

ΑΡΘΡΑ ΣΥΝΤΑΞΗΣ EDITORIALS

Νεότερα αντιδιαβητικά φάρμακα

Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί μια συχνή νόσο, που απασχολεί αξιόλογο ποσοστό του πληθυσμού παγκοσμίως. Η σωστή αντιμετώπισή του αποτελεί συνδυασμό ενημέρωσης και εκπαίδευσης του διαβητικού ατόμου, τακτικού ελέγχου από την υπεύθυνη ιατρική ομάδα και σωστής τήρησης και εφαρμογής των διαιτητικών και φαρμακευτικών οδηγιών.¹

Ο έλεγχος της νόσου στον πληθυσμό δεν είναι ακόμα ικανοποιητικός. Η μεγάλη προοπτική μελέτη UKPDS,^{2,3} που ολοκληρώθηκε πρόσφατα, κατέδειξε την ιδιαίτερη σημασία της καλής ρύθμισης της γλυκαιμίας στη μείωση των μικροαγγειακών επιπλοκών της νόσου, καθώς και τη συμβολή της, μαζί με τον αυστηρό έλεγχο της αρτηριακής πίεσης, στη μείωση των μακροαγγειακών επιπλοκών. Για την επίτευξη των στόχων του καλού μεταβολικού ελέγχου έχουμε στη διάθεσή μας αρκετά φάρμακα.^{4,5} Κανένα από αυτά δεν στερείται ανεπιθύμητων ενεργειών, ενώ συχνά φαίνεται να είναι αποτελεσματική η συνδυασμένη χρήση περισσότερων του ενός φαρμακευτικών παραγόντων. Εξάλλου, δεν είναι τεκμηριωμένη η υπεροχή οποιουδήποτε φαρμακευτικού μέσου έναντι των άλλων, όσον αφορά την επίτευξη των θεραπευτικών μας στόχων.⁶

Πολλά νέα φάρμακα, προϊόντα έντονης και σοβαρής φαρμακευτικής έρευνας, εμφανίζονται τα τελευταία χρόνια,⁷ κάνοντας ολοένα και πιο εφικτή την επίτευξη του καλού μεταβολικού ελέγχου.⁸ Στον πίνακα 1 αναφέρονται τα πιο σημαντικά από αυτά.

Γλιμεπιρίδη

Η γλιμεπιρίδη χαρακτηρίζεται ως 3ης γενιάς σουλφονουλουρία.^{5,9} Η συνιστώμενη ημερήσια δόση είναι 1–8 mg. Το φάρμακο αυτό φαίνεται ότι επιτυγχάνει εξίσου καλό υπογλυκαιμικό αποτέλεσμα με τις σουλφονουλουρίες 2ης γενιάς, με λιγότερη όμως ινσουλινοέκκριση. Αυτό θεωρείται προσόν, με την

έννοια ότι η μεγάλη ινσουλινοέκκριση προάγει ενδεχομένως την αθηροσκλήρωση. Παράλληλα, έχει λιγότερη αλληλεπίδραση με τους κυτταρικούς υποδοχείς K⁺ τους ευαίσθητους στο ATP του καρδιαγγειακού συστήματος, ενώ προκαλεί και μικρότερη έκκριση γλυκαγόνης. Κυριότερη ανεπιθύμητη ενέργεια (χαρακτηριστική της ομάδας) είναι η υπογλυκαιμία, που όμως συνήθως είναι ελαφρότερη και λιγότερο συχνή απ' ό,τι με τη γλιβενκλαμίδη. Το φάρμακο δεν ενδείκνυται σε διαβητικά άτομα με ηπατική και νεφρική ανεπάρκεια.

Μεγλιτινίδες

Οι μεγλιτινίδες δρουν όπως και οι σουλφονουλουρίες, αλλά έχουν το πλεονέκτημα ότι προκαλούν έκκριση ινсуλίνης μόνον όταν η γλυκόζη αυξάνει, όπως αυτό συμβαίνει μετά το φαγητό. Άλλο χαρακτηριστικό τους είναι ότι δρουν αμέσως μετά τη λήψη τους και η διάρκεια της δράσης τους είναι βραχεία. Λαμβάνονται μαζί με τα γεύματα 2–3 φορές την ημέρα. Οι μεγλιτινίδες προκαλούν σπανίως υπογλυκαιμία. Στην Ευρώπη και στις ΗΠΑ κυκλοφορούν ήδη δύο φάρμακα αυτής της κατηγορίας. Η κυκλοφορία τους στη χώρα μας αναμένεται σχετικά σύντομα. Κατά σειρά χρονολογικής εμφάνισης, πρόκειται για τη ρεπαγλινίδη¹⁰ και τη νατεγλινίδη.¹¹ Η δράση αυτών των ουσιών αφορά κυρίως τη μεταγευματική υπεργλυκαιμία, την οποία και μειώνουν κατά 50–70%. Η ρεπαγλινίδη απεκκρίνεται στο μέγιστο βαθμό από τα χοληφόρα και, επομένως, η χρήση της δεν αντενδείκνυται σε νεφρική ανεπάρκεια. Προς το παρόν, δεν υφίστανται μελέτες που να συγκρίνουν την κλινική αποτελεσματικότητα των δύο αυτών φαρμάκων. Από εργαστηριακά δεδομένα φαίνεται ότι η νατεγλινίδη ενεργοποιεί την εκκριτική δραστηριότητα και άλλων ενδοκρινικών κυττάρων, όπως τα α-κύτταρα των νησιδίων του Langerhans, καθώς και τα κύτταρα του υποθαλάμου που εκκρίνουν την GHRH. Οι δράσεις τόσο της γλυκαγόνης όσο και της αυξητικής ορμόνης αντιστρατεύονται αυτές της ινсуλίνης, μειώνοντας ενδεχομένως σε κάποιο βαθμό το θεραπευτικό τους αποτέλεσμα. Αναφέρεται ότι η νατεγλινίδη αυξάνει κάπως πρωιμότερα την ινσουλινοέκκριση σε σχέση με τη ρεπαγλινίδη.

Με τη δράση αυτών των φαρμάκων, η 24ωρη ινσουλινοέκκριση στα διαβητικά άτομα προσομοιάζει περισσότερο προς τη φυσιολογική ινσουλινοέκκριση.

Πίνακας 1. Συνοπτικός κατάλογος των νεότερων αντιδιαβητικών φαρμάκων.

Κατηγορία	Δραστική ουσία	Εμπορική ονομασία	Κύρια ένδειξη	Δράση
Θειαζολιδινεδιόνες	Τρογλιταζόνη	Rezulin (ParkeDavis) tabl 200 mg, 300 mg, 400 mg	Σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) τύπου 2	Ευαισθητοποιούν τους ιστούς στη δράση της ινσουλίνης (insulin sensitizers)
	Πιογλιταζόνη	Actos (Eli Lilly, Takeda) tabl 15 mg, 30 mg, 45 mg		
	Ροσιγλιταζόνη	Avandia (Smith-Kline Beecham) tabl 2 mg, 4 mg, 8 mg		
Σουλφονουρίες	Γλιμεπρίδη	Solosa (Aventis) tabl 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg	ΣΔ τύπου 2	Ινσουλινοέκκριση
Μεγλιπινίδες	Ρεπαγλινίδη	Novonorm ή Prandin (NovoNordisk) tabl 0,5 mg, 1 mg, 2 mg	ΣΔ τύπου 2	Ινσουλινοέκκριση
	Νατεγλινίδη	Starlix (Novartis) tabl 60 mg, 120 mg, 180 mg		
Ανάλογα ινσουλίνης (βραχείας δράσης)	Lispro	Humalog (Eli Lilly)	ΣΔ τύπου 1 και 2	Ινσουλίνη άμεσης δράσης
	Insulin aspart	NovoRapid (NovoNordisk)		
Ανάλογα ινσουλίνης (μακράς δράσης)	HOE901 (Insulin Clargine)	- (Aventis)	ΣΔ τύπου 1 και 2	Ινσουλίνη μακράς δράσης
	NN304	- (NovoNordisk)		
Αναστολείς α-γλυκοσιδασών	Μιγλιτόλη	Glyset (Pharmacia & Upjohn) tabl 25 mg, 50 mg, 100 mg	ΣΔ τύπου 2 και ενδεχομένως τύπου 1	Επιβράδυνση απορρόφησης υδατανθράκων τροφής

Θειαζολιδινεδιόνες

Οι θειαζολιδινεδιόνες¹² (ή γλιταζόνες) αποτελούν μια νέα κατηγορία αντιδιαβητικών δισκίων, που δρουν αυξάνοντας την ευαισθησία των ιστών στην ινσουλίνη.¹³ Η χορήγησή τους δεν προκαλεί υπογλυκαιμίες, ενώ φαίνεται ότι ασκούν ευεργετικές επιδράσεις και σε άλλες συνιστώσες του μεταβολικού συνδρόμου, όπως τη δυσλιπιδαιμία.^{14,15} Η αποτελεσματικότητά τους αυξάνει όταν χορηγηθούν μαζί με το φαγητό, ενώ η ανταπόκριση στη θεραπεία μπορεί να καθυστερήσει έως και 4 εβδομάδες. Σημειώνεται, επίσης, ότι η χορήγησή τους μπορεί να προκαλεί αύξηση του βάρους, που εν μέρει οφείλεται

σε κατακράτηση ύδατος. Τα φάρμακα αυτής της κατηγορίας είναι η τρογλιταζόνη, η ροσιγλιταζόνη και η πιογλιταζόνη. Σε αντίθεση με την τρογλιταζόνη και την πιογλιταζόνη, η ροσιγλιταζόνη¹⁶ δεν επάγει το μεταβολισμό μέσω του κυτοχρώματος P4503A4. Αυτό την απαλλάσσει από σημαντικές αλληλεπιδράσεις με άλλα συνήθη φάρμακα, όπως είναι η μετφορμίνη, τα αντισυλληπτικά, η διγοξίνη και η ρανιτιδίνη.

Σε ένα μικρό ποσοστό των ατόμων που θεραπεύονται με τρογλιταζόνη μπορεί να παρατηρηθεί αύξηση των ηπατικών ενζύμων, που θα οδηγήσει τελικά σε διακοπή του φαρμάκου, ενώ έχει

παρατηρηθεί και ελάχιστος αριθμός θανάτων που αποδίδεται σε ηπατοτοξική δράση. Αυτό δεν φαίνεται να ισχύει για τα νεότερα παράγωγα ροσιγλιταζόνη και πιογλιταζόνη. Για το λόγο αυτόν, όταν αρχίζει θεραπεία με φάρμακο αυτής της κατηγορίας, χρειάζεται να ελέγχονται περιοδικά τα ηπατικά ένζυμα (οπωσδήποτε για την τρογλιταζόνη, δυνητικά για τα άλλα φάρμακα της κατηγορίας). Στην αγορά βρίσκονται ήδη τα προαναφερθέντα τρία φάρμακα αυτής της κατηγορίας, ενώ αναμένεται η κυκλοφορία τους και στη χώρα μας.

Ανάλογα ινσουλίνης ταχείας δράσης

Το πρώτο ανάλογο ινσουλίνης ταχείας δράσης που κυκλοφόρησε ήταν η ινσουλίνη Lispro.¹⁷ Είναι γνωστό ότι η διαλυτή ανθρώπινη ινσουλίνη ταχείας δράσης παρουσιάζει σχετική καθυστέρηση δράσης, λόγω του σχηματισμού εξαμερών ινσουλίνης, που επιβραδύνουν την απορρόφηση της ινσουλίνης που ενίεται υποδορίως. Η αντιμετάθεση των αμινοξέων προλίνης και λυσίνης στις θέσεις 28 και 29 της Β αλυσίδας της ινσουλίνης δημιουργεί το ανάλογο ινσουλίνης Lispro, που χαρακτηρίζεται από ταχύτερη διάσπαση των εξαμερών ινσουλίνης και, κατά συνέπεια, ταχεία απορρόφηση από τον υποδόριο ιστό. Η δράση της εμφανίζεται σε 15 min, ενώ οι μέγιστες τιμές παρατηρούνται 30–70 min μετά τη χορήγησή της και η συνολική διάρκεια δράσης είναι 2–5 ώρες. Η ινσουλίνη Lispro κυκλοφορεί και στη χώρα μας, τόσο σε φιαλίδια όσο και σε φυσιγγία (cartridges) για τα ειδικά συστήματα χορήγησης (πένες ινσουλίνης).

Η αντικατάσταση της προλίνης με ασπαρτικό οξύ στη θέση 28 της Β αλυσίδας του μορίου της ινσουλίνης (ασπαρτική ινσουλίνη) μειώνει την τάση του μορίου της ινσουλίνης για σχηματισμό πολυμερών (αυτοσυσσωμάτωση), ευοδώνοντας έτσι την ταχύτερη απορρόφηση της υποδορίως ενιέμενης ινσουλίνης.¹⁸ Αυτό το ανάλογο δεν κυκλοφορεί ακόμα στη χώρα μας. Η μέγιστη συγκέντρωση ινσουλίνης παρατηρείται 40 min μετά τη χορήγηση της ασπαρτικής ινσουλίνης, ενώ η αντίστοιχη συγκέντρωση μετά τη χορήγηση διαλυτής ανθρώπινης ινσουλίνης ταχείας δράσης παρατηρείται στα 100 min. Το υπογλυκαιμικό

αποτέλεσμα της ασπαρτικής ινσουλίνης αρχίζει στα 20 min από τη χορήγησή της, μεγιστοποιείται 1–3 ώρες μετά την ένεση και διαρκεί συνολικά 3–5 ώρες.

Τα ανάλογα ινσουλίνης¹⁹ ταχείας δράσης επιτυγχάνουν καλύτερο έλεγχο της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας και προσφέρουν μεγαλύτερη ευελιξία στα σχήματα εντατικοποιημένης ινσουλινοθεραπείας για το διαβήτη τύπου 1. Το δυνητικό τους μειονέκτημα είναι η σχετικά βραχεία υπογλυκαιμική τους δράση σε σύγκριση με τα κλασικά σκευάσματα ταχείας δράσης ινσουλίνης.

Ανάλογα ινσουλίνης βραδείας δράσης

Η φαρμακευτική βιομηχανία εργάζεται για την παρασκευή αναλόγων ινσουλίνης βραδείας δράσης με καλύτερες ιδιότητες από τις υπάρχουσες ινσουλίνες, σ' ό,τι αφορά την κάλυψη της βασικής ινσουλιναίμιας καθόλο το 24ωρο. Δύο παρόμοια ανάλογα βρίσκονται σε προχωρημένο στάδιο έρευνας και κλινικής τεκμηρίωσης και αναμένεται ότι σύντομα θα προστεθούν στη θεραπευτική μας φαρέτρα.

Το ένα από αυτά είναι η ινσουλίνη H0E901²⁰ (ινσουλίνη Clargine). Το μόριό της έχει επιπλέον δύο αμινοξέα αργινίνης

στο τέλος της Β αλυσίδας, ενώ στη θέση 21 της αλυσίδας Α φέρει γλυκίνη αντί για ασπαραγίνη. Η δράση της είναι παρατεταμένη και έτσι καλύπτεται ικανοποιητικά η απαραίτητη βασική έκκριση ινσουλίνης σε όλο το 24ωρο με μία μόνη χορήγηση ημερησίως.

Το άλλο ανάλογο ινσουλίνης μακράς δράσης είναι το NN304. Η λυσίνη στη θέση 29 της αλυσίδας Β έχει αντικατασταθεί με ένα τετραδεκανοϊλικό υπόλειμμα (σ.σ. λιπαρό οξύ), που βοηθά τη σύνδεση της ινσουλίνης με τη λευκοματίνη. Σημειώνεται ότι οι προαναφερθείσες ινσουλίνες μακράς δράσης είναι διαλύματα και όχι εναιωρήματα κρυστάλλων, ιδιότητα που θεωρείται ευεργετική σ' ό,τι αφορά τη σταθερότητα της απορρόφησης.

Μιγλιτόλη

Η μιγλιτόλη αποτελεί το δεύτερο εκπρόσωπο, μετά την ακαρβόζη, που ανήκει στην κατηγορία των αναστολέων της α-γλυκοσιδάσης.⁵ Σημειώνεται ότι, σε αντίθεση με την ακαρβόζη, η μιγλιτόλη

*Ο έλεγχος του σακχαρώδη διαβήτη
στον πληθυσμό
δεν είναι ακόμη ικανοποιητικός...*

απορροφάται από το έντερο και αποβάλλεται κυρίως από τους νεφρούς.

Τέλος, πρέπει να σημειώσουμε ότι αρκετά άλλα φάρμακα που ανήκουν στις ανωτέρω ή και σε νέες κατηγορίες δοκιμάζονται και ενδεχομένως θα μας απασχολήσουν στο μέλλον [GLP-1 (ινκρετίνη), ππραμλιντίδη²⁷ (ανάλογο αμυλίνης) κ.ά.].

Σχόλια

Χωρίς να μειώνεται η αξία των νέων φαρμάκων, που μόλις κυκλοφόρησαν ή πρόκειται να κυκλοφορήσουν, υπογραμμίζεται ότι τα παλαιότερα φάρμακα διατηρούν ακόμα σημαντική θέση στη θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη. Η μετφορμίνη και οι παλαιότερες σουλφονουλουρίες είναι πολύτιμα εργαλεία στην προσπάθεια σωστού μεταβολικού ελέγχου. Το ίδιο ισχύει για τις διάφορες ινσουλίνες.

Ειδικότερα, σε ό,τι αφορά το διαβήτη τύπου 2, η επιλογή του (των) φαρμάκου (-ων) γίνεται ανάλογα πάντοτε προς τις επιμέρους ενδείξεις. Συνεπώς, η εξατομίκευση αποτελεί την καλύτερη θεραπευτική τακτική.²² Αυτό γίνεται ιδιαίτερα κατανοητό, αν λάβουμε υπόψη την ετερογένεια των παθολογοφυσιολογικών μηχανισμών που χαρακτηρίζουν τα διαβητικά άτομα τύπου 2. Επειδή οι διγουανίδες, οι αναστολείς των α-γλυκοσιδασών και οι θειαζολιδινεδιόνες δεν προκαλούν υπογλυκαιμία, θα ήταν ίσως τα φάρμακα επιλογής σε ασθενείς με σχετικά μικρό βαθμό υπεργλυκαιμίας.^{23,24} Για αρκετούς από τους υπόλοιπους διαβητικούς ασθενείς τύπου 2 συζητείται ολοένα και περισσότερο η δυνατότητα συνδυασμών διαφόρων αντιδιαβητικών δισκίων ανάλογα προς τις επιμέρους ενδείξεις (χωρίς να υπάρχει διεθνώς προς το παρόν ενιαία παραδεκτή γραμμή).²⁵ Θεωρείται, επιπλέον, ότι για εκείνους τους ασθενείς στους οποίους ενδείκνυνται οι συνδυασμοί αντιδιαβητικών δισκίων επιτυγχάνεται καλύτερος μεταβολικός έλεγχος (σε σχέση με τη μονοθεραπεία), ενώ, παράλληλα, απομακρύνεται το ενδεχόμενο της ανάγκης για την έναρξη ινσουλίνης, πράγμα που αποτελεί μια όχι ασυνήθη εξέλιξη στο διαβήτη τύπου 2.²⁵

Ειδικότερα, για τα διαβητικά άτομα τύπου 2 που παρουσιάζουν δευτερογενή αστοχία στα αντιδιαβητικά δισκία, ενδείκνυται η παράλληλη χορήγηση ινσουλίνης, ενδεχομένως σε μία ένεση ημερησίως, κατά προτίμηση πριν από το δείπνο.

Κάθε μια από τις κατηγορίες των αντιδιαβητικών δισκίων παρουσιάζει συγκεκριμένα πλεονεκτήματα.²³ Έτσι, η συνέχιση της λήψης σουλφονουλουριών μετά την έναρξη ινσουλινοθεραπείας επιτρέπει την ομαλή και αξιόπιστη μετάβαση σε ένα σχετικά απλό θεραπευτικό σχήμα. Η μετφορμίνη περιορίζει την απόκτηση σωματικού βάρους, που συνεπάγεται η χορήγηση ινσουλίνης, ιδιαίτερος στα άτομα με διαβήτη τύπου 2, που, ως γνωστό, είναι συχνά παχύσαρκα. Οι αναστολείς των γλυκοσιδασών μειώνουν τη μεταγευματική υπεργλυκαιμία, ακόμη και όταν παράλληλα με αυτούς εφαρμόζονται απλά σχήματα ινσουλινοθεραπείας (μόνο ινσουλίνη ημιβραδείας ενέργειας). Οι θειαζολιδινεδιόνες μειώνουν τη δοσολογία της ινσουλίνης, ιδιαίτερος στα άτομα με έκδηλη ινσουλινοαντίσταση.

Είναι προφανές ότι στη θεραπεία του διαβήτη ανοίγεται μια νέα εποχή, με πολύ περισσότερες δυνατότητες απ' ό,τι μέχρι πριν από λίγα χρόνια.

N. Κατσιλάμπρος, I. Ιωαννίδης

*Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική
Πανεπιστήμιο Αθηνών, ΠΓΝΑ «Λαϊκό»*

1. ΚΑΤΣΙΛΑΜΠΡΟΣ Ν. *Μαθαίνω να ζω με το Διαβήτη*. Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας, Αθήνα, 2000
2. UNITED KINGDOM PROSPECTIVE DIABETES STUDY GROUP. UK prospective diabetes study VIII: study design, progress and performance. *Diabetologia* 1991, 31:877-899
3. UNITED KINGDOM PROSPECTIVE DIABETES STUDY GROUP. UK prospective diabetes study 33: Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998, 352: 837-853
4. PARULKAR AA, FONSECA VA. Recent advances in pharmacological treatment of type 2 diabetes mellitus. *Compr Ther* 1999, 25:418-426
5. ΡΑΠΤΗΣ Σ. Φαρμακευτική αντιμετώπιση του σακχαρώδους διαβήτη. Στο: Ράπτης ΣΑ (Συντ.) *Εσωτερική Παθολογία*. Εκδόσεις Γρηγόριος Παρισιάνος, Αθήνα, 1998:2166-2175
6. WHITE J. The pharmacological management of patients with type 2 diabetes mellitus in the era of new oral agents and insulin analogs. *Diabetes Spectrum* 1996, 9:227-234
7. BAILEY CJ. New insulin secretagogues. *Diabetes Rev Int* 1998, 7:2-4
8. BAILEY CJ. New drugs for the treatment of diabetes mellitus. In: Albert KGMM, Zimmet P, De Fronzo RA (eds) *International Textbook of Diabetes Mellitus*. 2nd ed. Chichester, John Wiley, 1997:865-881
9. SHNEIDER J. An overview of the safety and tolerance of glimepiride. *Horm Metab Res* 1996, 28:413-419
10. GOLDBERG RB, EINHORN D, LUCAS CP. A randomised placebo-controlled trial of repaglinide in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998, 21:1897-1903
11. IKENOUE T, AKIYOSHI M, FUJITANI S, OKAZAKI K, KONDO N, MAKI T. Hypoglycaemic and insulinotropic effects of a novel oral antidiabetic agent, (-)-N-(trans-4-isopropylcyclohexanecarbonyl)-D-phenylalanine (A-4166). *Br J Pharmacol* 1997, 120:137-145

12. HENRY RR. Thiazolidinediones. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997, 26:553-573
 13. KUMAR S, BOULTON AJM, BECK-NIELSEN H, BERTHEZENE F, MUGGEO M, PERSSON B, SPINAS GA, DONOGHUE S, LETTIS S, STEWART-LONG P FOR THE TROGLITAZONE GROUP. Troglitazone, an insulin action enhancer, improves metabolic control in NIDDM patients. *Diabetologia* 1996, 39:701-709
 14. SALTIEL AR, OLEFSKY JM. Thiazolidinediones in the treatment of insulin resistance and type II diabetes. *Diabetes* 1996, 45:1661-1669
 15. PLOSKER GL, FAULDS D. Troglitazone; a review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 1999, 57:409-438
 16. BARMAN BALFOUR JA, PLOSKER GL. Rosiglitazone. *Drugs* 1999, 57:921-930
 17. GROSSMAN LD. New insights into the clinical benefits of insulin Lispro. *J Diabetes Care* 1998, 22:34-38
 18. LINDHOLM A, McEWEN J, RIIS AP. Improved postprandial glycaemic control with insulin aspart—a randomized double-blind cross-over trial in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1999, 22:801-805
 19. PIEBER TR, BRUNNER GA, SIBENHOFER A. Insulin analogues. In: Marshall SM, Home PD, Pizz RA (eds) *The Diabetes Annual/12*. Elsevier Science BV, 1999:255-269
 20. BERTI L, KELLERER M, BOSSENMAIER B, SEFFER E, SEIPKE G, HARING HU. The long acting insulin analogue HOE901: characteristics of insulin signalling in comparison to Asp (10) and unmodified insulin. *Horm Metab Res* 1998, 30:123-129
 21. SCHMITZ O. The amylin analogue pramlintide: mechanisms of actions and possible therapeutic implications. In: Marshall SM, Home PD, Pizz RA (eds) *The diabetes Annual/12*. Elsevier Science BV, 1999: 269-288
 22. SCHEEN AJ, LEFEBVRE PJ. Oral antidiabetic agents: a guide to selection. *Drugs* 1998, 55:225-236
 23. RIDDLE MC. Overview of current therapeutic options. *Diabetes Care* 1999, 22(Suppl 3):C76-C78
 24. LEBOVITZ HE. Insulin secretagogues: old and new. *Diabetes Rev* 1999, 7:139-153
 25. PURNELL JQM, HIRSCH IB. New oral therapies for type 2 diabetes. *Am Fam Phys* 1997, 56:1835-1842
-