

Innowacje w diabetologii.

Skuteczność i dostępność leków inkretynowych



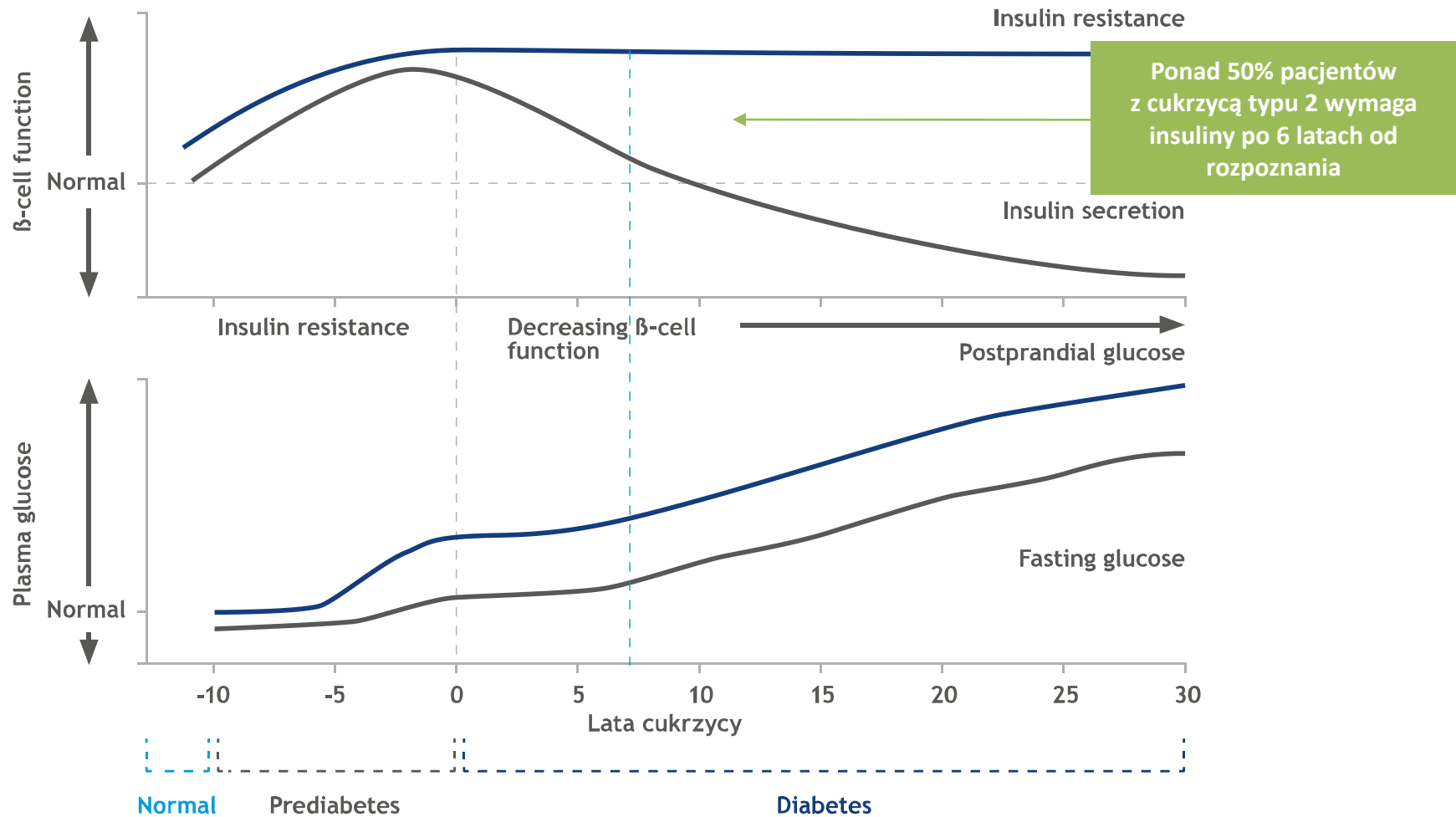
Grzegorz Dzida

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych

UM w Lublinie

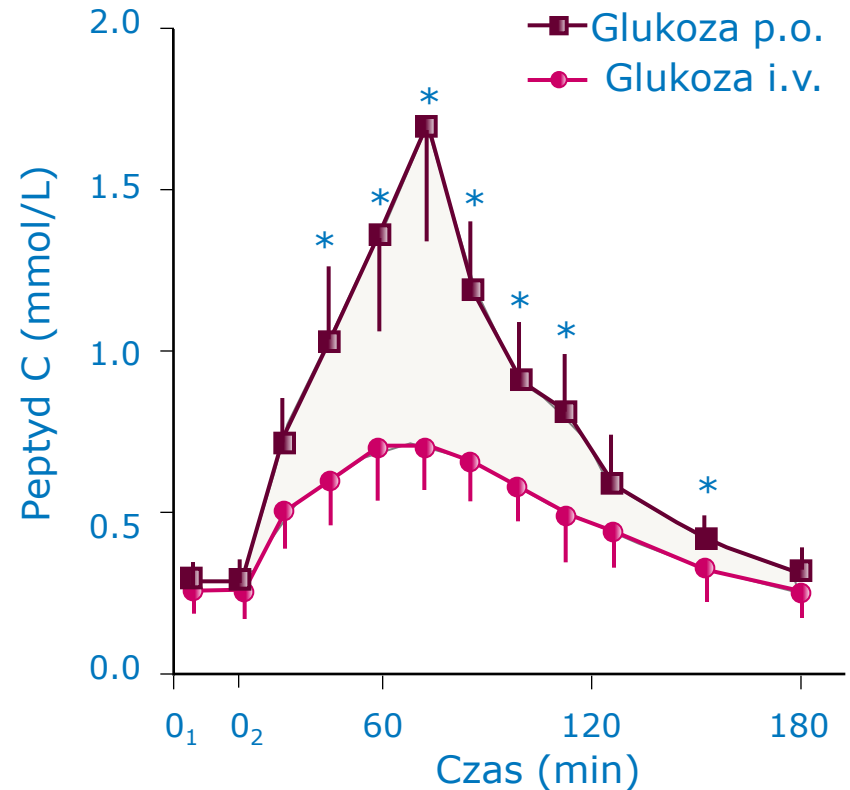
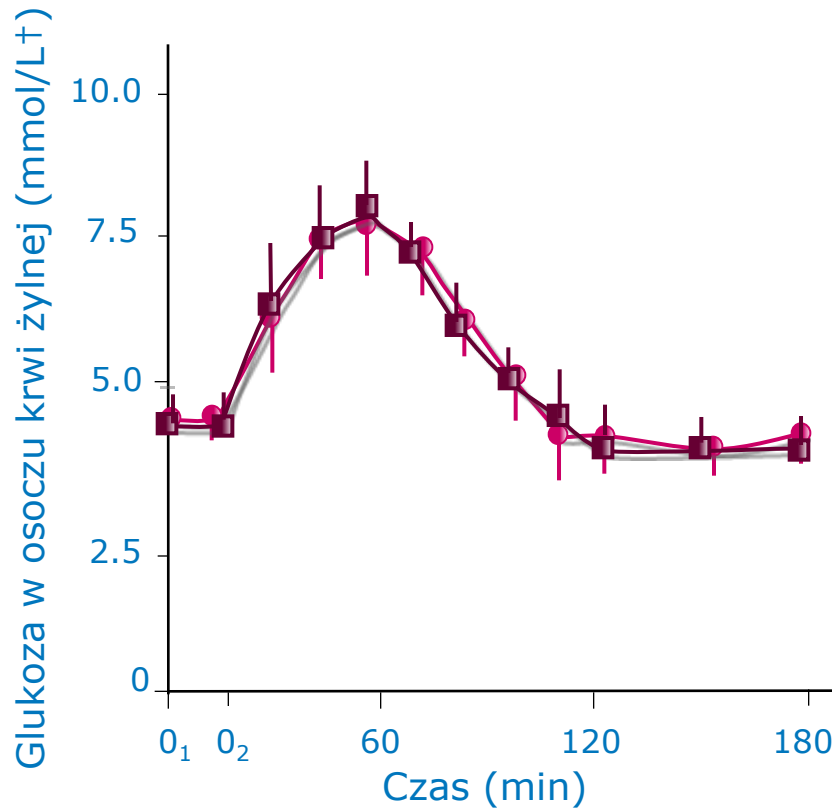
Warszawa, 2. grudnia 2011r.

Historia naturalna cukrzycy typu 2 sprawia, że zastosowanie insuliny staje się koniecznością



Efekt inkretynowy wzmacnia odpowiedź komórek β po doustnym podaniu glukozy

- Efekt inkretynowy został wykazany przez wzrost stężenia peptydu C po doustnym obciążeniu glukozą

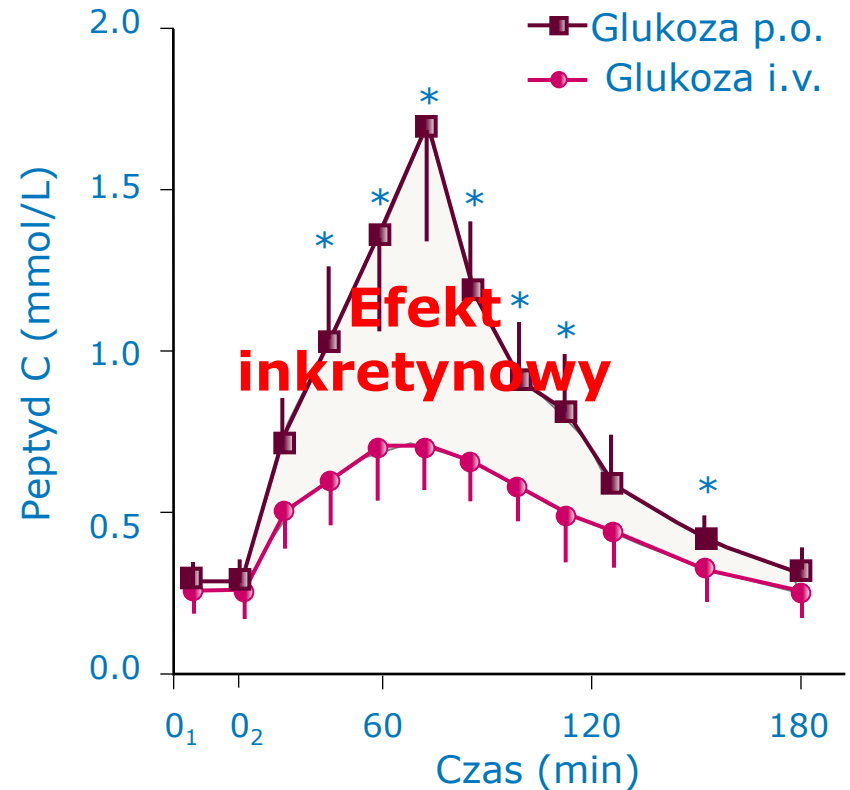
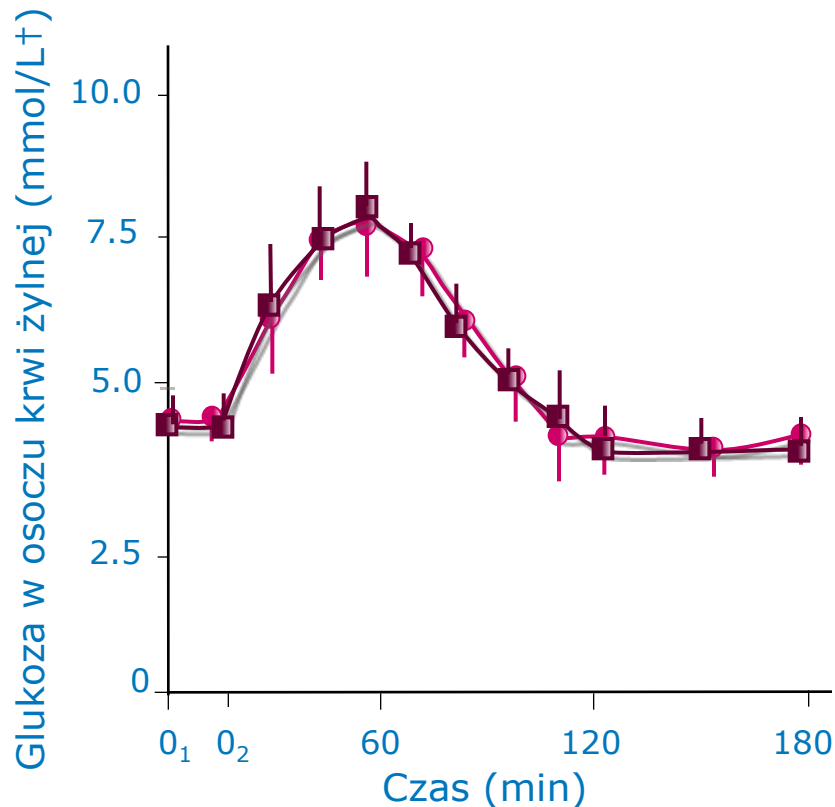


Odpowiedź po doustnym obciążeniu glukozą w dawce 50 g i dożylna infuzja mierzona u 8 zdrowych ochotników
Mean \pm SE; n=6; *P \leq 0.05; 0₁ and 0₂ = -10 and -5 min, respectively, before glucose infusion.

†To convert mmol/L of glucose to mg/dL, multiply by 18.

Efekt inkretynowy wzmacnia odpowiedź komórek β po doustnym podaniu glukozy

- Efekt inkretynowy został wykazany przez wzrost stężenia peptydu C po doustnym obciążeniu glukozą

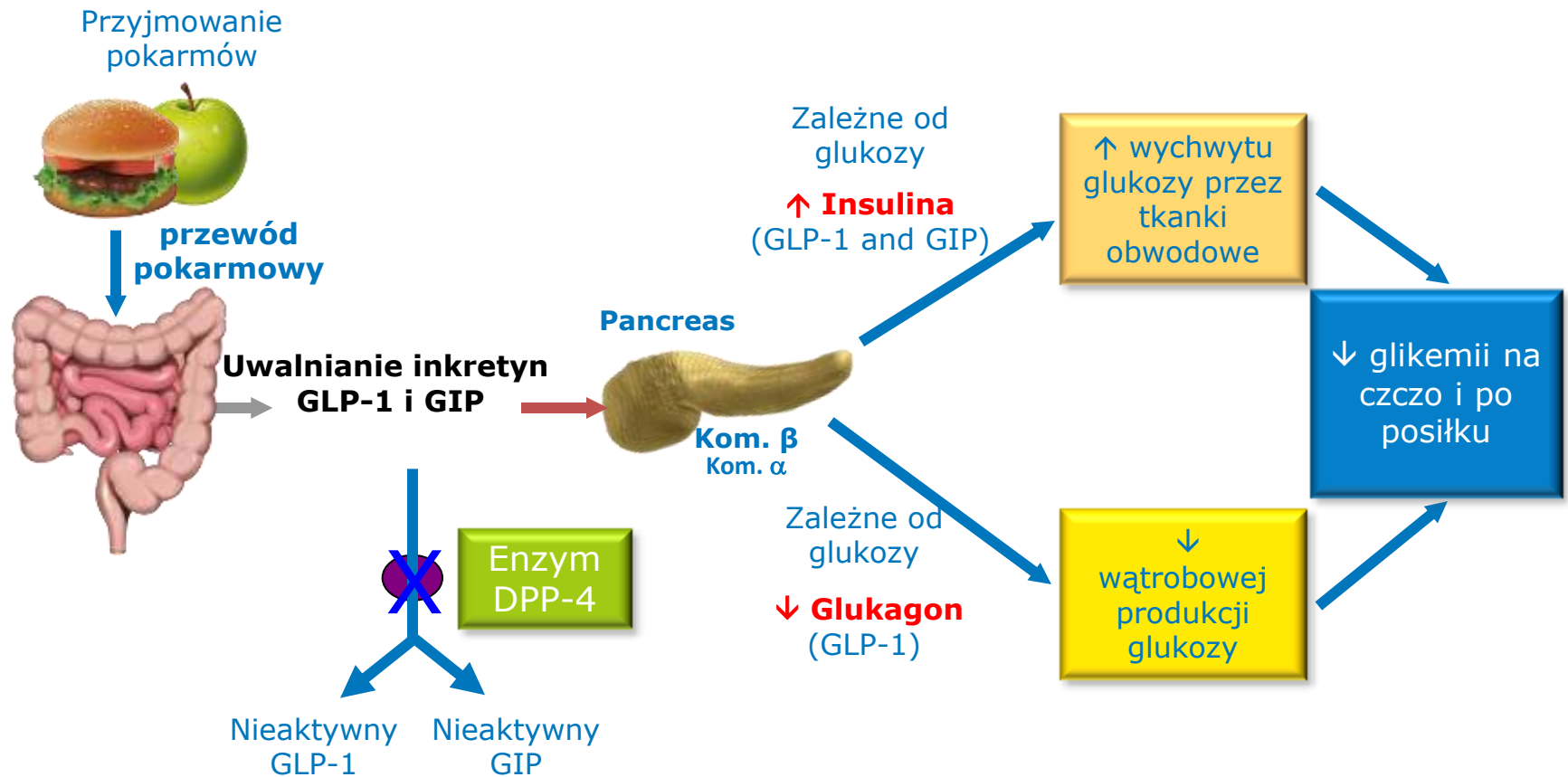


Odpowiedź po doustnym obciążeniu glukozą w dawce 50 g i dożylna infuzja mierzona u 8 zdrowych ochotników

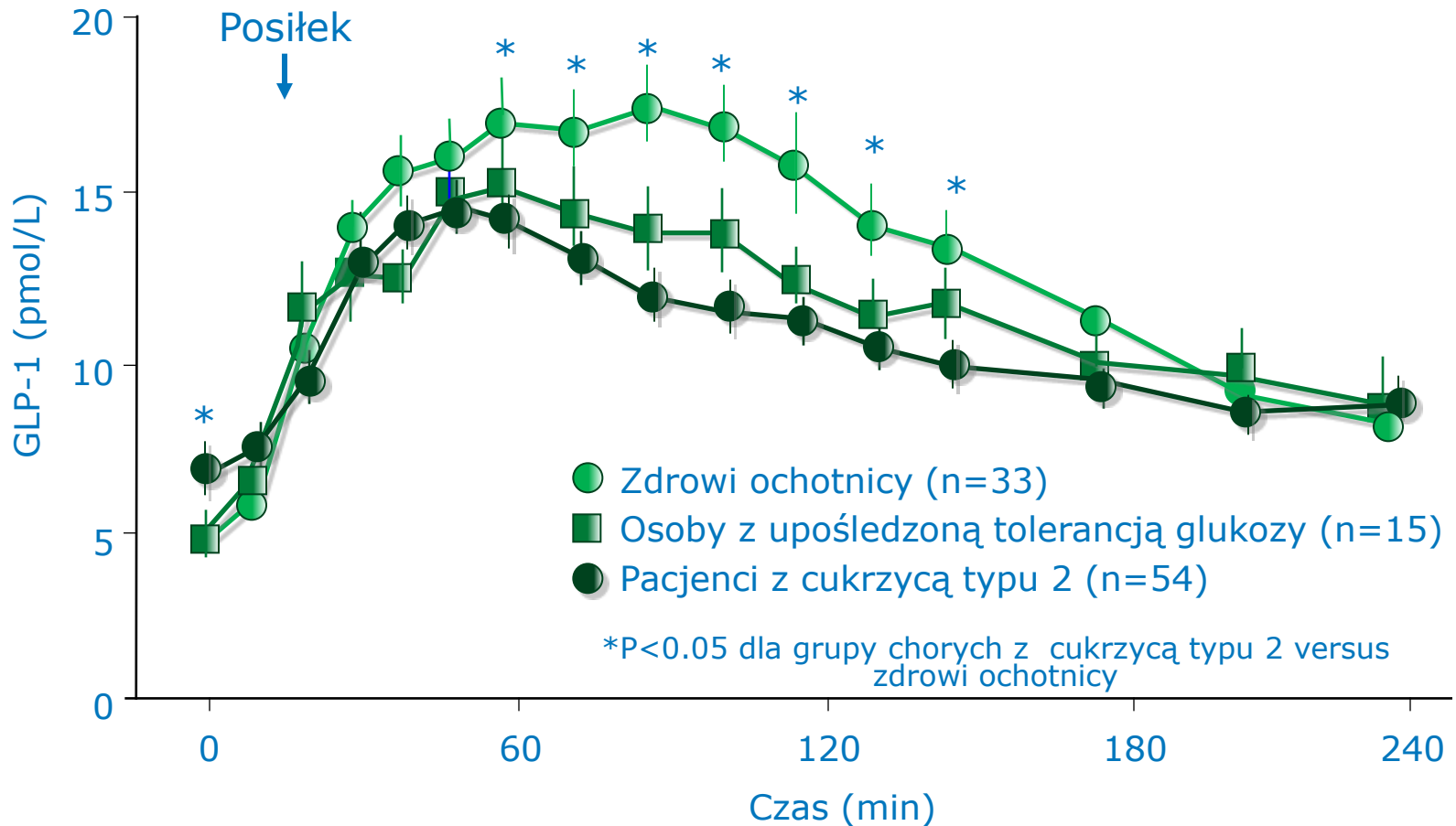
Mean \pm SE; n=6; *P \leq 0.05; 0₁ and 0₂ = -10 and -5 min, respectively, before glucose infusion.

[†]To convert mmol/L of glucose to mg/dL, multiply by 18.

Rola inkretyn w utrzymaniu właściwego stężenia glukozy

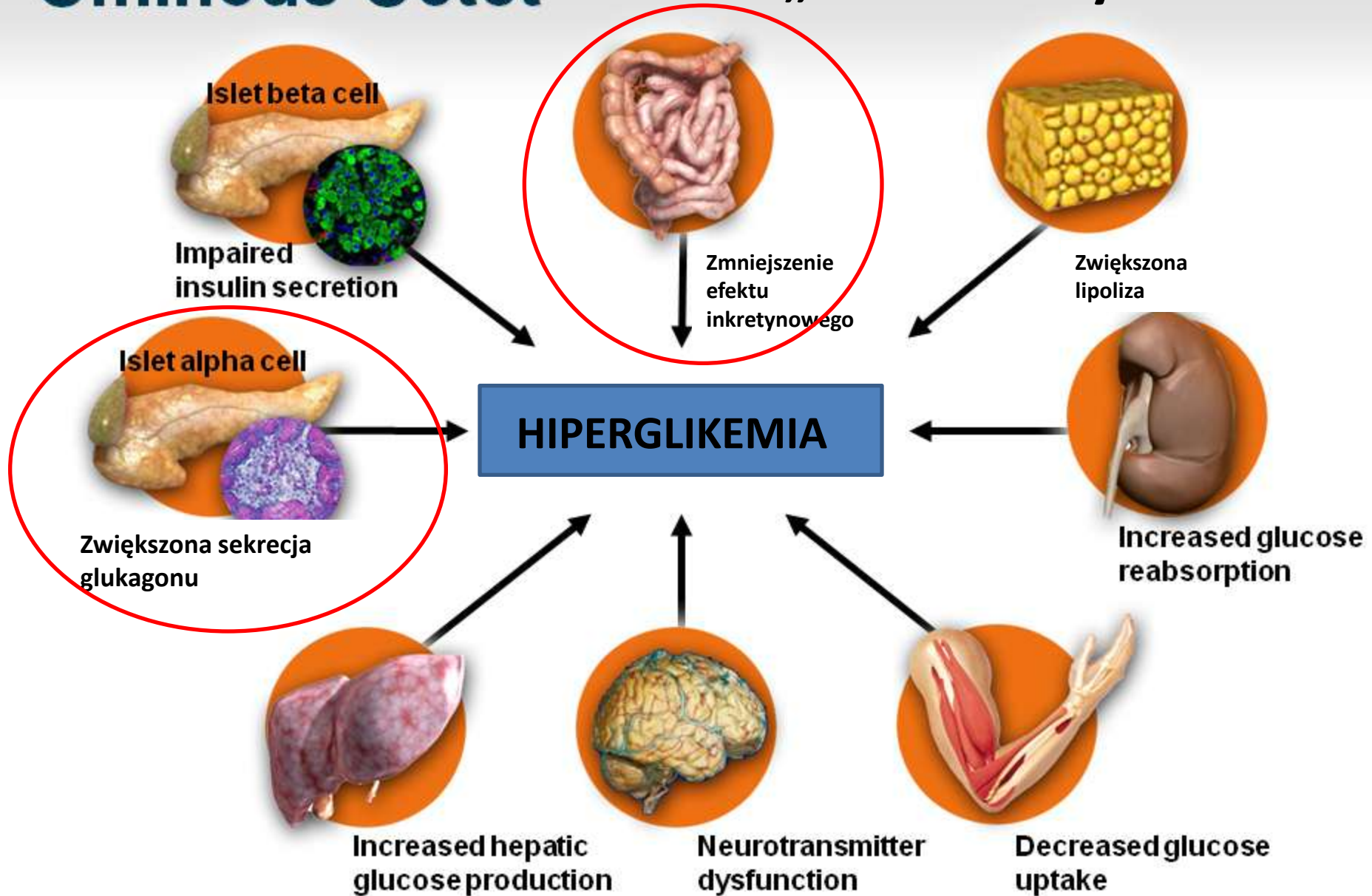


Wydzielanie GLP-1 pod wpływem pokarmu jest upośledzone u pacjentów z cukrzycą typu 2

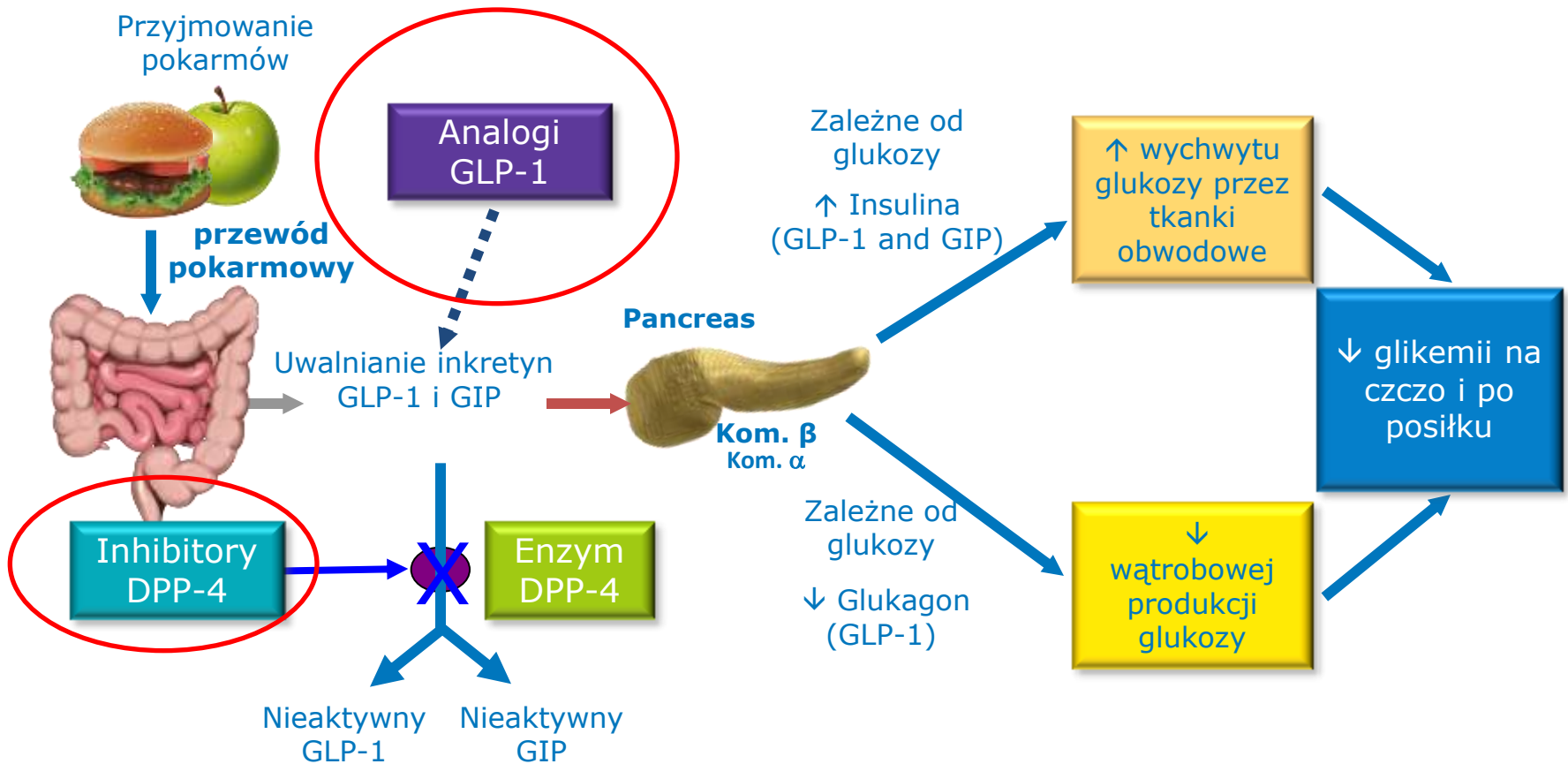


Ominous Octet

„Złowieszczy oktet”



Interwencje lecznicze zwiększające efekt inkretynowy



Analogi GLP-1 vs inhibitory DPP-4

	Analogi GLP-1	Inhibitory DPP-4
interwencja	Farmakologiczna - niefizjologiczne stężenia	Stężenia fizjologiczne
droga podania	podskórna	doustna
skuteczność (redukcja HbA1c)	ponad 1%	poniżej 1%
hipoglikemia	małe ryzyko	małe ryzyko
objawy uboczne	nudności, wymioty	dobra tolerancja
wpływ na masę ciała	redukcja	obojętny
bezpieczeństwo sercowo- naczyniowe	zmniejszenie ryzyka (?)	nie zwiększają (?)

Podjęcie terapeutyczne wzmacniające działanie GLP-1 u pacjentów z cukrzycą typu 2^{1,2}

■ **Analogi GLP-1 (inkretynomimetyki – podawane podskórnice)**

- › **Eksenatyd** (zaaprobowany przez FDA & EMEA)³
- › **Liraglutyd** (zaaprobowany przez FDA & EMEA)⁴
- › Eksenatyd LAR^{5*}
- › Taspoglutyd^{5*}
- › Albiglutyd^{5*}
- › Lixisenatyd

■ **Inhibitory DPP-4 (gliptyny – podawane doustnie)**

- › **Sitagliptina** (zaaprobowana przez FDA & EMA)⁶
- › Saksagliptina (zaaprobowana przez FDA & EMA)⁷
- › **Wildagliptina** (zaaprobowana przez EMA)⁸
- › Alogliptina^{9*}
- › Linagliptina^{10*} (zaaprobowane przez EMA)

*In approval or Phase III clinical trials.

1. Mentlein R, et al. Eur J Biochem. 1993;214:829-35. 2. Eng J, et al. J Biol Chem. 1992;267:7402-5. 3. Byetta. Summary of Product Characteristics, EMEA, 23 October 2009. 4. Victoza. Summary of Product Characteristics, EMEA, 23 October 2009. 5. Ahrén B. Expert Opin Emerg Drugs. 2008;13:593-607. 6. Januvia. Summary of Product Characteristics, EMEA, 23 October 2009. 7. Onglyza. Summary of Product Characteristics, EMEA, 23 October 2009. 8. Galvus/Jalra. Summary of Product Characteristics, EMEA, 23 October 2009. 9. Pratley RE, Gilbert M. Rev Diabet Stud. 2008;5:73-94. 10. Tiwari A. Curr Opin Investig Drugs. 2009;10:1091-104.

Analogi GLP-1

			wskazania	uwagi
exenatyd	FDA	2005	do diety i wysiłku fizycznego celem poprawy kontroli glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2	zapalenie trzustki
	EMA	2006	W terapii podwójnej do MET, SU, TZD oraz potrójnej MET+SU i MET+TZD	
liraglutyd	FDA	2011	do diety i wysiłku fizycznego celem poprawy kontroli glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2, nie rekomendowany jako lek 1 rzutu	zapalenie trzustki; ostrożnie w wolu guzowatym i zespołach MEN (oznaczyć kalcytoninę)
	EMA	2009	Terapia podwójna MET lub SU oraz potrójna MET+SU i MET+TZD	

http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label_ApprovalHistory (30.11.2011.)
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/medicines/medicines_landing_page.jsp&mid=&jenabled=true
 (30.11.2011)

Inhibitory DPP-4

sitagliptyna	FDA	2006	do diety i wysiłku fizycznego celem poprawy kontroli glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2	Przeciwwskazane w zapaleniu trzustki, Objawy uboczne - infekcje górnych dróg oddechowych i dróg moczowych
	EMA	2007	Monoterapia nietolerancja MET, terapia podwójna i potrójna oraz <u>do insuliny z lub bez metforminy</u>	
wildagliptyna	FDA	-----	Brak rejestracji	
	EMA	2007	Terapia podwójna z MET, SU lub TZD	
saxagliptyna	FDA	2009	do diety i wysiłku fizycznego celem poprawy kontroli glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2 w sytuacjach klinicznych	
	EMA	2009	Terapia podwójna z MET, SU i TZD	
linagliptyna	FDA	2011	do diety i wysiłku fizycznego celem poprawy kontroli glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2, nie badano w kombinacji z insuliną	wydalana pozanerkowo
	EMA	2011	Monoterapia gdy p/wskazana MET, podwójna z MET i SU, potrójna z MET+SU	

http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label_ApprovalHistory (30.11.2011.)

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/medicines/medicines_landing_page.jsp&mid=&jsenabled=true (30.11.2011)

Skuteczność inhibitorów DPP-4 w badaniach klinicznych

DPP-4 Inhibitor	A1c Lowering
Sitagliptin	0.9% ^[a]
Saxagliptin	0.69% ^[b]
Vildagliptin*	0.8% ^[c]
Linagliptin	0.62% ^[d]

Benign side effect profile and weight neutral

*Not yet approved by the US FDA.

a. Pratley RE, et al. *Lancet*. 2010;375:1447-1456.

b. DeFronzo RA, et al. *Diabetes Care*. 2009;32:1649-1655.

c. Drucker DJ, Nauck MA. *Lancet*. 2006;368:1696-1705.

d. Owens DR, et al. *Diabet Med*. 2011;28:1352-1361.

Przyszłość inkretyn

- Exenatyd (zesp. Prader – Willie u dzieci)
- Liraglutyd – otyłość
- Leki inkretynowe w cukrzycy typu 1 (zmniejszenie zmienności glikemii) – obecnie przeciwwskazane!
- Leki inkretynowe z insuliną (sitagliptyna już, detemir zarejestrowany do liraglutytu).
- Bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe

Etap 1
(monoterapia doustna)

metformina (PSM)

metformina + PSM

metformina + lek inkretynowy

Etap 2
(terapia doustna skojarzona)

**metformina
+ 2 leki o różnych
mechanizmach działania
(PSM lub lek inkretynowy lub akarboza)**

Etap 3
(insulinoterapia prosta)

metformina + insulina bazalna

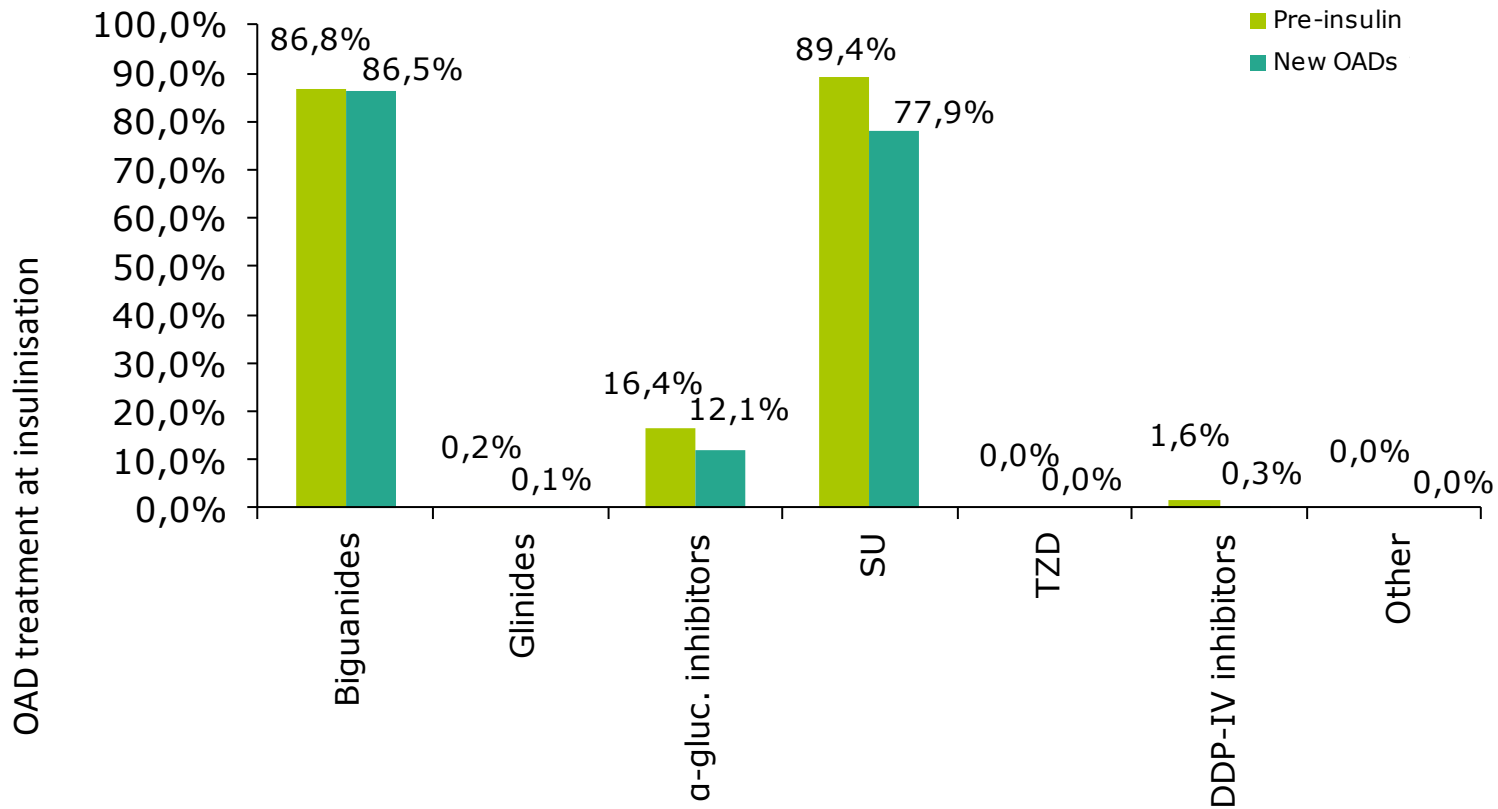
**metformina + insulina 2 x dz.
(bazalna lub mieszanki)**

Etap 4
(insulinoterapia złożona)

metformina + intensywna insulinoterapia

Terapia cukrzycy typu 2 w Polsce

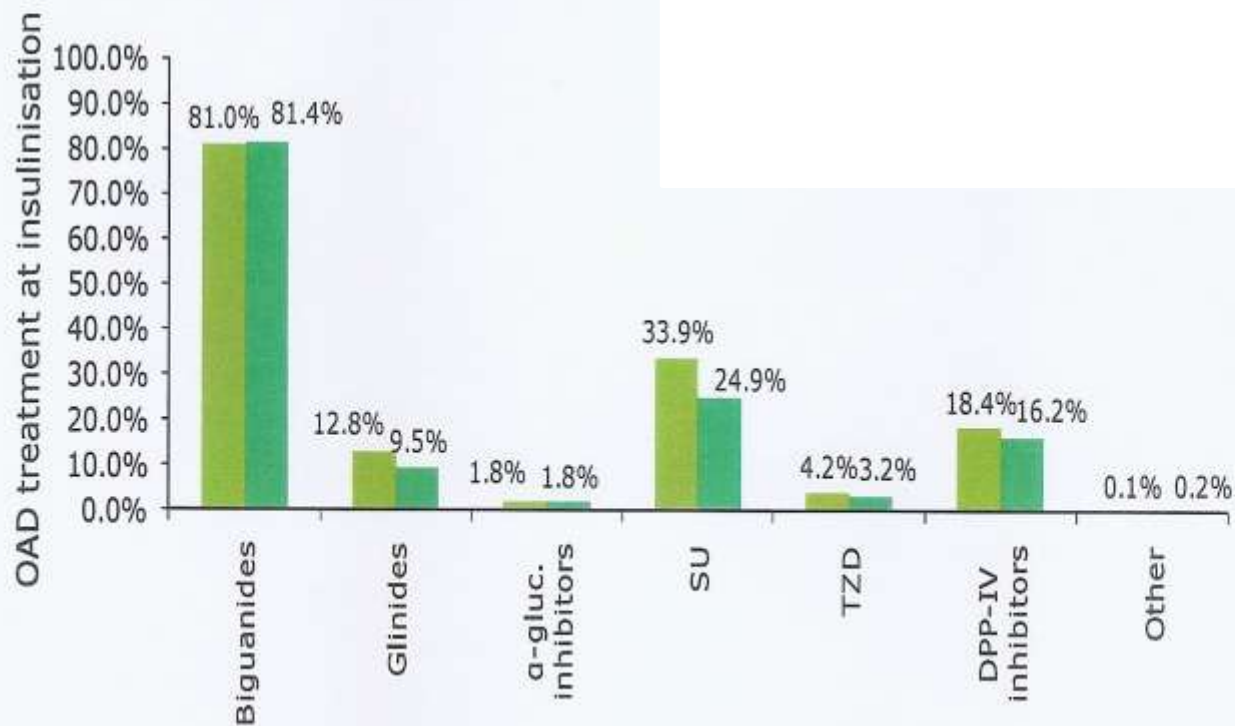
w momencie rozpoczęcia insulinoterapii



SU = Sulphonylureas
TZD = Thiazolidinediones

Terapia cukrzycy typu 2 w Niemczech

w momencie rozpoczęcia insulinoterapii



16.11.2011.

Inhibitory DPP-4

sitagliptyna	FDA	2006	do diety i wysiłku fizycznego celem poprawy kontroli glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2	Przeciwwskazane w zapaleniu trzustki, Objawy uboczne - infekcje górnych dróg oddechowych i dróg moczowych
	EMA	2007	Monoterapia nietolerancja MET, terapia podwójna i potrójna oraz <u>do insuliny z lub bez metforminy</u>	
wildagliptyna	FDA	-----	Brak rejestracji	
	EMA	2007	Terapia podwójna z MET, SU lub TZD	
saxagliptyna	FDA	2009	do diety i wysiłku fizycznego celem poprawy kontroli glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2 w sytuacjach klinicznych	
	EMA	2009	Terapia podwójna z MET, SU i TZD	
linagliptyna	FDA	2011	do diety i wysiłku fizycznego celem poprawy kontroli glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2, nie badano w kombinacji z insuliną	wydalana pozanerkowo
	EMA	2011	Monoterapia gdy p/wskazana MET, podwójna z MET i SU, potrójna z MET+SU	

http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label_ApprovalHistory (30.11.2011.)

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/medicines/medicines_landing_page.jsp&mid=&jsenabled=true (30.11.2011)

Nie wlecz się w ogonie postępu,
bo przy odwrocie oskarżą cię,
że jesteś przywódcą dezercji.

Stanisław Jerzy Lec