

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Προκλήσεις στη θεραπεία του σακχαρώδους διαβήτη

Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η ανασκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας σχετικά με την ανάπτυξη νεότερων κατηγοριών αντιδιαβητικών φαρμάκων, τον τρόπο δράση τους και την κλινική τους σημασία. Τα τελευταία χρόνια, νέες κατηγορίες αντιδιαβητικών φαρμάκων έχουν αναπτυχθεί, περιλαμβανομένων των αναστολέων SGLT2, των ενεργοποιητών της γλυκοκινάσης, καθώς και παραγόντων που επιδρούν στο μεταβολισμό των ελεύθερων λιπαρών οξέων και των χολικών αλάτων.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔ2) τείνει να λάβει διαστάσεις παγκόσμιας επιδημίας καθώς αναμένεται να προσεγγίσει τα 440 εκατομμύρια άτομα το 2030, με σημαντικές επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής των ασθενών και στα οικονομικά της υγείας.¹ Ιδιαίτερα σημαντική για την πρόληψη των επιπλοκών του ΣΔ2 είναι η επίτευξη τιμών σακχάρου αίματος εντός των φυσιολογικών ορίων.² Είναι γνωστό ότι τα επίπεδα του σακχάρου αίματος είναι το αποτέλεσμα της δυναμικής διαδικασίας ανάμεσα στην ηπατική παραγωγή γλυκόζης και στην κατανάλωση γλυκόζης από τους σκελετικούς μυς. Οι υπάρχουσες κατηγορίες αντιδιαβητικών δισκίων στοχεύουν στις δύο αυτές συνιστώσες του μεταβολισμού της γλυκόζης. Ωστόσο, παρά τις υπάρχουσες κατηγορίες αντιδιαβητικών φαρμάκων, τα 2/3 των διαβητικών ατόμων δεν επιτυγχάνουν τους στόχους της HbA1c.^{3,4} Κατά συνέπεια, γίνεται εμφανής η ανάγκη νεότερων κατηγοριών αντιδιαβητικών φαρμάκων με διαφορετικούς μηχανισμούς δράσης.

Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η ανασκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας σχετικά με την ανάπτυξη νεότερων κατηγοριών αντιδιαβητικών φαρμάκων, τον τρόπο δράση τους και την κλινική τους σημασία. Για το σκοπό αυτόν ανασκοπήθηκε η βάση δεδομένων PubMed, χρησι-

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2012, 29(2):187-194
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2012, 29(2):187-194

**Α.Κ. Παπαζαφειροπούλου,
Μ.Σ. Καρδαρά,
Σ.Ι. Παππάς**

Γ΄ Παθολογικό Τμήμα & Διαβητολογικό
Κέντρο, Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας
«Άγιος Παντελεήμων», Πειραιάς

Novel therapies for diabetes
mellitus

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρητηρίου

Αναστολείς SGLT2
Ελεύθερα λιπαρά οξέα
Ενεργοποιητές γλυκοκινάσης
Χολικά άλατα

Υποβλήθηκε 25.8.2011
Εγκρίθηκε 3.11.2011

μοποιώντας τους όρους "SGLT2 inhibitors", "dapagliflozin", "remogliflozin", "glucokinase activators", "free fatty acids", "GPR40", "GPR41", "GPR43", "GPR119", "bile acid synthesis" και "TGR5 agonists", μεμονωμένα ή σε συνδυασμό.

2. ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ SGLT2

Αντικείμενο εκτεταμένης έρευνας είναι η κατηγορία αντιδιαβητικών φαρμάκων που στοχεύει στην αύξηση της νεφρικής απέκκρισης γλυκόζης μέσω της αναστολής των εξαρτώμενων από το νάτριο μεταφορέων γλυκόζης (sodium-coupled glucose transporters, SGLTs). Είναι γνωστό ότι οι νεφροί κατέχουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης αίματος. Στα υγιή άτομα, 180 g/ημέρα γλυκόζης διέρχονται από τους νεφρούς, από τα οποία ποσοστό της τάξης του 99% επαναρροφάται και επιστρέφει στην κυκλοφορία. Όταν έχει γίνει υπέρβαση της επαναρροφητικής ικανότητας των νεφρών, η επί πλέον ποσότητα της γλυκόζης αποβάλλεται με τα ούρα, κατάσταση που είναι γνωστή ως γλυκοζουρία.⁵

Οι SGLTs είναι μια μεγάλη οικογένεια μεμβρανικών πρωτεϊνών που συμμετέχουν στη μεταφορά γλυκόζης, αμινοξέων, βιταμινών και ιόντων διά μέσου των νεφρικών μεμβρανών.⁶ Στους νεφρούς, εντοπίζεται κυρίως ο SGLT2 μεταφορέας που ευθύνεται για την επαναπρόσληψη της

γλυκόζης.^{6,7} Ο ρόλος του μεταφορέα SGLT2 στη νεφρική επαναπρόσληψη της γλυκόζης φάνηκε από το φαινότυπο ατόμων που φέρουν μετάλλαξη στα γονίδια τα οποία κωδικοποιούν το μεταφορέα SGLT2. Τα εν λόγω άτομα παρουσιάζουν επίμονη γλυκοζουρία, η οποία σε μερικές περιπτώσεις φθάνει τα 160 g/ημέρα.⁸ Μελέτες σε ποντίκια με έλλειψη του SGLT2 επιβεβαίωσαν το παραπάνω εύρημα, δεικνύοντας μειωμένη επαναπρόσληψη της γλυκόζης στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο.⁹

Μελέτες σε διαβητικά άτομα έδειξαν ότι η αναστολή των μεταφορέων SGLT2 προκαλεί μείωση των επιπέδων γλυκόζης πλάσματος μέσω μείωσης της επαναπρόσληψης της γλυκόζης στους νεφρούς.^{10,11} Επί πλέον, βρέθηκε ότι οι αναστολείς SGLT2 προκαλούν μείωση της ηπατικής γλυκονογένεσης και της γλυκοτοξικότητας.¹² Τέλος, οι αναστολείς SGLT2 βρέθηκε ότι προκαλούν μέτρια μείωση της αρτηριακής πίεσης μέσω της αποβολής νατρίου με τα ούρα.^{13,14}

2.1. Dapagliflozin

Η dapagliflozin είναι ένας εκλεκτικός αναστολέας των μεταφορέων SGLT2. Μελέτες στις οποίες η dapagliflozin χορηγήθηκε μία φορά την ημέρα έδειξαν μια δοσο-εξαρτώμενη αύξηση της γλυκοζουρίας. Η dapagliflozin απορροφάται αμέσως μετά την από του στόματος χορήγησή της και η μέγιστη συγκέντρωσή της στο πλάσμα επιτυγχάνεται σε 2 ώρες. Δόση 100 mg προκάλεσε απέκκριση με τα ούρα 58,3 g γλυκόζης την πρώτη ημέρα χορήγησης της dapagliflozin και 55,4 g τη 14η ημέρα. Στις μελέτες αυτές, η dapagliflozin δεν είχε κάποια επίδραση στους ηλεκτρολύτες και τη λευκωματίνη πλάσματος.¹⁵

Σε μελέτη φάσης IIa, 47 άτομα με ΣΔ2 τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν 5 mg, 25 mg ή 100 mg dapagliflozin έναντι εικονικού φαρμάκου (placebo) για 14 ημέρες. Τα άτομα τα οποία έλαβαν 25 mg και 100 mg dapagliflozin παρουσίασαν μείωση της τάξης του 40% της νεφρικής επαναπρόσληψης γλυκόζης, που είχε ως αποτέλεσμα την απέκκριση 70 g γλυκόζης/ημέρα. Μεταξύ των γυναικών που συμμετείχαν στη μελέτη και έλαβαν dapagliflozin, μόνο 2 εμφάνισαν μυκητιασική κολπίτιδα, η οποία αντιμετωπίστηκε επιτυχώς με την κατάλληλη θεραπεία. Οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν αφορούσαν στο γαστρεντερικό σύστημα και ήταν επίσχεση κοπράνων, ναυτία και διάρροια.¹⁶

Σε μελέτη φάσης IIb, για την εκτίμηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της dapagliflozin, άτομα με ΣΔ2 τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν πέντε διαφορετικές δόσεις dapagliflozin (2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg και

50 mg), μετφορμίνη και placebo για 12 εβδομάδες. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι η χορήγηση της dapagliflozin βελτίωσε την υπεργλυκαιμία μέσω της γλυκοζουρίας (200–300 kcal/ημέρα). Στα άτομα που έλαβαν dapagliflozin παρατηρήθηκε απώλεια βάρους 2,5–3,4 kg έναντι 1,2 kg στην ομάδα του placebo και 1,7 kg στην ομάδα της μετφορμίνης (η μεγαλύτερη απώλεια βάρους παρατηρήθηκε στην ομάδα που έλαβε την υψηλότερη δόση dapagliflozin). Ωστόσο, στην ομάδα της dapagliflozin παρατηρήθηκαν περισσότερες λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος έναντι του placebo, ειδικά στα άτομα που έλαβαν υψηλές δόσεις του φαρμάκου.¹³

Σε μια άλλη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, 71 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν placebo, 10 mg και 20 mg dapagliflozin στη θεραπεία που ήδη ελάμβαναν και ήταν είτε αντιδιαβητικά δισκία είτε το 50% της δόσης της ινσουλίνης που ελάμβαναν πριν από την έναρξή τους στη μελέτη. Τη 12η εβδομάδα, οι ομάδες που έλαβαν 10 mg και 20 mg dapagliflozin παρουσίασαν μείωση της HbA1c, της γλυκόζης πλάσματος νηστείας και του βάρους σώματος σε σύγκριση με την ομάδα του placebo. Η ομάδα που έλαβε 20 mg dapagliflozin παρουσίασε περισσότερες λοιμώξεις του γεννητικού συστήματος σε σύγκριση με την ομάδα του placebo.¹⁷

Στις μελέτες φάσης II με dapagliflozin παρατηρήθηκε μόνο μία περίπτωση αφυδάτωσης και προνεφρικής αζωθαιμίας, που λύθηκε με την ενυδάτωση και τη διακοπή τυχόν λαμβανόμενης διουρητικής αγωγής.¹⁷ Στις συγκεκριμένες μελέτες διαπιστώθηκε αύξηση των επιπέδων μαγνησίου και μείωση των επιπέδων του ουρικού οξέος πλάσματος στην ομάδα που έλαβε dapagliflozin. Επίσης, παρατηρήθηκε αύξηση των επιπέδων της παραθορμόνης, χωρίς μεταβολή των επιπέδων της 1,25-διυδροξυ-βιταμίνης D, ενώ η μέση αποβολή ασβεστίου στα ούρα ήταν ίδια με την ομάδα του placebo.¹³

2.2. Canagliflozin

Η canagliflozin είναι ένας άλλος αναστολέας των μεταφορέων SGLT2, που προκαλεί μείωση στα επίπεδα γλυκόζης αίματος μέσω της αύξησης της αποβολής της από τα ούρα.¹⁷ Σε μελέτη φάσης I, για τον έλεγχο της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της canagliflozin σε υγιή άτομα, χορηγήθηκε σταδιακά τιτλοποιούμενη δόση canagliflozin (10 mg, 30 mg, 100 mg, 200 mg, 400 mg, 600 mg ή 800 mg μία φορά την ημέρα ή 400 mg δύο φορές την ημέρα), η οποία συγκρίθηκε με εικονικό φάρμακο και βρέθηκε μείωση της μέσης τιμής γλυκόζης πλάσματος κατά 60 mg/dL με ταυτόχρονη αύξηση της 24ωρης αποβολής της από τα ούρα.¹⁷ Για δόσεις >200 mg

πριν από το πρωινό, η χορήγηση canagliflozin προκάλεσε μείωση της μεταγευματικής γλυκόζης πλάσματος και των παρατηρούμενων αιχμών ινσουλίνης. Η χορήγηση του φαρμάκου δεν συνοδεύτηκε από σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ή υπογλυκαιμικά επεισόδια.¹⁷

2.3. Remogliflozin etabonate

Η remogliflozin etabonate είναι ένας άλλος αναστολέας των μεταφορέων SGLT2. Μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν καλή συσχέτιση μεταξύ νεφρικής αποβολής γλυκόζης και χορήγησης της remogliflozin etabonate.¹⁹ Σε μια μελέτη, η remogliflozin συγχωρηγήθηκε με μετφορμίνη σε 13 άτομα με ΣΔ2, με μικρό κίνδυνο εμφάνισης υπογλυκαιμίας και αλληλεπίδρασης μεταξύ των φαρμάκων.²⁰ Σε μια άλλη μελέτη, η remogliflozin etabonate χορηγήθηκε σε 10 υγιή άτομα (σε δόσεις που κυμαίνονταν από 20–1.000 mg) και 6 άτομα με ΣΔ2 (σε δόσεις που κυμαίνονταν από 50–500 mg), προκαλώντας δοσο-εξαρτώμενη αποβολή γλυκόζης με τα ούρα, με ελάχιστες ανεπιθύμητες ενέργειες και χωρίς να επηρεάσει τα επίπεδα των ηλεκτρολυτών πλάσματος.²¹

2.4. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε μελέτες φάσης II και III με τη χορήγηση αναστολέων του SGLT2 ήταν επίσχεση κοπράνων, ναυτία, διάρροια, λοιμώξεις του ουροποιητικού και του γεννητικού συστήματος.²² Σε μελέτες φάσης II, ποσοστό 5–12% των ατόμων που έλαβαν dapagliflozin παρουσίασε λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος έναντι 6% στην ομάδα του placebo και 9% στην ομάδα της μετφορμίνης.¹³ Θα πρέπει να σημειωθεί στο σημείο αυτό ότι οι διαβητικές γυναίκες παρουσιάζουν υψηλότερο ποσοστό λοιμώξεων του ουροποιητικού και του γεννητικού συστήματος έναντι των μη διαβητικών γυναικών και κυρίως κολπική καντιντίαση.²² Ωστόσο, σε μια μεγάλη προοπτική μελέτη που περιελάμβανε 600 διαβητικές γυναίκες δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ γλυκοζουρίας και αυξημένου κινδύνου λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος ή ασυμπτωματικής βακτηριουρίας.²³ Όπως φαίνεται από τα αποτελέσματα των παραπάνω μελετών, η χορήγηση της νέας αυτής κατηγορίας αντιδιαβητικών φαρμάκων δεν συνοδεύεται από ιδιαίτερα αυξημένο κίνδυνο ουρολοιμώξεων. Ωστόσο, ο κλινικός ιατρός θα πρέπει να είναι ευαισθητοποιημένος αναφορικά με τη συγκεκριμένη ανεπιθύμητη ενέργεια κατά τη χορήγηση των φαρμάκων αυτών.

3. ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΤΕΣ ΓΛΥΚΟΚΙΝΑΣΗΣ

Είναι γνωστός ο σημαντικός ρόλος του ήπατος στη

ρύθμιση του μεταβολισμού της γλυκόζης, διαταραχή του οποίου οδηγεί στην εμφάνιση υπεργλυκαιμίας.²⁴ Η υπεργλυκαιμία αυτή είναι το αποτέλεσμα δύο διαφορετικών καταστάσεων, της έλλειψης αναστολής της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης σε καταστάσεις νηστείας και στην αυξημένη ηπατική παραγωγή γλυκόζης στη μεταγευματική φάση.²⁴ Κατά συνέπεια, ένζυμο που συμμετέχουν στον ηπατικό μεταβολισμό της γλυκόζης αποτελούν πιθανούς θεραπευτικούς στόχους στο ΣΔ2. Ένα τέτοιο ένζυμο είναι η γλυκοκινάση, που καταλύει το πρώτο βήμα του ηπατικού μεταβολισμού της γλυκόζης.²⁵

Μεταλλάξεις στα γονίδια που κωδικοποιούν τη γλυκοκινάση δείχνουν τη σημασία του εν λόγω ενζύμου στον ηπατικό μεταβολισμό της γλυκόζης, καθώς ευθύνονται για την εμφάνιση του διαβήτη τύπου MODY (maturity-onset diabetes of the young).²⁶ Αντίθετα, μεταλλάξεις που έχουν ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση των ενζύμων αυτών προκαλούν υπερινσουλιναίμια και υπογλυκαιμία.²⁷ Ποντίκια που παρουσιάζουν διαταραχή της λειτουργίας της γλυκοκινάσης αποθνήσκουν λόγω του διαβήτη μόλις μερικές ημέρες μετά τη γέννησή τους, ενώ οι ετεροζυγώτες παρουσιάζουν υπεργλυκαιμία.²⁸ Η υπερέκφραση της γλυκοκινάσης σε ποντίκια με διαταραχή της γλυκόζης βελτίωσε τα επίπεδα της στο πλάσμα.²⁹ Επίσης, σε παχύσαρκα διαβητικά ποντίκια η υπερέκφραση της γλυκοκινάσης βελτίωσε τα επίπεδα της γλυκόζης.³⁰

Στο ήπαρ, η ενεργοποίηση της γλυκοκινάσης βρίσκεται κάτω από τον έλεγχο μιας 68-kDa πρωτεΐνης (glucokinase regulatory protein, GKR), η οποία αναστέλλει τη γλυκοκινάση κατά τρόπο που εξαρτάται από τα επίπεδα της γλυκόζης πλάσματος.^{31,32} Η σύνδεση της GKR με τη γλυκοκινάση επάγεται από τη φρουκτοζο-6-φωσφατάση και αναστέλλεται από τη φρουκτοζο-1-φωσφατάση.³³ Ο μηχανισμός αυτός επιτρέπει τη μεταφορά του ενζύμου στο κυτταρόπλασμα κάθε φορά που αυξάνονται τα επίπεδα γλυκόζης ή φρουκτόζης πλάσματος, όπως συμβαίνει μετά από κάθε γεύμα, με αποτέλεσμα την αύξηση του ρυθμού φωσφορύλιωσης της γλυκόζης.³⁴ Συνεπώς, παράγοντες που δρουν στις παραπάνω θέσεις ενδέχεται να αποτελέσουν στόχους της αντιδιαβητικής θεραπείας.³⁵

Σε πειραματικά μοντέλα ΣΔ2, οι ενεργοποιητές της γλυκοκινάσης προκάλεσαν μείωση των επιπέδων σακχάρου αίματος και αύξηση των επιπέδων της ινσουλίνης.^{35–37} Σε άλλη μελέτη, πάλι σε πειραματόζωα, οι ενεργοποιητές της γλυκοκινάσης εμπόδισαν την εμφάνιση διαβήτη σε ποντίκια που έλαβαν διαβητογόνο δίαιτα.³⁸ Αποτελέσματα μελετών σε διαβητικά και μη άτομα έδειξαν ότι οι ενεργοποιητές της γλυκοκινάσης προκαλούν δοσο-εξαρτώμενη μείωση των επιπέδων σακχάρου αίματος και αύξηση των επιπέδων της ινσουλίνης στον άνθρωπο.^{39–41}

4. ΕΛΕΥΘΕΡΑ ΛΙΠΑΡΑ ΟΞΕΑ

Τα ελεύθερα λιπαρά οξέα (free fatty acids, FFAs) κατέχουν σημαντικό ρόλο στη λειτουργία των β-κυττάρων του παγκρέατος. Μικρής διάρκειας αύξηση των επιπέδων των FFAs αρκεί για να προκαλέσει αύξηση της έκκρισης ινσουλίνης.^{42,43} Τα FFAs ασκούν τη δράση τους στην έκκριση ινσουλίνης αφού διέλθουν την κυτταρική μεμβράνη και στη συνέχεια υποστούν μεταβολισμό.^{44–46} Τα FFAs αποτελούν το φυσικό συνδέτη για τον υποδοχέα της πρωτεΐνης G (G-protein-coupled receptor 40, GPR40), ο οποίος είναι μέλος μιας μεγάλης οικογένειας πρωτεϊνών που συμμετέχουν στη διαμεμβρανική μεταφορά μηνυμάτων στα κύτταρα.⁴⁷ Ο συγκεκριμένος υποδοχέας εκφράζεται κυρίως στα β-κύτταρα του παγκρέατος^{47,48} και στην έκφρασή του μετέχουν τα FFAs.^{48,49} Η υπερέκφραση του υποδοχέα GPR40 στα β-κύτταρα πειραματοζώων οδήγησε σε παθολογική έκκριση ινσουλίνης και στην κλινική εκδήλωση διαβήτη.^{50,51}

4.1. Υποδοχέας GPR40

Ο υποδοχέας GPR40 εκφράζεται κυρίως στα β-κύτταρα του παγκρέατος και συμμετέχει στην εξαρτώμενη από τα επίπεδα των FFAs έκκριση ινσουλίνης.⁵² Σε ποντίκια με έλλειψη του υποδοχέα GPR40 (GPR40^{-/-}) η εξαρτώμενη από τα επίπεδα των FFAs έκκριση ινσουλίνης ήταν παθολογική.⁵⁰ Σε άλλες μελέτες βρέθηκε ότι η μακροχρόνια έκθεση των β-κυττάρων στα FFAs είχε ως αποτέλεσμα τη διαταραχή στην έκκριση της ινσουλίνης λόγω λιποτοξικότητας.⁵³

Έχει βρεθεί ότι για τη λιποτοξική δράση των FFAs στα β-κύτταρα του παγκρέατος ευθύνονται τόσο μεταβολικοί όσο και γενετικοί παράγοντες.⁴⁷ Ποντίκια GPR40^{-/-} παρουσίασαν αντίσταση στη λιποτοξική δράση της υψηλής περιεκτικότητας σε λίπος δίαιτας.⁵⁰ Το γεγονός αυτό δείχνει ότι η δράση των FFAs εξαρτάται από τη λειτουργικότητα του υποδοχέα GPR40. Το παραπάνω επιβεβαιώθηκε από πείραμα σε διαγονιδιακά ποντίκια με υπερέκφραση του υποδοχέα GPR40.⁵⁰ Τα ποντίκια ανέπτυξαν διαβήτη λόγω διαταραχών στην έκκριση ινσουλίνης. Συνεπώς, ο υποδοχέας GPR40 είναι σημαντικός τόσο για την εξαρτώμενη από τα FFA έκκριση ινσουλίνης όσο και για τις δυσμενείς επιδράσεις των ελεύθερων λιπαρών οξέων. Εκτός από την έκκριση ινσουλίνης, τα FFAs επάγουν την έκκριση γλυκαγόνης, όπως έδειξαν μελέτες σε ποντίκια.^{54–56}

4.2. Υποδοχείς GPR41 και GPR43

Οι υποδοχείς GPR41 και GPR43 έχουν μεγάλη συγγένεια με τον υποδοχέα GPR40.⁵⁷ Ωστόσο, σε αντίθεση με τον υποδοχέα GPR40, τόσο ο GPR41 όσο και ο GPR43 έχουν

ως συνδέτες ελεύθερα λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου και εκφράζονται σε ποικιλία ιστών, καθώς και στο λιπώδη ιστό.⁵⁷

4.3. Υποδοχέας GPR119

Ο υποδοχέας GPR119 εκφράζεται στα β-κύτταρα των νησιδίων του παγκρέατος.⁵⁸ Η ενεργοποίησή του από τη λυσοφωσφατιδυλοχολίνη⁵⁹ και την ολαιολεθανολαμίνη⁶⁰ βρέθηκε ότι επάγει την έκκριση ινσουλίνης μέσω αύξησης των συγκεντρώσεων του cAMP.⁵⁹ Επίσης, ο υποδοχέας GPR119 φαίνεται να συμμετέχει στην εξαρτώμενη από τα επίπεδα γλυκόζης έκκριση ινσουλίνης.⁵⁹ Η έκφραση του υποδοχέα GPR119 είναι αυξημένη στα β-κύτταρα του παγκρέατος διαβητικών ποντικών db/db.⁵⁹

5. ΧΟΛΙΚΑ ΑΛΑΤΑ

Η σύνθεση των χολικών αλάτων αποτελεί βασικό βήμα στον καταβολισμό της χοληστερίνης στο ήπαρ· περίπου 500 mg χοληστερίνης μετατρέπονται σε χολικά αλάτα στο ήπαρ ενός ενήλικα.⁶¹ Τα χολικά αλάτα έχει βρεθεί ότι βελτιώνουν το γλυκαιμικό έλεγχο σε άτομα με ΣΔ2. Σε μελέτες στις οποίες συμμετείχαν άτομα με ΣΔ2 και δυσλιπιδαιμία, η χορήγηση χολεστουραμίνης, εκτός από τη μείωση των επιπέδων της μικρής περιεκτικότητας σε λιποπρωτεΐνη χοληστερίνης (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C), είχε ως αποτέλεσμα τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου, που εκφράστηκε με μείωση των επιπέδων σακχάρου πλάσματος, καθώς και της HbA1c.⁶² Σε μια άλλη μελέτη διάρκειας 26 εβδομάδων, η προσθήκη κολεσεβαλάμης στην αντιδιαβητική αγωγή ατόμων με ΣΔ2 που είχαν ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο με μετφορμίνη, σουλφονουρία ή ινσουλίνη, σε μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό, έδειξε σημαντική μείωση της HbA1c. Τα άτομα αυτά παρουσίασαν, όπως αναμενόταν, και βελτίωση του λιπιδαιμικού ελέγχου με μείωση των επιπέδων της LDL-C.^{63,64}

Ωστόσο, λίγα δεδομένα υπάρχουν σχετικά με τον τρόπο που δρουν οι ρητίνες δέσμησης των χολικών αλάτων.^{63,65} Σύμφωνα με τα υπάρχοντα δεδομένα, οι ρητίνες δέσμησης των χολικών αλάτων επηρεάζουν την έκφραση συγκεκριμένων ενζύμων που μετέχουν στην ηπατική γλυκονογένεση.^{66–68} Επί πλέον, η χορήγηση μιας ρητίνης δέσμησης των χολικών αλάτων, της κολεσεβαλάμης, βρέθηκε ότι προκαλεί μείωση της αντίστασης στην ινσουλίνη, ενώ αυξάνει την κάθαρση της γλυκόζης.^{69,70}

Σε πειραματικό μοντέλο πρόκλησης αντίστασης στην ινσουλίνη και παχυσαρκίας (diet-induced obesity, DIO) με τη χορήγηση θερμιδογόνου διαίτας, βρέθηκε ότι η θεραπεία με κολεσεβαλάμη προκάλεσε μείωση της τάξης του 2% των

επιπέδων σακχάρου αίματος 2 ώρες μετά από την πραγματοποίηση καμπύλης ανοχής γλυκόζης και ομαλοποίησε τα επίπεδα ινσουλίνης πλάσματος.⁷⁰ Τα σχετικά αποτελέσματα δείχνουν ότι η κολεσεβαλάμη μπορεί να προκαλέσει μείωση των επιπέδων γλυκόζης πλάσματος, μειώνοντας την αντίσταση στην ινσουλίνη και ομαλοποιώντας την πρώτη φάση έκκρισης ινσουλίνης που παρουσιάζει διαταραχή στα διαβητικά άτομα.⁷⁰ Σε κλινικές μελέτες βρέθηκε ότι η χορήγηση κολεσεβαλάμης προκάλεσε βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου έναντι του placebo μέσω βελτίωσης της αντίστασης στην ινσουλίνη.⁷¹

5.1. Αγωνιστές TGR5

Τα χολικά άλατα ενώνονται και ενεργοποιούν τον υποδοχέα TGR5.⁷² Ο υποδοχέας TGR5 εκφράζεται σε πολλούς ιστούς, και κυρίως στη χοληδόχο κύστη, τον ειλεό και το κόλον και λιγότερο στο φαιό λιπώδη ιστό, στο ήπαρ και στο λεπτό έντερο.⁷³ Η ενεργοποίηση του υποδοχέα TGR5 από τα χολικά άλατα έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση ενδοκυττάρων μονοπατιών που ελέγχονται από τις κινάσες και έχουν ως τελικό αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων του cAMP.⁷⁴

Ποντίκια με έλλειψη του υποδοχέα TGR5 (Tgr5^{-/-}) παρουσιάζουν φυσιολογικά επίπεδα γλυκόζης πλάσματος

και δεν αναπτύσσουν διαβήτη.⁷⁵ Πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι ο υποδοχέας TGR5 μετέχει στην έκκριση από το λεπτό έντερο των ινκρετινών, και συγκεκριμένα του GLP-1, υποδεικνύοντας έναν πιθανό παθογενετικό μηχανισμό με τον οποίο ο υποδοχέας συμμετέχει στην ομοιοστασία της γλυκόζης.^{76,77} Η *in vivo* υπερέκφραση του TGR5 σε πειραματικό μοντέλο είχε ως αποτέλεσμα τη βελτίωση της διαταραγμένης ανοχής στη γλυκόζη σε παχύσαρκα ποντίκια έναντι ποντικών με φυσιολογικό βάρος. Η παραπάνω βελτίωση της διαταραγμένης ανοχής στη γλυκόζη συνδυάστηκε με αύξηση της έκκρισης του GLP-1 και της ινσουλίνης.⁷⁷

6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συμπερασματικά, οι αναστολείς SGLT2, οι ενεργοποιητές γλυκοκινάσης, τα ελεύθερα λιπαρά οξέα και οι ρητίνες δέσμευσης των χολικών αλάτων αποτελούν μελλοντικές υποσχέσεις και προκλήσεις στη θεραπευτική αντιμετώπιση των διαβητικών ατόμων. Τα υπάρχοντα δεδομένα είναι ενθαρρυντικά για τις νέες αυτές κατηγορίες φαρμάκων. Ωστόσο, απαιτούνται μεγάλες, καλά σχεδιασμένες, κλινικές μελέτες προκειμένου να επιβεβαιώσουν την αποτελεσματικότητά τους στη θεραπεία του διαβήτη.

ABSTRACT

Novel therapies for diabetes mellitus

A.K. PAPAZAFIROPOULOU, M.S. KARDARA, S.I. PAPPAS

Third Department of Internal Medicine and Center of Diabetes, "Aghios Panteleimon" General Hospital of Nikaia, Piraeus, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2012, 29(2):187–194

This review paper summarizes currently available data on the development of newer categories of antidiabetic agents, their ways of action and their clinical importance. During recent years significant achievements have been made in this field, including the development of SGLT2 inhibitors and glucokinase activators. The role of the metabolism of free fatty acids and bile acid in the treatment of diabetes mellitus is also reviewed.

Key words: Bile acids, Free fatty acids, Glucokinase activators, SGLT2 inhibitors

Βιβλιογραφία

- INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. *Diabetes Atlas*. IDF, Brussels, 2009. Available at: <http://www.diabetesatlas.org>
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2006, 29(Suppl 1):S43–S48
- FAN T, KORO CE, FEDDER DO, BOWLIN SJ. Ethnic disparities and trends in glycemic control among adults with type 2 diabetes in the US from 1988 to 2002. *Diabetes Care* 2006, 29:1924–1925
- HOERGERTJ, SEGEL JE, GREGG EW, SAADDINE JB. Is glycemic control improving in US adults? *Diabetes Care* 2008, 31:81–86
- ISAJI M. Sodium-glucose cotransporter inhibitors for diabetes. *Curr Opin Investig Drugs* 2007, 8:285–292
- WRIGHT EM, TURK E. The sodium/glucose cotransport family

- SLC5. *Pflugers Arch* 2004, 447:510–518
7. KANAI Y, LEE WS, YOU G, BROWN D, HEDIGER MA. The human kidney low affinity Na⁺/glucose cotransporter SGLT2. Delineation of the major renal reabsorptive mechanism for D-glucose. *J Clin Invest* 1994, 93:397–404
 8. SANTER R, CALADO J. Familial renal glucosuria and SGLT2: From a Mendelian trait to a therapeutic target. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010, 5:133–141
 9. VALLON V, PLATT KA, CUNARD R, SCHROTH J, WHALEY J, THOMSON SC ET AL. SGLT2 mediates glucose reabsorption in the early proximal tubule. *J Am Soc Nephrol* 2011, 22:104–112
 10. HAN S, HAGAN DL, TAYLOR JR, XIN L, MENG W, BILLER SA ET AL. Dapagliflozin, a selective SGLT2 inhibitor, improves glucose homeostasis in normal and diabetic rats. *Diabetes* 2008, 57:1723–1729
 11. JABBOUR SA, GOLDSTEIN BJ. Sodium glucose co-transporter 2 inhibitors: Blocking renal tubular reabsorption of glucose to improve glycaemic control in patients with diabetes. *Int J Clin Pract* 2008, 62:1279–1284
 12. KAHN BB, SHULMAN GI, DEFONZO RA, CUSHMAN SW, ROSSETTI L. Normalization of blood glucose in diabetic rats with phlorizin treatment reverses insulin-resistant glucose transport in adipose cells without restoring glucose transporter gene expression. *J Clin Invest* 1991, 87:561–570
 13. LIST JF, WOO V, MORALES E, TANG W, FIEDOREK FT. Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009, 32:650–657
 14. KATSUNO K, FUJIMORI Y, TAKEMURA Y, HIRATOCHI M, ITOH F, KOMATSU Y ET AL. Sertgliflozin, a novel selective inhibitor of low-affinity sodium glucose cotransporter (SGLT2), validates the critical role of SGLT2 in renal glucose reabsorption and modulates plasma glucose level. *J Pharmacol Exp Ther* 2007, 320:323–330
 15. KOMOROSKI B, VACHHARAJANI N, BOULTON D, KORNHAUSER D, GERALDES M, LI L ET AL. Dapagliflozin, a novel SGLT2 inhibitor, induces dose-dependent glucosuria in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 2009, 85:520–526
 16. KOMOROSKI B, BRENNER E, LI L. Dapagliflozin (BMS-512148), a selective SGLT2 inhibitor, inhibits glucose resorption and reduces fasting glucose in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2007, 50(Suppl 1):S315
 17. SHA S, DEVINENI D, GHOSH A, POLIDORI D, CHIEN S, WEXLER D ET AL. Canagliflozin, a novel inhibitor of sodium glucose co-transporter 2, dose dependently reduces calculated renal threshold for glucose excretion and increases urinary glucose excretion in healthy subjects. *Diabetes Obes Metab* 2011, 13:669–672
 18. WILDING JP, NORWOOD P, T'JOEN C, BASTIEN A, LIST JF, FIEDOREK FT. A study of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin plus insulin sensitizers: Applicability of a novel insulin-independent treatment. *Diabetes Care* 2009, 32:1656–1662
 19. FUJIMORI Y, KATSUNO K, NAKASHIMA I, ISHIKAWA-TAKEMURA Y, FUJIKURA H, ISAJI M. Remogliflozin etabonate, in a novel category of selective low-affinity sodium glucose cotransporter (SGLT2) inhibitors, exhibits antidiabetic efficacy in rodent models. *J Pharmacol Exp Ther* 2008, 327:268–276
 20. HUSSEY EK, O'CONNOR-SEMMES RL, TAO W, POO JL, DOBBINS RL. Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of remogliflozin etabonate (SGLT2 inhibitor) and metformin when co-administered in type 2 diabetes mellitus patients. Proceedings of the 69th Scientific Session of the American Diabetes Association, New Orleans, LA, 2009 (abstract 582-P)
 21. KAPUR AR, HUSSEY E, DOBBINS RL, TAO W, HOMPESECH M, NUNEZ DJ. First human dose escalation study with remogliflozin etabonate (RE) in healthy subjects and in subjects with type 2 diabetes mellitus. Proceedings of the 69th Scientific Session of the American Diabetes Association, New Orleans, LA, 2009 (abstract 509-P)
 22. KOMOROSKI B, VACHHARAJANI N, FENG Y, LI L, KORNHAUSER D, PFISTER M. Dapagliflozin, a novel, selective SGLT2 inhibitor, improved glycemic control over 2 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Pharmacol Ther* 2009, 85:513–519
 23. GEERLINGS SE, STOLK RP, CAMPS MJ, NETTEN PM, COLLET TJ, HOPELMAN AI; DIABETES WOMEN ASYMPTOMATIC BACTERIURIA UTRECHT STUDY GROUP. Risk factors for symptomatic urinary tract infection in women with diabetes. *Diabetes Care* 2000, 23:1737–1741
 24. DeFRONZO RA. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1999, 131:281–303
 25. AGIUS L, PEAK M, NEWGARD CB, GOMEZ-FOIX AM, GUINOVART JJ. Evidence for a role of glucose-induced translocation of glucokinase in the control of hepatic glycogen synthesis. *J Biol Chem* 1996, 271:30479–30486
 26. VIONNET N, STOFFEL M, TAKEDA J, YASUDA K, BELL GI, ZOULALI H ET AL. Nonsense mutation in the glucokinase gene causes early-onset non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Nature* 1992, 356:721–722
 27. CHRISTESEN HB, JACOBSEN BB, ODILI S, BUETTGER C, CUESTA-MUNOZ A, HANSEN T ET AL. The second activating glucokinase mutation (A456V): Implications for glucose homeostasis and diabetes therapy. *Diabetes* 2002, 51:1240–1246
 28. POSTIC C, SHIOTA M, NISWENDER KD, JETTONTL, CHEN Y, MOATES JM ET AL. Dual roles for glucokinase in glucose homeostasis as determined by liver and pancreatic beta cell-specific gene knock-outs using Cre recombinase. *J Biol Chem* 1999, 274:305–315
 29. HARIHARAN N, FARRELLY D, HAGAN D, HILLYER D, ARBEENY C, SABRAH T ET AL. Expression of human hepatic glucokinase in transgenic mice liver results in decreased glucose levels and reduced body weight. *Diabetes* 1997, 46:11–16
 30. DESAI UJ, SLOSBERG ED, BOETTCHER BR, CAPLAN SL, FANELLI B, STEPHAN Z ET AL. Phenotypic correction of diabetic mice by adenovirus-mediated glucokinase expression. *Diabetes* 2001, 50:2287–2295
 31. IYNEDJIAN PB. Mammalian glucokinase and its gene. *Biochem J* 1993, 293:1–13
 32. VAN SCHAFTINGEN E, DETHEUX M, VEIGA DA CUNHA M. Short-term control of glucokinase activity: Role of a regulatory protein. *FASEB J* 1994, 8:414–419
 33. VEIGA DA CUNHA M, VAN SCHAFTINGEN E. Identification of fructose 6-phosphate- and fructose 1-phosphate-binding residues in the regulatory protein of glucokinase. *J Biol Chem*

- 2002, 277:8466–8473
34. AGIUS L, PEAK M. Intracellular binding of glucokinase in hepatocytes and translocation by glucose, fructose and insulin. *Biochem J* 1993, 296:785–796
 35. GRIMSBY J, SARABU R, CORBETT WL, HAYNES NE, BIZZARRO FT, COFFEY JW ET AL. Allosteric activators of glucokinase: Potential role in diabetes therapy. *Science* 2003, 301:370–373
 36. MATSCHINSKY FM. Assessing the potential of glucokinase activators in diabetes therapy. *Nat Rev Drug Discov* 2009, 8:399–416
 37. PAL M. Recent advances in glucokinase activators for treatment of type 2 diabetes. *Drug Discov Today* 2009, 14:784–792
 38. GRIMSBY J, MATSCHINSKY FM, GRIPPO JF. Discovery and actions of glucokinase activators. In: Matschinsky FM, Magnuson MA (eds) *Glucokinase and glycemic disease: From basics to novel therapeutics*. Front Diabetes. Karger, Basel, 2004:360–378
 39. BONADONNA RC, KAPITZA C, HEINSE T, AVOGARO A, BOLDRIN M, GRIMSBY J ET AL. Glucokinase activator RO4389620 improves beta cell function and plasma glucose indexes in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2008, 51(Suppl 1):S371
 40. ZHAI S, MULLIGAN ME, GRIMSBY J, ARBET-ENGELS C, BOLDRIN M, BALENA R ET AL. Phase I assessment of a novel glucose activator RO4389620 in healthy male volunteers. *Diabetologia* 2008, 51(Suppl 1):S372
 41. ARRAY BIOPHARMA. *Glucokinase activator ARRY-403: Phase 1 single ascending dose top-line results*. August 10, 2009
 42. DOBBINS RL, CHESTER MW, DANIELS MB, MCGARRY JD, STEIN DT. Circulating fatty acids are essential for efficient glucose-stimulated insulin secretion after prolonged fasting in humans. *Diabetes* 1998, 47:1613–1618
 43. MCGARRY JD, DOBBINS RL. Fatty acids, lipotoxicity and insulin secretion. *Diabetologia* 1999, 42:128–138
 44. NEWGARD CB, MCGARRY JD. Metabolic coupling factors in pancreatic beta-cell signal transduction. *Annu Rev Biochem* 1995, 64:689–719
 45. PRENTKI M, TORNHEIM K, CORKEY BE. Signal transduction mechanisms in nutrient-induced insulin secretion. *Diabetologia* 1997, 40(Suppl 2):S32–S41
 46. PRENTKI M, JOLY E, EL-ASSAAD W, RODUIT R. Malonyl-CoA signaling, lipid partitioning, and glucolipotoxicity: A role in beta-cell adaptation and failure in the etiology of diabetes. *Diabetes* 2002, 51(Suppl 3):S405–S413
 47. HABER EP, PROCÓPIO J, CARVALHO CR, CARPINELLI AR, NEWSHOLME P, CURI R. New insights into fatty acid modulation of pancreatic beta-cell function. *Int Rev Cytol* 2006, 248:1–41
 48. SHAPIRO H, SHACHAR S, SEKLER I, HERSHFINKEL M, WALKER MD. Role of GPR40 in fatty acid action on the beta cell line INS-1E. *Biochem Biophys Res Commun* 2005, 335:97–104
 49. KATSUMA S, HATAE N, YANO T, RUIKE Y, KIMURA M, HIRASAWA A ET AL. Free fatty acids inhibit serum deprivation-induced apoptosis through GPR120 in a murine enteroendocrine cell line STC-1. *J Biol Chem* 2005, 280:19507–19515
 50. STENEBERG P, RUBINS N, BARTOOV-SHIFMAN R, WALKER MD, EDLUND H. The FFA receptor GPR40 links hyperinsulinemia, hepatic steatosis, and impaired glucose homeostasis in mouse. *Cell Metab* 2005, 1:245–258
 51. NOLAN CJ, MADIRAJU MS, DELGHINGARO-AUGUSTO V, PEYOT ML, PRENTKI M. Fatty acid signaling in the beta-cell and insulin secretion. *Diabetes* 2006, 2:S16–S23
 52. ITOH Y, KAWAMATA Y, HARADA M, KOBAYASHI M, FUJII R, FUKUSUMI S ET AL. Free fatty acids regulate insulin secretion from pancreatic beta cells through GPR40. *Nature* 2003, 422:173–176
 53. BODEN G. Free fatty acids, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus. *Proc Assoc Am Physicians* 1999, 111:241–248
 54. BOLLHEIMER LC, LANDAUER HC, TROLL S, SCHWEIMER J, WREDE CE, SCHÖLMERICH J ET AL. Stimulatory short-term effects of free fatty acids on glucagon secretion at low to normal glucose concentrations. *Metabolism* 2004, 53:1443–1448
 55. FLODGREN E, OLDE B, MEIDUTE-ABARAVICIENE S, WINZELL MS, AHRÉN B, SALEHI A. GPR40 is expressed in glucagon producing cells and affects glucagon secretion. *Biochem Biophys Res Commun* 2007, 354:240–245
 56. BRISCOE CP, PEAT AJ, MCKEOWN SC, CORBETT DF, GOETZ AS, LITTLETON TR ET AL. Pharmacological regulation of insulin secretion in MIN6 cells through the fatty acid receptor GPR40: Identification of agonist and antagonist small molecules. *Br J Pharmacol* 2006, 148:619–628
 57. BROWN AJ, GOLDSWORTHY SM, BARNES AA, EILERT MM, TCHEANG L, DANIELS D ET AL. The orphan G protein-coupled receptors GPR41 and GPR43 are activated by propionate and other short chain carboxylic acids. *J Biol Chem* 2003, 278:11312–11319
 58. SAKAMOTO Y, INOUE H, KAWAKAMI S, MIYAWAKI K, MIYAMOTO T, MIZUTA K ET AL. Expression and distribution of Gpr119 in the pancreatic islets of mice and rats: Predominant localization in pancreatic polypeptide-secreting PP-cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2006, 351:474–480
 59. SOGA T, OHISHI T, MATSUI T, SAITO T, MATSUMOTO M, TAKASAKI J ET AL. Lysophosphatidylcholine enhances glucose-dependent insulin secretion via an orphan G-protein-coupled receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 2005, 326:744–751
 60. OVERTON HA, BABBS AJ, DOEL SM, FYFE MC, GARDNER LS, GRIFFIN G ET AL. Deorphanization of a G protein-coupled receptor for oleoylethanolamide and its use in the discovery of small-molecule hypophagic agents. *Cell Metab* 2006, 3:167–175
 61. RUSSELL DW. The enzymes, regulation, and genetics of bile acid synthesis. *Annu Rev Biochem* 2003, 72:137–174
 62. GARG A, GRUNDY SM. Cholestyramine therapy for dyslipidemia in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A short-term, double-blind, cross-over trial. *Ann Intern Med* 1994, 121:416–422
 63. BAYS HE, GOLDBERG RB, TRUITT KE, JONES MR. Colesevelam hydrochloride therapy in patients with type 2 diabetes mellitus treated with metformin: Glucose and lipid effects. *Arch Intern Med* 2008, 168:1975–1983
 64. FONSECA VA, ROSENSTOCK J, WANG AC, TRUITT KE, JONES MR. Colesevelam HCl improves glycemic control and reduces LDL cholesterol in patients with inadequately controlled type 2 diabetes on sulfonylurea-based therapy. *Diabetes Care* 2008, 31:1479–1484
 65. SUZUKI T, OBA K, IGARI Y, MATSUMURA N, WATANABE K, FUTAMISUDA S ET AL. Colestimide lowers plasma glucose levels and increases plasma glucagon-like PEPTIDE-1 (7–36) levels in patients with type 2 diabetes mellitus complicated by hyper-

- cholesterolemia. *J Nippon Med Sch* 2007, 74:338–343
66. ANDERSÉN E, KARLAGANIS G, SJÖVALL J. Altered bile acid profiles in duodenal bile and urine in diabetic subjects. *Eur J Clin Invest* 1988, 18:166–172
67. UCHIDA K, MAKINO S, AKIYOSHIT. Altered bile acid metabolism in nonobese, spontaneously diabetic (NOD) mice. *Diabetes* 1985, 34:79–83
68. DURAN-SANDOVAL D, MAUTINO G, MARTIN G, PERCEVAULT F, BARBIERO, FRUCHART JC ET AL. Glucose regulates the expression of the farnesoid X receptor in liver. *Diabetes* 2004, 53:890–898
69. BEYSEN C, MURPHY E, DEINES K, PROTASIO J, TSANG EL, EDMONDS JM ET AL. Colesevelam HCl reduces fasting plasma glucose concentrations by improving plasma glucose clearance in subjects with type 2 diabetes. 69th Annual Meeting and Scientific Sessions of the American Diabetes Association, New Orleans, LA, 2009
70. SHANG Q, SAUMOY M, HOLST JJ, SALEN G, XU G. Colesevelam improves insulin resistance in a diet-induced obesity (F-DIO) rat model by increasing the release of GLP-1. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010, 298:G419–G424
71. SCHWARTZ SL, LAI YL, XU J, ABBY SL, MISIR S, JONES MR ET AL. The effect of colesevelam hydrochloride on insulin sensitivity and secretion in patients with type 2 diabetes: A pilot study. *Metab Syndr Relat Disord* 2010, 8:179–188
72. KAWAMATA Y, FUJII R, HOSOYA M, HARADA M, YOSHIDA H, MIWA M ET AL. A G protein-coupled receptor responsive to bile acids. *J Biol Chem* 2003, 278:9435–9440
73. MARUYAMA T, MIYAMOTO Y, NAKAMURA T, TAMAI Y, OKADA H, SUGIYAMA E ET AL. Identification of membrane-type receptor for bile acids (M-BAR). *Biochem Biophys Res Commun* 2002, 298:714–719
74. NGUYEN A, BOUSCAREL B. Bile acids and signal transduction: Role in glucose homeostasis. *Cell Signal* 2008, 20:2180–2197
75. MARUYAMA T, TANAKA K, SUZUKI J, MIYOSHI H, HARADA N, NAKAMURA T ET AL. Targeted disruption of G protein-coupled bile acid receptor 1 (Gpbar1/M-Bar) in mice. *J Endocrinol* 2006, 191:197–205
76. KATSUMA S, HIRASAWA A, TSUJIMOTO G. Bile acids promote glucagon-like peptide-1 secretion through TGR5 in a murine enteroendocrine cell line STC-1. *Biochem Biophys Res Commun* 2005, 329:386–390
77. THOMAS C, GIOIELLO A, NORIEGA L, STREHLE A, OURY J, RIZZO G ET AL. TGR5-mediated bile acid sensing controls glucose homeostasis. *Cell Metab* 2009, 10:167–177

Corresponding author:

A. Papazafiropoulou, Third Department of Internal Medicine and Center of Diabetes, "Agios Panteleimon" General Hospital of Nikaia, 3 D. Mantouvalou street, GR-184 54 Nikaia, Greece
e-mail: pathan@ath.forthnet.gr

.....