

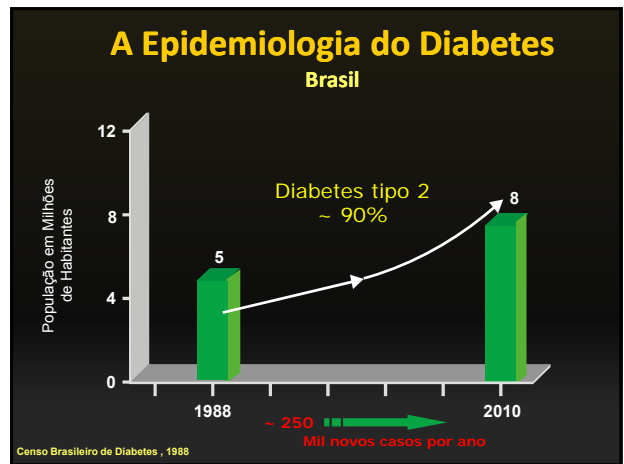
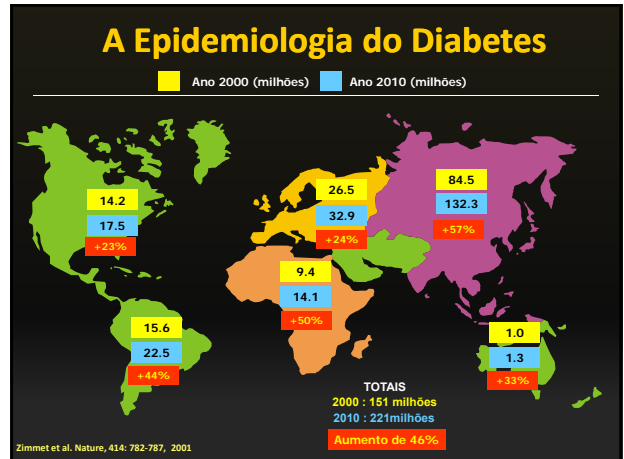
V Jornada de Farmacologia na Clínica
Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais

INCRETINAS:

Uma nova perspectiva no tratamento do
Diabetes Mellitus Tipo 2

Luiza Paulino Guerra
Octávio de Castro Menezes Candido

Orientador: Levimar Rocha Araújo



Epidemiologia

● Fatores predisponentes:

- ✓ Prevalência da Obesidade e sedentarismo
- ✓ Envelhecimento populacional
- ✓ Urbanização

Wong, LLR; Carvalho, JA. O rápido processo de envelhecimento populacional do Brasil: sérios desafios para as políticas públicas. R. bras. Est. Pop., São Paulo, v. 23, n. 1, p. 5-26, jan./jun. 2006

http://www.bergoiata.org/fe/divers40/NYC_New_York_Central_Manhat.jpg

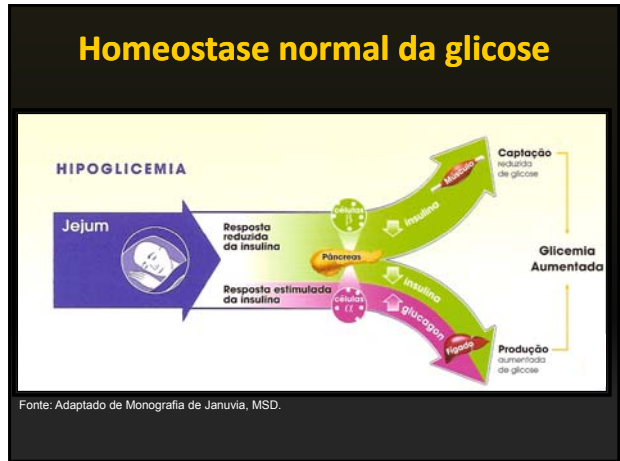
Epidemiologia

- Custo total em 2000: US\$ 22,603 bilhões
- Maiores:
 - ✓ Hospitalizações
 - ✓ Necessidades de cuidados médicos
 - ✓ Incidência de doenças cardiovasculares
 - ✓ Incidência de doenças cerebrovasculares
 - ✓ Incidência de retinopatias
 - ✓ Incidência de Insuficiência Renal
 - ✓ Incidência de amputações de MMII (13 X maior)

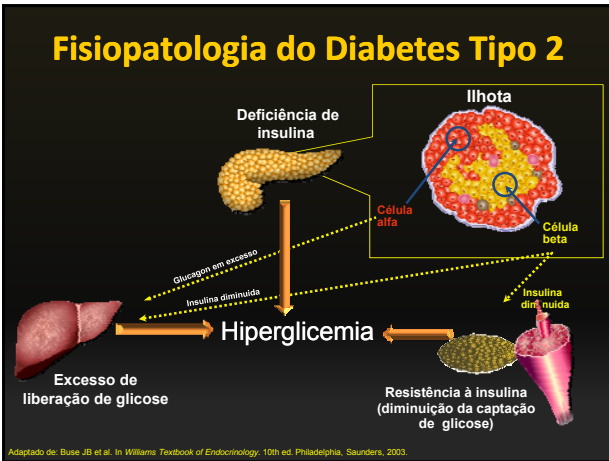
Homeostase normal da glicose



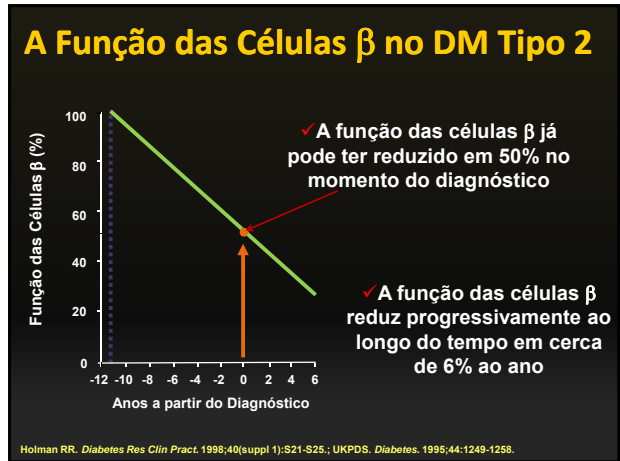
Homeostase normal da glicose



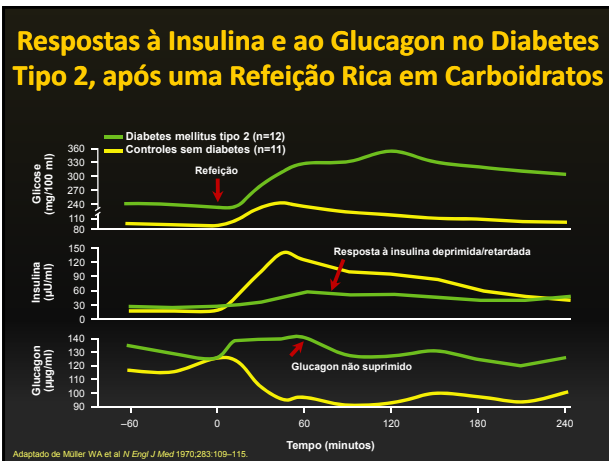
Fisiopatologia do Diabetes Tipo 2



A Função das Células β no DM Tipo 2



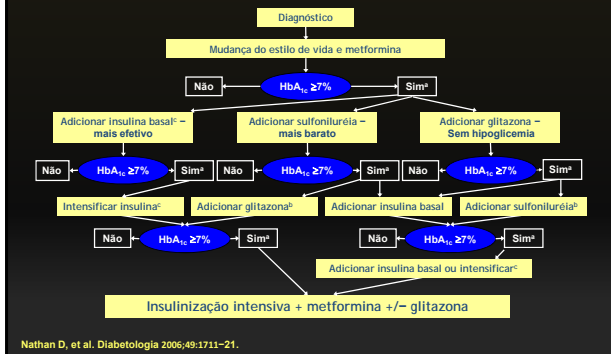
Respostas à Insulina e ao Glucagon no Diabetes Tipo 2, após uma Refeição Rica em Carboidratos



Tratamento Atual

- Sulfonilurêias**
 - Clorpropamida
 - Glibenclamida
 - Glipizida
- Tiazolidinedionas**
 - Rosiglitazona
 - Pioglitazona
- Biguanidas**
 - Metformina
- Inibidores da α-glicosidase**
 - Acarbose
- Insulinoterapia**
 - Rápida
 - Intermediária
 - Lenta

Algoritmo para o tratamento da hiperglicemia no DM 2 (2006)



VISÃO DO TRATAMENTO DO DIABETES

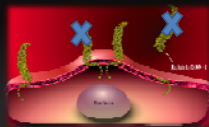


Uma nova abordagem terapêutica

Incretinas



Inibidores da Dipeptidil-peptidase 4 (DPP-4)



Drucker, DJ. DPP-4. Banting and Best Diabetes Centre. 2007

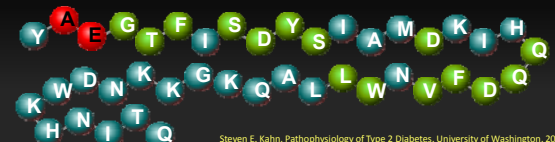
O que são Incretinas?

- Hormônios liberados em resposta a ingestão de nutrientes.

GLP-1: *Glucagon-like peptide-1*



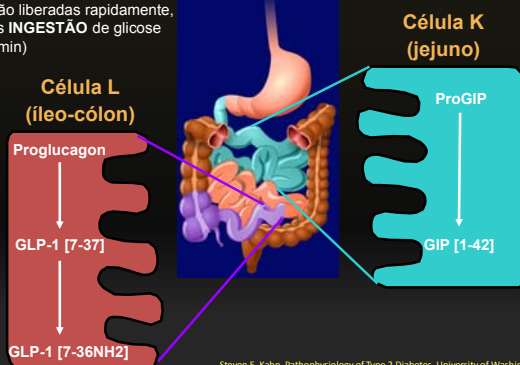
GIP: *Glucose-dependent insulinotropic polypeptide*



Steven E. Kahn. Pathophysiology of Type 2 Diabetes. University of Washington. 2007

Produção das Incretinas

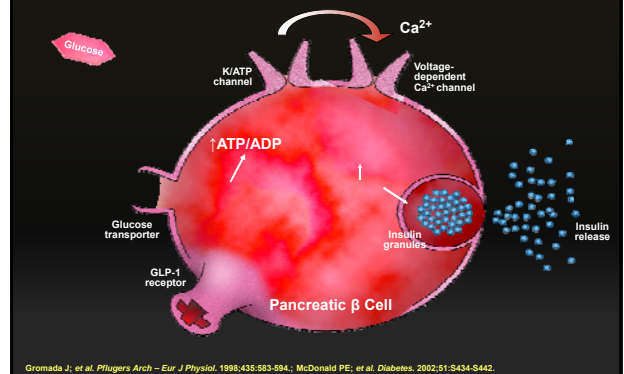
✓ São liberadas rapidamente, após **INGESTÃO** de glicose (15 min)



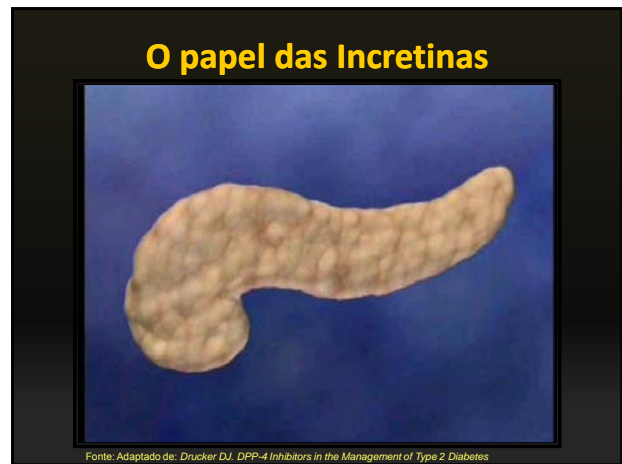
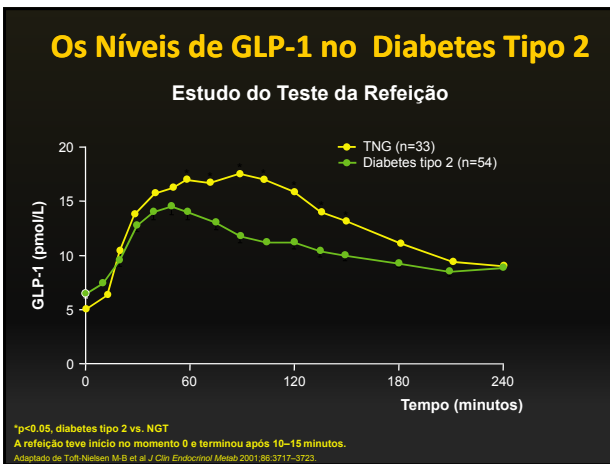
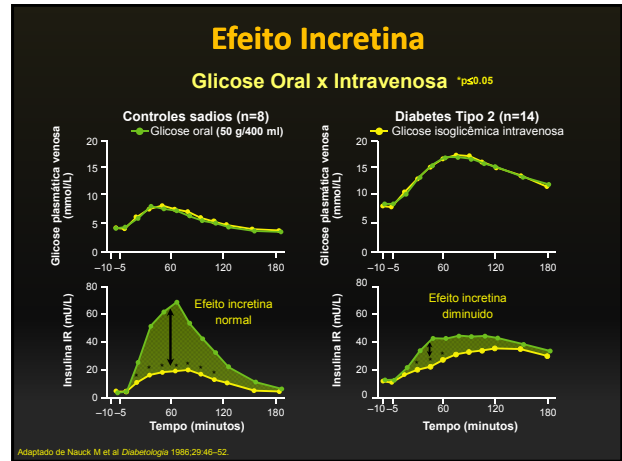
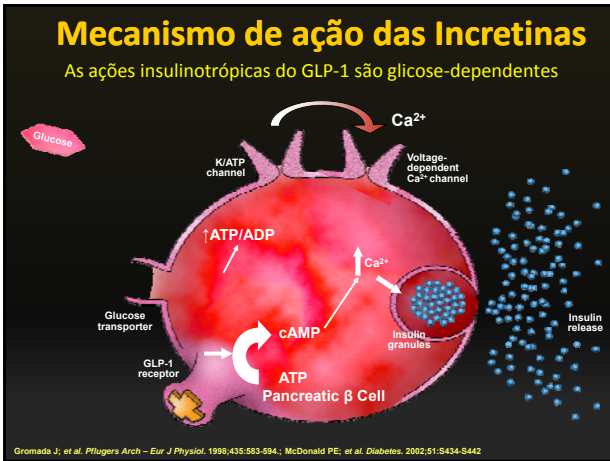
Steven E. Kahn. Pathophysiology of Type 2 Diabetes. University of Washington. 2007

Mecanismo de ação das Incretinas

Secreção fisiológica da insulina pela célula β



Gromada J, et al. Pflugers Arch - Eur J Physiol. 1998;435:583-594.; McDonald PE, et al. Diabetes. 2002;51:S434-S442.



GLP-1 x GIP

GLP-1	GIP
<ul style="list-style-type: none"> Secretado das células L, no íleo e cólon Estimula a liberação de insulina das células β É um potente inibidor do esvaziamento gástrico É um potente inibidor da secreção de Glucagon Reduz o consumo calórico e peso corporal Efeitos significativos no crescimento e sobrevida da célula β 	<ul style="list-style-type: none"> Secretado pelas células K do duodeno Estimula a liberação de insulina das células β Tem efeitos modestos no esvaziamento gástrico Não possui ação inibidora da secreção de Glucagon Não exerce papel importante na saciedade e perda de peso Efeitos significativos no crescimento e sobrevida da célula β

GLP-1 x GIP

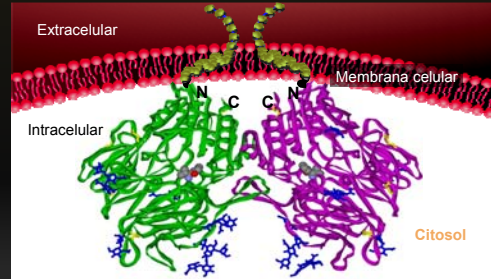
GLP-1	GIP
<ul style="list-style-type: none"> Secretado das células L, no íleo e cólon Estimula a liberação de insulina das células β É um potente inibidor do esvaziamento gástrico É um potente inibidor da secreção de Glucagon Reduz o consumo calórico e peso corporal Efeitos significativos no crescimento e sobrevida da célula β 	<ul style="list-style-type: none"> Secretado pelas células K do duodeno Estimula a liberação de insulina das células β Tem efeitos modestos no esvaziamento gástrico Não possui ação inibidora da secreção de Glucagon Não exerce papel importante na saciedade e perda de peso Efeitos significativos no crescimento e sobrevida da célula β

GLP-1 x GIP

GLP-1	GIP
<ul style="list-style-type: none"> Secretado das células L, no íleo e cólon Estimula a liberação de insulina das células β É um potente inibidor do esvaziamento gástrico É um potente inibidor da secreção de Glucagon Reduz o consumo calórico e peso corporal Efeitos significativos no crescimento e sobrevida da célula β 	<ul style="list-style-type: none"> Secretado pelas células K do duodeno Estimula a liberação de insulina das células β Tem efeitos modestos no esvaziamento gástrico Não possui ação inibidora da secreção de Glucagon Não exerce papel importante na saciedade e perda de peso Efeitos significativos no crescimento e sobrevida da célula β

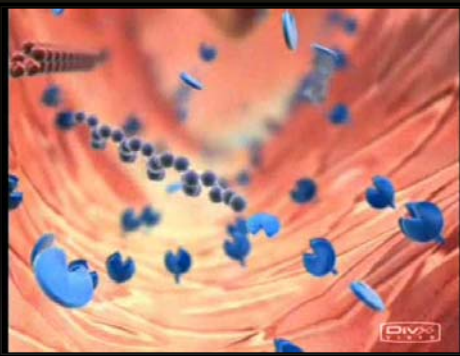
Degradação das Incretinas

- O papel da Dipeptidil-peptidase 4 (DPP-4)



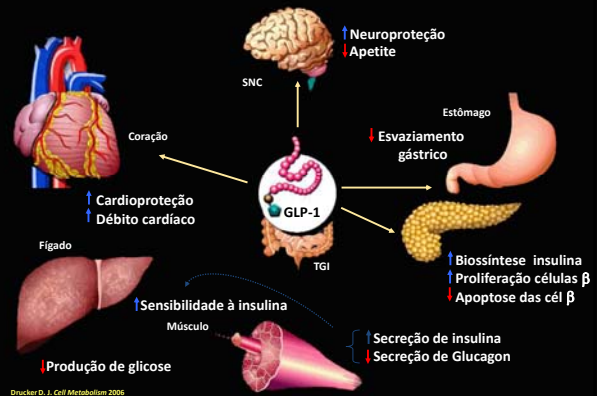
Rasmussen, H.B., Branner, S., Wiberg, F.C., Wajsborn, N.R. "Crystal structure of human dipeptidyl peptidase IV/CD26 in complex with a substrate analogue" (2003) *Nat Struct Biol*, 10, 19-25

A Dipeptidil-dipeptidase 4 (DPP-4)



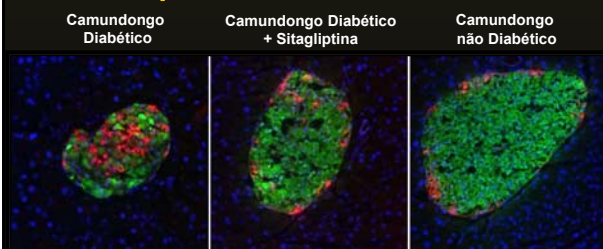
Fonte: Adaptado de: Drucker DJ, DPP-4 Inhibitors in the Management of Type 2 Diabetes

Ação das Incretinas em diferentes tecidos-alvo



Drucker D. J. Cell Metabolism 2006

Inibidores de DPP-4 melhoram a morfologia das ilhotas em camundongos com Diabetes experimental - 10 semanas



Camundongo Diabético Camundongo Diabético + Sitagliptina Camundongo não Diabético

Verde = Células β produtoras de insulina viáveis
 Vermelho = Células β não produtoras de insulina

Zhang et al ADA 2004 Abstract 58-LB

Incretinomiméticos e Inibidores da DPP-4 como Alvo da Terapia do DM Tipo 2

Exenatide – Análogo GLP-1



DPP-4



Eng et al. J Biol Chem. 1992; Chen et al. J Biol Chem. 1997. Data on file, Amgen Pharm., Inc.

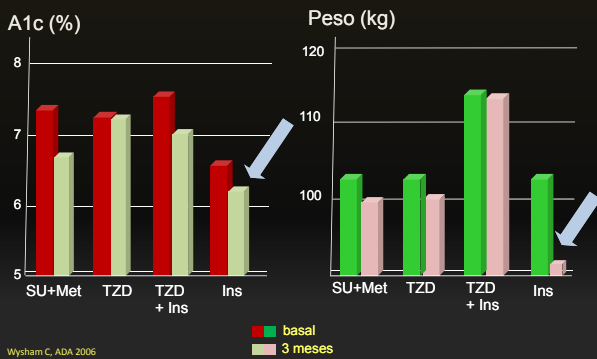
Resultados Recentes

Exenatide (Análogo GLP-1)

- Reduz HbA1c – 1,1% em relação ao placebo
- 48% pacientes com A1c < 7%
- Reduz glicemia de jejum e variações pós-prandiais
- Perda de peso significativa: - 4,4 ± 0,3 Kg (52 semanas)
- Redução do esvaziamento gástrico (afeta outras drogas)
- Bem tolerado (evento adverso GI)
- Apresenta benefícios quando **associado** à insulina basal
- **OBS: Pacientes em uso de Insulina: associar Exenatide, não substituir.**

King et al Diabetes Care 2006 / Wysham ADA 2006 / Davis et al Diabetes 2006 (abstract)
 Neto BG. Perfil terapêutico dos incretínomiméticos. Rev. Bras. Med. São Paulo. 2007;08-10

Introdução da Exenatida em diversas associações



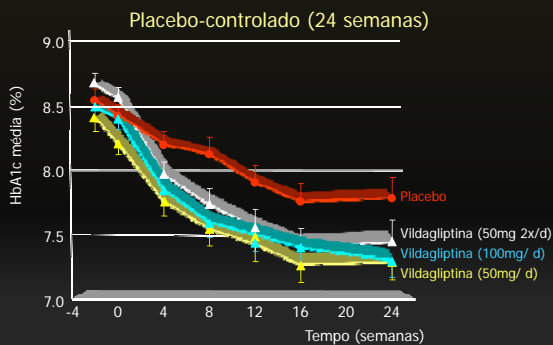
Wysham C, ADA 2006

Efeitos resultantes da Inibição da DPP-4

- ✓ Aumento fisiológico dos níveis de GLP-1
- ✓ Redução da glicemia, principalmente da pós-prandial: 50 mg%
- ✓ Redução da glicemia jejum: 20 mg%
- ✓ Inibição da secreção de glucagon e diminuição da produção hepática de glicose
- ✓ Não altera o esvaziamento gástrico nem o peso
- ✓ Ausência de Hipoglicemia (> 90 mg%)
- ✓ HOMA-β aumentada na dose de 100 mg/dia
- ✓ **Redução da A1c em ~1%**

Diabetes, Obesity and Metabolism, 7, 2005, 692-698.

Vildagliptina em Monoterapia: Curso da redução da A1c

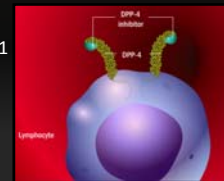


Pratley R et al. Diabetes 2004, 53(62),A83

Conclusão

Pontos Negativos:

- ✓ Custo
 - Exenatide: ~ R\$ 400,00 mensais
 - Sitagliptina: ~ R\$ 120,00 mensais
- ✓ N° de injeções (exenatida)
 - T½ = 2 a 4 h → 2 injeções por dia (contraste)
 - IDPP-4 possuem efeito em 24h → 1 dose VO por dia
- ✓ Exenatida: Náuseas (redução progressiva)
- ✓ IDPP-4: ↑ IVA's (?) e de diarreia.



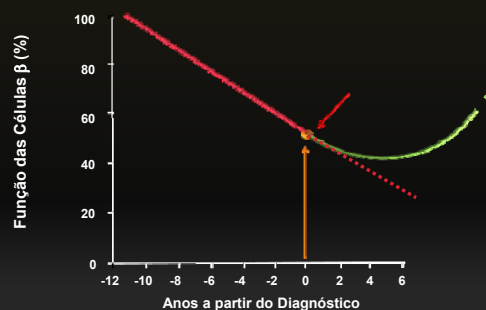
Conclusão

● Pontos Positivos:

- ✓ Redução da A1c em ~ 1,1%
- ✓ Redução da glicemia de jejum e da pós-prandial
- ✓ Perda de peso: 4,4 Kg (52 semanas) - exenatide
- ✓ Poucos efeitos colaterais (IDPP-4)
- ✓ Bons resultados em p^{cte} em uso de insulina basal

- ✓ Estimula a proliferação e inibe a apoptose das células β (*in vitro* e em animais)

Possibilidade para o futuro (?)



Referências Bibliográficas

1. Tambascia, MA. O complexo Insulina/Glucagon/Incretinas e seu papel no controle glicêmico. *Rev. Bras. Med.* São Paulo. 2007;04-07.
2. Neto BG. Perfil terapêutico dos incretinomiméticos. *Bras. Med.* São Paulo. 2007;08-10.
3. Eljaschewitz FG. Perfil terapêutico dos inibidores da enzima dipeptidilpeptidase IV (DPP-IV). *Bras. Med.* São Paulo. 2007;11-15.
4. Gross JL. Indicações e vantagens dos incretinomiméticos e inibidores da DPP IV no tratamento do diabetes. *Bras. Med.* São Paulo. 2007;16-17.
5. Stein P. Sitagliptina: Inibidor seletivo da DPP-4 para tratamento do DM2. American Diabetes Association. Washington, DC. United States of America. 2006:34-35.
6. Amori RE; Lau J; Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 298(2):194-206, 2007.
7. Baggio LL; Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology*;132(6):2131-57, 2007.
8. Sebokova E; Christ AD; Boehringer M; Mizrahi J. Dipeptidyl peptidase IV inhibitors: the next generation of new promising therapies for the management of type 2 diabetes. *Curr Top Med Chem*;7(6):547-55, 2007.

Referências Bibliográficas

9. Meece J. Pancreatic islet dysfunction in type 2 diabetes: a rational target for incretin-based therapies. *Curr Med Res Opin*;23(4):933-44, 2007.
10. Claus TH, Pan CQ, Buxton JM, Yang L, Reynolds JC, Barucci N, et al. Dual-acting peptide with prolonged glucagon-like peptide-1 receptor agonist and glucagon receptor antagonist activity for the treatment of type 2 diabetes. *J Endocrinol.* 2007 Feb;192(2):371-80.
11. Toft-Nielsen MB, et al. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001;86:3717-3723.
12. Rasmussen, H.B., Branner, S., Wiberg, F.C., Wagtmann, N.R. "Crystal structure of human dipeptidyl peptidase IV/CD26 in complex with a substrate analogue" (2003) *Nat. Struct. Biol.*, 10, 19-25
13. Nauck M; et al. *Diabetologia.* 1986;29:46-52.
14. Steven E. Kahn. Pathophysiology of Type 2 Diabetes. University of Washington. 2007
15. Nathan D, et al. *Diabetologia* 2006;49:1711-21.
16. Buse JB et al. In *Williams Textbook of Endocrinology*. 10th ed. Philadelphia, Saunders, 2003.
17. Holman RR. *Diabetes Res Clin Pract.* 1998;40(suppl 1):S21-S25.; UKPDS. *Diabetes.* 1995;44:1249-1258.