

Δορυφορικό Συμπόσιο

ΘΕΜΑ:

**Νέα Προσέγγιση στο
Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2
Στοχεύοντας στο α & β κύτταρο**

5^ο Διαβητολογικό Συνέδριο
16-18 Νοεμβρίου 2007
Ρίο Πάτρας

**Ο Ρόλος των Ινκρετινών
στο Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2
και η σημασία της αναστολής του DPP-4 ενζύμου**



Ευθ. Καπάντας
Διευθυντής
Τμήμα Διαβήτη - Παχυσαρκίας - Μεταβολισμού
Νοσοκομείο Metropolitan



Δομή της Ομιλίας

1. Τι είναι οι ινκρετίνες
2. Παραγωγή των ινκρετινών
3. Ιδιότητες και χαρακτηριστικά των ινκρετινών
4. Μηχανισμός δράσης των ινκρετινών
5. Η δράση των ινκρετινών στο σακχ. διαβήτη τύπου 2
6. Ευρήματα ινκρετινών σε πειραματόζωα
7. Η αναστολή μέσω του ενζύμου DPP-4
8. Πλεονεκτήματα της DPP-4 αναστολής



Δομή της Ομιλίας

1. Τι είναι οι ινκρετίνες
2. Παραγωγή των ινκρετινών
3. Ιδιότητες και χαρακτηριστικά των ινκρετινών
4. Μηχανισμός δράσης των ινκρετινών
5. Η δράση των ινκρετινών στο σακχ. διαβήτη τύπου 2
6. Ευρήματα ινκρετινών στο εργαστήριο
7. Η αναστολή μέσω του ενζύμου DPP-4
8. Πλεονεκτήματα της DPP-4 αναστολής



Ο ορισμός και η ονομασία των Ινκρετινών

Incretins

Creutzfeldt: “Gut-derived factors that increase glucose-stimulated insulin secretion”

In **cret** **in**
In testine Se **cret** ion **In** sulin



Ορισμός των Ινκρετινών

- ÷ Οι ινκρετίνες είναι πεπτιδικές ορμόνες που εκκρίνονται από ενδοκρινικά κύτταρα του γαστρεντερικού συστήματος, οι οποίες ρυθμίζουν την ενδοκρινή παγκρεατική έκκριση στα πλαίσια του “έντερο-ινσουλινικού άξονα” και επιδρούν στη διατροφική ομοιοστασία
- ÷ Κύριες ινκρετίνες που επιδρούν στο μεταβολισμό της γλυκόζης είναι:
 - GLP-1: Glucagon-Like Peptide 1
 - GIP: Glucose-dependent Insulinotropic Peptide (Gastric Inhibitory Polypeptide)



Η ιστορία των Ινκρετινών

1902

Οι Bayliss και Starling, για πρώτη φορά έκαναν την παρατήρηση ότι ένας παράγοντας που παράγεται στο έντερο, θα μπορούσε να διεγείρει την έκκριση από το πάγκρεας

1906

Προτείνεται από το Moore ο όρος “secretin”, ως η ορμόνη του εντέρου που ευοδώνει τη μεταγευματική έκκριση ινσουλίνης

1932

Ο όρος “incretin” εισάγεται από το LaBerge

1964

Ερευνητικές ομάδες των McIntyre και Elrick, περιέγραψαν ταυτόχρονα το “φαινόμενο της ινκρετίνης”

1969

Προτείνεται από τον Unger, ο όρος “εντερο-ινσουλινικός άξονας”

1969

Ανακαλύπτεται από τον Brown το GIP (Gastric Inhibitory Peptide)



Η ιστορία των Ινκρετινών

1973

Αποδεικνύεται ότι το GIP είναι ανθρώπινη ινκρετίνη και ονομάζεται Glucose-dependent Insulinotropic Peptide

1986

Αποδεικνύεται ότι το φαινόμενο ινκρετίνης είναι μειωμένο σε Άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2

1987

Ανακαλύπτεται από τον Göke το GLP-1 και αποδεικνύεται ότι είναι ανθρώπινη ινκρετίνη

1995

Ανακαλύπτεται ότι GLP-1 και GIP αποδομούνται με το ένζυμο DPP-4 (Dipeptidyl Peptidase IV)

1996

NVP- DPP728: η πρώτη ουσία που είναι αναστολέας του DPP-4

1998

Ανάπτυξη του NVP-LAF237.
Ξεκινούν κλινικές μελέτες θεραπείας του σακχ. διαβήτη τύπου 2 βασισμένες στις ινκρετίνες

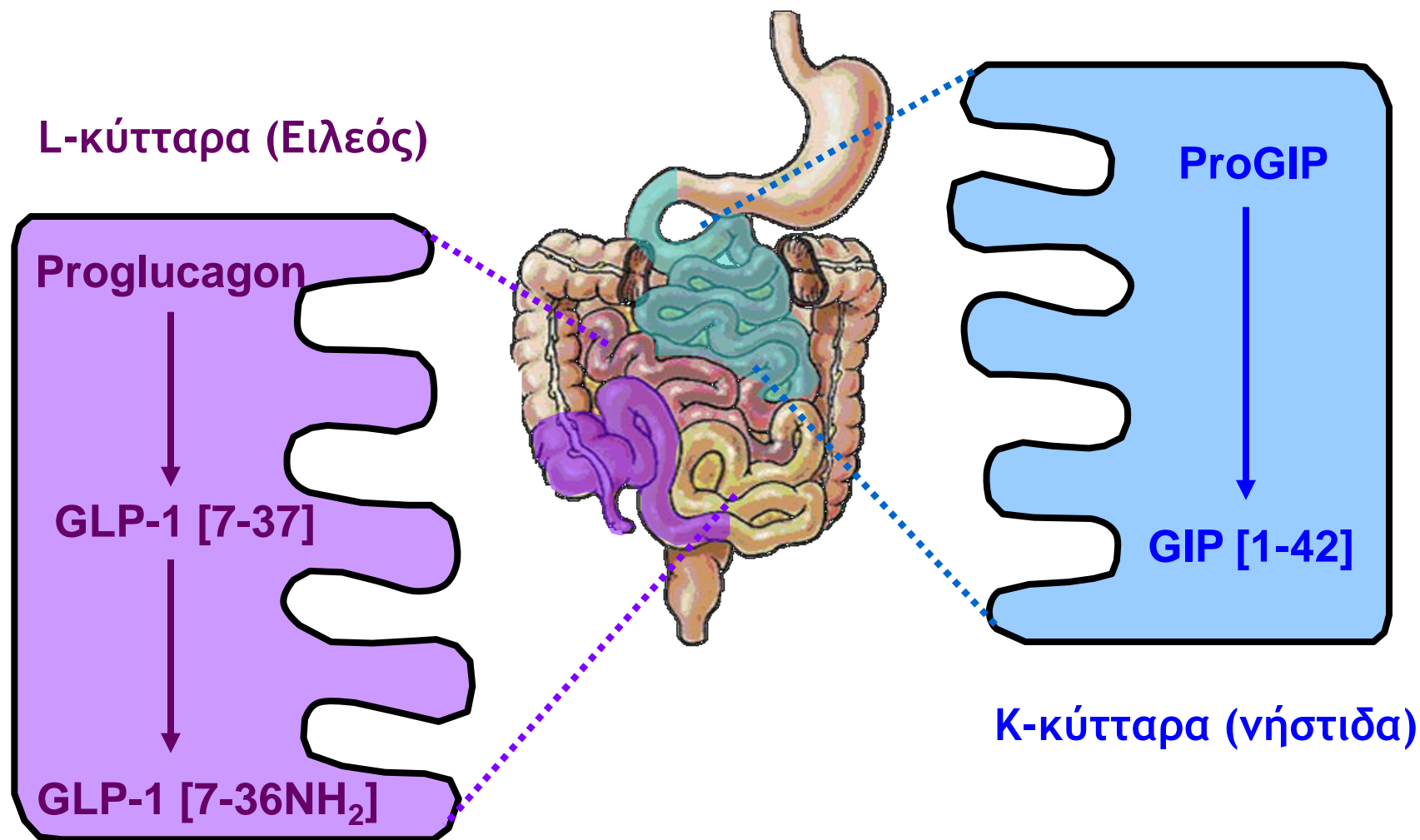


Δομή της Ομιλίας

1. Τι είναι οι ινκρετίνες
- 2. Παραγωγή των ινκρετινών**
3. Ιδιότητες και χαρακτηριστικά των ινκρετινών
4. Μηχανισμός δράσης των ινκρετινών
5. Η δράση των ινκρετινών στο σακχ. διαβήτη τύπου 2
6. Ευρήματα ινκρετινών στο εργαστήριο
7. Η αναστολή μέσω του ενζύμου DPP-4
8. Πλεονεκτήματα της DPP-4 αναστολής

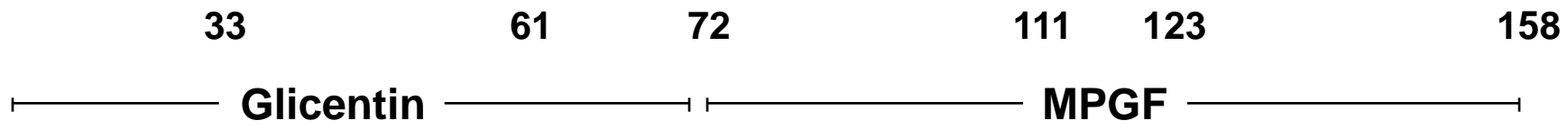
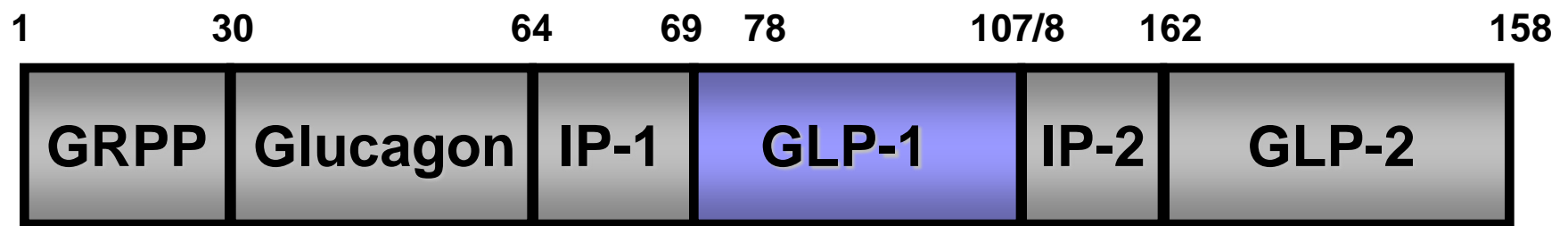


GLP-1 και GIP συντίθενται στο έντερο και εκκρίνονται σε πρόσληψη τροφής



Η παραγωγή του GLP-1

PRO-GLUCAGON



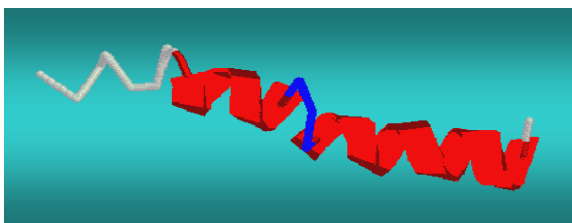
Πάγκρεας

- Glucagon
- MPGF

Έντερο

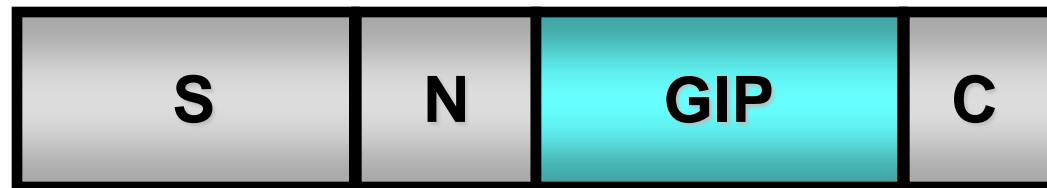
- Glicentin
- Oxyntomodulin
- GLP-1
- GLP-2
- IP-2

Πεπτίδιο
30/31-
αμινοξέων



Η παραγωγή του GIP

PRO-GIP



Πεπτίδιο 42
αμινοξέων



Η δομή των μορίων του GIP & GLP-1 και το σημείο αποδόμησής τους από το DPP-4

GIP (1-42 amide)

Tyr Ala **Glu Gly** Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr Gln -NH₂



Θέση πρωτεολυτικής αδρανοποίησης από το DPP-4

GLP-1 (7-36 amide)

His Ala **Glu Gly** Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg -NH₂



Θέση πρωτεολυτικής αδρανοποίησης από το DPP-4



Δομή της Ομιλίας

1. Τι είναι οι ινκρετίνες
2. Παραγωγή των ινκρετινών
- 3. Ιδιότητες και χαρακτηριστικά των ινκρετινών**
4. Μηχανισμός δράσης των ινκρετινών
5. Η δράση των ινκρετινών στο σακχ. διαβήτη τύπου 2
6. Ευρήματα ινκρετινών στο εργαστήριο
7. Η αναστολή μέσω του ενζύμου DPP-4
8. Πλεονεκτήματα της DPP-4 αναστολής



GLP-1 ως Ινκρετίνη

- Πεπτίδιο αποτελούμενο από 30 αμινοξέα
- Εκκρίνεται από τα L κύτταρα του ειλεού ως proglucagon το οποίο με τη δράση της proconvertase 1 και 3 διασπάται σε GLP-1
- Με τη δράση της proconvertase 1 και 3 από proglucagon παράγεται το GLP-1
- Παραγεται εντός 15 min από την λήψη τροφής (υδατανθράκων)
- Προκαλεί έκκριση ινσουλίνης επί ύπαρξης αύξημένης γλυκαιμίας
- Διεγείρει τη μεταγραφή του γονιδίου της ινσουλίνης in vitro
- Μειώνει την απόπτωση των β κυττάρων
- Προκαλεί πολλαπλασιασμό των β κυττάρων
- Μεταβολίζεται τάχιστα από το ένζυμο Dipeptidyl Peptidase IV (DPP-4), σε αδρανές GLP-1₃₋₃₀. T_{1/2}: 1-2 min.
- Σε Διαταραγμένη Ανοχή στη Γλυκόζη (IGT) και στο Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2, τα επίπεδα στο πλάσμα του GLP-1 είναι χαμηλότερα συγκριτικά με τους υγιείς



GIP ως Ινκρετίνη

- ❖ Πεπτίδιο αποτελούμενο από 42 αμινοξέα
- ❖ Εκκρίνεται από τα K κύτταρα του ειλεού ως proGIP
- ❖ Μεταβολίζεται τάχιστα από το ένζυμο Dipeptidyl Peptidase IV (DPP-4), σε αδρανές GIP. T: ½ 7-8 min
- ❖ Παράγεται από την λήψη υδατανθράκων και λίπους
- ❖ Προκαλεί έκκριση ινσουλίνης επί αύξημένης γλυκαιμίας
- ❖ Αυξάνει τη δημιουργία αντιγράφων των β-κυττάρων in vitro
- ❖ Αυξάνει την επιβίωση των β-κυττάρων in vitro και in vivo σε πειραματόζωα

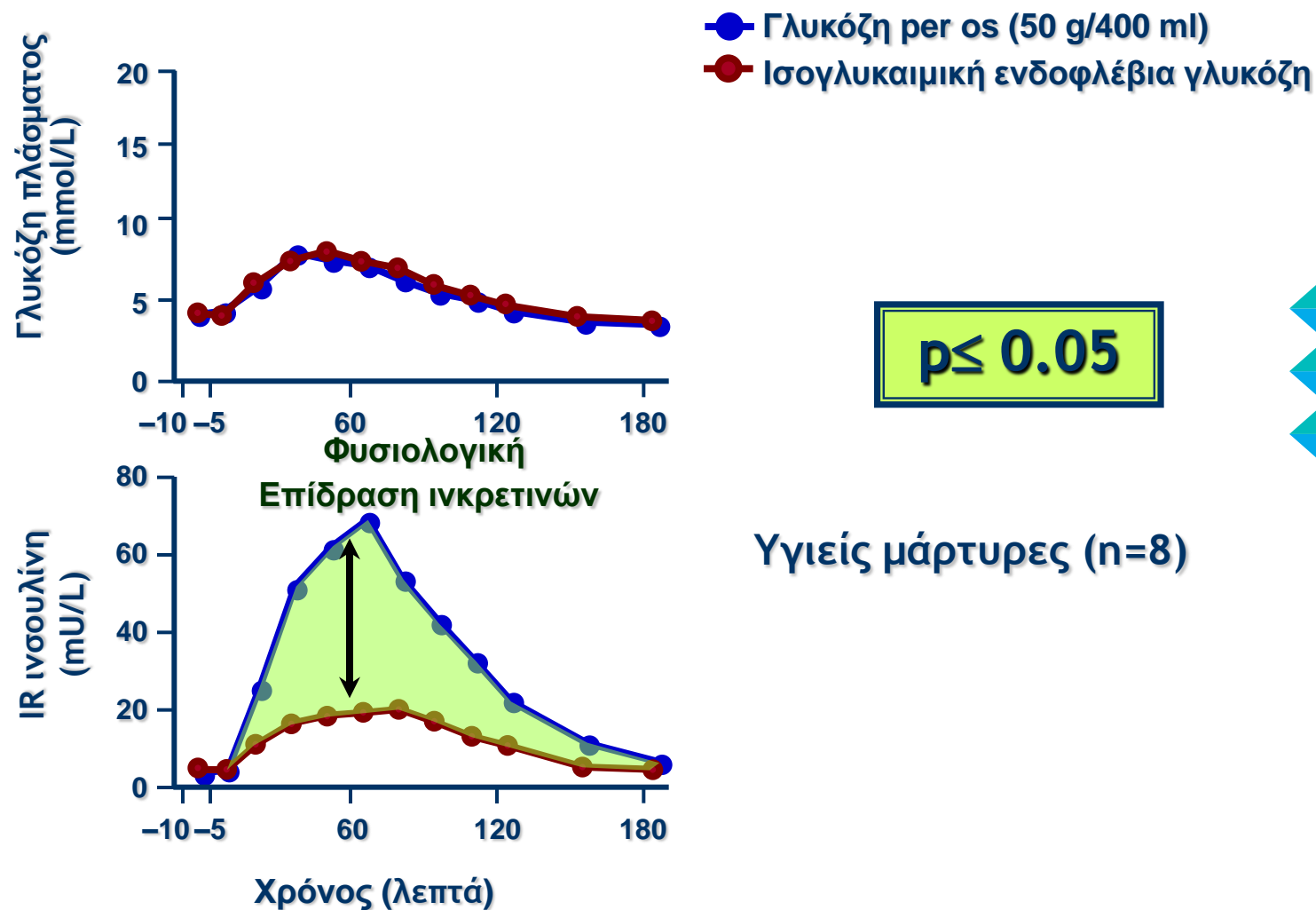


Δομή της Ομιλίας

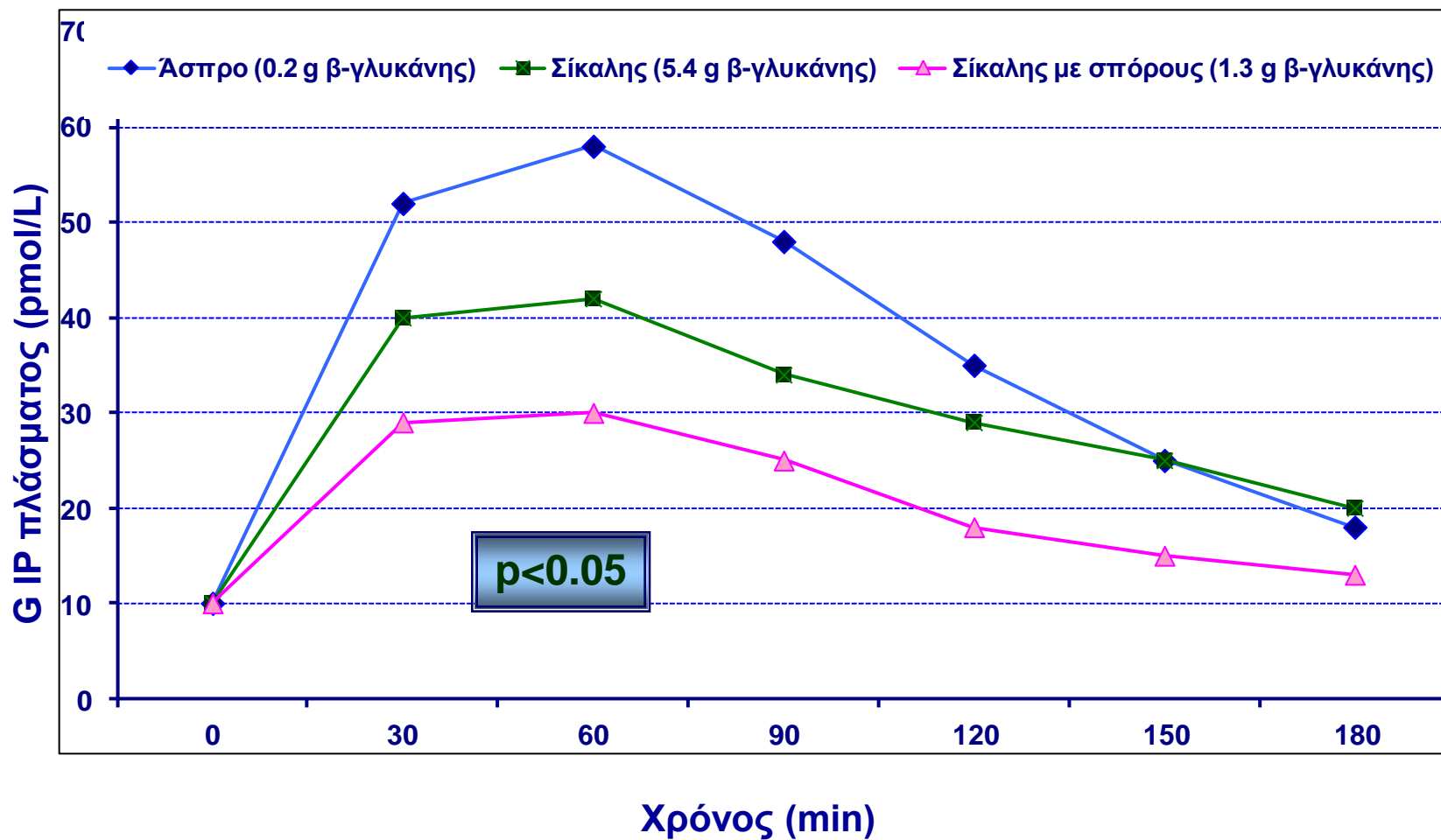
1. Τι είναι οι ινκρετίνες
2. Παραγωγή των ινκρετινών
3. Ιδιότητες και χαρακτηριστικά των ινκρετινών
4. **Μηχανισμός δράσης των ινκρετινών**
5. Η δράση των ινκρετινών στο σακχ. διαβήτη τύπου 2
6. Ευρήματα ινκρετινών στο εργαστήριο
7. Η αναστολή μέσω του ενζύμου DPP-4
8. Πλεονεκτήματα της DPP-4 αναστολής



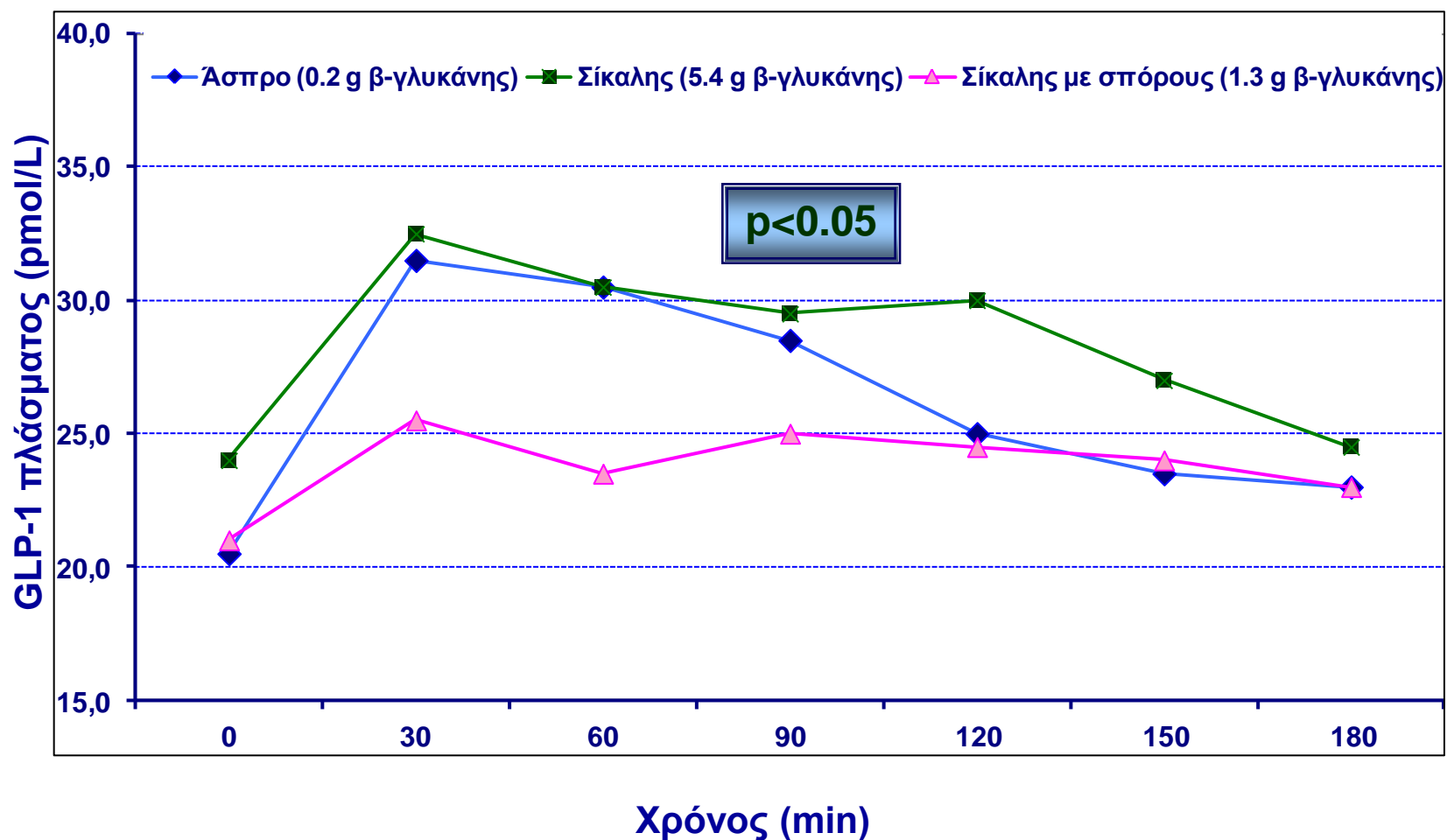
Μελέτη χορήγησης γλυκόζης per os και IV και εμφάνιση του φαινομένου των Ινκρετινών



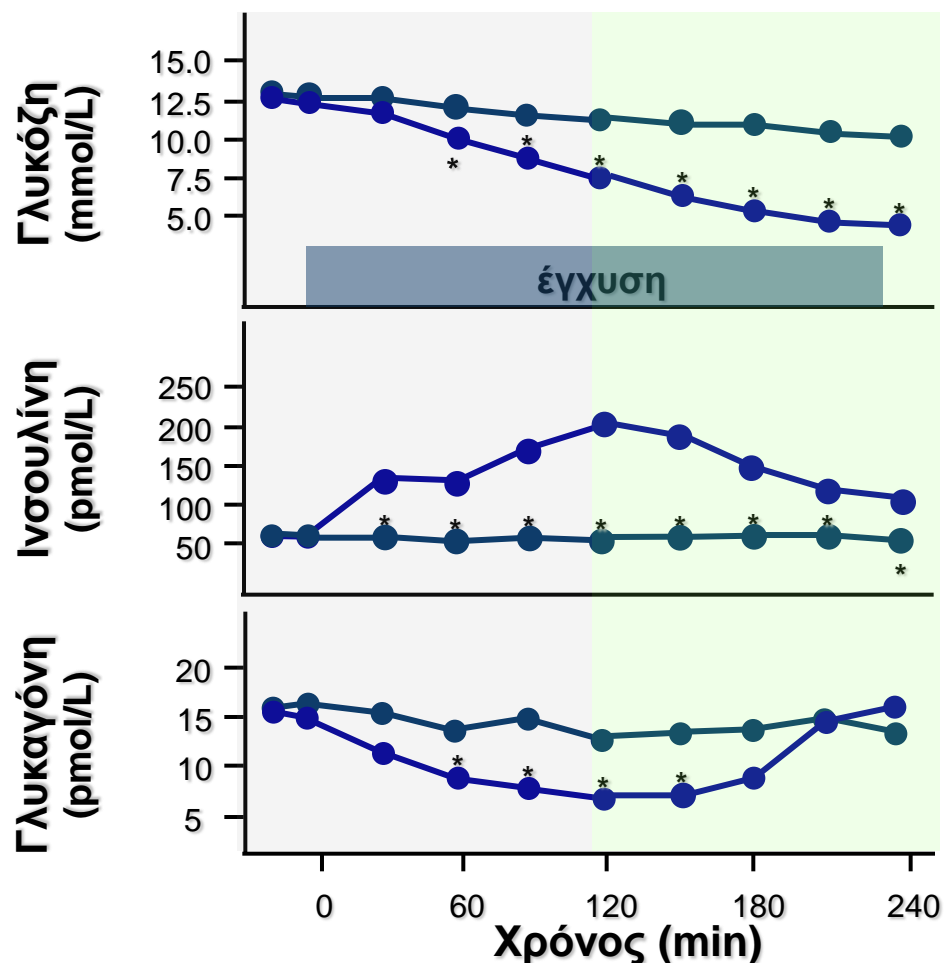
Μεταγευματική μεταβολή έκκρισης GIP, ανάλογα με το γλυκαιμικό δείκτη των προσλαμβανόμενων υδατανθράκων, σε υγιή άτομα



Μεταγευματική μεταβολή έκκρισης GLP-1, ανάλογα με το γλυκαιμικό δείκτη των προσλαμβανόμενων υδατανθράκων, σε υγιή άτομα



Οι επιδράσεις του GLP-1 στην έκκριση Ινσουλίνης και Γλυκαγόνης, εξαρτάται από τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα



Σε ασθενείς με Διαβήτη Τύπου 2 (n=10), μετά από κανονικό γεύμα χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο ή GLP-1

Placebo ●—
GLP-1 ●—

Σε συνθήκες υπεργλυκαιμίας το GLP-1 προκάλεσε την έκκριση ινσουλίνης και κατέστειλε την έκκριση γλυκαγόνης

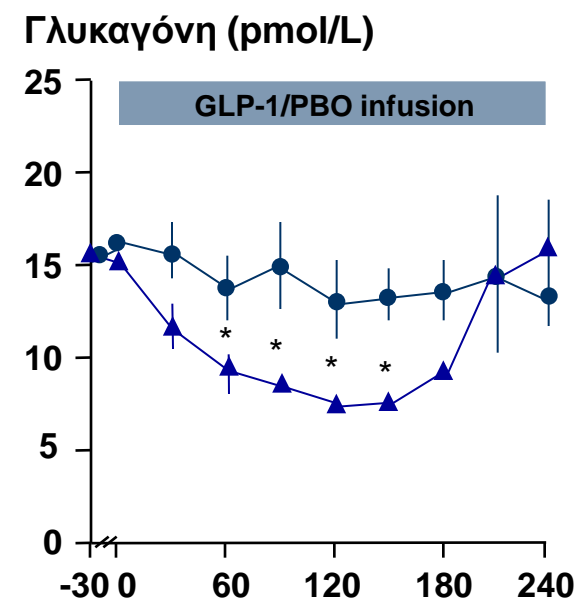
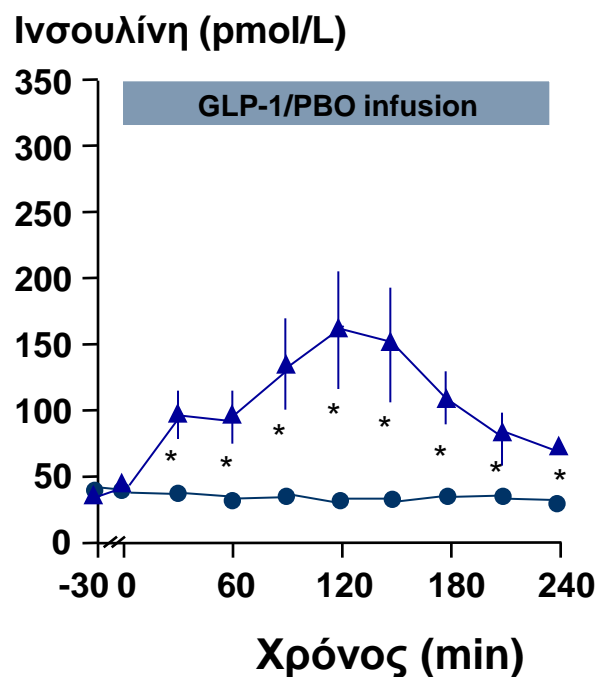
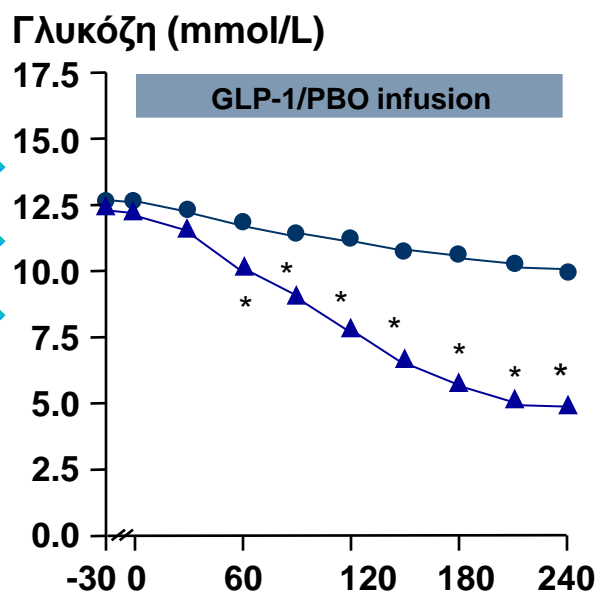
* $p < 0.05$ GLP-1 vs placebo

Όταν τα επίπεδα γλυκόζης πλησίασαν τα φυσιολογικά, τα επίπεδα ινσουλίνης μειώθηκαν και η γλυκαγόνη δεν ήταν πλέον σε καταστολή



Οι επιδράσεις του GLP-1 στην έκκριση Ινσουλίνης και Γλυκαγόνης, εξαρτάται από τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα

εικονικό φάρμακο ●
GLP-1 ▲

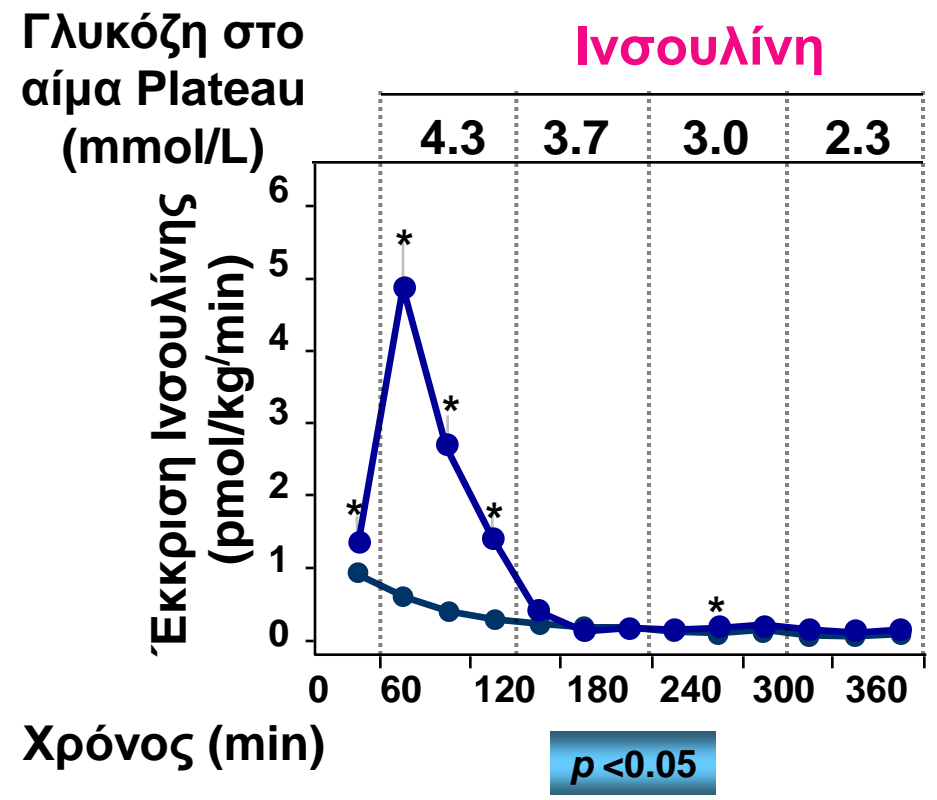
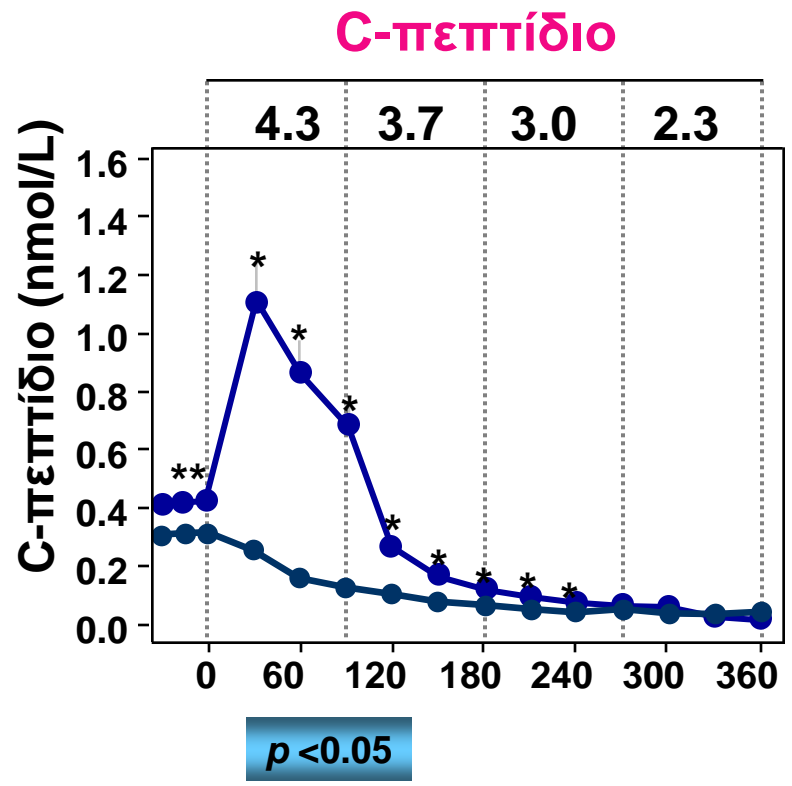


Κατά την υπογλυκαιμία το GLP-1 δεν ενεργοποιεί το μηχανισμό έκκρισης της Ινσουλίνης

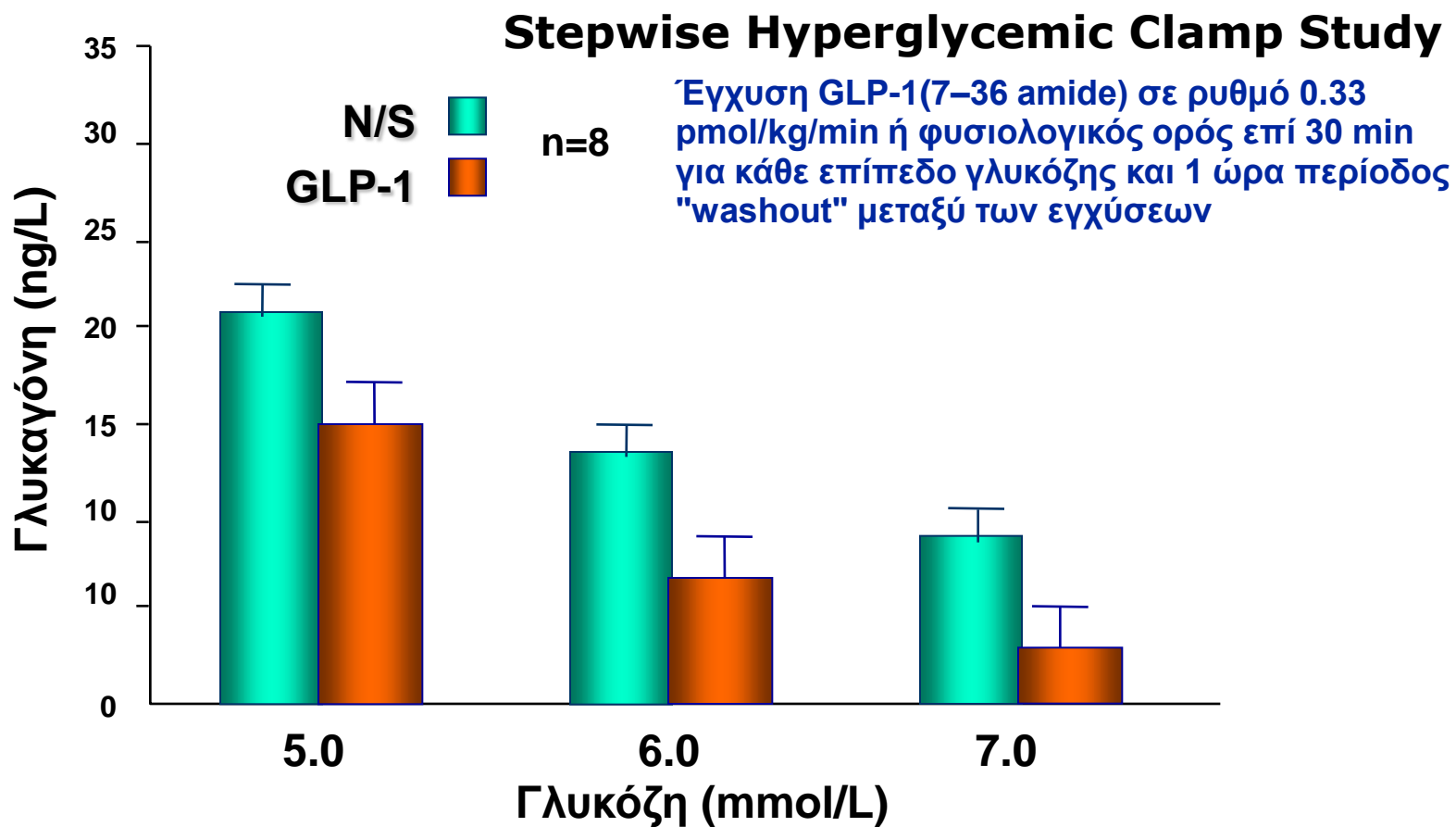
Hyperglycemic Clamp Study

n=9
 N/S ■
 GLP-1 ■

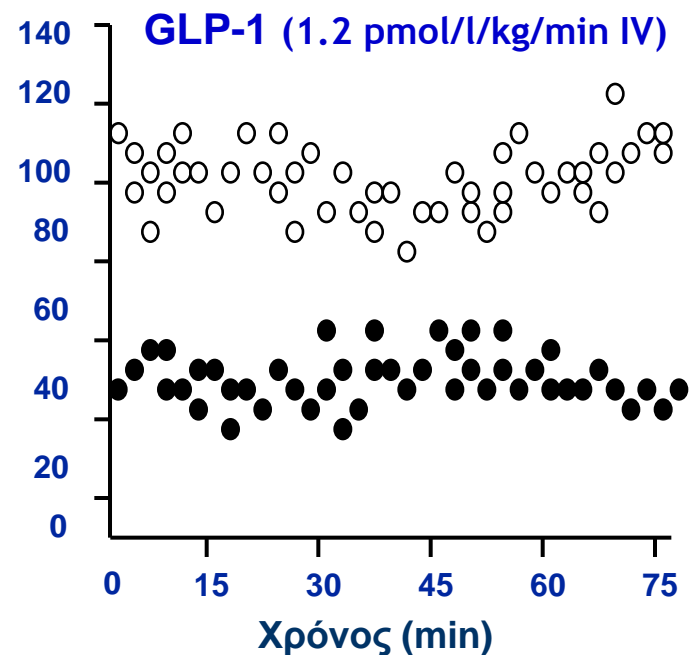
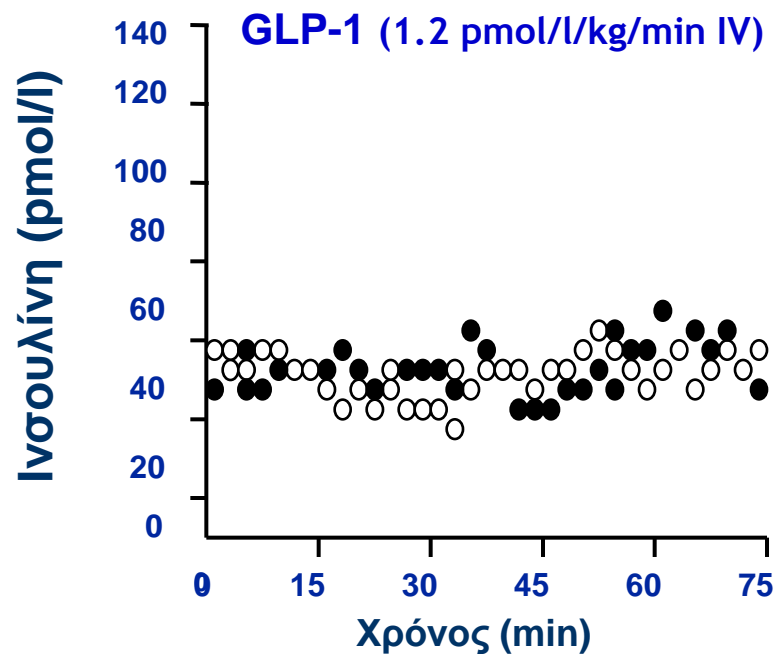
IV έγχυση GLP-1(7-36 amide) σε ρυθμό 1.2 pmol/kg/min για τα 360 min



Το GLP-1 μειώνει την έκκριση Γλυκαγόνης, με γλυκοζοεξαρτώμενο τρόπο σε υγιείς



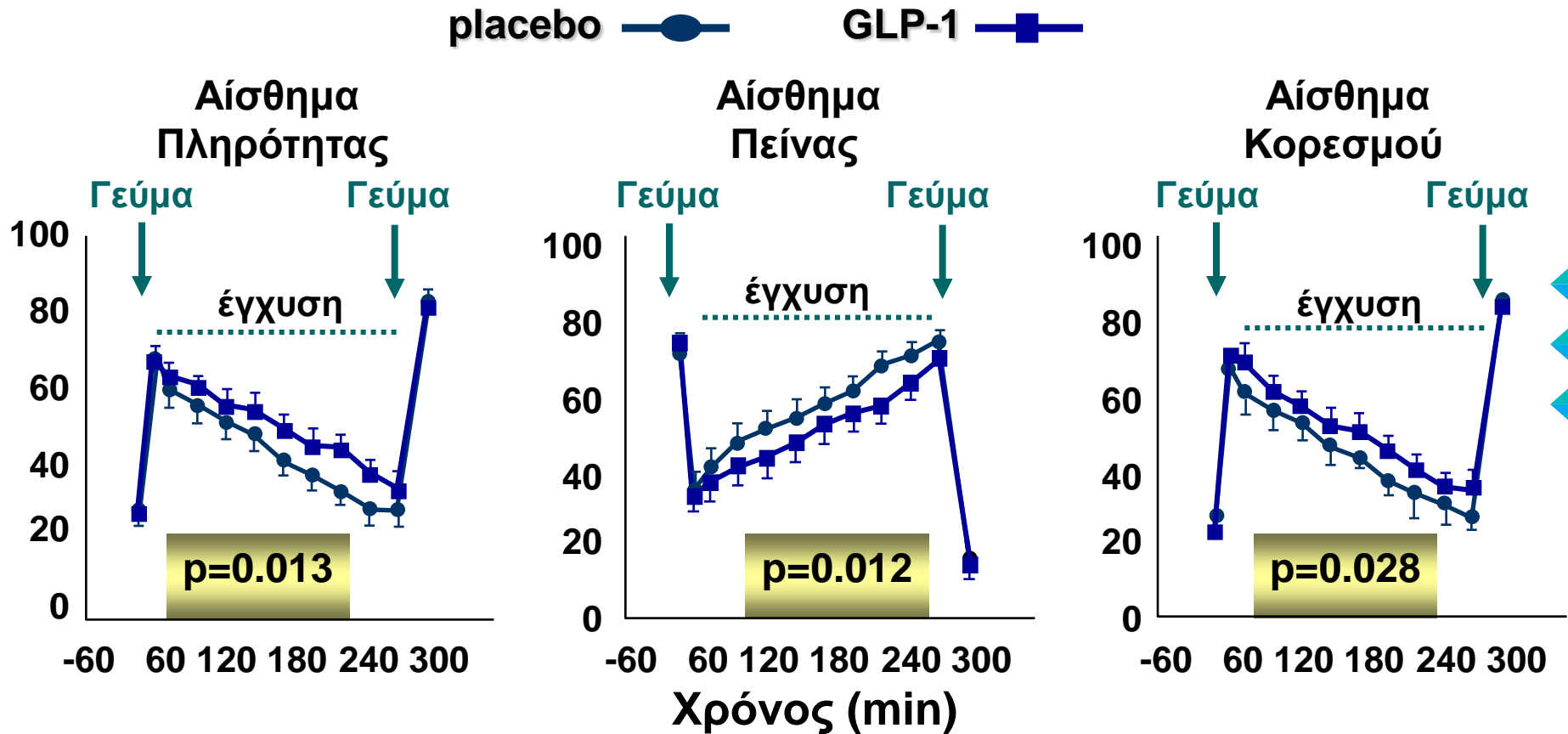
Η έγχυση GLP-1 αυξάνει τα επίπεδα Ινσουλίνης, διατηρώντας τη χαρακτηριστική παλμική έκκρισή της, σε άτομα με σακχ. διαβήτη τύπου 2



Διαφορά επιπέδων Ινσουλίνης $p= 0.004$
 Διαφορά παλμικότητας Ινσουλίνης $p= 0.84$

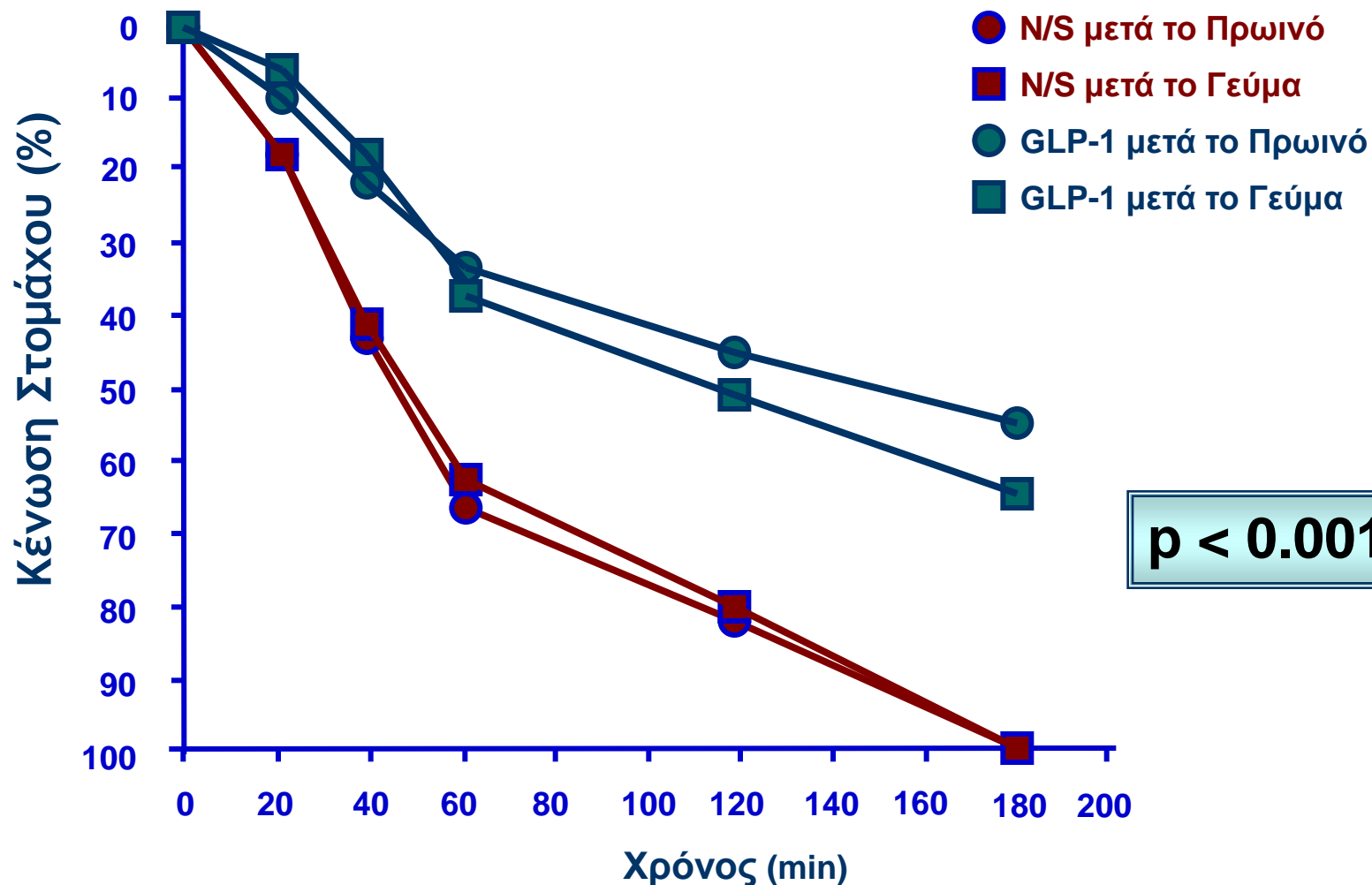
● GLP-1
○ Ορός

Το GLP-1 ελέγχει ρυθμιστικά την όρεξη και το ενεργειακό ισοζύγιο σε υγιείς εθελοντές

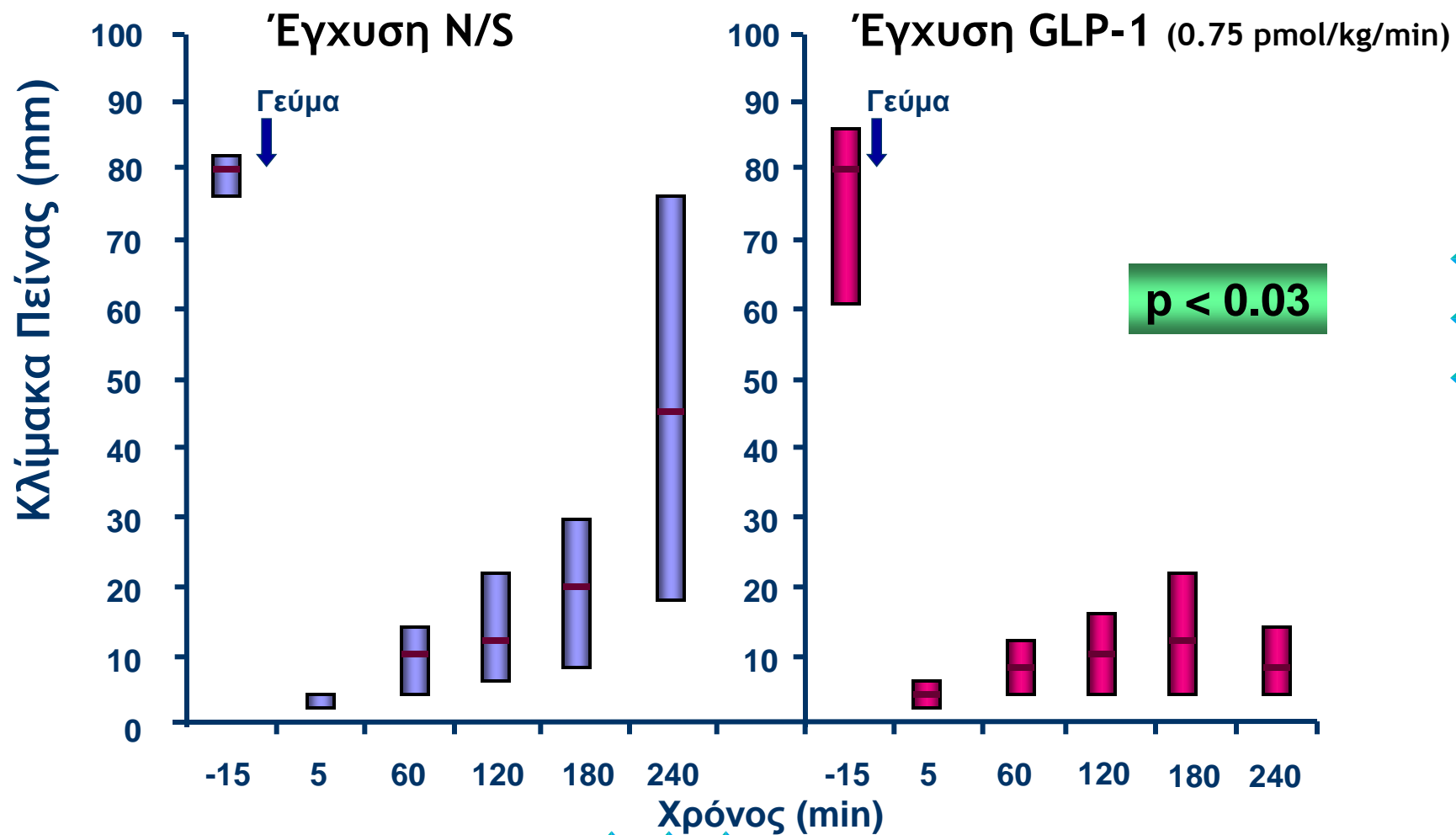


n=19, έγχυση GLP-1 (7-36 amide) σε ρυθμό 45 pmol/kg fat-free mass την ώρα
 Score=100 για το αίσθημα: Πληρότητας 'Δεν μπορώ να φάω τίποτα άλλο', Πείνας 'Πεινάω πάρα πολύ' και Κορεσμού 'Αισθάνομαι εντελώς χορτάτος'.

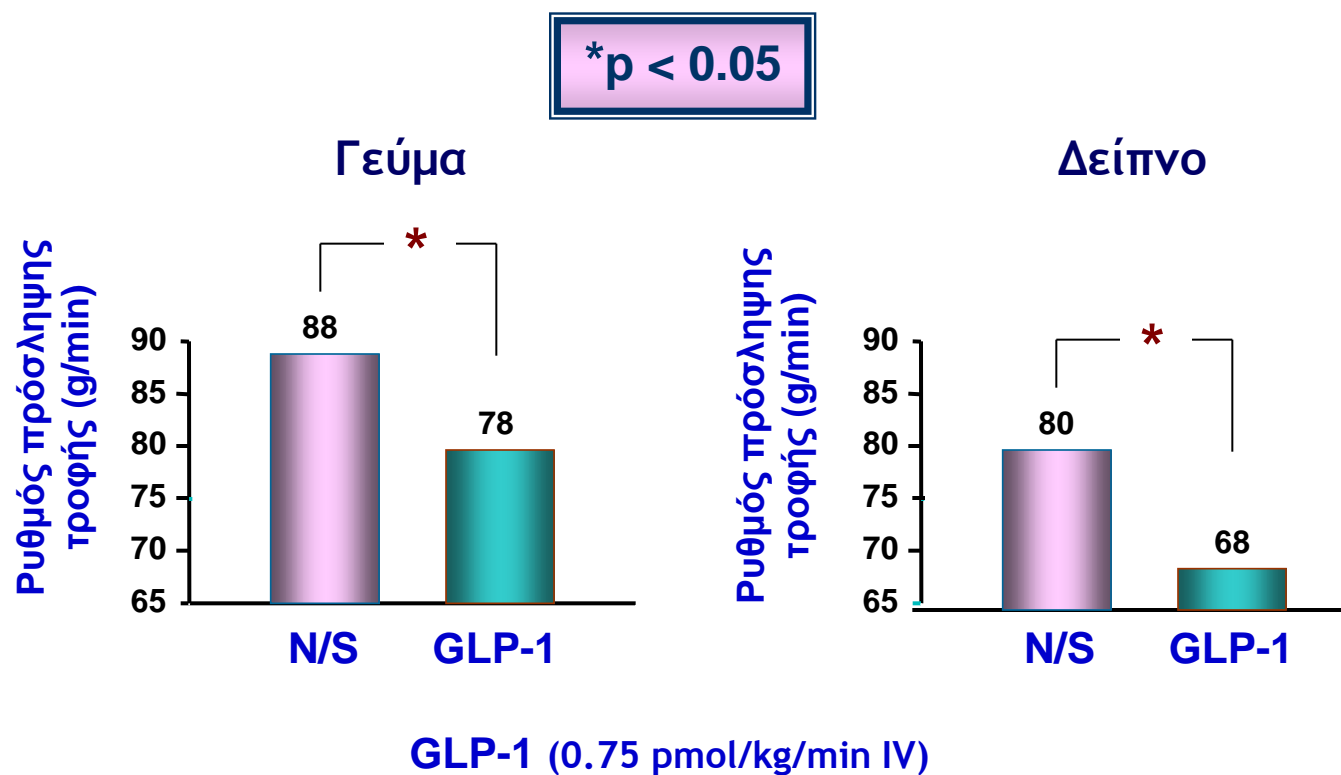
Η IV χορήγηση GLP-1 μειώνει το ρυθμό κένωσης του στομάχου, σε άνδρες με νοσογόνο παχυσαρκία



Η IV χορήγηση GLP-1 αυξάνει το μεταγευματικό κορεσμό, σε παχύσαρκους άνδρες

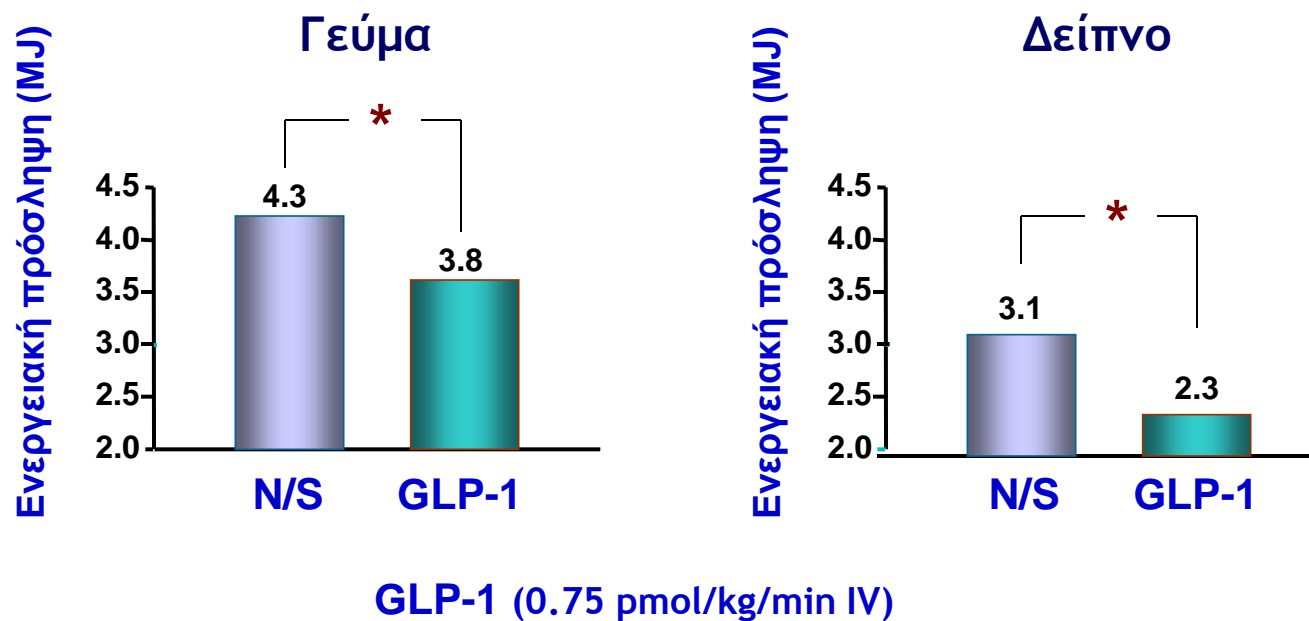


Η IV χορήγηση GLP-1 καταστέλει την όρεξη και το ρυθμό πρόσληψης τροφής, σε άνδρες με νοσογόνο παχυσαρκία

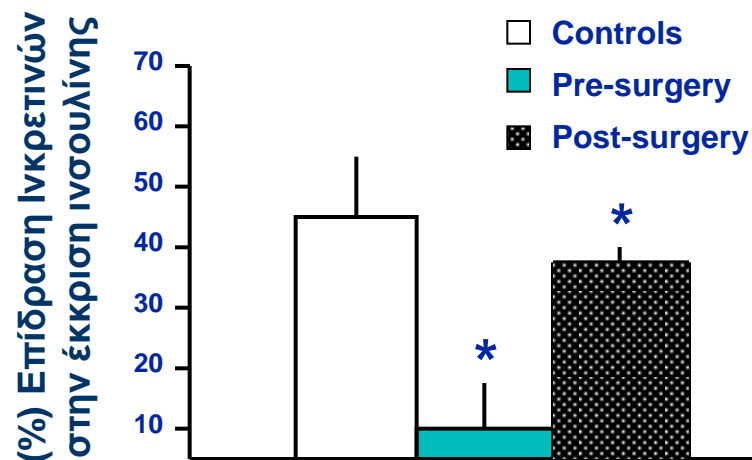
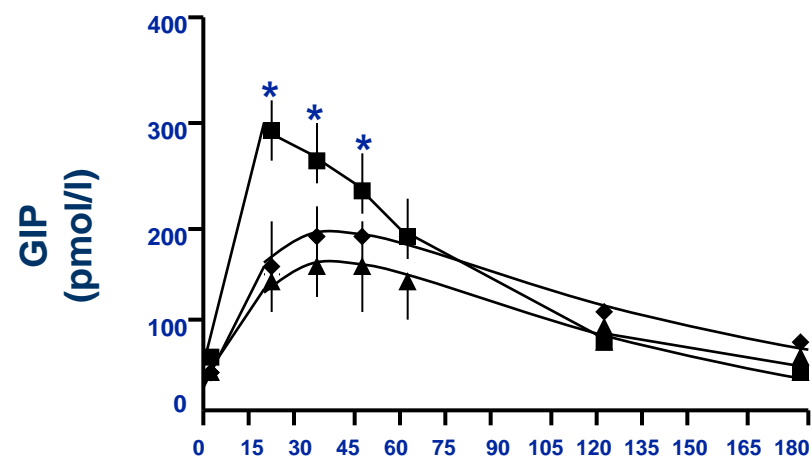
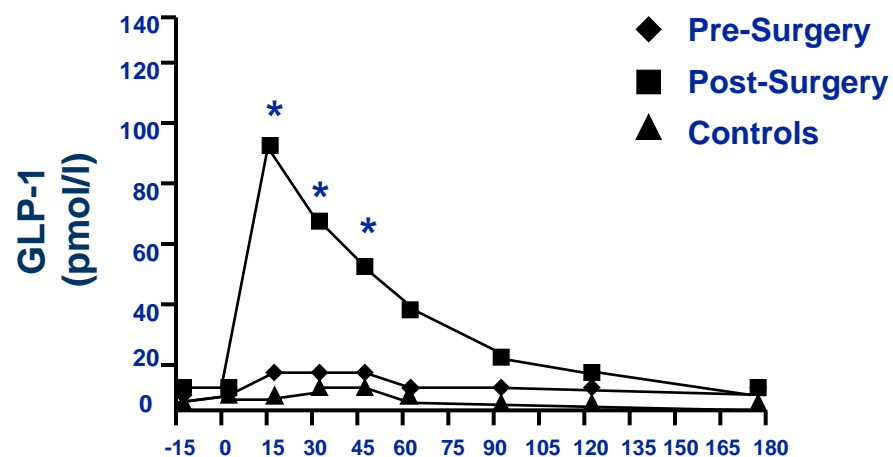


Η IV χορήγηση GLP-1 καταστέλει την όρεξη και την ενεργειακή πρόσληψη, σε άνδρες με νοσογόνο παχυσαρκία

* $p < 0.05$

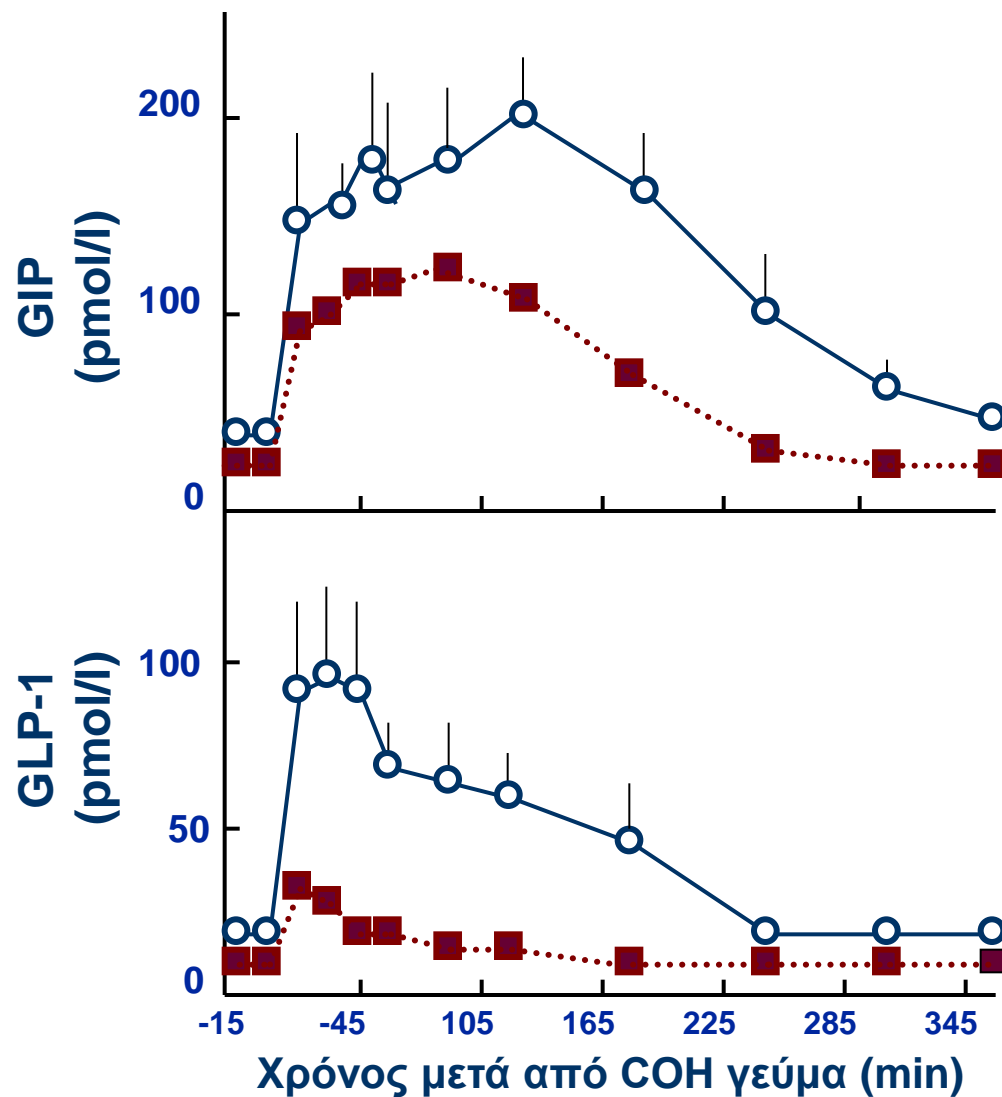


Η έκκριση GLP-1 και GIP σε OGTT, πριν & μετά βariatρική επέμβαση (RY-GBP), σε παχύσαρκους διαβητικούς τύπου 2



* $p < 0.05$

Η έκκριση GLP-1 & GIP μετά λήψη υδατανθράκων, αυξάνεται με την πάροδο της ηλικίας σε γυναίκες



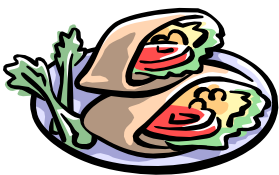
Η ηλικία εμφάνισε θετική συσχέτιση με την έκκριση του GLP-1
 $r = 0.85$, $p = 0.001$

○ Ηλικιωμένες (n=6)

■ Νέες (n=6)

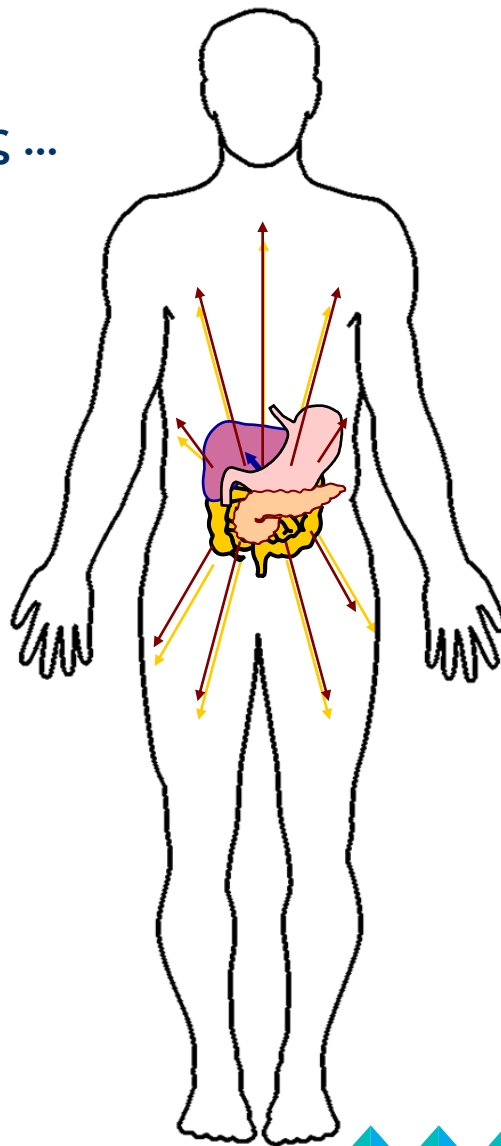
Η δράση του GLP-1 στον άνθρωπο

Μετά τη λήψη τροφής ...



Εκκρίνεται
το GLP-1
από τα L-κύτταρα
του εντέρου

Τότε ακολουθεί ...



- Διέγερση της γλυκοζοεργτώμενης
 - Μειώνει την έκκριση glucagon
 - Μειώνει την έκκριση της ινσουλίνης
 - Επιβραδύνει την κένωση του στομάχου
 - Μειώνει την πρόσληψη τροφής
 - Βελτιώνει την ινσουλινοευαισθησία
- Μακροχρόνιες επιδράσεις από ενδείξεις μελετών σε πειραματόζωα...
- Αύξηση της μάζας και διατήρηση της δραστηριότητας των β-κυττάρων



Δομή της Ομιλίας

1. Τι είναι οι ινκρετίνες
2. Παραγωγή των ινκρετινών
3. Ιδιότητες και χαρακτηριστικά των ινκρετινών
4. Μηχανισμός δράσης των ινκρετινών
5. **Η δράση των ινκρετινών στο σακχ. διαβήτη τύπου 2**
6. Ευρήματα ινκρετινών στο εργαστήριο
7. Η αναστολή μέσω του ενζύμου DPP-4
8. Πλεονεκτήματα της DPP-4 αναστολής

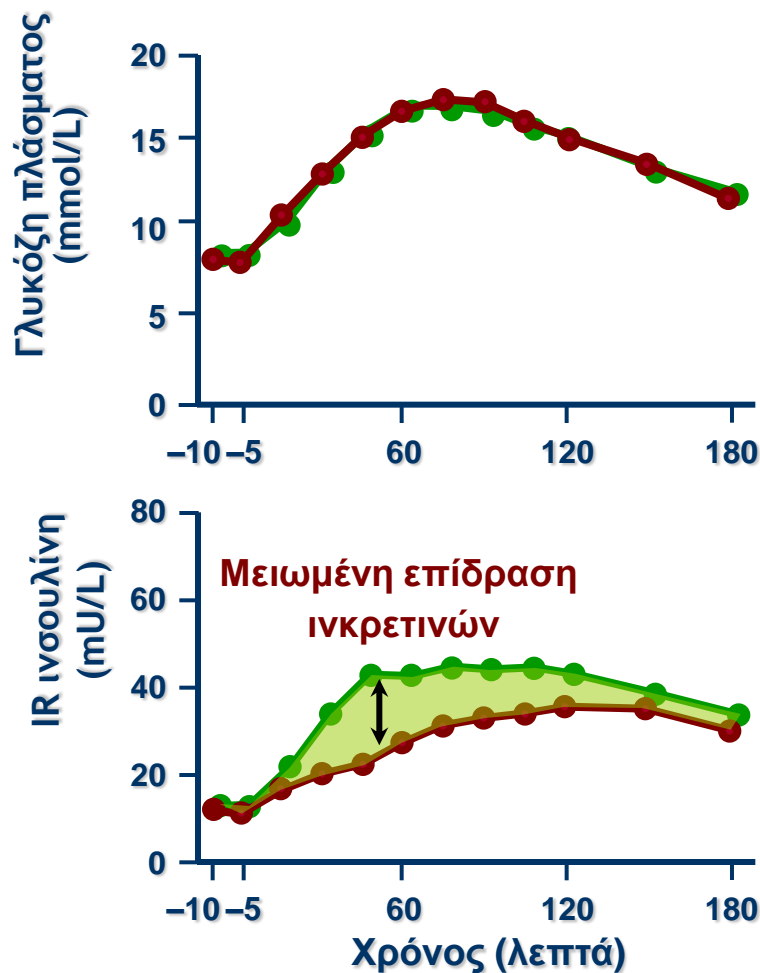


Η επίδραση των Ινκρετινών είναι μειωμένη στο Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2

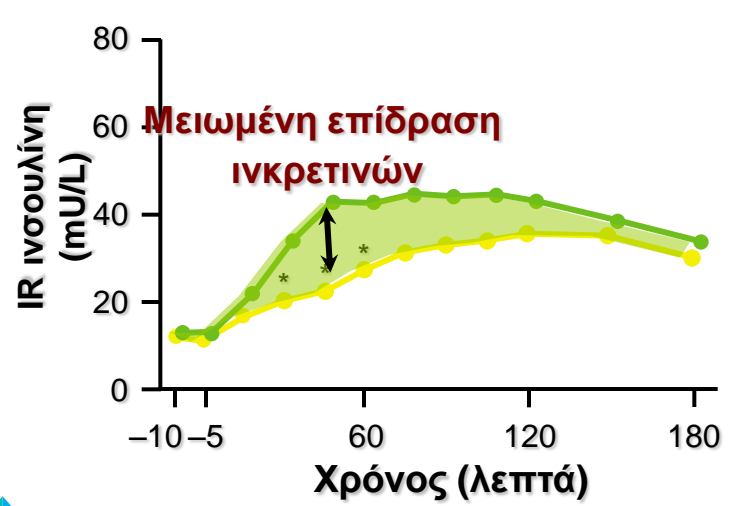
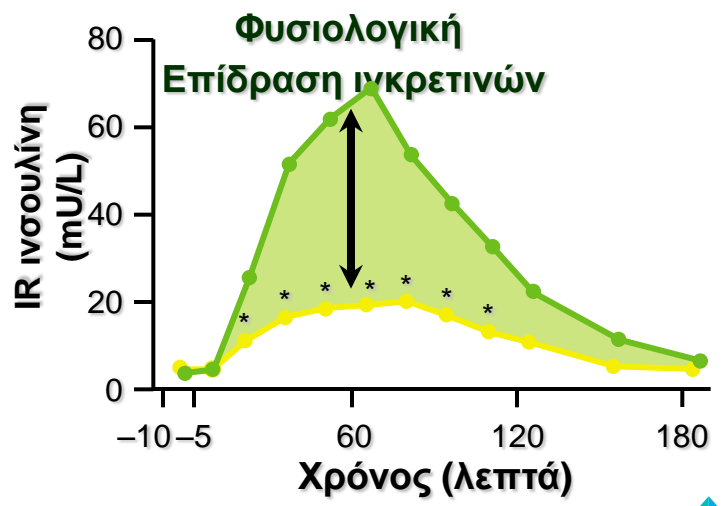
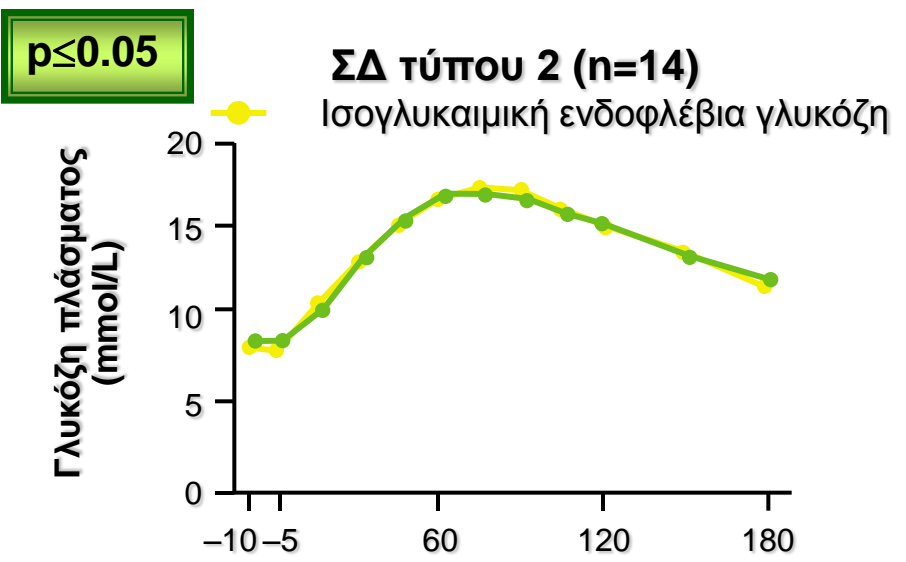
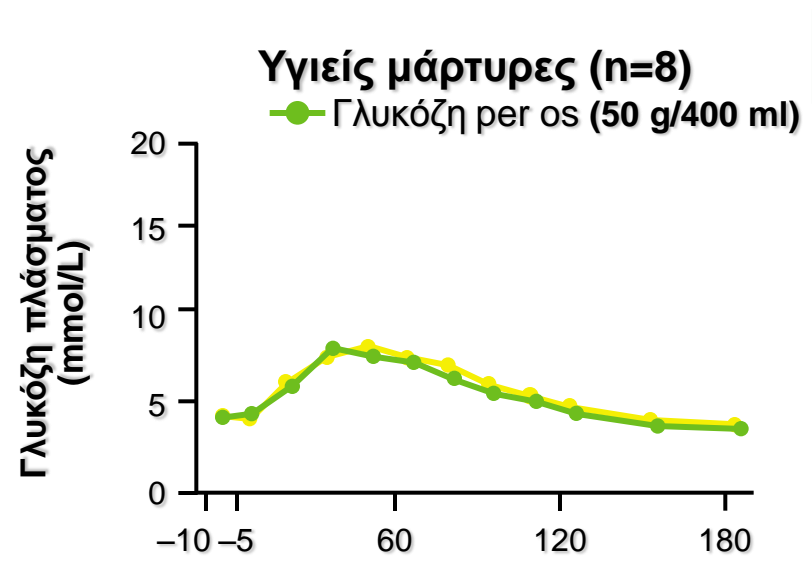
Σακχ. Διαβήτης τύπου 2
(n=14)

- Γλυκόζη per os
(50 g/400 ml)
- Ισογλυκαιμική
Ενδοφλέβια γλυκόζη

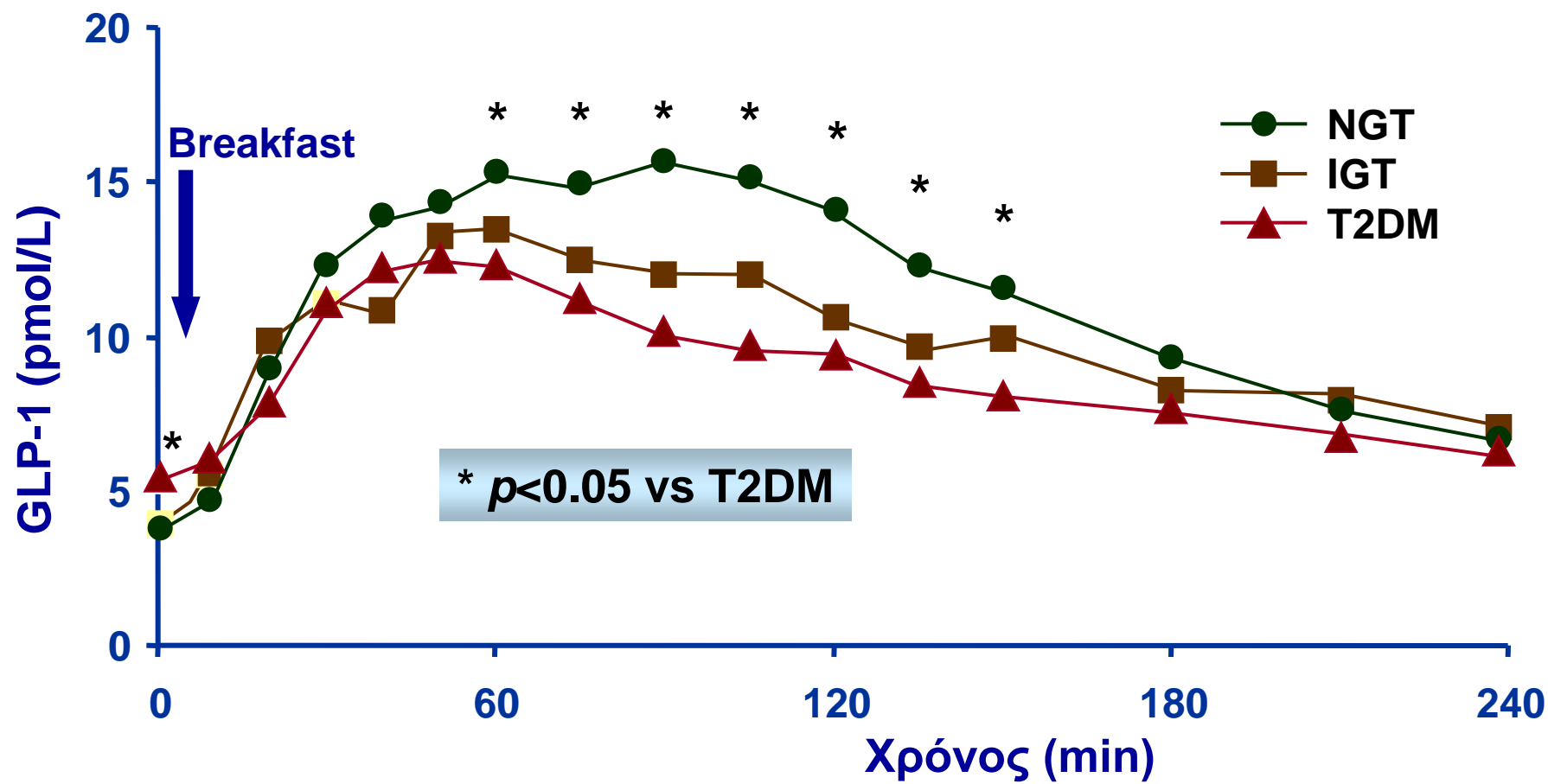
$P \leq 0.05$



Μετά χορήγηση γλυκόζης per os και IV, η επίδραση των Ινκρετινών είναι μειωμένη στο Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2

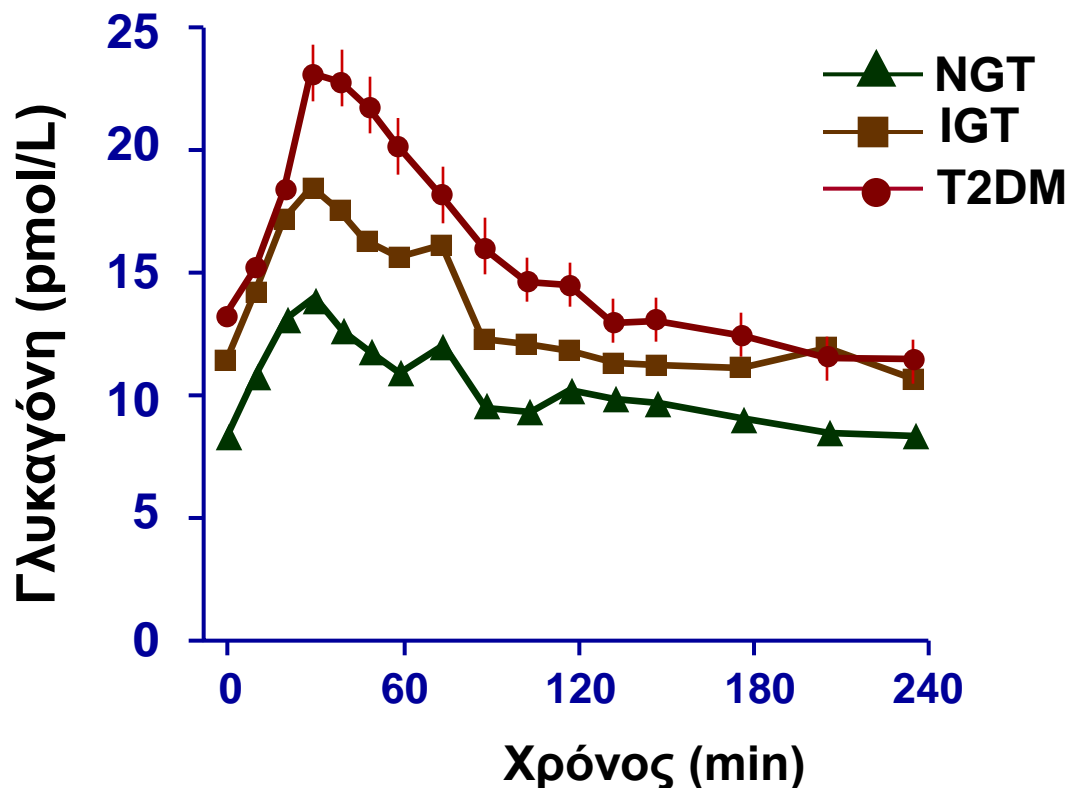


Η έκκριση GLP-1 είναι μειονεκτική στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2

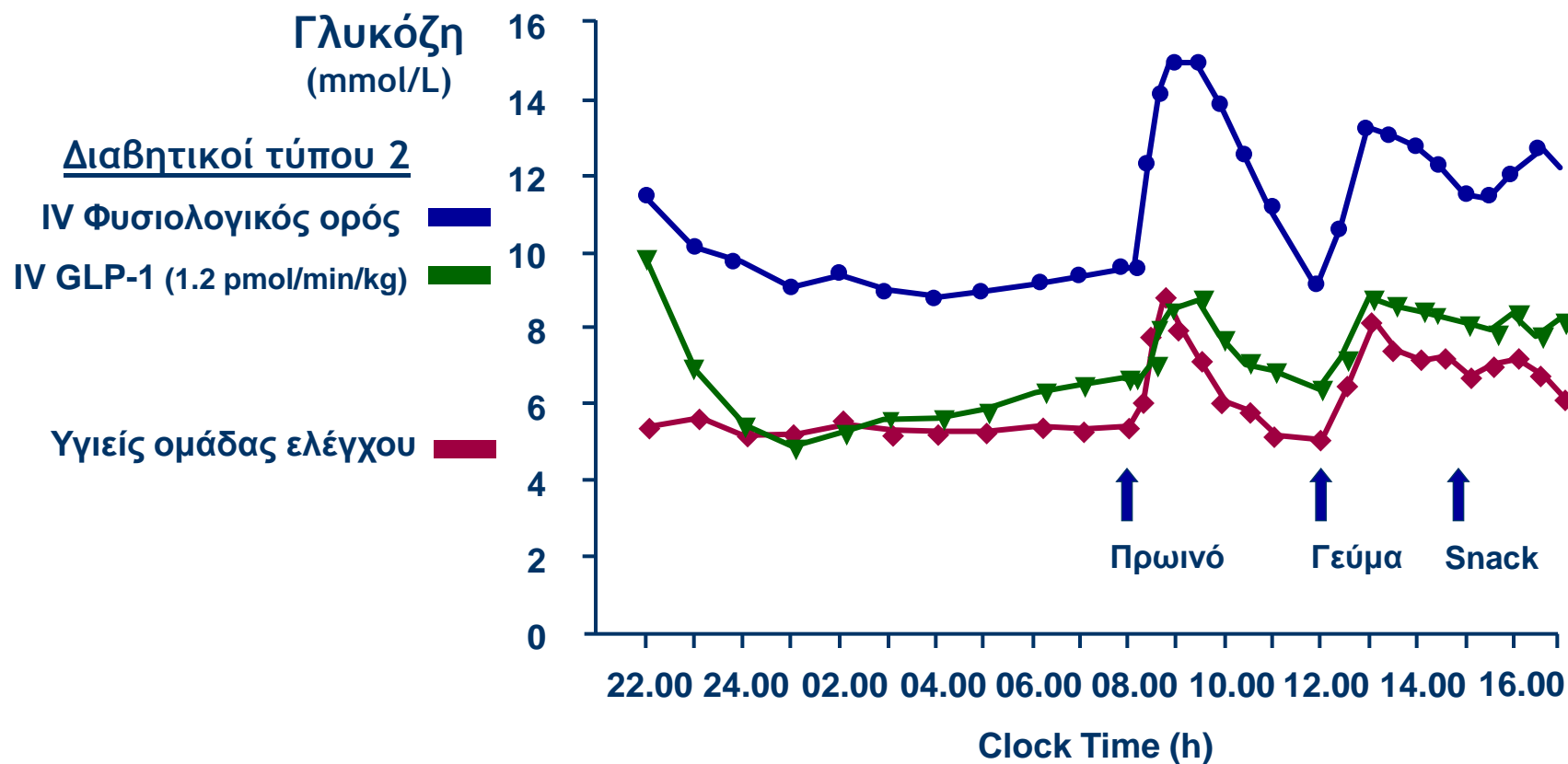


Η μειωμένη δράση των Ινκρετινών στο Σακχ. Διαβήτη τύπου 2, συνοδεύεται από μειωμένη καταστολή της έκκρισης Γλυκαγόνης

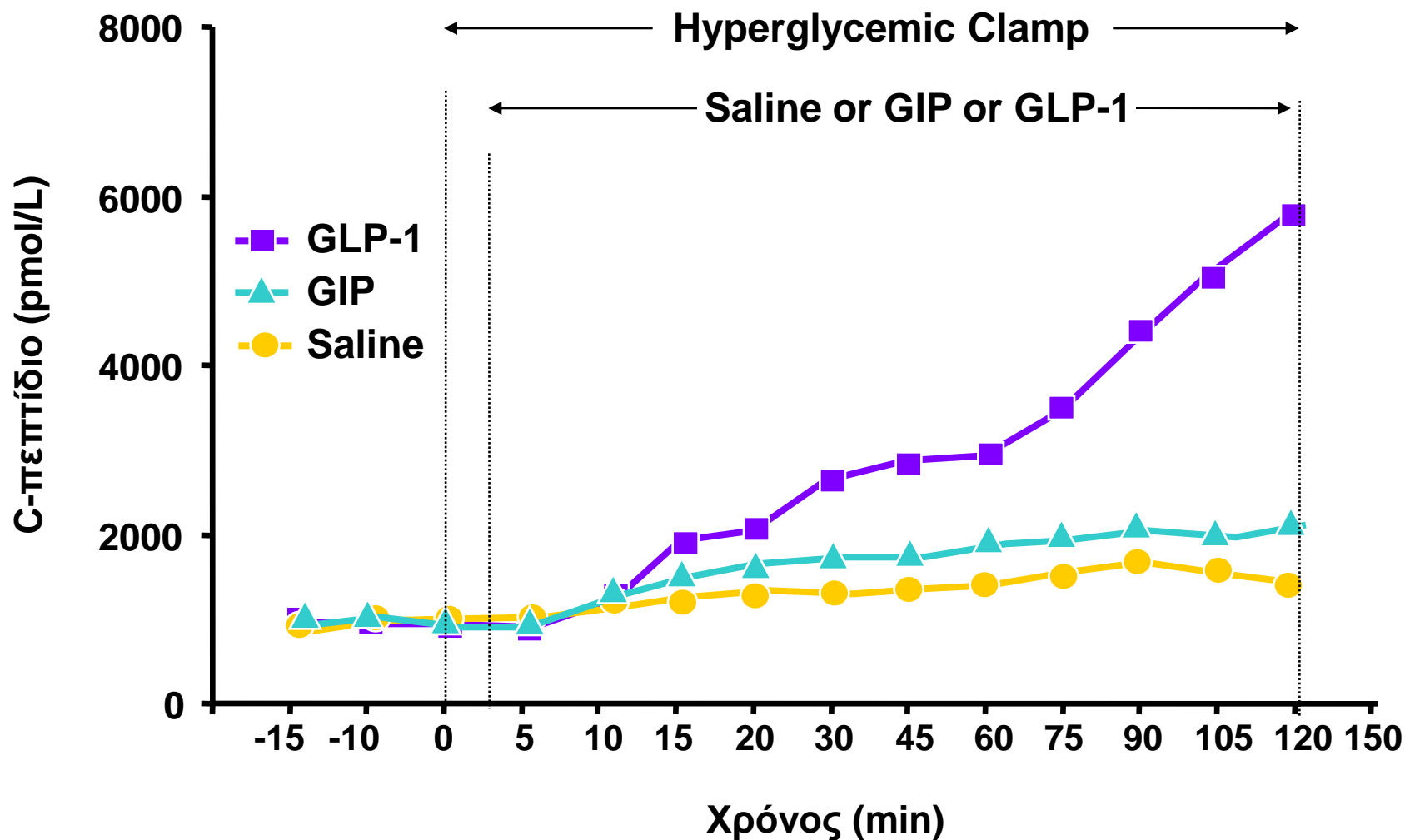
$P < 0.001$
σε όλους
τους χρόνους,
T2DM vs. NGT



Η επίδραση της IV χορήγησης GLP-1 στη γλυκόζη αίματος σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, υπό αγωγή με αντιδιαβητικά δισκία



Ανόμοια επίδραση στην έκκριση ινσουλίνης μετά IV χορήγησης GLP-1 & GIP σε άτομα με σακχ. διαβήτη τύπου 2



Δομή της Ομιλίας

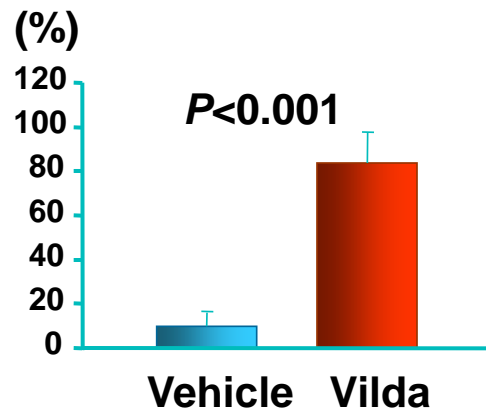
1. Τι είναι οι ινκρετίνες
2. Παραγωγή των ινκρετινών
3. Ιδιότητες και χαρακτηριστικά των ινκρετινών
4. Μηχανισμός δράσης των ινκρετινών
5. Η δράση των ινκρετινών στο σακχ. διαβήτη τύπου 2
- 6. Ευρήματα ινκρετινών στο εργαστήριο**
7. Η αναστολή μέσω του ενζύμου DPP-4
8. Πλεονεκτήματα της DPP-4 αναστολής



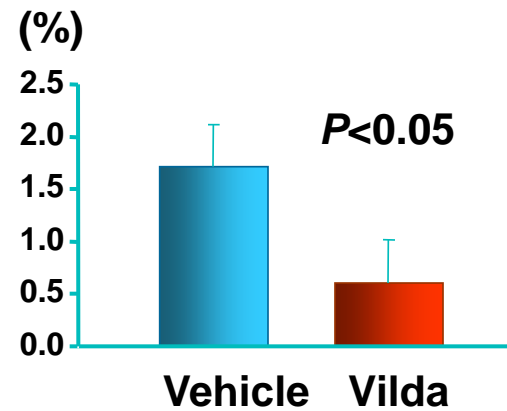
Η Vildagliptin έχει ευεργετικές επιδράσεις στα β-κύτταρα

(Neonatal Rat Pancreatic Growth Model)

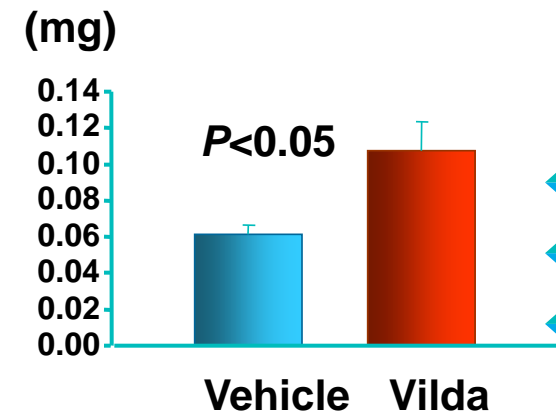
Αντιγραψιμότητα



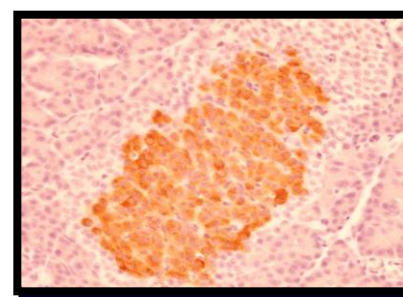
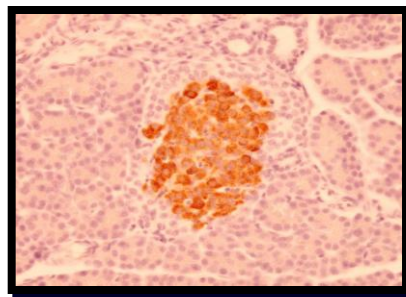
Απόπτωση



Μάζα β-κυττάρων



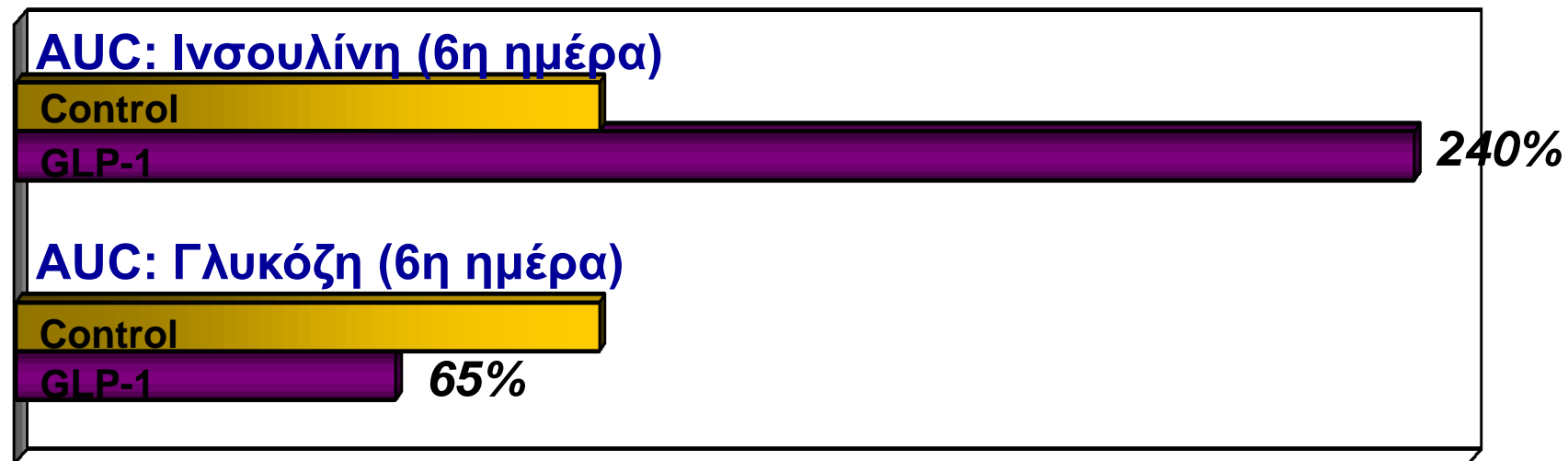
Vehicle
για 21
ημέρες



Vildagliptin
60 mg/kg
για 21
ημέρες



Η επίδραση του GLP-1 στα β-κύτταρα διαβητικών παχύσαρκων Rats Zucker



Μάζα των β-κυττάρων:

αύξηση 1-6 φορές

Πολλαπλασιασμός β-κυττάρων :

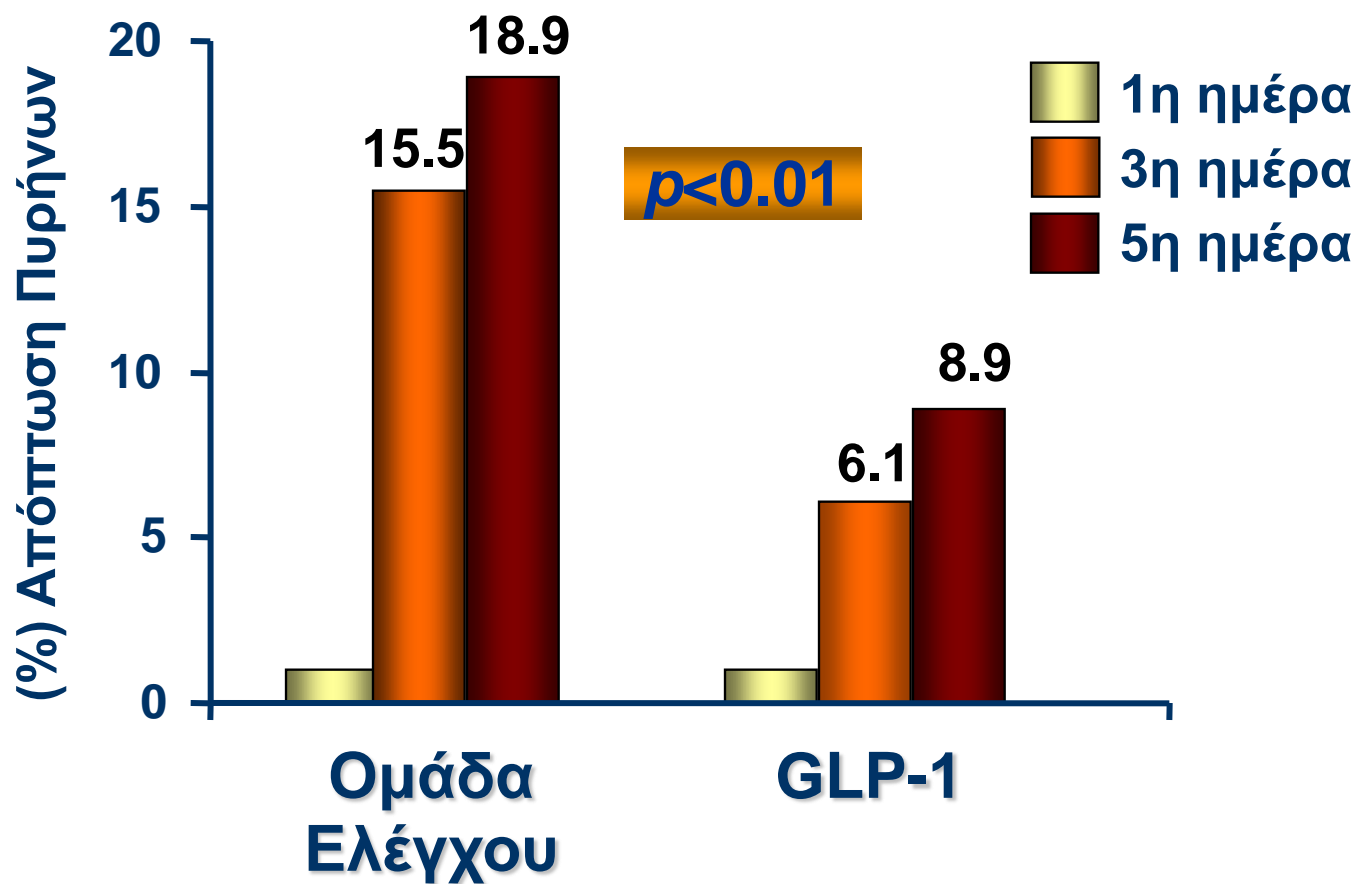
αύξηση 1.4 φορές

Απόπτωση β-κυττάρων:

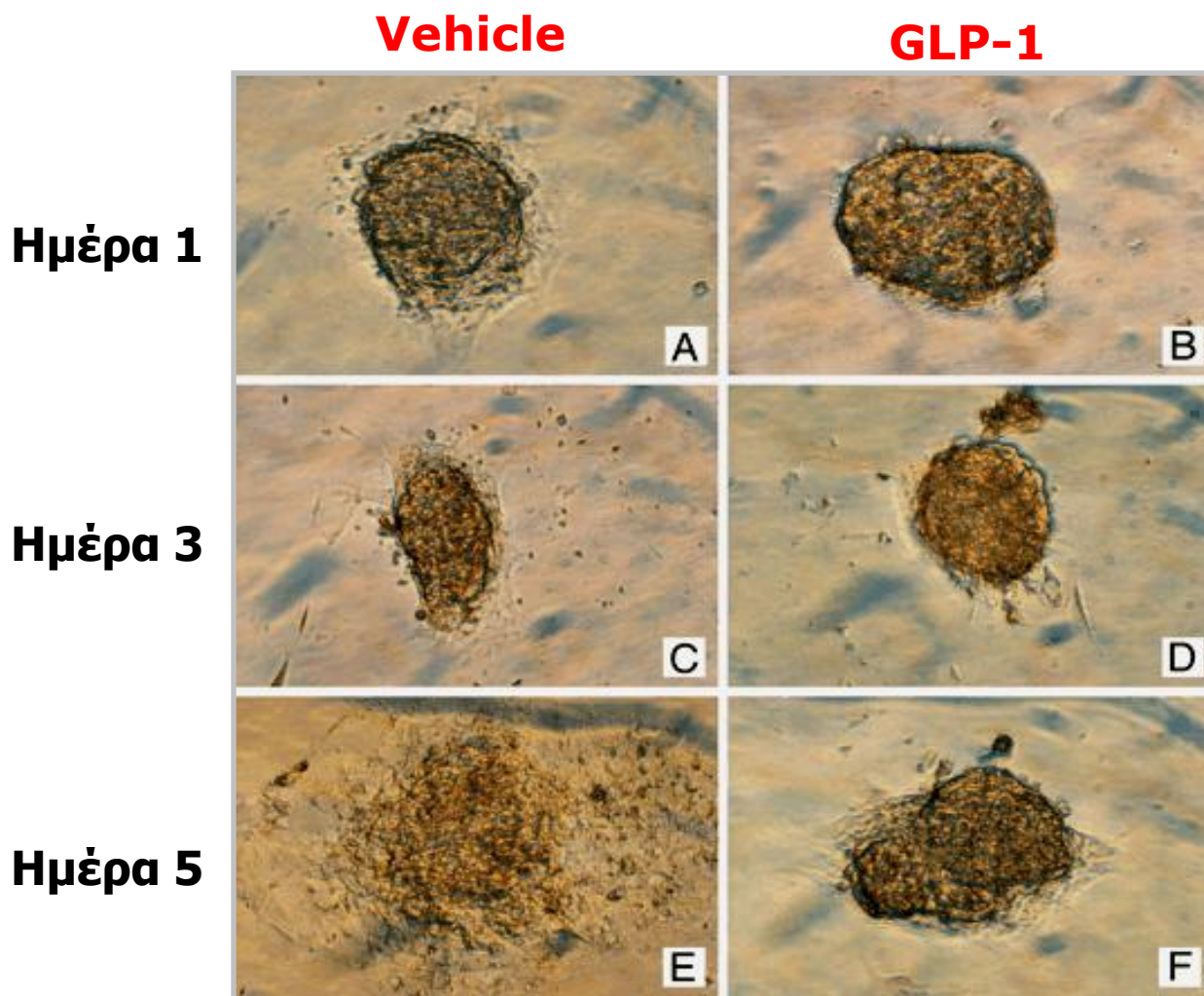
μείωση 3.6 φορές



Η επίδραση του GLP-1 στην απόπτωση β-κυττάρων, απομονωμένων ανθρώπινων νησιδίων



Η επίδραση του GLP-1 στην απόπτωση β-κυττάρων, απομονωμένων ανθρώπινων νησιδίων



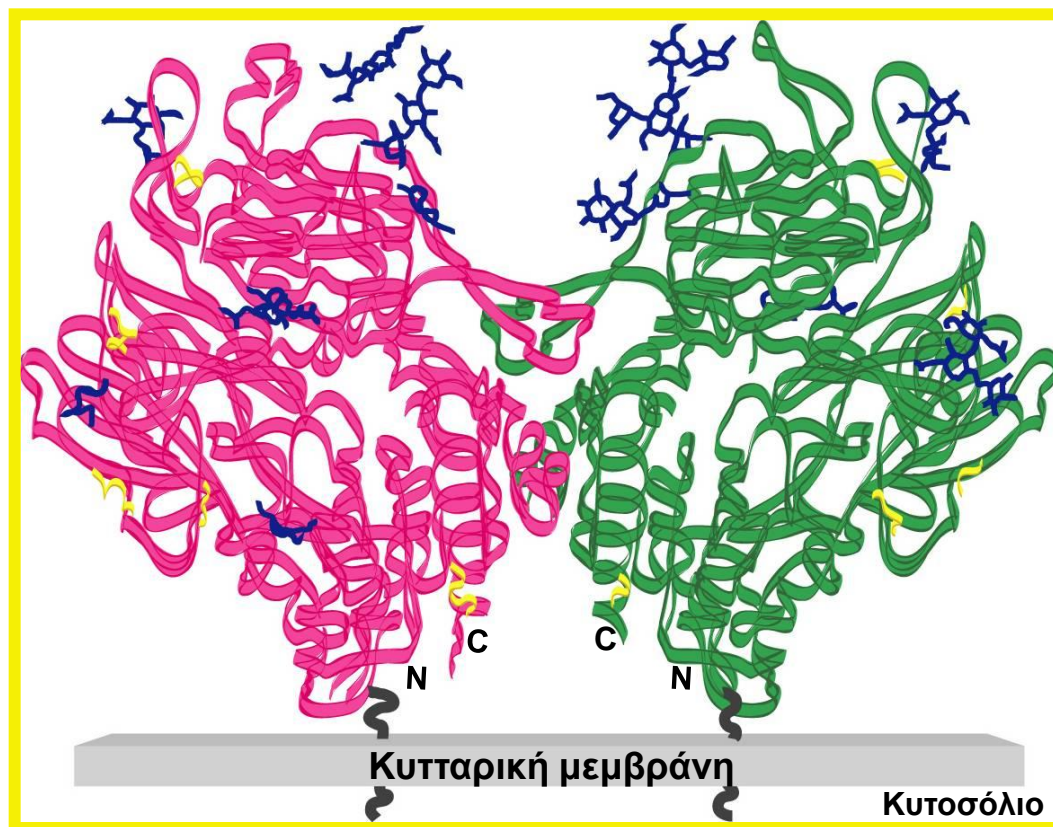
Καλλιέργεια νησιδίων στα οποία χορηγήθηκε GLP-1, διατήρησαν την ακεραιότητά τους για μεγαλύτερη χρονική περίοδο.

Δομή της Ομιλίας

1. Τι είναι οι ινκρετίνες
2. Παραγωγή των ινκρετινών
3. Ιδιότητες και χαρακτηριστικά των ινκρετινών
4. Μηχανισμός δράσης των ινκρετινών
5. Η δράση των ινκρετινών στο σακχ. διαβήτη τύπου 2
6. Ευρήματα ινκρετινών στο εργαστήριο
7. Η αναστολή μέσω του ενζύμου DPP-4
8. Πλεονεκτήματα της DPP-4 αναστολής

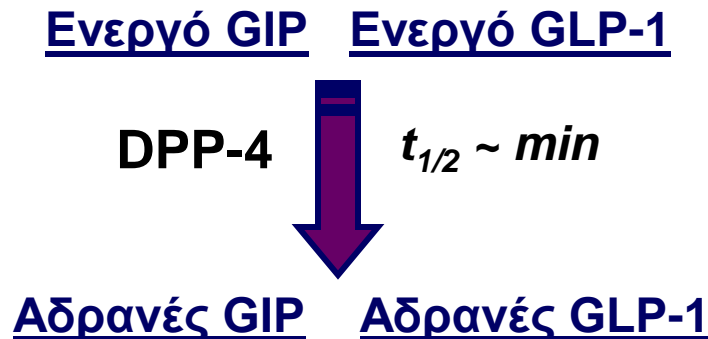


Το ένζυμο DPP-4 (Dipeptidyl Peptidase 4)



Το ένζυμο DPP-4 (Dipeptidyl Peptidase 4) είναι υπεύθυνο για την αδρανοποίηση του GLP-1 & GIP

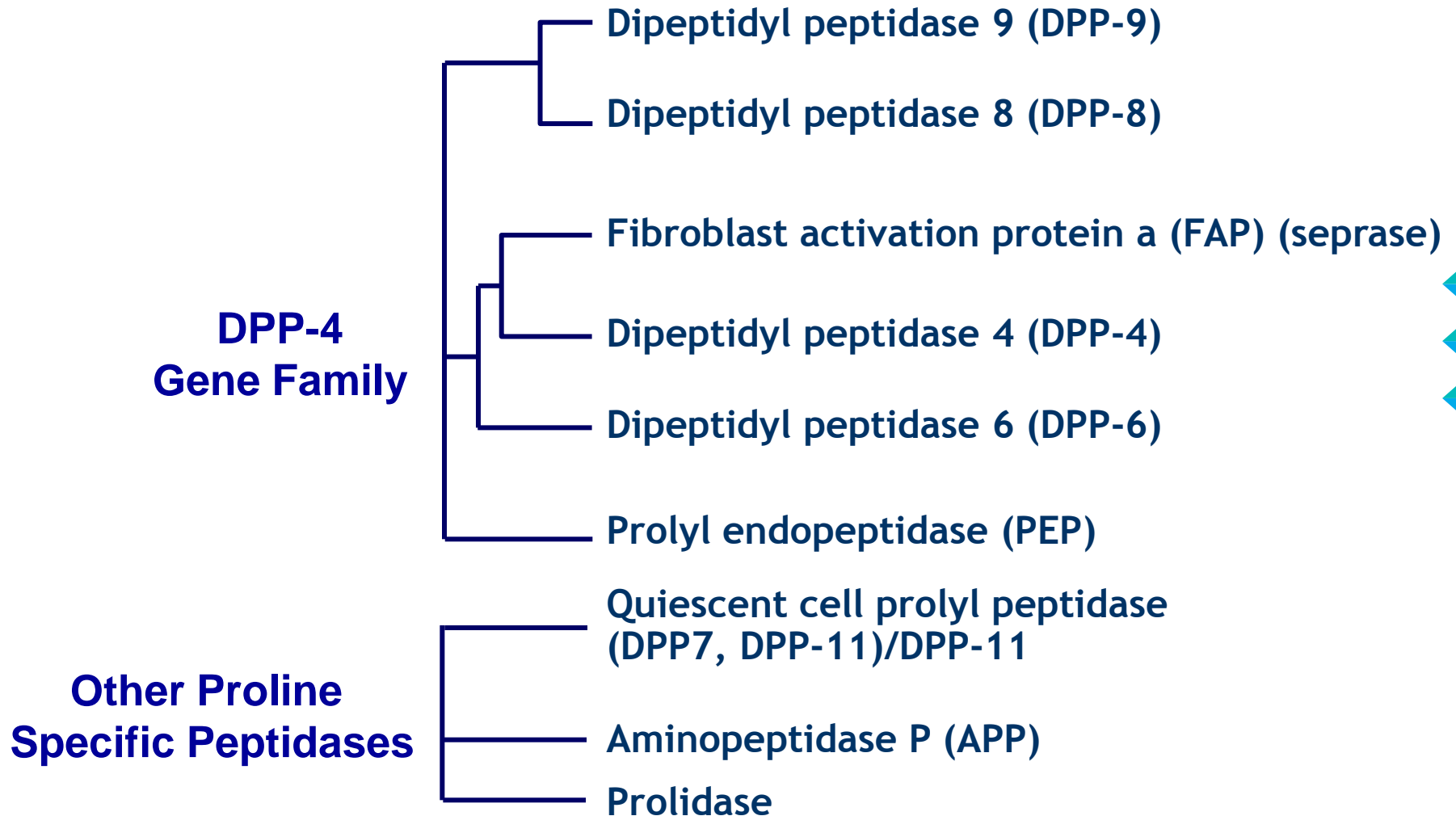
Διπεπτιδυλική Πεπτιδάση 4 (DPP-4):



- Μέλος της μεγάλης οικογένειας των πρωτεασών
- Είναι σερινική διπεπτιδάση
- Εκφράζεται στην επιφάνεια κυττάρων, αλλά και ως διαλυτή στην κυκλοφορία
- Το GLP-1 και το GIP είναι οι μόνες επιβεβαιωμένες ουσίες στους ανθρώπους στις οποίες δρα
- Πανομοιότυπο με το CD26
- (ένα marker ενεργοποιημένων Τ-λεμφοκυττάρων)



Το ένζυμο DPP-4 ανήκει στην οικογένεια των ειδικών Πεπτιδασών Προλίνης

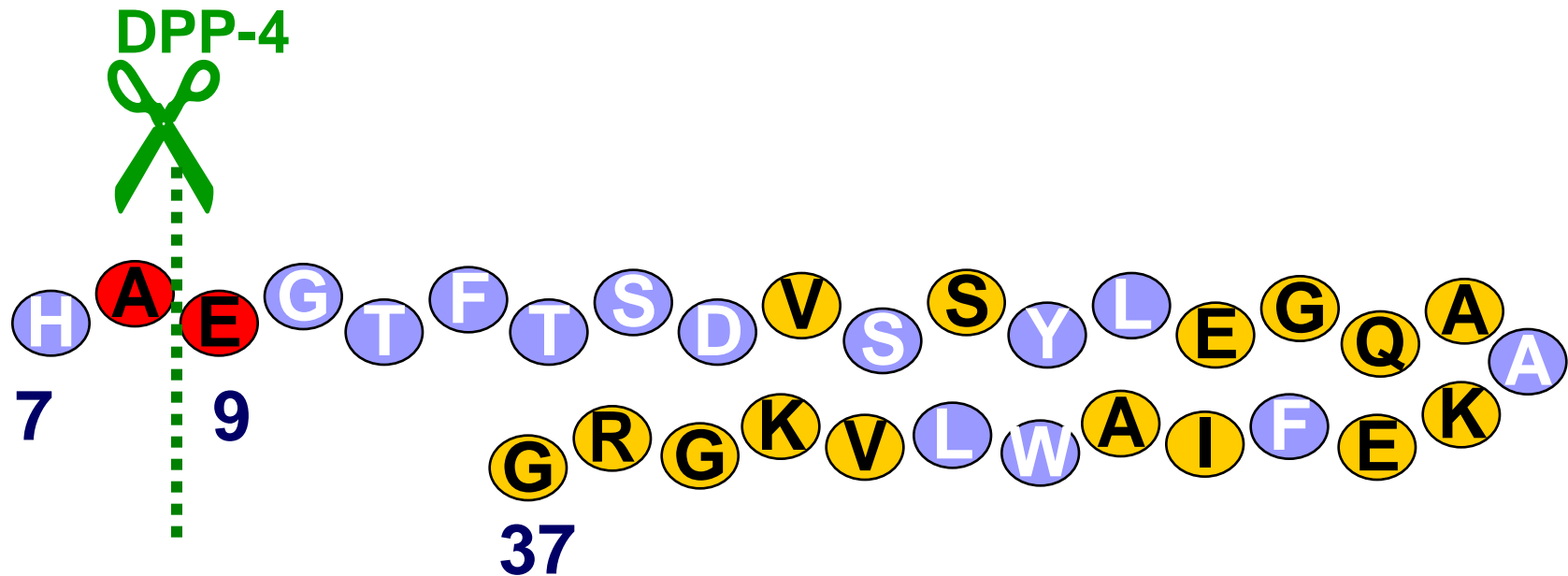


Η δράση των εκλεκτικών DPP-4 αναστολέων
δεν συνοδεύεται από παρενέργειες, που παρατηρούνται
με τους μη εκλεκτικούς αναστολείς

	<u>Μη εκλεκτικός αναστολέας (DPP-8/9 & DPP-4)</u>	<u>Εκλεκτικός αναστολέας DPP-8/9</u>	<u>Εκλεκτικός αναστολέας DPP-4</u>
Study of T-Cell Proliferation¹			
Μείωση του πολλαπλασιασμού	+	+	-
2-Week Rat Toxicity Study²			
Αλωπεκία	+	+	-
Θρομβοκυττοπενία	+	+	-
Αναιμία	+	+	-
Διόγκωση Σπληνός	+	+	-
Θνησιμότητα	+	+	-
Acute Dog Toxicity Study³			
Αιματηρές κενώσεις	+	+	-



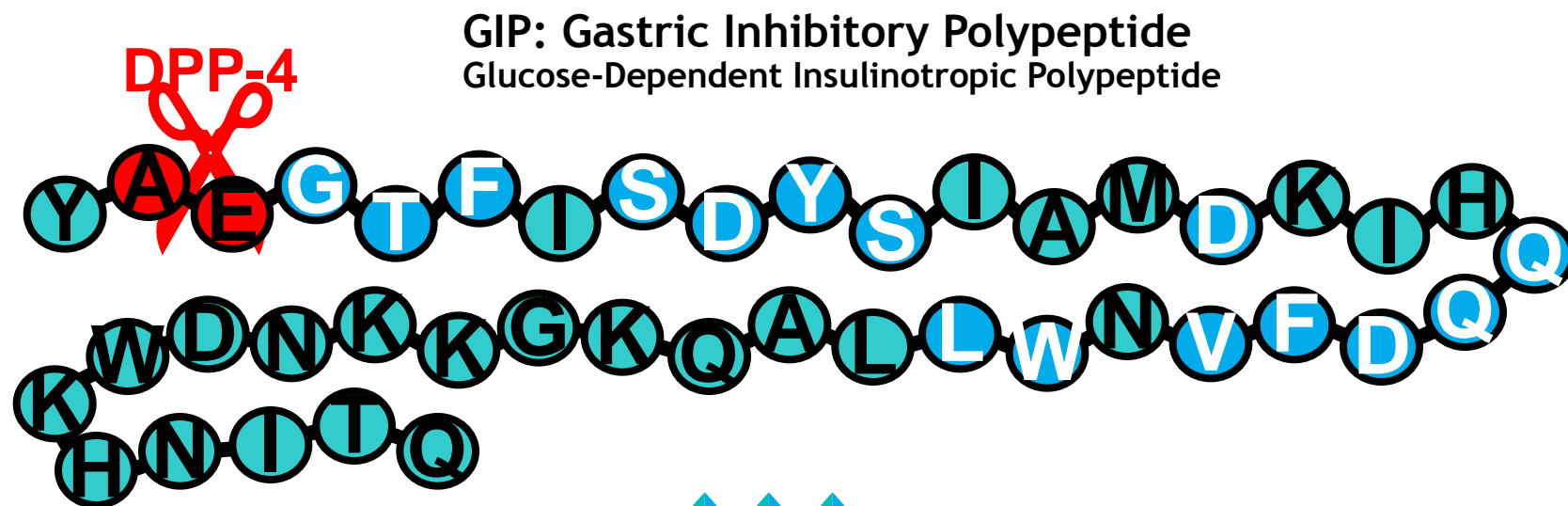
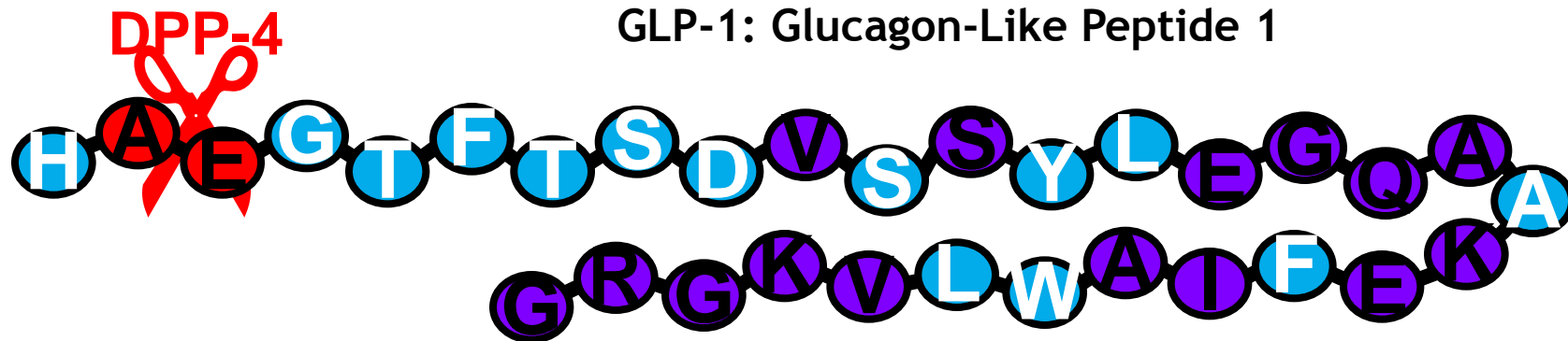
Το φυσιολογικά παραγώμενο GLP-1, ταχύτατα διασπάται από το ένζυμο DPP-4



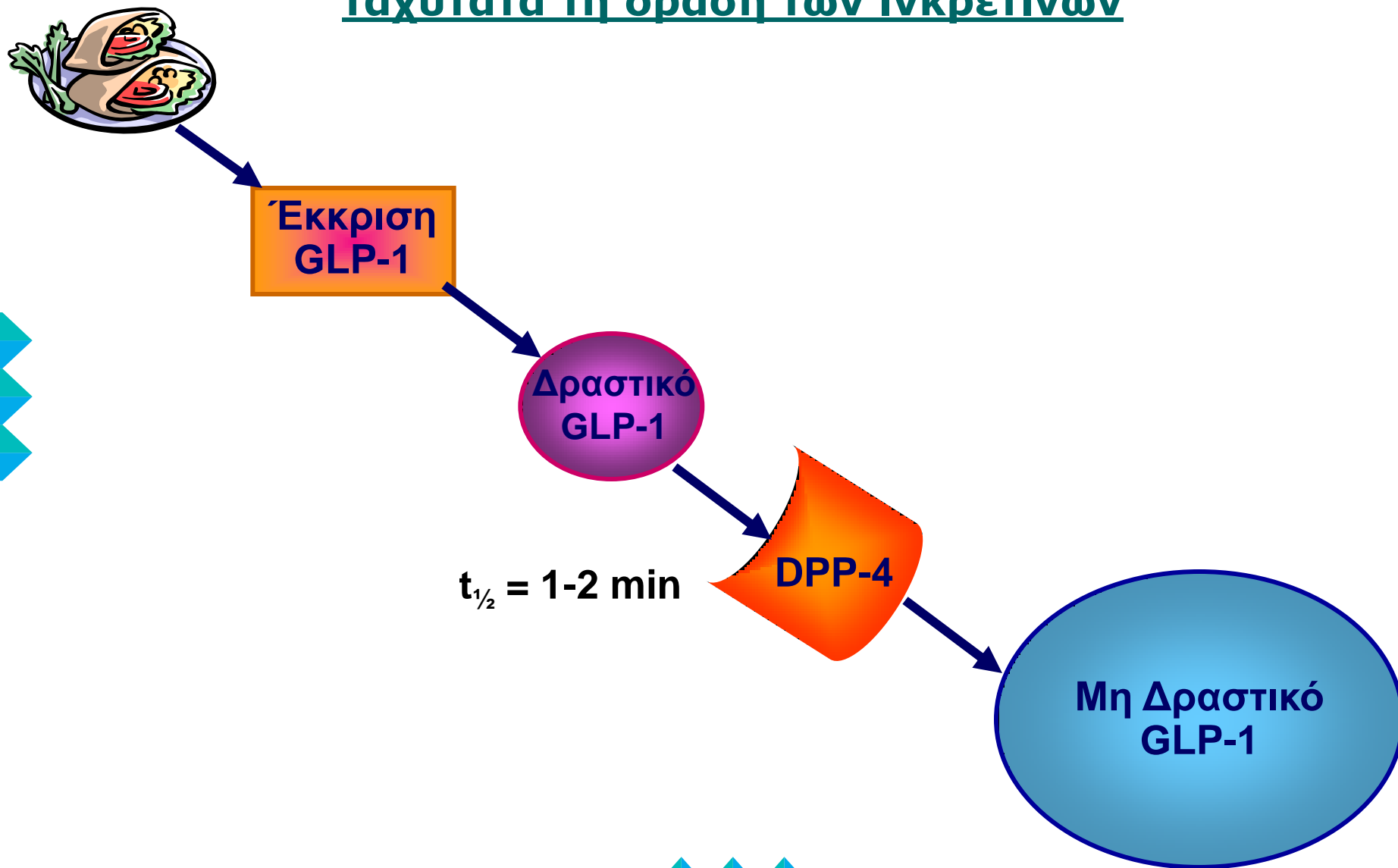
$$T_{1/2} = 1-2 \text{ minutes}$$



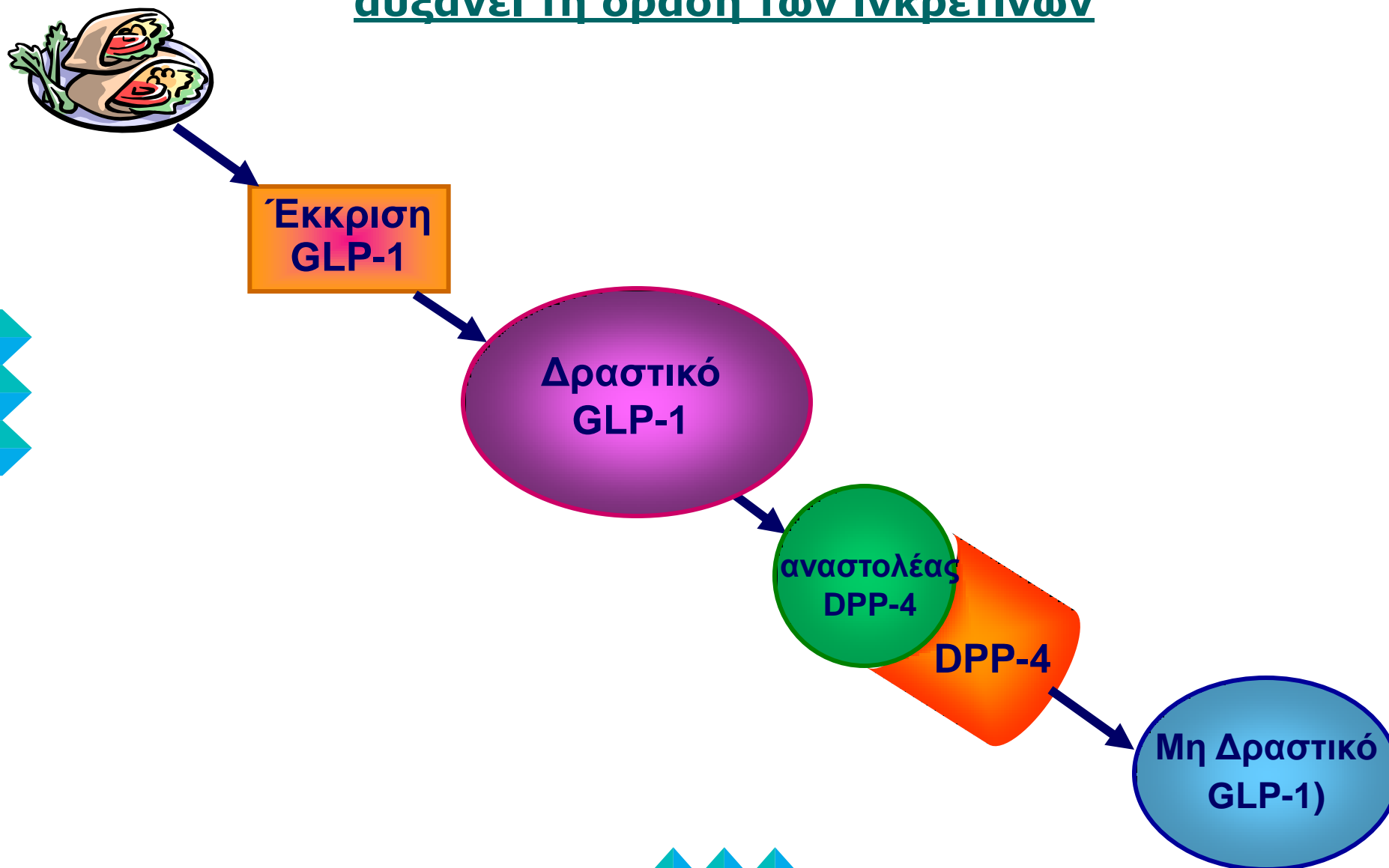
Το φυσιολογικά παραγώμενα GLP-1 & GIP, ταχύτατα διασπώνται από το ένζυμο DPP-4



Η φυσιολογική δράση του ενζύμου DPP-4, αναστέλει ταχύτατα τη δράση των ινκρετινών



Η αναστολή της δράσης του ενζύμου DPP-4, αυξάνει τη δράση των ινκρετινών

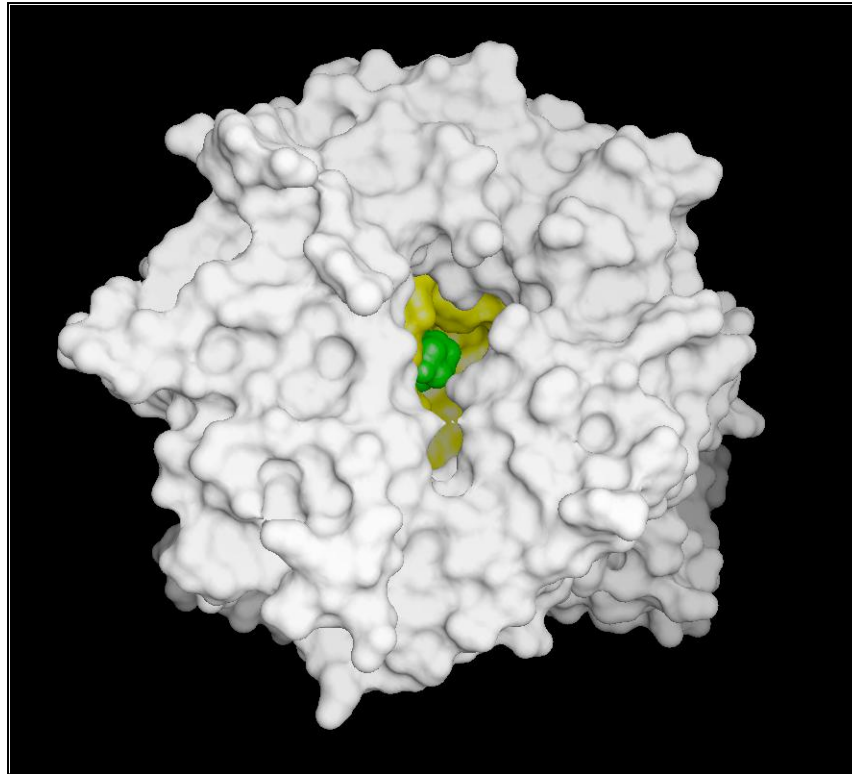
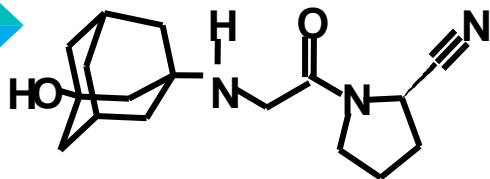


Δομή της Ομιλίας

1. Τι είναι οι ινκρετίνες
2. Παραγωγή των ινκρετινών
3. Ιδιότητες και χαρακτηριστικά των ινκρετινών
4. Μηχανισμός δράσης των ινκρετινών
5. Η δράση των ινκρετινών στο σακχ. διαβήτη τύπου 2
6. Ευρήματα ινκρετινών στο εργαστήριο
7. Η αναστολή μέσω του ενζύμου DPP-4
8. Πλεονεκτήματα της DPP-4 αναστολής

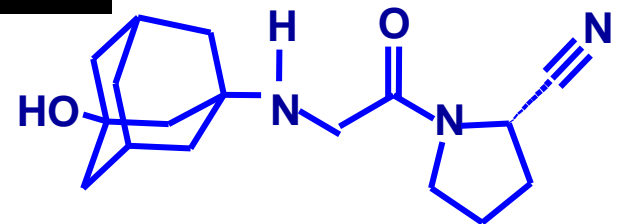


Η κρυσταλλογραφική μορφή του ανθρώπινου ενζύμου DPP-4,
η δραστική θέση σύνδεσής του (κίτρινο) &
η συνδεδεμένη σε αυτή Vildagliptin (πράσινο)

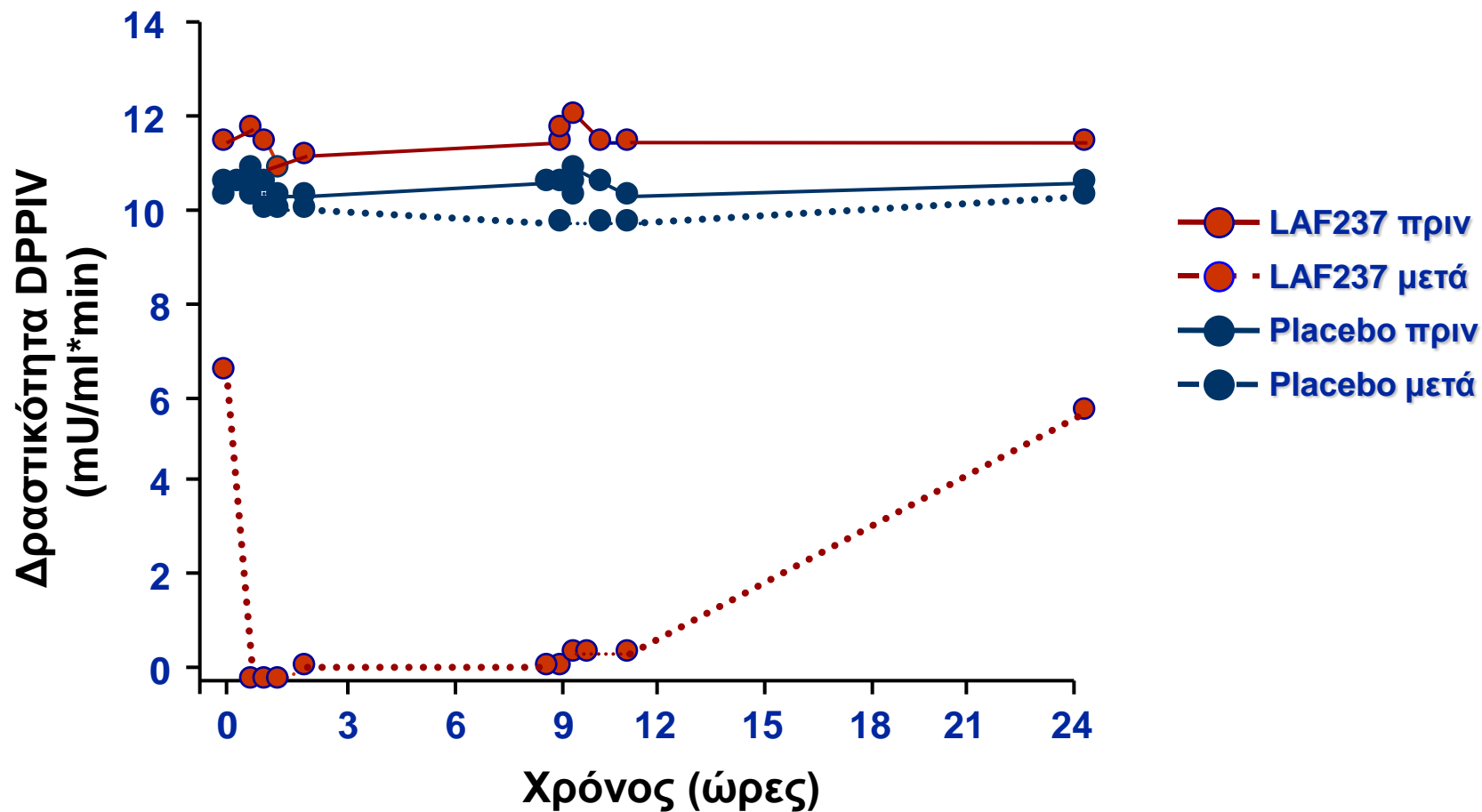


Vildagliptin:

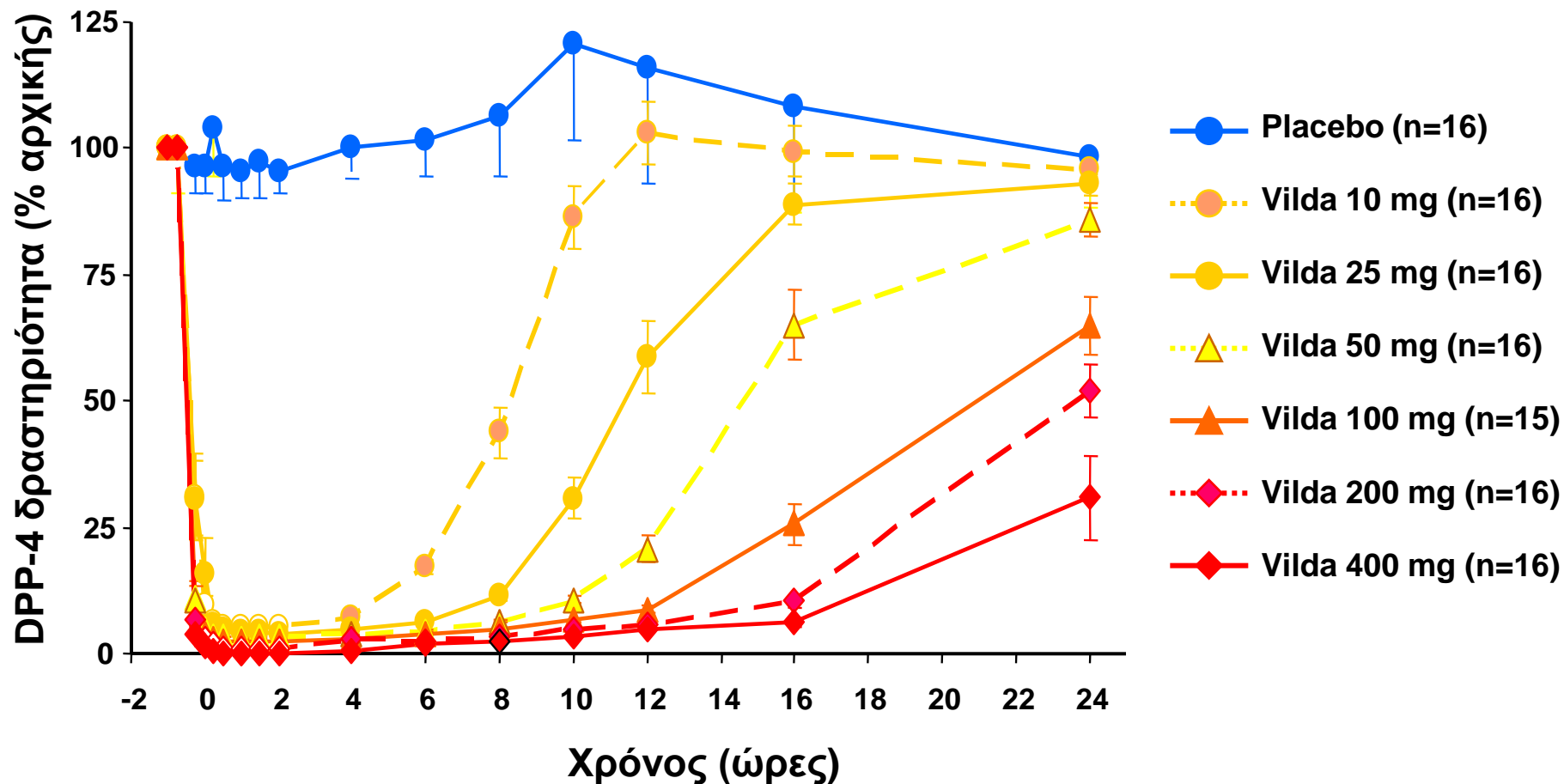
Υψηλή εκλεκτικότητα με το DPP-4
 Υψηλή συγγένεια με το DPP-4
 Αναστρέψιμη αναστολή



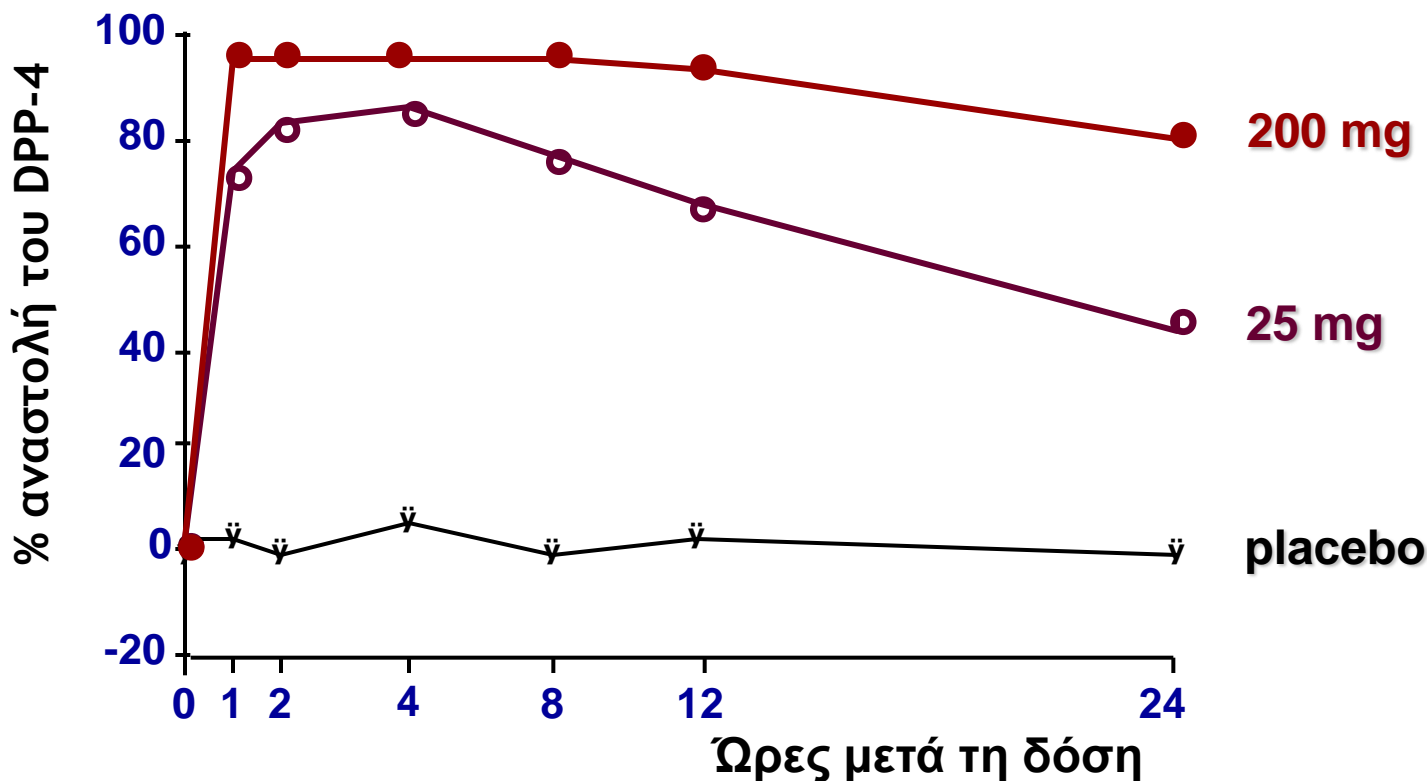
Η 24ωρη δραστικότητα του ενζύμου DPP-4, πριν & μετά από χορήγηση placebo ή 100 mg Vildagliptin για 4 εβδομάδες, σε τύπου 2 διαβητικά άτομα



Η αναστολή της δραστηριότητας του ενζύμου DPP-4 εξαρτάται από τη δοσολογία της χορηγούμενης Γλιπτίνης (Vildagliptin)



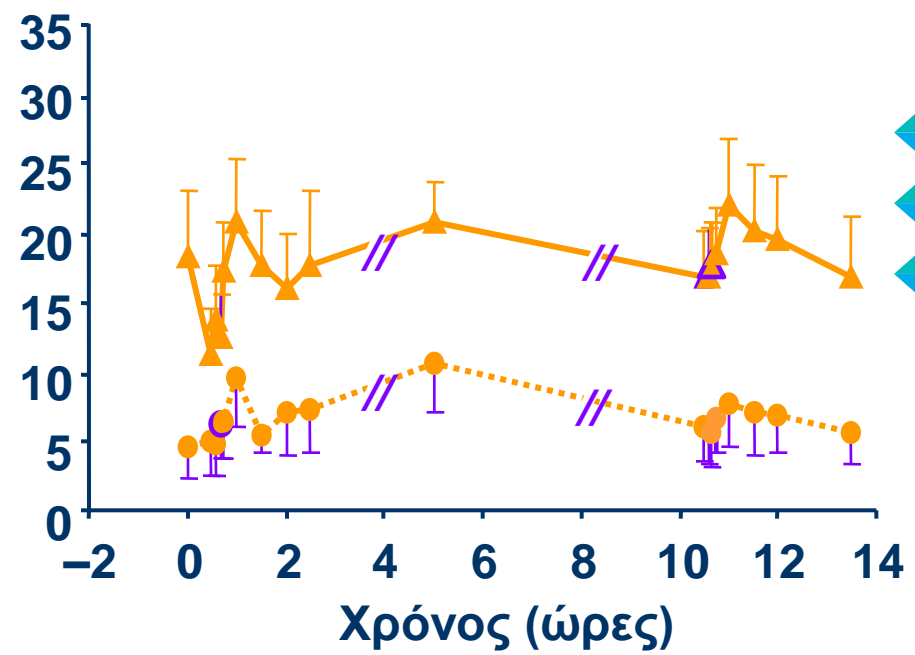
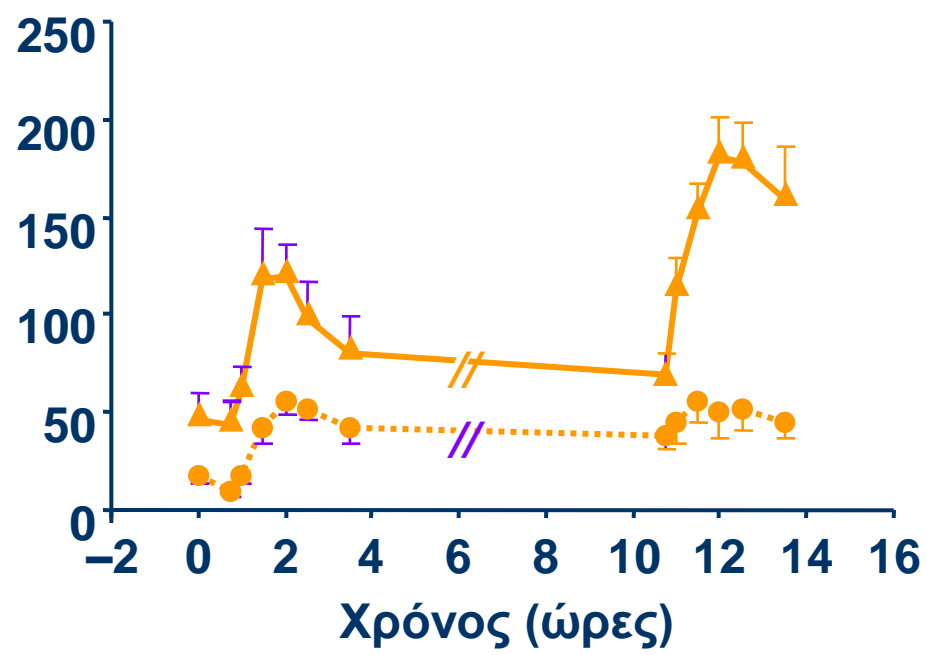
Η αναστολή του ενζύμου DPP-4 εξαρτάται από τη δοσολογία της χορηγούμενης Γλιπτίνης (Sildagliptin)



DPP-4 αναστολή με Vildagliptin, αυξάνει τα επίπεδα των δραστικών GIP & GLP-1, σε άτομα με σακχ. διαβήτη τύπου 2

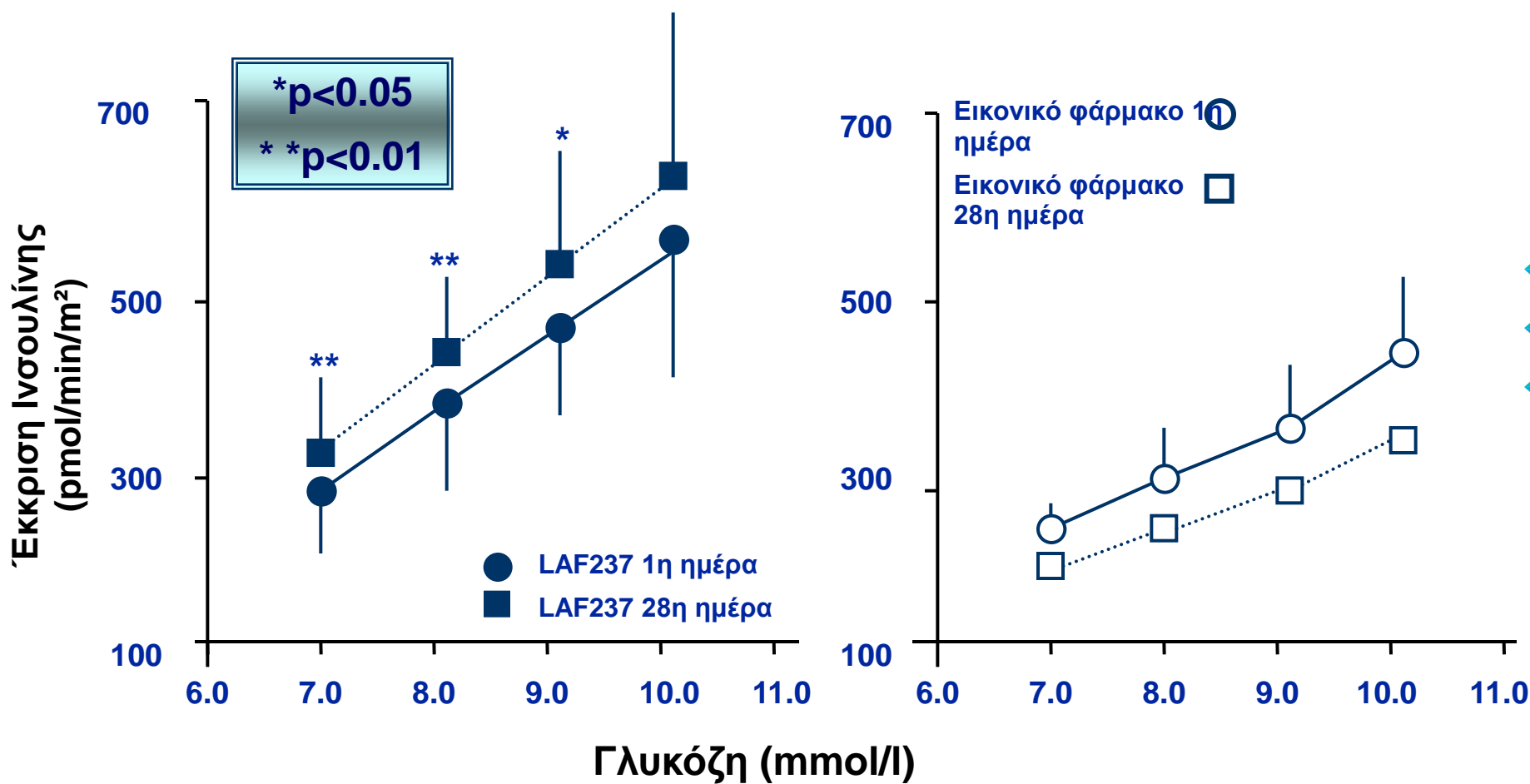
Δραστικό GIP (pmol/L)

Δραστικό GLP-1 (pmol/L)

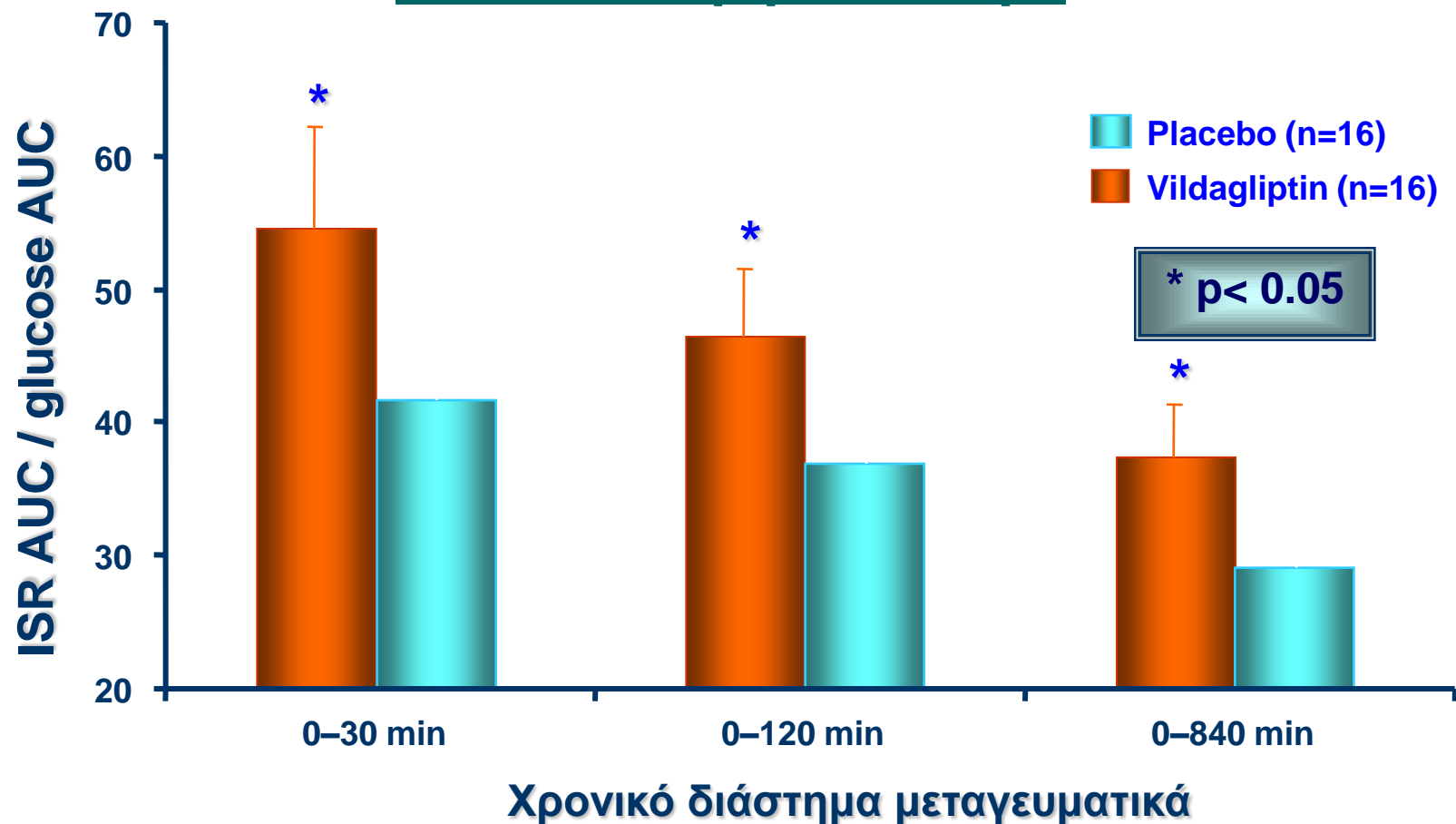


● Vildagliptin Ημέρα 1 ▲ Vildagliptin Ημέρα 28

Η Vildagliptin αυξάνει την ανταποκρισιμότητα των β-κυττάρων στη γλυκόζη αίματος, σε τύπου 2 διαβητικούς

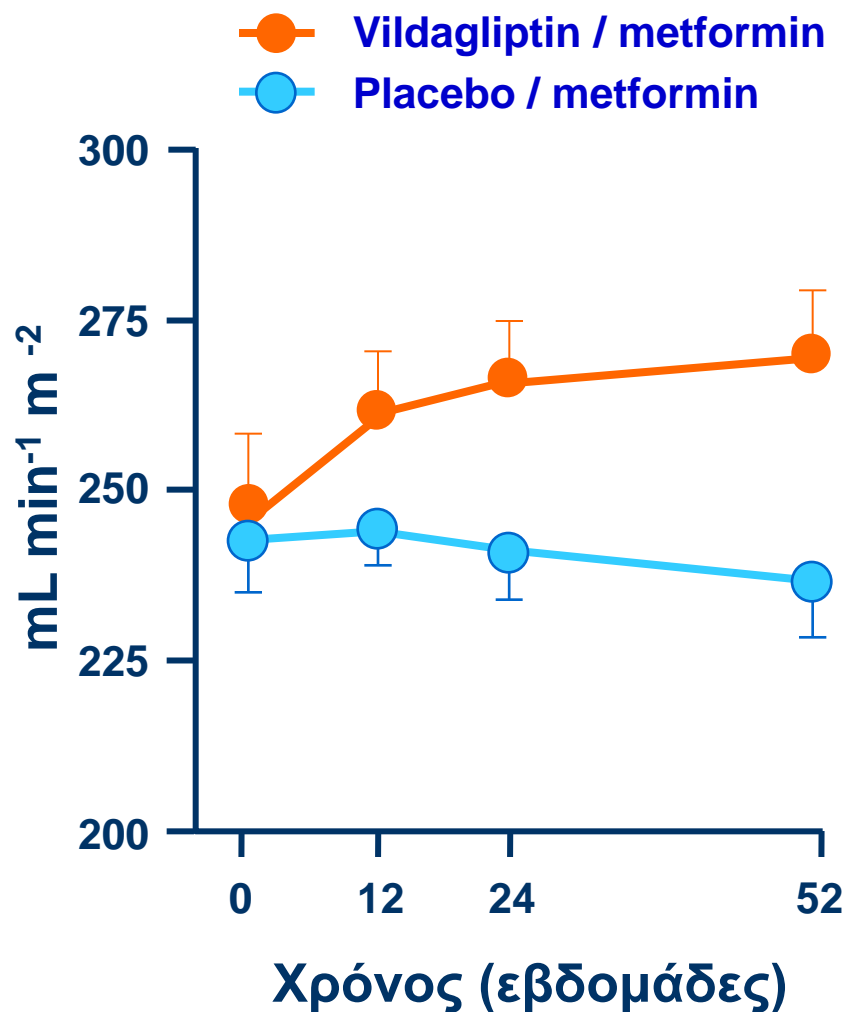


Η εμφάραξ χορήγηση Vildagliptin βελτιώνει την δραστικότητα των β-κυττάρων (β-cell function), σε σχέση με το placebo σε τύπου 2 διαβητικά άτομα



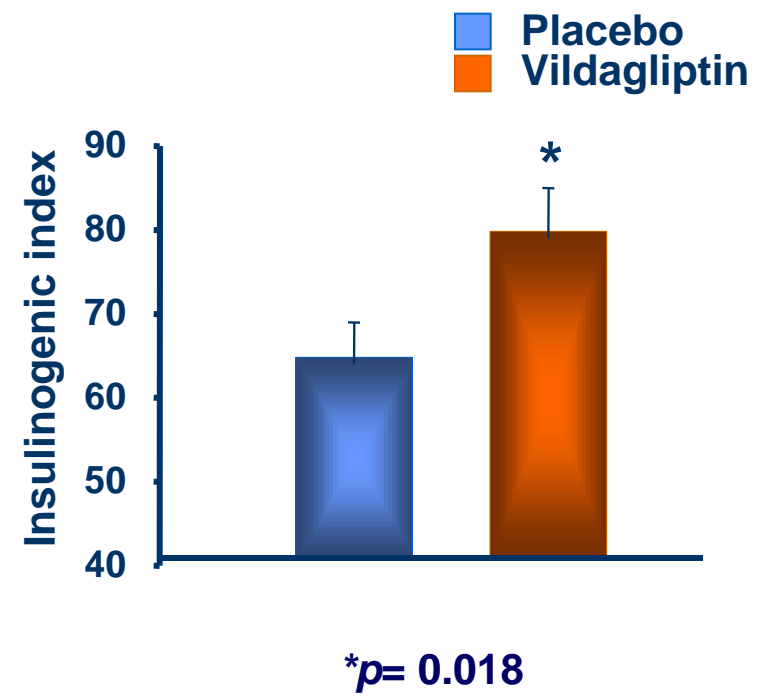
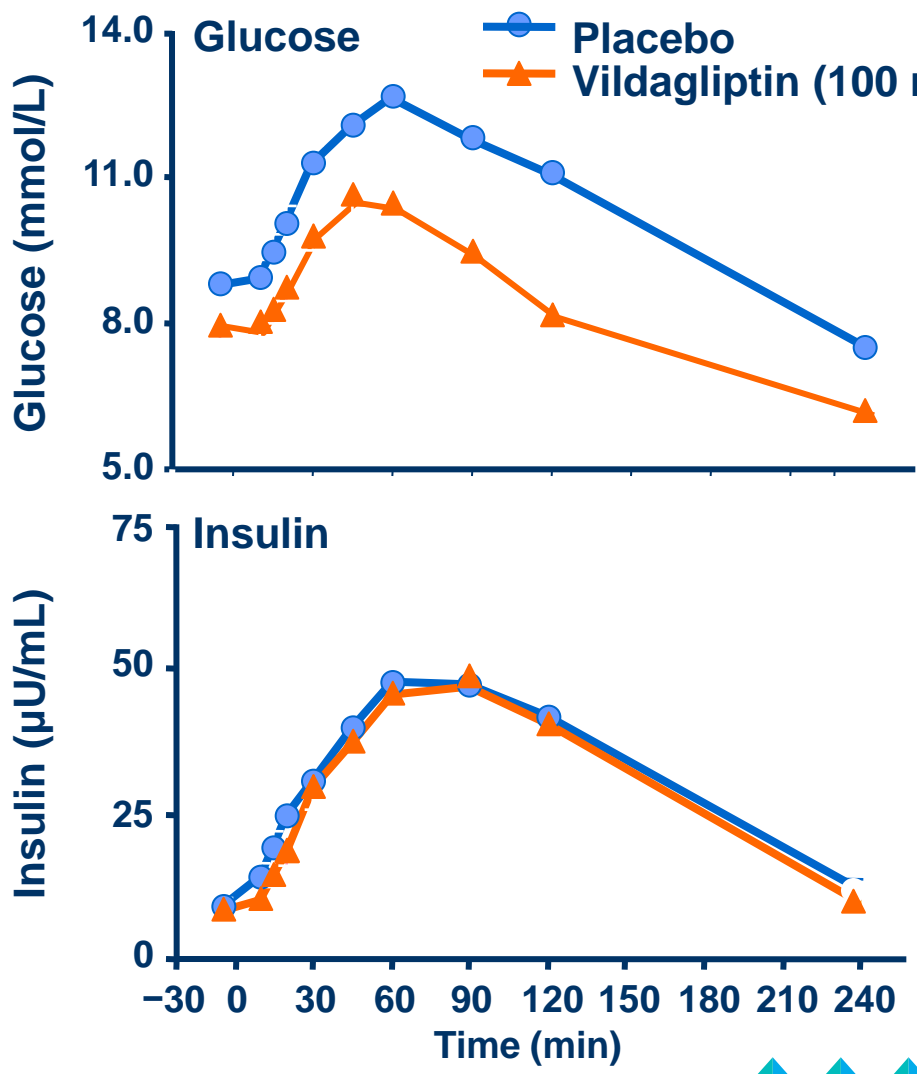
AUC= Area Under the Curve
ISR= Insulin Secretion Rate

Η χορήγηση Vildagliptin αυξάνει την ινσουλινοευαισθησία σε διαβητικούς τύπου 2 υπό αγωγή με μετφορμίνη

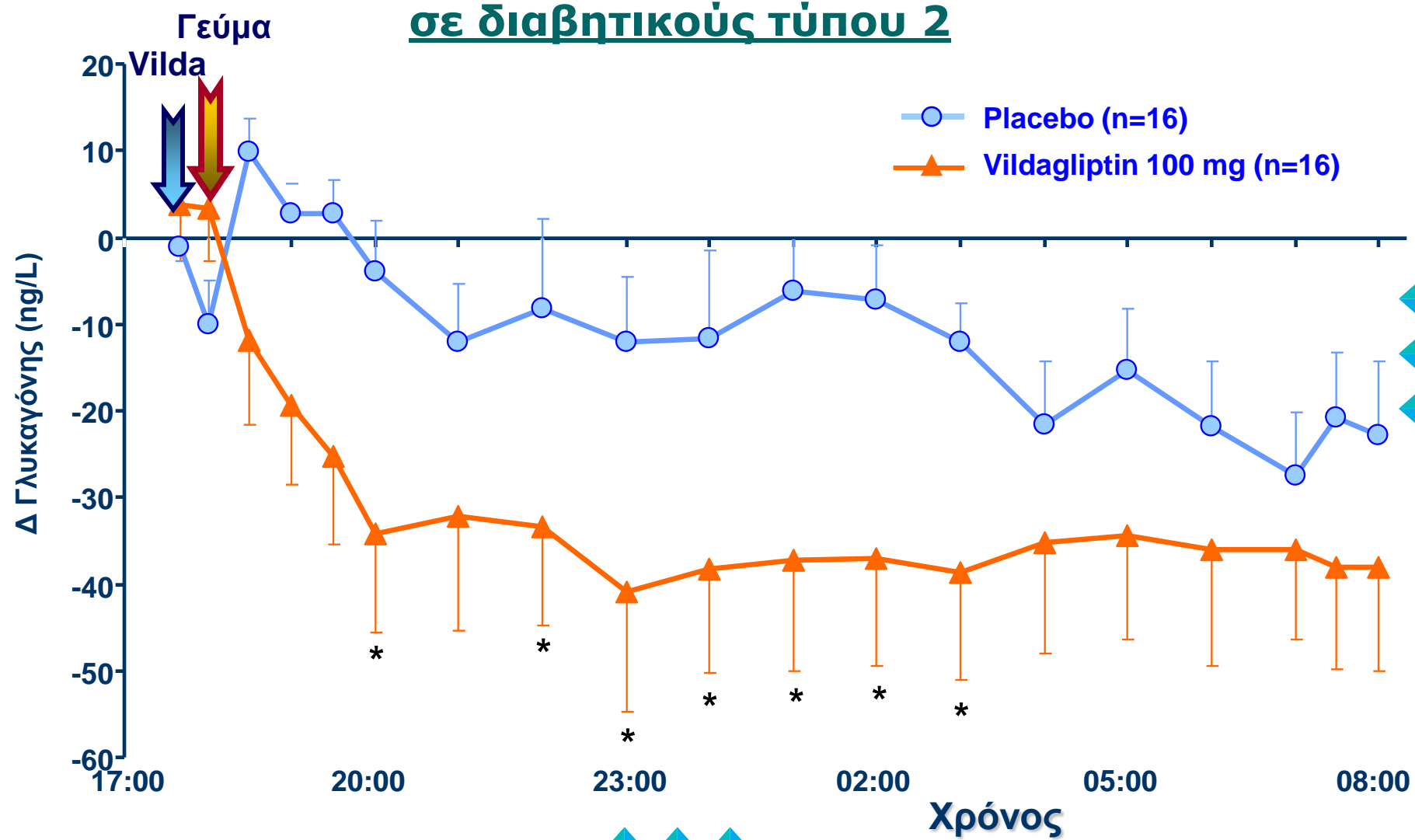


* p < 0.05

Η μεταγευματική γλυκαιμία μειώνεται μετά 4 εβδομάδων θεραπεία με Vildagliptin σε διαβητικούς τύπου 2 υπό δίαιτα



Η εμφάξ χορήγηση Vildagliptin καταστέλει τη μεταγευματική έκκριση γλυκαγόνης σε σχέση με το placebo, σε διαβητικούς τύπου 2



Η εμφάξ χορήγηση Vildagliptin καταστέλει την ενδογενή ηπατική παραγωγή γλυκόζης σε σχέση με το placebo, σε διαβητικούς τύπου 2

