

Nowe leki przeciwcukrzycowe w fazie prac badawczych

Terri L. Levien, PharmD, Danial E. Baker, PharmD, FASHP, FASCP

W skrócie

Trwają prace nad wieloma różnymi nowymi lekami mającymi znaleźć zastosowanie w leczeniu cukrzycy typu 1 i 2. Obok nowych inhibitorów dipeptydylopeptydazy 4, analogów glukagonopodobnego peptydu 1, tiazolidynedionów, glinidów i nowych postaci insuliny oceniane są też nowe grupy leków, takie jak agoniści receptora aktywowanego proliferatorem peroksydomów, inhibitory selektywnego transportera jonów sodu i glukozy czy wielu innych, do tej pory niestosowanych preparatów.

W ostatnich latach liczba leków służących poprawie kontroli glikemii u chorych na cukrzycę znacznie wzrosła. Jeszcze 15 lat temu dostępne terapie obejmowały jedynie sulfonilomocznik i insulinę. Dziś produkty należące do wielu dodatkowych klas leków, prezentujące liczne nowe mechanizmy działania i stwarzające szanse na stosowanie w ramach terapii łączonych, znacznie poszerzyły możliwość lepszego dopasowania metod leczenia do potrzeb każdego chorego. Nadal trwają prace nad kolejnymi nowymi preparatami mającymi znaleźć zastosowanie w leczeniu cukrzycy.

Wiele nowych leków przeciwcukrzycowych znajduje się obecnie w fazie prac badawczych, z czego większość prezentuje nowe mechanizmy działania. Niniejsza praca dokonuje przeglądu niektórych z tych leków. W tabeli 1 przedstawiono znajdujące się w opracowaniu leki, które mają znaleźć zastosowanie w leczeniu cukrzycy typu 1 i 2, podzielone według klas. W tabeli 2 przedstawiono dodatkowe leki o nietypowych mechanizmach działania.^{1,3} Leki obecnie przedłożone do zaaprobowania przez Food and Drug Administration (FDA) oraz znajdujące się w trakcie badań fazy III opisano poniżej.

Inhibitory dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4)

Inhibitory DPP-4 nasilają działanie inkretyn. Działają na drodze spowalniania inak-

tywacji hormonów inkretynowych, glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1) oraz glukozozależnego peptydu insulinotropowego. Te hormony uwalniane są w przewodzie pokarmowym w odpowiedzi na pokarm i uczestniczą w stymulacji zależnego od glukozy wydzielania insuliny. Hamując inaktywację hormonów inkretynowych, te leki wydłużają ich działanie.

Inhibitory DPP-4 oceniono w monoterapii oraz w połączeniu z insuliną, metforminą, sulfonilomocznikiem i tiazolidynedionami u chorych na cukrzycę typu 2. Choć wykazano, że inhibitory DPP-4 poprawiają kontrolę glikemii, podobnie jak większość innych nowych leków przeznaczonych do leczenia cukrzycy, nie opublikowano dotychczas danych prezentujących ich wpływ na takie kluczowe punkty, jak śmiertelność, powikłania cukrzycowe czy związana ze stanem zdrowia jakość życia.⁴

Inhibitory DPP-4 mają różną strukturę chemiczną. Alogliptyna jest związkiem opartym na chinazolinonie, linagliptyna jest pochodną ksantyny, saksagliptyna jest związkiem hydroksyadamantylu, sitagliptyna jest pochodną triazolepyrazyny, a wildagliptyna i saksagliptyna są związkami pyrrolidyno-karbonitrylowymi. Pierwszym dopuszczonym do sprzedaży inhibitorem DPP-4 była sitagliptyna, zaaprobowana przez FDA w 2006 r. FDA rozpatruje obecnie aplikacje dotyczące alogliptyny, saksagliptyny i wildagliptyny. Dutogliptyna i linagliptyna znajdują się w trakcie badań

III fazy. Kolejne inhibitory DPP-4 są oceniane w badaniach II fazy (tab. 1). W 2007 r. wildagliptyna uzyskała z FDA list aprobujący jej wykorzystanie do leczenia cukrzycy, jednak agencja zwróciła się też o dodatkowe dane na temat skuteczności i bezpieczeństwa jej stosowania u chorych z niewydolnością nerek. Wildagliptyna jest obecnie dostępna w 18 krajach i zaaprobowana do użytku w kolejnych 51, jednak jej producent, firma Novartis, nie planuje obecnie ponownego przedłożenia dokumentacji w FDA.⁵

Sitagliptyna i inne inhibitory DPP-4, nad którymi obecnie trwają prace, są lekami stosowanymi doustnie. W większości przypadków ich okres półtrwania pozwala na podawanie raz dziennie.^{6,7}

Alogliptyna

Alogliptyna jest wysoce selektywnym inhibitorem DPP-4, o > 10 000 wyższej selektywności wobec DPP-4 niż inne spokrewnione proteazy. Podawana doustnie w dawce 25-800 mg prowadzi do średniego hamowania DPP-4, wynoszącego 93-99%, ze średnią hamowania 24 h po podaniu wynoszącą 74-97%.⁸

Dotychczas opublikowano nieliczne dane na temat bezpieczeństwa i skuteczności alogliptyny, chociaż na zjazdach naukowych przedstawiono wiele abstraktów podsumowujących wyniki dużych badań. Alogliptyna, podawana w monoterapii lub w połączeniu z insuliną, metforminą, sulfonilomocznikiem czy tiazolidynedionem, może obniżyć średnią wartość HbA_{1c} u chorych na cukrzycę typu 2.⁹⁻¹³ Informacje na temat powszechnie występujących działań niepożądanych zgłoszone w badaniach klinicznych nad alogliptyną są bardzo ograniczone, ale obejmują hipoglikemię o częstości zbliżonej do stwierdzonej w grupie przyjmującej placebo.⁹⁻¹³ Działania niepożądane obejmowały też zapalenie nosa i gardła, ból głowy oraz zakażenie górnych dróg oddechowych.⁹

Tabela 1. Leki w trakcie badań^{1,3}

Nazwa generyczna/kod	Producent	Wskazania	Faza
Inhibitory DPP-4			
Alogliptyna/SYR-322	Takeda	Cukrzyca typu 2	Przedłożona do rozpatrzenia jako nowe zastosowanie leku
AMG 222/ALS2-0426	Amgen/Servier	Cukrzyca typu 2	II
Dutogliptyna/PHX1149	Phenomix/Forest Laboratories	Cukrzyca typu 2	III
KRP-204/N-5984	Kyorin	Cukrzyca typu 2	II
KRP-104	Kyorin/ActivX Biosciences	Cukrzyca typu 2	II
Linagliptyna/BI-1356	Boehringer Ingelheim	Cukrzyca typu 2	III
Melogliptyna/GRC 8200	Glenmark Pharmaceuticals	Cukrzyca typu 2	II
MP-513	Mitsubishi Tanabe Pharma	Cukrzyca typu 2	II
PF 734200	Pfizer	Cukrzyca typu 2	II
R1579	Roche/Chugai	Cukrzyca typu 2	II
Saksagliptyna/BMS-477118	Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca	Cukrzyca typu 2	Przedłożona do rozpatrzenia jako nowe zastosowanie leku
SYR 472	Takeda	Cukrzyca typu 2	II
TA-6666	Mitsubishi Tanabe	Cukrzyca typu 2	II
Wildagliptyna	Novartis	Cukrzyca typu 2	Przedłożona do rozpatrzenia jako nowe zastosowanie leku
Analogi GLP-1			
Albiglutyd/GSK716155	GSK	Cukrzyca typu 2	II
AVE0010/ZP-10	Sanofi-Aventis	Cukrzyca typu 2	III
CJC-1134-PC/PC-DAC: Exendin-4	ConjuChem	Cukrzyca typu 2	II
Eksenatyd LAR	Amylin/Alkermes/Lilly	Cukrzyca typu 2	III
Liraglutyd/NN2211	Novo Nordisk	Cukrzyca typu 2	Przedłożony do rozpatrzenia jako nowe zastosowanie leku
LY 2189265	Lilly	Cukrzyca typu 2	III
NN9535	Novo Nordisk	Cukrzyca typu 2	II
Taspoglutyd/R1583/BIM-51077	Roche/Ipsen	Cukrzyca typu 2	III
Biguanidy			
Metformina, dżiaśła/wewnętrzna strona policzków	Generex/Fertin Pharma	Cukrzyca typu 2	II
Tiazolidynediony/Agoniści PPAR-γ			
Balaglitazon/DRF-2593	Dr. Reddy's Laboratories/ Rheoscience	Cukrzyca typu 2	III
Mitoglitazon/MDSC 0160	Metabolic Solutions Development	Cukrzyca typu 2	II
Netoglitazon/MCC-555	Mitsubishi Tanabe/Perlegen	Cukrzyca typu 2	II
Riwoglitazon/CS-011	Daiichi-Sankyo	Cukrzyca typu 2	III
Imni agoniści PPAR			
Aleglitazar/R1439	Roche	Cukrzyca typu 2	II
Indeglitazar	Pexxikon/Wyeth	Cukrzyca typu 2	II
INT 131/AMG131	Amgen/InteKrin Therapeutics	Cukrzyca typu 2	II
MBX 2044	Metabolex/Ortho-McNeil	Cukrzyca typu 2	II
Metaglidazen/MBX 102/JNJ-39659100	Metabolex/Ortho-McNeil	Cukrzyca typu 2	II
ONO-5129	Ono	Cukrzyca typu 2	II
PLX204/PPM-204	Plexxikon/Wyeth	Cukrzyca typu 2	II

Tabela 1. Leki w trakcie badań¹⁻³ ciąg dalszy

Nazwa generyczna/kod	Producent	Wskazania	Faza
Inhibitory selektywnego transportera typu 2 jonów sodu i glukozy			
ASP1941	Astellas	Cukrzyca typu 2	II
AVE2268	Sanofi-Aventis	Cukrzyca typu 2	II
BI 10773	Boehringer Ingelheim	Cukrzyca typu 2	II
Dapagliflozyna/BMS512148	AstraZeneca/Bristol-Myers Squibb	Cukrzyca typu 2	III
KGT-1681	GSK/Kissei	Cukrzyca typu 2	II
Remogliflozyn/189075	GSK/Kissei	Cukrzyca typu 2	II
TA-7284	Mitsubishi Tanabe/Ortho McNeil	Cukrzyca typu 2	II
YM543	Astellas	Cukrzyca typu 2	II
Glinidy			
Mitiglinid	Elixir Pharmaceuticals	Cukrzyca typu 2	III
Insuliny			
Insulina Technosphere, wziewna	Mannkind	Cukrzyca typu 1 i 2	III
Insulina donosowa	Bentley	Cukrzyca typu 1 i 2	II
Insulina donosowa	MDRNA	Cukrzyca typu 2	II
Insulina doustna HDV	Diasome	Cukrzyca typu 2	II
Insulina doustna w aerozolu	Generex	Cukrzyca typu 1 i 2	III
Analog insuliny NN1250 do wstrzyknięć	Novo Nordisk	Cukrzyca typu 1 i 2	II
Analog insuliny NN5401 do wstrzyknięć	Novo Nordisk	Cukrzyca typu 1 i 2	II
Insulina o szybkim działaniu do wstrzyknięć	Biodel	Cukrzyca typu 1 i 2	III
Ludzka rekombinowana hialuronidaza (rHuPH20)/insulina do wstrzyknięć	Halozyme Therapeutics	Cukrzyca typu 1	II

Alogliptyna wydaje się nie wpływać na masę ciała i profil lipidowy.^{9,13}

Dodanie alogliptyny (12,5 lub 25 mg) do leczenia glibenklamidem w randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślełą próbą, którym objęto 500 chorych na cukrzycę typu 2 z wystarczającą kontrolą samym glibenklamidem, dodatkowo obniżyło wartość HbA_{1c} (odpowiednio o -0,38 i -0,52%), w porównaniu z placebo (+0,01%, $p < 0,001$). U 28,6% chorych otrzymujących 12,5 mg i u 30% przyjmujących 25 mg alogliptyny uzyskano spadek wartości HbA_{1c} $\geq 1\%$, w porównaniu do jedynie 8,7% u chorych w grupie placebo ($p < 0,001$).¹⁰ Alogliptynę dodano też do leczenia insuliną w randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślełą próbą, obejmującym 390 chorych na cukrzycę typu 2 niewystarczająco kontrolowaną samą insuliną lub insuliną z metforminą. W grupie leczonej alogliptyną w dawce 12,5 mg wartość HbA_{1c} spadła o dodatkowe -0,63%, a przy dawce 25 mg o -0,71%. W grupie placebo dodatkowy spadek wartości HbA_{1c} wyniósł -0,13% ($p < 0,001$).¹¹ Podobny spadek war-

tości HbA_{1c} obserwowano po dodaniu alogliptyny do pioglitazonu u chorych na cukrzycę typu 2, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli glikemii, podając wyłącznie tiazolidynedion lub tiazolidynedion z metforminą lub sulfonilomocznikiem oraz dodając alogliptynę do monoterapii metforminą.^{12,13}

Dutogliptyna

Dutogliptyna jest kolejnym, znajdującym się w fazie badań, doustnym inhibitorem DPP-4, stosowanym raz na dobę u chorych na cukrzycę typu 2. Do dziś ten lek okazał się skuteczny w krótkim badaniu, w którym podawany był raz na dobę w połączeniu z metforminą lub metforminą i tiazolidynedionem. Obecnie trwa rekrutacja uczestników do badania III fazy.^{14,15}

Linagliptyna

Linagliptyna jest następnym, znajdującym się w fazie badań, doustnym inhibitorem DPP-4, stosowanym raz na dobę u chorych na cukrzycę typu 2. Do dziś wykazano jej skuteczność w krótkim badaniu, w którym podawana była raz na dobę chorym na cu-

krzycę typu 2. Trwa nabór do badań III fazy, w których linagliptyna oceniana będzie w monoterapii lub w połączeniu z pioglitazonem, metforminą lub metforminą i sulfonilomocznikiem.¹⁶⁻²³

Saksagliptyna

Dotychczas ukazało się niewiele prac dotyczących klinicznej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania saksagliptyny. Saksagliptyna pozwala na przeciętne obniżenie wartości HbA_{1c} u chorych na cukrzycę typu 2 zarówno w monoterapii, jak też w połączeniu z metforminą, sulfonilomocznikiem czy tiazolidynedionem.²⁴⁻²⁷ Leczenie samą saksagliptyną pozostaje bez wpływu na masę ciała.²⁷ Częste zdarzenia niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych obejmują nieżyt nosa i gardła, ból głowy, biegunkę, zakażenia górnych dróg oddechowych, grypę oraz zakażenia dróg moczowych.^{25,27}

W odpowiedzi na podanie saksagliptyny, jako leczenia początkowego u chorych na cukrzycę typu 2 ($n = 1306$), w randomizowanym, trwającym 24 tygodnie badaniu z podwójnie ślełą próbą, wartość HbA_{1c}

Tabela 2. Inne leki przeciwcukrzycowe znajdujące się w fazie badań¹⁻³

Nazwa generyczna/Kod	Producent	Mechanizm działania	Wskazania	Faza
AJD101	Daiichi Sankyo	Aktywuje insulinowy szlak przekazywania sygnałów	Cukrzyca typu 2	II
AKP-020	Akesis	Związek wanadu	Cukrzyca typu 2	II
AMG-108	Amgen	Inhibitor interleukiny 1	Cukrzyca typu 2	II
AZD6370	AstraZeneca	Aktywator glukokinazy	Cukrzyca typu 2	II
Bromokryptyna	VeroScience	Agonista receptora dopaminy D2	Cukrzyca typu 2	III
Kanakinumab/ACZ885	Novartis	Przeciwciało przeciwko interleukinie-1 β	Cukrzyca typu 2	II
Kolestymid	Mitsubishi-Tanabe	Nieznane	Cukrzyca typu 2	II
Bezafibrat + diflunizal/CRx-401	CombinatoRx	Nieznane	Cukrzyca typu 2	II
DIO-902/2S,4R ketokonazol	DiObex	Inhibitor syntezy kortyzolu	Cukrzyca typu 2	II
DM-71/betanechol i N-acetylocysteina	Diamedica	Nieznany	Cukrzyca typu 2	II
DM-83/połączenie dwóch związków	Diamedica	Nieznany	Cukrzyca typu 2	II
E1 INT	Transition Therapeutics	Czynnik regeneracji wysp	Cukrzyca typu 1 i 2	II
Eprodysat/NC-503	Bellus Health	Inhibitor surowiczego białka amyloidowego A	?	II
Hodowane <i>ex vivo</i> dorosłe mezenchymalne komórki macierzyste	Osiris	Terapia mezenchymalnymi komórkami macierzystymi	Cukrzyca typu 1	II
HE3286	Hollis-Eden	Czynnik uwrażliwiający na insulinę (szlak NF- κ B/receptor TLR4)	Cukrzyca typu 2	II
INCB 13739	Incyte	Inhibitor dehydrogenazy 11- β hydroksysteroidowej	Cukrzyca typu 2	II
INCB 19602	Incyte	Agonista receptora GPR109A/agonista HM74a	Cukrzyca typu 2	II
Peptyd INGAP	Kinexum	Białko uczestniczące w neogenezie komórek wysp	Cukrzyca typu 1 i 2	II
ISIS 113715	Isis	PTP1B	Cukrzyca typu 2	II
MB 07803	Metabasis/Daiichi Sankyo	Inhibitor bisfosfatazy 1,6-fruktozy	Cukrzyca typu 2	II
MK 0893	Merck	Nieznany	Cukrzyca typu 2	II
MK 0941	Merck	Nieznany	Cukrzyca typu 2	II
Oteliksyzumab/TRX4	GSK, Tolerx	Anty-CD3 MAb	Cukrzyca typu 1	III
rhGAD65/ludzka rekombinowana dekarboksylaza kwasu glutaminowego	Diamyd Therapeutics	Szczepionka, indukuje immunotolerancję	Cukrzyca typu 1	III
Sukcynobucol/AGI 1067	AtheroGenics	Przeciwtleniacz/cząsteczka przylegania komórek naczyń typu 1	Cukrzyca typu 2	III
Tagatoza	Spherix	Ogranicza absorpcję glukozy w jelicie cienkim	Cukrzyca typu 2	III
Teplizumab/MGA031/hOKT3 γ 1 (Ala-Ala)	Lilly/MacroGenics	Przeciwciało monoklonalne anty-CD3	Cukrzyca typu 1	III
TT-223	Lilly/Transition Therapeutics	Analog gastryny	Cukrzyca typu 1 i 2	II

spadła o 1,69% w grupie otrzymującej wyłącznie saksagliptynę, 1,99% w grupie leczonej samą metforminą i o 2,49-2,53% w grupie leczonej saksagliptyną i metforminą ($p < 0,0001$ dla leczenia łączonego *vs* monoterapia). Wartość HbA_{1c} <7% uzyskano u 60% chorych leczonych oby-

dwoma lekami w porównaniu do 32% w grupie otrzymującej wyłącznie saksagliptynę i 41% leczonej samą metforminą.²⁴ W innym badaniu, w którym oceniano monoterapię saksagliptyną u wcześniej nieleczonych chorych na cukrzycę typu 2 wykazano spadek wartości HbA_{1c}

o 0,7-0,9%.²⁷ W badaniu z podwójnie ślepą próbą, którym objęto 768 chorych na cukrzycę typu 2, dodanie saksagliptyny do leczenia sulfonilomocznikiem prowadziło do spadku wartości HbA_{1c} o 0,54-0,64%.²⁵ Dodanie saksagliptyny do leczenia tiazolidynedionem w badaniu

z podwójnie ślełą próbą, którym objęto 565 chorych z cukrzycą typu 2, prowadziło do obniżenia wartości HbA_{1c} o 0,66-0,94%, w porównaniu do spadku o 0,3% w grupie placebo.²⁶

Trwają dalsze badania, których celem jest ocena saksagliptyny jako wstępnej monoterapii u chorych na cukrzycę typu 2, jako dodatku do leczenia metforminą, insuliną, metforminą z insuliną oraz w porównaniu do sitagliptyny jako dodatku do metforminy u chorych z niewydolnością nerek.²⁸⁻³³

Wildagliptyna

Wildagliptyna w monoterapii lub w połączeniu z metforminą, tiazolidynedionem lub insuliną może prowadzić do obniżenia stężenia glukozy w osoczu na czczo oraz poprawy wartości HbA_{1c} u chorych na cukrzycę typu 2.

Skuteczność wildagliptyny u nieleczonych wcześniej chorych na cukrzycę typu 2 z łagodną hiperglikemią oceniano w wieloośrodkowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu równoległym z podwójnie ślełą próbą, którym objęto 306 chorych. Wyjściowe wartości HbA_{1c} w tej populacji wynosiły 6,2-7,5%, średnio 6,7% w grupie leczonej wildagliptyną i 6,8% w grupie placebo. Chorych randomizowano do grupy otrzymującej 50 mg wildagliptyny lub placebo raz na dobę przez 52 tygodnie. Zmiana wartości HbA_{1c} wyniosła -0,2% w grupie wildagliptyny i 0,1% w grupie placebo. Różnica między grupami wyniosła 0,3% ($p < 0,001$). U wszystkich chorych leczonych wildagliptyną, w porównaniu do placebo, poprawiło się też stężenie glukozy w osoczu na czczo i poposiłkowe. Średnia masa ciała chorych leczonych wildagliptyną spadła o 0,5 kg, a w grupie placebo wzrosła średnio o 0,2 kg. Obie terapie były dobrze tolerowane. U 131 chorych podawanie leku kontynuowano przez kolejny rok. Zmiana wyjściowej wartości HbA_{1c}, po uwzględnieniu zmiany w grupie placebo, wyniosła -0,5% ($p=0,008$).^{34,35} Dodatkowe badania monoterapii, prowadzone z udziałem chorych na cukrzycę typu 2 z wyjściowymi wartościami HbA_{1c} 8,3-8,7% wykazały średni spadek wartości HbA_{1c}, oszacowany w odniesieniu do grup otrzymujących placebo, 0,7-1,2% po trwającej 24 tygodnie terapii wildagliptyną w dawce 50 mg dwa razy na dobę lub 100 mg raz na dobę.^{36,37}

Przeprowadzono wiele innych badań, w których oceniano wildagliptynę w mono-

terapii w porównaniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, w tym akarbozą, metforminą, pioglitazonem i rosiglitazonem. Skuteczność wildagliptyny porównywano ze skutecznością akarbozy u wcześniej nieleczonych chorych na cukrzycę typu 2 w wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu z podwójnie ślełą próbą z zastosowaniem grup równoległych. Przez 24 tygodnie chorym podawano wildagliptynę w dawce 50 mg dwa razy na dobę ($n=441$) lub akarbozę ($n=220$) w trzech równych dawkach (do 300 mg/24 h). Średnie wyjściowe wartości HbA_{1c} w obu grupach wyniosły 8,6%. Po upływie 24 tygodni skorygowana średnia zmiana podstawowej wartości HbA_{1c} wyniosła -1,4% w grupie wildagliptyny i -1,3% w grupie akarbozy. Spadek stężenia glukozy w osoczu wyniósł -1,2 mmol/l w grupie wildagliptyny i -1,5 mmol/l w grupie akarbozy. Masa ciała chorych w grupie wildagliptyny pozostała niezmienną ($-0,4 \pm 0,1$ kg), a w grupie leczonej akarbożą spadła o $1,7 \pm 0,2$ kg.³⁸

Monoterapię wildagliptyną porównano z leczeniem metforminą w trwającym rok badaniu, którym objęto 780 wcześniej nieleczonych chorych na cukrzycę typu 2. Chorzy otrzymywali wildagliptynę w dawce 50 mg dwa razy na dobę lub metformi-

nę miareczkowaną do 1000 mg dwa razy na dobę. Po roku leczenia wartość HbA_{1c} zmalała z wyjściowej 8,7% o 1% w grupie leczonej wildagliptyną i o 1,4% w leczonej metforminą (obie grupy $p < 0,001$ w porównaniu do wartości wyjściowej). W grupie wildagliptyny masa ciała pozostała niezmienną (0,3; $p = 0,17$), ale zmalała o 1,9 kg ($p < 0,001$) w grupie leczonej metforminą.³⁹

Wildagliptynę porównano z pioglitazonem i kombinacją dwóch innych leków w kolejnym 24-tygodniowym badaniu z podwójnie ślepą próbą, którym objęto 607 wcześniej nieleczonych chorych na cukrzycę typu 2. Wartość HbA_{1c} spadła z wyjściowej ~8,7% o: 1,4% w grupie leczonej pioglitazonem w dawce 30 mg raz na dobę w monoterapii, 1,7% w grupie leczonej wildagliptyną w dawce 50 mg dwa razy na dobę plus pioglitazon 15 mg raz na dobę, 1,9% w grupie leczonej wildagliptyną (100 mg) plus pioglitazon (30 mg) raz na dobę i 1,1% w grupie leczonej wildagliptyną w monoterapii w dawce 100 mg raz na dobę.⁴⁰

Monoterapię wildagliptyną porównano z monoterapią rosiglitazonem w kolejnym 24-tygodniowym badaniu z podwójnie ślepą próbą, którym objęto 786 wcześniej nieleczonych chorych na cukrzycę typu 2. Chorzy otrzymywali wildagliptynę w dawce 50 mg dwa razy na dobę lub rosiglitazon w dawce 8 mg raz na dobę. Wartość HbA_{1c} spadła o 1,1% w grupie leczonej wildagliptyną i o 1,3% w grupie otrzymującej rosiglitazon (dla obu leków $p < 0,001$ w porównaniu z wyjściową wartością). Masa ciała pozostawała bez zmian w grupie otrzymującej wildagliptynę (0,3 kg) i wzrosła o 1,6 kg w grupie rosiglitazonu ($p < 0,001$ vs wildagliptyna).⁴¹

Wildagliptynę oceniano też w połączeniu z metforminą u chorych na cukrzycę typu 2 z niewystarczającą kontrolą glikemii. Dodanie do leczenia wildagliptyny w dawce 50 lub 100 mg raz na dobę przez 24 tygodnie w randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo, z podwójnie ślepą próbą, obejmującym 544 chorych, prowadziło do zmniejszenia wartości HbA_{1c} o 0,7% w grupie otrzymującej 50 mg ($p < 0,001$) i o 1,1% w grupie otrzymującej 100 mg ($p < 0,001$).⁴² Dodanie wildagliptyny w dawce 50 mg raz na dobę przez 52 tygodnie w randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślepą próbą, którym objęto 107 chorych, prowadziło do obniżenia wartości HbA_{1c} o 0,7% po 12 tygodniach od rozpoczęcia badania ($p < 0,0001$) i o 1,1% po 52 tygodniach ($p < 0,0001$).⁴³ Inne, trwające 24 tygodnie, badanie z podwójnie ślepą próbą porównywało dodanie wildagliptyny lub

pioglitazonu do leczenia metforminą u 576 chorych na cukrzycę typu 2. Wartości HbA_{1c} zmalały z wyjściowych 8,6% o 0,9% w grupie, w której do leczenia dodano wildagliptynę i o 1% w grupie z pioglitazonem.⁴⁴

W innym wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu, kontrolowanym placebo z podwójnie ślepą próbą, wildagliptynę lub placebo zastosowano u chorych, u których leczenie sulfonilomocznikiem nie pomogło w kontroli cukrzycy. Wszyscy uczestnicy badania ($n = 515$), chorzy na cukrzycę typu 2, otrzymywali glimepiryd w dawce 4 mg raz na dobę plus lek przypisany protokołem badania. Wildagliptynę podawano w dawce 50 mg raz lub dwa razy na dobę. Obie dawki wildagliptyny były skuteczniejsze od placebo pod względem poprawy wartości HbA_{1c}. Różnice w HbA_{1c} między grupami wildagliptyny a placebo wyniosły -0,6% dla otrzymującej 50 mg wildagliptyny raz na dobę i -0,7% dla otrzymującej lek w dawce 50 mg dwa razy na dobę ($p < 0,001$ vs placebo).⁴⁵

Podobną poprawę wartości HbA_{1c}, wynoszącą ~0,5-1% obserwowano, dodając wildagliptynę do leczenia pioglitazonem lub insuliną.^{46,47}

Działania niepożądane opisywane w badaniach klinicznych na ogół były zbliżone do obserwowanych w grupie placebo i obejmowały kaszel, nieżyt nosa i gardła, ból głowy, hipoglikemię, zawroty głowy, niestrawność, mdłości, zaparcia i biegunkę. W większości badań przyjmowanie wildagliptyny pozostawało bez wpływu na masę ciała badanych.

Trwa, zalecone przez FDA, badanie oceniające bezpieczeństwo stosowania wildagliptyny u chorych na cukrzycę typu 2 z ciężką niewydolnością nerek.⁴⁸

Analogi glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1)

Analogi GLP-1 działają za pośrednictwem zależnej od glukozy stymulacji wydzielania insuliny, hamowania wydzielania glukagonu, zwolnienia opróżniania żołądka i ograniczenia apetytu. Pierwszym dostępnym na rynku analogiem GLP-1 był eksenatyd, zarejestrowany przez FDA w 2005 r. Eksenatyd jest obecnie stosowany jako dodatek do leczenia metforminą, sulfonilomocznikiem lub metforminą z tiazolidynediem. Aplikacja stosowania eksenatydu w monoterapii w cukrzycy typu 2 jest obecnie rozpatrywana przez FDA.

Przedłożono również aplikację dotyczącą stosowania liraglutytu. Wiele innych analogów GLP-1 znajduje się obecnie w trakcie badań III fazy, w tym AVE0010/ZP-10,

LY2189265, tasoglutyd oraz eksenatyd w postaci do stosowania raz w tygodniu, o nazwie eksenatyd LAR.

Eksenatyd podaje się podskórnie dwa razy na dobę. Większość produktów, nad którymi obecnie trwają prace, podaje się podskórnie raz na dobę (liraglutyd, AVE0010/ZP-10) lub raz w tygodniu (eksenatyd LAR, LY2189265, albiglutyd, NN9535, tasoglutyd).^{49,50}

AVE0010/ZP-10

Dysponujemy ograniczoną ilością danych klinicznych na temat AVE0010/ZP-10. Wyniki badania obejmującego 542 leczonych metforminą chorych na cukrzycę typu 2 przedstawiono w postaci streszczenia na zjeździe naukowym. Wartość HbA_{1c} spadła o 0,28-0,69% w porównaniu do placebo, przy zakresie dawek od 5 μ g raz na dobę do 30 μ g dwa razy na dobę, podawanych w postaci podskórnych wstrzyknięć. Skuteczność schematu podawania raz i dwa razy na dobę była podobna. Spadek masy ciała w grupie leczonej AVE0010/ZP-10 był wyższy niż wśród otrzymujących placebo przy dawkach 20 i 30 μ g dwa razy na dobę i 30 μ g raz na dobę. Najczęstszymi objawami niepożądanymi były nudności i wymioty.⁵⁰ Trwa nabór do kilku badań III fazy, których celem jest ocena AVE0010/ZP-10 w monoterapii oraz jako dodatku do insuliny podstawowej, metforminy, sulfonilomocznika lub pioglitazonu u chorych na cukrzycę typu 2 oraz badania porównującego AVE0010/ZP-10 z eksenatydem w połączeniu z metforminą u chorych na cukrzycę typu 2.⁵¹⁻⁵⁷

Eksenatyd LAR

Trwają obecnie badania III fazy oceniające eksenatyd o powolnym uwalnianiu i przedłużonym działaniu (long-acting release, LAR). Zamierzeniem producenta jest podawanie leku chorym na cukrzycę typu 2 raz w tygodniu.

W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu, którym objęto 45 chorych na cukrzycę typu 2 z niedostateczną kontrolą glikemii za pomocą metforminy lub diety i ćwiczeń, eksenatyd LAR podawany podskórnie raz w tygodniu przez 15 tygodni obniżył wartość HbA_{1c} o 1,4% (dawka 0,8 mg) i 1,7% (dawka 2 mg, dla obu $p < 0,0001$). U 86% chorych otrzymujących eksenatyd LAR w dawce 2 mg uzyskano wartość HbA_{1c} $\leq 7\%$. U chorych w tej grupie doszło też do spadku masy ciała średnio o 3,8 kg ($p < 0,05$).⁵⁸

Przeprowadzono badanie porównujące, czy eksenatyd LAR w dawce 2 mg raz w tygodniu nie jest gorszy od eksenatydu w dawce 10 μ g podawanej dwa razy na dobę u 295 chorych na cukrzycę typu 2.

Chorzy leczeni eksenatydem LAR uzyskali większą redukcję wartości HbA_{1c} w 30 tygodniu badania w porównaniu do uczestników otrzymujących eksenatyd dwa razy na dobę (-1,9 vs 1,5%, 95% PU -0,54 do -0,12%, $p=0,0023$). Wartość HbA_{1c} ≤7% uzyskano u 77% leczonych eksenatydem LAR w porównaniu do 61% leczonych eksenatydem dwa razy na dobę ($p=0,0039$). Spadek masy ciała w obu grupach był podobny. Najczęstszymi objawami niepożądanymi były nudności i swędzenie w miejscu podania.⁵⁹ Po 30 tygodniach 258 chorych otrzymującej eksenatyd LAR włączono do badania otwartego. U chorych kontynuujących leczenie eksenatydem raz w tygodniu przez 52 tygodnie poprawa wartości HbA_{1c} utrzymywała się (-2% w stosunku do wartości wyjściowej). Wartości HbA_{1c} wśród chorych, którzy przeszli z eksenatydu przyjmowanego dwa razy na dobę na eksenatyd LAR, przyjmowany raz w tygodniu, były podobne (-2% w stosunku do wartości wyjściowej). W 52 tygodniu badania chorzy w obu grupach stracili średnio ~4 kg masy ciała. W obu grupach poprawiły się wartości ciśnienia krwi i profile lipidowe.⁶⁰

Liraglutyd

Trwają badania oceniające skuteczność liraglutylu w leczeniu chorych na cukrzycę typu 2, jako dodatku do diety i ćwiczeń, w postaci monoterapii lub w połączeniu z powszechnie stosowanymi lekami przeciwcukrzycowymi, w tym sulfonylomocznikiem i metforminą. W badaniach klinicznych liraglutyl wiązał się z obniżeniem wartości HbA_{1c} i stężeń glukozy na czczo oraz ze spadkiem lub utrzymaniem na niezmiennym poziomie masy ciała. Istotne obniżenie wartości HbA_{1c} obserwowano przy dawkach 0,1-2 mg podawanymi podskórnie raz na dobę.

Randomizowane podwójnie ślepe badanie porównało dodanie liraglutylu do leczenia glimepirydem z monoterapią glimepirydem lub dodaniem rosiglitazonu do glimepirydu u 1041 chorych na cukrzycę typu 2 z wyjściową wartością HbA_{1c} 8,4%. Chorych podzielono na grupy otrzymujące liraglutyl w dawce 0,6, 1,2 lub 1,8 mg/24 h w połączeniu z glimepirydem, placebo plus glimepiryd w dawce 2-4 mg/24 h lub rosiglitazon w dawce 4 mg raz na dobę plus glimepiryd przez 26 tygodni. Wartość HbA_{1c} spadła o 1,08% w grupie otrzymującej liraglutyl w dawce 1,2 mg i o 1,13% w grupie leczonej dawką 1,8 mg w porównaniu do redukcji o 0,44% w grupie otrzymującej dodatkowo rosiglitazon i wzrostu o 0,23% w monoterapii glimepirydem ($p < 0,0001$). Wartość HbA_{1c} <6,5% uzyskano u 22% leczonych

liraglutylu w dawce 1,2 mg plus glimepiryd i u 21% leczonych liraglutylu w dawce 1,8 mg plus glimepiryd, w porównaniu do 4% w grupie leczonej samym glimepirydem i 10% w grupie leczonej rosiglitazonem plus glimepiryd ($p < 0,0003$).⁶¹ W kolejnym, trwającym 52 tygodnie, badaniu obejmującym 746 chorych na cukrzycę typu 2 porównano monoterapię liraglutylu z monoterapią glimepirydem. Po 52 tygodniach wartość HbA_{1c} zmalała o 0,51% w grupie leczonej glimepirydem w dawce 8 mg/24 h, o 0,84% w grupie otrzymującej liraglutyl w dawce 1,2 mg raz na dobę ($p=0,0014$) i o 1,14% w grupie otrzymującej liraglutyl w dawce 1,8 mg raz na dobę ($p < 0,0001$).⁶²

Liraglutyl oceniano też w połączeniu z metforminą w randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą, którym objęto 1091 chorych na cukrzycę typu 2 z wyjściową wartością HbA_{1c} 8,4%. Chorzy otrzymywali liraglutyl w dawkach 0,6, 1,2 lub 1,8 mg raz na dobę jako dodatek do metforminy w dawce 1 g dwa razy na dobę lub placebo plus metforminę, lub glimepiryd w dawce 4 mg raz na dobę plus metforminę przez 26 tygodni. Wartość HbA_{1c} spadła o 0,7% w grupie leczonej liraglutylu w dawce 0,6 mg i o 1% otrzymującej 1,2 mg lub 1,8 mg liraglutylu plus metforminę w porównaniu do wzrostu o 0,1% w grupie leczonej samą metforminą i spadku o 1% w grupie leczonej metforminą z glimepirydem ($p < 0,05$ vs liraglutyl plus metformina vs placebo plus metformina). Wartość HbA_{1c} poniżej 6,5% uzyskano u 11,3% leczonych liraglutylu w dawce 0,6 mg plus metformina, 19,8% w grupie leczonej liraglutylu w dawce 1,2 mg plus metformina, 24,6% wśród leczonych liraglutylu w dawce 1,8 mg, w porównaniu do 4,2% w grupie otrzymującej placebo plus metforminę i 22,2% w grupie leczonej glimepirydem z metforminą. Spadek masy ciała był wyższy we wszystkich grupach leczonych liraglutylu i metforminą, w porównaniu do grupy leczonej glimepirydem z metforminą.⁶³

W innym, trwającym 26 tygodni badaniu, którym objęto 533 chorych, liraglutyl dodano do metforminy i rosiglitazonu. Wartość HbA_{1c} spadła o 1,48% w grupach leczonych liraglutylu w dawce 1,2 lub 1,8 mg raz na dobę w połączeniu z metforminą i rosiglitazonem, w porównaniu do 0,54% u chorych otrzymujących placebo z metforminą i rosiglitazonem ($p < 0,05$ dla obu dawek liraglutylu w porównaniu do placebo). Wartość HbA_{1c} poniżej 7% uzyskano u 58% leczonych liraglutylu w dawce 1,2 mg i 54% otrzy-

mujących 1,8 mg w porównaniu do 28% w grupie placebo ($p < 0,05$ dla obu dawek liraglutylu vs placebo). Spadek masy ciała był większy w obu grupach leczonych liraglutylu (-1,02 i -2,02 kg vs +0,6 kg).⁶⁴

Liraglutyl porównano też do glarginy, jako dodatek do leczenia metforminą i glimepirydem w badaniu, którym objęto 581 chorych na cukrzycę typu 2 z wyjściową HbA_{1c} równym 8,2%. Chorzy otrzymywali liraglutyl w dawce 1,8 mg raz na dobę, placebo lub glarginę, jako dodatek do leczenia metforminą w dawce 1 g dwa razy na dobę i glimepirydem 2-4 mg raz na dobę przez 26 tygodni. Wartość HbA_{1c} spadła o 1,33% w grupie, w której do schematu leczenia dodano liraglutyl, o 0,24% w grupie placebo i o 1,09% w grupie otrzymującej glarginę ($p < 0,05$ dla liraglutylu vs placebo i glargina). Wartość HbA_{1c} poniżej 6,5% uzyskano u 37,1% leczonych liraglutylu w porównaniu do 10,9% z grupy placebo i 23,6% otrzymujących glarginę. W grupie leczonej liraglutylu odnotowano spadek masy ciała o 1,81 kg w porównaniu do spadku o 0,42 kg w grupie placebo i przyrostu o 1,62 kg w grupie otrzymującej insulinę.⁶⁵

Działania niepożądane towarzyszące leczeniu liraglutylu obejmowały ból głowy, zawroty głowy, nudności i wymioty.

LY2189265

Wyniki badań poświęconych LY2189265 nie zostały opublikowane. Trwa nabór do badania II/III fazy, w którym LY2189265 zostanie porównane z sitagliptyną u chorych na cukrzycę typu 2 leczonych metforminą.⁶⁶

Taspoglutyd

W dwóch krótkich badaniach wykazano, że u chorych na cukrzycę typu 2 dodanie do leczenia metforminą taspoglutylu, podawanego podskórnie raz w tygodniu, wiąże się z obniżeniem stężenia glukozy we krwi na czczo, poprawą wartości HbA_{1c} i spadkiem masy ciała.^{67,68} Trwa nabór do badań, w których taspoglutyl będzie oceniany w monoterapii wstępnej oraz w połączeniu z metforminą, metforminą i pioglitazonem, metforminą i sulfonylomocznikiem oraz metforminą i tiazolidynonem. W wielu z tych badań taspoglutyl będzie jednocześnie porównywany z eksenatydem, glarginą i sitagliptyną.⁶⁹⁻⁷³

Agoniści receptora aktywowanego proliferatorem peroksydomów (PPAR)

Działanie agonistów PPAR- γ polega na zwiększeniu wrażliwości na insulinę, zmniejszeniu stężeń glukozy na czczo

i wartości HbA_{1c} . Pierwszą klasą agonistów PPAR- γ zaaprobowanych do leczenia cukrzycy były tiazolidinediony. Balaglitazon i riwoglitazon są dwoma tiazolidinedionami będącymi obecnie w trakcie badań klinicznych III fazy z udziałem chorych na cukrzycę typu 2. Balaglitazon jest agonistą częściowym, riwoglitazon pełnym. Częściowi agoniści PPAR- γ , określane też mianem selektywnych modulatorów PPAR, zostali opracowani w celu ograniczenia działań niepożądanych towarzyszących stosowaniu agonistów pełnych, przy jednoczesnym utrzymaniu działania terapeutycznego.⁷⁴⁻⁷⁶ Obecnie nie dysponujemy wystarczającą liczbą danych, aby potwierdzić, że selektywne modulatory PPAR istotnie będą miały mniej działań niepożądanych. W świetle niedawnych doświadczeń z rosiglitazonem, konieczne będą długotrwałe badania, aby uzyskać pozwolenie na stosowanie jakiegokolwiek nowego leku z tej klasy.

Inni agoniści PPAR, znajdujący się obecnie w fazie badań, obejmują podwójnych agonistów, inaczej glitazary, stymulujące zarówno receptory PPAR- α , jak i PPAR- γ , wpływające na insulinoporność i dyslipidemię, oraz tzw. panagonistów, oddziałujących z receptorami PPAR- α , γ i δ . Te leki także mogą okazać się skuteczne w leczeniu cukrzycy, dyslipidemii i otyłości.⁷⁴

Balaglitazon

Balaglitazon jest selektywnym, częściowym agonistą PPAR- γ . Sugeruje się, że częściowi agoniści PPAR- γ mogą mieć lepszy profil działań niepożądanych w porównaniu do pełnych agonistów PPAR- γ , pioglitazonu i rosiglitazonu. Nie dysponujemy jednak jeszcze pełnymi wynikami badań bezpośrednio porównujących te dwie klasy leków.⁷³ Trwa nabór do badania III fazy, którego celem będzie ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania balaglitazonu u chorych na cukrzycę typu 2 leczonych insuliną.⁷⁷

Riwoglitazon

Riwoglitazon jest silnym agonistą PPAR- γ ocenianym w trwającym badaniu III fazy, w którym porównywany jest z placebo i pioglitazonem u chorych na cukrzycę typu 2 z niewystarczającą kontrolą glikemii za pomocą diety i ćwiczeń lub monoterapii lekami hipoglikemizującymi, innymi niż tiazolidinediony.⁷⁸ W przeprowadzonym wcześniej, trwającym 6 tygodni, badaniu otwartym riwoglitazon w dawkach 2 i 5 mg raz na dobę prowadził do większych spadków stężenia glukozy we krwi na czczo niż pioglitazon w dawce 30 mg, jednak te dawki riwoglitazonu wiązały się też z częstszym występowaniem obrzęków

i przyrostem masy ciała.⁷⁹ W trwającym 26 tygodni badaniu z podwójnie ślełą próbą, porównującym riwoglitazon z pioglitazonem u chorych na cukrzycę typu 2, riwoglitazon w dawce 2 i 3 mg wiązał się z większym spadkiem wartości HbA_{1c} niż pioglitazon w dawce 45 mg, jednak i w tym przypadku riwoglitazon częściowo powodował występowanie obrzęków i wzrost masy ciała.⁸⁰ Trwa badanie, w którym porównuje się riwoglitazon w dawkach 1 i 1,5 mg z pioglitazonem w dawce 45 mg.⁷⁸

Inhibitory selektywnego transportera typu 2 jonów sodu i glukozy

Inhibitory selektywnego transportera typu 2 jonów sodu i glukozy stanowią nową klasę leków. Transporter typu 2 jonów sodu i glukozy (sodium glucose cotransporter type 2, SGLT2) znajduje się w błonie plazmatycznej komórek wyściełających kanaliki proksymalne i pośredniczy w absorpcji większości glukozy w nerkach. Obecna we krwi glukoza jest stale filtrowana przez kłębuszki nerkowe, a następnie jest reabsorbowana przez SGLT2 (w mniejszym stopniu SGLT1) obecne w kanalikach proksymalnych. Ten proces zapobiega utracie glukozy z moczem. Konkurencyjne inhibitory SGLT2 prowadzą do usuwania glukozy przez nerki, co może mieć wpływ na obniżenie stężenia glukozy we krwi u chorych na cukrzycę.⁸⁰ Oczekuje się, że te leki będą poprawiać stężenie glukozy w osoczu oraz prowadzić do spadku masy ciała u chorych na cukrzycę typu 2, nie powodując przy tym hipoglikemii.⁸¹ Jedynym lekiem z tej grupy testowanym obecnie w badaniach III fazy jest dapagliflozyna.

Dapagliflozyna

Dapagliflozyna znajduje się we wczesnych etapach badań III fazy, oceniających jej skuteczność w monoterapii lub w połączeniu z innymi doustnymi lekami hipoglikemizującymi. Wczesne badania kliniczne wskazują na dobrą tolerancję leku. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są zakażenia dróg moczowych, zawroty i ból głowy, zmęczenie, ból pleców i niezbyt nosa i gardła.⁸²

W trwającym 12 tygodni, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślełą próbą, oceniającym różne zakresy dawek, którym objęto 389 nieleczonych wcześniej chorych na cukrzycę typu 2, dapagliflozyna w dawkach 2,5-50 mg podawana raz dziennie wiązała się z większym spadkiem wartości HbA_{1c} niż placebo (-0,55 do -0,9% vs -0,18%; $p < 0,01$). Stęże-

nia glukozy na czczo malały w grupach otrzymujących lek w dawkach w zakresie 5-50 mg raz na dobę w porównaniu z placebo (-19,3 do -30,5 vs -5,8 mg/ml, $p < 0,01$). W grupach leczonych dapagliflozyną wydalanie glukozy z moczem wynosiło 51,8-85 g/24 h w 12 tygodniu w porównaniu do 5,8-10,9 g/24 h początkowo i 5,7 g/24 h w 12 tygodniu badania w grupie placebo. Średni spadek masy ciała w 12 tygodniu sięgał 2,5-3,2% w grupach otrzymujących dapagliflozynę w porównaniu do 1,2% w grupie placebo.^{82,83}

Dapagliflozyna jest obecnie oceniana w wielu badaniach III fazy analizujących jej skuteczność w monoterapii u chorych na cukrzycę typu 2, którzy nie uzyskują dobrej kontroli glikemii za pomocą diety i ćwiczeń. Trwają też badania oceniające dapagliflozynę w połączeniu z metforminą, sulfonilomocznikiem, tiazolidinedionem lub insuliną.⁸⁴⁻⁹¹

Glinidy

Glinidy, w tym nateglinid, repaglinid i mityglinid, są lekami nasilającymi wydzielanie insuliny w czasie posiłku i ograniczającymi hiperglikemię poposiłkową. Nateglinid i repaglinid są dostępne w Stanach Zjednoczonych odpowiednio od 2000 i 1997 roku.

Mityglinid

Mityglinid został dopuszczony do użytku w Japonii w 2004 r. Obecnie trwają badania III fazy w Stanach Zjednoczonych. Wykazano, że lek działa bardziej selektywnie w porównaniu do nateglinidu i repaglinidu w komórkach β na zależne od adenosynotrifosforanu kanały potasowe i nie ma aktywnych metabolitów oraz nie wykazuje interakcji z cytochromem P450.^{92,93}

Kilka niedawno opublikowanych badań przeprowadzonych w Japonii oceniało skuteczność mityglinidu podawanego przed posiłkiem wraz z przyjmowaną raz na dobę głarginą i dwa razy na dobę mieszaną insuliną.⁹⁴⁻⁹⁶ W badaniu porównującym mityglinid z akarbozą u starszych chorych po 6 miesiącach trwania badania kontrola glikemii była lepsza w grupie leczonej mityglinidem (HbA_{1c} 7,43% w grupie mityglinidu, w porównaniu do 7,75% w grupie leczonej akarbozą, $p < 0,001$).⁹² W badaniu oceniającym mityglinid w połączeniu z metforminą, w porównaniu do monoterapii metforminą lub mityglinidem, po 7 miesiącach od rozpoczęcia badania kontrola glikemii była lepsza w grupie otrzymującej oba leki (HbA_{1c} 7,13 vs 7,7% w grupie leczonej samą metforminą, $p < 0,001$).^{92,93} Trwają dodatkowe badania oceniające mityglinid w połącze-

niu z metforminą w porównaniu do monoterapii metforminą.⁹⁷

Insuliny

Trwają prace nad wieloma różnymi preparatami insuliny, w tym insulinami do podawania za pomocą inhalatorów, do nosa lub doustnie, oraz analogami insuliny podawanymi w postaci wstrzyknięć.

Insulina wziewna Technosphere

Insulina wziewna Technosphere jest opracowywanym obecnie preparatem insulinowym dozowanym za pomocą aktywowanego oddechem inhalatora wielkości dłoni. Na Technosphere składają się cząsteczki insuliny ludzkiej upakowane w cząstce diketopiperazyny. Cząstki te rozpuszczają się gwałtownie w fizjologicznym pH, co pozwala na szybką absorpcję insuliny w płucach.⁹⁸ Insulina Technosphere jest absorbowana w ciągu 15 minut, jej działanie zaczyna się ok. 25-30 minut po podaniu i utrzymuje przez ok. 2-3 h.⁹⁸

W trwającym 12 tygodni badaniu, obejmującym 111 chorych na cukrzycę typu 1, porównującym insulinę Technosphere z insuliną lispro, jako insuliny posiłkowe w połączeniu z podstawową insuliną glarginą, insulina Technosphere wiązała się z mniejszą liczbą poposiłkowych wzrostów stężenia glukozy, poposiłkowych hipoglikemii oraz większym spadkiem masy ciała. W obu grupach poprawa HbA_{1c} była zbliżona.⁹⁹ W trwającym 12 tygodni badaniu oceniającym insulinę Technosphere, którym objęto 126 chorych na cukrzycę typu 2 z niedostateczną kontrolą za pomocą leków doustnych, wziewna insulina obniżyła średnie wartości HbA_{1c} o 0,72% vs 0,3% w grupie placebo ($p=0,003$). Częstość poposiłkowych wzrostów stężenia glukozy spadła o 56%. Masa ciała pozostała bez zmian.⁹⁸ W innym mniejszym badaniu stosowanie insuliny Technosphere u chorych na cukrzycę typu 2 wiązało się z poprawą kontroli glikemii poposiłkowej oraz kontrolą glikemii, której nie towarzyszył wzrost masy ciała u chorych na cukrzycę typu 1 i 2.^{100,101}

Inne badania porównują wziewną insulinę Technosphere z insuliną aspart u chorych na cukrzycę typu 1 w połączeniu z podstawową insuliną glarginą ze schematem obejmującym insulinę lispro i glarginę u cukrzyków typu 1, w połączeniu z podstawową insuliną z podawaną podskórnie mieszanką insuliny w cukrzyków typu 2 oraz w połączeniu z metforminą z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi u chorych na cukrzycę typu 2.¹⁰²⁻¹⁰⁵

W trwającym sześć miesięcy badaniu, którym objęto 306 chorych na cukrzycę

typu 2, nie stwierdzono wpływu insuliny Technosphere na czynność płuc.¹⁰⁶ Obecnie trwa dodatkowe, 2-letnie badanie oceniające sprawność układu oddechowego u chorych na cukrzycę typu 1 i 2 leczonych insuliną Technosphere.¹⁰⁷

Doustna insulina w aerozolu

Genex Biotechnology prowadzi prace nad doustną insuliną w postaci aerozolu. W Stanach Zjednoczonych trwa badanie III fazy. Ten spray został już zaaprobowany do stosowania w Ekwadorze i Indiach. Insulina wchłaniana jest przez wewnętrzną powierzchnię policzków, po podaniu za pomocą RapidMist, urządzenia zbliżonego do inhalatorów stosowanych w leczeniu astmy. Preparat pozbawiony jest smaku i zapachu.¹⁰⁸

W porównaniu z podaniem przed posiłkiem krótkodziałającej insuliny w postaci podskórnego wstrzyknięcia podanie przed posiłkiem insuliny w aerozolu wiązało się z podobnymi stężeniami glukozy zarówno przed, jak i po posiłku.¹⁰⁹ W porównaniu ze schematem obejmującym przedposiłkowe wstrzyknięcia insuliny i podawanie dwa razy na dobę insuliny NPH stosowanie doustnej insuliny w aerozolu w porze posiłku (pół dawki przed i pół dawki po), plus dwa razy na dobę NPH wiązało się z większym spadkiem wartości HbA_{1c}.¹¹⁰ W trwającym 372 dni leczeniu, w porównaniu do podawanej raz na dobę podskórnie insuliny glarginy i insuliny lispro podawanej przed posiłkiem, schemat leczenia obejmujący wstrzyknięcia insuliny NPH dwa razy na dobę i stosowaną w porze posiłku insulinę w aerozolu wiązało się z niższymi stężeniami glukozy przed posiłkiem, niższymi wartościami HbA_{1c} i fruktozy.¹¹¹ Kolejne niewielkie badania wstępne oceniały skuteczność podawanej w porze posiłku insuliny w aerozolu u: 1) młodych dorosłych chorych na cukrzycę typu 1, 2) dorosłych chorych na cukrzycę typu 2 wymagających podawania insuliny, 3) w połączeniu z metforminą u chorych na cukrzycę typu 2 bez wystarczającej kontroli glikemii za pomocą leków doustnych oraz 4) jako leczenie wstępne chorych na cukrzycę typu 2, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli za pomocą diety i ćwiczeń.^{108,112}

Trwa 26-tygodniowe badanie III fazy porównujące skuteczność doustnego aerozolu insuliny z podskórnie podawaną insuliną u chorych na cukrzycę typu 1 przyjmujących dwa razy dziennie insulinę NPH. Doustna insulina w aerozolu podawana jest w schemacie pół dawki bezpośrednio przed i pół dawki po posiłku. Insulina we wstrzyknięciach podawana jest 30 minut przed posiłkiem. Wszyscy chorzy otrzymują dwa razy na dobę insulinę NPH.¹¹³

Insulina do wstrzyknięć o szybkim działaniu (VIAject)

VIAject jest nowym preparatem insuliny o bardzo szybkim działaniu, w którego skład wchodzi ludzka rozpuszczalna insulina oraz składniki dobrane w taki sposób, aby przyspieszać absorpcję (EDTA, kwas cytrynowy). Te składniki odciągają jony cynku od heksamerów ludzkiej insuliny i maskują ładunki na powierzchni cząsteczek insuliny, co prowadzi do dysocjacji heksamerów i zapobiega ich ponownej asocjacji, jaka ma miejsce wtedy, gdy insulina jest podawana podskórnie.¹¹⁴ VIAject działa szybciej niż insulina lispro i ludzka insulina rozpuszczalna (czas do wczesnej aktywności odpowiadającej połowie aktywności maksymalnej wynosi 33 minuty dla VIAject vs 51 minut dla insuliny lispro i 66 dla ludzkiej insuliny rozpuszczalnej, $p < 0,05$).¹¹⁴ Podana bezpośrednio przed posiłkiem VIAject prowadzi do poprawy poposiłkowych stężeń glukozy we krwi i obniżenia hipoglikemii w ciągu pierwszych trzech godzin po posiłku oraz ograniczenia hipoglikemii w ciągu 8 h w porównaniu ze standardową ludzką insuliną.¹¹⁵

Niedawno zakończono badania III fazy porównujące VIAject z krótkodziałającą insuliną ludzką u chorych na cukrzycę typu 1 i 2.^{116,117}

Inne leki

Trwają też prace nad wieloma innymi lekami do wykorzystania w leczeniu cukrzyki typu 1 lub 2.

Bromokryptyna

Bromokryptyna jest agonistą receptora dopaminy D2, zaaprobowanym do leczenia zaburzeń związanych z hiperprolaktynemią, akromegalią i chorobą Parkinsona. Od kilku lat trwają badania nad jej wykorzystaniem do leczenia cukrzyki typu 2. W 2006 r. FDA wydała zgodę na stosowanie tego leku, w postaci o szybkim uwalnianiu, w leczeniu cukrzyki. Przed przyjęciem leku do użytku konieczne było jednak przeprowadzenie przynajmniej jednego dodatkowego badania oceniającego bezpieczeństwo stosowania z tego wskazania.¹¹⁸

Wyniki badań zamieszczonych wraz z wnioskiem o zgodę na takie zastosowanie nie zostały opublikowane. W jednym małym badaniu, obejmującym chorych na cukrzycę typu 2, podawanie bromokryptyny prowadziło do obniżenia stężeń glukozy na czczo i wartości HbA_{1c}.¹¹⁹ Wymagane roczne badanie kontrolowane placebo, z podwójnie ślełą próbą objęło 3070 chorych na cukrzycę typu 2. W badaniu tym wykazano, że wartość HbA_{1c} spadła o 0,6%

u leczonych bromokryptyną w porównaniu do placebo i do wartości wyjściowej. Docelowe wartości $HbA_{1c} \leq 7\%$ uzyskano u 32% leczonych bromokryptyną w porównaniu do 10% w grupie placebo ($p=0,0001$). W grupach, w których bromokryptynę dodano do leczenia wieloma innymi lekami doustnymi, w tym metforminą, sulfonilomocznikiem, tiazolidynonem czy schematami łączącymi te leki hipoglikemiczne, redukcja wartości HbA_{1c} była wyższa niż w grupie placebo.¹²⁰

Oteliksyzumab

Oteliksyzumab jest humanizowanym monoklonalnym przeciwciałem przeciwko CD-3, obecnie ocenianym w badaniach klinicznych z udziałem chorych z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1. Oteliksyzumab wiąże się z kompleksem CD3/TCR i blokuje pełną aktywację limfocytów T, ich proliferację i uwalnianie cytokin. Przypuszcza się, że ograniczenie aktywności limfocytów T przez oteliksyzumab, wiążący się do ich receptorów, będzie prowadziło do zahamowania autoimmunologicznego ataku na komórki β wysp trzustki i umożliwi ustanowienie długotrwałej tolerancji na drodze powstawania i wzrostu liczby regulatorowych limfocytów T, co zapobiegnie dalszemu zniszczeniu tych komórek przez własny układ odpornościowy gospodarza.¹²¹

Trwa obecnie badania III fazy oceniające, czy 8-dniowa seria wlewu oteliksyzumabu będzie prowadziła do większej poprawy w wydzielaniu insuliny niż placebo u dorosłych w wieku 18-35 lat z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1.¹²²

Rekombinowana ludzka dekarboksylaza 65 kwasu glutaminowego (rhGAD65)

RhGAD65 jest szczepionką indukującą immunotolerancję, dzięki czemu może prowadzić do spowolnienia lub w pełni zapobiegać niszczeniu komórek wysp trzustki przez własny układ odpornościowy gospodarza.¹²³ Przeciwciała przeciwko GAD w chwili rozpoznania cukrzycy typu 1 są obecne u 80-90% chorych.¹²⁴ U chorych z autoimmunologiczną cukrzycą dorosłych i przeciwciałami przeciwko GAD podanie rhGAD65 wiązało się z utrzymującą się redukcją HbA_{1c} oraz wzrostem stężenia peptydu C na czczo i stymulowanym.^{124,125}

Niedawno rozpoczęto dwa badania III fazy, których celem jest ocena, czy rhGAD65 w powiązaniu z glinem pozwala na zachowanie własnej zdolności do wytwarzania insuliny przez chorych z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1. Jedno badanie obejmuje osoby w wieku 10-20 lat, drugie 8-45 lat. Na wyniki obu badań musimy poczekać kilka lat.^{125,126}

Sukcynobukol

Sukcynobukol jest stosowanym doustnie przeciwutleniaczem, inhibitorem peroksydacji lipidów i antagonistą cząsteczki przylegania komórek naczyń, obecnie w badaniach III fazy oceniających jego skuteczność w leczeniu miażdżycy i cukrzycy typu 2. Jest to ester monobursztynianu probukolu, w przeszłości zaaprobowany do stosowania jako lek obniżający stężenie lipidów.¹²⁷

W pierwszym z badań nie uzyskano pierwotnego punktu końcowego w leczeniu chorych z ostrym zespołem wieńcowym. Celem tego wielośrodkowego, kontrolowanego placebo badania z podwójnie ślepą próbą była ocena skuteczności sukcynobukolu w leczeniu ostrego zespołu wieńcowego u 6144 chorych. Uczestników randomizowano do grup otrzymujących sukcynobukol (300 mg/24 h) lub placebo. Pierwotny złożony punkt końcowy badania obejmował zgon z powodów sercowo-naczyniowych, skuteczną reanimację po zatrzymaniu akcji serca, zawał mięśnia sercowego, udar, niestabilną dusznicę lub konieczność wykonania angioplastyki wieńcowej. Wtórne punkty końcowe obejmowały pierwotny złożony punkt końcowy ze zgonami z jakichkolwiek przyczyn, pierwotny złożony punkt końcowy bez angioplastyki wieńcowej oraz pierwotny złożony punkt końcowy bez angioplastyki wieńcowej i niestabilnej dusznicy. Po 24 miesiącach leczenia pierwotny punkt leczenia osiągnął takie same wartości w grupie sukcynobukolu i placebo (odpowiednio 17,2 vs 17,3%, $p=0,99$). Wartości wtórnego punktu końcowego w postaci częstości zgonu/zawału/udaru były jednak niższe w grupie otrzymującej sukcynobukol (6,7 vs 8,2%, $p=0,028$). Nowe zdarzenia w postaci migotania przedsionków występowały częściej w grupie leczonej sukcynobukolem (iloraz zagrożeń [hazard ratio, HR] 1,87, 95% PU 1,67-2,09, $p=0,0002$). W grupie otrzymującej sukcynobukol rzadziej występowały nowe przypadki cukrzycy (HR 0,37, 95% PU 0,24-0,56, $p < 0,0001$).¹²⁸ To badanie obejmowało 2271 chorych na cukrzycę typu 2 z wartością HbA_{1c} w chwili przystąpienia do badania 7,2%, których obserwowano przez 2 lata. W grupie leczonej sukcynobukolem stwierdzono spadek HbA_{1c} . Wartość $HbA_{1c} < 7\%$ uzyskano u 68,9% osób otrzymujących sukcynobukol w porównaniu do 57,8% z grupy placebo ($p < 0,001$).¹²⁹

Producent leku przedstawił wstępne wyniki z niedawno zakończonego badania III fazy, którym objęto 999 chorych na cukrzycę typu 2 leczonych sukcynobukolem lub placebo. Pierwotnym punktem końcowym badania była zmiana wartości HbA_{1c} po 6 miesiącach leczenia. HbA_{1c} zmalało

o 0,6% w grupie leczonej sukcynobukolem w dawce 150 mg ($p < 0,001$) i o 0,4% w grupie przyjmującej 75 mg ($p=0,016$) w porównaniu do wartości wyjściowych, podczas gdy w grupie placebo HbA_{1c} spadło o 0,2%. Przyjmowaniu sukcynobukolu nie towarzyszył wzrost masy ciała ani hipoglikemia. U niewielkiej liczby chorych przyjmujących ten lek stwierdzono wzrost aktywności enzymów wątrobowych.^{130,131}

Tagatoza

Tagatoza jest naturalnie występującym, niskokalorycznym monocukrem heksoketozą o słodkim smaku, obecnym w produktach mlecznych. Jest to epimer D-fruktozy. Tagatozę początkowo wprowadzono na rynek jako substytut cukru, wykorzystywany w kontroli ilości spożywanych kalorii i masy ciała. W 2001 r. FDA przyznała tagatozie status produktu ogólnie uznanego za bezpieczny do wykorzystywania jako słodzik w produktach spożywczych i napojach.¹³²

Firma Spherix, produkująca ten preparat do leczenia cukrzycy, otrzymuje go na drodze izomeryzacji galaktozy uzyskiwanej w wyniku hydrolizy laktozy otrzymywanej z serwatki.¹³² U chorych na cukrzycę podanie przed posiłkiem doustnej tagatozy ogranicza poposiłkowy wzrost stężenia glukozy.¹³³ Stosowanie trzy razy w ciągu doby z posiłkami przez chorych na cukrzycę typu 2 wiązało się ze spadkiem masy ciała, obniżeniem HbA_{1c} i wzrostem stężenia cholesterolu HDL.¹³⁴ Uważa się, że wpływ tagatozy na stężenia glukozy poposiłkowej jest wynikiem ograniczenia wchłaniania glukozy w jelitach oraz nasilenia syntezy glikogenu i ograniczenia jego wykorzystania.^{132,135} Działania niepożądane obejmują przede wszystkim biegunkę, nudności i wzdęcia.^{133,134} Trwa jednoroczne badanie, którego celem jest ocena skuteczności tagatozy jako monoterapii w leczeniu cukrzycy typu 2. Jego koniec przewidziano na 2009 rok.^{132,135}

Teplizumab

Teplizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym przeciwko CD3. Podobnie jak oteliksyzumab, teplizumab prawdopodobnie ogranicza uwalnianie cytokin i zapobiega postępującemu niszczeniu komórek β .¹³⁶

W badaniach I/II fazy kontrolowanych placebo teplizumab podawano 12 chorym z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1. Lek podawano raz na dobę dożylnie przez 14 kolejnych dni w ciągu 6 tygodni od rozpoznania. Po roku oceniono wydzielanie insuliny, które utrzymało się na niezmiennym poziomie lub się poprawiło u 9 z 12 chorych leczonych teplizumabem,

w porównaniu do 2 spośród 12 w grupie placebo ($p=0,01$). Po roku i 2 latach od leczenia w grupie otrzymującej teplizumab, w porównaniu z placebo, wartości HbA_{1c} i wymagane dobowe dawki insuliny zmalały. Odpowiedź wyrażona stężeniami peptydu C pozostawała bez zmian. Działania niepożądane obejmowały gorączkę, wysypkę i niedokrwistość.^{137,138}

Trwa badanie III fazy oceniające skutki podawania teplizumabu dożylnie przez 14 dni chorym w wieku 8-35 lat z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1. Leczenie powtarzane jest po 6 miesiącach. Pierwotnym punktem końcowym badania jest skuteczność kliniczna wyrażona całkowitym dobowym zapotrzebowaniem chorego na insulinę oraz wartością HbA_{1c} po roku od rozpoczęcia badania.^{136,139}

Podsumowanie

Trwają prace nad szerokim zakresem leków, które znajdą zastosowanie w leczeniu cukrzycy typu 1 i 2. Wszystkie te leki wydają się skutecznie poprawiać kontrolę glikemii, nie wiadomo jednak, czy będą miały wpływ na przebieg choroby lub czy zmiany związane z niekontrolowaną cukrzycą konsekwencje dotyczące małych i dużych naczyń krwionośnych. Jeden z inhibitorów DPP-4 najprawdopodobniej już wkrótce znajdzie się na rynku, podobnie jak liraglutyd czy mityglinid. Agoniści PPAR- γ i inhibitory SGLT2 wciąż znajdują się we wstępnych etapach badań III fazy.

Diabetes Spectrum, Vol. 22, No. 2, 2009, p. 92. New Drugs in Development for the Treatment of Diabetes.

Piśmiennictwo

1 Pharmaceutical Research and Manufacturers of America: New medicines database [database online]. Available from <http://newmeds.phrma.org>. Accessed 19 November 2008

2 Wolters Kluwer Health: Adis R&D Insight [database online]. Available from <http://www.adisinsight.com>. Accessed 19 November 2008

3 DiabetesDigest.com: Drugs in development [article online]. Available from <http://www.diabetesdigest.com>. Accessed 19 November 2008

4 Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Lerch CL: Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2008;2:CD006739

5 Novartis: Data show Galvus better tolerated by patients with type 2 diabetes, with no weight gain, a favorable cardiovascular profile and equal efficacy compared to widely-used TZDs [press release online]. Available from <http://www.novartis.com/newsroom>. Accessed 3 December 2008

6 Thomas L, Eckhardt M, Langkopf E, Tadayon M, Himmelsbach F, Mark M: (R)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-7-but-2-ynyl-3-methyl-1-(4-methyl-quinazolin-2-ylmethyl)-3,7-dihydro-purine-2,6-dione (BI1356), a novel xanthine-based dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, has a superior potency and longer duration of action compared with other dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. J Pharmacol Exp Ther 325:175-182, 2008

7 Christopher R, Covington P, Davenport M, Fleck P,

Mekki QA, Wann ER, Karim A: Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and tolerability of single increasing doses of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in healthy male subjects. Clin Ther 30:513-527, 2008

8 Covington P, Christopher R, Davenport M, Fleck P, Mekki QA, Wann ER, Karim A: Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and tolerability profiles of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple-dose study in adult patients with type 2 diabetes. Clin Ther 30:499-512, 2008

9 Mekki Q, Fleck P, Wilson C, DeFronzo R: Efficacy and safety of alogliptin monotherapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with diet and exercise [abstract]. Diabetologia 51 (Suppl. 1):S344, 2008

10 Fleck P, Mekki Q, Kipnes M, Wilson C, Pratley R: Efficacy and safety of alogliptin and glyburide combination therapy in patients with type 2 diabetes [abstract]. Diabetologia 51 (Suppl. 1):S37, 2008

11 Rendell M, Rosenstock J, Gross J, Fleck P, Wilson C, Mekki Q: Addition of alogliptin to insulin therapy reduces HbA_{1c} without increasing weight gain or hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes [abstract]. Diabetologia 51 (Suppl. 1):S343, 2008

12 Pratley R, Reusch J, Fleck P, Wilson C, Mekki Q: Alogliptin added to pioglitazone therapy improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes without increasing weight gain or hypoglycaemia [abstract]. Diabetologia 51 (Suppl. 1):S343, 2008

13 Ellis G, Fleck P, Wilson C, Mekki Q, Nauck M: Alogliptin added to metformin therapy in patients with type 2 diabetes reduces HbA_{1c} without changing weight or increasing gastrointestinal symptoms or hypoglycaemia [abstract]. Diabetologia 51 (Suppl.1):S343-S344, 2008

14 Garcia-Soria G, Gonzalez-Galvez G, Argoud GM, Gerstman M, Littlejohn TW, Schwartz SL, O'Farrell AM, Li X, Cherrington JM, Bennett C, Guler HP: The dipeptidyl peptidase-4 inhibitor PHX1149 improves blood glucose control in patients with type 2 diabetes mellitus. Diab Obes Metab 10:293-300, 2008

15 Phenomix: Safety and efficacy study of dutogliptin/PHX1149T to treat type 2 diabetes mellitus [online]. Available from <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00690638> (NLM Identifier: NCT00690638). Accessed 3 December 2008

16 Forst T, Uhlig-Laske B, Ring A, Ritzhaupt A, Graefe-Mody U, Dugi KA: The novel, potent, and selective DPP-IV inhibitor BI 1356 significantly lower HbA_{1c} after only 4 weeks of treatment in patients with type 2 diabetes [abstract]. Diabetes 56 (Suppl.1):A157-158, 2007

17 Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals: Efficacy and safety of BI 1356 versus placebo in type 2 diabetic patients with insufficient glycemic control [article online]. Available from <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00621140> (NLM Identifier: NCT00621140). Accessed 3 December 2008

18 Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals: Efficacy vs. placebo as initial combination therapy with pioglitazone [article online]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00641043> (NLM Identifier: NCT00641043). Accessed 3 December 2008

19 Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals: A randomized, db, placebo-controlled study of BI 1356 for 18 weeks followed by a 34 week double-blind extension period (placebo patients switched to glimepiride) in type 2 diabetic patients for whom treatment with metformin is inappropriate [article online]. Available from <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00740051> (NLM Identifier: NCT00740051). Accessed 3 December 2008

20 Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals: Safety and efficacy of BI 1356 as monotherapy or in combination in type 2 DM [article online]. Available from <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00736099> (NLM Identifier: NCT00736099). Accessed 3 December 2008

21 Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals: BI 1356 in combination with metformin and a sulphonylurea in type 2 diabetes [article online]. Available from <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00602472> (NLM Identifier: NCT00602472). Accessed 3 December 2008

22 Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals: Efficacy

and safety of BI 1356 vs. placebo added to metformin background therapy in patients with type 2 diabetes [article online]. Available from <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00601250> (NLM Identifier: NCT00601250). Accessed 3 December 2008

23 Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals: Efficacy and safety of BI 1356 in combination with metformin in patients with type 2 diabetes [article online]. Available from <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00622284> (NLM Identifier: NCT00622284). Accessed 3 December 2008

24 Chen R, Pflutzner A, Jazdzinsky M, Paz-Pacheco E, Xu Z, Allen E: Initial combination therapy with saxagliptin and metformin improves glycaemic control compared with either monotherapy alone in drug-naïve patients with type 2 diabetes [abstract]. Diabetologia 51 (Suppl. 1):S38, 2008

25 Ravichandran S, Chacra AR, Tan GH, Apanovitch A, Chen R: Saxagliptin added to a sulphonylurea is safe and more effective than up-titrating a sulphonylurea in patients with type 2 diabetes [abstract]. Diabetologia 51 (Suppl. 1):S342, 2008

26 Allen E, Hollander P, Li J, Chen R: Saxagliptin added to a thiazolidinedione improves glycaemic control in patients with inadequately controlled type 2 diabetes [abstract]. Diabetologia 51 (Suppl. 1):S342-S343, 2008

27 Rosenstock J, Sankoh S, List JF: Glucoselowering activity of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin in drug-naïve patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab 10:376-386, 2008

28 AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb: Evaluate efficacy and safety of saxagliptin in adult patients with type 2 diabetes inadequate glycaemic control [article online]. Available from <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00698932> (NLM Identifier: NCT00698932). Accessed 15 December 2008

29 AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb: 18-Week add-on to metformin comparison of saxagliptin and sitagliptin [article online]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00666458> (NLM Identifier: NCT00666458). Accessed 15 December 2008

30 AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb: Evaluate efficacy and safety of saxagliptin in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes [article online]. Available from <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00661362> (NLM Identifier: NCT00661362). Accessed 15 December 2008

31 AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb: Safety and efficacy study of subjects that are taking saxagliptin added onto metformin XR compared to subjects taking Metformin XR alone [article online]. Available from <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00683657> (NLM Identifier: NCT00683657). Accessed 15 December 2008

32 AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb: Safety and efficacy study of saxagliptin added to insulin alone or to insulin taken with metformin [article online]. Available from <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00757588> (NLM Identifier: NCT00757588). Accessed 15 December 2008

33 AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb: Treatment effect of saxagliptin compared with placebo in patients with type 2 diabetes and renal impairment [article online]. Available from <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00614939> (NLM Identifier: NCT00614939). Accessed 15 December 2008

34 Scherbaum WA, Schweizer A, Mari A, Nilsson PM, Lalanne G, Jauffret S, Foley JE: Efficacy and tolerability of vildagliptin in drug-naïve patients with type 2 diabetes and mild hyperglycaemia. Diabetes Obes Metab 10:675-682, 2008

35 Scherbaum WA, Schweizer A, Mari A, Nilsson PM, Lalanne G, Wang Y, Dunning BE, Foley JE: Evidence that vildagliptin attenuates deterioration of glycaemic control during 2-year treatment of patients with type 2 diabetes and mild hyperglycaemia. Diabetes Obes Metab 10:1114-1124, 2008

36 Pi-Sunyer FX, Schweizer A, Mills D, DeJager S: Efficacy and tolerability of vildagliptin monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract 76:132-138, 2007

37 Pratley RE, Schweizer A, Rosenstock J, Couturier A, Pi-Sunyer FX, DeJager S, Banerji MA: Management of type 2 diabetes in treatment-naïve elderly patients. Diabetes Care 30:3017-3022, 2007

- 38 Pan C, Yang W, Barona JP, Wang Y, Niggli M, Mohideen P, Wang Y, Foley JE: Comparison of vildagliptin and acarbose monotherapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial. *Diabet Med* 25:435–441, 2008
- 39 Schweizer A, Couturier A, Foley JE, Dejager S: Comparison between vildagliptin and metformin to sustain reductions in HbA_{1c} over 1 year in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabet Med* 24:955–961, 2007
- 40 Rosenstock J, Kim SW, Baron MA, Camisasca RP, Cressier F, Couturier A, Dejager S: Efficacy and tolerability of initial combination therapy with vildagliptin and pioglitazone compared with component monotherapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 9:175–185, 2007
- 41 Rosenstock J, Mills D, Baron MA, Schweizer A, Dejager S: Comparison of vildagliptin and rosiglitazone monotherapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 30:217–223, 2007
- 42 Bosi E, Rochotte E, Camisasca RP, Garber AJ, Collober C: Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. *Diabetes Care* 30:890–895, 2007
- 43 Ahren B, Mills D, Gomis R, Schweizer A, Standl E: Twelve- and 52-week efficacy of the dipeptidyl peptidase IV inhibitor LAF237 in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 27:2874–2880, 2004
- 44 Bolli G, Dotta F, Rochotte E, Cohen SE: Efficacy and tolerability of vildagliptin vs. pioglitazone when added to metformin: a 24-week, randomized, double-blind study. *Diabetes Obes Metab* 10:82–90, 2008
- 45 Garber AJ, Foley JE, Banerji MA, Ebeling P, Gudbjornsdottir S, Camisasca RP, Couturier A, Baron MA: Effects of vildagliptin on glucose control in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with a sulphonylurea. *Diabetes Obes Metab* 10:1047–1056, 2008
- 46 Garber AJ, Schweizer A, Baron MA, Rochotte E, Dejager S: Vildagliptin in combination with pioglitazone improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes failing thiazolidinedione monotherapy: a randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab* 9:166–174, 2007
- 47 Fonseca V, Schweizer A, Albrecht D, Baron MA, Chang I, Dejager S: Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes. *Diabetologia* 50:1148–1155, 2007
- 48 Novartis: Safety and tolerability of vildagliptin *versus* sitagliptin in patients with type 2 diabetes and severe renal insufficiency [article online]. Available from <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00616811> (NLM Identifier: NCT00616811). Accessed 15 December 2008
- 49 Matthews JE, Stewart MW, De Boever EH, Dobbins RL, Hodge RJ, Walker SE, Holland MC, Bush MA, Albiglutide Study Group: Pharmacodynamics, pharmacokinetics, safety and tolerability of albiglutide, a long-acting GLP-1 mimetic, in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 93:4810–4817, 2008
- 50 Rosenstock J, Ratner RE, Botka G: Dose range effects of the new once daily GLP-1 receptor agonist AVE0010 added to metformin in type 2 diabetes [abstract]. *Diabetologia* 51 (Suppl. 1):S66, 2008
- 51 Sanofi-Aventis: GLP-1 agonist AVE0010 in patients with type 2 diabetes for glycaemic control and safety evaluation in monotherapy (GETGOAL-MONO) [article online]. Available from <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00688701> (NLM Identifier: NCT00688701). Accessed 4 December 2008
- 52 Sanofi-Aventis: GLP-1 agonist AVE0010 (morning or evening) in patients with type 2 diabetes for glycaemic control and safety evaluation on top of metformin (GETGOAL-M) [article online]. Available from <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00712673> (NLM Identifier: NCT00712673). Accessed 4 December 2008
- 53 Sanofi-Aventis: GLP-1 agonist AVE0010 in patients with type 2 diabetes for glycaemic control and safety evaluation, on top of metformin (GETGOAL-F1) [article online]. Available from <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00763451> (NLM Identifier: NCT00763451). Accessed 4 December 2008
- 54 Sanofi-Aventis: GLP-1 agonist AVE0010 in patients with type 2 diabetes for glycaemic control and safety evaluation, on top of sulphonylurea (GETGOAL-S) [article online]. Available from <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00713830> (NLM Identifier: NCT00713830). Accessed 4 December 2008
- 55 Sanofi-Aventis: GLP-1 agonist AVE0010 in patients with type 2 diabetes for glycaemic control and safety evaluation, on top of basal insulin (GETGOAL-L) [article online]. Available from <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00715624> (NLM Identifier: NCT00715624). Accessed 4 December 2008
- 56 Sanofi-Aventis: GLP-1 agonist AVE0010 in patients with type 2 diabetes for glycaemic control and safety evaluation, on top of pioglitazone (GETGOAL-P) [article online]. Available from <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00763815> (NLM Identifier: NCT00763815). Accessed 4 December 2008
- 57 Sanofi-Aventis: GLP-1 agonist AVE0010 *versus* exenatide in patients with type 2 diabetes for glycaemic control and safety evaluation, on top of metformin (GETGOAL-X) [article online]. Available from <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00707031> (NLM Identifier: NCT00707031). Accessed 4 December 2008
- 58 Kim D, Trautman M, MacConell L, Fineman M, Zhuang D, Taylor K, Kothare PA: 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* 30:1487–1493, 2007
- 59 Drucker DJ, Buse JB, Taylor K, Kendall DM, Trautmann M, Zhuang D, Porter L: Exenatide once weekly *versus* twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study. *Lancet* 372:1240–1250, 2008
- 60 Buse J, Drucker D, Taylor K, Kim T, Wilhelm K, Kendall D, Trautmann M, Zhuang D, Porter L: Exenatide once weekly elicits sustained glycaemic control and weight loss over 52 weeks [abstract]. *Diabetologia* 51 (Suppl. 1):S67, 2008
- 61 Marre M, Shaw J, Brande M, Wan Bebakar WM, Kamaruddin NA, Strand J, Zdravkovic M, Le-Thi TD, Colagiuri S: Liraglutide added to a sulphonylurea (SU) offers significantly better glycaemic control and favourable weight change compared with rosiglitazone and SU combination therapy in T2D [abstract]. *Diabetologia* 51 (Suppl. 1):S359, 2008
- 62 Garber A, Henry R, Ratner R, Garcia-Hernandez PA, Rodriguez-Pattiz H, Olivera-Alvarez I, Hale PM, Zdravkovic M, Bode B, LEAD-3 (Mono) Study Group: Liraglutide *versus* glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet* 373:473–481, 2008
- 63 Nauck M, Frid A, Hermansen K, Shah NS, Tankova T, Miha IH, Zdravkovic M, Daring M, Matthews DR, LEAD-2 Study Group: Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin in type 2 diabetes mellitus (LEAD-2 Met). *Diabetes Care* 32:84–90, 2009
- 64 Zinman B, Gerich J, Buse J, Lewin A, Schwartz SL, Raskin P, Hale PM, Zdravkovic M, Blonde L: Effect of the GLP-1 analogue liraglutide on glycaemic control and weight reduction in patients on metformin and rosiglitazone: a randomized double-blind placebo-controlled trial [abstract]. *Diabetologia* 51 (Suppl. 1):S359–S360, 2008
- 65 Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, Sethi B, Lalic NM, Antic S, Zdravkovic M, Ravn GM, Simo R: Significantly better glycaemic control/weight reduction with human GLP-1 analogue liraglutide, than with insulin glargine: all as add-on to metformin + sulphonylurea in type 2 diabetes [abstract]. *Diabetologia* 51 (Suppl. 1):S68, 2008
- 66 Eli Lilly and Co., United Biosource Corporation, Tessella Inc., Berry Consultants LLC: A study of LY2189265 compared to sitagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus on metformin [article online]. Available from <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00734474> (NLM Identifier: NCT00734474). Accessed 4 December 2008
- 67 Ratner R, Nauck M, Asnagli V, Berria R, Cressier F, Boldrin M, Balena R: Safety and tolerability of high doses of the long acting, human GLP1 analogue R1583 in diabetic subjects treated with metformin:
- a doubleblind, placebo-controlled phase 2 study [abstract]. *Diabetes* 57 (Suppl. 1):A3, 2008
- 68 Balena R, Ratner R, Berria R, Asnagli V, Grant R, Snaith J, Boldrin M, Nauck M: Eight weeks of treatment with the long acting, human GLP-1 analogue R1583 improves glycaemic control and lowers body weight in subjects with type 2 diabetes mellitus (T2DM) treated with metformin: a doubleblind placebo-controlled phase 2 study [abstract]. *Diabetes* 57 (Suppl. 1):A33, 2008
- 69 Hoffmann-La Roche: A study of tasoglutide *versus* placebo for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise [article online]. Available from <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00744926> (NLM Identifier: NCT00744926). Accessed 4 December 2008
- 70 Hoffmann-La Roche: A study of tasoglutide *versus* placebo for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin plus pioglitazone [article online]. Available from <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00744367> (NLM Identifier: NCT00744367). Accessed 4 December 2008
- 71 Hoffmann-La Roche: A study of tasoglutide *versus* exenatide for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin, thiazolidinedione or a combination of both [article online]. Available from <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00717457> (NLM Identifier: NCT00717457). Accessed 4 December 2008
- 72 Hoffmann-La Roche: A study of the safety, tolerability and effect on glycaemic control of tasoglutide *versus* insulin glargine in insulin naïve type 2 diabetic patients inadequately controlled with metformin plus sulphonylurea [article online]. Available from <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00755287> (NLM Identifier: NCT00755287). Accessed 4 December 2008
- 73 Hoffmann-La Roche: A study of tasoglutide *versus* sitagliptin for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin [article online]. Available from <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00754988> (NLM Identifier: NCT00754988). Accessed 4 December 2008
- 74 Chang F, Jaber LA, Berlie HD, O'Connell MB: Evolution of peroxisome proliferator-activated receptor agonists. *Ann Pharmacother* 41:973–983, 2007
- 75 Larsen PJ, Lykkegaard K, Larsen LK, Fleckner J, Sauerberg P, Wassermann K, Wulff EM: Dissociation of antihyperglycaemic and adverse effects of partial peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR-γ) agonist balaglitazone. *Eur J Pharmacol* 506:173–179, 2008
- 76 Zhang F, Lavan BE, Gregoire FM: Selective modulators of PPAR- activity: molecular aspects related to obesity and side-effects. PPAR Research 2007 electronically published (doi:10.1144/2007/32696)
- 77 Rheoscience A/S: Efficacy and safety of treatment with balaglitazone in type 2 diabetes patients on stable insulin therapy (BALLETT) [article online]. Available from <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00515632> (NLM Identifier: NCT00515632). Accessed 12 December 2008
- 78 Daiichi Sankyo Inc.: Randomized, doubleblind active comparator-controlled study of rivoglitazone in type 2 diabetes mellitus [article online]. Available from <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00484198> (NLM Identifier: NCT00484198). Accessed 12 December 2008
- 79 Truitt K, Chou HS, Wang A, Walker JR, Rosenstock J: A randomized, multiple-dose, placebo-controlled comparative study of rivoglitazone (Rivo, CS-011) and open-label pioglitazone (Pio) in patients with type 2 diabetes (T2DM) [abstract]. *Diabetes* 57 (Suppl. 1):A130–131, 2008
- 80 Chou HS, Wang A, Walker JR, Truitt K, Rosenstock J: A randomized, placebocontrolled, 26-week dose response study of rivoglitazone (RIVO, CS-011) *versus* pioglitazone (PIO) in patients with type 2 diabetes (T2DM) [abstract]. *Diabetes* 57 (Suppl. 1):A87, 2008
- 81 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* 62:1279–1284, 2008
- 82 List JF, Woo V, Morales E, Tang Q, Fiedorek FT: Efficacy and safety of dapagliflozin in a dose-ranging

- monotherapy study of treatment-naïve patients with type 2 diabetes [abstract]. *Diabetologia* 51 (Suppl. 1): S22–S23, 2008
- 83 Woo V, List JF, Morales E, Tang W, Fiedorek FT: Dapagliflozin-induced glucosuria is accompanied by weight loss in type 2 diabetes patients [abstract]. *Diabetologia* 51 (Suppl. 1):S317–S318, 2008
- 84 Bristol-Myers Squibb, AstraZeneca: Safety and efficacy of dapagliflozin as monotherapy in subjects with type 2 diabetes [article online]. Available from <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00736879> (NLM Identifier: NCT00736879). Accessed 12 December 2008
- 85 Bristol-Myers Squibb, AstraZeneca: A Phase III study of BMS-512148 (dapagliflozin) in patients with type 2 diabetes who are not well controlled with diet and exercise [article online]. Available from <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00528372> (NLM Identifier: NCT00528372). Accessed 12 December 2008
- 86 Bristol-Myers Squibb, AstraZeneca: Efficacy and safety of dapagliflozin in combination with metformin in type 2 diabetes patients [article online]. Available from <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00660907> (NLM Identifier: NCT00660907). Accessed 12 December 2008
- 87 Bristol-Myers Squibb, AstraZeneca: An efficacy & safety study of BMS-512148 in combination with metformin extended release tablets [article online]. Available from <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00643851> (NLM Identifier: NCT00643851). Accessed 12 December 2008
- 88 Bristol-Myers Squibb, AstraZeneca: A phase III study of BMS-512148 (dapagliflozin) in patients with type 2 diabetes who are not well controlled on metformin alone [article online]. Available from <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00528879> (NLM Identifier: NCT00528879). Accessed 12 December 2008
- 89 AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb: Efficacy and safety of dapagliflozin in combination with glimepiride (a sulphonylurea) in type 2 diabetes patients [article online]. Available from <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00680745> (NLM Identifier: NCT00680745). Accessed 12 December 2008
- 90 Bristol-Myers Squibb, AstraZeneca: Add-on to thiazolidinedione (TZD) failures [article online]. Available from <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00683878> (NLM Identifier: NCT00683878). Accessed 12 December 2008
- 91 AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb: Efficacy and safety of dapagliflozin, added to therapy of patients with type 2 diabetes with inadequate glycemic control on insulin [article online]. Available from <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00673231> (NLM Identifier: NCT00673231). Accessed 12 December 2008
- 92 Sinclair AJ, Whisnant JK: A randomized, double-blind trial comparing a new, rapid onset and short duration insulin secretagogue, mitiglinide, to acarbose for the treatment of elderly patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) [abstract]. *Diabetes* 56 (Suppl. 1):A563, 2007
- 93 O'Brien R, Scott RS, Whisnant JK: Synergistic efficacy by addition of mitiglinide, a new rapid onset and short duration insulin secretagogue, to standard metformin for type 2 diabetes mellitus (T2DM) in a large randomized, double-blind trial [abstract]. *Diabetes* 56 (Suppl. 1):A553, 2007
- 94 Yoshihara T, Kumashiro N, Kanazawa Y, Mita T, Sakurai Y, Kawai J, Abe M, Motojima K, Hara K, Yamazaki Y, Kanazawa A, Miwa S, Sato F, Kanno R, Shimizu T, Sakai K, Uchino H, Watada H, Tanaka Y, Kawamori R, Hirose T: Therapeutic efficacy of mitiglinide combined with once daily insulin glargine after switching from multiple daily insulin regimen of aspart insulin and glargine in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocr J* 53:67–72, 2006
- 95 Kumashiro N, Yoshihara T, Kanazawa Y, Shimizu T, Watada H, Tanaka Y, Fujitani Y, Kawamori R, Hirose T: Long-term effect of combination therapy with mitiglinide and once daily insulin glargine in patients who were successfully switched from intensive insulin therapy in short-term study. *Endocr J* 54:163–166, 2007
- 96 Yamada S, Watanabe M, Funae O, Atsumi Y, Suzuki R, Yajima K, Nakamura Y, Kawai T, Oikawa Y, Shimada A: Effect of combination therapy of a rapid-acting insulin secretagogue (glinide) with premixed insulin in type 2 diabetes mellitus. *Intern Med* 46:1893–1897, 2007
- 97 Elixir Pharmaceuticals: Mitiglinide in combination with metformin *vs.* metformin alone in patients with type 2 diabetes mellitus [article online]. Available from <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00519142> (NLM Identifier: NCT00519142). Accessed 12 December 2008
- 98 Rosenstock J, Bergenstal R, Defronzo RA, Hirsch IB, Klonoff D, Boss AH, Kramer D, Petrucci R, Yu W, Levy B, 0008 Study Group: Efficacy and safety of technosphere inhaled insulin compared with technosphere powder placebo in insulin-naïve type 2 diabetes suboptimally controlled with oral agents. *Diabetes Care* 31: 2177–2182, 2008
- 99 Boss AH, Baughman RA, Evans SH, Firsov I, Kramer DA, Richardson P: A 3 month comparison in type 1 diabetes of inhaled Technosphere®/insulin (TI) to sc administered rapid-acting insulin analogue (RAA) as prandial insulin in a basal/prandial regimen [abstract]. *Diabetes* 55 (Suppl. 1):A97, 2006
- 100 Rave K, Pfitzner A, Heise T, Boss AH: Coverage of postprandial blood glucose excursions with inhaled

- Technosphere insulin in comparison to subcutaneously injected regular human insulin in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 30:2307–2308, 2007
- 101 Tu N, Kramer D, Baughman R: Inhaled Technosphere®/insulin improves glycemic control without weight gain [abstract]. *Diabetes* 56 (Suppl. 1): A125, 2007
- 102 Mannkind Corporation: Efficacy and safety of prandial inhalation of Technosphere/insulin in combination with metformin or Technosphere/insulin alone *versus* 2 oral anti-diabetic agents in subjects with type 2 diabetes [article online]. Available from <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00332488> (NLM Identifier: NCT00332488). Accessed 12 December 2008
- 103 Mannkind Corporation: Safety and efficacy of Technosphere® insulin inhalation powder and Lantus® compared to Humalog® and Lantus® over 16-weeks [article online]. Available from <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00700622> (NLM Identifier: NCT00700622). Accessed 12 December 2008
- 104 Mannkind Corporation: Efficacy and safety in subjects with type 2 diabetes receiving subcutaneous basal insulin and prandial inhalation of Technosphere/insulin *versus* subcutaneous premixed insulin therapy over a 52-week treatment period and a 4-week follow-up [article online]. Available from <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00309244> (NLM Identifier: NCT00309244). Accessed 12 December 2008
- 105 Mannkind Corporation: Efficacy & safety of inhaled insulin in type 1 diabetes [article online]. Available from <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00308308> (NLM Identifier: NCT00308308). Accessed 12 December 2008
- 106 Baughman RA, Evans SH, Boss AH, Firsov I, Harris R, Ren H, Richardson PC: Technosphere insulin does not affect pulmonary function in a 6 month study of patients with type 2 diabetes [abstract]. *Diabetologia* 49 (Suppl. 1): 117, 2006
- 107 Mannkind Corporation: Safety of inhaled insulin with type 1 and type 2 diabetes [article online]. Available from <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00308737> (NLM Identifier: NCT00308737). Accessed 12 December 2008
- 108 Modi P, Mihic M, Lewin A: The evolving role of oral insulin in the treatment of diabetes using a novel RapidMist™ system. *Diabetes Metab Res Rev* 18 (Suppl. 1): S38–S42, 2002
- 109 Guevara-Aguirre J, Guevara-Aguirre M, Saavedra J, Bernstein G, Rosenbloom AL: Comparison of oral insulin spray and subcutaneous regular insulin at mealtime in type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 9:372–376, 2007
- 110 Guevara-Aguirre J, Guevara-Aguirre M, Saavedra J: Comparison of pre-prandial s.c. regular insulin *vs* prandial oral insulin in adult type-1 DM subjects receiving basal s.c. twice daily isophan insulin (NPH) [abstract]. *Diabetes* 56 (Suppl. 1):0474-P, 2007
- 111 Guevara-Aguirre J, Guevara-Aguirre M, Saavedra J, Rosenbloom A, Bernstein G: Insulin analogue (basal + pre-prandial injection) *vs* human insulin (basal injection + prandial oral insulin (Generex Oral-lyn™) in type-1 diabetes mellitus: a 372-day comparison [abstract]. *Diabetes* 57 (Suppl. 1):A559–A560, 2008
- 112 Guevara-Aguirre J, Guevara-Aguirre M, Saavedra J, Bernstein G: 6-month safety and efficacy of lunch-time oral insulin in juvenile type-1 DM subjects receiving basal glargine insulin and pre-breakfast and pre-dinner S.C. regular insulin [abstract]. *Diabetes* 56 (Suppl. 1): 2760-PO, 2007
- 113 Generex Biotechnology Corp.: Active comparator study of Generex Oral-Lyn™ spray and injected human insulin [article online]. Available from <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00668850> (NLM Identifier: NCT00668850). Accessed 12 December 2008
- 114 Steiner S, Hompesch M, Pohl R, Simms P, Flacke F, Mohr T, Pflutzner A, Heinemann L: A novel insulin formulation with a more rapid onset of action. *Diabetologia* 51:1602–1606, 2008
- 115 Steiner S, Hompesch M, Pohl R, Flacke F, Pflutzner A, Simms PV, Heinemann L: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin VIAject™ and regular human insulin when injected subcutaneously directly before a meal in patients with type 1 diabetes [abstract]. *Diabetes* 56 (Suppl. 1): A9, 2007
- 116 Biodel: An open label, multi-center, randomized, parallel group study comparing the efficacy and safety of insulin VIAject™ and regular human insulin in patients with type 1 diabetes mellitus [article online]. Available from <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00542724> (NLM Identifier: NCT00542724). Accessed 12 December 2008
- 117 Biodel: An open label, multi-center, randomized, parallel group study comparing the efficacy and safety of insulin VIAject™ and regular human insulin in patients with type 2 diabetes mellitus [article online]. Available from <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00542633> (NLM Identifier: NCT00542633). Accessed 12 December 2008
- 118 Scranton RE, Gaziano JM, Ruddy D, Ezrokhi M, Cincotta A: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess safety and tolerability during treatment of type 2 diabetes with usual diabetes therapy and either Cycloset™ or placebo. *BMC Endocr Dis* 2007; 7:3 electronically published (doi:10.1186/1472-6823-7-3)
- 119 Pijl H, Pipek R, Ohashi S, Iozzo P, Matsuda M, Lancaster JL, Cincotta AH, DeFronzo RA: Bromocriptine: a novel approach to the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 23:1154–1161, 2000
- 120 Cincotta AH, Gaziano JM, Ezrokhi M, Scranton R: Cycloset (quick-release bromocriptine mesylate), a novel centrally acting treatment for type 2 diabetes [abstract]. *Diabetologia* 51 (Suppl. 1):S22, 2008
- 121 Forman D, Vaickus L, Rosenzweig M: Otelixizumab induces expansion of human CD4+FoxP3+ cells *in vitro* and *in vivo* [abstract]. *Diabetes* 57 (Suppl. 1): A154, 2008
- 122 Tolerx Inc.: Phase 3 trial of otelixizumab for adults with newly diagnosed type 1 (autoimmune) diabetes mellitus: DEFEND-1 [article online]. Available from <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00678886> (NLM Identifier: NCT00678886). Accessed 12 December 2008
- 123 National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK): Effects of recombinant human glutamic acid decarboxylase (rhGAD65) formulated in alum (GAD-alum) on the progression of type 1 diabetes in new onset subjects [article online]. Available from <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00529399> (NLM Identifier: NCT00529399). Accessed 12 December 2008
- 124 Agardh CD, Cilio CM, Lethagen AL, Lynch K, Leslie RDG, Palmer M, Harris RA, Robertson JA, Lernmark A: Clinical evidence for the safety of GAD65 immunomodulation in adult-onset autoimmune diabetes. *J Diabetes Complications* 19:238–246, 2005
- 125 Agardh CD, Lethagen A, Cilio CM, Lynch K, Palmer M, Leslie DRG, Harris RA, Robertson JA, Lernmark A: Beta cell function and metabolic control during two years of follow-up after GAD65 dose-escalation immunomodulation in adult-onset autoimmune diabetes [abstract]. *Diabetes* 56 (Suppl. 1): 1173-P, 2006
- 126 Diamyd Therapeutics AB: A phase III study to investigate the impact of Diamyd in patients newly diagnosed with type 1 diabetes (USA) [article online]. Available from <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00751842> (NLM Identifier: NCT00751842). Accessed 12 December 2008
- 127 Franks AM, Gardner SF: AGI-1067: a novel vascular protectant for prevention of restenosis. *Ann Pharmacother* 40:66–73, 2006
- 128 Tardif JC, McMurray JJV, Klug E, Small R, Schumi J, Choi J, Cooper J, Scott R, Lewis EF, L'Allier PL, Pfeffer MA, Aggressive Reduction of Inflammation Stops Events (ARISE) Trial Investigators: Effects of succinobucol (AGI-1067) after an acute coronary syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 371:1761–1768, 2008
- 129 Klug E, Pfeffer MA, McMurray JJ, Fleming AG, Long WA, Small R, Tardif JC: AGI-1067 improves glycemic control when added to current regimens in patients with type 2 diabetes [abstract]. *Diabetes* 57 (Suppl. 1): A132, 2008
- 130 AtheroGenics: ANDES-AGI-1067 as a novel antidiabetic agent evaluation study [article online]. Available from <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00525577> (NLM Identifier: NCT00525577). Accessed 12 December 2008
- 131 AtheroGenics, Inc.: AtheroGenics reports positive results from ANDES phase 3 clinical trial of AGI-1067 in type 2 diabetes [press release online]. Atlanta, Ga., AtheroGenics, Inc., July 31, 2008. Available from www.atherogenics.com. Accessed 15 December 2008
- 132 Lu Y, Levin GV, Donner TW: Tagatose, a new antidiabetic and obesity control drug. *Diabetes Obes Metab* 10:109–134, 2008
- 133 Donner TW, Wilber JF, Ostrowski D: D-tagatose, a novel hexose: acute effects on carbohydrate tolerance in subjects with and without type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 1:285–291, 1999
- 134 Donner TW: The metabolic effects of dietary supplementation with D-tagatose in patients with type 2 diabetes [abstract]. *Diabetes* 55 (Suppl. 1): A110, 2006
- 135 BioSpherix, Spherix: A clinical study to evaluate the effect of Naturlose (tagatose) [article online]. Available from <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00451477> (NLM Identifier: NCT00451477). Accessed 12 December 2008
- 136 Pillemer SR, Carlin D, Protégé Trial Group: Protégé Trial: Teplizumab, a monoclonal antibody, for treatment of type 1 diabetes mellitus [abstract]. *Diabetes* 57 (Suppl. 1):A585–A586, 2008
- 137 Herold KC, Hagopian W, Auger JA, Poumian-Ruiz E, Taylor L, Donaldson D, Gitelman SE, Harlan DM, Xu D, Zivin RA, Bluestone JA: Anti-CD3 monoclonal antibody in new-onset type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 346:1692–1698, 2002
- 138 Herold KC, Gitelman SE, Masharani U, Hagopian W, Bisikirska B, Donaldson D, Rother K, Diamond B, Harlan DM, Bluestone JA: A single course of anti-CD3 monoclonal antibody hOKT3γ1 (Ala-Ala) results in improvement in C-peptide responses and clinical parameters for at least 2 years after onset of type 1 diabetes. *Diabetes* 54:1763–1769, 2005
- 139 MacroGenics, Juvenile Diabetes Research Foundation (JDRF): The Protégé Study: clinical trial of MGA031 in children and adults with recent-onset type 1 diabetes mellitus [article online]. Available from <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00385697> (NLM Identifier: NCT00385697). Accessed 12 December 2008

Terri L. Levien, PharmD, jest profesorem nadzwyczajnym farmakoterapii, Danial E. Baker, PharmD, FASHP, FASCP, jest profesorem farmakologii i dyrektorem Drug Information Center w College of Pharmacy, Washington State University, Spokane.