

Incretinomiméticos e inibidores de DPP-IV

Liga de Diabetes - UNIUBE

Bruno de Oliveira Sawan
Rodrigo Ribeiro

GLP-1

- GLP-1 é normalmente produzido pelas células neuroendócrinas L da mucosa intestinal
- Sua secreção é estimulada por nutrientes (pós prandial)
- Estimula a secreção de insulina e inibe a de glucagon
- São ações glicose-dependentes e só ocorrem na hiperglicemia
- Efeito incretina: glicose V.O. estimula 60% mais a secreção de insulina do que por via E.V.

GLP-1

- Ajuda no controle da glicemia pós prandial e de jejum
- Encontra-se em níveis diminuídos no DM2
- O aumento desta substância em indivíduos com DM2 proporciona correção da hiperglicemia

GLP-1

- Todas essas informações motivaram a criação de uma nova alternativa para o tratamento do DM
- Problema: o GLP-1 nativo tem vida média muito curta (<3 min.), pois é degradado pela DPP-IV
- Estratégias:
 - **Agonistas do GLP-1**
 - **Análogos do GLP-1 resistentes à DPP-IV**
 - **Inibidores do DPP-IV**

Incretinomiméticos

Tabela 1 – Comparação do efeito dos incretinomiméticos e inibidores DPP-IV

Parâmetro	Incretinomiméticos	Inibidores DPP-IV
Secreção de insulina	↑	↑
Secreção de glucagon	↓	↓
Função da célula beta	↑	↑
Perda de peso	↓	↔
Esvaziamento gástrico	↓	↔
Via de administração	Injetável	oral
Efeitos adversos	Náusea	
Hipoglicemia	↔	↔

Adaptado de Riddle, Drucker, Diabetes Care 29:435-449, 2006.

Indicações e uso clínico

- **Brasil:**
 - Agonista do receptor de GLP-1 exenatide (Byetta®, Eli Lilly Pharmaceuticals)
 - Análogo do GLP-1 Liraglutide (Victoza®, Novo Nordisk)

Exenatida (Byetta[®], Eli Lilly)

- Exendina-4 é um composto natural encontrado na glândula salivar do lagarto *Heloderma suspectum* (*Monstro de Gila*)
- Resistente à ação da DPP-IV de mamíferos (meia vida de 3,5 horas)

Exenatida (Byetta[®], Eli Lilly)

Tem ações glico-regulatórias semelhantes ao GLP-1:

- Retardo do esvaziamento gástrico
- Indução de saciedade alimentar
- Restaura primeira fase de secreção de insulina (normalmente está diminuída no DM2)
- Diminui HbA1C em torno de 1%
- Diminui glicemia de jejum
- Diminui excursões glicêmicas pós prandiais

Exenatida (Byetta[®], Eli Lilly)

- Perda de peso
- Estimula proliferação e melhora ação de células beta pancreáticas
- **Não usar:**
 - Após refeições
 - Pacientes com função renal comprometida (TFG < 30)

Liraglutide (Victoza[®], Novo Nordisk)

- Molécula do GLP-1 modificada (levando a uma meia vida mais longa)
- Pode ser utilizada com apenas uma injeção subcutânea ao dia
- Diminui HbA1C em 0,9-1,1%
- Perda de peso e diminuição da PA semelhante à da Exenatida
- Anticorpos anti-liraglutide ocorre em 8,6% dos pacientes, contra os 40% da Exenatida
- Efeitos colaterais semelhantes

Considerações práticas para o uso de incretinomiméticos

- Não substituem a insulina, portanto deve-se diminuir a dose desta gradualmente
- No uso combinado com sulfoniluréias se a $A1C < 9\%$ diminuir a dose desta última em 50%
- Náuseas tendem a diminuir em intensidade e frequência
- Pode alterar absorção de outras medicações, portanto é conveniente tomar medicações orais uma hora antes da injeção

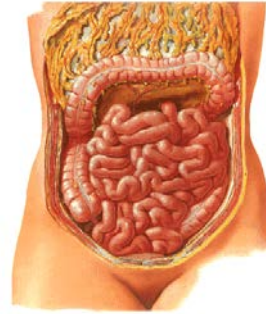
Antidiabéticos Orais:

Mecanismos de ação

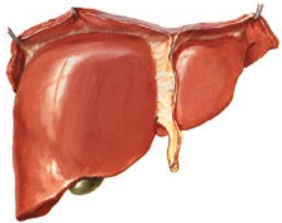


↓ reabsorção de
glicose
Dapaglifosina

↓ absorção de
carboidratos
Acarbose
Metformina



↑ GLP1
Incretinas
Inibidores da
DPP4

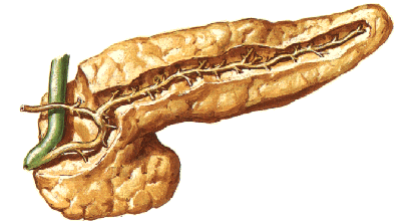


Tiazolidinediona
Metformina

**Redução da
Hiperglicemia**

Sulfoniluréias
Glinidas

↑ secreção
de insulina



Tiazolidinediona ↑ Metformina

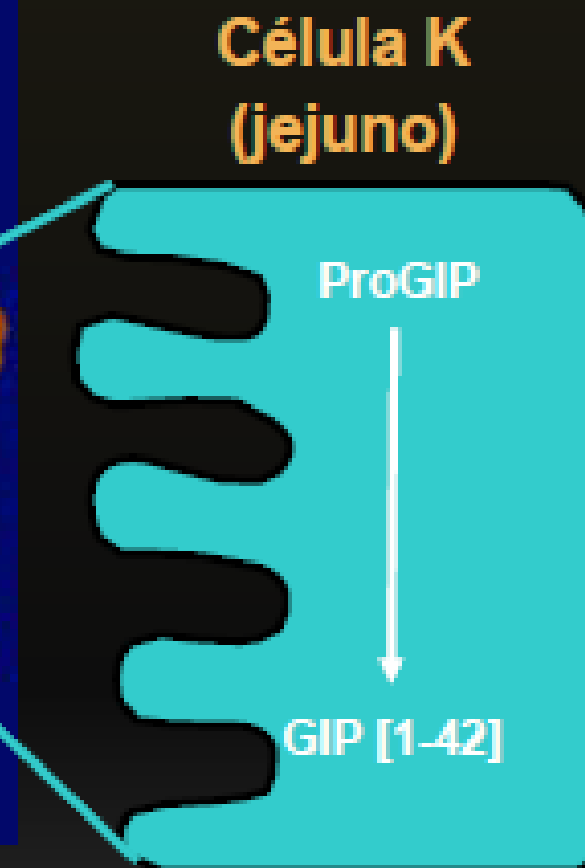
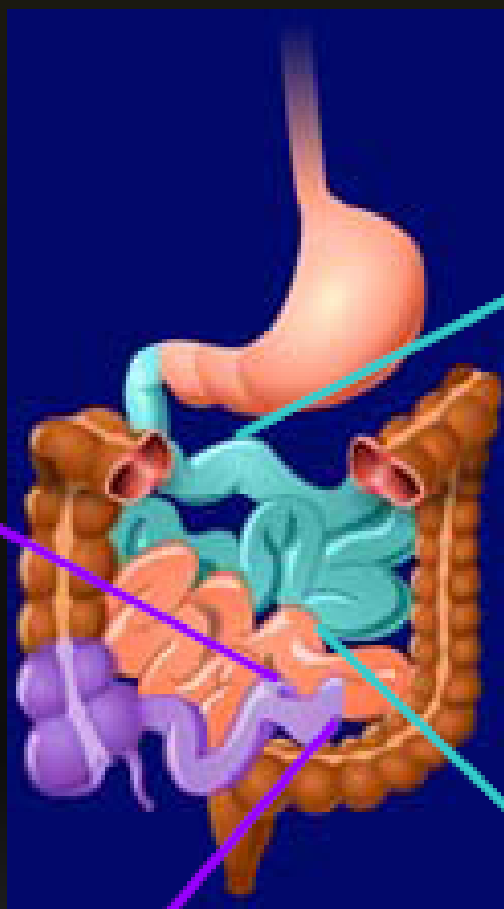
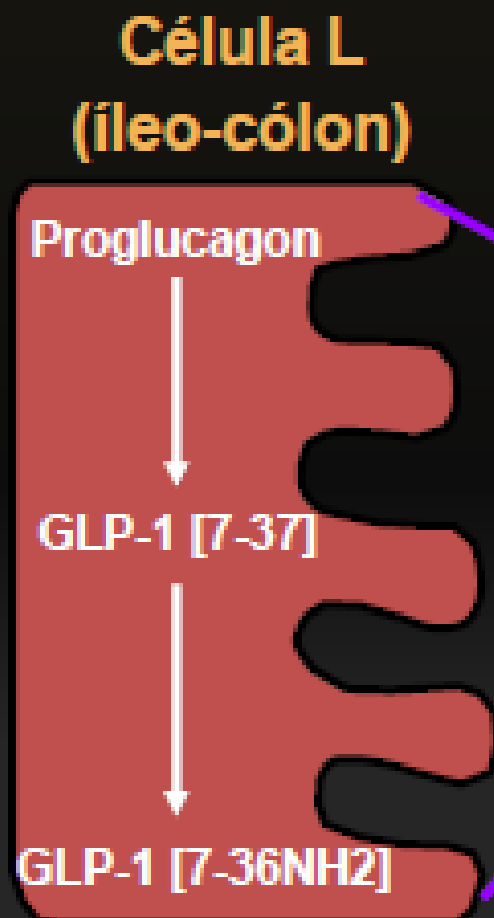
↓ produção
de glicose



↓ resistência
periférica à
insulina

Produção das Incretinas

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



GLP-1 x GIP

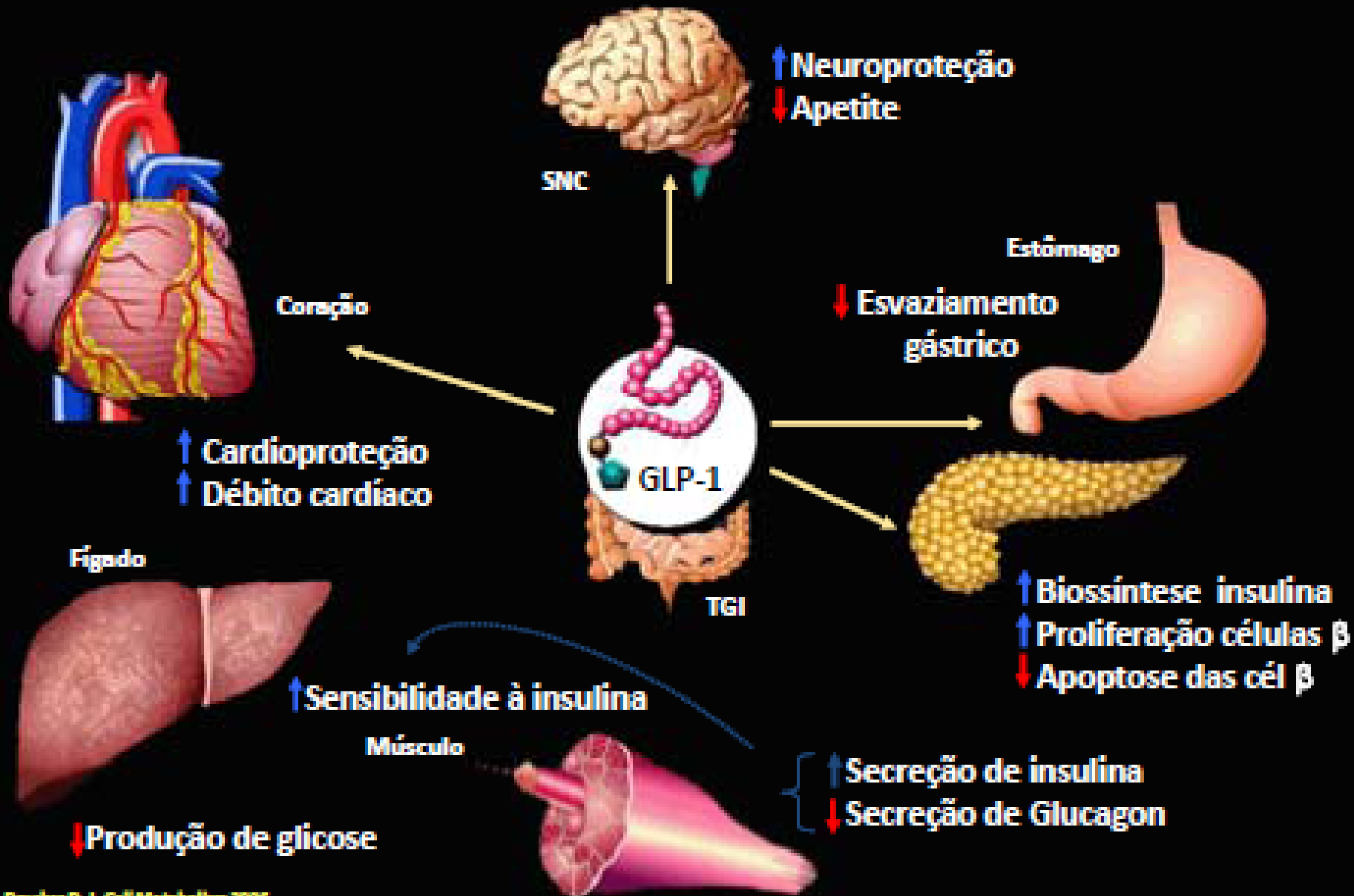
GLP-1

- 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 sobrevivência da célula β

GIP

- 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 sobrevivência da célula β

Ação das Incretinas em diferentes tecidos-alvo



Ação do GLP-1 sobre mecanismos fisiopatológicos do DM2

Glicemia

Demanda de insulina

Fornecimento de insulina

Influxo de Glicose

Resistência Insulínica

Secreção de Glucagon

Secreção Insulina pela Célula β

Quantidade de Células β

Retarda Esvaziamento gástrico

Diminui resistência insulínica

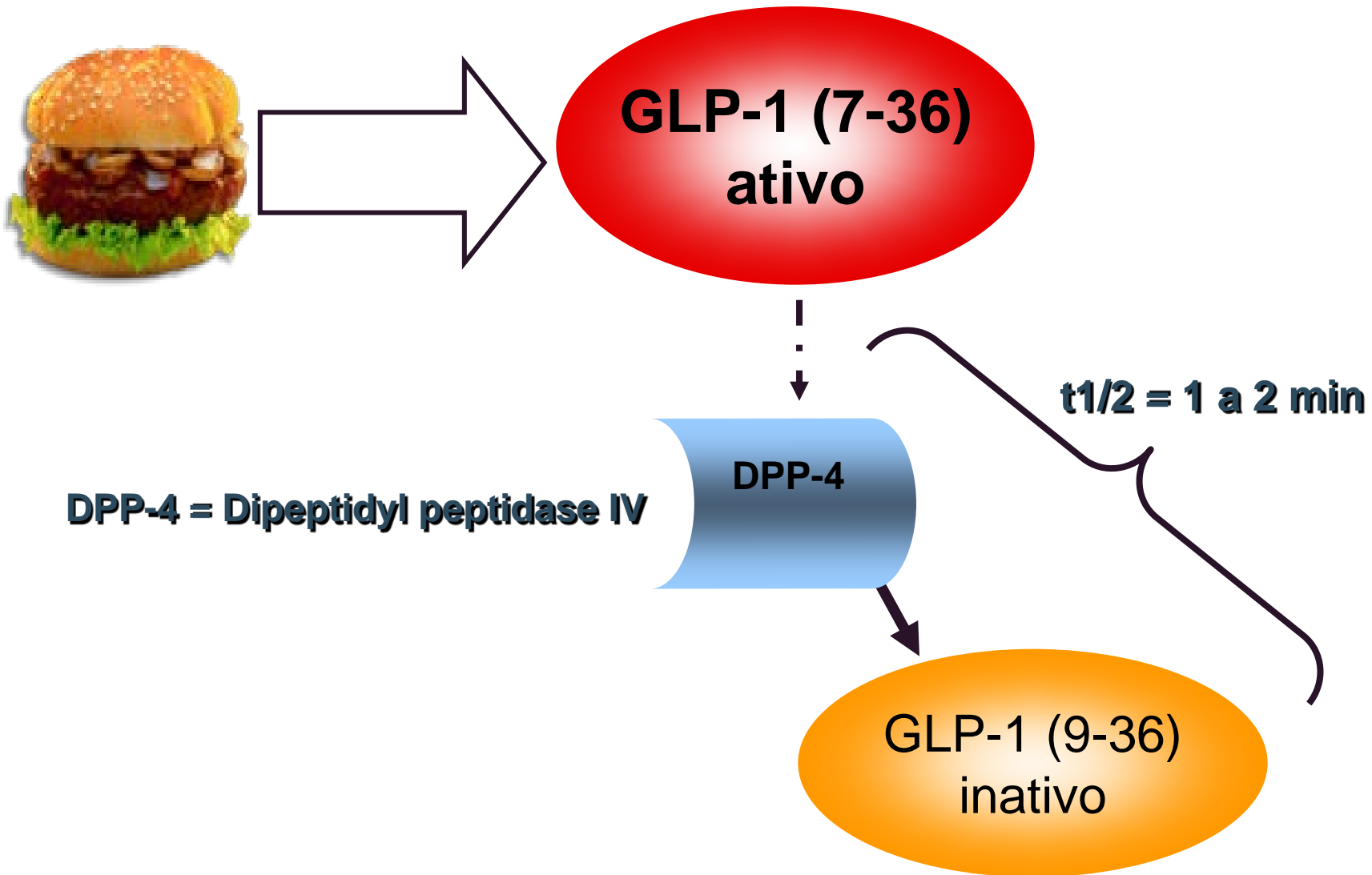
Inibe a secreção de glucagon e débito hepático glicose

Aumenta síntese insulina

Promove diferenciação e reduz apoptose *In vitro* e em modelos animais

Saciedade

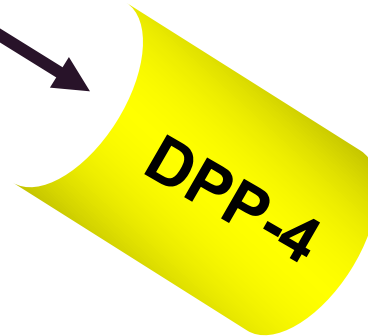
Secreção e inativação do GLP-1



Análogos de incretinas: resistentes à ação da DPP-4

**Análogos do
GLP-1**

- | Análogos do GLP-1
 - | Exenatide-4
 - | Liraglutide
- | Característica: produto peptídico (injetável)



**Maior tempo
na circulação**

Inibição da DPP-4 aumenta GLP-1 ativo no plasma



**Liberação
GLP-1**

**GLP-1
ativo**

DPP-4

GLP-1 $t_{1/2}$ = 1 to 2 min

**GLP-1
inativo
(>80%)**

INIBIDORES DA DPP4

SITAGLIPTINA - JANÚVIA

**VILDAGLIPTINA –
GALVUS/JAURA**

SAXAGLIPTINA - ONGLYZA

LINAGLIPTINA - TRYENTA

Obrigado!