

Nové možnosti liečby diabetes mellitus 2.typu pomocou vplyvu na inkretíny

**Katarína Rašlová
Metabolické centrum, s.r.o., Bratislava**

Inkretíny

- ◆ Inkretíny sú hormóny secernované intestinálnymi endokrinnými bunkami ako **odpoveď na príjem živín**
- ◆ Boli objavené v súvislosti s poznaním, že orálne podaná glukóza viac stimuluje uvoľnenie inzulínu ako glukóza podaná i.v.
 - *Tento fenomén sa nazval “inkretínový efekt”*
 - *Inkretínový efekt zodpovedá za ~60% z celkového vylúčenia inzulínu po jedle*

Glukoregulačná úloha GLP-1

Glukagonu podobný peptid 1 (GLP1) je inkretín

GLP-1 sa vylučuje
po zjedení potravy

↓ Beta-cell
workload

Vyvoláva pocit sýtosti
a znižuje chuť do jedla

↑ Beta-cell
response

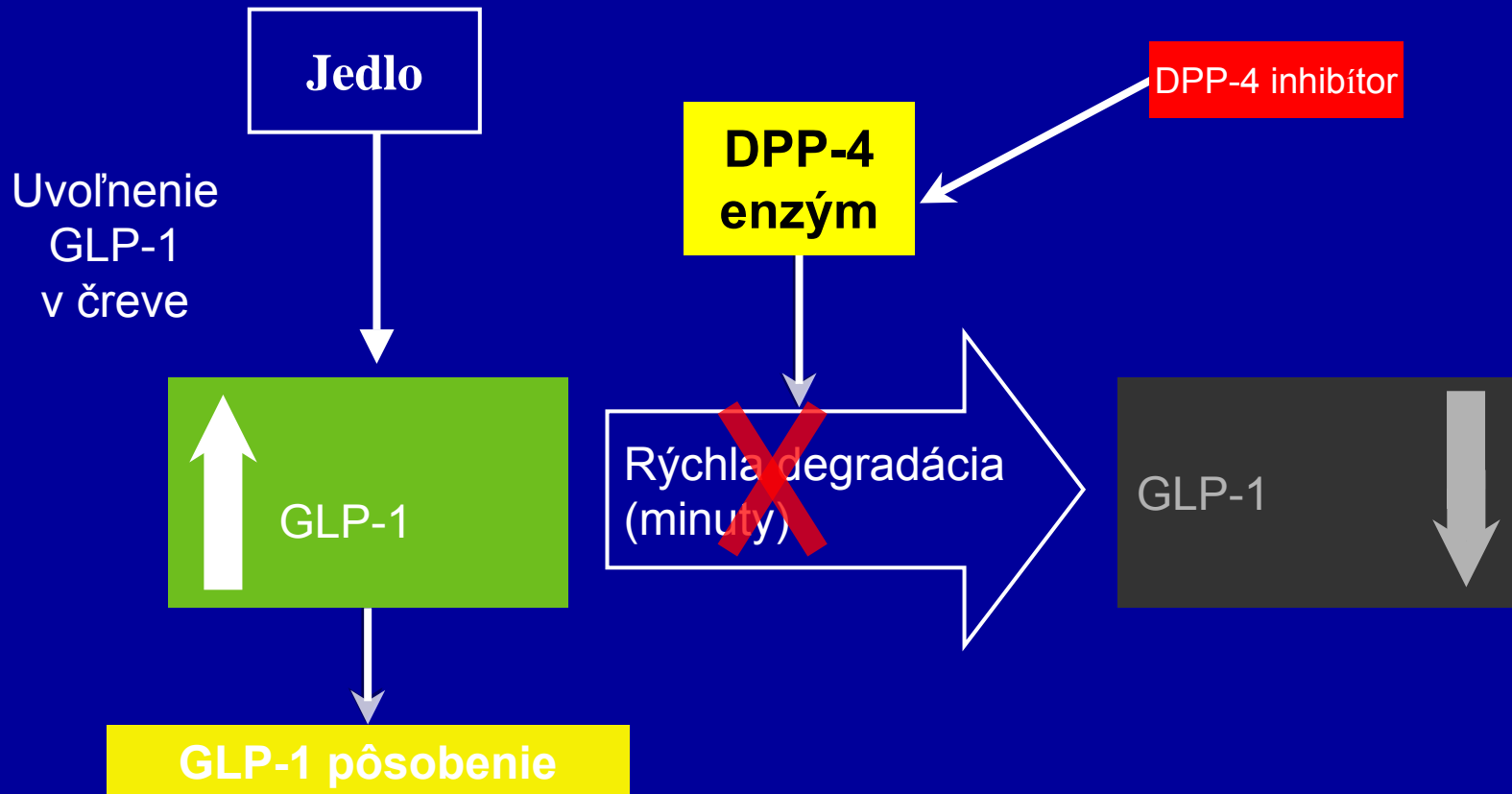
Alfa bb:
↓ Postprandialnu
sekréciu glukagonu

Pečeň
↓ Glukagónu zníži hepatálnu
produkciiu glukózy

Beta bb.:
zvyšuje glukózo-dependentnú
sekréciu insulínu

Žalúdok:
Pomáha regulovať
vyprázdňovanie
žalúdka

Dipeptidyl peptidáza 4 (DPP-4) inhibuje GLP-1



Súčasn \acute{e} strat \acute{e} gie na zlepšenie terapeutick \acute{e} ho potenciálu GLP-1

Inkretínové mimetiká

- ♦ GLP-1 analógy : napodobujú pôsobenie GLP-1 (DPP-4–resistentné GLP-1 deriváty)

Liraglutid (fáza 3 klin. štúdií)

- ♦ Peptidy, ktoré napodobujú niektoré glukoregulačné pôsobenia GLP-1

Exenatid

Inhibítory Dipeptidyl Peptidázy IV (DPP- IV)

Lieky, ktoré predlžujú aktivitu endogénneho GLP-1

Sitagliptin

Vildagliptin

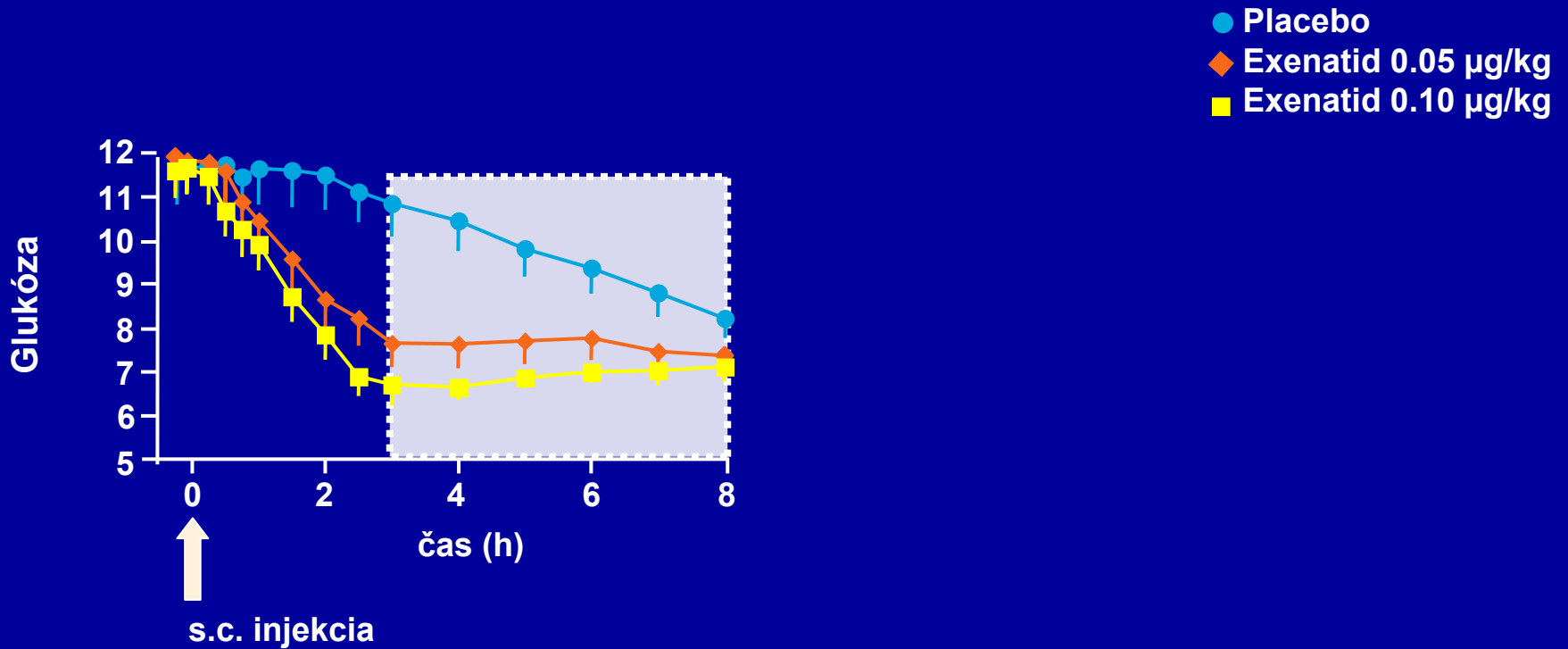
Exenatide (Exendin-4): Inkretínové mimetikum

- Syntetická verzia proteínu nájdeného v slinách Gila monster
- Približne z 50% identický s ľudským GLP-1
 - Viaže sa na známe ľudské receptory na GLP-1 na β bunkách *in vitro*
 - Je rezistentný na inaktiváciu DPP-IV



Miesto inaktivácie DPP-IV

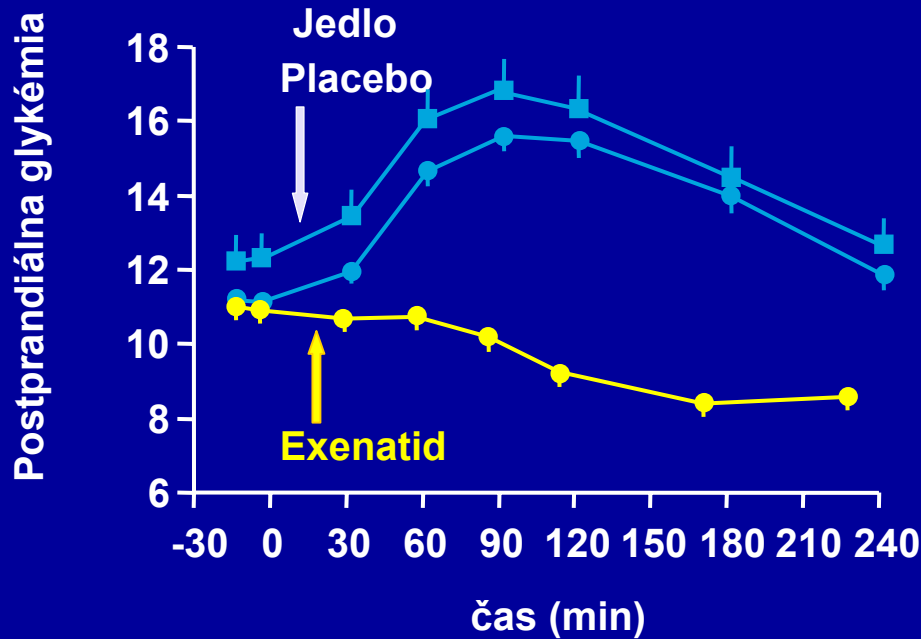
Exenatid znižuje glykémiu nalačno



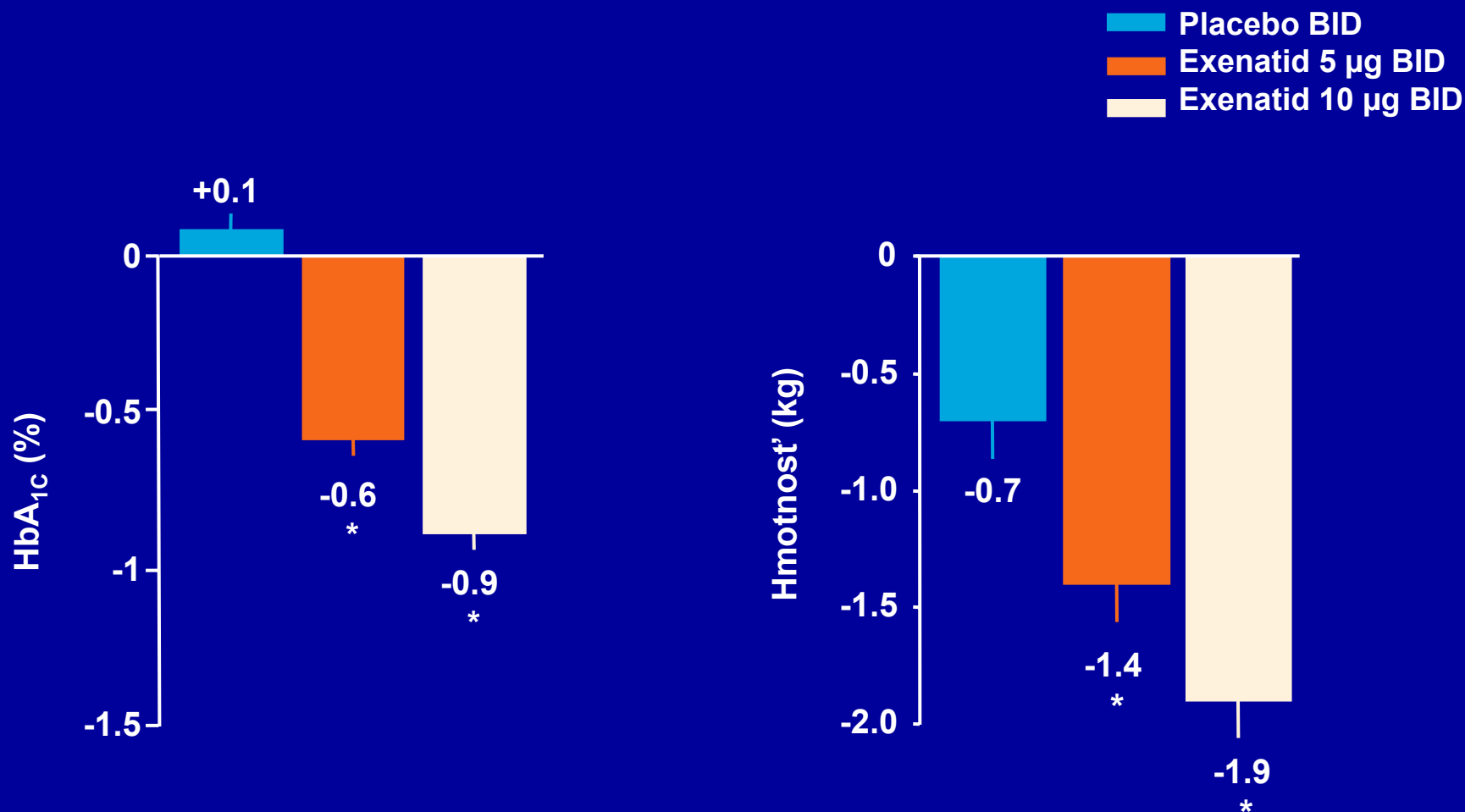
N = 12; $P < .0001$ glukóza; $P < .001$ inzulín.

Kolterman OG, et al.. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:3082-3089.

Exenatid znižuje postprandiálnu hyperglykémiiu



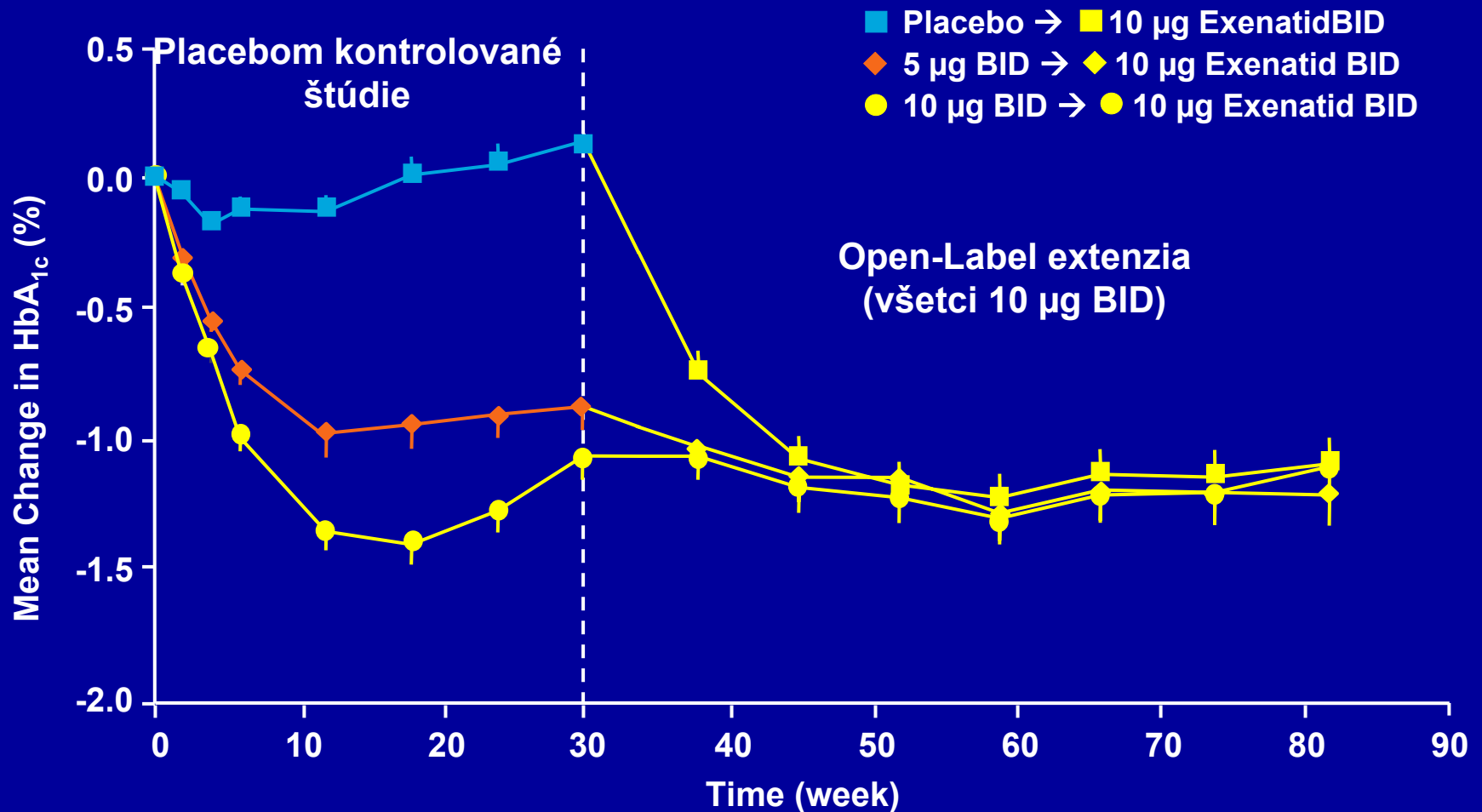
Exenatid znižuje HbA_{1c} a hmotnosť



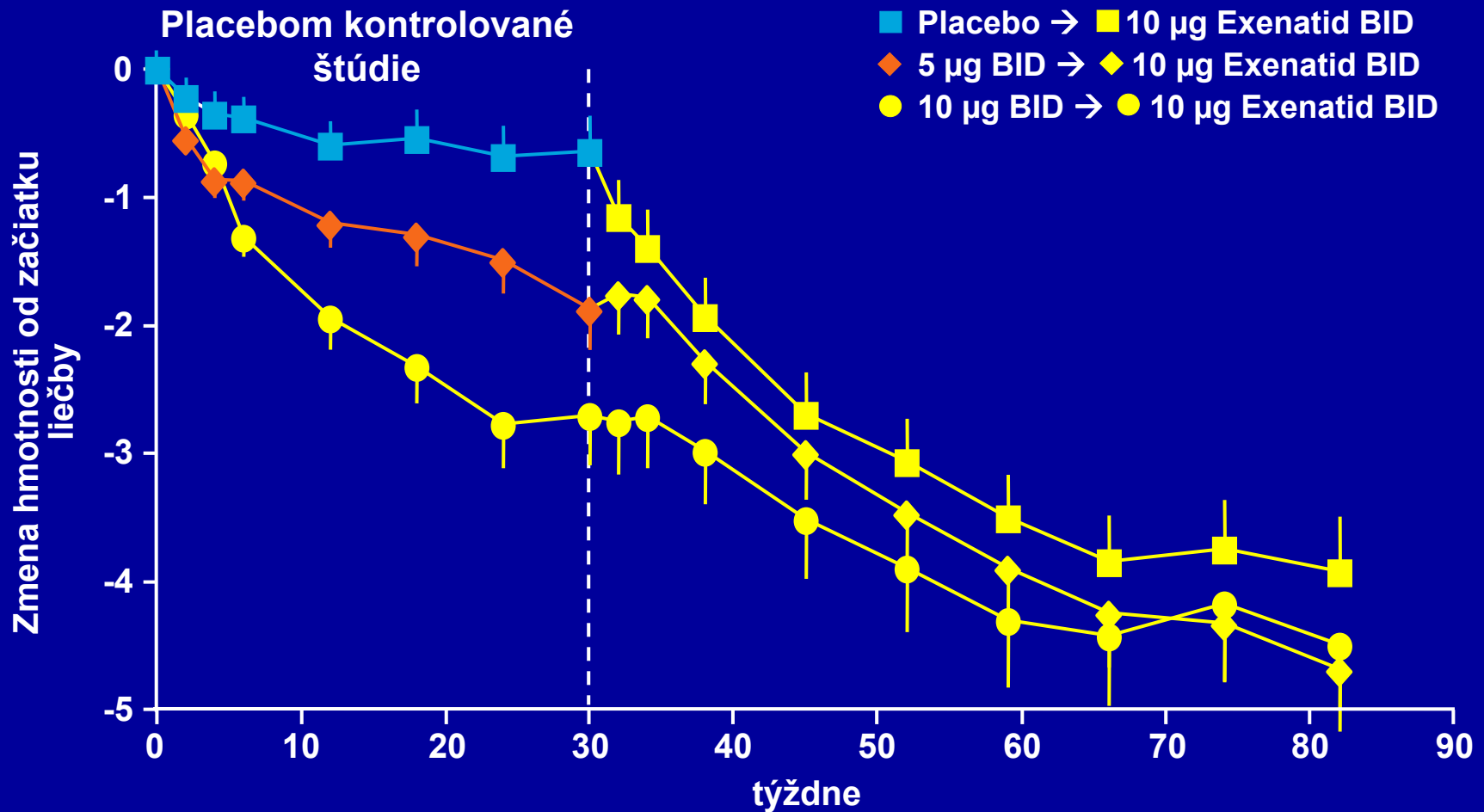
ITT 30-week data; N = 1446; Mean (SE); *P < 0.005; Weight was a secondary endpoint.
Data on file, Amylin Pharmaceuticals, Inc.

Open-Label extenzia: 82 týždňov

Pokles HbA_{1c} pretrvával počas sledovania



Open-Label extenzia: Exenatid progresívne znižoval hmotnosť



N = 393; 82-týždňov; hmotnosť bolasekundárnym endpointom. Bazálna hmotnosť: placebo = 98 kg, 5 µg = 98 kg, 10 µg = 100 kg.
Data on file, Amylin Pharmaceuticals, Inc.

Nežiadúce účinky: Fáza 3 klinické štúdie

Súhrn výsledkov 30-týždňových štúdií fázy 3

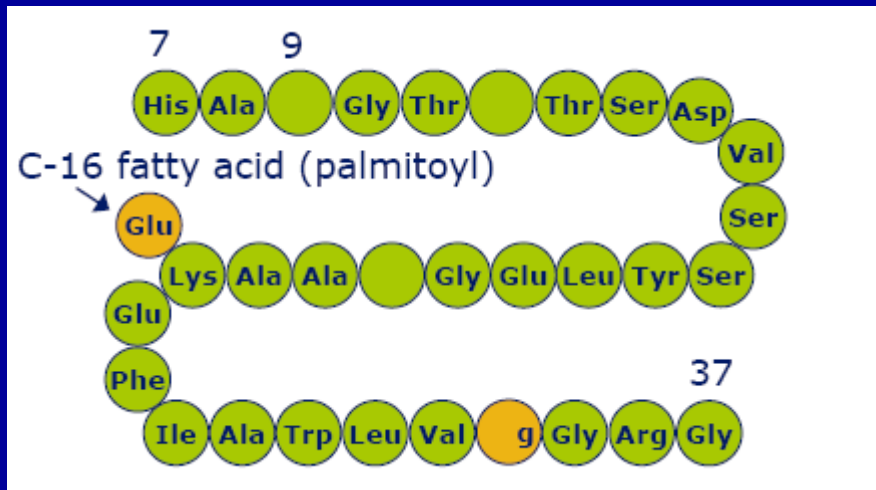
	Placebo (N = 483)	5 µg Exenatide (N = 480)	10 µg Exenatide (N = 483)
Nauzea	18%	39%	48%
Hypoglykémia	8%	15%	25%
Diaroe	6%	11%	15%
Zvracanie	4%	13%	13%
Bolesť hlavy	6%	10%	7%

38% pacientov malo nízky titer protilátok po 30 týždňoch .

Títo pacienti mali porovnateľný HbA_{1C} s pacientami bez protilátok

GLP 1 analóg: Liraglutide (NN2211)

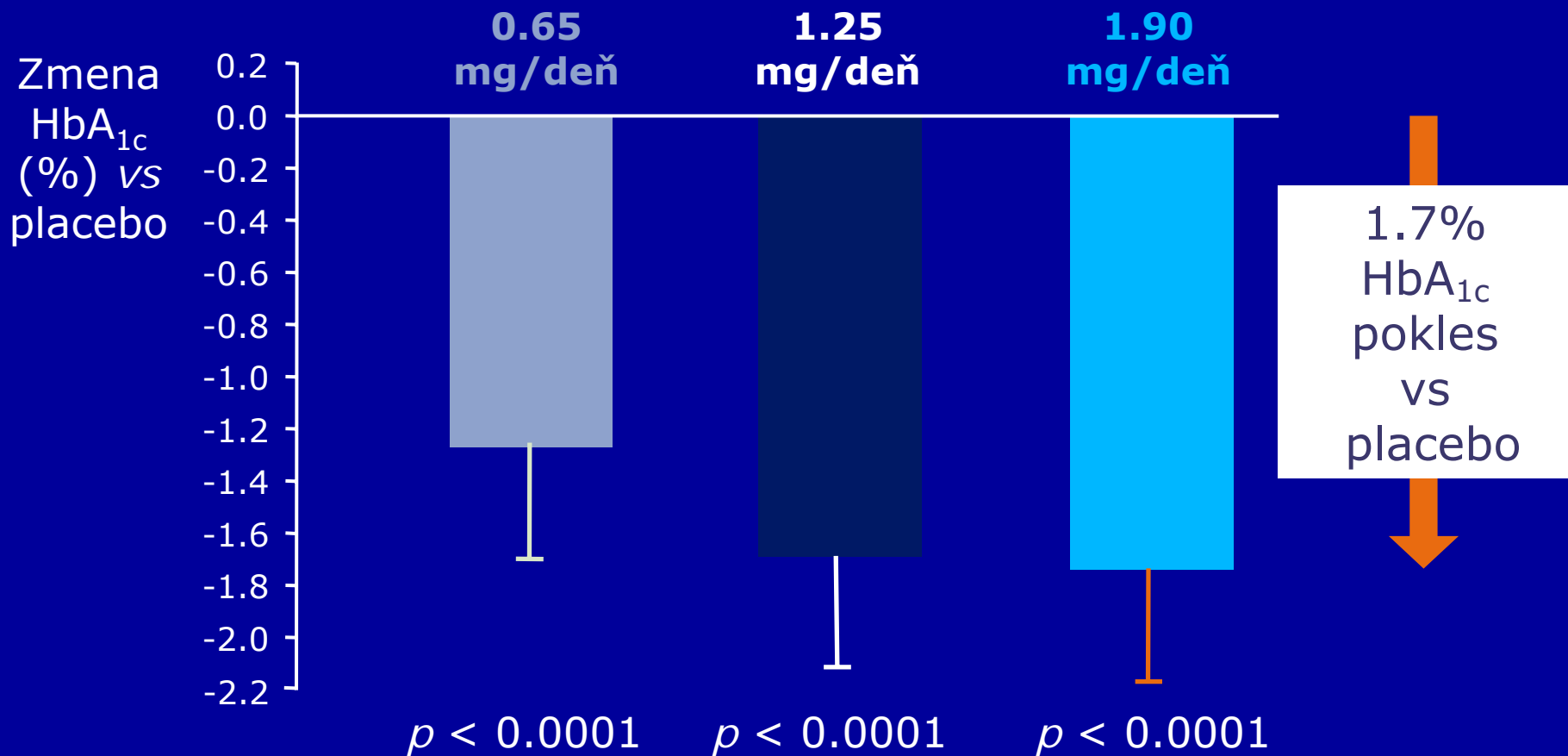
v 97% homologický s prirodzeným GLP1



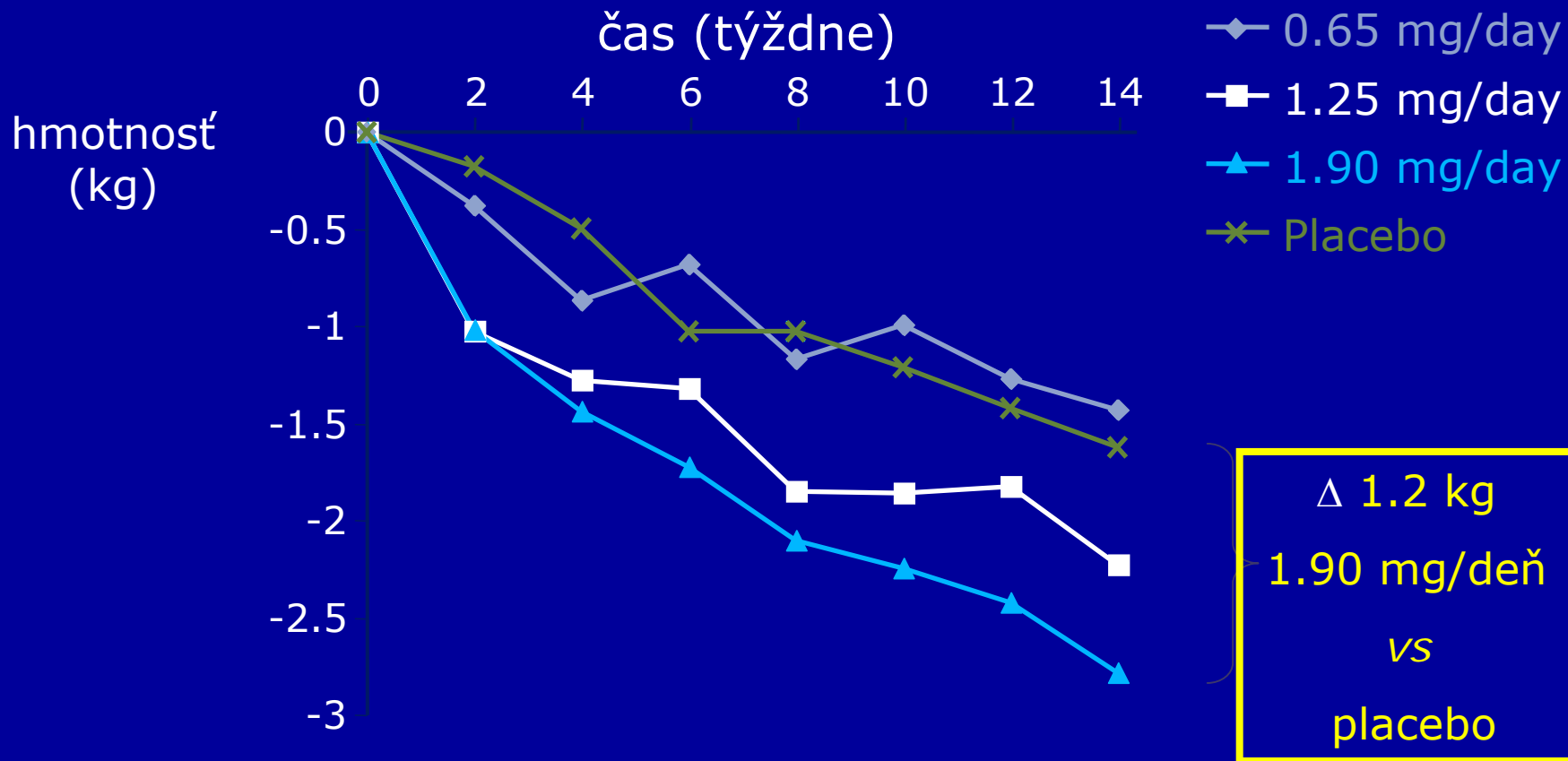
Zlepšuje farmakokinetiku GLP1

- Väzba na albumín
- Self-asociácia
- Spomalenie absorpcie z podkožia
- Stabilný voči DPP-4
- Dlhý plazmatický polčas ($t_{1/2}$ 9h)

1.7% pokles HbA_{1c} vs placebo po 14 týždňoch monoterapie



Liraglutid: Dlhodobý pokles hmotnosti



Liraglutid nespôsobuje hypoglykémiu a neindukuje tvorbu protilátok

Nežiadúce účinky	Placebo	0.65	1.25	1.9
Nauzea	3%	10%	2%	10%
Diarioe	13%	23%	21%	20%

- Výskyt AE klesal v priebehu času

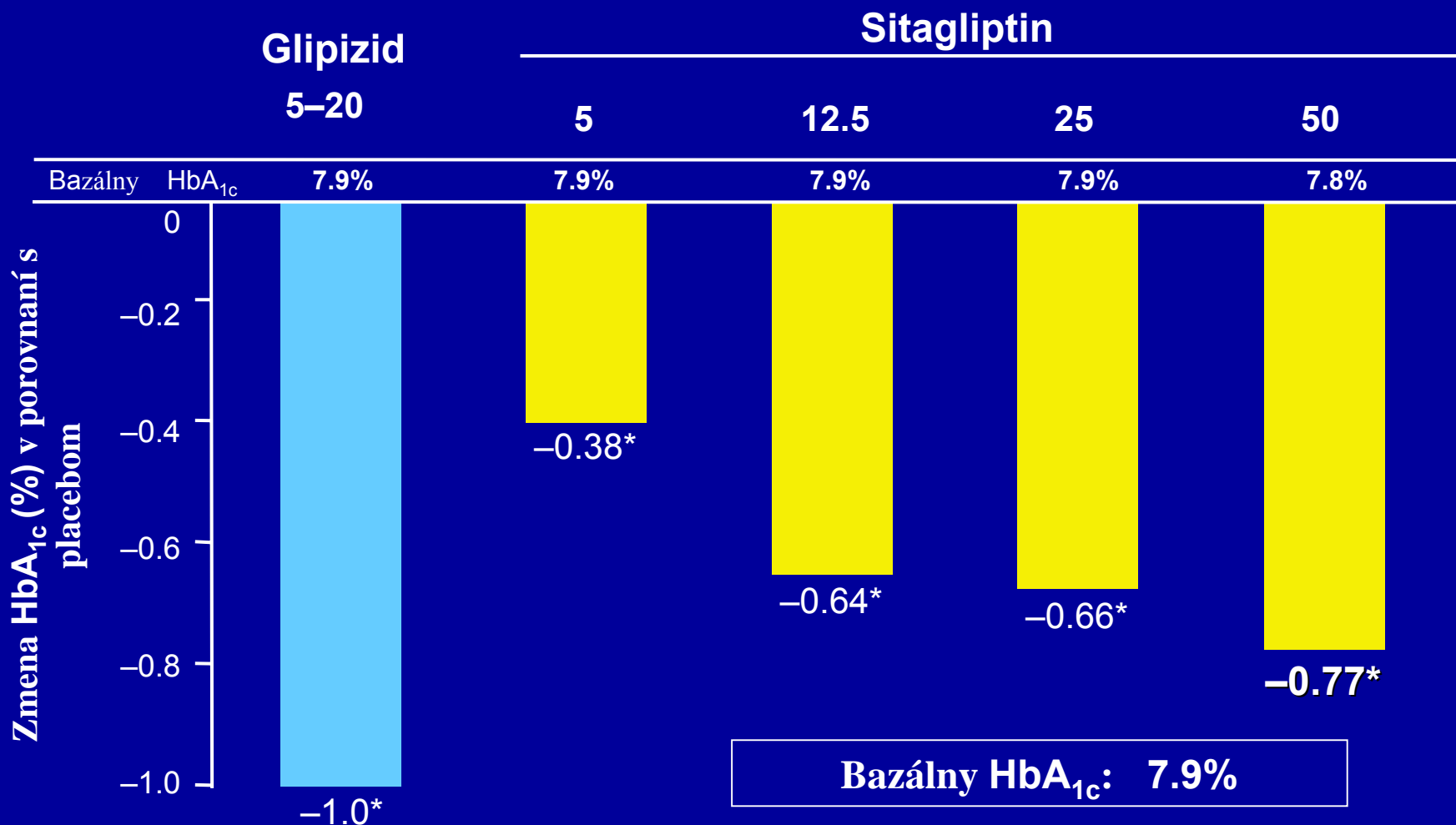
Inhibítory Dipeptidyl Peptidázy IV (DPP- IV)

Predlžujú aktivitu endogénneho GLP-1

Sitagliptin (Januvia)

Vildagliptin (Galvus)

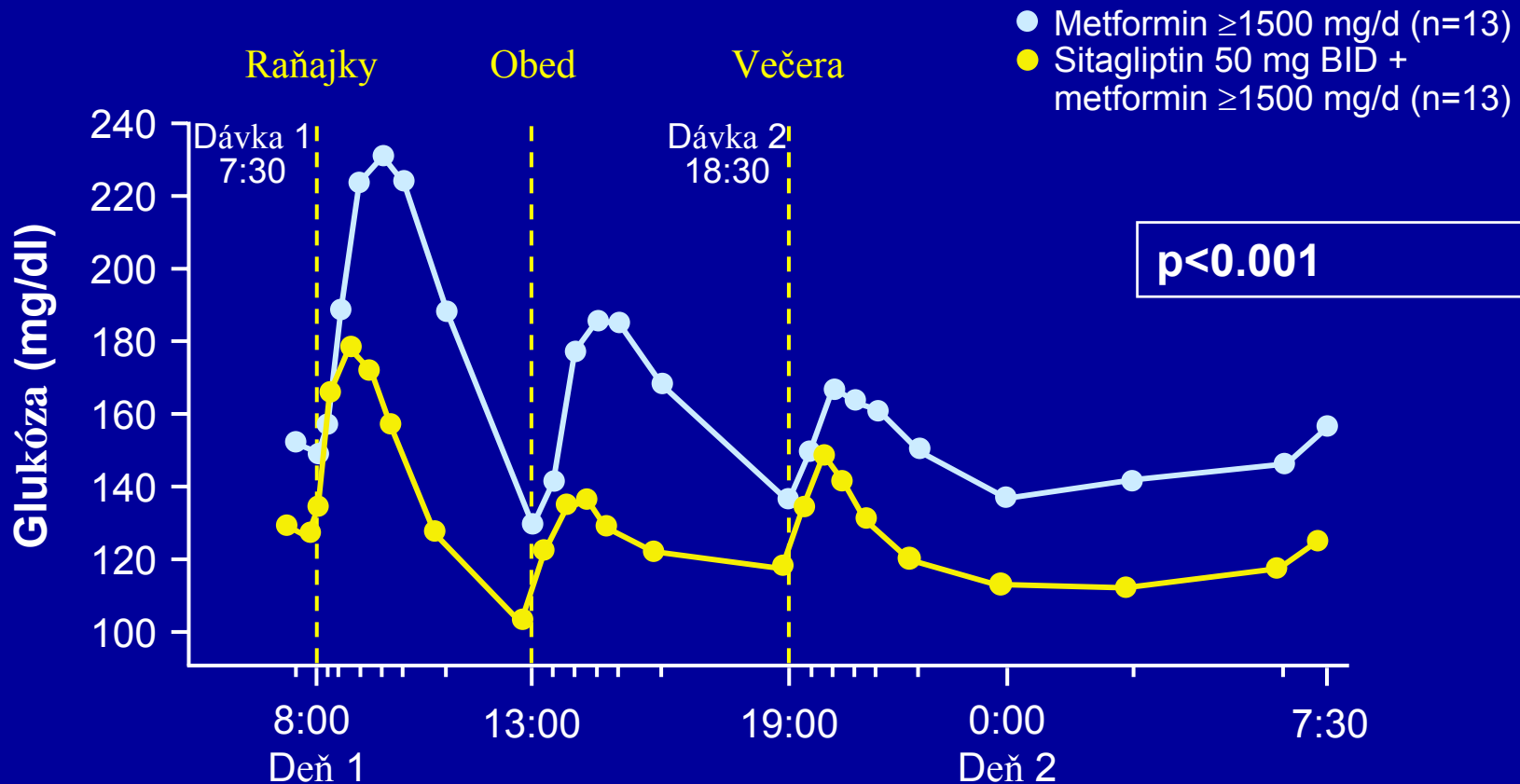
Sitagliptin významne znížil HbA_{1c}



*p<0.001 vs. placebo, počet pacientov v skupine po 125; dávky liekov v mg

Podľa Scott RS et al. (EASD), Athens, Greece, 2005.

Sitagliptin + Metformin zlepšil 24-h glykemický profil vs. Metformin v monoterapii

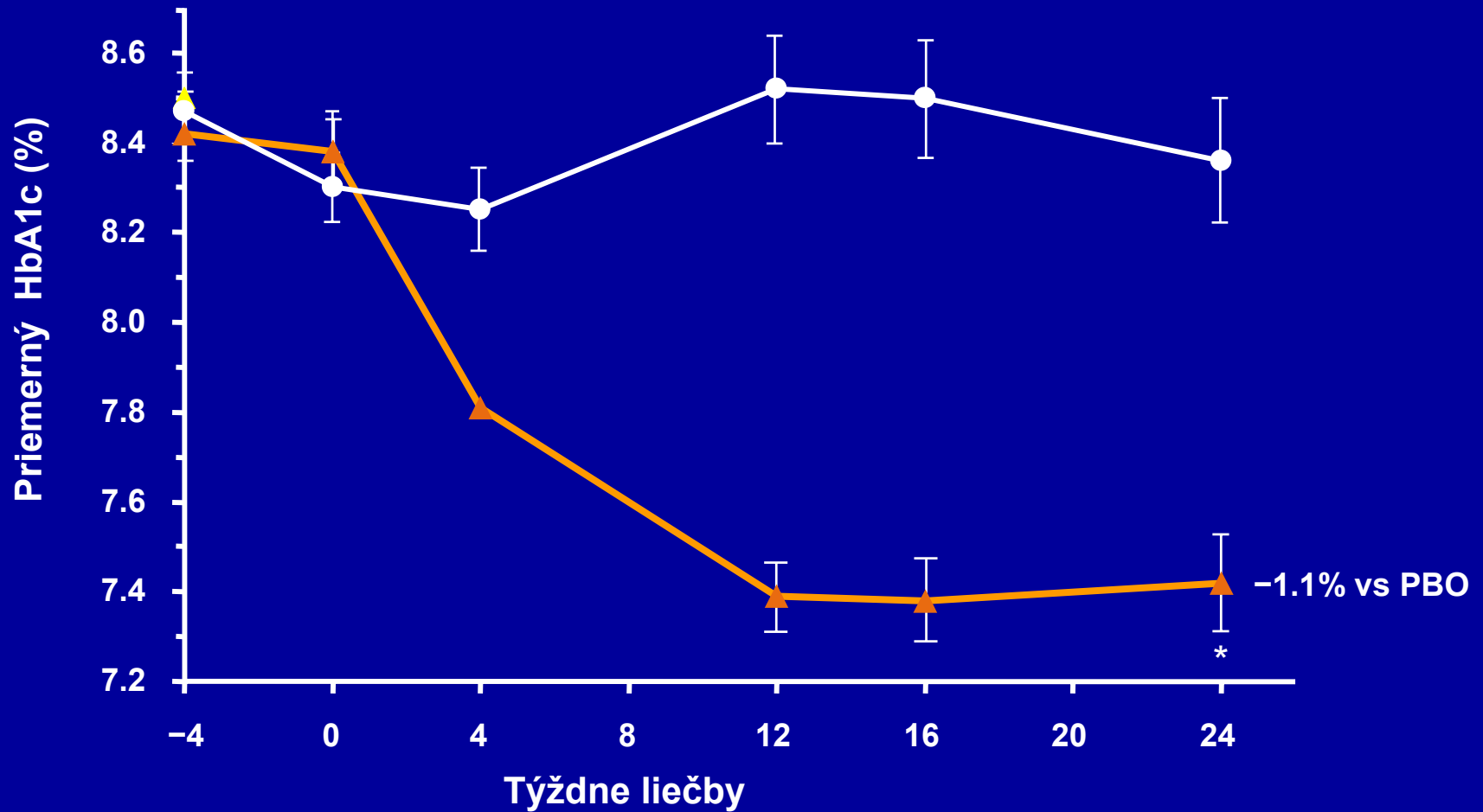


Bezpečnosť

% pacientov	Placebo	Sitagliptin				Glipizid 5–20
		5	12.5	25	50	
AE	54	55	55	62	60	63
AE v súvislosti s liečbou	10	9	16	14	12	28
SAE	3	3	2	1	3	5
Prerušenie liečby pre AE	0	1	2	1	2	3
Hypoglykemia	2	0	4	4	2	17

◆ Sitagliptin BID mal neutrálny efekt na hmotnosť

Vildagliptin pridaný k metforminu : Pokles HbA1c v priebehu 24 týždňov liečby

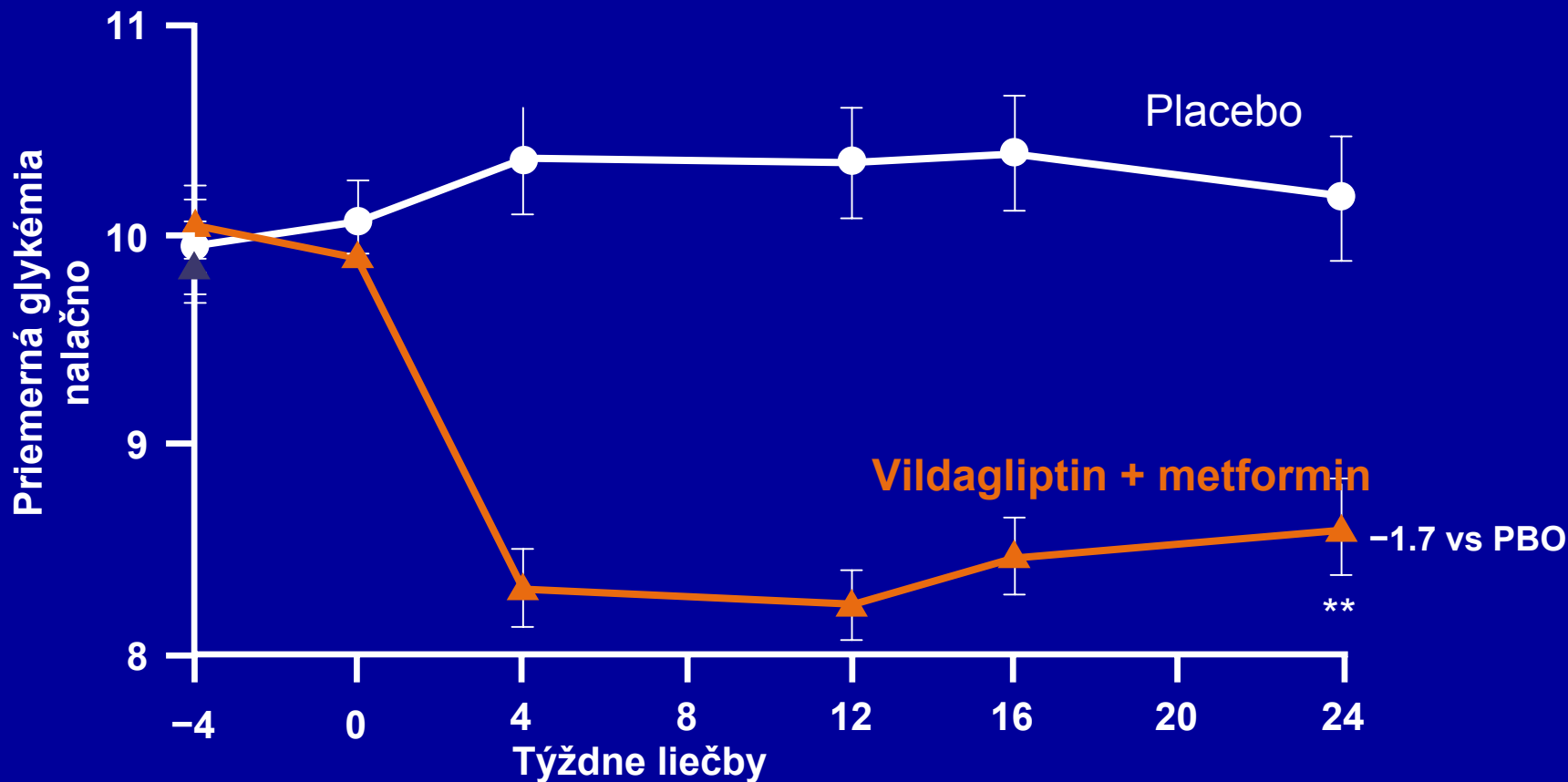


*P < 0.001.

Bosi E, et al. *Diabetes Care* 2007; 30: 890-895.

Vildagliptin pridaný k metformínu :

Pokles glykémie nalačno v priebehu 24 týždňov



* $P=0.003$ vs PBO; ** $P < 0.001$ vs PBO.

Bosi E, et al. *Diabetes Care* 2007; 30: 890-895.

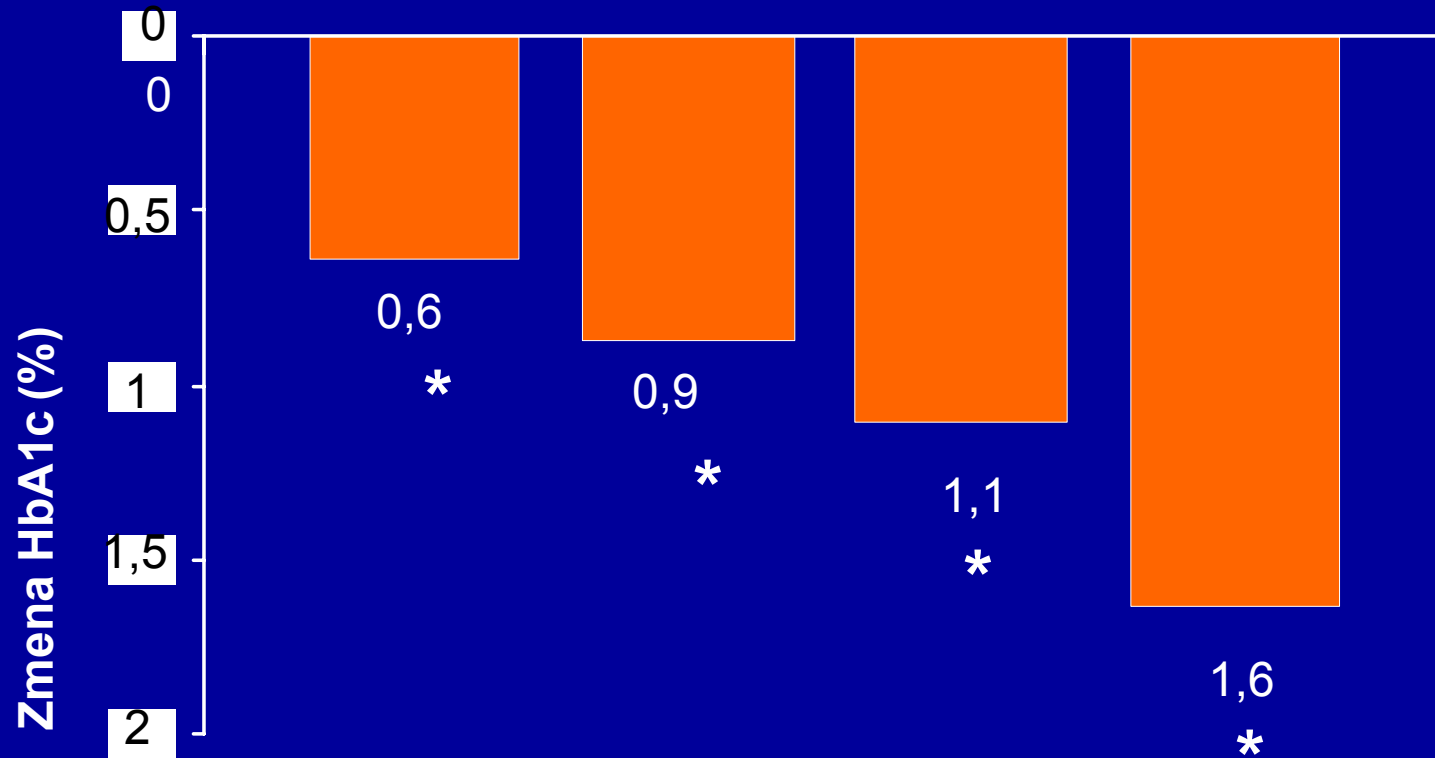
Vildagliptin 2X50 mg účinný pri všetkých bazálnych HbA1C

◆ BL HbA1c
≤8%

◆ 8< HbA1c
≤9%

◆ 9< HbA1c
≤10%

◆ HbA1c
>10%



Vildagliptin pridaný k metforminu: Hypoglykémie

	Štúdia 2303			Štúdia 2354	
	Vilda 50 mg 1X + met N=177 n (%)	Vilda 50 mg 2X + met N=183 n (%)	Placebo + met N=181 n (%)	Vilda 50 mg 2X + met N=295 n (%)	Pio 30 mg 1X + met N=280 n (%)
Pacienti					
≥1 hypoglykemických príhod	1 (0.6)	1 (0.5)	1 (0.6)	1 (0.3)	0
Prerušenie pre hypoglykemické príhody	0	0	0	0	0
Závažné hypoglykémie	0	0	0	0	0

Záver

Nové antidiabetiká, ktoré ovplyvňujú hladinu GLP 1 majú priaznivý účinok na kompenzáciu DM a súčasne zlepšujú inzulínovú senzitivitu a prejavy metabolického syndrómu

