18,6% στα κόπρανα και 3,2% σε αέρα). Δεδομένου ότι ανιχνεύτηκε στα ούρα μια ελάχιστη ποσότητα αδιάσπαστης σεμαγλουτίδης εικάζεται ότι η νεφρική δόση μπορεί και να μην χρειάζεται αναπροσαρμογή σε νεφροπαθείς (Hall et al., 2018).

### **5.8 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες από του στόματος χορηγούμενης Σεμαγλουτίδης**

Η από του στόματος χορηγούμενη σεμαγλουτίδη συζευγνύεται με το SNAC, το οποίο είναι ένα ενισχυτικό απορρόφησης. Μάλιστα όσον αφορά το SNAC θα πρέπει να σημειωθεί ότι εντάσσεται στο πλαίσιο μιας ευρύτερης εντερικής τεχνολογίας, η οποία ενισχύει την απορρόφηση διευκολύνοντας τη διέλευση της σεμαγλουτίδης μέσω του γαστρικού επιθηλίου. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω ενός διακυτταρικού μηχανισμού ο οποίος οδηγεί στην επίτευξη της υψηλότερης συγκέντρωσης στο πλάσμα όταν λαμβάνεται η δόση των 300 mg. Ακόμη, το εν λόγω φάρμακο δρα αυξάνοντας το pH προκειμένου να προστατευτεί από την πρωτεολυτική αποικοδόμηση. Έτσι, η απορρόφηση πραγματοποιείται κυρίως στο στομάχι και αποβάλλεται εντός 4-6 ωρών. Με βάση λοιπόν αυτή την μοναδική πορεία του φαρμάκου και δράση του, η από του στόματος χορηγούμενη σεμαγλουτίδη πρέπει να λαμβάνεται με υψηλότερη περιεκτικότητα από την ενέσιμη σεμαγλουτίδη, προκειμένου να ξεπεραστεί η χαμηλή

βιοδιαθεσιμότητα και η μεταβλητότητα της απορρόφησή της. Επιπλέον, η από του στόματος χορηγούμενη σεμαγλουτίδη φτάνει στην μέγιστη απορρόφηση στα 30 λεπτά σε κατάσταση νηστείας (και με την λήψη 120 mL νερού). Επιπρόσθετα, έχει διαπιστωθεί ότι η κατανάλωση φαγητού μπορεί να επηρεάσει το γαστρικό pH και κατά συνέπεια να περιορίσει την απορρόφησή της. Επομένως, θα πρέπει να λαμβάνεται 30 λεπτά πριν από το γεύμα για να αποφευχθεί αυτό (Bækdal et al., 2021).

Σε ασθενείς με ΣΔ2, βρέθηκε ότι οι μέσες συγκεντρώσεις του φαρμάκου σε σταθερή κατάσταση μετά από λήψη 7 και 14 mg σε ημερήσια βάση (μία φορά την ημέρα) είναι 7,6 και 14,6 mmol/L, αντίστοιχα. Ακόμη διαπιστώθηκε ότι η συγκέντρωση φτάνει στην μέγιστη τιμή της μετά από την παρέλευση 1 ώρας, ενώ η σταθερή κατάσταση επιτυγχάνεται μετά από 4-5 εβδομάδες από του στόματος χορήγησης του φαρμάκου. Ο εκτιμώμενος όγκος κατανομής σε υγιή άτομα υπολογίστηκε σε 8 L. Επιπρόσθετα, βρέθηκε ότι περισσότερο από το 99% της σεμαγλουτίδης είναι δεσμευμένο στην λευκωματίνη του πλάσματος. Ο χρόνος ημιζωής της είναι περίπου 1 εβδομάδα και υπάρχει στην κυκλοφορία για 5 εβδομάδες μετά την λήψη της τελευταίας δόσης. Όσον αφορά τον μεταβολισμό της φαίνεται ότι ακολουθεί την ίδια μεταβολική πορεία με την υποδόρια χορηγούμενη σεμαγλουτίδη καθώς μεταβολίζεται μέσω πρωτεολυτικής διάσπασης της πεπτιδικής ραχοκοκαλιάς και διαδοχικής β-οξειδωσης της πλευρικής αλυσίδας των λιπαρών οξέων. Αποβάλλεται με τα ούρα και τα κόπρανα, ενώ περίπου το 3% αυτής απεκκρίνεται ως αδιάσπαστη σεμαγλουτίδη στα ούρα. Η έκθεση φαίνεται ότι αυξάνεται για τα άτομα με υψηλότερα σωματικά βάρη, αν και σε κάθε περίπτωση η φαρμακευτική ανταπόκριση είναι επαρκής για το εύρος βαρών μεταξύ 40 και 199 kg. Ο **πίνακας 5** συνοψίζει το φαρμακοκινητικό προφίλ της από του στόματος χορηγούμενης σεμαγλουτίδης σε κατάσταση νηστείας (Bækdal, Breitschaft, Navarria, & Hansen, 2018; Clements, Isaacs, Hartman, & Gambill, 2021).

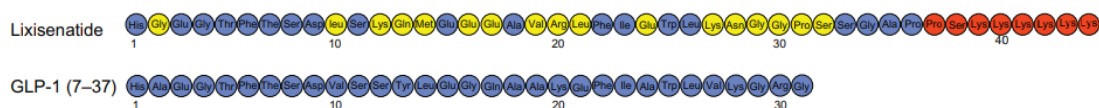
<b>Φαρμακοκινητικές παράμετροι</b>	<b>Επιδράσεις</b>
AUC	6,4-14,6 mmol/L
Βιοδιαθεσιμότητα	0,4-1%
T <sub>max</sub>	1h
V <sub>d</sub>	8L
Δέσμευση με πρωτεΐνες	>99% δεσμευμένο σε αλβουμίνη

Μεταβολισμός	Πρωτεολυτική διάσπαση πεπτιδικής ραχοκοκαλιάς και β-οξείδωση αλληλουχίας πλευρικής αλυσίδας λιπαρών οξέων
Χρόνος ημιζωής	1w
Κάθαρση	0,004 L/h
Απέκκριση	3% αδιάσπαστο φάρμακο, σε κόπρανα

**Πίνακας 5:** Φαρμακοκινητικό προφίλ από του στόματος χορηγούμενης σεμαγλουτίδης σε κατάσταση νηστείας.

### 5.9 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες Λιξισενατίδης

Η Λιξισενατίδη αποτελεί έναν GLP-1 RA ο οποίος ενδείκνυται για υποδόρια χορήγηση μία φορά την ημέρα. Το πεπτίδιο βασίζεται στη δομή της εξενδίνης-4 (εξενατίδη) και περιέχει 44 αμινοξέα. Ειδικότερα, η διαφοροποίησή της ως προς την εξενδίνη-4 προκύπτει λόγω απαλοιφής ενός καταλοίπου προλίνης και προσθήκης έξι καταλοίπων λυσίνης (**Εικόνα 20**) (Petersen & Christensen, 2013). Ο χρόνος που παρέρχεται μέχρι την επίτευξη της μέγιστης συγκέντρωσης στο πλάσμα ( $t_{max}$ ) έχει αναφερθεί ότι είναι περίπου 2 ώρες τόσο σε υγιή άτομα όσο και σε ασθενείς με ΣΔ2. Ο μέσος όρος της μέγιστης συγκέντρωσης στο πλάσμα ( $C_{max}$ ) μετά την χορήγηση μίας δόσης των 20 μg ημερησίως (1 φορά την ημέρα) αποδείχθηκε ότι είναι 187 pg/mL. Ακόμη διαπιστώθηκε ότι η  $C_{max}$  είναι υψηλότερη σε υγιή άτομα σε σύγκριση με ασθενείς με ΣΔ2. Η λιξισενατίδη είναι ανθεκτική στην διάσπαση από το DPP-4 αλλά υπόκειται σε νεφρική διήθηση. Το  $t_{1/2}$  της Λιξισενατίδης είναι 2–3 ώρες, το οποίο είναι παρόμοιο με τον χρόνο ημιζωής της εξενατίδης (Becker, Stechl, Msihid, & Kapitza, 2014; Distiller & Ruus, 2008; Gautier, Silwal, Saremi, Boss, & Breton, 2022). Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 30–50 mL/min), η κάθαρση της λιξισενατίδης δεν επηρεάζεται, ενώ σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης, 30 mL/min, χωρίς απαίτηση αιμοκάθαρσης), η κάθαρση μειώνεται κατά περίπου 30%. Σύμφωνα λοιπόν με μελέτες, η λιξισενατίδη εμφανίζει 4πλάσια συγγένεια δέσμευσης για τον ανθρώπινο υποδοχέα GLP-1 σε σύγκριση με το ενδογενές GLP-1 (Thorkildsen, Neve, Larsen, Meier, & Petersen, 2003).



**Εικόνα 20:** Δομή Λιξισενατίδης, όπου τα κίτρινα κατάλοιπα υποδεικνύουν τις θέσεις διαφοροποίησης σε σύγκριση με το ενδογενές GLP-1, ενώ τα κόκκινα κατάλοιπα υποδεικνύουν τις διαφοροποιήσεις συγκριτικά με την εξενδίνη-4.

Επιπρόσθετα, αξίζει να αναφερθεί μια τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη σύμφωνα με την οποία σε διάστημα 13 εβδομάδων η λιξισενατίδη φάνηκε να φτάνει σε ένα πλατώ μετά από χορήγηση δόσης 20 µg ημερησίως (1 φορά την ημέρα). Συγκριτικά λοιπόν με την εξενατίδη διαφαίνεται μια διαφοροποίηση στη βέλτιστη χορηγούμενη δοσολογία των 2 αγωνιστών (20 µg/μία φορά την ημέρα για την λιξισενατίδη έναντι δύο φορές την ημέρα για την εξενατίδη). Αυτό υποδηλώνει μεγαλύτερη διάρκεια δράσης της λιξισενατίδης σε σύγκριση με την εξενατίδη παρά τον παρόμοιο  $t_{1/2}$ . Αυτό θα μπορούσε να αντικατοπτρίζει επί της ουσίας τη διαφορά στη συγγένεια για τον υποδοχέα GLP-1 που παρουσιάζουν τα 2 πεπτίδια (McCarty, Coleman, & Boland, 2017; Ratner, Rosenstock, & Boka, 2010; Werner, Haschke, Herling, & Kramer, 2010).

## 6. Αλληλεπιδράσεις & παρενέργειες GLP-1 RAs

### 6.1 Λιραγλουτίδη

Η λιραγλουτίδη δεν μεταβολίζεται από το κυτόχρωμα P450 κατά συνέπεια το εν λόγω φάρμακο δεν επηρεάζεται από τα ένζυμα που ανήκουν στο σύστημα του κυτοχρώματος P450. Όσον αφορά τις φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις που εμφανίζει ο συγκεκριμένος αγωνιστής αξίζει να σημειωθεί ότι έχουν διενεργηθεί μελέτες με παρακεταμόλη, λισινοπρίλη, γκριζεοφουλβίνη, ατορβαστατίνη καθώς και ένα από του στόματος αντισυλληπτικό φάρμακο, που αποτελείται από έναν συνδυασμό αιθινυλοιστραδιόλης και λεβονοργεστρέλης (Jacobsen, Vouis, Hindsberger, & Zdravkovic, 2011; Malm-Erjefält, Ekblom, Vouis, Zdravkovic, & Lennernäs, 2015). Ωστόσο εξ αυτών μόνο μία μελέτη διερεύνησε τις επιπτώσεις της λιραγλουτίδης στην απορρόφηση των συγχορηγούμενων φαρμάκων με στενό θεραπευτικό εύρος. Στο πλαίσιο αυτό, θα πρέπει να αναφερθεί η μελέτη του Zdravkovic και των συνεργατών του, οι οποίοι κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η AUC για τη διγοξίνη μειώθηκε κατά 16% και η C<sub>max</sub> κατά 31% (Malm-Erjefält et al., 2015). Σε όλες ωστόσο τις

αναφερόμενες μελέτες αλληλεπίδρασης, οι αλλαγές στη  $C_{max}$  και  $T_{max}$  των συγχωρηγούμενων φαρμάκων δεν θεωρήθηκαν κλινικά σημαντικές από τους ερευνητές. Έτσι, παρόλο που υπάρχουν ενδείξεις ότι η επίδραση της λιραγλουτίδης στην γαστρική κένωση είναι βραχύβια, είναι σημαντικό να έχουμε κατά νου ότι μπορεί και να επηρεάσει την απορρόφηση ή και να μειώσει την έκθεση σε άλλα φάρμακα που χορηγούνται ταυτόχρονα με αυτήν. Αξιοσημείωτο είναι επίσης ότι η συγχωρήγηση λιραγλουτίδης και ινσουλίνης detemir δεν επηρεάζει το φαρμακοκινητικό προφίλ κανενός από τις 2 αυτές ενώσεις (Jelsing et al., 2012; Morrow, Hompesch, Guthrie, Chang, & Chatterjee, 2011).

Τα γαστρεντερικά συμβάντα συνιστούν τις συχνότερα αναφερόμενες παρενέργειες που σχετίζονται με την λήψη λιραγλουτίδης. Περίπου το 20% των ασθενών που εκτέθηκαν στη λιραγλουτίδη, λαμβάνοντας 1,2 και 1,8 mg, ανέφεραν ναυτία. Επιπλέον, η διάρροια ήταν πολύ κοινή μεταξύ των ατόμων που έλαβαν λιραγλουτίδη, καθώς αναφέρθηκε από το 11-14% των ατόμων, ενώ ο έμετος από το 8%. Ωστόσο πρόκειται για περιστατικά τα οποία περιγράφονται γενικά ως ήπια και παροδικά. Το ποσοστό των ατόμων που οδηγήθηκε σε διακοπή της λήψης του φαρμάκου λόγω των παρενεργειών ήταν 7% και μάλιστα έγινε κυρίως κατά τις πρώτες 4 εβδομάδες της θεραπείας. Γενικά, ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας φαίνεται χαμηλός κατά τη διάρκεια της θεραπείας με λιραγλουτίδη και συνήθως σχετίζεται με την ταυτόχρονη θεραπεία με σουλφονουλourίες. Επιπλέον η λήψη λιραγλουτίδης έχει συσχετιστεί με την πρόκληση παγκρεατίτιδας (8 περιπτώσεις από 6498 άτομα με ΣΔ2), ταχυκαρδίας και νεοπλασμάτων. Τέλος, αξίζει να αναφερθεί ότι σε προκλινικές μελέτες που διενεργήθηκαν σε τρωκτικά, παρατηρήθηκαν θυρεοειδικοί όγκοι (Jespersen et al., 2013; Marre et al., 2009).

## **6.2 Εξενατίδη (χορηγούμενη 2 φορές την ημέρα)**

Μελέτες αλληλεπίδρασης έδειξαν ότι η εξενατίδη δεν έχει καμία επίδραση στο CYP2C9 ή CYP3A4, ενώ ο κίνδυνος να επηρεάσει ένζυμα του CYP 450 θεωρείται χαμηλός. Ακριβώς επειδή η εξενατίδη καθυστερεί την γαστρική κένωση, έχει τη δυνατότητα να επηρεάσει την απορρόφηση των συγχωρηγούμενων φαρμάκων. Έτσι, η καθυστέρηση της γαστρικής κένωσης αξιολογήθηκε, χρησιμοποιώντας ως δείκτη παρακεταμόλη. Διαπιστώθηκε λοιπόν ότι όταν η παρακεταμόλη χορηγήθηκε 1 - 2 ώρες μετά την εξενατίδη, ο χρόνος που διανύθηκε έως την επίτευξη της μέγιστης

συγκέντρωσης της παρακεταμόλης στο πλάσμα ( $T_{max}$ ) αυξήθηκε κατά 4 h, ενώ η μέγιστη συγκέντρωσή της στο πλάσμα ( $C_{max}$ ) μειώθηκε κατά 56%. Η ολική έκθεση στο φάρμακο, η οποία εκφράζεται ως AUC, μειώθηκε κατά 23%. Ωστόσο διαπιστώθηκε ότι η απορρόφηση της παρακεταμόλης δεν επηρεάστηκε όταν η παρακεταμόλη χορηγήθηκε 1 ώρα πριν από την λήψη της εξενατίδης. Ακόμη μελετήθηκε η επίδραση της διγοξίνης, της βαρφαρίνης, της λισινοπρίλης και της λοβαστατίνης μετά από την χορήγηση εξενατίδης (30min μετά την χορήγηση). Παρατηρήθηκε λοιπόν επιπέδωση των καμπυλών της συγκέντρωσης όλων των συγχωρηγούμενων φαρμάκων, η οποία υποστηρίχτηκε από αυξήσεις στο  $T_{max}$  και μειώσεις στις τιμές  $C_{max}$ . Επιπλέον, η συγχωρήγηση οδήγησε σε μείωση της AUC της λοβαστατίνης κατά 40%. Έτσι, γενικά, η θεραπεία με εξενατίδη σχετίζεται με υψηλό κίνδυνο μεταβολής των  $C_{max}$  και  $T_{max}$  για τα φάρμακα που χορηγούνται 1 - 2 ώρες μετά από την χορήγηση της εξενατίδης. Επιπλέον, σε κάποιες μελέτες όπου οι ασθενείς υποβλήθηκαν ταυτόχρονα σε θεραπεία με σουλφονουλουρίες εμφανίστηκε υπογλυκαιμία. Για το σκοπό αυτό χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή κατά την συγχωρήγηση φαρμακευτικών προϊόντων με στενό θεραπευτικό δείκτη με την εξενατίδη (Blase, Taylor, Gao, Wintle, & Fineman, 2005; Kothare et al., 2007).

Τα γαστρεντερικά συμβάντα και ιδίως η ναυτία, αποτελούν τις πιο συχνά αναφερόμενες παρενέργειες. Έτσι, από τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εξενατίδη, το 36-51% ανέφερε ναυτία, το 10-15% έμετο και το 9-17% διάρροια έναντι του 1-9% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με μετορμίνη και/ή σουλφονουλουρία και/ή ινσουλίνη. Οι γαστρεντερικές παρενέργειες μάλιστα αποτέλεσαν την πιο συχνή παρενέργεια η οποία οδήγησε τα άτομα σε διακοπή της μελέτης, αν και αξίζει να σημειωθεί ότι η συχνότητα αυτών των παρενεργειών μειώθηκε με την πάροδο του χρόνου και κυρίως έπειτα από την πάροδο 8 εβδομάδων από την θεραπεία. Ακόμη, η ναυτία φαίνεται ότι είναι απόλυτα δόσοεξαρτώμενη καθώς η λήψη υψηλότερης δόσης (10  $\mu$ g) συσχετίστηκε με την εμφάνιση ναυτίας. Ακόμη η πρόκληση παγκρεατίτιδας φαίνεται ότι είναι 6 φορές μεγαλύτερη σε ασθενείς που λαμβάνουν εξενατίδη σε σύγκριση με ασθενείς που υποβάλλονται σε άλλες θεραπείες για τον διαβήτη. Η εξενατίδη φαίνεται ότι αυξάνει ελαφρώς τη συχνότητα εμφάνισης νεοπλασμάτων, καθώς και τον μέσο καρδιακό ρυθμό (κατά 8,2 παλμούς ανά λεπτό) (Buse et al., 2011; Elashoff, Matveyenko, Gier, Elashoff, & Butler, 2011; Jespersen et al., 2013).

### 6.3 Εξενατίδη (χορηγούμενη 1 φορά την εβδομάδα)

Οι αλληλεπιδράσεις της εξενατίδης έχουν περιγραφεί στην προηγούμενη ενότητα. Όσον αφορά τις πιο συχνά αναφερόμενες παρενέργειες που προέκυψαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με την εξενατίδη μία φορά την εβδομάδα θα πρέπει να σημειωθεί ότι είναι κατά βάση γαστρεντερικές και ιδιαίτερα πρόκειται για τη ναυτία και τον έμετο. Σύμφωνα λοιπόν με μια μελέτη, στην οποία έγινε σύγκριση στις προκύψασες παρενέργειες από την χορήγηση της εξενατίδης μία φορά την εβδομάδα με τις αντίστοιχες από την χορήγηση εξενατίδης δύο φορές καθημερινά, κατά τη διάρκεια μιας περιόδου 30-εβδομάδων, αξίζει να αναφερθεί ότι το ποσοστό διακοπής λήψης της θεραπείας λόγω των παρενεργειών στην 1<sup>η</sup> περίπτωση ήταν 6,1% και 4,8% αντίστοιχα στην 2<sup>η</sup>. Η συχνότητα εμφάνισης ναυτίας ήταν 26,4% κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το σκεύασμα εξενατίδης που χορηγούνταν μία φορά την εβδομάδα και 34,5% αντίστοιχα για το σκεύασμα που χορηγούνταν δύο φορές την ημέρα. Για τον έμετο, η συχνότητα εμφάνισης ήταν 11% έναντι 19% και για τη δυσκοιλιότητα 11% έναντι 6% κατ'αντιστοιχία. Η συχνότητα εμφάνισης διάρροιας ήταν παρόμοια μεταξύ των ομάδων. Επιπλέον, κατά τη σύγκριση της συχνότητας εμφάνισης της ναυτίας, διαπιστώθηκε ότι τα ποσοστά ήταν παρόμοια μεταξύ των 2 ομάδων σε όλη τη διάρκεια των πρώτων 4 εβδομάδων θεραπείας. Ωστόσο, την 4η εβδομάδα, η δόση αυξήθηκε από 5 σε 10 μg για την ομάδα που λάμβανε εξενατίδη 2 φορές την ημέρα. Αυτό είχε σαν αποτέλεσμα έκτοτε να αυξηθεί η συχνότητα εμφάνισης της ναυτίας στην αντίστοιχη ομάδα. Ένα άλλο συχνά αναφερόμενο ανεπιθύμητο συμβάν σε ποσοστό 77% ήταν ο σχηματισμός οξιδίων στο σημείο της ένεσης. Ακόμη διαπιστώθηκε ότι η συχνότητα πρόκλησης υπογλυκαιμίας ήταν ελαφρώς χαμηλότερη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με εξενατίδη μία φορά την εβδομάδα (16%) σε σύγκριση με την αντίστοιχη της θεραπείας με εξενατίδη δύο φορές την ημέρα (19%). Ωστόσο θα πρέπει να σημειωθεί ότι και πάλι συσχετιζόνταν με την ταυτόχρονη παρακολούθηση θεραπευτικής αγωγής με σουλφονουλουρίες. Τέλος παρατηρήθηκε αύξηση στην δημιουργία των όγκων σε επίμυες, καθώς και περιστατικά σοβαρής παγκρεατίτιδας (Bergental et al., 2010; Drucker et al., 2008; Jespersen et al., 2013).

### 6.4 Αλβιγλουτίδη



Στο πλαίσιο της διερεύνησης των πιθανών αλληλεπιδράσεων της αλβιγλουτίδης με άλλα φάρμακα μελετήθηκε η ταυτόχρονη λήψη διγοξίνης, από του στόματος χορηγούμενων αντισυλληπτικών και της βαρφαρίνης με την αλβιγλουτίδη. Έτσι, διαπιστώθηκε ότι δεν υπάρχουν κλινικές αλλαγές στις φαρμακοκινητικές ή φαρμακοδυναμικές ιδιότητες των προαναφερθέντων φαρμάκων ως απόκριση σε ταυτόχρονη θεραπεία με αλβιγλουτίδη 50 mg QW. Ωστόσο, μια μελέτη ανέφερε ότι η αλβιγλουτίδη προκαλεί μείωση κατά 40% στην AUC όταν συνδυάζεται με την χορήγηση σιμβαστατίνης. Ιδιαίτερη αναφορά αξίζει να γίνει για την παρατηρούμενη μείωση της AUC για την σιμβαστατίνη καθώς παρατηρήθηκε παράλληλα με παρόμοιου μεγέθους αύξηση στην AUC για έναν ισχυρό ενεργό μεταβολίτη της σιμβαστατίνης, ο οποίος επί της ουσίας υποδηλώνει αυξημένο μεταβολισμό της σιμβαστατίνης όταν αυτή συνδυάζεται θεραπευτικά με την αλβιγλουτίδη. Ωστόσο θα πρέπει να διευκρινιστεί ότι ο αντίκτυπος αυτής της αλληλεπίδρασης δεν είναι ακόμη σαφής και έτσι δεν έχουν συσταθεί προσαρμογές για την εκάστοτε χορηγούμενη δοσολογία (Brønden et al., 2017; Bush, Scott, Watanalumlerd, Zhi, & Lewis, 2012).

Σε μελέτες που διενεργήθηκαν για την διερεύνηση των πιθανών παρενεργειών της αλβιγλουτίδης διαπιστώθηκε ότι οι κυριότερες εξ αυτών ήταν η αντίδραση στο σημείο πραγματοποίησης της ένεσης, η ταχυκαρδία και οι γαστρεντερικής φύσεως παρενέργειες όπως η ναυτία, η διάρροια και ο έμετος. Ειδικότερα, οι αντιδράσεις στο σημείο πραγματοποίησης της ένεσης αναφέρθηκαν στο 8-17% των ατόμων που έλαβαν θεραπεία με αλβιγλουτίδη σε μια σχετική μελέτη. Ακόμη, αξίζει να αναφερθεί ότι η μονοθεραπεία με αλβιγλουτίδη βρέθηκε ότι επάγει την υπογλυκαιμία σε ένα πολύ μικρό ποσοστό της τάξης του 0-2%. Υπογλυκαιμία σε λίγο υψηλότερο ποσοστό (3%) προέκυψε και στις περιπτώσεις κατά τις οποίες η αλβιγλουτίδη είχε χρησιμοποιηθεί ως πρόσθετο στην μετφορμίνη και την πιογλιταζόνη. Επιπλέον, υπογλυκαιμία προέκυψε και κατά την χρήση σουλφονουλουριών ή ινσουλίνης ως πρόσθετα στην αλβιγλουτίδη (18%). Παρόμοιες συχνότητες υπογλυκαιμίας αναφέρθηκαν και μετά από τη θεραπεία με αλβιγλουτίδη και λιραγλουτίδη. Και πάλι έχουν αναφερθεί περιπτώσεις κλινικά διαγνωσμένης οξείας παγκρεατίτιδας καθώς και καρκίνου του παγκρέατος. Συνολικά, θα μπορούσαμε να αναφέρουμε ότι η θεραπεία με αλβιγλουτίδη φαίνεται να προκαλεί τις λιγότερες παρενέργειες συγκριτικά με άλλους GLP-1 RAs, γεγονός το οποίο ενδεχομένως να εξηγείται από την περιορισμένη διείσδυση της αλβιγλουτίδης στο

κεντρικό νευρικό σύστημα (Ahrén et al., 2014; Home et al., 2015; Pratley et al., 2014; Rosenstock, Fonseca, et al., 2014; Weissman et al., 2014).

### **6.5 Ντουλαγλουτίδη**

Δεδομένου ότι όπως προαναφέρθηκε η ντουλαγλουτίδη επιβραδύνει τη γαστρική κένωση, δύναται έτσι να μειώσει το ποσοστό της απορρόφησης των συγχωρηγούμενων από του στόματος φαρμάκων. Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει μάλιστα να δοθεί στην ταυτόχρονη χορήγηση της ντουλαγλουτίδης με από του στόματος χορηγούμενα φάρμακα με στενό θεραπευτικό εύρος. Μεταξύ των πιο κοινών φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων με το εν λόγω φάρμακο συγκαταλέγεται η ινσουλίνη, οι σουλφονυλουρίες και οι φθοροκινολόνες, αποτέλεσμα των οποίων είναι η επαγωγή υπογλυκαιμίας ως επί των πλείστων (Burness & Scott, 2015).

Ένα μικρό ανέφερε ποσοστό των ατόμων που έχει λάβει θεραπεία με ντουλαγλουτίδη ανέφερε την πρόκληση αμφιβληστροειδοπάθειας και την ήπια εξασθένηση της νεφρικής λειτουργίας. Ακόμη, αξίζει να σημειωθεί ότι η πρόκληση παρενεργειών από το εν λόγω φάρμακο εκτιμάται ότι ανέρχεται στο 5% των ατόμων που λαμβάνουν θεραπεία με ντουλαγλουτίδη. Οι πιο συχνές παρενέργειες περιλαμβάνουν ναυτία, διάρροια, έμετο, κοιλιακό άλγος, μειωμένη όρεξη, δυσπεψία και κόπωση. Επιπρόσθετες παρενέργειες περιλαμβάνουν την υπογλυκαιμία, την ταχυκαρδία (αύξηση κατά 2-4 χτύπους ανά λεπτό), την ανοσογονικότητα, την υπερευαισθησία, τις αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης και την αύξηση των επιπέδων των αμυλασών και των λιπασών (11-21%) (Smith et al., 2016). Επιπλέον έχουν αναφερθεί κάποιες περιπτώσεις καρκίνου του θυρεοειδούς σε ασθενείς που έλαβαν ντουλαγλουτίδη κατά τη διάρκεια των κλινικών δοκιμών. Τέλος, η παγκρεατίτιδα αποτελεί μια πιθανή παρενέργεια για την ντουλαγλουτίδη όπως και για όλους τους GLP-1 RAs (Burness & Scott, 2015).

### **6.6 Υποδόρια χορηγούμενη Σεμαγλουτίδη**

Σε ένα πλαίσιο διερεύνησης των αλληλεπιδράσεων της Σεμαγλουτίδης με τα άλλα φάρμακα μελετήθηκε η ταυτόχρονη υποδόρια χορήγησή της με μετφορμίνη,

βαρφαρίνη, διγοξίνη, ατορβαστατίνη, αιθινυλοιστραδιόλη και λεβονοργεστρέλη. Όπως λοιπόν προέκυψε, επειδή η σεμαγλουτίδη δεν ακολουθεί κάποια συγκεκριμένη οδό για τον μεταβολισμό της, δεν διαπιστώθηκε η ύπαρξη αλληλεπιδράσεων φαρμάκου-φαρμάκου μεταξύ της σεμαγλουτίδης και των προαναφερθέντων φαρμακευτικών μορίων. Κατά συνέπεια δεν απαιτείται δοσολογική αναπροσαρμογή κατά την συγχορήγηση της σεμαγλουτίδης με τα φάρμακα αυτά. Ωστόσο, απαιτείται προσοχή σχετικά με την απορρόφηση των από του στόματος συγχορηγούμενων φαρμάκων, διότι η σεμαγλουτίδη καθυστερεί τη γαστρική κένωση (Hall et al., 2018; Hausner et al., 2017; Hjerpsted et al., 2018).

Οι παρενέργειες της σεμαγλουτίδης είναι παρόμοιες με εκείνες των άλλων GLP-1 RAs. Έτσι, οι πιο συχνές παρενέργειες είναι οι γαστρεντερικές. Ειδικότερα, αξίζει να αναφερθεί ότι σε κλινικές δοκιμές, η ναυτία ήταν πιο έντονη αμέσως μετά από την έναρξη της θεραπείας, ενώ μειώθηκε με την πάροδο του χρόνου. Αυτό μάλιστα παρατηρήθηκε τόσο με τα από του στόματος όσο και με τα υποδόρια χορηγούμενα σκευάσματα σεμαγλουτίδης. Φυσικά όπως είναι αναμενόμενο οι πιο μικρές δόσεις μειώνουν και τη συχνότητα εμφάνισης των γαστρεντερικών παρενεργειών. Η υποδόρια χορήγηση σεμαγλουτίδης αντενδείκνυται όπως και όλων ουσιαστικά των GLP-1 RAs σε ασθενείς με προσωπικό ή οικογενειακό ιστορικό μυελοειδούς καρκινώματος του θυρεοειδούς (MTC) καθώς και σε ασθενείς με Σύνδρομο πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας τύπου 2 (MEN 2) λόγω της υπερπλασίας των C-κυττάρων σε επίμυες. Ωστόσο θα πρέπει να τονιστεί ότι αυτό το εύρημα δεν έχει παρατηρηθεί στους ανθρώπους σε σχέση με οποιαδήποτε χρήση των GLP-1 RAs. Ακόμη, παρατηρήθηκαν αυξήσεις στα επίπεδα των λιπασών και αμυλασών με την χρήση της σεμαγλουτίδης, αν και αυτό δεν οδήγησε σε αύξηση της επίπτωσης της παγκρεατίτιδας. Οι ασθενείς θα πρέπει επίσης να παρακολουθούνται για την εμφάνιση σημείων παγκρεατίτιδας γιατί αυξάνεται ο κίνδυνος ανάπτυξης κυρίως οξείας παγκρεατίτιδας. Από την υποδόρια χορήγηση της σεμαγλουτίδης έχει επίσης διαπιστωθεί μικρή αύξηση στον σφυγμό καθώς και μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης. Εντύπωση προκαλεί η επαγωγή επιπλοκών αμφιβληστροειδοπάθειας, συμπεριλαμβανομένης της αιμορραγίας στο υαλοειδές, της τύφλωσης ή καταστάσεων που απαιτούν θεραπεία με ένα ενδοϋαλοειδικό εμφύτευμα. Ωστόσο θα πρέπει να υπογραμμιστεί ότι οι περισσότεροι εξ αυτών έπασχαν από κάποια προϋπάρχουσα κατάσταση αμφιβληστροειδοπάθειας κατά την έναρξη της θεραπείας. Αυτό μάλιστα συνιστά ένα μοναδικό εύρημα που δεν

παρατηρήθηκε με άλλους GLP-1 RAs και του οποίου η αιτία δεν είναι μας είναι ακόμη γνωστή. Εντούτοις, μια πιθανή εξήγηση του φαινομένου συνιστά το γεγονός ότι η ραγδαία επαγωγή των βελτιώσεων που επιφέρει η υποδόρια χορηγούμενη σεμαγλουτίδη στην HbA1c μπορεί να προκαλέσει παροδική επιδείνωση της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας (V. R. Aroda et al., 2017; Hall et al., 2018; Ji et al., 2021; Marso et al., 2016; Sorli et al., 2017; Vilsbøll et al., 2018).

### **6.7 Από του στόματος χορηγούμενη Σεμαγλουτίδη**

Λόγω του τρόπου χορήγησης του εν λόγω φαρμάκου, είναι σημαντικό να αξιολογηθεί η πιθανότητα εμφάνισης φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων. Στο πλαίσιο αυτό, αξίζει να αναφερθεί μια μελέτη στην οποία αξιολογήθηκε η ταυτόχρονη χορήγηση ομεπραζόλης με (από του στόματος) σεμαγλουτίδη (Bækdal et al., 2018). Έτσι, πενήντα τέσσερις ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε οποιοδήποτε από τις δύο ομάδες της μελέτης, όπου η 1 λάμβανε από του στόματος σεμαγλουτίδη ως μονοθεραπεία ενώ η άλλη λάμβανε από του στόματος σεμαγλουτίδη σε συνδυασμό με ομεπραζόλη για 10 ημέρες. Κατά τις πρώτες 5 ημέρες, η σεμαγλουτίδη χορηγήθηκε από το στόμα σε δόση 5 mg, ενώ αυξήθηκε σε 10 mg κατά τις τελευταίες 5 ημέρες της θεραπείας. Συνολικά, διαπιστώθηκε ότι δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων στην AUC καθώς και στην τιμή της C<sub>max</sub> μέχρι την 10<sup>η</sup> ημέρα. Ωστόσο, αξίζει να γίνει ιδιαίτερη αναφορά για τους ασθενείς που λάμβαναν (από το στόμα) σεμαγλουτίδη ταυτόχρονα με ομεπραζόλη, διότι διαπιστώθηκε αύξηση του γαστρικού pH, πιθανότατα λόγω της δράσης του αναστολέα της αντλίας πρωτονίων (40 mg από του στόματος την ημέρα). Συνολικά, αυτή η φαρμακοκινητική μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η επίδραση της ομεπραζόλης στη φαρμακοκινητική της από του στόματος σεμαγλουτίδης δεν είναι κλινικά σημαντική (Clements et al., 2021).

Μία επιπρόσθετη μελέτη διερεύνησε την επίδραση της από του στόματος χορηγούμενης σεμαγλουτίδης σε ορισμένα άλλα φάρμακα (Bækdal, Borregaard, Hansen, Thomsen, & Anderson, 2019). Στο πρώτο λοιπόν μέρος της μελέτης, 52 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε οποιοδήποτε από τις δύο ομάδες, εκ των οποίων στην μία οι συμμετέχοντες έλαβαν μία εφάπαξ δόση λισινοπρίλης 20 mg, ενώ στην άλλη 25 mg βαρφαρίνης. Από τα αποτελέσματα στην πρώτη αυτή φάση της μελέτης διαπιστώθηκε ότι δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά της από του στόματος

χορηγούμενης σεμαγλουτίδης στην AUC και τη  $C_{max}$  της λισινοπρίλης και της βαρφαρίνης. Στο δεύτερο μέρος της μελέτης, τυχαιοποιήθηκαν 32 ασθενείς είτε σε μία ομάδα όπου έλαβαν μία εφάπαξ δόση διγοξίνης 250  $\mu\text{g}$  (1 φορά την ημέρα) είτε σε μία άλλη ομάδα όπου έλαβαν 850 mg μετοφορμίνης (δύο φορές την ημέρα). Βρέθηκε λοιπόν ότι η από του στόματος χορηγούμενη σεμαγλουτίδη δεν είχε κάποια επίδραση στην AUC και  $C_{max}$  της διγοξίνης. Ωστόσο, η AUC για τη μετοφορμίνη ήταν αυξημένη κατά 32%, αν και δεν θεωρήθηκε κλινικά σημαντικό. Πρόσθετες μελέτες δεν έχουν δείξει πιθανές αλληλεπιδράσεις με αντισυλληπτικά. Συνολικά, η από του στόματος χορηγούμενη σεμαγλουτίδη δεν έχει δείξει καμία κλινικά σοβαρή φαρμακευτική αλληλεπίδραση με τα περισσότερα κοινά φάρμακα (Karitza et al., 2015). Ωστόσο ενδείκνυται προσοχή κατά την συγχορήγηση της από του στόματος σεμαγλουτίδης με την λεβοθυροξίνη, η οποία συνιστά ένα φάρμακο στενού θεραπευτικού δείκτη. Σε μια σχετική μελέτη, όπου χορηγήθηκε σε 45 ασθενείς μία μόνο δόση λεβοθυροξίνης (600  $\mu\text{g}$ ) ταυτόχρονα με 14 mg από του στόματος σεμαγλουτίδης διαπιστώθηκε μια αύξηση 33% στην AUC, υποδεικνύοντας έτσι υψηλότερη έκθεση στη λεβοθυροξίνη όταν λαμβάνεται σε συνδυασμό με από του στόματος σεμαγλουτίδη (Hauge, Breitschaft, Hartoft-Nielsen, Jensen, & Bækdal, 2021).

Όσον αφορά τις παρενέργειες της από του στόματος χορηγούμενης σεμαγλουτίδης θα πρέπει αρχικά να διευκρινιστεί ότι συνήθως προκύπτουν κατά την λήψη δόσης υψηλότερης των 14 mg. Οι πιο κοινές παρενέργειες είναι ο κοιλιακός πόνος, η διάρροια, η ναυτία, ο έμετος και η δυσκοιλιότητα. Μάλιστα, η ναυτία παρατηρήθηκε ως δόσοεξαρτώμενη παρενέργεια μεταξύ των συμμετεχόντων που έλαβαν από του στόματος σεμαγλουτίδη και κυμαινόταν από 5 έως 20% σε πλήθος σχετικών κλινικών δοκιμών (V. R. Aroda et al., 2019; Mosenzon et al., 2019; Rosenstock et al., 2019; Yamada et al., 2020). Η συχνότητα πρόκλησης οξείας παγκρεατίτιδας και υπογλυκαιμίας υπολογίστηκε ότι είναι παρόμοια με τους υπόλοιπους GLP-1 RAs. Επιπρόσθετα, αξίζει να σημειωθεί ότι σε ορισμένες μελέτες παρατηρήθηκε διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, η οποία θεωρείται ότι σχετίζεται με την ραγδαία μείωση της γλυκόζης. Επίσης, έχει διαπιστωθεί αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης καρκίνου του θυρεοειδούς, αφού η σεμαγλουτίδη προκαλεί την δόσοεξαρτώμενη ανάπτυξη όγκων στα C-κύτταρα του θυρεοειδούς σε σχετικές κλινικές μελέτες όπως έχει παρατηρηθεί και με την χρήση και άλλων αγωνιστών του υποδοχέα του GLP-1, ενώ αντενδείκνυται η λήψη της από ασθενείς με προσωπικό ή οικογενειακό ιστορικό μυελικού

καρκινώματος του θυρεοειδούς ή πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας τύπου 2 (MEN 2). Τέλος, όσον αφορά την πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων λόγω της από του στόματος λήψης σεμαγλουτίδης, θα πρέπει να διευκρινιστεί ότι ήταν παρόμοια με εκείνη των υπολοίπων GLP-1 RAs (Avgerinos et al., 2020; Husain et al., 2019).

## 6.8 Λιξισενατίδη

Όπως είναι γνωστό η λιξισενατίδη επιφέρει μείωση των επιπέδων γλυκόζης καθυστερώντας την γαστρική κένωση. Ως αποτέλεσμα αυτού του μηχανισμού δράσης της, μπορεί να μεταβληθεί η απορρόφηση των από του στόματος λαμβανόμενων φαρμάκων μετά από την χορήγηση λιξισενατίδης. Κατά συνέπεια, θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή όταν χρησιμοποιείται λιξισενατίδη ταυτόχρονα με άλλα φάρμακα με στενό θεραπευτικό δείκτη, φάρμακα που απαιτούν την επίτευξη μιας υψηλής συγκέντρωσης για να είναι δραστικά ή φάρμακα που έχουν ανεπιθύμητες παρενέργειες οι οποίες εμφανίζονται με κάποια χρονική καθυστέρηση. Η επίδραση της λιξισενατίδης στη φαρμακοκινητική της βαρφαρίνης μελετήθηκε σε 16 υγιείς άνδρες συμμετέχοντες (McCarty et al., 2017). Αν και η περιοχή κάτω από την καμπύλη δεν άλλαξε, ο απαιτούμενος χρόνος για την επίτευξη της μέγιστης συγκέντρωσης αυξήθηκε κατά 7 ώρες, αυξάνοντας έτσι τον χρόνο της απαιτούμενης ιατρικής παρακολούθησης των ασθενών. Ακόμη διαπιστώθηκε ότι η συγχορήγηση λιξισενατίδης με ακεταμινοφαίνη οδήγησε σε μείωση στην μέγιστη συγκέντρωση της ακεταμινοφαίνης και στην αύξηση του απαιτούμενου χρόνου για την επίτευξη της μέγιστης συγκέντρωσης κατά περίπου 2 ώρες. Για το σκοπό αυτό συνίσταται σε αυτές τις περιπτώσεις, η φαρμακευτική αγωγή που αλληλεπιδρά να χορηγείται τουλάχιστον 1 ώρα πριν από την λήψη της λιξισενατίδης. Επιπρόσθετα, διαπιστώθηκε ότι η λιξισενατίδη δεν άλλαξε τη φαρμακοκινητική των από του στόματος λαμβανόμενων αντισυλληπτικών, εφόσον το από του στόματος αντισυλληπτικό χορηγείται τουλάχιστον 1 ώρα πριν ή 11 ώρες μετά τη δόση της λιξισενατίδης. Οι ασθενείς που λαμβάνουν λιξισενατίδη σε συνδυασμό με σουλφονουλουρίες ή ινσουλίνη μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για πρόκληση υπογλυκαιμίας. Έτσι, οι δόσεις των συγχρηγούμενων σουλφονουλουριών ή της ινσουλίνης μπορεί να πρέπει να μειωθούν για να μετριαστεί αυτός ο κίνδυνος (Becker, Stechl, Steinstraesser, Golor, & Pellissier, 2015; McCarty et al., 2017).

Όπως λοιπόν συμβαίνει και με τους άλλους GLP-1 RAs, η πιο κοινή παρενέργεια που αναφέρθηκε από την λήψη λιξισενατίδης είναι η ναυτία, ακολουθούμενη από τον έμετο και τη διάρροια. Ειδικότερα η ναυτία είναι η πιο συχνά αναφερόμενη παρενέργεια που σχετίζεται με την λιξισενατίδη, με ποσοστά που κυμαίνονται στις κλινικές δοκιμές από 16,3% έως 50%, ενώ η συχνότητα εμφάνισής της είναι σαφώς υψηλότερη κατά τη διάρκεια των πρώτων 8 εβδομάδων της θεραπείας (Bolli et al., 2014; Fonseca et al., 2012; Rosenstock et al., 2016; Yu Pan et al., 2014). Η πλειονότητα των περιπτώσεων ναυτίας ήταν ήπιας έως μέτριας φύσης, οδηγώντας έτσι μόνο το 5% των ατόμων στη διακοπή της θεραπείας. Αξιοσημείωτο είναι δε ότι η αύξηση της δόσης δεν δείχνει να επηρεάζει τα ποσοστά εμφάνισης των παρενεργειών του γαστρεντερικού συστήματος. Μάλιστα σε μία μελέτη όπου συγκρίθηκε η λήψη 20 μg λιξισενατίδης ημερησίως με την λήψη 10 μg εξενατίδης δύο φορές την ημέρα είχε ως αποτέλεσμα την μικρότερη εμφάνιση ναυτίας στην 1<sup>η</sup> περίπτωση (24,5% έναντι 35,1%) (Rosenstock et al., 2013). Επιπλέον, τα ποσοστά εμέτου και διάρροιας ήταν χαμηλότερα κατά την θεραπεία με λιξισενατίδη (McCarty et al., 2017).

Μια συνηθισμένη παρενέργεια της λιξισενατίδης είναι η επαγωγή υπογλυκαιμίας. Ειδικότερα, διαπιστώθηκε ότι μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν λιξισενατίδη ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με μετφορμίνη ή πιογλιταζόνη, τα ποσοστά της συμπτωματικής υπογλυκαιμίας κυμαινόταν από 0,8% έως 6,1% (Ahrén, Leguizamo Dimas, Miossec, Saubadu, & Aronson, 2013; Fonseca et al., 2012; Pinget et al., 2013). Μάλιστα, η θεραπεία με λιξισενατίδη (10 μg, δύο φορές την ημέρα) είχε σαν αποτέλεσμα την ελάττωση της υπογλυκαιμίας σε σύγκριση με την λήψη της αντίστοιχης δόσης εξενατίδης (7,9% έναντι 2,5%) (Rosenstock et al., 2013). Επιπλέον ο συνδυασμός 20 μg λιξισενατίδης σε καθημερινή βάση με σουλφονουλουρίες με ή χωρίς μετφορμίνη είχε ως αποτέλεσμα υψηλότερα ποσοστά συμπτωματικής υπογλυκαιμίας σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (15,3% έναντι 12,3%)(Rosenstock, Hanefeld, et al., 2014). Εναλλακτικά, ο συνδυασμός 20 μg λιξισενατίδης ημερησίως και μετφορμίνης με ή χωρίς σουλφονουλουρίες είχε ως αποτέλεσμα υψηλότερη συχνότητα συμπτωματικής υπογλυκαιμίας σε σύγκριση με τη θεραπεία με εικονικό φάρμακο (8,5% έναντι 5,4%) (Yu Pan et al., 2014). Μια άλλη μελέτη η οποία συνέκρινε τα ποσοστά της συμπτωματικής υπογλυκαιμίας σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ινσουλίνη μία φορά την ημέρα ή 3 φορές την ημέρα σε σύγκριση με την λήψη λιξισενατίδης βρήκε ότι η υπογλυκαιμία ήταν πολύ χαμηλότερη

στην περίπτωση της χορήγησης της λιξισενατίδης (Rosenstock et al., 2016). Αν και περιστατικά οξείας παγκρεατίτιδας, συμπεριλαμβανομένης της θανατηφόρας και μη θανατηφόρας αιμορραγικής ή νεκρωτικής παγκρεατίτιδας, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν GLP-1 RAs, ειδικά για την περίπτωση της λιξισενατίδης αξίζει να σημειωθεί ότι έχει αναφερθεί μόνο 1 περίπτωση ήπιας παγκρεατίτιδας σε μία σχετική μελέτη. Αν και η σχέση μεταξύ λιξισενατίδης και παγκρεατίτιδας δεν έχει εδραιωθεί, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για τα σημεία και συμπτώματα της παγκρεατίτιδας προκειμένου αν χρειαστεί να γίνει διακοπή της θεραπείας (McCarty et al., 2017; Rosenstock et al., 2016).

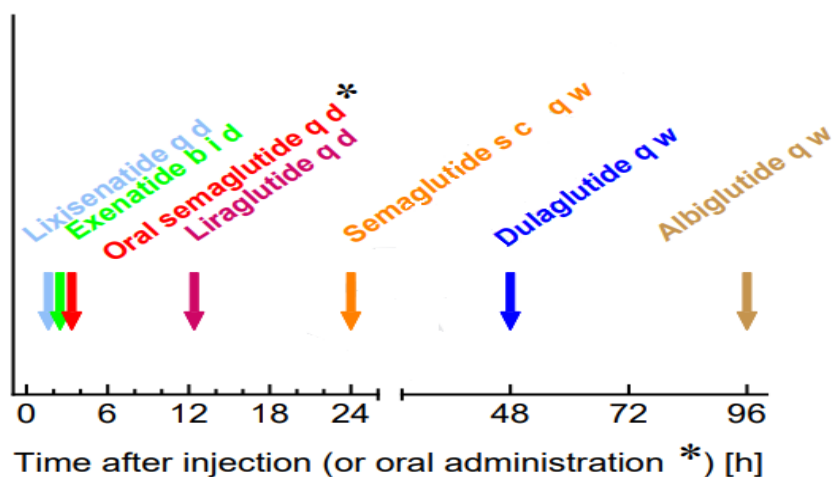
## **7. Επισκόπηση & Σύγκριση των φαρμακοκινητικών και φαρμακολογικών προφίλ των υπό μελέτη GLP-1 RAs**

Μετά από την έγκριση της εξενατίδης για τη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2, ξεκίνησαν αρκετές φαρμακευτικές εταιρείες να δημιουργούν ανάλογα που στόχευαν στη διέγερση των υποδοχέων GLP-1 με μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα και διάρκεια δράσης. Έτσι, αρχικά η εξενατίδη έπρεπε να χορηγείται υποδόρια τουλάχιστον 2 φορές την ημέρα προκειμένου να παρέχεται με τον τρόπο αυτό επαρκής δραστική ουσία η οποία θα κάλυπτε τις ημερήσιες ανάγκες των ασθενών. Η λιραγλουτίδη, που εγκρίθηκε το 2009, διαθέτει μια πλευρική αλυσίδα ελεύθερων λιπαρών οξέων που είναι συζευγμένη με το πεπτίδιο, με αποτέλεσμα να προωθείται η σύνδεση με τη λευκωματίνη στο πλάσμα και στο διάμεσο υγρό. Άλλωστε μόνο ένα μικρό ποσοστό της λιραγλουτίδης κυκλοφορεί σε ελεύθερη (μη δεσμευμένη σε λευκωματίνη) μορφή και η οποία είναι έτοιμη να διαχυθεί στους ιστούς και να δεσμευτεί στους υποδοχείς. Η λιραγλουτίδη λοιπόν που συνδέεται με την αλβουμίνη σχηματίζει μια δεξαμενή που προωθεί την παρατεταμένη δράση της. Συνολικά, ο χρόνος ημιζωής της είναι περίπου 13 ώρες, καθιστώντας την κατάλληλη για εφάπαξ ημερήσια έγχυση. Ωστόσο οι ερευνητές ήθελαν να δημιουργήσουν φαρμακευτικά σκευάσματα GLP-1 RAs που θα εγχέονταν υποδόρια μία φορά την εβδομάδα. Έτσι, αναπτύχθηκε η εξενατίδη ως ένα νέο παρασκεύασμα με το δραστικό συστατικό της να απελευθερώνεται βραδέως μετά από υποδόρια ένεση. Κατά συνέπεια ήταν απολύτως αναμενόμενο ότι η έναρξη της δράσης της θα εμφάνιζε πολύ μεγάλη χρονική καθυστέρηση. Ακόμη, κατά την θεραπεία με αυτό το φάρμακο



η επίτευξη σταθερής κατάστασης απαιτεί τουλάχιστον 8 με 10 εβδομάδες λήψης (Drucker et al., 2008; D. Kim et al., 2007).

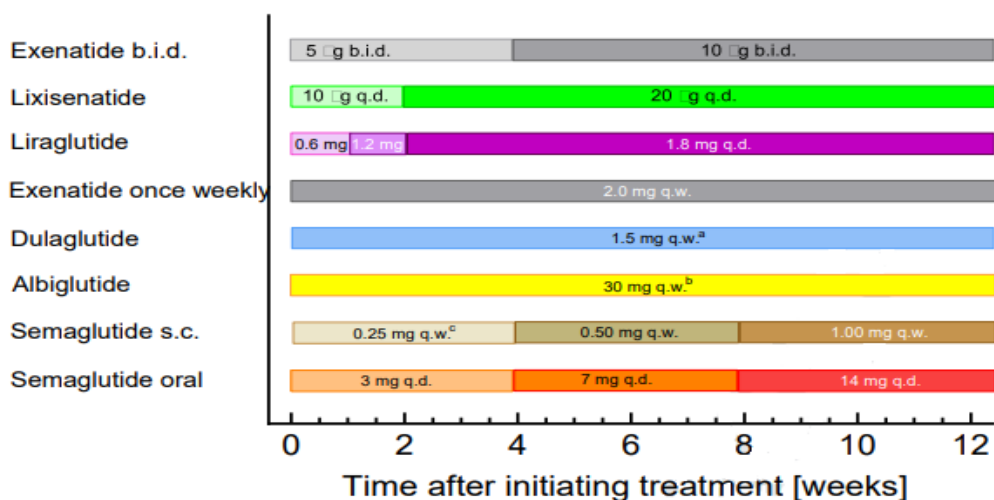
Άλλες προσεγγίσεις ανάπτυξης των GLP-1 RAs περιελάμβαναν την τροποποίηση και σύζευξη του GLP-1 με μεγάλες πρωτεΐνες όπως με ένα θραύσμα Fc μιας ανοσοσφαιρίνης (ντουλαγλουτίδη) ή με αλβουμίνη (αλβιγλουτίδη). Αυτές οι ενώσεις φαίνεται να αποικοδομούνται αργά, με χρόνο ημιζωής περίπου μια εβδομάδα. Μετά από διενέργεια υποδόριας ένεσης, φτάνουν σε αποτελεσματικές συγκεντρώσεις στην κυκλοφορία σχετικά νωρίς, μειώνοντας έτσι την γλυκόζη στο πλάσμα αμέσως μετά από την έναρξη μιας τέτοιας θεραπείας. Η σεμαγλουτίδη είναι άλλη μια ένωση με δομή γενικά παρόμοια με τη λιραγλουτίδη (GLP-1 με μια πλευρική αλυσίδα ελεύθερου λιπαρού οξέος) αλλά με πολύ μεγαλύτερο χρόνο ημιζωής, που χαρακτηρίζεται από μια ακόμη πιο στενή σύζευξη με την αλβουμίνη. Η σεμαγλουτίδη είναι διαθέσιμη σε 2 μορφές, εκ των οποίων η 1 συνίσταται για υποδόρια έγχυση μία φορά την εβδομάδα, ενώ η άλλη προορίζεται για από του στόματος λήψη και προέκυψε από τη σύζευξη της σεμαγλουτίδης με το SNAC. Μάλιστα, η από του στόματος λαμβανόμενη σεμαγλουτίδη χρειάζεται να χορηγείται καθημερινά λόγω της σχετικά χαμηλής βιοδιαθεσιμότητάς της κατά την απορρόφησή της μέσω της γαστρεντερικής οδού. Η σεμαγλουτίδη αποτελεί τον 1<sup>ο</sup> GLP-1 RA που εγκρίθηκε για λήψη από του στόματος. Διαπιστώθηκε ότι σε ισοδύναμες δόσεις, η υποδόρια και η από του στόματος χορηγούμενη σεμαγλουτίδη έχουν παρόμοια αποτελέσματα στην HbA<sub>1c</sub>, στο σωματικό βάρος και ως προς τις παρενέργειες (Davies et al., 2017; Nauck & Meier, 2019). Ο χρόνος που απαιτείται στην υποδόρια (ή από του στόματος) χορηγούμενη σεμαγλουτίδη ώστε να εμφανιστεί αιχμή στη συγκέντρωση φαίνεται στο **γράφημα 2**, όπου τα βέλη υποδεικνύουν πρακτικά τον χρόνο που απαιτείται από την υποδόρια έγχυση (ή την από του στόματος λήψη στην περίπτωση της από του στόματος χορηγούμενης σεμαγλουτίδης) έως την επίτευξη της μέγιστης συγκέντρωσης στο πλάσμα ( $C_{max}$ ) για τους διάφορους GLP-1 RAs ( $t_{max}$ ). Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα μας ενδιαφέρουν γιατί μπορούν να καθορίσουν το χρόνο παρατήρησης της ναυτίας και του εμέτου κατά τη θεραπεία με GLP-1 RAs. Αξίζει να σημειωθεί ότι στο γράφημα 2 δεν έχει συμπεριληφθεί η εξενατίδη (1 φορά την εβδομάδα) διότι η εξαιρετικά αργή απορρόφησή της δεν επέτρεψε την αναγνώριση της κορυφής (Nauck et al., 2021).



**Γράφημα 2:** Απεικόνιση  $t_{max}$  για την επίτευξη της  $C_{max}$  μετά από υποδόρια έγχυση ή από του στόματος λήψη των GLP-1 RAs.

Όλοι οι GLP-1 RAs που έχουν αναπτυχθεί μέχρι σήμερα έχουν σχεδιαστεί για να ακολουθούνται συγκεκριμένες δοσολογικές συστάσεις που ισχύουν για τους περισσότερους ασθενείς. Όπως προέκυψε και από την προηγούμενη ενότητα οι πιο συχνές παρενέργειες είναι η ναυτία και ο έμετος, οι οποίες μάλιστα εμφανίζονται κυρίως μετά από την έναρξη της θεραπείας με υποδόρια έγχυση ή μετά από την αύξηση της δόσης. Βάσει λοιπόν των  $t_{max}$  και  $C_{max}$  μπορούμε να προσαρμόσουμε τον χρόνο λήψης του φαρμάκου καθώς και την εκάστοτε δόση προκειμένου να ελαχιστοποιήσουμε τις προαναφερθείσες παρενέργειες. Στο πλαίσιο αυτό, μια στρατηγική που ακολουθείται είναι η χορήγηση της εξενατίδης κατά τα αρχικά στάδια με μια χαμηλότερη δόση συντήρησης, η οποία αυξάνεται αργά μέχρι την επίτευξη μιας καλά ανεκτής σταθερής κατάστασης. Έκτοτε ακολουθείται η εν λόγω στρατηγική με τους GLP-1 RAs διότι βρέθηκε ότι μειώνει τις παρενέργειες του γαστρεντερικού. Με άλλα λόγια εφαρμόζεται μια κλιμάκωση δόσης για την επαγωγή ανοχής πριν οι

ασθενείς εκτεθούν σε υψηλότερες δόσεις των φαρμάκων (**γράφημα 3**) (Nauck et al., 2021).



**Γράφημα 3:** Συστάσεις για εφαρμογή κλιμάκωσης στη δοσολογία των GLP-1 RAs.

Φυσικά το εάν και κατά πόσο θα ακολουθηθεί εν τέλει η παραπάνω στρατηγική εξαρτάται από τις εκάστοτε φαρμακοκινητικές ιδιότητες των δεδομένων φαρμακευτικών παραγόντων. Έτσι, αυτό δεν είναι απαραίτητο για παρασκευές όπως π.χ η εξενατίδη (μία φορά την εβδομάδα) επειδή η παρατεταμένη δράση της προκύπτει ως αποτέλεσμα της αργής απορρόφησής της, ενώ μάλιστα αξίζει να σημειωθεί ότι η αποβολή της κυκλοφορούσας εξενατίδης φαίνεται ότι ακολουθεί την ίδια κινητική με την χορηγούμενη 2 φορές την ημέρα εξενατίδη (b.i.d.) (**Πίνακας 6**) (Nauck et al., 2021). Μεταξύ λοιπόν των φαρμακευτικών παραγόντων που έχουν μεγάλη διάρκεια δράσης και παρουσιάζονται στον πίνακα 6 προτιμώνται για την εφαρμογή της στρατηγικής κλιμάκωσης της δόσης οι GLP-1 RAs με σχετικά μικρό χρόνο έως την επίτευξη της μέγιστης συγκέντρωσης ( $t_{max} < 24$  h, ενώ ισχύει και για τους βραχείας δράσης GLP-1 RAs, λιραγλουτίδη και σεμαγλουτίδη). Αντίθετα, όσον αφορά τους GLP-1 RAs που παρουσιάζουν βραδύτερη απορρόφηση (ντουλαγλουτίδη και αλβιγλουτίδη,  $T_{max}$  48 h) η χορήγησή τους μπορεί να ξεκινήσει δοσολογικά και από την τελική τους δόση (ως προς την ποσότητα). Αυτό θα μπορούσε να εξηγηθεί από το γεγονός ότι οι GLP-1 RAs που χαρακτηρίζονται από μια πλευρική αλυσίδα ελεύθερων λιπαρών οξέων χορηγούνται ως μη δεσμευμένες σε λευκωματίνη ενώσεις και έτσι χρειάζεται κάποιος χρόνος για να επιτευχθεί ισορροπία της δεσμευμένης στην λευκωματίνη ουσίας. Μόνο μετά από την επίτευξη αυτής της ισορροπίας, το μεγαλύτερο μέρος της ένωσης δεσμεύεται στην αλβουμίνη και, ως εκ τούτου, δεν είναι

σε θέση πλέον να διαχυθεί στους ιστούς και να επάγει τα αποτελέσματα που σχετίζονται με την δράση της (συμπεριλαμβανομένων των παρενεργειών) (Meier, 2012).

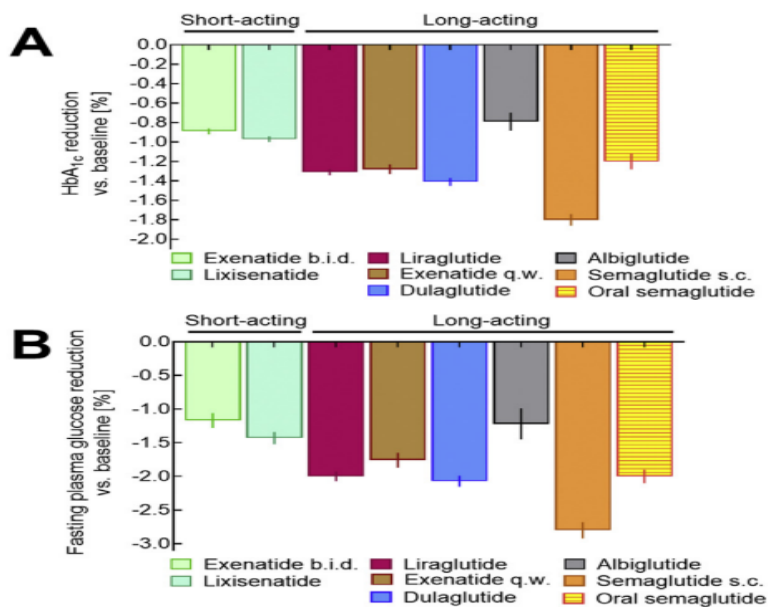
GLP-1 RA	First approved (date)	Molecular weight (Da) <sup>c</sup>	Reference amino acid sequence	Other important components	Elimination half-life	Administration schedule	Pharmaceutical company
<b>For subcutaneous injection</b>							
<i>Short-acting compounds</i>							
Exenatide b.i.d.	2005 (USA); 2006 (Europe); Byetta	4186.6	Exendin-4	None	3.3–4.0 h	Twice daily	AstraZeneca <sup>i</sup>
Lixisenatide	2013 (Europe); Lyxumia; 2016 (USA); Adlyxin	4858.5	Exendin-4	Poly-lysine tail	2.6 h	Once daily	Sanofi
<i>Long-acting compounds/preparations</i>							
Liraglutide	2009 (Europe); 2010 (USA); Victoza	3751.2	Mammalian GLP-1	Free fatty acid <sup>e</sup>	12.6–14.3 h	Once daily	Novo Nordisk
Once-weekly exenatide	2012; BYDUREON <sup>a</sup>	4186.6	Exendin-4	Active ingredient encapsulated in microspheres of poly-(D,L-lactide-co-glycolide)	3.3–4.0 h <sup>f</sup>	Once weekly	AstraZeneca <sup>i</sup>
Dulaglutide	2014; Trulicity	59670.6	Mammalian GLP-1	Immunoglobulin Fc fragment	4.7–5.5 d	Once weekly	Eli Lilly and Company
Albiglutide	2014 (Europe); Eperzan Tanzeum (USA) <sup>b</sup>	72971.3	Mammalian GLP-1	Albumin	5.7–6.8 d	Once weekly	GlaxoSmithKline
Semaglutide	2017 (USA); 2019 (Europe); Ozempic	4113.6	Mammalian GLP-1	Free fatty acid <sup>e</sup>	5.7–6.7 d	Once weekly	Novo Nordisk
<b>For oral administration</b>							
Semaglutide (long-acting)	2020; Rybelsus	4113.6	Mammalian GLP-1	Free fatty acid <sup>e</sup>	5.7–6.7 d	Once daily	Novo Nordisk
<b>Fixed-dose combinations</b>							
With basal insulin (for subcutaneous injection)							
Liraglutide/ insulin degludec (iDegLira)	2014 (Europe); 2016 (USA); Xultophy	3751.2 <sup>d</sup>	Mammalian GLP-1	Basal insulin	12.6–14.3 h	Once daily (anytime <sup>g</sup> )	Novo Nordisk
Lixisenatide/ insulin glargine (iGlarLixi)	2016 (USA); Soliqua 100/33; 2017 (Europe); Soliqua	4858.5 <sup>d</sup>	Exendin-4	Basal Insulin	2.6 h	Once daily <sup>h</sup>	Sanofi

<sup>a</sup> Improved once-weekly auto-injector BYDUREON BCise was approved in 2018.  
<sup>b</sup> Marketing was discontinued in 2018.  
<sup>c</sup> Mammalian GLP-1: 3297.7.  
<sup>d</sup> For the GLP-1 RA component only.  
<sup>e</sup> Identical to the short-acting preparation.  
<sup>f</sup> Approximately the same time every day.  
<sup>g</sup> Before meals with the highest expected glycemic excursion.  
<sup>i</sup> Previously Amylin Pharmaceuticals, Eli Lilly and Company, and Bristol Myers Squibb.

**Πίνακας 6:** Βασικά φαρμακολογικά χαρακτηριστικά των υπό μελέτη GLP-1 RAs.

Άξιο αναφοράς είναι επίσης το γεγονός ότι οι βραχείας δράσης GLP-1 RAs (εξενατίδη b.i.d. και λιξισενατίδη) χαρακτηρίζονται από βραχύβιες κορυφές στις συγκεντρώσεις τους στο πλάσμα μετά από κάθε υποδόρια έγχυση, με διαλείπουσες περιόδους σχεδόν μηδενικών συγκεντρώσεων. Έτσι, καθίσταται σαφές ότι οι ασθενείς εκτίθενται σε αποτελεσματικές συγκεντρώσεις του φαρμάκου στην κυκλοφορία ανά χρονικές περιόδους, ενώ υφίστανται και οι λεγόμενοι περίοδοι «ανάπαυσης» λόγω των μεταβολών στο προφίλ χρόνου-δράσης των προαναφερθέντων GLP-1 RAs οι οποίες επί της ουσίας αντιστοιχούν στις περιόδους κατά τις οποίες οι υποδοχείς GLP-1 απενεργοποιούνται. Αντίθετα, θα πρέπει να σημειωθεί ότι όσον αφορά τους μακράς δράσης GLP-1 RAs χαρακτηρίζονται από συνεχώς αυξανόμενες συγκεντρώσεις φαρμάκου σε ένα εύρος που οδηγεί σε ουσιαστική διέγερση του υποδοχέα GLP-1 και μικρές μόνο διακυμάνσεις μεταξύ των χορηγήσεων (π.χ. περίοδος 24 ωρών για την

λιραγλουτίδη και περίοδος μιας εβδομάδας για τη σεμαγλουτίδη). Μια προφανής συνέπεια των διαφορετικών ακολουθούμενων προτύπων μεταξύ των βραχείας και μακράς δράσης GLP-1 RAs είναι η ικανότητα των GLP-1 RAs μακράς δράσης να ελαττώνουν πολύ αποτελεσματικότερα την γλυκόζη στο πλάσμα νηστείας εν συγκρίσει με τους βραχείας δράσης GLP-1 RAs. Αυτό αποδείχθηκε τόσο από μια μελέτη που συνέκρινε την 2 φορές την ημέρα χορηγούμενη εξενατίδη (b.i.d.) με την μακράς απελευθέρωσης (μέσω χορήγησης μία φορά την εβδομάδα) εξενατίδη καθώς και από ποικίλες μελέτες οι οποίες πραγματοποίησαν σύγκριση της αποτελεσματικότητας των GLP-1 RAs ως προς την ελάττωση της HbA1c και την ελάττωση των επιπέδων της γλυκόζης στο πλάσμα νηστείας (**γράφημα 4A & 4B**) (Drucker et al., 2008; Meier et al., 2015; Nauck et al., 2021).



**Γράφημα 4:** Σύγκριση εγκεκριμένων GLP-1 RAs σε σχέση με την αποτελεσματικότητά τους στην μείωση της HbA1c (**A**) και της γλυκόζης στο πλάσμα νηστείας (**B**).

Έτσι, από το γράφημα **4B** συμπεραίνουμε ότι η μείωση της γλυκόζης στο πλάσμα νηστείας είναι πιο έντονη στις ενώσεις μακράς δράσης. Κατά συνέπεια, ήταν απολύτως αναμενόμενο να έχουμε σημαντικά μεγαλύτερη μείωση στις τιμές της HbA1c στην περίπτωση των αγωνιστών GLP-1 μακράς δράσης, όπως φαίνεται και στο γράφημα **4A**. Έτσι, η μεγαλύτερη μείωση στα επίπεδα της γλυκόζης στο πλάσμα νηστείας και της HbA1c από τους μακράς δράσης GLP-1 RAs μπορεί να εξηγηθεί από το γεγονός ότι τα ανάλογα μακράς δράσης μπορούν να διατηρήσουν υψηλά επίπεδα GLP-1 και να διεγείρουν την έκκριση ινσουλίνης για 24 ώρες, ακόμη και κατά τις περιόδους της

νηστείας, με αποτέλεσμα να επάγεται τελικά μεγαλύτερη μείωση της υπεργλυκαιμίας. Όσον αφορά την επίδραση αυτών των αγωνιστών του υποδοχέα GLP-1 στην μεταγευματική υπεργλυκαιμία αξίζει να σημειωθεί ότι αυτή μπορεί να αποδοθεί κυρίως στην καταστολή της έκκρισης της γλυκαγόνης, στην μείωση της όρεξης και στην πιο αργή γαστρική κένωση (Miñambres & Pérez, 2017).

## 8. Συμπεράσματα

Συμπερασματικά, οι GLP-1 RAs έχουν ποικίλους μηχανισμούς δράσης, παρέχοντας έτσι τη δυνατότητα καταπολέμησης του διαβήτη και της παχυσαρκίας. Τα 5 βασικά μονοπάτια μέσω των οποίων φαίνεται ότι ασκούν τις αντιδιαβητικές τους επιδράσεις είναι τα εξής: **(i)** μέσω αύξησης της έκκρισης της ινσουλίνης από τα β-κύτταρα, **(ii)** μέσω μείωσης της έκκρισης της γλυκαγόνης από τα α-κύτταρα, **(iii)** μέσω μείωσης της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης, **(iv)** μέσω αναστροφής της βλάβης του συστήματος της ινκρετίνης καθώς και **(v)** μέσω μείωσης της όρεξης και πρόκλησης απώλειας βάρους. Επιπλέον, καθυστερούν την γαστρική κένωση και ελαχιστοποιούν αρκετούς παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την πρόκληση καρδιαγγειακών νοσημάτων, όπως η δυσλιπιδαιμία και η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Ειδικά όσον αφορά τους μηχανισμούς μέσω των οποίων οι GLP-1 RAs ασκούν τις επιδράσεις τους στο καρδιαγγειακό σύστημα αξίζει να αναφερθεί ότι είναι οι εξής: **(1) μείωση των επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα μέσω ενίσχυσης της έκκρισης της ινσουλίνης, (2) αντιστροφή της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, (3) περιορισμός της δυσλειτουργίας των λείων αγγειακών μυϊκών κυττάρων (VSMCs), (4) μείωση της φλεγμονής των μακροφάγων, του σχηματισμού των αφρωδών κυττάρων και της πόλωσης των M2 μακροφάγων, (5) αναστολή του φλεγμονοσώματος NLRP3, (6) ρύθμιση της λειτουργίας των κυττάρων του ανοσοποιητικού, (7) περιορισμός των ανασταλτικών επιδράσεων στην αγγειακή γήρανση, (8) παρεμπόδιση της δυσλειτουργίας των καρδιομυοκυττάρων/ καρδιακών ινοβλαστών.** Συνολικά οι GLP-1 RAs δρουν μέσω του υποδοχέα του GLP-1, ο οποίος είναι ένας διαμεμβρανικός (7 TM) συζευγμένος με G-πρωτεΐνη υποδοχέας, που βρίσκεται σε πολλαπλές θέσεις και συστήματα. Μάλιστα, οι ακριβείς μηχανισμοί δράσης των αγωνιστών των εν λόγω υποδοχέων παρουσιάζονται συνοπτικά στον **πίνακα 7**.

GLP-1 RA	Βασικός μηχανισμός δράσης
<b>Λιραγλουτιδίη</b>	Η αύξηση του κυκλικού AMP διεγείρει την εξαρτώμενη από τη γλυκόζη απελευθέρωση της ινσουλίνης, αναστέλλει την εξαρτώμενη από τη γλυκόζη απελευθέρωση γλυκαγόνης και επιβραδύνει τη γαστρική κένωση για να αυξήσει τον έλεγχο του σακχάρου στο αίμα.
<b>Εξενατιδίη</b>	Μέσω ενεργοποίησης του GLP-1 R , αυξάνεται η έκκριση της ινσουλίνης και μειώνεται η έκκριση της γλυκαγόνης με τρόπο γλυκοζο-εξαρτώμενο. Η εξενατιδίη επιβραδύνει επίσης τη γαστρική κένωση και μειώνει την πρόσληψη τροφής. Αυτές οι επιδράσεις λειτουργούν συνεργιστικά για να βελτιώσουν τον γλυκαιμικό έλεγχο, μειώνοντας την πιθανότητα εμφάνισης υπεργλυκαιμίας και υπογλυκαιμίας.
<b>Αλβιγλουτιδίη</b>	Αυξάνει την εξαρτώμενη από τη γλυκόζη έκκριση ινσουλίνης και επιβραδύνει τη γαστρική κένωση.
<b>Ντουλαγλουτιδίη</b>	Ενεργοποιεί τον GLP-1R που βρίσκεται στα β-κύτταρα του παγκρέατος, αυξάνοντας την cAMP και οδηγώντας σε απελευθέρωση ινσουλίνης και επακόλουθη μείωση των συγκεντρώσεων της γλυκόζης στο αίμα. Επιπλέον μειώνει την έκκριση της γλυκαγόνης και επιβραδύνει τη γαστρική κένωση.
<b>Σεμαγλουτιδίη</b>	Προάγει τον γλυκαιμικό έλεγχο μέσω πολλών διαφορετικών μηχανισμών, όπως η έκκριση ινσουλίνης, η επιβράδυνση της γαστρικής κένωσης και η μείωση της μεταγενεματικής έκκρισης γλυκαγόνης. Επίσης προάγει τη σύνθεση της ινσουλίνης, διεγείροντας τα κύτταρα των νησιδίων του παγκρέατος και μειώνοντας την έκκριση της γλυκαγόνης. Ακόμη συνδέεται άμεσα με στον GLP-1R, προκαλώντας μείωση της γλυκόζης του αίματος με τρόπο γλυκοζο-εξαρτώμενο, ενώ μειώνει τη φλεγμονή και προάγει την απώλεια βάρους μέσω μείωσης της όρεξης για φαγητό.
<b>Λιξιसेνατιδίη</b>	Η ενεργοποίηση του GLP-1R έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση της αδενυλικής κυκλάσης. Αυτό αυξάνει τη συγκέντρωση της κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης στο κύτταρο, οδηγώντας στην ενεργοποίηση της

	PKA καθώς και των Erac1 και Erac2. Τα PKA, Erac1 και Erac2 εμπλέκονται στην απελευθέρωση Ca <sup>2+</sup> από το ενδοπλασματικό δίκτυο, η οποία είναι γνωστή ως οδός «ενίσχυσης» που αυξάνει την απελευθέρωση ινσουλίνης κατά την ενεργοποίηση. Έτσι, η λιξισενατίδη αυξάνει την διεγερμένη από τη γλυκόζη έκκριση ινσουλίνης.
--	--

**Πίνακας 7:** Βασικοί μηχανισμοί μέσω των οποίων οι υπό μελέτη GLP-1 RAs ασκούν τις αντιδιαβητικές τους δράσεις.

Οι αγωνιστές του υποδοχέα GLP-1 οι οποίοι μελετήθηκαν στο πλαίσιο της παρούσας εργασίας διαφέρουν τόσο ως προς τη χημική τους δομή όσο και ως προς τον χρόνο ημιζωής και την οδό αποβολής τους. Αξιοσημείωτο είναι ότι οι φαρμακολογικές και φαρμακοκινητικές διαφορές που παρουσιάζουν μεταξύ τους οδηγούν αφενός σε διαφορετικές επιδράσεις και αφετέρου σε διαφορετικού βαθμού (αν και κατά βάση κοινές) παρενέργειες (πίνακας 8) (Meier, 2012).

Parameters	Short-acting GLP-1 receptor agonists	Long-acting GLP-1 receptor agonists
Compounds	Exenatide Lixisenatide	Albiglutide Dulaglutide Exenatide-LAR Liraglutide Semaglutide
Half-life	2–5 h	12h–several days
<b>Effects</b>		
Fasting blood glucose levels	Modest reduction	Strong reduction
Postprandial hyperglycaemia	Strong reduction	Modest reduction
Fasting insulin secretion	Modest stimulation	Strong stimulation
Postprandial insulin secretion	Reduction	Modest stimulation
Glucagon secretion	Reduction	Reduction
Gastric emptying rate	Deceleration	No effect
Blood pressure	Reduction	Reduction
Heart rate	No effect or small increase (0–2 bpm)	Moderate increase (2–5 bpm)
Body weight reduction	1–5 kg	2–5 kg
Induction of nausea	20–50%, attenuates slowly (weeks to many months)	20–40%, attenuates quickly (~4–8 weeks)

Abbreviations: GLP-1, glucagon-like peptide 1; LAR, long-acting release.

**Πίνακας 8:** Σύγκριση μεταξύ GLP-1 RAs βραχείας & μακράς δράσης.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που προκύπτουν κατά την θεραπεία με GLP-1 RAs περιλαμβάνουν ναυτία, έμετο και διάρροια, με ποσοστά τα οποία εξαρτώνται από



την εκάστοτε φαρμακευτική αγωγή και δόση. Μάλιστα, έχει διαπιστωθεί ότι οι βραχείας δράσης GLP-1 RAs σχετίζονται με την πρόκληση περισσότερων περιστατικών ναυτίας και εμέτου, πιθανώς λόγω επιβράδυνσης της γαστρικής κένωσης, ενώ οι μακράς δράσης GLP-1 RAs σχετίζονται με την πρόκληση περισσότερων συμβαμάτων διαρροϊκών κενώσεων. Περαιτέρω παρενέργειες των αγωνιστών αυτών περιλαμβάνουν μεταξύ άλλων αμφιβληστροειδοπάθεια, παγκρεατίτιδα, υπογλυκαιμία, νεοπλασίες και θυρεοειδική υπερπλασία.

Όσον αφορά τις πιθανές αλληλεπιδράσεις των GLP-1 RAs με άλλα φάρμακα, αξίζει να σημειωθεί ότι οι μακράς δράσης αγωνιστές επιβραδύνουν τη γαστρική κένωση, με αποτέλεσμα να μπορεί να επηρεαστεί το ποσοστό της απορρόφησης των συγχωρηγούμενων από το στόματος φαρμάκων. Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει μάλιστα να δοθεί στην ταυτόχρονη χορήγηση τους με από του στόματος χορηγούμενα φάρμακα με στενό θεραπευτικό εύρος. Μεταξύ των πιο κοινών φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων των GLP-1 RAs συγκαταλέγεται η ινσουλίνη και οι σουλφονουλιδίες, η συγχωρήγηση των οποίων συνήθως επάγει υπογλυκαιμία. Ιδιαίτερη αναφορά αξίζει να γίνει για τον συνδυασμό των GLP-1 RAs με μετφορμίνη. Έτσι, προτείνουμε η συγχωρήγηση των προαναφερθέντων φαρμάκων να συνδυαστεί με εφαρμογή σωματικής άσκησης διότι όπως αποδείχτηκε από τον κ. Παππά και τους συνεργάτες του η άσκηση βελτιώνει το φαρμακοκινητικό προφίλ της μετφορμίνης (Nikolaidis et al., 2020). Μάλιστα, μεταξύ των πιο αποτελεσματικών φαρμακευτικών συνδυασμών φαίνεται ότι είναι η συγχωρήγηση μετφορμίνης και εξενατίδης. Κατά συνέπεια αν συνδυαστεί και με σωματική άσκηση πιστεύουμε ότι θα υπάρξει ακόμη μεγαλύτερη βελτίωση στην καταπολέμηση του ΣΔ (Quan et al., 2017).

Αν και η αποτελεσματικότητα των GLP-1 RAs όσον αφορά την HbA1c φαίνεται ότι είναι μεγαλύτερη με τους αγωνιστές μακράς δράσης, θα πρέπει να σημειωθεί ότι οι αγωνιστές βραχείας δράσης παρέχουν καλύτερο μεταγευματικό έλεγχο. Το μέλλον αυτών των πολλά υποσχόμενων φαρμακευτικών μορίων στην αντιμετώπιση του ΣΔ αναμένεται να καθοριστεί μετά από την πραγματοποίηση περαιτέρω κλινικών δοκιμών οι οποίες θα εστιάζουν στην διερεύνηση και τον περιορισμό των παρενεργειών που προκύπτουν από την χορήγησή τους συμπεριλαμβανομένων των καρδιαγγειακών συμβαμάτων, της παγκρεατίτιδας και των νεοπλασμάτων.

## **Παράρτημα Εικόνων**

<b>Εικόνα 1:</b> Εικόνα 1: Ιστολογικά παρασκευάσματα αμφιβληστροειδούς στο διαβήτη και σε άλλες παθολογικές καταστάσεις. Επάνω αριστερά: νόσος Bright, επάνω δεξιά: αιμορραγική αμφιβληστροειδίτιδα του Jaeger που αναγνωρίζεται πλέον ως απόφραξη της κεντρικής φλέβας του αμφιβληστροειδούς, κάτω αριστερά: διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια από 22χρονο άνδρα με διαβήτη, κάτω δεξιά: απόφραξη κεντρικής αρτηρίας αμφιβληστροειδούς.....	19
<b>Εικόνα 2:</b> Ιστορική αναδρομή σημαντικότερων σταθμών στην ανακάλυψη των φαρμακευτικών σκευασμάτων κατά του διαβήτη.....	22
<b>Εικόνα 3:</b> Κατηγοριοποίηση Σακχαρώδους διαβήτη .....	28
<b>Εικόνα 4:</b> Σύνοψη των υποκείμενων παθογενετικών παραγόντων που επάγουν την ανάπτυξη ΣΔ2. ....	32
<b>Εικόνα 5:</b> (A) Μονοπάτια σηματοδότησης που εμπλέκονται στην έκκριση ινσουλίνης σε β-κύτταρα σε φυσιολογικές συνθήκες και (B) μηχανισμοί που οδηγούν σε δυσλειτουργία.....	35
<b>Εικόνα 6:</b> Μηχανισμοί ανάπτυξης αντίστασης στην ινσουλίνη.....	37
<b>Εικόνα 7:</b> Παράγοντες κινδύνου οι οποίοι έχουν συσχετιστεί με αυξημένες πιθανότητες εμφάνισης GDM.....	39
<b>Εικόνα 8:</b> Τύποι MODY και οι εναλλακτικές ονομασίες τους με βάση τα εμπλεκόμενα γονίδια.....	41
<b>Εικόνα 9:</b> Σχηματική απεικόνιση παραγωγής GLP-1.....	50
<b>Εικόνα 10:</b> Αισθητηριακή και εκκριτική λειτουργία των κυττάρων L.....	51
<b>Εικόνα 11:</b> Ενδοκρινείς παγκρεατικές & εξωκρινείς δράσεις του GLP-1 στα κύτταρα των νησιδίων και στα κυψελοειδή κύτταρα.....	54
<b>Εικόνα 12:</b> Σχηματική αναπαράσταση του πώς οι διάφορες μέθοδοι χορήγησης GLP-1 ή GLP-1 RAS στη γενική κυκλοφορία μπορούν να τα οδηγήσουν στις εγκεφαλικές περιοχές που εμπλέκονται στη ρύθμιση της πρόσληψης και της δαπάνης ενέργειας. (A) Οι υποδοχείς GLP-1 στην ηπατοπυλαία περιοχή, (B) οι υποδοχείς GLP-1 στις απολήξεις των παρασυμπαθητικών νευρών του εντερικού βλεννογόνου, (C) παραγωγή σημάτων από το κεντρικό νευρικό σύστημα που επηρεάζουν την έκκριση ινσουλίνης και τον μεταβολισμό. Τα διεγερτικά σήματα εμφανίζονται με πράσινο χρώμα, τα ανασταλτικά με κόκκινο και τα προσαγωγά παρασυμπαθητικά με μπλε.....	56
<b>Εικόνα 13:</b> Σύνοψη βασικότερων μοριακών μηχανισμών και σηματοδοτικών μονοπατιών μέσω των οποίων οι GLP-1 RAS ασκούν την καρδιοπροστατευτική τους δράση.....	57
<b>Εικόνα 14:</b> Μιτοχονδριακή δυσλειτουργία και ο μηχανισμός μέσω του οποίου επάγεται η ανάπτυξη ΣΔ2.....	66
<b>Εικόνα 15:</b> Σχηματική απεικόνιση δομής Λιραγλουτιδής.....	72
<b>Εικόνα 16:</b> Τρισδιάστατη απεικόνιση εξενατίδης κατά την πρόσδεσή της στον GLP-1 R....	73

- Εικόνα 17:** Μοριακές δομές ανθρώπινους ενδογενούς GLP-1 και Αλβιγλουτίδης. ....76
- Εικόνα 18:** **A)** Σχηματική αναπαράσταση ντουλαγλουτίδης, **B)** Αμινοξική αλληλουχία ντουλαγλουτίδης, όπου έχουν σημειωθεί τα κατάλοιπα στις θέσεις 8, 22 & 36 τα οποία διαφέρουν από το ανθρώπινο GLP-1. ....78
- Εικόνα 19:** Σχηματική απεικόνιση δομής υποδόρια χορηγούμενης Σεμαγλουτίδης. ....80
- Εικόνα 20:** Δομή Λιξισενατίδης, όπου τα κίτρινα κατάλοιπα υποδεικνύουν τις θέσεις διαφοροποίησης σε σύγκριση με το ενδογενές GLP-1, ενώ τα κόκκινα κατάλοιπα υποδεικνύουν τις διαφοροποιήσεις συγκριτικά με την εξενδίνη-4. ....85

<b>Πίνακας 1:</b> Σταθμοί στην κλινική περιγραφή του διαβήτη και οι συνηθέστερες επιπλοκές του.....	20
<b>Πίνακας 2:</b> Γονίδια που συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο πρόκλησης ΣΔ2.....	32
<b>Πίνακας 3:</b> Σύνοψη φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων Λιραγλουτιδής & Εξενατιδής (χορηγούμενης ημερησίως και εβδομαδιαία). .....	75
<b>Πίνακας 4:</b> Σύνοψη φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων υποδόρια χορηγούμενης Σεμαγλουτιδής από διάφορες μελέτες. ....	81
<b>Πίνακας 5:</b> Φαρμακοκινητικό προφίλ από του στόματος χορηγούμενης σεμαγλουτιδής σε κατάσταση νηστείας.....	84
<b>Πίνακας 6:</b> Βασικά φαρμακολογικά χαρακτηριστικά των υπό μελέτη GLP-1 RAs.....	100
<b>Πίνακας 7:</b> Βασικοί μηχανισμοί μέσω των οποίων οι υπό μελέτη GLP-1 RAs ασκούν τις αντιδιαβητικές τους δράσεις. ....	103
<b>Πίνακας 8:</b> Σύγκριση μεταξύ GLP-1 RAs βραχείας & μακράς δράσης.....	104

## **Παράρτημα Γραφημάτων**

<b>Γράφημα 1:</b> Ο επιπολασμός του ΣΔ ανά κράτος για το έτος 2010 και η πρόβλεψη του επιπολασμού του ΣΔ για το 2030.....	46
<b>Γράφημα 2:</b> Απεικόνιση tmax για την επίτευξη της Cmax μετά από υποδόρια έγχυση ή από του στόματος λήψη των GLP-1 RAs.....	98
<b>Γράφημα 3:</b> Συστάσεις για εφαρμογή κλιμάκωσης στη δοσολογία των GLP-1 RAs.....	99
<b>Γράφημα 4:</b> Σύγκριση εγκεκριμένων GLP-1 RAs σε σχέση με την αποτελεσματικότητά τους στην μείωση της HbA1C (A) και της γλυκόζης στο πλάσμα νηστείας (B).....	101

## **Βιβλιογραφία**

- abu Sayeed, M., Ali, L., Hussain, M. Z., Rumi, M. A., Banu, A., & Azad Khan, A. K. (1997). Effect of socioeconomic risk factors on the difference in prevalence of diabetes between rural and urban populations in Bangladesh. *Diabetes care*, *20*(4), 551-555. doi:10.2337/diacare.20.4.551
- Addy, C., Li, S., Agrawal, N., Stone, J., Majumdar, A., Zhong, L., . . . Rothenberg, P. (2008). Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamic properties of taranabant, a novel selective cannabinoid-1 receptor inverse agonist, for the treatment of obesity: Results from a double-blind, placebo-controlled, single oral dose study in healthy volunteers. *The Journal of Clinical Pharmacology*, *48*(4), 418-427.
- Agersø, H., Jensen, L. B., Elbrønd, B., Rolan, P., & Zdravkovic, M. (2002). The pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of NN2211, a new long-acting GLP-1 derivative, in healthy men. *Diabetologia*, *45*(2), 195-202. doi:10.1007/s00125-001-0719-z
- Aguilar-Bryan, L., & Bryan, J. (2008). Neonatal diabetes mellitus. *Endocr Rev*, *29*(3), 265-291. doi:10.1210/er.2007-0029
- Ahlqvist, E., Ahluwalia, T. S., & Groop, L. (2011). Genetics of type 2 diabetes. *Clin Chem*, *57*(2), 241-254. doi:10.1373/clinchem.2010.157016
- Ahmann, A. J., Capehorn, M., Charpentier, G., Dotta, F., Henkel, E., Lingvay, I., . . . Aroda, V. R. (2018). Efficacy and Safety of Once-Weekly Semaglutide Versus Exenatide ER in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAIN 3): A 56-Week, Open-Label, Randomized Clinical Trial. *Diabetes care*, *41*(2), 258-266. doi:10.2337/dc17-0417
- Ahrén, B., Johnson, S. L., Stewart, M., Cirkel, D. T., Yang, F., Perry, C., & Feinglos, M. N. (2014). HARMONY 3: 104-week randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial assessing the efficacy and safety of albiglutide compared with placebo, sitagliptin, and glimepiride in patients with type 2 diabetes taking metformin. *Diabetes care*, *37*(8), 2141-2148. doi:10.2337/dc14-0024
- Ahrén, B., Leguizamo Dimas, A., Miossec, P., Saubadu, S., & Aronson, R. (2013). Efficacy and safety of lixisenatide once-daily morning or evening injections in type 2 diabetes inadequately controlled on metformin (GetGoal-M). *Diabetes care*, *36*(9), 2543-2550. doi:10.2337/dc12-2006
- Al Batran, R., Almutairi, M., & Ussher, J. R. (2018). Glucagon-like peptide-1 receptor mediated control of cardiac energy metabolism. *Peptides*, *100*, 94-100. doi:10.1016/j.peptides.2017.12.005
- Aroda, V. R., Bain, S. C., Cariou, B., Piletič, M., Rose, L., Axelsen, M., . . . DeVries, J. H. (2017). Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily insulin glargine as add-on to metformin (with or without sulfonylureas) in insulin-naïve patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, *5*(5), 355-366. doi:10.1016/s2213-8587(17)30085-2
- Aroda, V. R., Christophi, C. A., Edelman, S. L., Zhang, P., Herman, W. H., Barrett-Connor, E., . . . Ratner, R. E. (2015). The effect of lifestyle intervention and metformin on preventing or delaying diabetes among women with and without gestational diabetes: the Diabetes Prevention Program outcomes study 10-year follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*, *100*(4), 1646-1653. doi:10.1210/jc.2014-3761
- Aroda, V. R., Henry, R. R., Han, J., Huang, W., DeYoung, M. B., Darsow, T., & Hoogwerf, B. J. (2012). Efficacy of GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors: meta-analysis and systematic review. *Clin Ther*, *34*(6), 1247-1258.e1222. doi:10.1016/j.clinthera.2012.04.013

- Aroda, V. R., & Ratner, R. (2011). The safety and tolerability of GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes: a review. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 27(6), 528-542.
- Aroda, V. R., Rosenstock, J., Terauchi, Y., Altuntas, Y., Lalic, N. M., Morales Villegas, E. C., . . . Haluzík, M. (2019). PIONEER 1: Randomized Clinical Trial of the Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Monotherapy in Comparison With Placebo in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes care*, 42(9), 1724-1732. doi:10.2337/dc19-0749
- Arrieta, F., Piñera, M., Iglesias, P., Nogales, P., Salinero-Fort, M. A., Abanades, J. C., . . . Vázquez, C. (2014). Metabolic control and chronic complications during a 3-year follow-up period in a cohort of type 2 diabetic patients attended in primary care in the Community of Madrid (Spain). *Endocrinol Nutr*, 61(1), 11-17. doi:10.1016/j.endonu.2013.09.002
- Association, A. D. (2014). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*, 37(Supplement\_1), S81-S90.
- Association, A. D. (2018). 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes—2018. *Diabetes care*, 41(Supplement\_1), S13-S27.
- Avgerinos, I., Michailidis, T., Liakos, A., Karagiannis, T., Matthews, D. R., Tsapas, A., & Bekiari, E. (2020). Oral semaglutide for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*, 22(3), 335-345. doi:10.1111/dom.13899
- Bacon, S., Kyithar, M. P., Schmid, J., Rizvi, S. R., Bonner, C., Graf, R., . . . Byrne, M. M. (2012). Serum levels of pancreatic stone protein (PSP)/reg1A as an indicator of beta-cell apoptosis suggest an increased apoptosis rate in hepatocyte nuclear factor 1 alpha (HNF1A-MODY) carriers from the third decade of life onward. *BMC Endocr Disord*, 12, 13. doi:10.1186/1472-6823-12-13
- Bækdal, T. A., Borregaard, J., Hansen, C. W., Thomsen, M., & Anderson, T. W. (2019). Effect of Oral Semaglutide on the Pharmacokinetics of Lisinopril, Warfarin, Digoxin, and Metformin in Healthy Subjects. *Clin Pharmacokinet*, 58(9), 1193-1203. doi:10.1007/s40262-019-00756-2
- Bækdal, T. A., Breitschaft, A., Donsmark, M., Maarbjerg, S. J., Søndergaard, F. L., & Borregaard, J. (2021). Effect of Various Dosing Conditions on the Pharmacokinetics of Oral Semaglutide, a Human Glucagon-Like Peptide-1 Analogue in a Tablet Formulation. *Diabetes Ther*, 12(7), 1915-1927. doi:10.1007/s13300-021-01078-y
- Bækdal, T. A., Breitschaft, A., Navarria, A., & Hansen, C. W. (2018). A randomized study investigating the effect of omeprazole on the pharmacokinetics of oral semaglutide. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 14(8), 869-877. doi:10.1080/17425255.2018.1488965
- Baggio, L. L., & Drucker, D. J. (2007). Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology*, 132(6), 2131-2157. doi:10.1053/j.gastro.2007.03.054
- Bai, X. J., Hao, J. T., Zheng, R. H., Yan, C. P., Wang, J., Yang, C. H., . . . Zhao, Z. Q. (2021). Glucagon-Like Peptide-1 Analog Liraglutide Attenuates Pressure-Overload Induced Cardiac Hypertrophy and Apoptosis through Activating ATP Sensitive Potassium Channels. *Cardiovasc Drugs Ther*, 35(1), 87-101. doi:10.1007/s10557-020-07088-5
- Banday, M. Z., Sameer, A. S., & Nissar, S. (2020). Pathophysiology of diabetes: An overview. *Avicenna journal of medicine*, 10(04), 174-188.
- Banting, F. G., Best, C. H., Collip, J. B., Campbell, W. R., & Fletcher, A. A. (1922). Pancreatic Extracts in the Treatment of Diabetes Mellitus. *Can Med Assoc J*, 12(3), 141-146.
- Barrington, P., Chien, J. Y., Showalter, H. D., Schneck, K., Cui, S., Tibaldi, F., . . . Hardy, T. A. (2011). A 5-week study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of LY2189265, a novel, long-acting glucagon-like peptide-1 analogue, in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*, 13(5), 426-433. doi:10.1111/j.1463-1326.2011.01364.x

- Barrington, P., Chien, J. Y., Tibaldi, F., Showalter, H. D., Schneck, K., & Ellis, B. (2011). LY2189265, a long-acting glucagon-like peptide-1 analogue, showed a dose-dependent effect on insulin secretion in healthy subjects. *Diabetes Obes Metab*, *13*(5), 434-438. doi:10.1111/j.1463-1326.2011.01365.x
- Bartosch-Härlid, A., & Andersson, R. (2010). Diabetes mellitus in pancreatic cancer and the need for diagnosis of asymptomatic disease. *Pancreatology*, *10*(4), 423-428. doi:10.1159/000264676
- Becker, R. H., Stechl, J., Msihid, J., & Kapitza, C. (2014). Lixisenatide resensitizes the insulin-secretory response to intravenous glucose challenge in people with type 2 diabetes-- a study in both people with type 2 diabetes and healthy subjects. *Diabetes Obes Metab*, *16*(9), 793-800. doi:10.1111/dom.12278
- Becker, R. H., Stechl, J., Steintraesser, A., Golor, G., & Pellissier, F. (2015). Lixisenatide reduces postprandial hyperglycaemia via gastrostatic and insulinotropic effects. *Diabetes Metab Res Rev*, *31*(6), 610-618. doi:10.1002/dmrr.2647
- Bergental, R. M., Wysham, C., Macconell, L., Malloy, J., Walsh, B., Yan, P., . . . Porter, L. E. (2010). Efficacy and safety of exenatide once weekly versus sitagliptin or pioglitazone as an adjunct to metformin for treatment of type 2 diabetes (DURATION-2): a randomised trial. *Lancet*, *376*(9739), 431-439. doi:10.1016/s0140-6736(10)60590-9
- Biering, H., Knappe, G., Gerl, H., & Lochs, H. (2000). [Prevalence of diabetes in acromegaly and Cushing syndrome]. *Acta Med Austriaca*, *27*(1), 27-31. doi:10.1046/j.1563-2571.2000.200106.x
- Blair, H. A., & Keating, G. M. (2015). Albiglutide: a review of its use in patients with type 2 diabetes mellitus. *Drugs*, *75*(6), 651-663. doi:10.1007/s40265-015-0370-5
- Blase, E., Taylor, K., Gao, H. Y., Wintle, M., & Fineman, M. (2005). Pharmacokinetics of an oral drug (acetaminophen) administered at various times in relation to subcutaneous injection of exenatide (exendin-4) in healthy subjects. *J Clin Pharmacol*, *45*(5), 570-577. doi:10.1177/0091270004274432
- Bliss, M. (2013). *The discovery of insulin*: University of Chicago Press.
- Bloch, O., Blatt, A., Appel, M. Y., Ben Yehudah, G., Cantrell, D., Goldberg, M., . . . Rapoport, M. J. (2021). Coronary atherosclerosis severity is closely associated with decreased GLP-1R positivity among CD16(+) pro-inflammatory and patrolling monocyte subsets. *Atheroscler Plus*, *46*, 15-19. doi:10.1016/j.athplu.2021.10.001
- Blundell, J., Finlayson, G., Axelsen, M., Flint, A., Gibbons, C., Kvist, T., & Hjerpsted, J. B. (2017). Effects of once-weekly semaglutide on appetite, energy intake, control of eating, food preference and body weight in subjects with obesity. *Diabetes Obes Metab*, *19*(9), 1242-1251. doi:10.1111/dom.12932
- Bolli, G. B., Munteanu, M., Dotsenko, S., Niemoeller, E., Boka, G., Wu, Y., & Hanefeld, M. (2014). Efficacy and safety of lixisenatide once daily vs. placebo in people with Type 2 diabetes insufficiently controlled on metformin (GetGoal-F1). *Diabet Med*, *31*(2), 176-184. doi:10.1111/dme.12328
- Brønden, A., Knop, F. K., & Christensen, M. B. (2017). Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Albiglutide. *Clin Pharmacokinet*, *56*(7), 719-731. doi:10.1007/s40262-016-0499-8
- Bruen, R., Curley, S., Kajani, S., Lynch, G., O'Reilly, M. E., Dillon, E. T., . . . Belton, O. (2019). Liraglutide Attenuates Preestablished Atherosclerosis in Apolipoprotein E-Deficient Mice via Regulation of Immune Cell Phenotypes and Proinflammatory Mediators. *J Pharmacol Exp Ther*, *370*(3), 447-458. doi:10.1124/jpet.119.258343
- Brunetti, A., Chiefari, E., & Foti, D. (2014). Recent advances in the molecular genetics of type 2 diabetes mellitus. *World journal of diabetes*, *5*(2), 128.

- Buřdak, Ł., Machnik, G., Buřdak, R. J., Łabuzek, K., Bořdys, A., & Okopieř, B. (2016). Exenatide and metformin express their anti-inflammatory effects on human monocytes/macrophages by the attenuation of MAPKs and NFκB signaling. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, *389*(10), 1103-1115. doi:10.1007/s00210-016-1277-8
- Burness, C. B., & Scott, L. J. (2015). Dulaglutide: A Review in Type 2 Diabetes. *BioDrugs*, *29*(6), 407-418. doi:10.1007/s40259-015-0143-4
- Burton, P. R., Clayton, D. G., Cardon, L. R., Craddock, N., Deloukas, P., Duncanson, A., . . . Primary, I. (2007). Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature*, *447*(7145), 661-678. doi:10.1038/nature05911
- Buse, J. B., Garber, A., Rosenstock, J., Schmidt, W. E., Brett, J. H., Videbæk, N., . . . Nauck, M. (2011). Liraglutide treatment is associated with a low frequency and magnitude of antibody formation with no apparent impact on glycemic response or increased frequency of adverse events: results from the Liraglutide Effect and Action in Diabetes (LEAD) trials. *J Clin Endocrinol Metab*, *96*(6), 1695-1702. doi:10.1210/jc.2010-2822
- Bush, M., Scott, R., Watanalumlard, P., Zhi, H., & Lewis, E. (2012). Effects of multiple doses of albiglutide on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of digoxin, warfarin, or a low-dose oral contraceptive. *Postgrad Med*, *124*(6), 55-72. doi:10.3810/pgm.2012.11.2613
- Cai, X., She, M., Xu, M., Chen, H., Li, J., Chen, X., . . . Li, H. (2018). GLP-1 treatment protects endothelial cells from oxidative stress-induced autophagy and endothelial dysfunction. *Int J Biol Sci*, *14*(12), 1696-1708. doi:10.7150/ijbs.27774
- Calanna, S., Christensen, M., Holst, J. J., Laferrère, B., Gluud, L. L., Vilsbøll, T., & Knop, F. K. (2013). Secretion of glucagon-like peptide-1 in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses of clinical studies. *Diabetologia*, *56*(5), 965-972. doi:10.1007/s00125-013-2841-0
- Cameron, J. S. (2006). The discovery of diabetic nephropathy: from small print to centre stage. *J Nephrol*, *19 Suppl 10*, S75-87.
- Carone, F. A., Peterson, D. R., & Flouret, G. (1982). Renal tubular processing of small peptide hormones. *J Lab Clin Med*, *100*(1), 1-14.
- Carr, R. D., Larsen, M. O., Winzell, M. S., Jelic, K., Lindgren, O., Deacon, C. F., & Ahrén, B. (2008). Incretin and islet hormonal responses to fat and protein ingestion in healthy men. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, *295*(4), E779-784. doi:10.1152/ajpendo.90233.2008
- Chang, G., Liu, J., Qin, S., Jiang, Y., Zhang, P., Yu, H., . . . Zhang, D. (2018). Cardioprotection by exenatide: A novel mechanism via improving mitochondrial function involving the GLP-1 receptor/cAMP/PKA pathway. *Int J Mol Med*, *41*(3), 1693-1703. doi:10.3892/ijmm.2017.3318
- Cheema, A., Makadia, B., Karwadia, T., Bajwa, R., & Hossain, M. (2018). Autoimmune Diabetes Associated With Pembrolizumab: A Review of Published Case Reports. *World J Oncol*, *9*(1), 1-4. doi:10.14740/wjon1085w
- Chen, A., Chen, Z., Xia, Y., Lu, D., Yang, X., Sun, A., . . . Ge, J. (2018). Liraglutide attenuates NLRP3 inflammasome-dependent pyroptosis via regulating SIRT1/NOX4/ROS pathway in H9c2 cells. *Biochem Biophys Res Commun*, *499*(2), 267-272. doi:10.1016/j.bbrc.2018.03.142
- Chen, J., Xu, S., Zhou, W., Wu, L., Wang, L., & Li, W. (2020). Exendin-4 Reduces Ventricular Arrhythmia Activity and Calcium Sparks-Mediated Sarcoplasmic Reticulum Ca Leak in Rats with Heart Failure. *Int Heart J*, *61*(1), 145-152. doi:10.1536/ihj.19-327



- Chen, L., Magliano, D. J., & Zimmet, P. Z. (2011). The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus--present and future perspectives. *Nat Rev Endocrinol*, *8*(4), 228-236. doi:10.1038/nrendo.2011.183
- Chen, P., Yang, F., Wang, W., Li, X., Liu, D., Zhang, Y., . . . Wang, X. (2021). Liraglutide Attenuates Myocardial Fibrosis via Inhibition of AT1R-Mediated ROS Production in Hypertensive Mice. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, *26*(2), 179-188. doi:10.1177/1074248420942007
- Cheng, C. K., Luo, J. Y., Lau, C. W., Cho, W. C., Ng, C. F., Ma, R. C. W., . . . Huang, Y. (2021). A GLP-1 analog lowers ER stress and enhances protein folding to ameliorate homocysteine-induced endothelial dysfunction. *Acta Pharmacol Sin*, *42*(10), 1598-1609. doi:10.1038/s41401-020-00589-x
- Chiquette, E., Toth, P. P., Ramirez, G., Cobble, M., & Chilton, R. (2012). Treatment with exenatide once weekly or twice daily for 30 weeks is associated with changes in several cardiovascular risk markers. *Vasc Health Risk Manag*, *8*, 621-629. doi:10.2147/vhrm.S37969
- Chistiakov, D. A., Voronova, N. V., & Chistiakov, P. A. (2008). The crucial role of IL-2/IL-2RA-mediated immune regulation in the pathogenesis of type 1 diabetes, an evidence coming from genetic and animal model studies. *Immunol Lett*, *118*(1), 1-5. doi:10.1016/j.imlet.2008.03.002
- Choudhury, A. A., & Devi Rajeswari, V. (2021). Gestational diabetes mellitus - A metabolic and reproductive disorder. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, *143*, 112183. doi:<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112183>
- Christensen, A. A., & Gannon, M. (2019). The Beta Cell in Type 2 Diabetes. *Curr Diab Rep*, *19*(9), 81. doi:10.1007/s11892-019-1196-4
- Clarke, P., Gray, A., Legood, R., Briggs, A., & Holman, R. (2003). The impact of diabetes-related complications on healthcare costs: results from the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS Study No. 65). *Diabetic Medicine*, *20*(6), 442-450.
- Clements, J. N., Isaacs, D., Hartman, R. E., & Gambill, K. (2021). Pharmacokinetics and Clinical Implications of Oral Semaglutide for Type 2 Diabetes Mellitus. *Clin Pharmacokinet*, *60*(2), 153-163. doi:10.1007/s40262-020-00951-6
- Colclough, K., Bellanne-Chantelot, C., Saint-Martin, C., Flanagan, S. E., & Ellard, S. (2013). Mutations in the genes encoding the transcription factors hepatocyte nuclear factor 1 alpha and 4 alpha in maturity-onset diabetes of the young and hyperinsulinemic hypoglycemia. *Hum Mutat*, *34*(5), 669-685. doi:10.1002/humu.22279
- Cooley, B. C., Nevado, J., Mellad, J., Yang, D., St Hilaire, C., Negro, A., . . . Boehm, M. (2014). TGF- $\beta$  signaling mediates endothelial-to-mesenchymal transition (EndMT) during vein graft remodeling. *Sci Transl Med*, *6*(227), 227ra234. doi:10.1126/scitranslmed.3006927
- Copley, K., McCowen, K., Hiles, R., Nielsen, L. L., Young, A., & Parkes, D. G. (2006). Investigation of exenatide elimination and its in vivo and in vitro degradation. *Curr Drug Metab*, *7*(4), 367-374. doi:10.2174/138920006776873490
- Cosson, E. (2010). Diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus. *Diabetes Metab*, *36*(6 Pt 2), 538-548. doi:10.1016/j.diabet.2010.11.007
- Czech, M. P. (2017). Insulin action and resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nat Med*, *23*(7), 804-814. doi:10.1038/nm.4350
- Dagenais, G. R., Gerstein, H. C., Zhang, X., McQueen, M., Lear, S., Lopez-Jaramillo, P., . . . Yusuf, S. (2016). Variations in Diabetes Prevalence in Low-, Middle-, and High-Income Countries: Results From the Prospective Urban and Rural Epidemiological Study. *Diabetes care*, *39*(5), 780-787. doi:10.2337/dc15-2338

- Dai, Y., Dai, D., Wang, X., Ding, Z., Li, C., & Mehta, J. L. (2014). GLP-1 agonists inhibit ox-LDL uptake in macrophages by activating protein kinase A. *J Cardiovasc Pharmacol*, *64*(1), 47-52. doi:10.1097/fjc.000000000000087
- Davies, M., Pieber, T. R., Hartoft-Nielsen, M.-L., Hansen, O. K. H., Jabbour, S., & Rosenstock, J. (2017). Effect of Oral Semaglutide Compared With Placebo and Subcutaneous Semaglutide on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *Jama*, *318*(15), 1460-1470. doi:10.1001/jama.2017.14752
- Deacon, C. F. (2005). What do we know about the secretion and degradation of incretin hormones? *Regul Pept*, *128*(2), 117-124. doi:10.1016/j.regpep.2004.06.007
- Deacon, C. F., & Ahrén, B. (2011). Physiology of incretins in health and disease. *Rev Diabet Stud*, *8*(3), 293-306. doi:10.1900/rds.2011.8.293
- Deacon, C. F., Nauck, M. A., Toft-Nielsen, M., Pridal, L., Willms, B., & Holst, J. J. (1995). Both subcutaneously and intravenously administered glucagon-like peptide I are rapidly degraded from the NH<sub>2</sub>-terminus in type II diabetic patients and in healthy subjects. *Diabetes*, *44*(9), 1126-1131. doi:10.2337/diab.44.9.1126
- DeFronzo, R. A., Ferrannini, E., Zimmet, P., & Alberti, G. (2015). *International textbook of diabetes mellitus*: John Wiley & Sons.
- Delépine, M., Nicolino, M., Barrett, T., Golamaully, M., Lathrop, G. M., & Julier, C. (2000). EIF2AK3, encoding translation initiation factor 2-alpha kinase 3, is mutated in patients with Wolcott-Rallison syndrome. *Nat Genet*, *25*(4), 406-409. doi:10.1038/78085
- Distiller, L., & Ruus, P. (2008). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of GLP-1 agonist AVE0010 in type 2 diabetes patients. *Diabetes*, *57*, A154-A155.
- Drucker, D. J. (2006). The biology of incretin hormones. *Cell Metab*, *3*(3), 153-165. doi:10.1016/j.cmet.2006.01.004
- Drucker, D. J. (2007). Dipeptidyl peptidase-4 inhibition and the treatment of type 2 diabetes: preclinical biology and mechanisms of action. *Diabetes care*, *30*(6), 1335-1343. doi:10.2337/dc07-0228
- Drucker, D. J. (2016). The Cardiovascular Biology of Glucagon-like Peptide-1. *Cell Metab*, *24*(1), 15-30. doi:10.1016/j.cmet.2016.06.009
- Drucker, D. J. (2018). Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-like Peptide-1. *Cell Metab*, *27*(4), 740-756. doi:10.1016/j.cmet.2018.03.001
- Drucker, D. J., Buse, J. B., Taylor, K., Kendall, D. M., Trautmann, M., Zhuang, D., & Porter, L. (2008). Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study. *Lancet*, *372*(9645), 1240-1250. doi:10.1016/s0140-6736(08)61206-4
- Edwards, C. M., Stanley, S. A., Davis, R., Brynes, A. E., Frost, G. S., Seal, L. J., . . . Bloom, S. R. (2001). Exendin-4 reduces fasting and postprandial glucose and decreases energy intake in healthy volunteers. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, *281*(1), E155-161. doi:10.1152/ajpendo.2001.281.1.E155
- Elashoff, M., Matveyenko, A. V., Gier, B., Elashoff, R., & Butler, P. C. (2011). Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. *Gastroenterology*, *141*(1), 150-156. doi:10.1053/j.gastro.2011.02.018
- Elbrønd, B., Jakobsen, G., Larsen, S., Agersø, H., Jensen, L. B., Rolan, P., . . . Zdravkovic, M. (2002). Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and tolerability of a single-dose of NN2211, a long-acting glucagon-like peptide 1 derivative, in healthy male subjects. *Diabetes care*, *25*(8), 1398-1404. doi:10.2337/diacare.25.8.1398
- Eng, J., Kleinman, W. A., Singh, L., Singh, G., & Raufman, J. P. (1992). Isolation and characterization of exendin-4, an exendin-3 analogue, from *Heloderma suspectum* venom. Further evidence for an exendin receptor on dispersed acini from guinea pig pancreas. *J Biol Chem*, *267*(11), 7402-7405.

- Fan, S. H., Xiong, Q. F., Wang, L., Zhang, L. H., & Shi, Y. W. (2020). Glucagon-like peptide 1 treatment reverses vascular remodelling by downregulating matrix metalloproteinase 1 expression through inhibition of the ERK1/2/NF- $\kappa$ B signalling pathway. *Mol Cell Endocrinol*, *518*, 111005. doi:10.1016/j.mce.2020.111005
- Feng, L., Wang, J., & Ma, X. (2018). Exogenous SERP1 attenuates restenosis by restoring GLP-1 receptor activity in diabetic rats following vascular injury. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, *103*, 290-300. doi:<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.04.039>
- Fonseca, V. A., Alvarado-Ruiz, R., Raccach, D., Boka, G., Miossec, P., & Gerich, J. E. (2012). Efficacy and safety of the once-daily GLP-1 receptor agonist lixisenatide in monotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients with type 2 diabetes (GetGoal-Mono). *Diabetes care*, *35*(6), 1225-1231. doi:10.2337/dc11-1935
- Forouhi, N. G., & Wareham, N. J. (2014). Epidemiology of diabetes. *Medicine (Abingdon)*, *42*(12), 698-702. doi:10.1016/j.mpmed.2014.09.007
- Fossati, P. (2004). [Edouard Laguesse at Lille in 1893 created the term "endocrine" and opened the endocrinology era]. *Hist Sci Med*, *38*(4), 433-439.
- Frank, E., Nothmann, M., & Wagner, A. (1926). Über synthetisch dargestellte Körper mit insulinartiger Wirkung auf den normalen und diabetischen Organismus. *Klinische Wochenschrift*, *5*(45), 2100-2107.
- Freeman, J. S. (2010). A physiologic and pharmacological basis for implementation of incretin hormones in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc*, *85*(12 Suppl), S5-S14. doi:10.4065/mcp.2010.0467
- Froguel, P., & Velho, G. (1999). Molecular Genetics of Maturity-onset Diabetes of the Young. *Trends Endocrinol Metab*, *10*(4), 142-146. doi:10.1016/s1043-2760(98)00134-9
- Frohnert, B. I., Ode, K. L., Moran, A., Nathan, B. M., Laguna, T., Holme, B., & Thomas, W. (2010). Impaired fasting glucose in cystic fibrosis. *Diabetes care*, *33*(12), 2660-2664. doi:10.2337/dc10-0613
- Fu, Z., Mui, D., Zhu, H., & Zhang, Y. (2020). Exenatide inhibits NF- $\kappa$ B and attenuates ER stress in diabetic cardiomyocyte models. *Aging (Albany NY)*, *12*(9), 8640-8651. doi:10.18632/aging.103181
- Gaballah, H. H., Zakaria, S. S., Mwafy, S. E., Tahoona, N. M., & Ebeid, A. M. (2017). Mechanistic insights into the effects of quercetin and/or GLP-1 analogue liraglutide on high-fat diet/streptozotocin-induced type 2 diabetes in rats. *Biomed Pharmacother*, *92*, 331-339. doi:10.1016/j.biopha.2017.05.086
- Gæde, P., Lund-Andersen, H., Parving, H.-H., & Pedersen, O. (2008). Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, *358*(6), 580-591.
- Galicia-Garcia, U., Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., Uribe, K. B., . . . Martín, C. (2020). Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. *International journal of molecular sciences*, *21*(17), 6275.
- Garber, A. J. (2011). Long-acting glucagon-like peptide 1 receptor agonists: a review of their efficacy and tolerability. *Diabetes care*, *34* Suppl 2(Suppl 2), S279-284. doi:10.2337/dc11-s231
- García-Herrero, C. M., Rubio-Cabezas, O., Azriel, S., Gutierrez-Nogués, A., Aragonés, A., Vincent, O., . . . Navas, M. A. (2012). Functional characterization of MODY2 mutations highlights the importance of the fine-tuning of glucokinase and its role in glucose sensing. *PLoS One*, *7*(1), e30518. doi:10.1371/journal.pone.0030518
- Garczorz, W., Gallego-Colon, E., Kosowska, A., Klych-Ratuszny, A., Woźniak, M., Marcol, W., . . . Francuz, T. (2018). Exenatide exhibits anti-inflammatory properties and modulates endothelial response to tumor necrosis factor  $\alpha$ -mediated activation. *Cardiovasc Ther*, *36*(2). doi:10.1111/1755-5922.12317

- Gardner, D. S., & Tai, E. S. (2012). Clinical features and treatment of maturity onset diabetes of the young (MODY). *Diabetes Metab Syndr Obes*, *5*, 101-108. doi:10.2147/dmso.S23353
- Gautier, T., Silwal, R., Saremi, A., Boss, A., & Breton, M. D. (2022). Modeling the Effect of Subcutaneous Lixisenatide on Glucoregulatory Endocrine Secretions and Gastric Emptying in Type 2 Diabetes to Simulate the Effect of iGlarLixi Administration Timing on Blood Sugar Profiles. *Journal of Diabetes Science and Technology*, *16*(2), 428-433. doi:10.1177/19322968211015671
- Gedulin, B. R., Smith, P. A., Jodka, C. M., Chen, K., Bhavsar, S., Nielsen, L. L., . . . Young, A. A. (2008). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of exenatide following alternate routes of administration. *Int J Pharm*, *356*(1-2), 231-238. doi:10.1016/j.ijpharm.2008.01.015
- Gilbert, M. P., & Pratley, R. E. (2020). GLP-1 Analogs and DPP-4 Inhibitors in Type 2 Diabetes Therapy: Review of Head-to-Head Clinical Trials. *Front Endocrinol (Lausanne)*, *11*, 178. doi:10.3389/fendo.2020.00178
- Glaser, B., Kesavan, P., Heyman, M., Davis, E., Cuesta, A., Buchs, A., . . . Herold, K. C. (1998). Familial hyperinsulinism caused by an activating glucokinase mutation. *N Engl J Med*, *338*(4), 226-230. doi:10.1056/nejm199801223380404
- Grant, S. F., Thorleifsson, G., Reynisdottir, I., Benediktsson, R., Manolescu, A., Sainz, J., . . . Stefansson, K. (2006). Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes. *Nat Genet*, *38*(3), 320-323. doi:10.1038/ng1732
- Green, A., Christian Hirsch, N., & Krøger Pramming, S. (2003). The changing world demography of type 2 diabetes. *Diabetes/metabolism research and reviews*, *19*(1), 3-7.
- Gribble, F. M., Williams, L., Simpson, A. K., & Reimann, F. (2003). A novel glucose-sensing mechanism contributing to glucagon-like peptide-1 secretion from the GLUTag cell line. *Diabetes*, *52*(5), 1147-1154. doi:10.2337/diabetes.52.5.1147
- Gruppuso, P. A., Gorden, P., Kahn, C. R., Cornblath, M., Zeller, W. P., & Schwartz, R. (1984). Familial hyperproinsulinemia due to a proposed defect in conversion of proinsulin to insulin. *N Engl J Med*, *311*(10), 629-634. doi:10.1056/nejm198409063111003
- Guo, C., Huang, T., Chen, A., Chen, X., Wang, L., Shen, F., & Gu, X. (2016). Glucagon-like peptide 1 improves insulin resistance in vitro through anti-inflammation of macrophages. *Braz J Med Biol Res*, *49*(12), e5826. doi:10.1590/1414-431x20165826
- Gutniak, M., Ørkov, C., Holst, J. J., Ahrén, B., & Efendić, S. (1992). Antidiabetogenic effect of glucagon-like peptide-1 (7–36) amide in normal subjects and patients with diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine*, *326*(20), 1316-1322.
- Halban, P. A., Polonsky, K. S., Bowden, D. W., Hawkins, M. A., Ling, C., Mather, K. J., . . . Weir, G. C. (2014).  $\beta$ -cell failure in type 2 diabetes: postulated mechanisms and prospects for prevention and treatment. *Diabetes care*, *37*(6), 1751-1758. doi:10.2337/dc14-0396
- Hall, S., Isaacs, D., & Clements, J. N. (2018). Pharmacokinetics and Clinical Implications of Semaglutide: A New Glucagon-Like Peptide (GLP)-1 Receptor Agonist. *Clin Pharmacokinet*, *57*(12), 1529-1538. doi:10.1007/s40262-018-0668-z
- Hattersley, A. T., Greeley, S. A. W., Polak, M., Rubio-Cabezas, O., Njølstad, P. R., Mlynarski, W., . . . Craig, M. E. (2018). ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*, *19* Suppl 27, 47-63. doi:10.1111/pedi.12772
- Hauge, C., Breitschaft, A., Hartoft-Nielsen, M. L., Jensen, S., & Bækdal, T. A. (2021). Effect of oral semaglutide on the pharmacokinetics of thyroxine after dosing of levothyroxine and the influence of co-administered tablets on the pharmacokinetics of oral semaglutide in healthy subjects: an open-label, one-sequence crossover, single-

- center, multiple-dose, two-part trial. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 17(9), 1139-1148. doi:10.1080/17425255.2021.1955856
- Hausner, H., Derving Karsbøl, J., Holst, A. G., Jacobsen, J. B., Wagner, F. D., Golor, G., & Anderson, T. W. (2017). Effect of Semaglutide on the Pharmacokinetics of Metformin, Warfarin, Atorvastatin and Digoxin in Healthy Subjects. *Clin Pharmacokinet*, 56(11), 1391-1401. doi:10.1007/s40262-017-0532-6
- He, J., Kang, Y., Lian, C., Wu, J., Zhou, H., & Ye, X. (2019). Effect of miR-19b on the protective effect of Exendin-4 on islet cells in non-obese diabetic mice. *Exp Ther Med*, 18(1), 503-508. doi:10.3892/etm.2019.7598
- Hedderson, M. M., Darbinian, J. A., & Ferrara, A. (2010). Disparities in the risk of gestational diabetes by race-ethnicity and country of birth. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 24(5), 441-448. doi:10.1111/j.1365-3016.2010.01140.x
- Helmstädter, J., Keppeler, K., Küster, L., Münzel, T., Daiber, A., & Steven, S. (2022). Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists and their cardiovascular benefits-The role of the GLP-1 receptor. *Br J Pharmacol*, 179(4), 659-676. doi:10.1111/bph.15462
- Hetenyi, G., Jr. (1995). The day after: how insulin was received by the medical profession. *Perspect Biol Med*, 38(3), 396-405. doi:10.1353/pbm.1995.0007
- Heuvelman, V. D., Van Raalte, D. H., & Smits, M. M. (2020). Cardiovascular effects of glucagon-like peptide 1 receptor agonists: from mechanistic studies in humans to clinical outcomes. *Cardiovasc Res*, 116(5), 916-930. doi:10.1093/cvr/cvz323
- Hirschberg, J. (1890). Über diabetische netzhautentzündung. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 16(51), 1181-1185.
- Hjerpsted, J. B., Flint, A., Brooks, A., Axelsen, M. B., Kvist, T., & Blundell, J. (2018). Semaglutide improves postprandial glucose and lipid metabolism, and delays first-hour gastric emptying in subjects with obesity. *Diabetes Obes Metab*, 20(3), 610-619. doi:10.1111/dom.13120
- Hoang Do, O., & Thorn, P. (2015). Insulin secretion from beta cells within intact islets: location matters. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 42(4), 406-414. doi:10.1111/1440-1681.12368
- Højberg, P. V., Vilsbøll, T., Rabøl, R., Knop, F. K., Bache, M., Krarup, T., . . . Madsbad, S. (2009). Four weeks of near-normalisation of blood glucose improves the insulin response to glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulinotropic polypeptide in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*, 52(2), 199-207. doi:10.1007/s00125-008-1195-5
- Holst, J. J. (2006). Glucagon-like peptide-1: from extract to agent. The Claude Bernard Lecture, 2005. *Diabetologia*, 49(2), 253-260. doi:10.1007/s00125-005-0107-1
- Holst, J. J. (2007). The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev*, 87(4), 1409-1439. doi:10.1152/physrev.00034.2006
- Home, P. D., Shamanna, P., Stewart, M., Yang, F., Miller, M., Perry, C., & Carr, M. C. (2015). Efficacy and tolerability of albiglutide versus placebo or pioglitazone over 1 year in people with type 2 diabetes currently taking metformin and glimepiride: HARMONY 5. *Diabetes Obes Metab*, 17(2), 179-187. doi:10.1111/dom.12414
- Horikawa, Y., Oda, N., Cox, N. J., Li, X., Orho-Melander, M., Hara, M., . . . Bell, G. I. (2000). Genetic variation in the gene encoding calpain-10 is associated with type 2 diabetes mellitus. *Nat Genet*, 26(2), 163-175. doi:10.1038/79876
- Hu, F. B. (2011). Globalization of diabetes: the role of diet, lifestyle, and genes. *Diabetes care*, 34(6), 1249-1257. doi:10.2337/dc11-0442
- Hu, S. Y., Zhang, Y., Zhu, P. J., Zhou, H., & Chen, Y. D. (2017). Liraglutide directly protects cardiomyocytes against reperfusion injury possibly via modulation of intracellular calcium homeostasis. *J Geriatr Cardiol*, 14(1), 57-66. doi:10.11909/j.issn.1671-5411.2017.01.008

- Hughes, J. W., Riddlesworth, T. D., DiMeglio, L. A., Miller, K. M., Rickels, M. R., McGill, J. B., & Network, T. D. E. C. (2016). Autoimmune diseases in children and adults with type 1 diabetes from the T1D Exchange Clinic Registry. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *101*(12), 4931-4937.
- Hui, J. M., Sud, A., Farrell, G. C., Bandara, P., Byth, K., Kench, J. G., . . . George, J. (2003). Insulin resistance is associated with chronic hepatitis C virus infection and fibrosis progression [corrected]. *Gastroenterology*, *125*(6), 1695-1704. doi:10.1053/j.gastro.2003.08.032
- Husain, M., Birkenfeld, A. L., Donsmark, M., Dungan, K., Eliaschewitz, F. G., Franco, D. R., . . . Bain, S. C. (2019). Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, *381*(9), 841-851. doi:10.1056/NEJMoa1901118
- Iafusco, D., Massa, O., Pasquino, B., Colombo, C., Iughetti, L., Bizzarri, C., . . . Barbetti, F. (2012). Minimal incidence of neonatal/infancy onset diabetes in Italy is 1:90,000 live births. *Acta Diabetol*, *49*(5), 405-408. doi:10.1007/s00592-011-0331-8
- Inzucchi, S. E., Bergenstal, R. M., Buse, J. B., Diamant, M., Ferrannini, E., Nauck, M., . . . Matthews, D. R. (2012). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes care*, *35*(6), 1364-1379. doi:10.2337/dc12-0413
- Jacobsen, L. V., Hindsberger, C., Robson, R., & Zdravkovic, M. (2009). Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of the GLP-1 analogue liraglutide. *Br J Clin Pharmacol*, *68*(6), 898-905. doi:10.1111/j.1365-2125.2009.03536.x
- Jacobsen, L. V., Vouis, J., Hindsberger, C., & Zdravkovic, M. (2011). Treatment with liraglutide--a once-daily GLP-1 analog--does not reduce the bioavailability of ethinyl estradiol/levonorgestrel taken as an oral combination contraceptive drug. *J Clin Pharmacol*, *51*(12), 1696-1703. doi:10.1177/0091270010389471
- Jelsing, J., Vrang, N., Hansen, G., Raun, K., Tang-Christensen, M., & Knudsen, L. B. (2012). Liraglutide: short-lived effect on gastric emptying -- long lasting effects on body weight. *Diabetes Obes Metab*, *14*(6), 531-538. doi:10.1111/j.1463-1326.2012.01557.x
- Jensen, L., Helleberg, H., Roffel, A., van Lier, J. J., Bjørnsdottir, I., Pedersen, P. J., . . . Pedersen, M. L. (2017). Absorption, metabolism and excretion of the GLP-1 analogue semaglutide in humans and nonclinical species. *Eur J Pharm Sci*, *104*, 31-41. doi:10.1016/j.ejps.2017.03.020
- Jespersen, M. J., Knop, F. K., & Christensen, M. (2013). GLP-1 agonists for type 2 diabetes: pharmacokinetic and toxicological considerations. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, *9*(1), 17-29. doi:10.1517/17425255.2013.731394
- Ji, L., Dong, X., Li, Y., Li, Y., Lim, S., Liu, M., . . . Eliaschewitz, F. G. (2021). Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily sitagliptin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes in SUSTAIN China: A 30-week, double-blind, phase 3a, randomized trial. *Diabetes Obes Metab*, *23*(2), 404-414. doi:10.1111/dom.14232
- Joslin, E. P. (1915). PRESENT-DAY TREATMENT AND PROGNOSIS IN DIABETES. *The American Journal of the Medical Sciences (1827-1924)*, *150*(4), 485.
- Kadowaki, T., Kadowaki, H., Mori, Y., Tobe, K., Sakuta, R., Suzuki, Y., . . . et al. (1994). A subtype of diabetes mellitus associated with a mutation of mitochondrial DNA. *N Engl J Med*, *330*(14), 962-968. doi:10.1056/nejm199404073301403
- Kahaly, G. J., & Hansen, M. P. (2016). Type 1 diabetes associated autoimmunity. *Autoimmunity reviews*, *15*(7), 644-648.
- Kalra, S., & Sahay, R. (2020). A Review on Semaglutide: An Oral Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonist in Management of Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Therapy*, *11*. doi:10.1007/s13300-020-00894-y

- Kapitza, C., Nosek, L., Jensen, L., Hartvig, H., Jensen, C. B., & Flint, A. (2015). Semaglutide, a once-weekly human GLP-1 analog, does not reduce the bioavailability of the combined oral contraceptive, ethinylestradiol/levonorgestrel. *J Clin Pharmacol*, *55*(5), 497-504. doi:10.1002/jcph.443
- Karjalainen, J., Knip, M., Hyöty, H., Leinikki, P., Ilonen, J., Käär, M. L., & Akerblom, H. K. (1988). Relationship between serum insulin autoantibodies, islet cell antibodies and Coxsackie-B4 and mumps virus-specific antibodies at the clinical manifestation of type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia*, *31*(3), 146-152. doi:10.1007/bf00276847
- Kendall, D. M. (2006). Thiazolidinediones: the case for early use. *Diabetes care*, *29*(1), 154-158.
- Kharbikar, B. N., Mohindra, P., & Desai, T. A. (2022). Biomaterials to enhance stem cell transplantation. *Cell Stem Cell*, *29*(5), 692-721. doi:10.1016/j.stem.2022.04.002
- Kim, C. (2010). Gestational diabetes: risks, management, and treatment options. *Int J Womens Health*, *2*, 339-351. doi:10.2147/ijwh.S13333
- Kim, C., Newton, K. M., & Knopp, R. H. (2002). Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes care*, *25*(10), 1862-1868. doi:10.2337/diacare.25.10.1862
- Kim, D., MacConell, L., Zhuang, D., Kothare, P. A., Trautmann, M., Fineman, M., & Taylor, K. (2007). Effects of once-weekly dosing of a long-acting release formulation of exenatide on glucose control and body weight in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes care*, *30*(6), 1487-1493. doi:10.2337/dc06-2375
- Kjems, L. L., Holst, J. J., Vølund, A., & Madsbad, S. (2003). The influence of GLP-1 on glucose-stimulated insulin secretion: effects on beta-cell sensitivity in type 2 and nondiabetic subjects. *Diabetes*, *52*(2), 380-386. doi:10.2337/diabetes.52.2.380
- Knip, M., & Siljander, H. (2008). Autoimmune mechanisms in type 1 diabetes. *Autoimmunity reviews*, *7*(7), 550-557.
- Knowler, W. C., Barrett-Connor, E., Fowler, S. E., Hamman, R. F., Lachin, J. M., Walker, E. A., & Nathan, D. M. (2002). Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*, *346*(6), 393-403. doi:10.1056/NEJMoa012512
- Kolterman, O. G., Kim, D. D., Shen, L., Ruggles, J. A., Nielsen, L. L., Fineman, M. S., & Baron, A. D. (2005). Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of exenatide in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Health Syst Pharm*, *62*(2), 173-181. doi:10.1093/ajhp/62.2.173
- Kothare, P. A., Linnebjerg, H., Skrivaneck, Z., Reddy, S., Mace, K., Pena, A., . . . Mitchell, M. (2007). Exenatide effects on statin pharmacokinetics and lipid response. *Int J Clin Pharmacol Ther*, *45*(2), 114-120. doi:10.5414/cpp45114
- Krejs, G. J., Orci, L., Conlon, J. M., Ravazzola, M., Davis, G. R., Raskin, P., . . . Unger, R. H. (1979). Somatostatinoma syndrome. Biochemical, morphologic and clinical features. *N Engl J Med*, *301*(6), 285-292. doi:10.1056/nejm197908093010601
- Labarre, J.-F. (1932). *Sur les possibilites d'un traitement du diabete par l'incrétiline*.
- Lahtela, J. T., Knip, M., Paul, R., Antonen, J., & Salmi, J. (1997). Severe antibody-mediated human insulin resistance: successful treatment with the insulin analog lispro: a case report. *Diabetes care*, *20*(1), 71-73.
- Lanceraux, E. (1880). Etude comparative du diabète maigre et du diabète gras. *Union méd. Paris*, *39*, 161.
- Langerhans, P. (1869). Beitrage zur mikroskopischen anatomie der bauchspeicheldruse, inaugural disseration. *Gustav Lange*.

- Larkin, J., Chiarion-Sileni, V., Gonzalez, R., Grob, J. J., Cowey, C. L., Lao, C. D., . . . Wolchok, J. D. (2015). Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med*, *373*(1), 23-34. doi:10.1056/NEJMoa1504030
- Lau, J., Bloch, P., Schäffer, L., Pettersson, I., Spetzler, J., Kofoed, J., . . . Kruse, T. (2015). Discovery of the Once-Weekly Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Analogue Semaglutide. *J Med Chem*, *58*(18), 7370-7380. doi:10.1021/acs.jmedchem.5b00726
- Lawrence, J. M., Contreras, R., Chen, W., & Sacks, D. A. (2008). Trends in the prevalence of preexisting diabetes and gestational diabetes mellitus among a racially/ethnically diverse population of pregnant women, 1999-2005. *Diabetes care*, *31*(5), 899-904. doi:10.2337/dc07-2345
- Levine, R. (1984). Sulfonylureas: background and development of the field. *Diabetes care*, *7*, 3-7.
- Li, A. Q., Zhao, L., Zhou, T. F., Zhang, M. Q., & Qin, X. M. (2015). Exendin-4 promotes endothelial barrier enhancement via PKA- and Epac1-dependent Rac1 activation. *Am J Physiol Cell Physiol*, *308*(2), C164-175. doi:10.1152/ajpcell.00249.2014
- Li, Q., Yao, Y., Shi, S., Zhou, M., Zhou, Y., Wang, M., . . . Tu, X. (2020). Inhibition of miR-21 alleviated cardiac perivascular fibrosis via repressing EndMT in T1DM. *J Cell Mol Med*, *24*(1), 910-920. doi:10.1111/jcmm.14800
- Linnebjerg, H., Kothare, P. A., Park, S., Mace, K., Reddy, S., Mitchell, M., & Lins, R. (2007). Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of exenatide. *Br J Clin Pharmacol*, *64*(3), 317-327. doi:10.1111/j.1365-2125.2007.02890.x
- Liu, M., Weiss, M. A., Arunagiri, A., Yong, J., Rege, N., Sun, J., . . . Arvan, P. (2018). Biosynthesis, structure, and folding of the insulin precursor protein. *Diabetes Obes Metab*, *20* Suppl 2(Suppl 2), 28-50. doi:10.1111/dom.13378
- Lovic, D., Piperidou, A., Zografou, I., Grassos, H., Pittaras, A., & Manolis, A. (2020). The Growing Epidemic of Diabetes Mellitus. *Curr Vasc Pharmacol*, *18*(2), 104-109. doi:10.2174/1570161117666190405165911
- Lu, K., Chang, G., Ye, L., Zhang, P., Li, Y., & Zhang, D. (2015). Protective effects of extendin-4 on hypoxia/reoxygenation-induced injury in H9c2 cells. *Mol Med Rep*, *12*(2), 3007-3016. doi:10.3892/mmr.2015.3682
- Lumpkin, M. (2000). Troglitazone: presentation to advisory committee. *Center for Drug Evaluation & Research, US Food and Drug Administration*. May.
- Luna, B., & Feinglos, M. N. (2001). Drug-induced hyperglycemia. *Jama*, *286*(16), 1945-1948. doi:10.1001/jama.286.16.1945
- Luo, X., Hu, Y., He, S., Ye, Q., Lv, Z., Liu, J., & Chen, X. (2019). Dulaglutide inhibits high glucose-induced endothelial dysfunction and NLRP3 inflammasome activation. *Arch Biochem Biophys*, *671*, 203-209. doi:10.1016/j.abb.2019.07.008
- Ma, X., Liu, Z., Ilyas, I., Little, P. J., Kamato, D., Sahebka, A., . . . Xu, S. (2021). GLP-1 receptor agonists (GLP-1RAs): cardiovascular actions and therapeutic potential. *Int J Biol Sci*, *17*(8), 2050-2068. doi:10.7150/ijbs.59965
- Macleod, J. (1914). Recent work on the pathologic physiology of glycosuria. *Jama*, *113*, 1226-1235.
- Madsbad, S. (2016). Review of head-to-head comparisons of glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Diabetes Obes Metab*, *18*(4), 317-332. doi:10.1111/dom.12596
- Maehle, A. H., & Pranghofer, S. (2010). Medical confidentiality in the late nineteenth and early twentieth centuries: an Anglo-German comparison. *Medizinhist J*, *45*(2), 189-221.
- Mai, G., Fan, L., Li, M., Zhang, P., Gan, C., Huang, Q., & Shentu, J. (2020). A Randomized Phase 1 Pharmacokinetic Study Comparing the Potential Biosimilar LRG201902 With Liraglutide (Victoza<sup>®</sup>) in Healthy Male Subjects. *Front Pharmacol*, *11*, 610880. doi:10.3389/fphar.2020.610880



- Malm-Erjefält, M., Bjørnsdottir, I., Vanggaard, J., Helleberg, H., Larsen, U., Oosterhuis, B., . . . Olsen, A. K. (2010). Metabolism and excretion of the once-daily human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in healthy male subjects and its in vitro degradation by dipeptidyl peptidase IV and neutral endopeptidase. *Drug Metab Dispos*, *38*(11), 1944-1953. doi:10.1124/dmd.110.034066
- Malm-Erjefält, M., Ekblom, M., Vouis, J., Zdravkovic, M., & Lennernäs, H. (2015). Effect on the Gastrointestinal Absorption of Drugs from Different Classes in the Biopharmaceutics Classification System, When Treating with Liraglutide. *Mol Pharm*, *12*(11), 4166-4173. doi:10.1021/acs.molpharmaceut.5b00278
- Marbury, T. C., Flint, A., Jacobsen, J. B., Derving Karsbøl, J., & Lasseter, K. (2017). Pharmacokinetics and Tolerability of a Single Dose of Semaglutide, a Human Glucagon-Like Peptide-1 Analog, in Subjects With and Without Renal Impairment. *Clin Pharmacokinet*, *56*(11), 1381-1390. doi:10.1007/s40262-017-0528-2
- Marre, M., Shaw, J., Brändle, M., Bebakar, W. M., Kamaruddin, N. A., Strand, J., . . . Colagiuri, S. (2009). Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with Type 2 diabetes (LEAD-1 SU). *Diabet Med*, *26*(3), 268-278. doi:10.1111/j.1464-5491.2009.02666.x
- Marso, S. P., Bain, S. C., Consoli, A., Eliaschewitz, F. G., Jódar, E., Leiter, L. A., . . . Vilsbøll, T. (2016). Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, *375*(19), 1834-1844. doi:10.1056/NEJMoa1607141
- Maselli, D. B., & Camilleri, M. (2021). Effects of GLP-1 and Its Analogs on Gastric Physiology in Diabetes Mellitus and Obesity. *Adv Exp Med Biol*, *1307*, 171-192. doi:10.1007/5584\_2020\_496
- Matschinsky, F., Liang, Y., Kesavan, P., Wang, L., Froguel, P., Velho, G., . . . et al. (1993). Glucokinase as pancreatic beta cell glucose sensor and diabetes gene. *J Clin Invest*, *92*(5), 2092-2098. doi:10.1172/jci116809
- Matsuyoshi, A., Shimoda, S., Tsuruzoe, K., Taketa, K., Chirioka, T., Sakamoto, F., . . . Araki, E. (2006). A case of slowly progressive type 1 diabetes with unstable glycemic control caused by unusual insulin antibody and successfully treated with steroid therapy. *Diabetes research and clinical practice*, *72*(3), 238-243.
- Mayo, K. E., Miller, L. J., Bataille, D., Dalle, S., Göke, B., Thorens, B., & Drucker, D. J. (2003). International Union of Pharmacology. XXXV. The glucagon receptor family. *Pharmacol Rev*, *55*(1), 167-194. doi:10.1124/pr.55.1.6
- McCarty, D., Coleman, M., & Boland, C. L. (2017). Lixisenatide: A New Daily GLP-1 Agonist for Type 2 Diabetes Management. *Ann Pharmacother*, *51*(5), 401-409. doi:10.1177/1060028017689878
- Mehta, S. H., Brancati, F. L., Sulkowski, M. S., Strathdee, S. A., Szklo, M., & Thomas, D. L. (2000). Prevalence of type 2 diabetes mellitus among persons with hepatitis C virus infection in the United States. *Ann Intern Med*, *133*(8), 592-599. doi:10.7326/0003-4819-133-8-200010170-00009
- Meier, J. J. (2012). GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*, *8*(12), 728-742. doi:10.1038/nrendo.2012.140
- Meier, J. J., & Nauck, M. A. (2010). Is the diminished incretin effect in type 2 diabetes just an epi-phenomenon of impaired beta-cell function? *Diabetes*, *59*(5), 1117-1125. doi:10.2337/db09-1899
- Meier, J. J., Rosenstock, J., Hincelin-Méry, A., Roy-Duval, C., Delfolie, A., Coester, H. V., . . . Kapitzka, C. (2015). Contrasting Effects of Lixisenatide and Liraglutide on Postprandial Glycemic Control, Gastric Emptying, and Safety Parameters in Patients With Type 2

- Diabetes on Optimized Insulin Glargine With or Without Metformin: A Randomized, Open-Label Trial. *Diabetes care*, 38(7), 1263-1273. doi:10.2337/dc14-1984
- Mellitus, D. (2005). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*, 28(S37), S5-S10.
- Mentlein, R., Gallwitz, B., & Schmidt, W. E. (1993). Dipeptidyl-peptidase IV hydrolyses gastric inhibitory polypeptide, glucagon-like peptide-1(7-36)amide, peptide histidine methionine and is responsible for their degradation in human serum. *Eur J Biochem*, 214(3), 829-835. doi:10.1111/j.1432-1033.1993.tb17986.x
- Merry, A. H., Erkens, P. M., Boer, J. M., Schouten, L. J., Feskens, E. J., Verschuren, W. M., . . . van den Brandt, P. A. (2012). Co-occurrence of metabolic factors and the risk of coronary heart disease: a prospective cohort study in the Netherlands. *Int J Cardiol*, 155(2), 223-229. doi:10.1016/j.ijcard.2010.09.047
- Miñambres, I., & Pérez, A. (2017). Is there a justification for classifying GLP-1 receptor agonists as basal and prandial? *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 9(1), 6. doi:10.1186/s13098-017-0204-6
- Monami, M., Nardini, C., & Mannucci, E. (2014). Efficacy and safety of sodium glucose co-transport-2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 16(5), 457-466.
- Moradi-Lakeh, M., Forouzanfar, M. H., El Bcheraoui, C., Daoud, F., Afshin, A., Hanson, S. W., . . . Mokdad, A. H. (2017). High Fasting Plasma Glucose, Diabetes, and Its Risk Factors in the Eastern Mediterranean Region, 1990-2013: Findings From the Global Burden of Disease Study 2013. *Diabetes care*, 40(1), 22-29. doi:10.2337/dc16-1075
- Morrow, L., Hompesch, M., Guthrie, H., Chang, D., & Chatterjee, D. J. (2011). Co-administration of liraglutide with insulin detemir demonstrates additive pharmacodynamic effects with no pharmacokinetic interaction. *Diabetes Obes Metab*, 13(1), 75-80. doi:10.1111/j.1463-1326.2010.01322.x
- Mortensen, K., Christensen, L. L., Holst, J. J., & Orskov, C. (2003). GLP-1 and GIP are colocalized in a subset of endocrine cells in the small intestine. *Regul Pept*, 114(2-3), 189-196. doi:10.1016/s0167-0115(03)00125-3
- Mosenzon, O., Blicher, T. M., Rosenlund, S., Eriksson, J. W., Heller, S., Hels, O. H., . . . Desouza, C. (2019). Efficacy and safety of oral semaglutide in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (PIONEER 5): a placebo-controlled, randomised, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 7(7), 515-527. doi:10.1016/s2213-8587(19)30192-5
- Muskiet, M. H. A., Tonneijck, L., Smits, M. M., van Baar, M. J. B., Kramer, M. H. H., Hoorn, E. J., . . . van Raalte, D. H. (2017). GLP-1 and the kidney: from physiology to pharmacology and outcomes in diabetes. *Nat Rev Nephrol*, 13(10), 605-628. doi:10.1038/nrneph.2017.123
- Naik, R. G., & Palmer, J. P. (2003). Latent autoimmune diabetes in adults (LADA). *Reviews in Endocrine and metabolic Disorders*, 4, 233-241.
- Nathan, D. M., Schreiber, E., Fogel, H., Mojsov, S., & Habener, J. F. (1992). Insulinotropic action of glucagonlike peptide-I-(7-37) in diabetic and nondiabetic subjects. *Diabetes care*, 15(2), 270-276.
- Nauck, M. A., & Meier, J. J. (2019). MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Are all GLP-1 agonists equal in the treatment of type 2 diabetes? *Eur J Endocrinol*, 181(6), R211-r234. doi:10.1530/eje-19-0566
- Nauck, M. A., Quast, D. R., Wefers, J., & Meier, J. J. (2021). GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes - state-of-the-art. *Mol Metab*, 46, 101102. doi:10.1016/j.molmet.2020.101102

- Nauck, M. A., Vardarli, I., Deacon, C. F., Holst, J. J., & Meier, J. J. (2011). Secretion of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in type 2 diabetes: what is up, what is down? *Diabetologia*, *54*(1), 10-18. doi:10.1007/s00125-010-1896-4
- Nestler, J. E., & McClanahan, M. A. (1992). Diabetes and adrenal disease. *Baillieres Clin Endocrinol Metab*, *6*(4), 829-847. doi:10.1016/s0950-351x(05)80169-7
- Nettleship, E. (1909). *On some hereditary diseases of the eye: The Bowman Lecture: Adlard and Son.*
- Neumiller, J., & Campbell, R. (2009). Liraglutide: A Once-Daily Incretin Mimetic for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *The Annals of pharmacotherapy*, *43*, 1433-1444. doi:10.1345/aph.1M134
- Neumiller, J. J. (2009). Differential chemistry (structure), mechanism of action, and pharmacology of GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors. *Journal of the American Pharmacists Association*, *49*(5), S16-S29.
- Nikolaidis, S., Virgiliou, C., Vekiou, M., Skari, A., Kechagidou, A., Gika, H., . . . Mougios, V. (2020). Effect of exercise on key pharmacokinetic parameters related to metformin absorption in healthy humans: A pilot study. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*, *30*(5), 858-864. doi:<https://doi.org/10.1111/sms.13628>
- Nissen, S. E., Nicholls, S. J., Wolski, K., Rodés-Cabau, J., Cannon, C. P., Deanfield, J. E., . . . Kapadia, S. (2008). Effect of rimonabant on progression of atherosclerosis in patients with abdominal obesity and coronary artery disease: the STRADIVARIUS randomized controlled trial. *Jama*, *299*(13), 1547-1560.
- Noctor, E., Crowe, C., Carmody, L. A., Saunders, J. A., Kirwan, B., O'Dea, A., . . . Dunne, F. P. (2016). Abnormal glucose tolerance post-gestational diabetes mellitus as defined by the International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups criteria. *Eur J Endocrinol*, *175*(4), 287-297. doi:10.1530/eje-15-1260
- Nomiyama, T., & Yanase, T. (2015). [Secondary diabetes]. *Nihon Rinsho*, *73*(12), 2008-2012.
- Nussey, S., & Whitehead, S. (2001). In *Endocrinology: An Integrated Approach*. Oxford: BIOS Scientific Publishers
- Copyright © 2001, BIOS Scientific Publishers Limited.
- Ogurtsova, K., da Rocha Fernandes, J. D., Huang, Y., Linnenkamp, U., Guariguata, L., Cho, N. H., . . . Makaroff, L. E. (2017). IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract*, *128*, 40-50. doi:10.1016/j.diabres.2017.03.024
- Okabe, K., Matsushima, S., Ikeda, S., Ikeda, M., Ishikita, A., Tadokoro, T., . . . Tsutsui, H. (2020). DPP (Dipeptidyl Peptidase)-4 Inhibitor Attenuates Ang II (Angiotensin II)-Induced Cardiac Hypertrophy via GLP (Glucagon-Like Peptide)-1-Dependent Suppression of Nox (Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate Oxidase) 4-HDAC (Histone Deacetylase) 4 Pathway. *Hypertension*, *75*(4), 991-1001. doi:10.1161/hypertensionaha.119.14400
- Osbak, K. K., Colclough, K., Saint-Martin, C., Beer, N. L., Bellanné-Chantelot, C., Ellard, S., & Gloyn, A. L. (2009). Update on mutations in glucokinase (GCK), which cause maturity-onset diabetes of the young, permanent neonatal diabetes, and hyperinsulinemic hypoglycemia. *Hum Mutat*, *30*(11), 1512-1526. doi:10.1002/humu.21110
- Ozbek, M. N., Senée, V., Aydemir, S., Kotan, L. D., Mungan, N. O., Yuksel, B., . . . Topaloglu, A. K. (2010). Wolcott–Rallison syndrome due to the same mutation (W522X) in EIF2AK3 in two unrelated families and review of the literature\*. *Pediatric Diabetes*, *11*(4), 279-285. doi:<https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2009.00591.x>
- Pavy, F. (1885). INTRODUCTORY ADDRESS TO THE DISCUSSION ON THE CLINICAL ASPECT OF GLYCOSURIA. *The Lancet*, *126*(3250), 1085-1087.
- Pavy, F. (1904). ON DIABETIC NEURITIS. *The Lancet*, *164*(4218), 17-19.

- Pearson, T., Wattis, J. A., King, J. R., MacDonald, I. A., & Mazzatti, D. J. (2016). The Effects of Insulin Resistance on Individual Tissues: An Application of a Mathematical Model of Metabolism in Humans. *Bull Math Biol*, *78*(6), 1189-1217. doi:10.1007/s11538-016-0181-1
- Petersen, A. B., & Christensen, M. (2013). Clinical potential of lixisenatide once daily treatment for type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes*, *6*, 217-231. doi:10.2147/dmso.S45379
- Pi-Sunyer, F. X., Aronne, L. J., Heshmati, H. M., Devin, J., Rosenstock, J., & RIO-North America Study Group, f. t. (2006). Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients: RIO-North America: a randomized controlled trial. *Jama*, *295*(7), 761-775.
- Piao, L., Zhao, G., Zhu, E., Inoue, A., Shibata, R., Lei, Y., . . . Cheng, X. W. (2017). Chronic Psychological Stress Accelerates Vascular Senescence and Impairs Ischemia-Induced Neovascularization: The Role of Dipeptidyl Peptidase-4/Glucagon-Like Peptide-1-Adiponectin Axis. *J Am Heart Assoc*, *6*(10). doi:10.1161/jaha.117.006421
- Pinget, M., Goldenberg, R., Niemoeller, E., Muehlen-Bartmer, I., Guo, H., & Aronson, R. (2013). Efficacy and safety of lixisenatide once daily versus placebo in type 2 diabetes insufficiently controlled on pioglitazone (GetGoal-P). *Diabetes Obes Metab*, *15*(11), 1000-1007. doi:10.1111/dom.12121
- Plamboeck, A., Holst, J. J., Carr, R. D., & Deacon, C. F. (2005). Neutral endopeptidase 24.11 and dipeptidyl peptidase IV are both mediators of the degradation of glucagon-like peptide 1 in the anaesthetised pig. *Diabetologia*, *48*(9), 1882-1890. doi:10.1007/s00125-005-1847-7
- Polak, M., & Cavé, H. (2007). Neonatal diabetes mellitus: a disease linked to multiple mechanisms. *Orphanet J Rare Dis*, *2*, 12. doi:10.1186/1750-1172-2-12
- Polonsky, K. S., Given, B. D., Hirsch, L. J., Tillil, H., Shapiro, E. T., Beebe, C., . . . Van Cauter, E. (1988). Abnormal patterns of insulin secretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine*, *318*(19), 1231-1239.
- Poretsky, L. (2010). *Principles of diabetes mellitus* (Vol. 21): Springer.
- Potts, A. M. (1972). Jaeger's Atlas of Diseases of the Ocular Fundus, With New Descriptions, Revisions and Additions. *Jama*, *221*(9), 1056-1057.
- Pratley, R. E., Nauck, M. A., Barnett, A. H., Feinglos, M. N., Ovalle, F., Harman-Boehm, I., . . . Rosenstock, J. (2014). Once-weekly albiglutide versus once-daily liraglutide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral drugs (HARMONY 7): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol*, *2*(4), 289-297. doi:10.1016/s2213-8587(13)70214-6
- Price, S., Cole, D., & Alcolado, J. C. (2010). Diabetes due to exocrine pancreatic disease--a review of patients attending a hospital-based diabetes clinic. *Qjm*, *103*(10), 759-763. doi:10.1093/qjmed/hcq127
- Quan, H., Zhang, H., Wei, W., Fang, T., Chen, D., & Chen, K. (2017). A crossover study of the combination therapy of metformin and exenatide or biphasic insulin aspart 30 in overweight or obese patients newly diagnosed with type 2 diabetes mellitus. *Exp Ther Med*, *14*(4), 3279-3287. doi:10.3892/etm.2017.4863
- Quianzon, C. C., & Cheikh, I. E. (2012). History of current non-insulin medications for diabetes mellitus. *Journal of community hospital internal medicine perspectives*, *2*(3), 19081.
- Ramirez-Dominguez, M. (2016). Historical Background of Pancreatic Islet Isolation. In (Vol. 938, pp. 1-9).
- Ratner, R. E., Rosenstock, J., & Boka, G. (2010). Dose-dependent effects of the once-daily GLP-1 receptor agonist lixisenatide in patients with Type 2 diabetes inadequately

- controlled with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabet Med*, 27(9), 1024-1032. doi:10.1111/j.1464-5491.2010.03020.x
- Reck, M., Rodríguez-Abreu, D., Robinson, A. G., Hui, R., Csósz, T., Fülöp, A., . . . Brahmer, J. R. (2016). Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, 375(19), 1823-1833. doi:10.1056/NEJMoa1606774
- Ribas, A., & Wolchok, J. D. (2018). Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. *Science*, 359(6382), 1350-1355. doi:10.1126/science.aar4060
- Rizza, R. A., Vigersky, R. A., Rodbard, H. W., Ladenson, P. W., Young Jr, W. F., Surks, M. I., . . . Hogan, P. F. (2003). A model to determine workforce needs for endocrinologists in the United States until 2020. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88(5), 1979-1987.
- Rosenstock, J., Allison, D., Birkenfeld, A. L., Blicher, T. M., Deenadayalan, S., Jacobsen, J. B., . . . Davies, M. (2019). Effect of Additional Oral Semaglutide vs Sitagliptin on Glycated Hemoglobin in Adults With Type 2 Diabetes Uncontrolled With Metformin Alone or With Sulfonylurea: The PIONEER 3 Randomized Clinical Trial. *Jama*, 321(15), 1466-1480. doi:10.1001/jama.2019.2942
- Rosenstock, J., Fonseca, V. A., Gross, J. L., Ratner, R. E., Ahrén, B., Chow, F. C., . . . Leiter, L. A. (2014). Advancing basal insulin replacement in type 2 diabetes inadequately controlled with insulin glargine plus oral agents: a comparison of adding albiglutide, a weekly GLP-1 receptor agonist, versus thrice-daily prandial insulin lispro. *Diabetes care*, 37(8), 2317-2325. doi:10.2337/dc14-0001
- Rosenstock, J., Guerci, B., Hanefeld, M., Gentile, S., Aronson, R., Tinahones, F. J., . . . Heller, S. (2016). Prandial Options to Advance Basal Insulin Glargine Therapy: Testing Lixisenatide Plus Basal Insulin Versus Insulin Glulisine Either as Basal-Plus or Basal-Bolus in Type 2 Diabetes: The GetGoal Duo-2 Trial. *Diabetes care*, 39(8), 1318-1328. doi:10.2337/dc16-0014
- Rosenstock, J., Hanefeld, M., Shamanna, P., Min, K. W., Boka, G., Miossec, P., . . . Ratner, R. E. (2014). Beneficial effects of once-daily lixisenatide on overall and postprandial glycemic levels without significant excess of hypoglycemia in type 2 diabetes inadequately controlled on a sulfonylurea with or without metformin (GetGoal-S). *J Diabetes Complications*, 28(3), 386-392. doi:10.1016/j.jdiacomp.2014.01.012
- Rosenstock, J., Raccach, D., Korányi, L., Maffei, L., Boka, G., Miossec, P., & Gerich, J. E. (2013). Efficacy and safety of lixisenatide once daily versus exenatide twice daily in type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 24-week, randomized, open-label, active-controlled study (GetGoal-X). *Diabetes care*, 36(10), 2945-2951. doi:10.2337/dc12-2709
- Rubio-Cabezas, O., Patch, A. M., Minton, J. A., Flanagan, S. E., Edghill, E. L., Hussain, K., . . . Ellard, S. (2009). Wolcott-Rallison syndrome is the most common genetic cause of permanent neonatal diabetes in consanguineous families. *J Clin Endocrinol Metab*, 94(11), 4162-4170. doi:10.1210/jc.2009-1137
- Schisano, B., Harte, A. L., Lois, K., Saravanan, P., Al-Daghri, N., Al-Attas, O., . . . Tripathi, G. (2012). GLP-1 analogue, Liraglutide protects human umbilical vein endothelial cells against high glucose induced endoplasmic reticulum stress. *Regul Pept*, 174(1-3), 46-52. doi:10.1016/j.regpep.2011.11.008
- Shao, N., Yu, X. Y., Ma, X. F., Lin, W. J., Hao, M., & Kuang, H. Y. (2018). Exenatide Delays the Progression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in C57BL/6 Mice, Which May Involve Inhibition of the NLRP3 Inflammasome through the Mitophagy Pathway. *Gastroenterol Res Pract*, 2018, 1864307. doi:10.1155/2018/1864307
- Shao, S., Nie, M., Chen, C., Chen, X., Zhang, M., Yuan, G., . . . Yang, Y. (2014). Protective action of liraglutide in beta cells under lipotoxic stress via PI3K/Akt/FoxO1 pathway. *J Cell Biochem*, 115(6), 1166-1175. doi:10.1002/jcb.24763

- Sharma, D., Verma, S., Vaidya, S., Kalia, K., & Tiwari, V. (2018). Recent updates on GLP-1 agonists: Current advancements & challenges. *Biomed Pharmacother*, *108*, 952-962. doi:10.1016/j.biopha.2018.08.088
- Shields, B. M., Hicks, S., Shepherd, M. H., Colclough, K., Hattersley, A. T., & Ellard, S. (2010). Maturity-onset diabetes of the young (MODY): how many cases are we missing? *Diabetologia*, *53*(12), 2504-2508. doi:10.1007/s00125-010-1799-4
- Smith, L. L., Mosley, J. F., 2nd, Parke, C., Brown, J., Barris, L. S., & Phan, L. D. (2016). Dulaglutide (Trulicity): The Third Once-Weekly GLP-1 Agonist. *P t*, *41*(6), 357-360.
- Sorli, C., Harashima, S. I., Tsoukas, G. M., Unger, J., Karsbøl, J. D., Hansen, T., & Bain, S. C. (2017). Efficacy and safety of once-weekly semaglutide monotherapy versus placebo in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 1): a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multinational, multicentre phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, *5*(4), 251-260. doi:10.1016/s2213-8587(17)30013-x
- Steinberg, B. A., & Cannon, C. P. (2007). Cannabinoid-1 receptor blockade in cardiometabolic risk reduction: safety, tolerability, and therapeutic potential. *The American journal of cardiology*, *100*(12), S27-S32.
- Takahashi, H., Nomiyama, T., Terawaki, Y., Kawanami, T., Hamaguchi, Y., Tanaka, T., . . . Yanase, T. (2019). GLP-1 Receptor Agonist Exendin-4 Attenuates NR4A Orphan Nuclear Receptor NOR1 Expression in Vascular Smooth Muscle Cells. *J Atheroscler Thromb*, *26*(2), 183-197. doi:10.5551/jat.43414
- Tamayo, T., Rosenbauer, J., Wild, S. H., Spijkerman, A. M., Baan, C., Forouhi, N. G., . . . Rathmann, W. (2014). Diabetes in Europe: an update. *Diabetes Res Clin Pract*, *103*(2), 206-217. doi:10.1016/j.diabres.2013.11.007
- Tang, S. T., Tang, H. Q., Su, H., Wang, Y., Zhou, Q., Zhang, Q., . . . Zhu, H. Q. (2019). Glucagon-like peptide-1 attenuates endothelial barrier injury in diabetes via cAMP/PKA mediated down-regulation of MLC phosphorylation. *Biomed Pharmacother*, *113*, 108667. doi:10.1016/j.biopha.2019.108667
- Taplin, C. E., & Barker, J. M. (2008). Autoantibodies in type 1 diabetes. *Autoimmunity*, *41*(1), 11-18.
- Tattersall, R. B. (2017). The History of Diabetes Mellitus. In *Textbook of diabetes* (pp. 1-22).
- Thompson, A. M., & Trujillo, J. M. (2015). Dulaglutide: the newest GLP-1 receptor agonist for the management of type 2 diabetes. *Ann Pharmacother*, *49*(3), 351-359. doi:10.1177/1060028014564180
- Thondam, S. K., Cross, A., Cuthbertson, D. J., Wilding, J. P., & Daousi, C. (2012). Effects of chronic treatment with metformin on dipeptidyl peptidase-4 activity, glucagon-like peptide 1 and ghrelin in obese patients with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med*, *29*(8), e205-210. doi:10.1111/j.1464-5491.2012.03675.x
- Thorens, B., Porret, A., Bühler, L., Deng, S. P., Morel, P., & Widmann, C. (1993). Cloning and functional expression of the human islet GLP-1 receptor. Demonstration that exendin-4 is an agonist and exendin-(9-39) an antagonist of the receptor. *Diabetes*, *42*(11), 1678-1682. doi:10.2337/diab.42.11.1678
- Thorkildsen, C., Neve, S., Larsen, B. D., Meier, E., & Petersen, J. S. (2003). Glucagon-like peptide 1 receptor agonist ZP10A increases insulin mRNA expression and prevents diabetic progression in db/db mice. *J Pharmacol Exp Ther*, *307*(2), 490-496. doi:10.1124/jpet.103.051987
- Todd, J. A., Walker, N. M., Cooper, J. D., Smyth, D. J., Downes, K., Plagnol, V., . . . Clayton, D. G. (2007). Robust associations of four new chromosome regions from genome-wide analyses of type 1 diabetes. *Nat Genet*, *39*(7), 857-864. doi:10.1038/ng2068
- Toft-Nielsen, M. B., Damholt, M. B., Madsbad, S., Hilsted, L. M., Hughes, T. E., Michelsen, B. K., & Holst, J. J. (2001). Determinants of the impaired secretion of glucagon-like

- peptide-1 in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 86(8), 3717-3723. doi:10.1210/jcem.86.8.7750
- Triolo, T. M., Armstrong, T. K., McFann, K., Yu, L., Rewers, M. J., Klingensmith, G. J., . . . Barker, J. M. (2011). Additional autoimmune disease found in 33% of patients at type 1 diabetes onset. *Diabetes care*, 34(5), 1211-1213.
- Triplitt, C., & Solis-Herrera, C. (2015). GLP-1 Receptor Agonists: Practical Considerations for Clinical Practice. *Diabetes Educ*, 41(1 Suppl), 32s-46s. doi:10.1177/0145721715607981
- Trujillo, J. M., & Nuffer, W. (2014). Albiglutide: a new GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes. *Ann Pharmacother*, 48(11), 1494-1501. doi:10.1177/1060028014545807
- Tsai, T. H., Lee, C. H., Cheng, C. I., Fang, Y. N., Chung, S. Y., Chen, S. M., . . . Chen, W. Y. (2019). Liraglutide Inhibits Endothelial-to-Mesenchymal Transition and Attenuates Neointima Formation after Endovascular Injury in Streptozotocin-Induced Diabetic Mice. *Cells*, 8(6). doi:10.3390/cells8060589
- Underwood, C. R., Parthier, C., & Reedtz-Runge, S. (2010). Chapter Nine - Structural Basis for Ligand Recognition of Incretin Receptors. In G. Litwack (Ed.), *Vitamins & Hormones* (Vol. 84, pp. 251-278): Academic Press.
- Undlien, D. E., Lie, B. A., & Thorsby, E. (2001). HLA complex genes in type 1 diabetes and other autoimmune diseases. Which genes are involved? *Trends Genet*, 17(2), 93-100. doi:10.1016/s0168-9525(00)02180-6
- v. Mering, J., & Minkowski, O. (1890). Diabetes mellitus nach Pankreasextirpation. *Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie*, 26(5), 371-387. doi:10.1007/BF01831214
- Vaxillaire, M., & Froguel, P. (2008). Monogenic diabetes in the young, pharmacogenetics and relevance to multifactorial forms of type 2 diabetes. *Endocr Rev*, 29(3), 254-264. doi:10.1210/er.2007-0024
- Vilsbøll, T., Bain, S. C., Leiter, L. A., Lingvay, I., Matthews, D., Simó, R., . . . Larsen, M. (2018). Semaglutide, reduction in glycated haemoglobin and the risk of diabetic retinopathy. *Diabetes Obes Metab*, 20(4), 889-897. doi:10.1111/dom.13172
- Vilsbøll, T., Krarup, T., Deacon, C. F., Madsbad, S., & Holst, J. J. (2001). Reduced postprandial concentrations of intact biologically active glucagon-like peptide 1 in type 2 diabetic patients. *Diabetes*, 50(3), 609-613. doi:10.2337/diabetes.50.3.609
- Vlad, I., & Popa, A. (2012). Epidemiology of Diabetes Mellitus: A Current Review. *Romanian Journal of Diabetes Nutrition and Metabolic Diseases*, 19. doi:10.2478/v10255-012-0050-0
- Vollmer, K., Holst, J. J., Baller, B., Ellrichmann, M., Nauck, M. A., Schmidt, W. E., & Meier, J. J. (2008). Predictors of incretin concentrations in subjects with normal, impaired, and diabetic glucose tolerance. *Diabetes*, 57(3), 678-687. doi:10.2337/db07-1124
- von Mühlendahl, K. E., & Herkenhoff, H. (1995). Long-term course of neonatal diabetes. *N Engl J Med*, 333(11), 704-708. doi:10.1056/nejm199509143331105
- Wang, D., Jiang, L., Feng, B., He, N., Zhang, Y., & Ye, H. (2020). Protective effects of glucagon-like peptide-1 on cardiac remodeling by inhibiting oxidative stress through mammalian target of rapamycin complex 1/p70 ribosomal protein S6 kinase pathway in diabetes mellitus. *J Diabetes Investig*, 11(1), 39-51. doi:10.1111/jdi.13098
- Wang, N., Gao, J., Jia, M., Ma, X., Lei, Z., Da, F., . . . Luo, X. (2017). Exendin-4 Induces Bone Marrow Stromal Cells Migration Through Bone Marrow-Derived Macrophages Polarization via PKA-STAT3 Signaling Pathway. *Cell Physiol Biochem*, 44(5), 1696-1714. doi:10.1159/000485776

- Wang, Y. G., & Yang, T. L. (2015). Liraglutide reduces oxidized LDL-induced oxidative stress and fatty degeneration in Raw 264.7 cells involving the AMPK/SREBP1 pathway. *J Geriatr Cardiol*, *12*(4), 410-416. doi:10.11909/j.issn.1671-5411.2015.04.013
- Wei, R., Ma, S., Wang, C., Ke, J., Yang, J., Li, W., . . . Hong, T. (2016). Exenatide exerts direct protective effects on endothelial cells through the AMPK/Akt/eNOS pathway in a GLP-1 receptor-dependent manner. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, *310*(11), E947-957. doi:10.1152/ajpendo.00400.2015
- Weissman, P. N., Carr, M. C., Ye, J., Cirkel, D. T., Stewart, M., Perry, C., & Pratley, R. (2014). HARMONY 4: randomised clinical trial comparing once-weekly albiglutide and insulin glargine in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin with or without sulfonylurea. *Diabetologia*, *57*(12), 2475-2484. doi:10.1007/s00125-014-3360-3
- Werner, U., Haschke, G., Herling, A. W., & Kramer, W. (2010). Pharmacological profile of lixisenatide: A new GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes. *Regul Pept*, *164*(2-3), 58-64. doi:10.1016/j.regpep.2010.05.008
- White, J., Campbell, R., & White, J. (2008). Overview of the medications used to treat type 2 diabetes. *Medications for the Treatment of Diabetes*. Montvale, NJ: American Diabetes Association/Thomson Reuters, 5-15.
- White Jr, J. R. (2010). Apple trees to sodium glucose co-transporter inhibitors: a review of SGLT2 inhibition. *Clinical Diabetes*, *28*(1), 5-10.
- White Jr, J. R. (2014). A brief history of the development of diabetes medications. *Diabetes spectrum: a publication of the American Diabetes Association*, *27*(2), 82.
- Wilcox, G. (2005). Insulin and insulin resistance. *Clin Biochem Rev*, *26*(2), 19-39.
- World Health, O. (2016). *Global report on diabetes*. Geneva: World Health Organization.
- Wu, J., Xie, F., Qin, Y., Liu, J., & Yang, Z. (2020). Notch signaling is involved in the antiapoptotic effects of liraglutide on rat H9c2 cardiomyocytes exposed to hypoxia followed by reoxygenation. *J Int Med Res*, *48*(9), 300060520948394. doi:10.1177/0300060520948394
- Xia, J., Li, Q., Liu, Y., Ren, Q., Gao, J., Tian, Y., . . . Liu, S. (2020). A GLP-1 Analog Liraglutide Reduces Intimal Hyperplasia After Coronary Stent Implantation via Regulation of Glycemic Variability and NLRP3 Inflammasome/IL-10 Signaling in Diabetic Swine. *Frontiers in Pharmacology*, *11*. doi:10.3389/fphar.2020.00372
- XiaoTian, L., QiNan, W., XiaGuang, G., WuQuan, D., Bing, C., & ZiWen, L. (2016). Exenatide Activates the APPL1-AMPK-PPAR $\alpha$  Axis to Prevent Diabetic Cardiomyocyte Apoptosis. *J Diabetes Res*, *2016*, 4219735. doi:10.1155/2016/4219735
- Xiong, X., Lu, W., Qin, X., Luo, Q., & Zhou, W. (2020). Downregulation of the GLP-1/CREB/adiponectin pathway is partially responsible for diabetes-induced dysregulated vascular tone and VSMC dysfunction. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, *127*, 110218. doi:<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110218>
- Yabe, D., & Seino, Y. (2011). Two incretin hormones GLP-1 and GIP: comparison of their actions in insulin secretion and  $\beta$  cell preservation. *Prog Biophys Mol Biol*, *107*(2), 248-256. doi:10.1016/j.pbiomolbio.2011.07.010
- Yamada, Y., Katagiri, H., Hamamoto, Y., Deenadayalan, S., Navarria, A., Nishijima, K., & Seino, Y. (2020). Dose-response, efficacy, and safety of oral semaglutide monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes (PIONEER 9): a 52-week, phase 2/3a, randomised, controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, *8*(5), 377-391. doi:10.1016/s2213-8587(20)30075-9
- Yamagata, K., Oda, N., Kaisaki, P. J., Menzel, S., Furuta, H., Vaxillaire, M., . . . et al. (1996). Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1 $\alpha$  gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY3). *Nature*, *384*(6608), 455-458. doi:10.1038/384455a0



- Yamamoto, W. R., Bone, R. N., Sohn, P., Syed, F., Reissaus, C. A., Mosley, A. L., . . . Evans-Molina, C. (2019). Endoplasmic reticulum stress alters ryanodine receptor function in the murine pancreatic  $\beta$  cell. *J Biol Chem*, *294*(1), 168-181. doi:10.1074/jbc.RA118.005683
- Yang, L., Chen, L., Li, D., Xu, H., Chen, J., Min, X., . . . Chen, J. (2021). Effect of GLP-1/GLP-1R on the Polarization of Macrophages in the Occurrence and Development of Atherosclerosis. *Mediators Inflamm*, *2021*, 5568159. doi:10.1155/2021/5568159
- Yang, Y., Zhou, Y., Wang, Y., Wei, X., Wang, T., & Ma, A. (2020). Exendin-4 regulates endoplasmic reticulum stress to protect endothelial progenitor cells from high-glucose damage. *Mol Cell Probes*, *51*, 101527. doi:10.1016/j.mcp.2020.101527
- Young, M. A., Wald, J. A., Matthews, J. E., Yang, F., & Reinhardt, R. R. (2014). Effect of renal impairment on the pharmacokinetics, efficacy, and safety of albiglutide. *Postgrad Med*, *126*(3), 35-46. doi:10.3810/pgm.2014.05.2754
- Yu, H., Rimbart, A., Palmer, A. E., Toyohara, T., Xia, Y., Xia, F., . . . Cowan, C. A. (2019). GPR146 Deficiency Protects against Hypercholesterolemia and Atherosclerosis. *Cell*, *179*(6), 1276-1288.e1214. doi:10.1016/j.cell.2019.10.034
- Yu Pan, C., Han, P., Liu, X., Yan, S., Feng, P., Zhou, Z., . . . Niemoeller, E. (2014). Lixisenatide treatment improves glycaemic control in Asian patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin with or without sulfonylurea: a randomized, double-blind, placebo-controlled, 24-week trial (GetGoal-M-Asia). *Diabetes Metab Res Rev*, *30*(8), 726-735. doi:10.1002/dmrr.2541
- Yuen, L., & Wong, V. W. (2015). Gestational diabetes mellitus: Challenges for different ethnic groups. *World J Diabetes*, *6*(8), 1024-1032. doi:10.4239/wjd.v6.i8.1024
- Yusta, B., Baggio, L. L., Koehler, J., Holland, D., Cao, X., Pinnell, L. J., . . . Drucker, D. J. (2015). GLP-1R Agonists Modulate Enteric Immune Responses Through the Intestinal Intraepithelial Lymphocyte GLP-1R. *Diabetes*, *64*(7), 2537-2549. doi:10.2337/db14-1577
- Zhao, Q., Xu, H., Zhang, L., Liu, L., & Wang, L. (2019). GLP-1 receptor agonist lixisenatide protects against high free fatty acids-induced oxidative stress and inflammatory response. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, *47*(1), 2325-2332. doi:10.1080/21691401.2019.1620248
- Zhao, S. M., Gao, H. L., Wang, Y. L., Xu, Q., & Guo, C. Y. (2017). Attenuation of High Glucose-Induced Rat Cardiomyocyte Apoptosis by Exendin-4 via Intervention of HO-1/Nrf-2 and the PI3K/AKT Signaling Pathway. *Chin J Physiol*, *60*(2), 89-96. doi:10.4077/cjp.2017.Baf434
- Zhao, T., Chen, H., Cheng, C., Zhang, J., Yan, Z., Kuang, J., . . . Lu, Q. (2019). Liraglutide protects high-glucose-stimulated fibroblasts by activating the CD36-JNK-AP1 pathway to downregulate P4HA1. *Biomed Pharmacother*, *118*, 109224. doi:10.1016/j.biopha.2019.109224
- Zhao, Y., Xie, Y., & Li, W. (2019). Liraglutide Exerts Potential Anti-inflammatory Effect in Type 1 Diabetes by Inhibiting IFN- $\gamma$  Production via Suppressing JAK-STAT Pathway. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, *19*(5), 656-664. doi:10.2174/1871530319666190301115654
- Zheng, R. H., Bai, X. J., Zhang, W. W., Wang, J., Bai, F., Yan, C. P., . . . Zhao, Z. Q. (2019). Liraglutide attenuates cardiac remodeling and improves heart function after abdominal aortic constriction through blocking angiotensin II type 1 receptor in rats. *Drug Des Devel Ther*, *13*, 2745-2757. doi:10.2147/dddt.S213910
- Zhou, T., Zhang, M., Zhao, L., Li, A., & Qin, X. (2016). Activation of Nrf2 contributes to the protective effect of Exendin-4 against angiotensin II-induced vascular smooth muscle cell senescence. *Am J Physiol Cell Physiol*, *311*(4), C572-c582. doi:10.1152/ajpcell.00093.2016

- Zillich, A. J., Garg, J., Basu, S., Bakris, G. L., & Carter, B. L. (2006). Thiazide diuretics, potassium, and the development of diabetes: a quantitative review. *Hypertension*, 48(2), 219-224. doi:10.1161/01.HYP.0000231552.10054.aa
- Zimmet, P. Z., Magliano, D. J., Herman, W. H., & Shaw, J. E. (2014). Diabetes: a 21st century challenge. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2(1), 56-64. doi:10.1016/s2213-8587(13)70112-8