



24ο Συνέδριο
Διαβητολογικής Εταιρείας
Βορείου Ελλάδος
25-27 Νοεμβρίου 2010

ΒΙΛΝΤΑΓΛΙΠΤΙΝΗ: ΜΕΤΑ ΤΗ ΜΕΤΦΟΡΜΙΝΗ ΜΕ ΑΣΦΑΛΕΙΑ & ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ

Είναι όλες οι θεραπείες βασισμένες
στο φαινόμενο της ινκρετίνης ίδιες ;

Π.Γ.ΧΑΛΒΑΤΣΙΩΤΗΣ

*Β' ΠΡΟΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ – ΜΟΝΑΔΑ ΕΡΕΥΝΑΣ
& ΔΙΑΒΗΤΟΛΟΓΙΚΟ ΚΕΝΤΡΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΓΕΝ.ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ "ΑΤΤΙΚΟΝ"*



PREVENTING AND TREATING DIABETES:

Health Insurance Reform and Diabetes in America



*HHS Secretary
Kathleen Sebelius*

“ Skyrocketing health care costs leave an increasing number of Americans **uninsured** or with less meaningful coverage than they need and deserve **especially the 24 million Americans with diabetes the fifth deadliest disease in the nation.**”

Diabetes cost the United States \$174 billion in 2007, **an increase of \$8 billion per year** over the last 5 years.

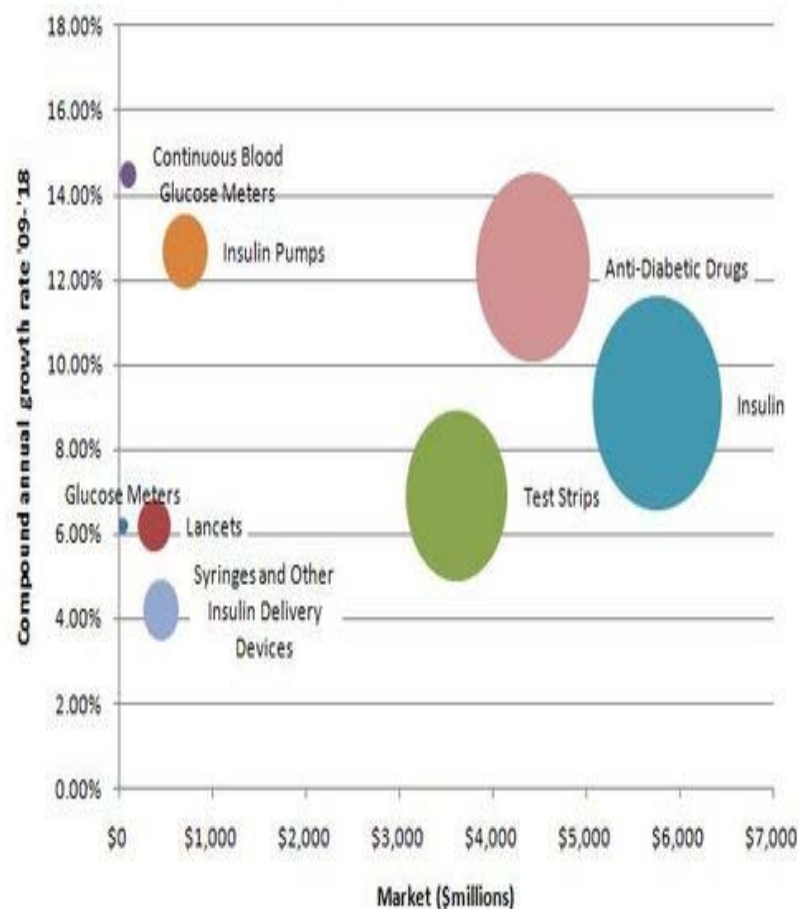
The total cost is a combination of \$116 billion in **direct costs** of treatment and \$58.3 billion in **indirect costs** of lost productivity.”



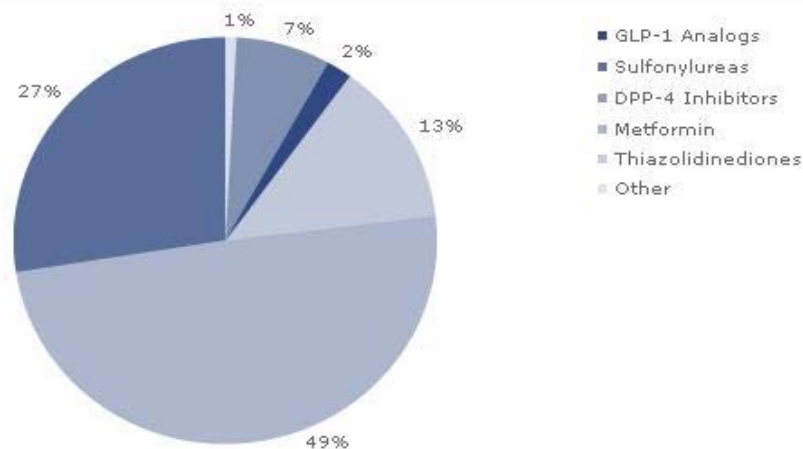
New Diabetes Drug Market

11.700 USD/year per diabetic in 2009

U.S. Diabetes Market, by Segment, Size and Growth
2009-2018

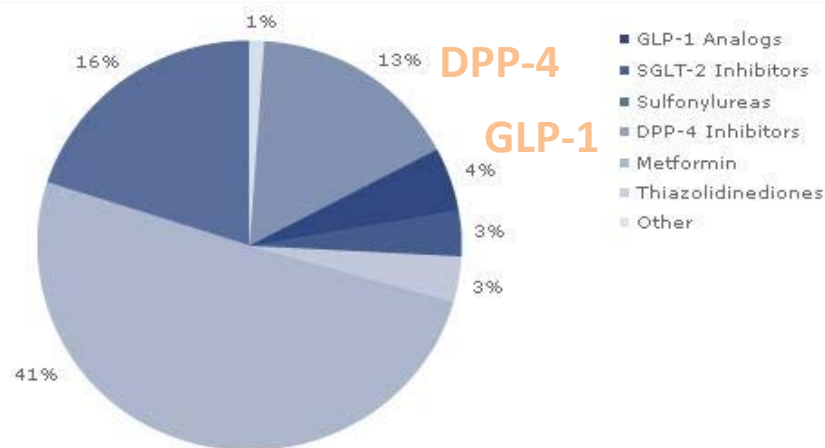


YTD 2010—TRx Count Market Share (Diabetes, Non-Insulin)



Source: Morningstar Analysis

2019E—TRx Count Market Share (Diabetes, Non-Insulin)



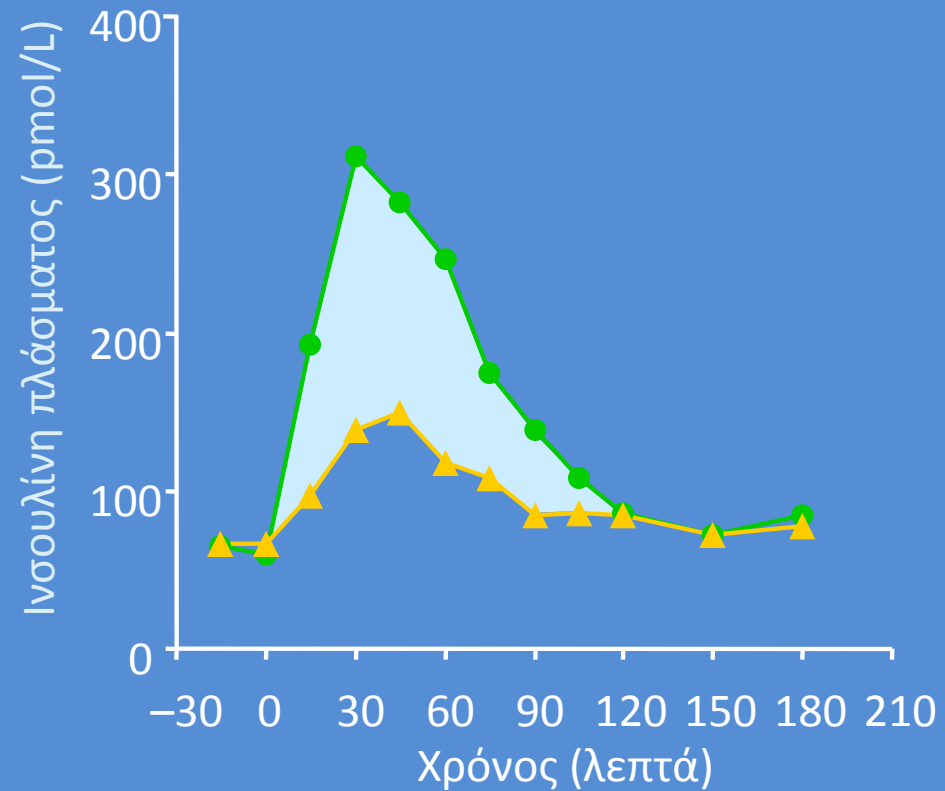
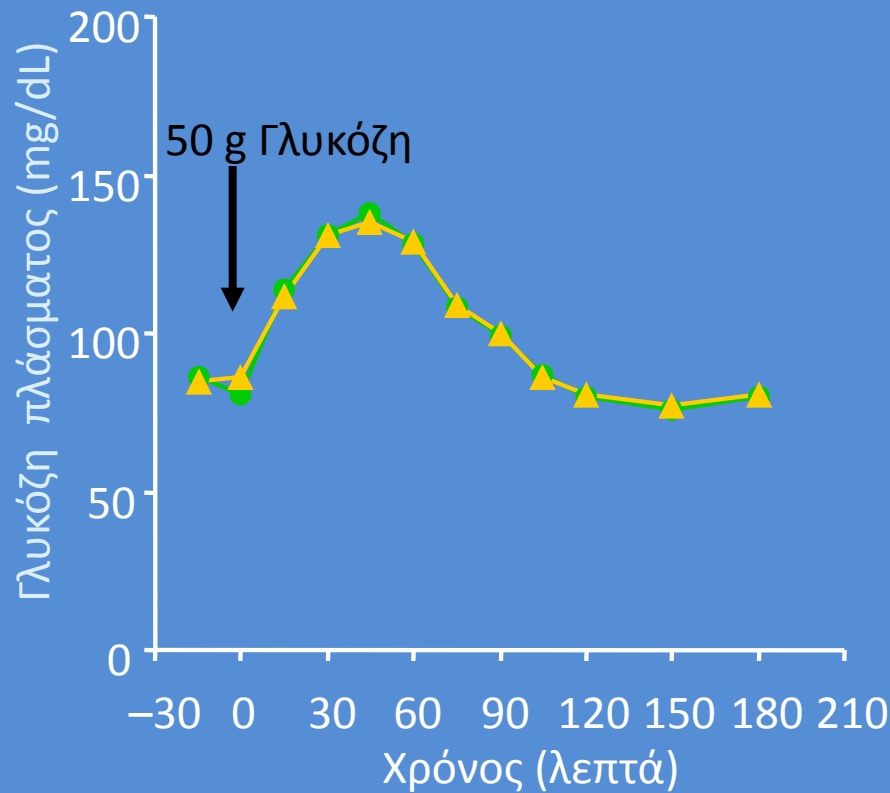
Source: Morningstar Analysis

price is what we pay
& value is what we get



«Επίδραση των Ινκρετινών»

Ανταπόκριση στην Γλυκόζη από το στόμα έναντι της IV Γλυκόζης

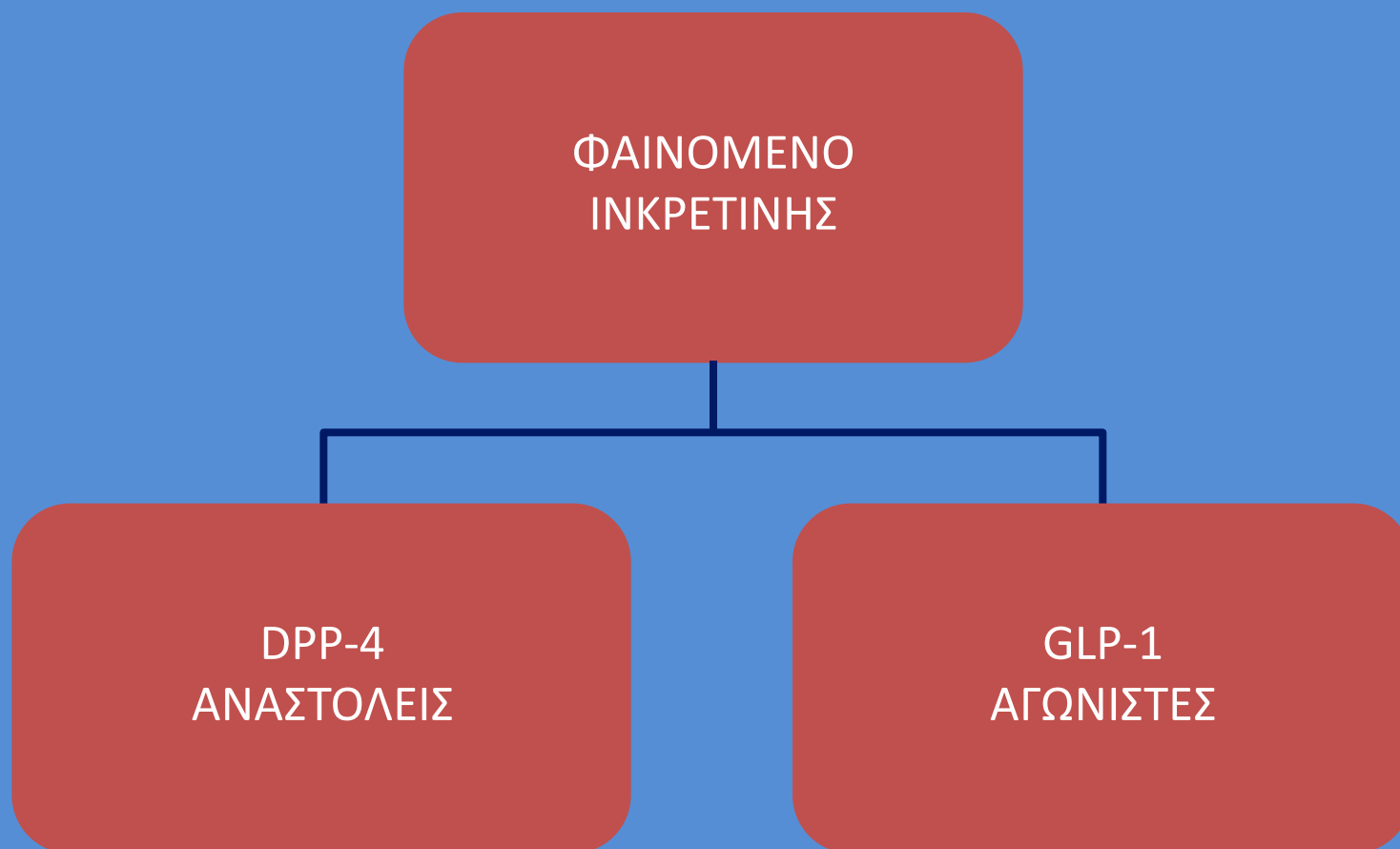


N=6

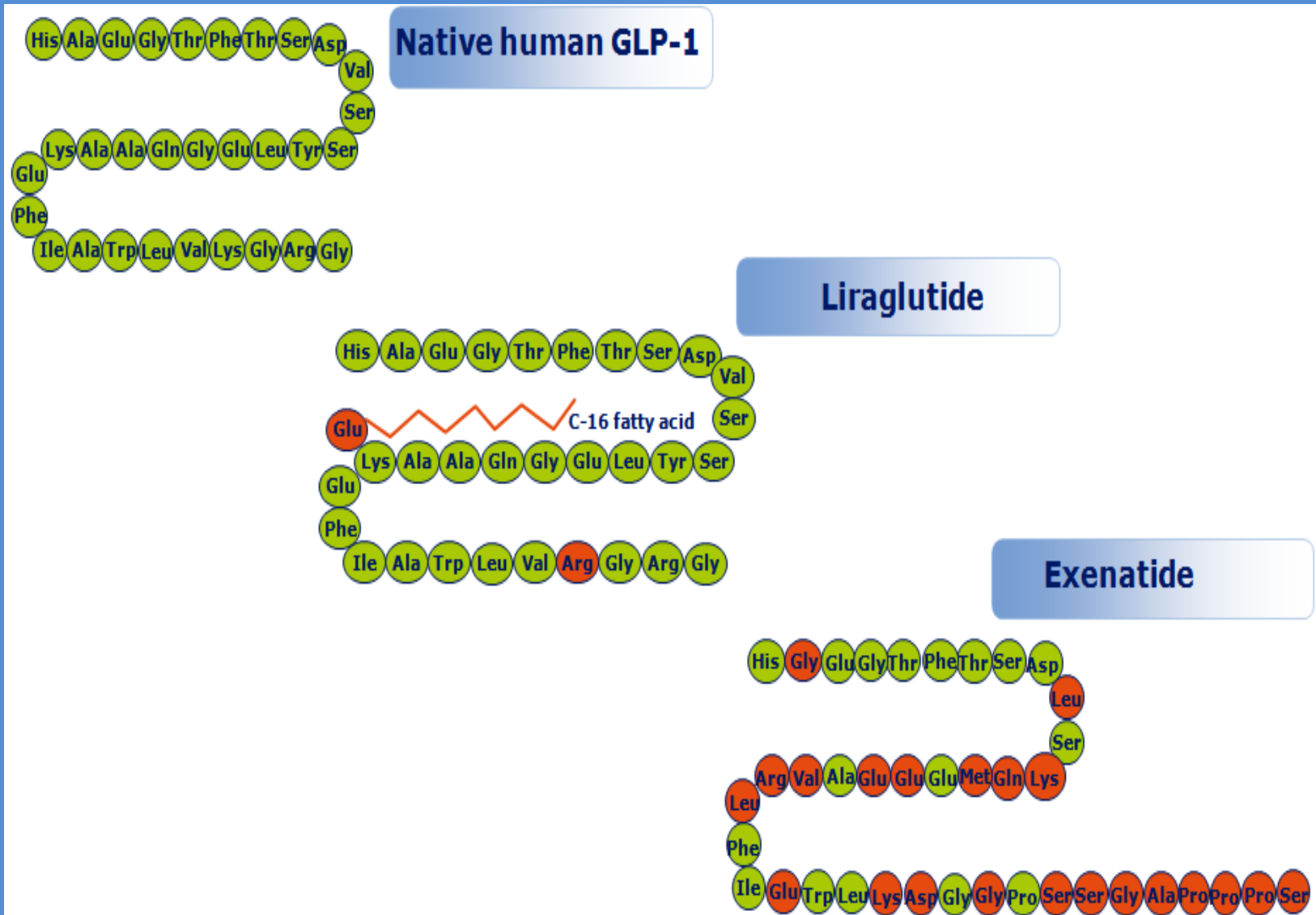
● Από το στόμα

▲ IV

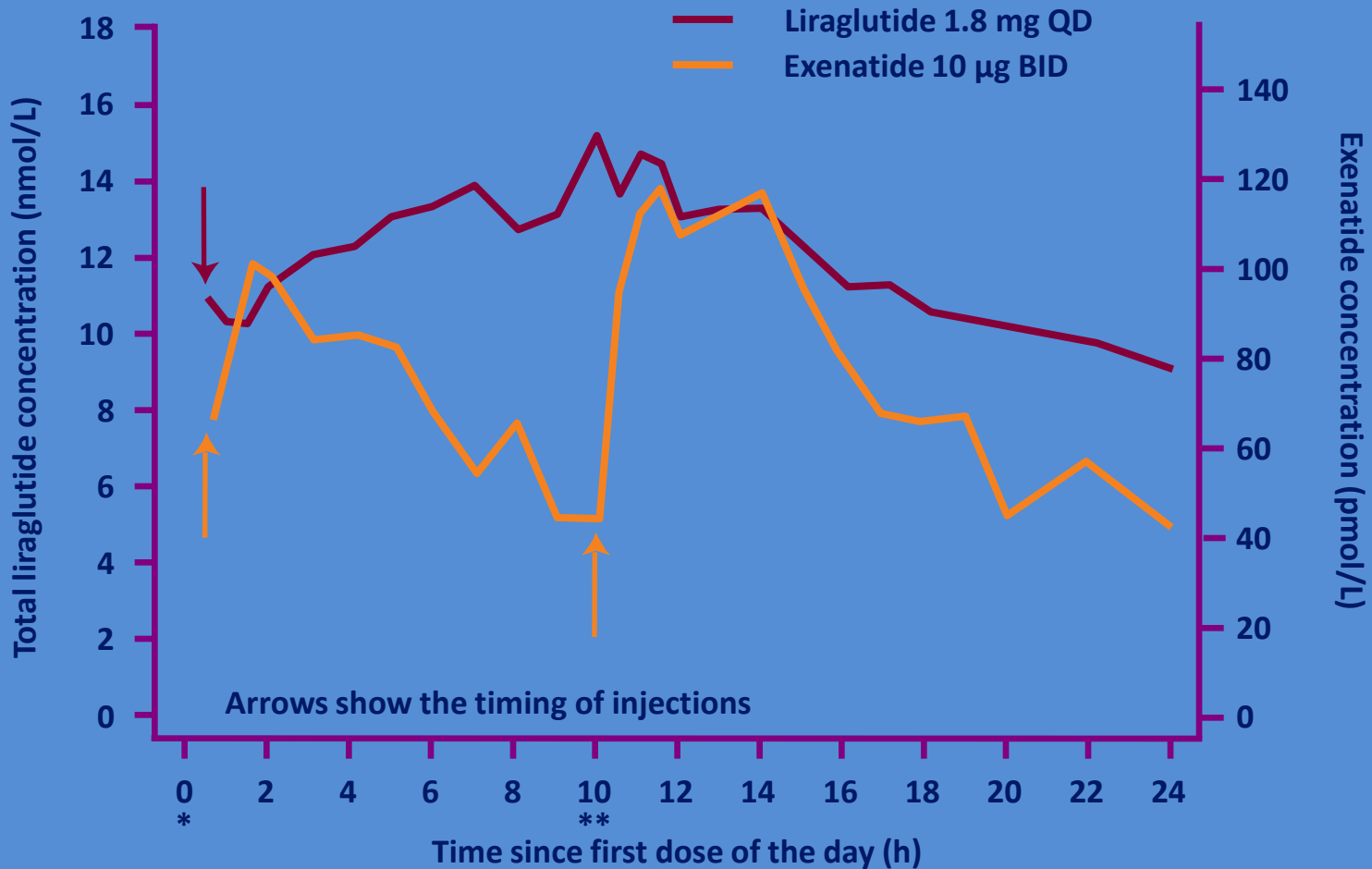
Η ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΟΥ ΒΑΣΙΖΕΤΑΙ ΣΤΟ ΦΑΙΝΟΜΕΝΟ INKRETΙΝΗΣ



Exenatide & liraglutide: ΠΕΠΤΙΔΙΑ



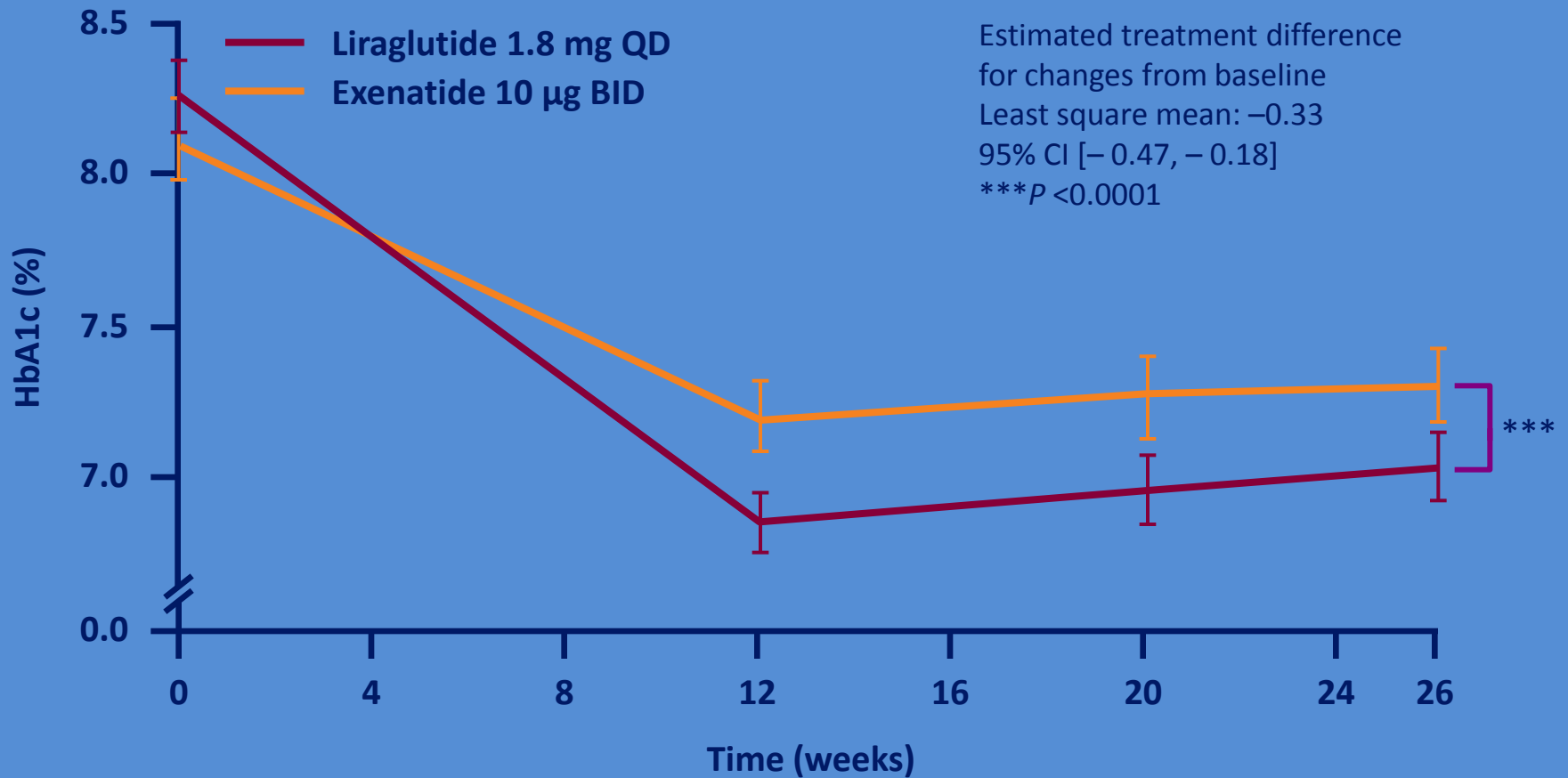
1 δόση ή 2 δόσεις ημερησίως



*Time of day=07:00–09:00; **Time of day=17:00–19:00.
BID=twice daily; QD=once daily.

Rosenstock J, et al. Abstract 558-P presented at ADA 2009.

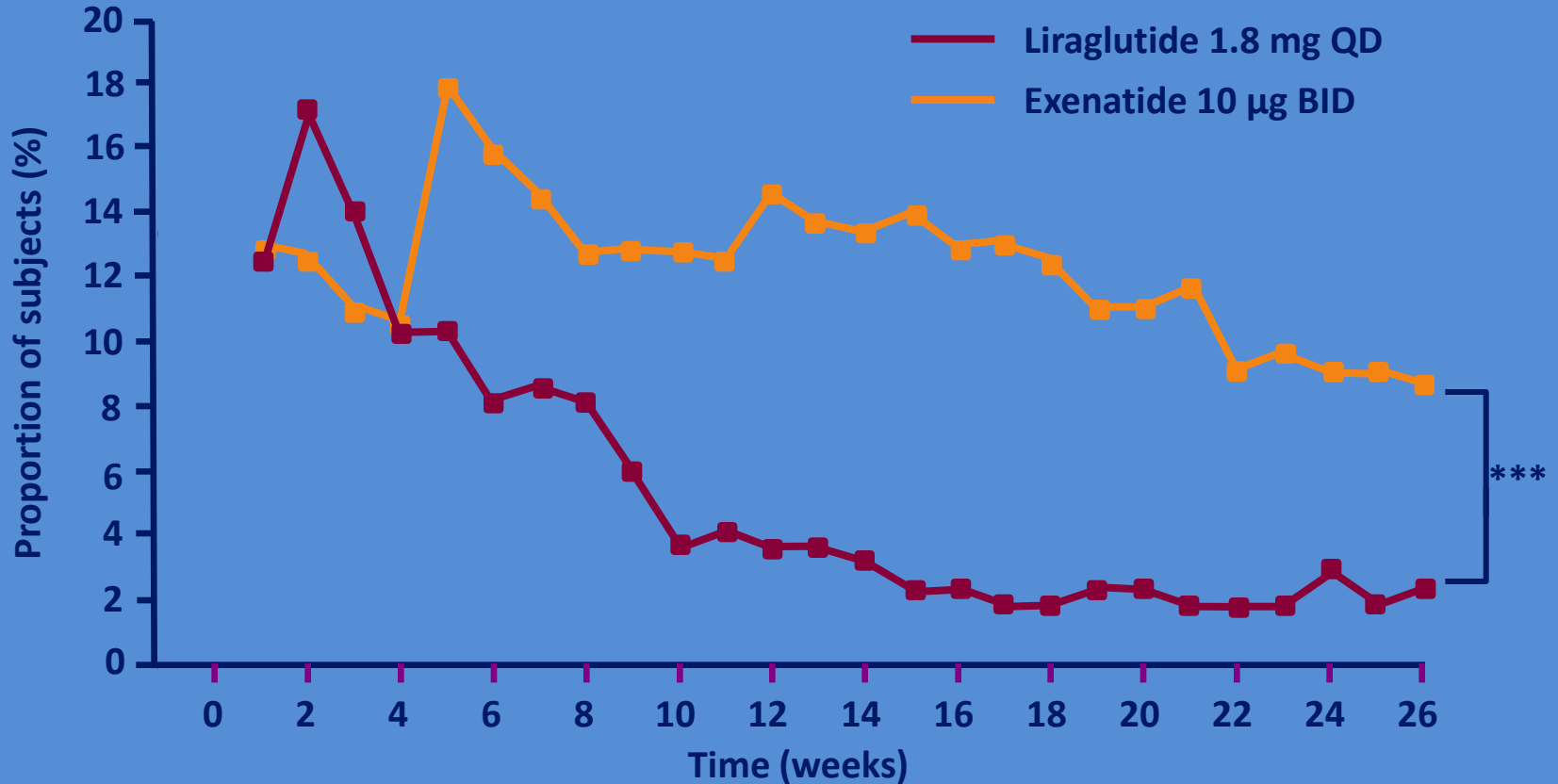
LEAD-6: ΜΕΙΩΣΗ HbA1c



Mean (2SE).
BID=twice daily; HbA1c=haemoglobin A1c; QD=once daily.

Buse JB, et al. *Lancet*. 2009; 374: 39–47.

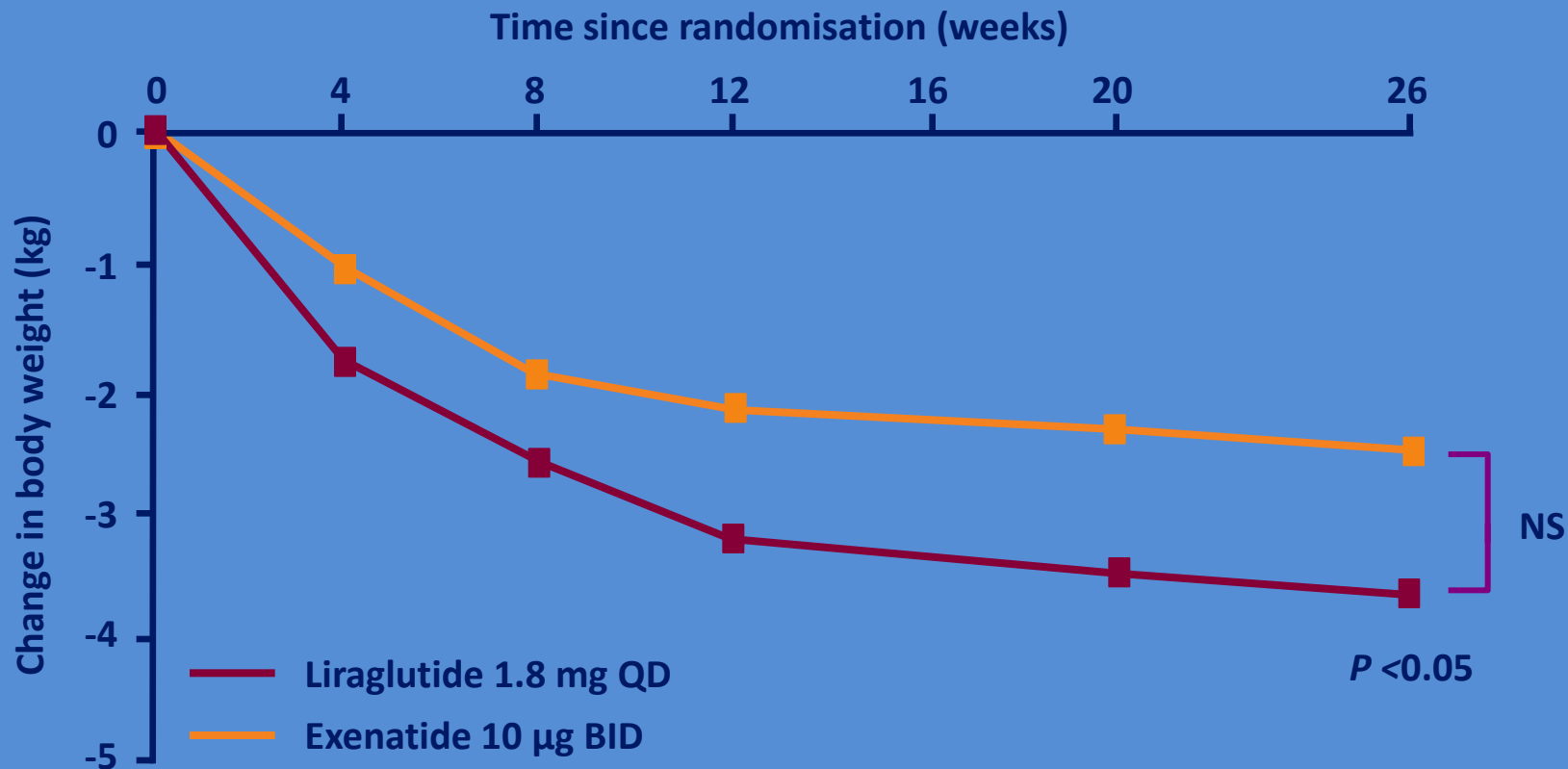
NAYTIA



*** $P < 0.0001$ for treatment differences (estimated treatment rate ratio for liraglutide vs exenatide, 0.448). Data are number (%) of patients exposed to treatment (safety population).
BID=twice daily; QD=once daily.

Buse JB, et al. *Lancet*. 2009; 374: 39–47.

ΜΕΙΩΣΗ ΣΩΜΑΤΙΚΟΥ ΒΑΡΟΥΣ



Mean (2SE).
BID=twice daily; QD=once daily.

Buse JB, et al. Slide presentation 591-P at ADA 2009.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΒΑΣΙΖΟΜΕΝΗ ΣΤΟ ΦΑΙΝΟΜΕΝΟ ΙΝΚΡΕΤΙΝΗΣ

GLP-1
ΑΓΩΝΙΣΤΕΣ

- **Πεπτίδια: ενέσιμα**
- **Μη φυσιολογική πολύ ισχυρή δραστικότητα GLP-1**
- **Ανεπιθύμητες αντιδράσεις**
 - Ναυτία
 - Παγκρεατίτιδα ;
- **Απώλεια σωματικού βάρους**

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΒΑΣΙΖΟΜΕΝΗ ΣΤΟ ΦΑΙΝΟΜΕΝΟ ΙΝΚΡΕΤΙΝΗΣ

DPP-4
Αναστολείς

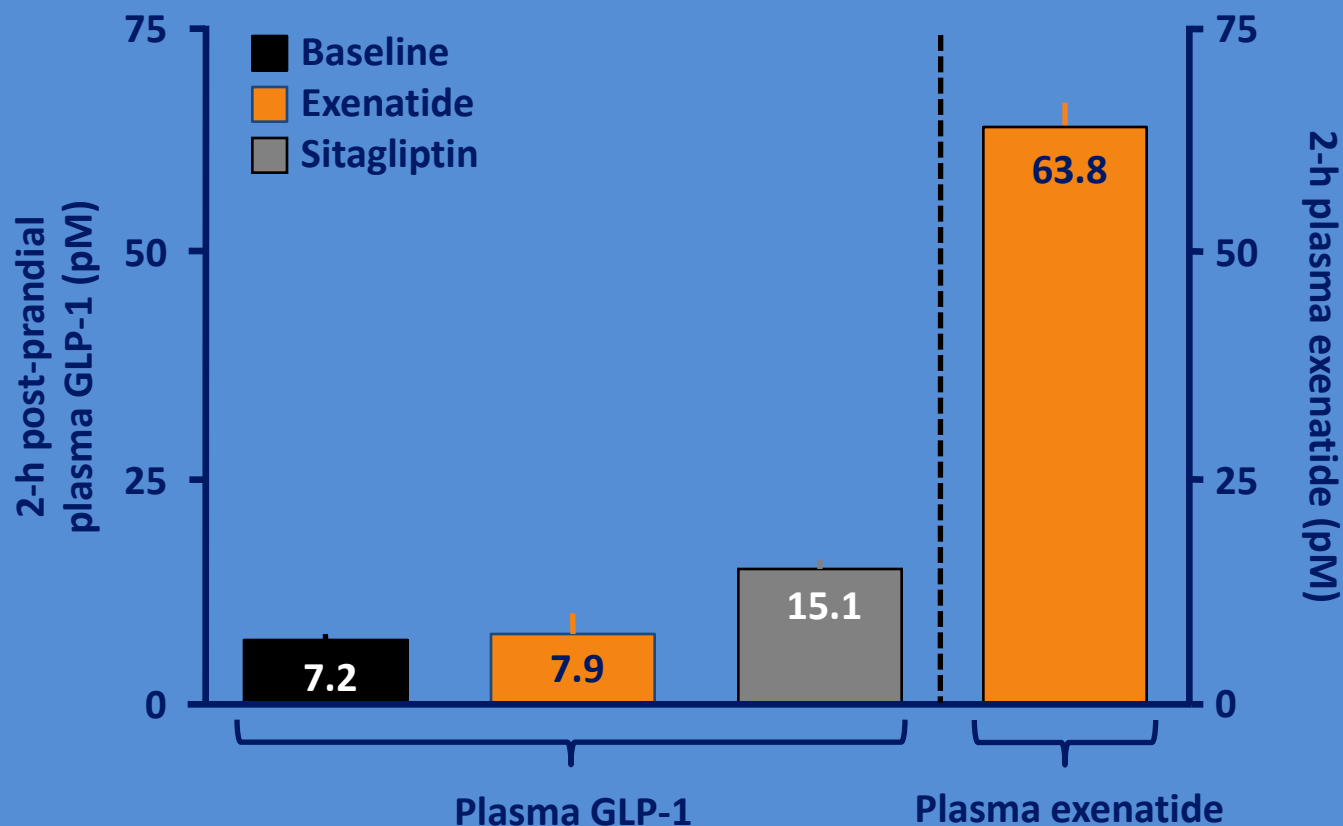
Sitagliptin (2006)

Vildagliptin (2007)

Saxagliptin (2009)

Μεταγευματικά επίπεδα GLP-1

Sitagliptin vs Exenatide

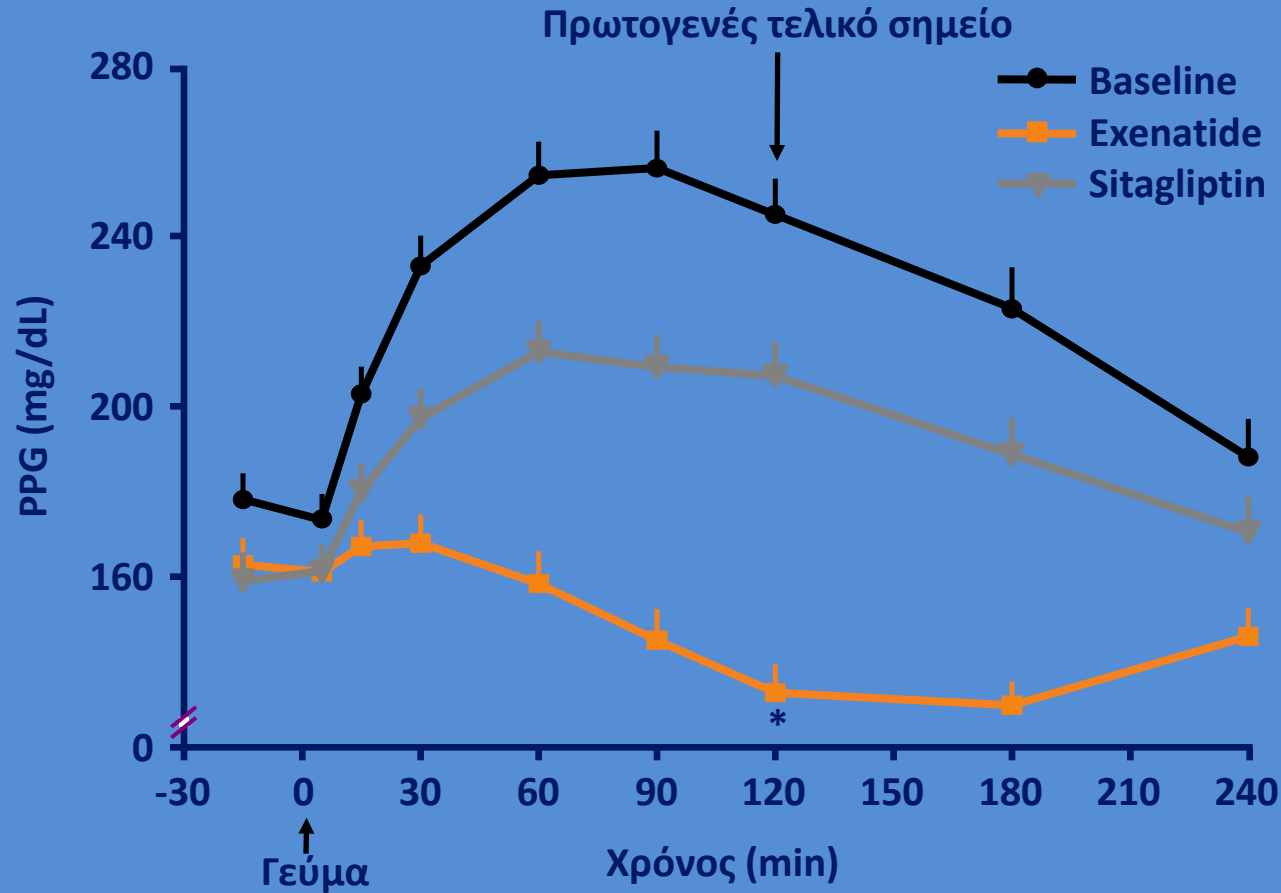


GLP-1=glucagon-like peptide 1; T2DM=type 2 diabetes mellitus.
Patients with T2DM; evaluable population, n=61 for all treatment groups;
mean $\pm$ SE; 2-week post-treatment concentration data.

Adapted from DeFronzo RA, et al.
Curr Med Res Opin. 2008; 24: 2943–2952.

Μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης

Sitagliptin vs Exenatide



PPG=post-prandial glucose; T2DM=type 2 diabetes mellitus.

Patients with T2DM; evaluable population,
n=61 for all treatment groups; mean $\pm$ SE.

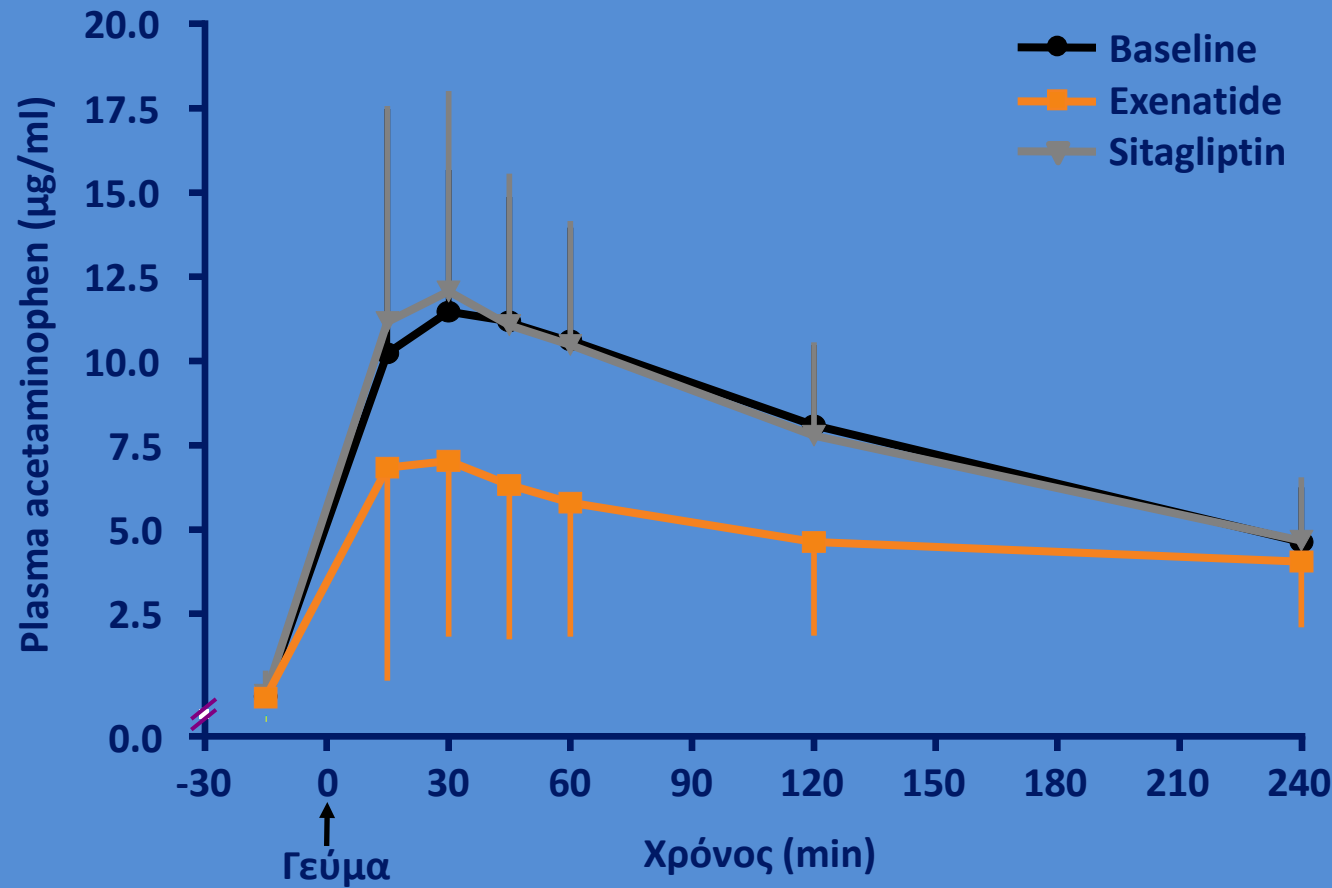
*LS mean $\pm$ SE, $P < 0.0001$

Adapted from DeFronzo RA, et al. *Curr Med Res Opin.* 2008; 24: 2943–2952;

Data on file, Amylin Pharmaceuticals, Inc.

Ρυθμός κένωσης στομάχου

Exenatide vs Sitagliptin



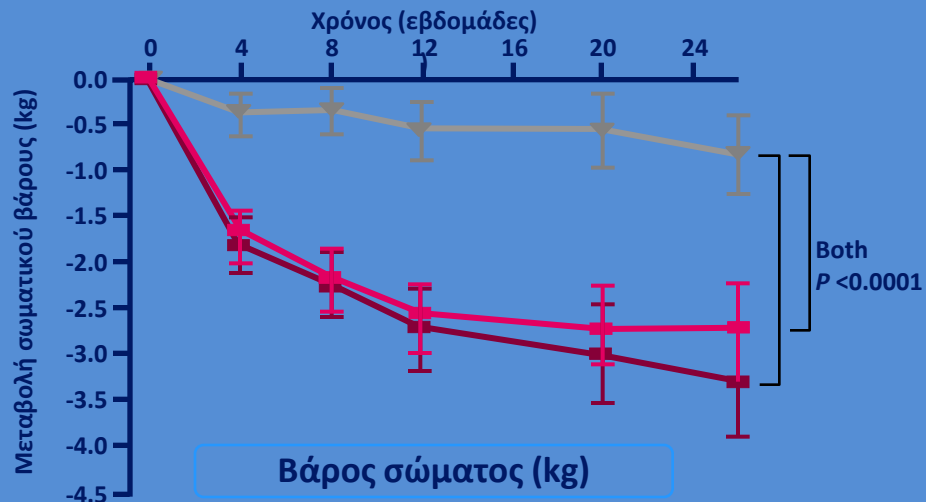
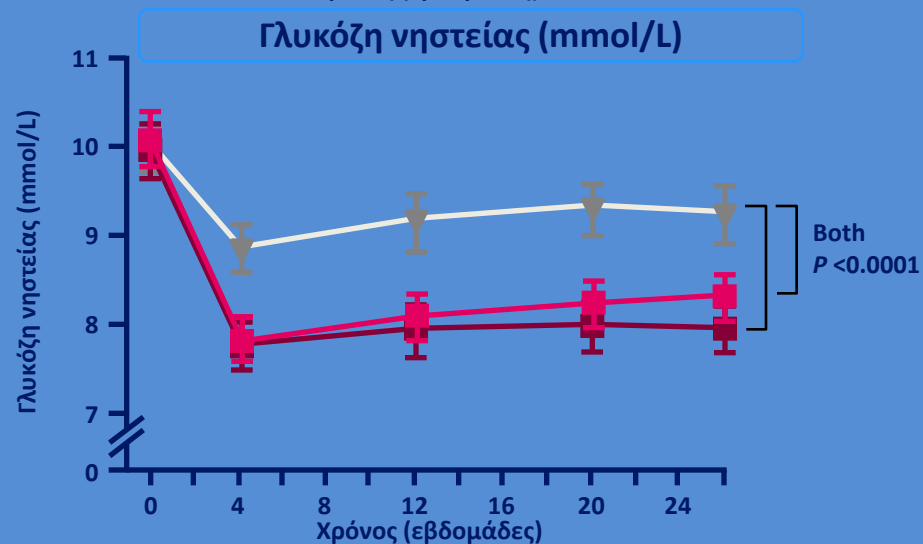
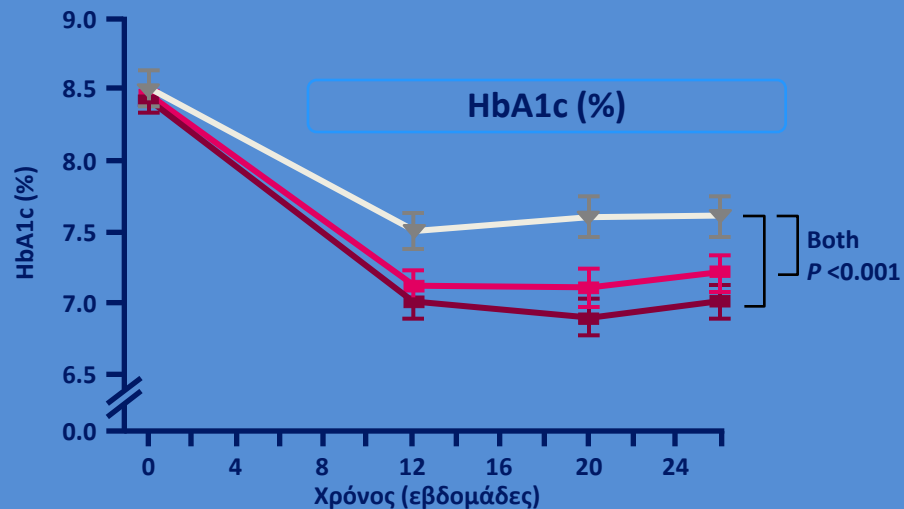
T2DM=type 2 diabetes mellitus.

Patients with T2DM; evaluable population, n=61 for all treatment groups; mean $\pm$ SD; acetaminophen was administered immediately before the standard meal.

Adapted from DeFronzo RA, et al.
Curr Med Res Opin. 2008; 24: 2943–2952.

Liraglutide vs Sitagliptin

Τύπου 2 διαβητικοί σε metformin



- 1.2 mg Liraglutide
- 1.8 mg Liraglutide
- 100 mg Sitagliptin

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΒΑΣΙΖΟΜΕΝΗ ΣΤΟ ΦΑΙΝΟΜΕΝΟ ΙΝΚΡΕΤΙΝΗΣ

DPP-4
inhibitors



- Αύξηση ενδογενούς GLP-1 & GIP
- Ανεπιθύμητες αντιδράσεις
 - Όχι ναυτία
 - Παγκρεατίτιδα ;;
- Χωρίς επίδραση στο σωματικό βάρος (;
- Συνθετικές ουσίες
 - Ενδιαφέρουσες εξωπαγκρεατικές δράσεις

GLP-1
agonists

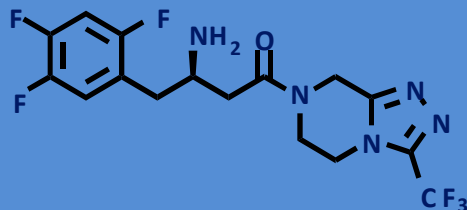


- Μη φυσιολογική πολύ ισχυρή δραστικότητα GLP-1
- Ανεπιθύμητες δράσεις
 - ναυτία
 - Παγκρεατίτιδα ;
- Απώλεια σωματικού βάρους

Χημική δομή αναστολέων του DPP-4 ενζύμου

Ανταγωνιστικοί αναστολείς

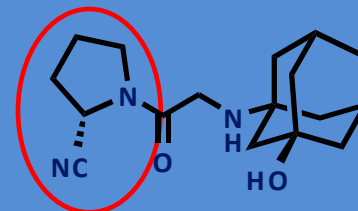
Non-covalent



Sitagliptin¹

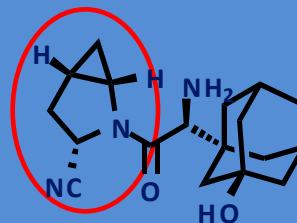
Υποστρώματα δρώντα ως αναστολείς

Covalent
(cyanopyrrolidine)



Vildagliptin²

Covalent
(cyanopyrrolidine)



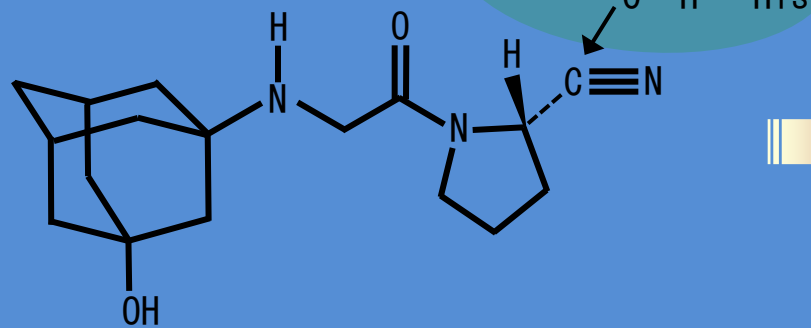
Saxagliptin³

¹Januvia Prescribing Information. http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/j/januvia/januvia_pi.pdf. Accessed January 2010;

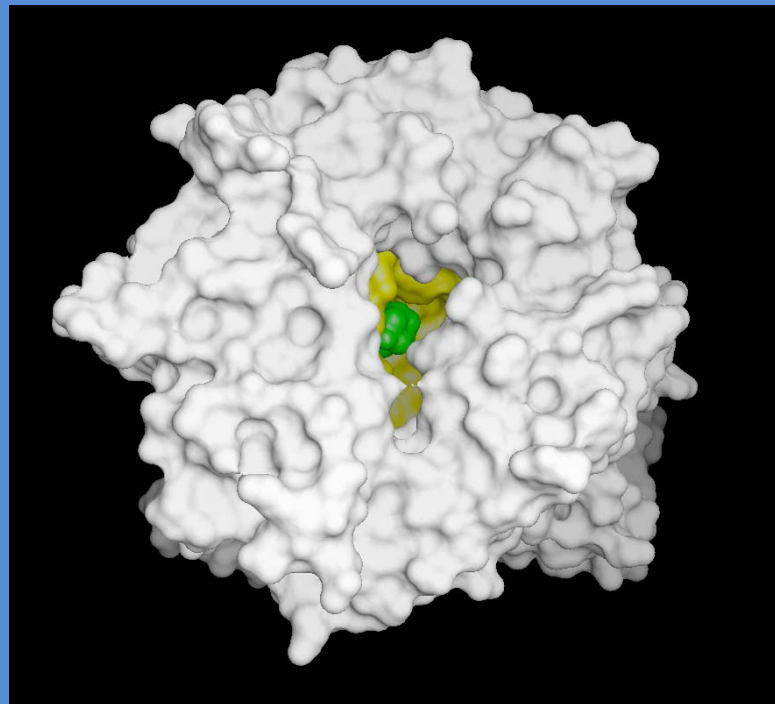
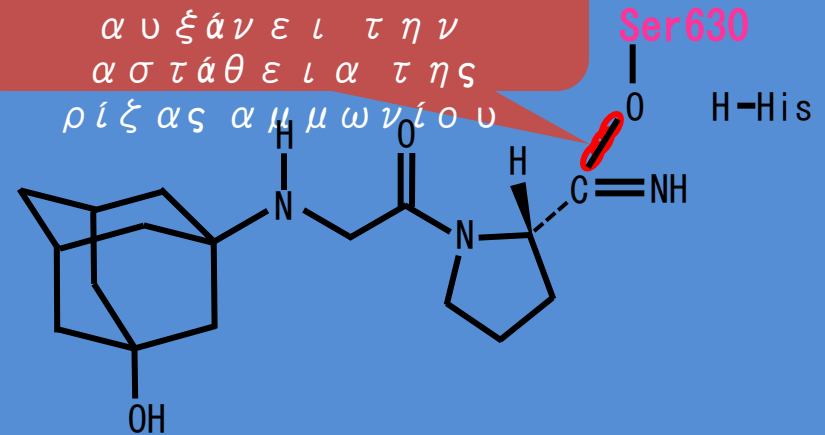
²Burkey BF, et al. Poster 0788 presented at EASD 2006;

³Onglyza Prescribing Information. http://packageinserts.bms.com/pi/pi_onglyza.pdf. Accessed January 2010.

Vildagliptin



Ισοσθενής δεσμός
προσδένει τη
vildagliptin και
αυξάνει την
αστάθεια της
ρίζας αμμωνίου

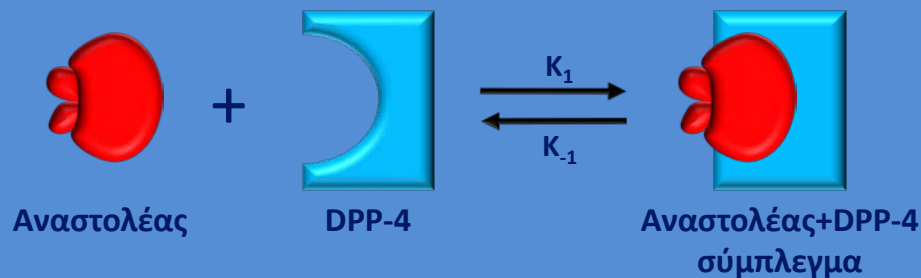


Κρυσταλλογραφική
δομή (x-ray) της
vildagliptin (πράσινη)
που συνδέεται στη
δραστική θέση
(κίτρινη) του
ανθρώπινου ενζύμου
DPP-4

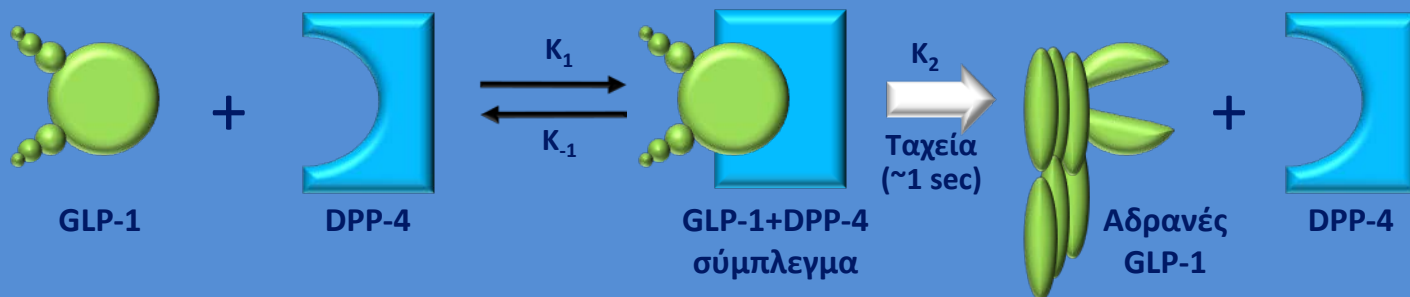
Φαρμακοκινητική των DPP-4 αναστολέων

- Nutrition
- Metabolism
- Endocrine system
- Immune system
- Cancer growth
- Bone marrow
- Cell adhesion

Ανταγωνιστικός
αναστολέας
ενζύμου



Φυσικό
υπόστρωμα
(GLP-1)



Υπόστρωμα
που δρα ως
αναστολέας



Burkey BF, et al. Poster 0788 presented at EASD 2006;
Deacon CF, Holst JJ. *Adv Ther.* 2009; 26: 488–499;
Miller SA, St Onge EL. *Ann Pharmacother.* 2006; 40: 1336–1343; Neumiller JJ.
J Am Pharm Assoc. 2009; 49: S16–S29;
White JR. *Clin Diabetes.* 2008; 26: 53–57.

Vildagliptin vs Glimepiride

Γλυκαιμία- Βάρος Σώματος- Υπογλυκαιμία

metformin plus

Mean HbA1c (%)

NI: 97.5%
CI (0.02, 0.16)

-0.5%

-0.4%

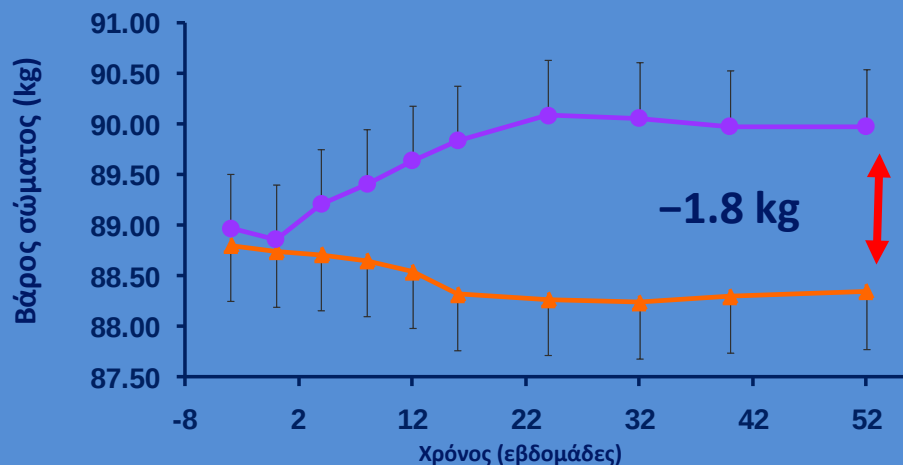
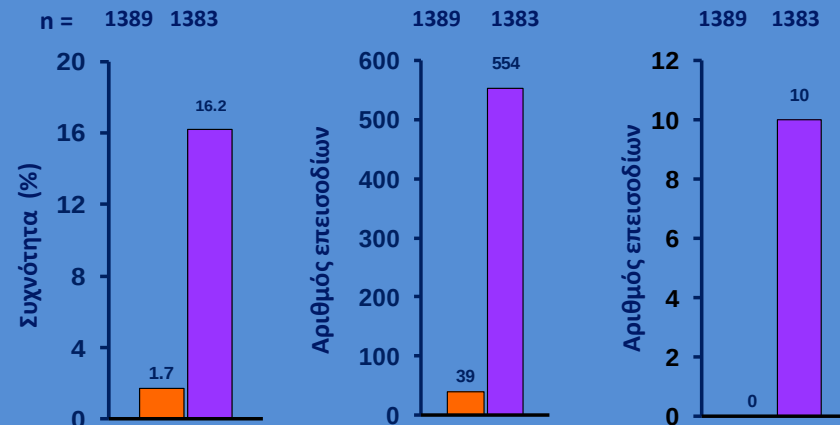
Χρόνος (εβδομάδες)

▲ Vildagliptin 50 mg 2 φορές ημερησίως + metformin
● Glimepiride up to 6 mg 1 φορά ημερησίως + metformin
Διάρκεια μελέτης: 52 εβδομάδες

Ασθενείς με
υπογλυκαιμία

Υπογλυκαιμικά
επεισόδια

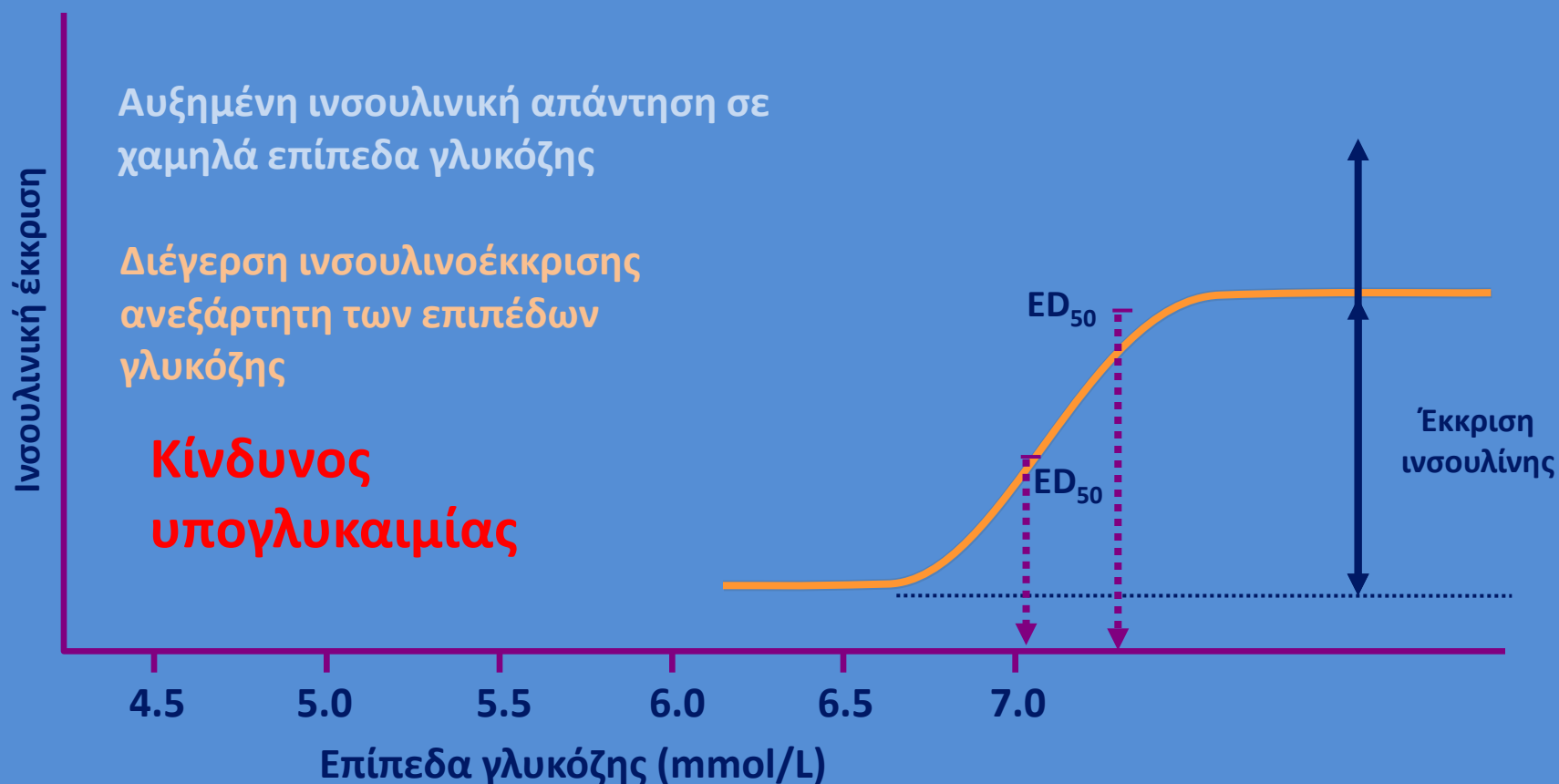
Βαριά
υπογλυκαιμία



CI=confidence interval; HbA1c=haemoglobin A1c;
NI=non-inferiority.

Ferrannini E, et al. *Diabetes Obes Metab.* 2009; 11: 157–166;
Data on file, Novartis Pharmaceuticals.

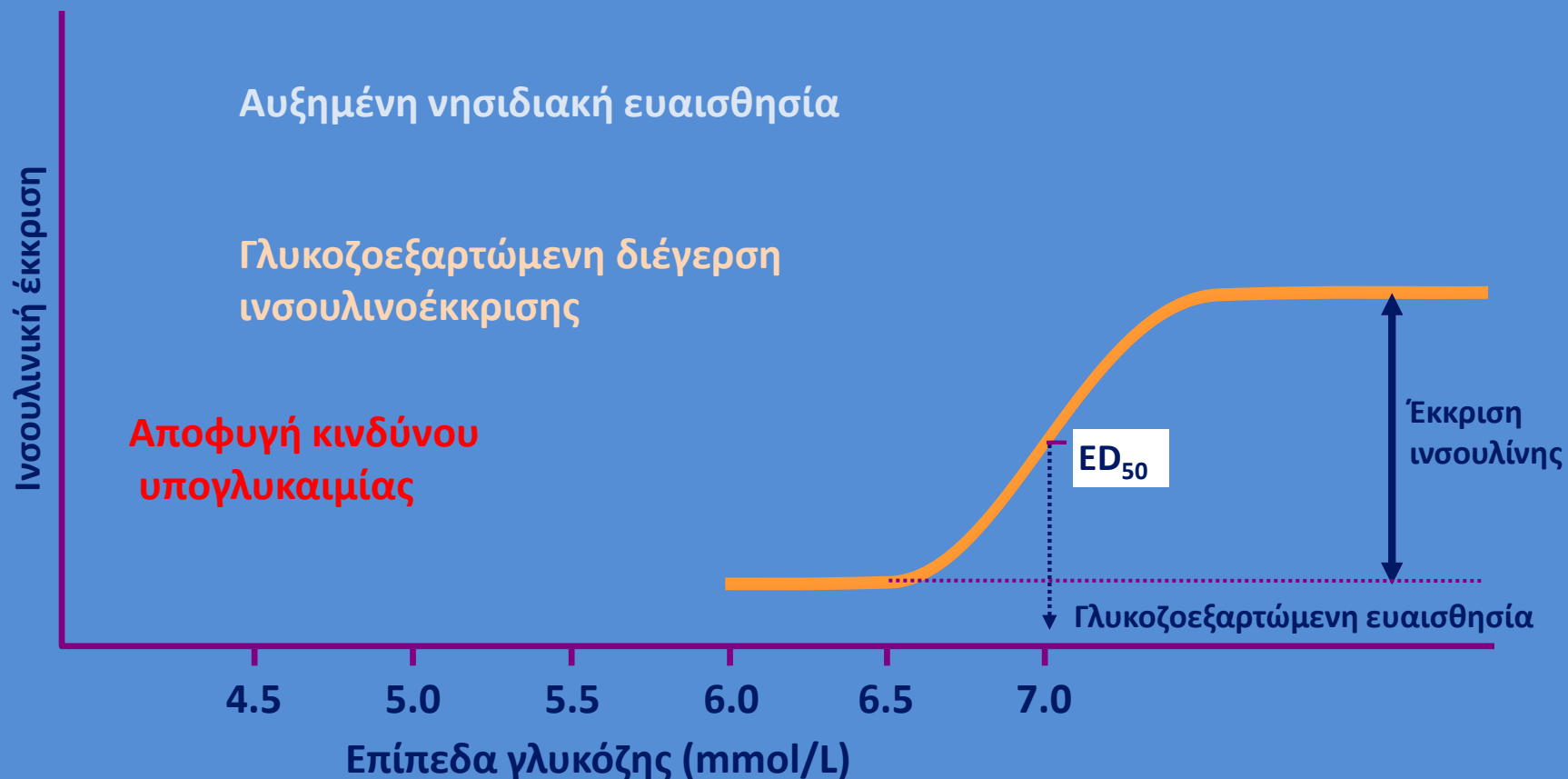
Επίδραση των σουλφονουριών στο β- κύτταρο (Τύπου 2 ΣΔ)



ED₅₀=effective dose at 50%

Davidson MB. *West J Med.* 1985; 142: 219–229;
Krentz AJ, Bailey CJ. *Drugs.* 2005; 65: 385–411.

Επίδραση GLP-1 στην ινσουλινοέκκριση (Τύπου 2 ΣΔ)



Vildagliptin + Metformin

Ευρύ φάσμα υπεργλυκαιμίας

Διάρκεια μελέτης: 24 εβδομάδες
Vilda + met vs μονοθεραπεία

Μείωση από την έναρξη

Συνολική*

Υποομάδες με βάση την HbA1c έναρξης

Ομάδα υψηλότερης
HbA1c έναρξης

>8%

>9%

≥10%

>11%

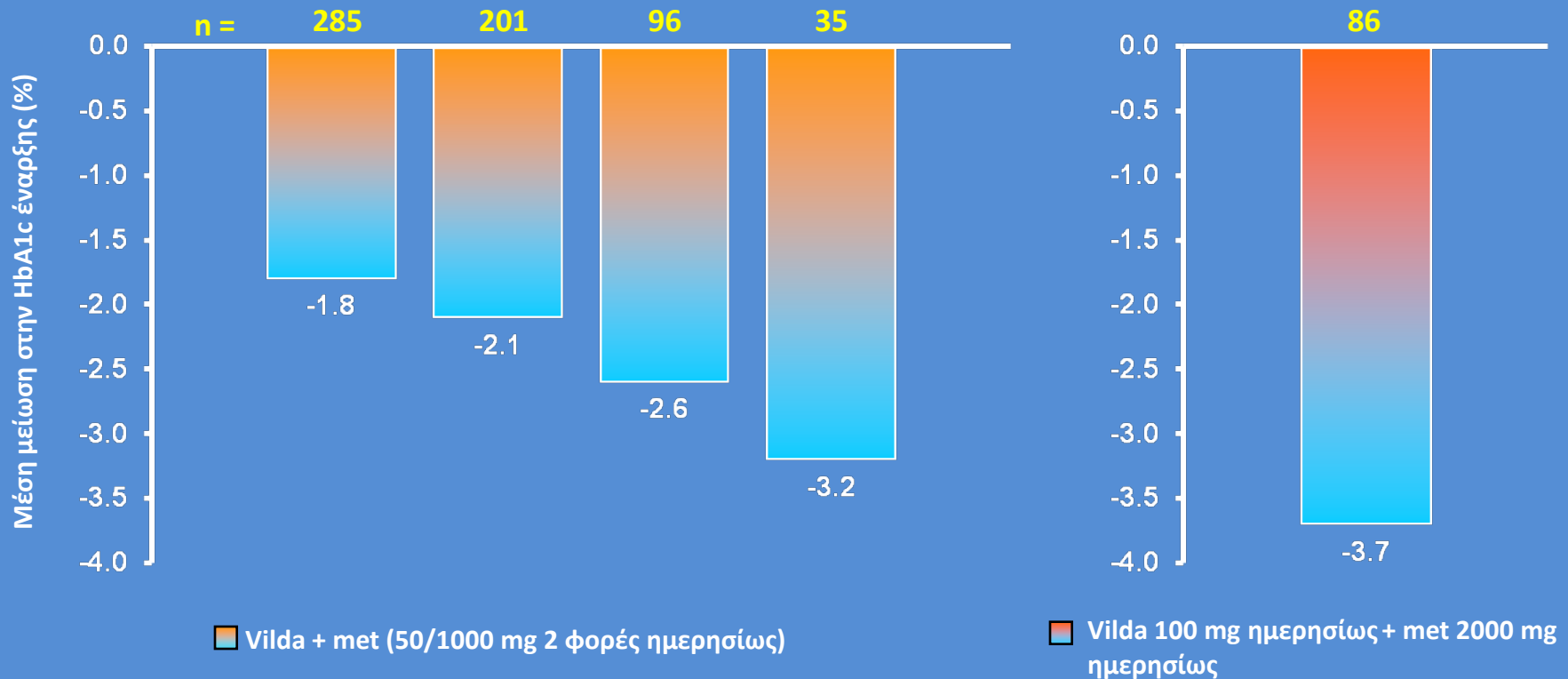
~8.7%

~9.2%

~9.9%

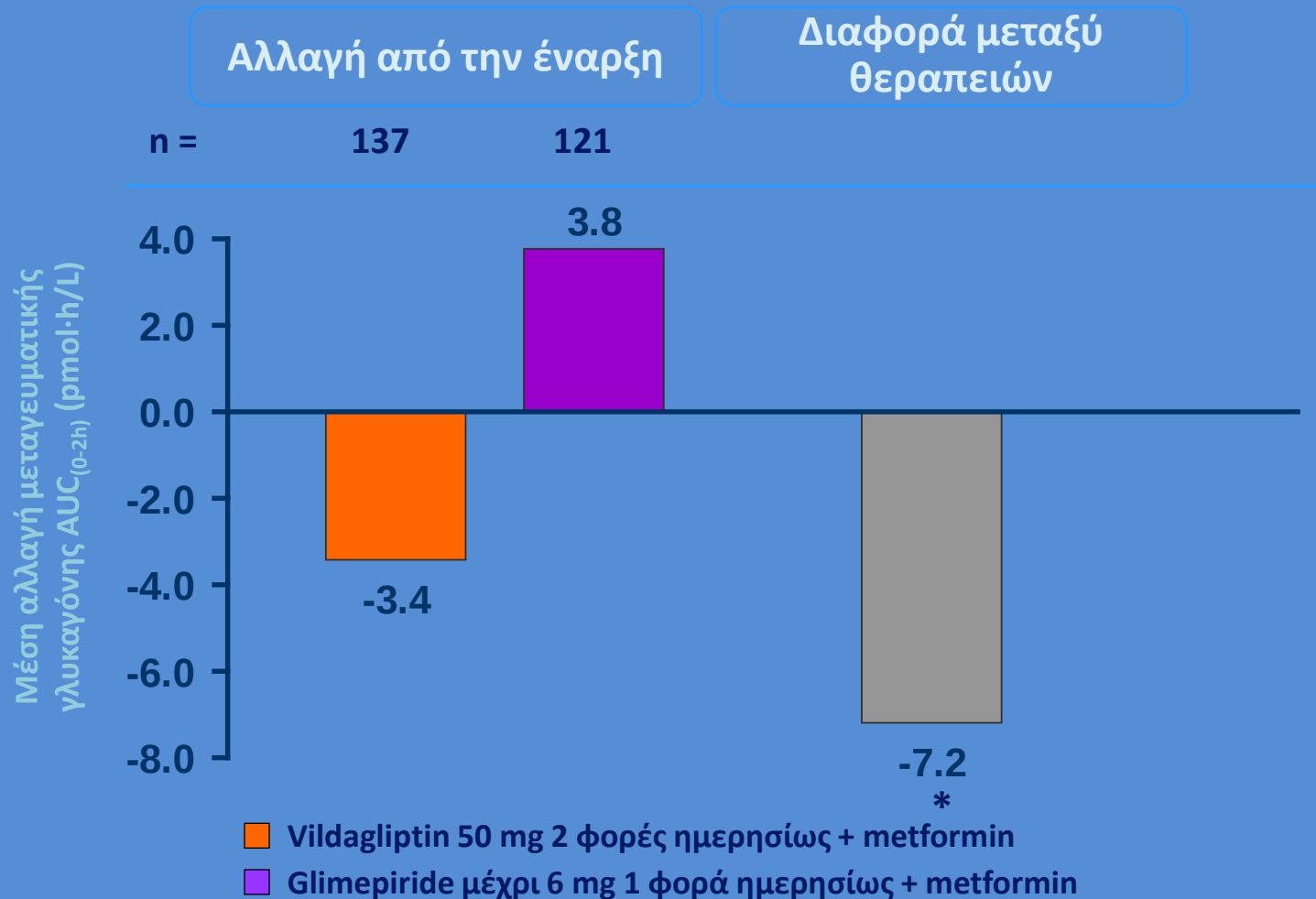
~10.6%

~12.1%



Μεταγευματική γλυκαγόνη

Μέση τιμή ($AUC_{(0-2h)}$)



AUC=area under the curve

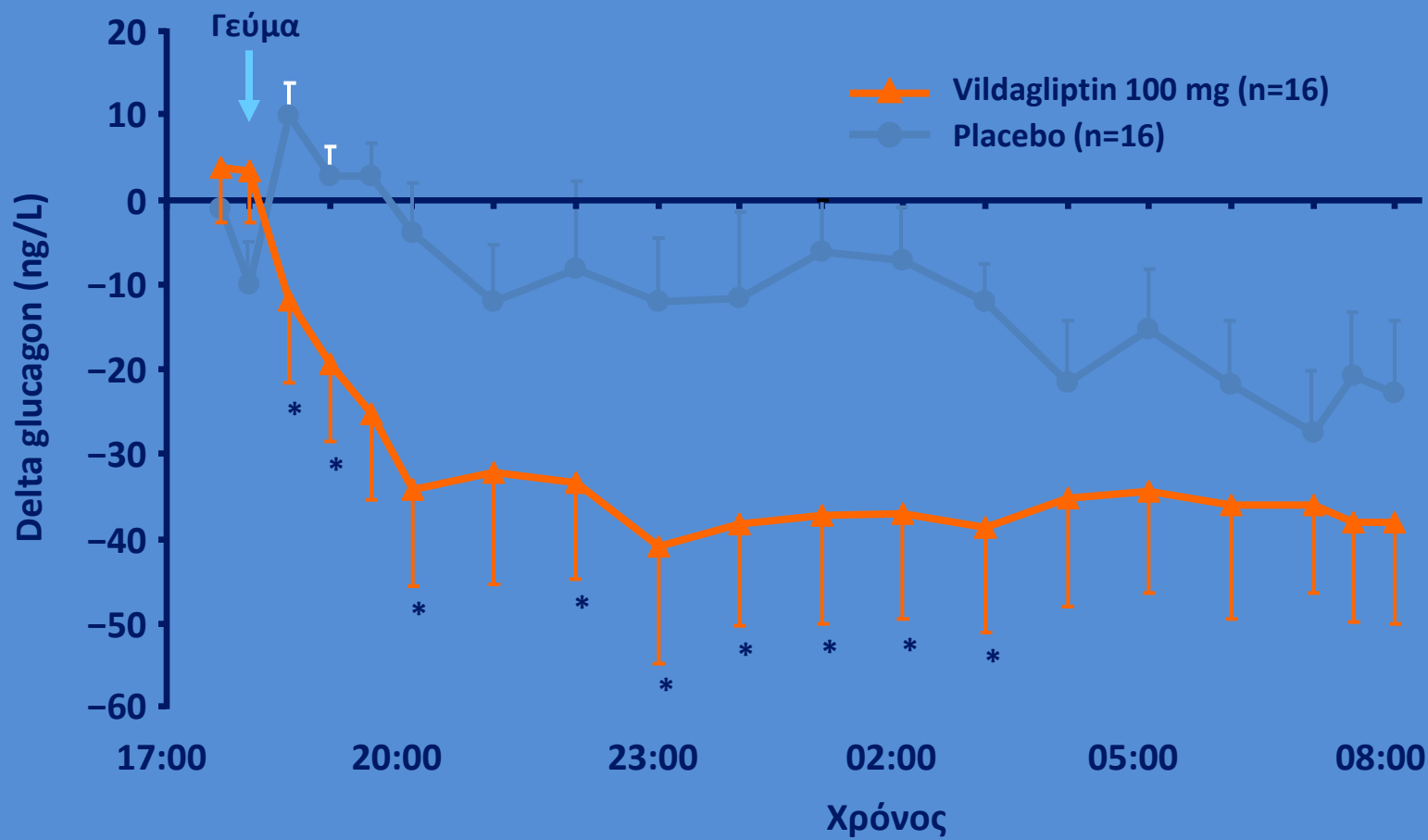
* $P < 0.001$

Ahrén B, et al. *Diabetes Care*. 2010; 33: 730–732.

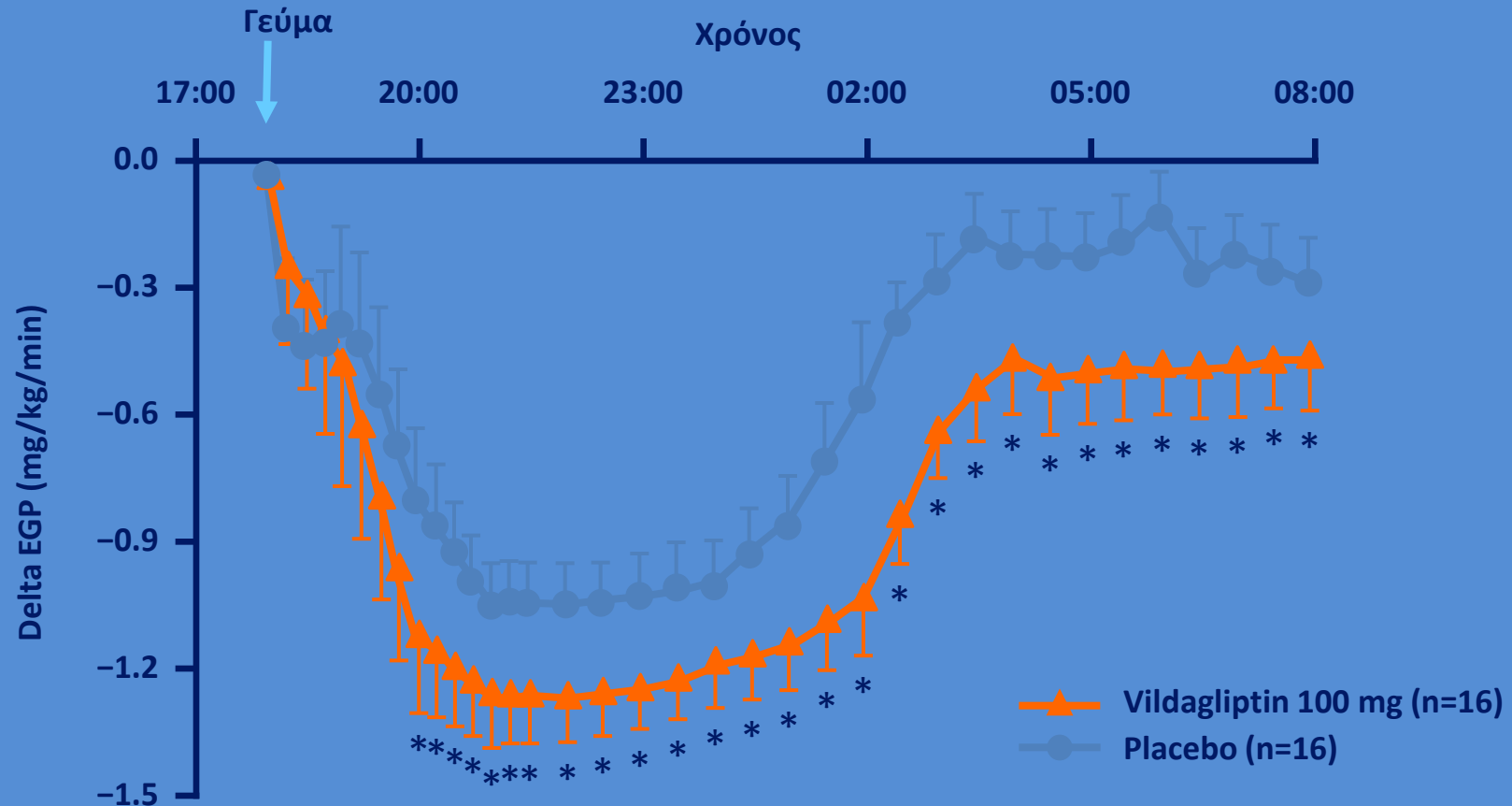
Συμπεράσματα

- Οι σουλφονουλουρίες αυξάνουν την ινσουλινοέκκριση ενώ μειώνουν την ευαισθησία των β - και α -κυττάρων στα κυκλοφορούντα επίπεδα γλυκόζης
- Η **vildagliptin** βελτιώνει την ευαισθησία των α - και β -κυττάρων στα κυκλοφορούντα επίπεδα γλυκόζης
- Το φαινόμενο αυτό εξηγεί τα οφέλη της θεραπείας με vildagliptin στην εμφάνιση υπογλυκαιμίας

Επίδραση της vildagliptin στα επίπεδα γλυκαγόνης (Τύπου 2 ΣΔ)



Επίδραση της vildagliptin στην ενδογενή παραγωγή γλυκόζης (Τύπου 2 ΣΔ)

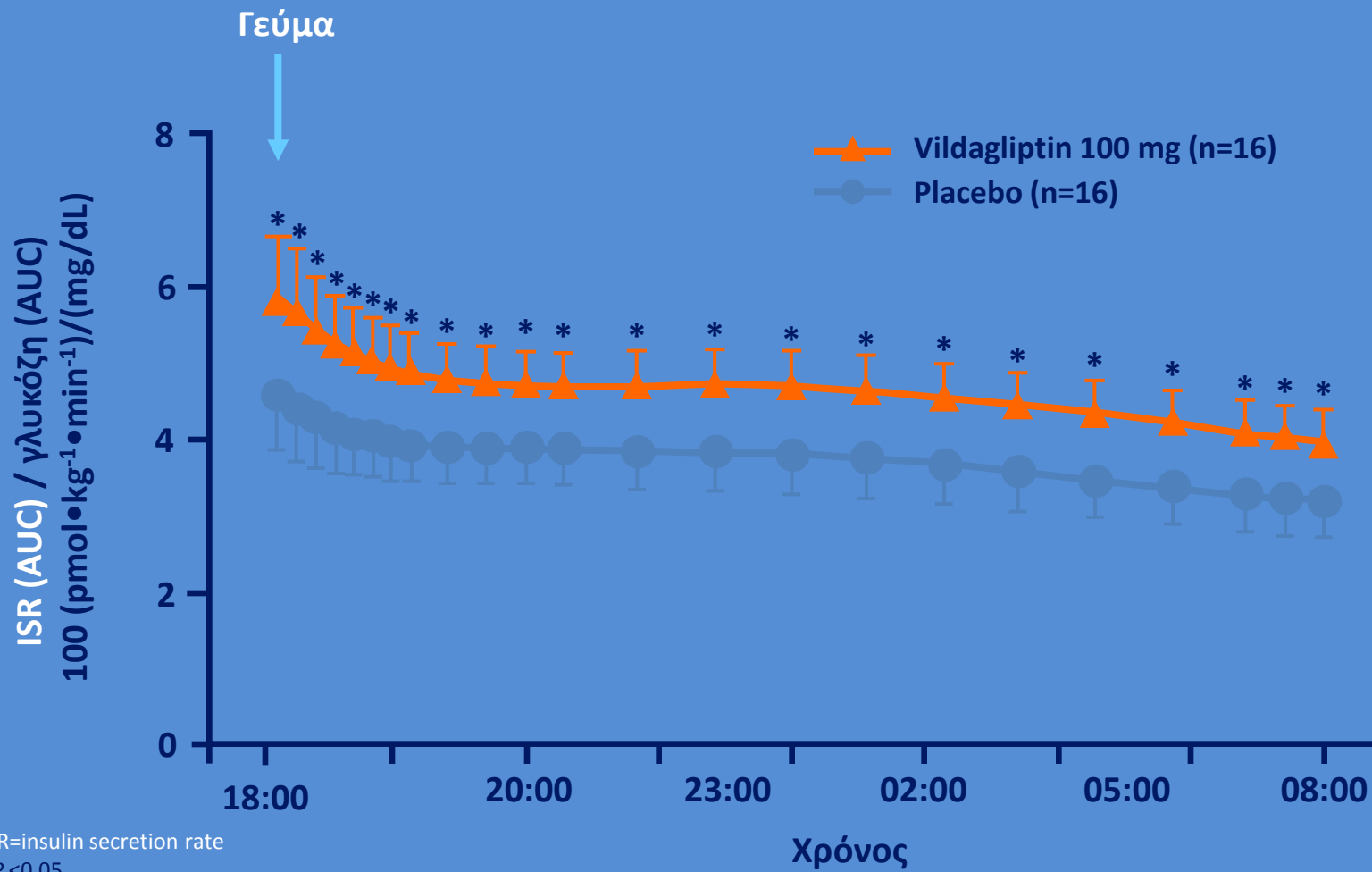


EGP=ενδογενή παραγωγή γλυκόζης

* $P < 0.05$ vs placebo.

Balas B, et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92: 1249–1255.

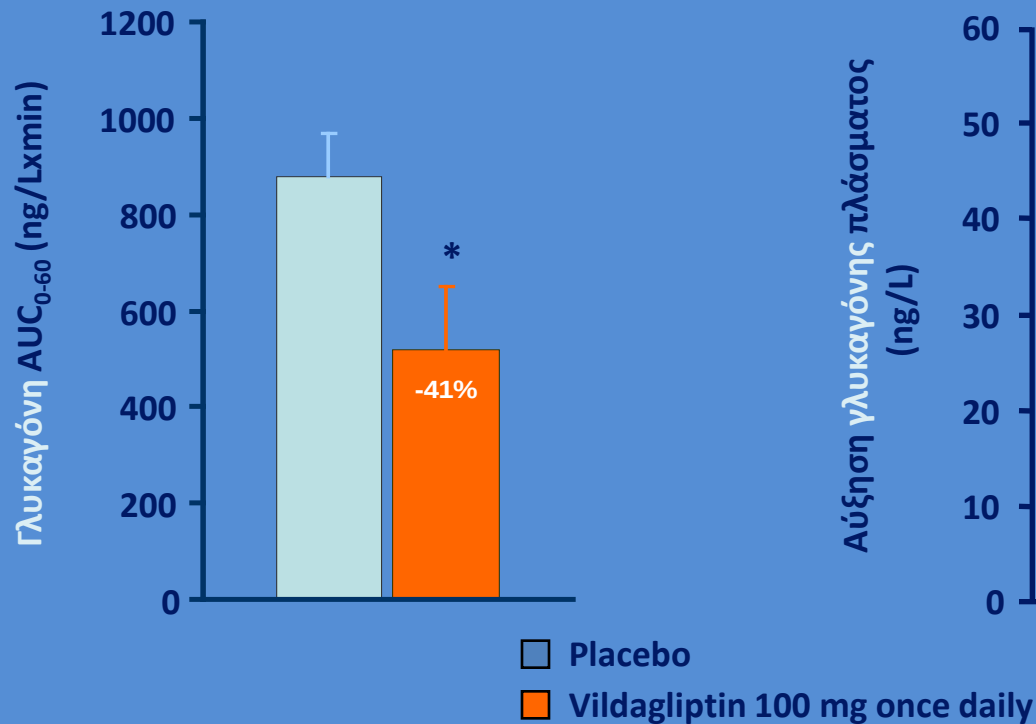
Επίδραση της vildagliptin στην ινσουλινοέκκριση (Τύπου 2 ΣΔ)



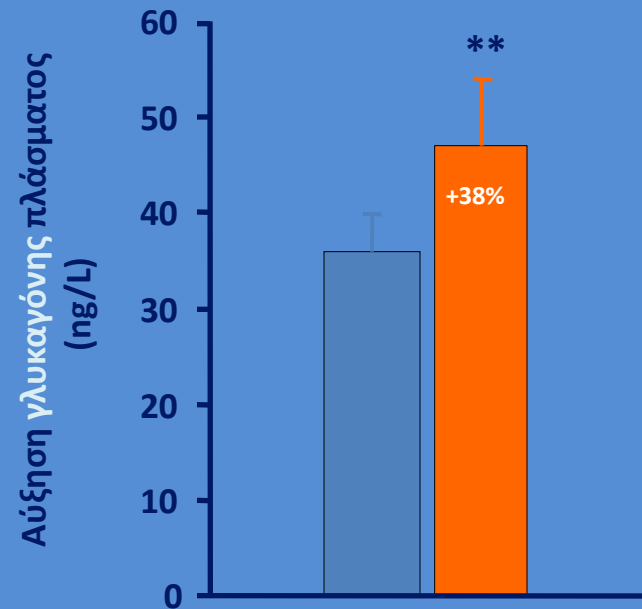
Υπερ- υπο- γλυκαιμία

Επίδραση της vildagliptin στην γλυκαγόνη

α- κύτταρο & γεύμα



α- κύτταρο & υπογλυκαιμία



AUC=area under the curve; n=25 (completers population).

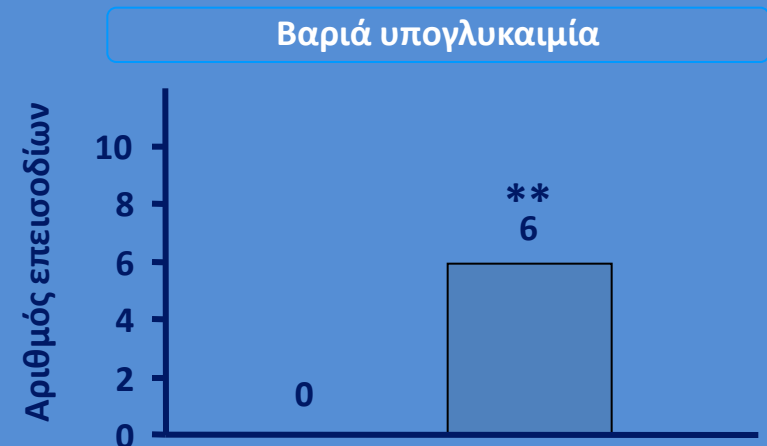
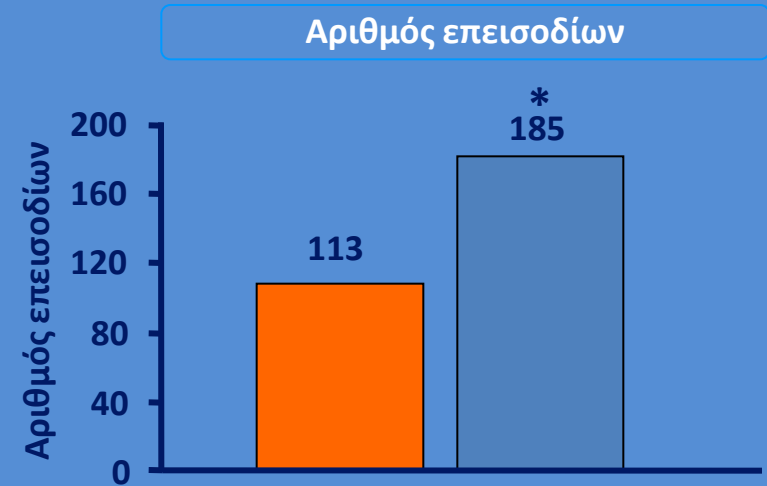
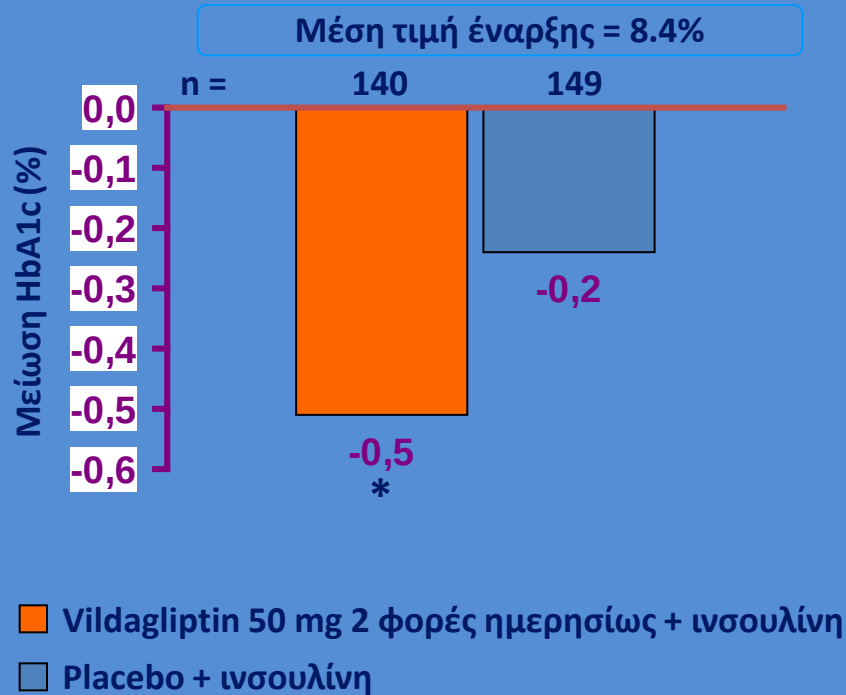
* $P=0.019$; ** $P=0.039$.

Ahrén B, et al. Poster 560-P presented at ADA 2008;
Thornberry NA, Gallwitz B. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.*
2009; 23: 479–486.

Vildagliptin + ινσουλίνη

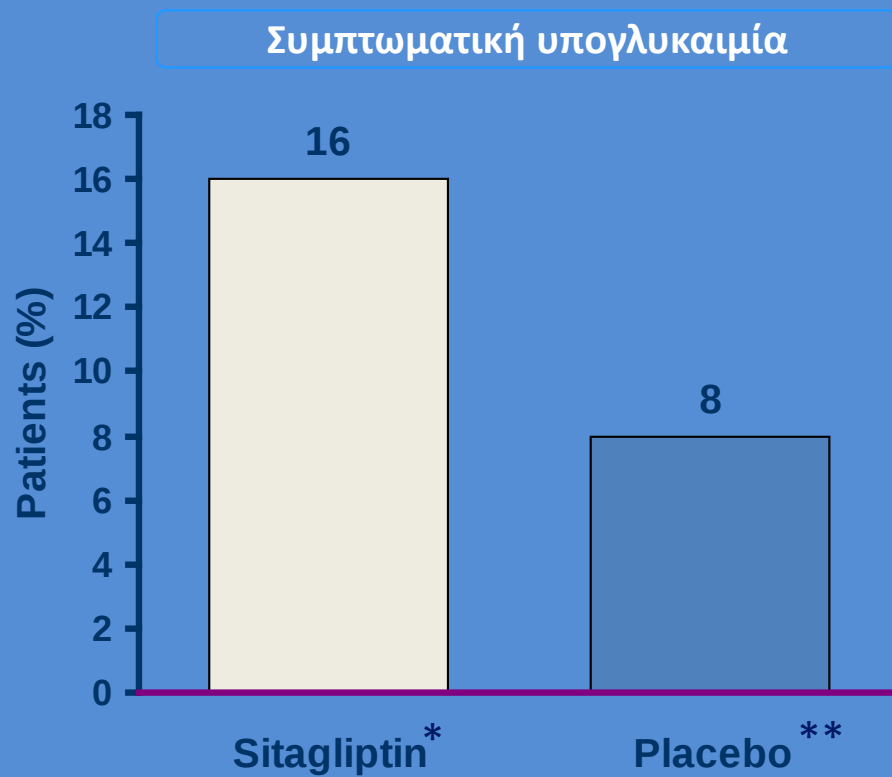
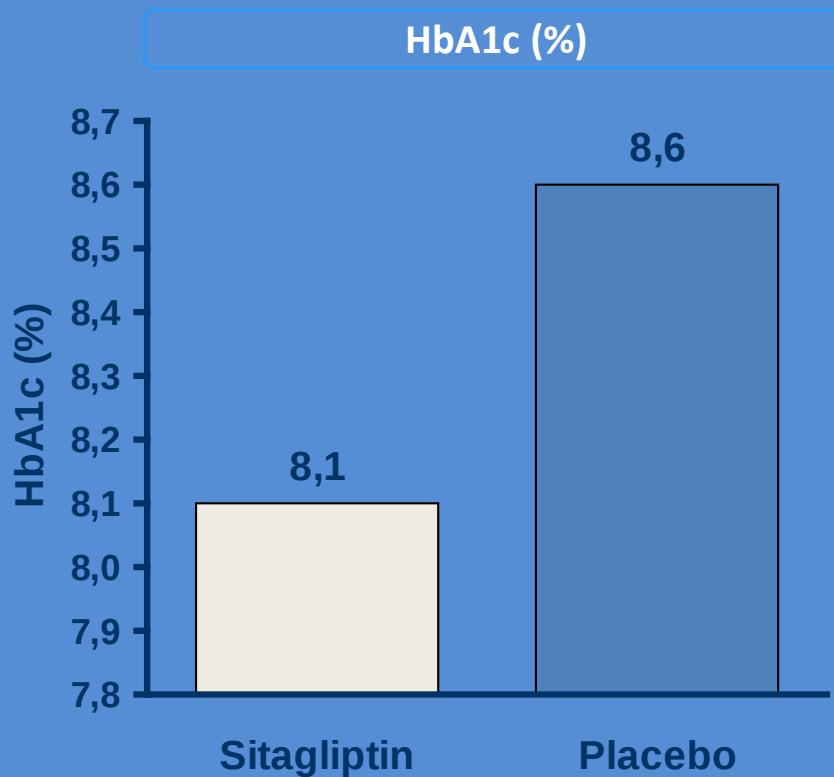
Μείωση HbA1c και υπογλυκαιμικών επεισοδίων

Διάρκεια μελέτης: 24 εβδομάδες



* $P < 0.001$, ** $P < 0.05$ μεταξύ των ομάδων

Sitagliptin 100 mg + ινσουλίνη (~50 U/day)



HbA1c=haemoglobin A1c

*2 βαριά υπογλυκαιμικά επεισόδια στην ομάδα της sitagliptin

**1 βαρύ υπογλυκαιμικό επεισόδιο στην ομάδα placebo

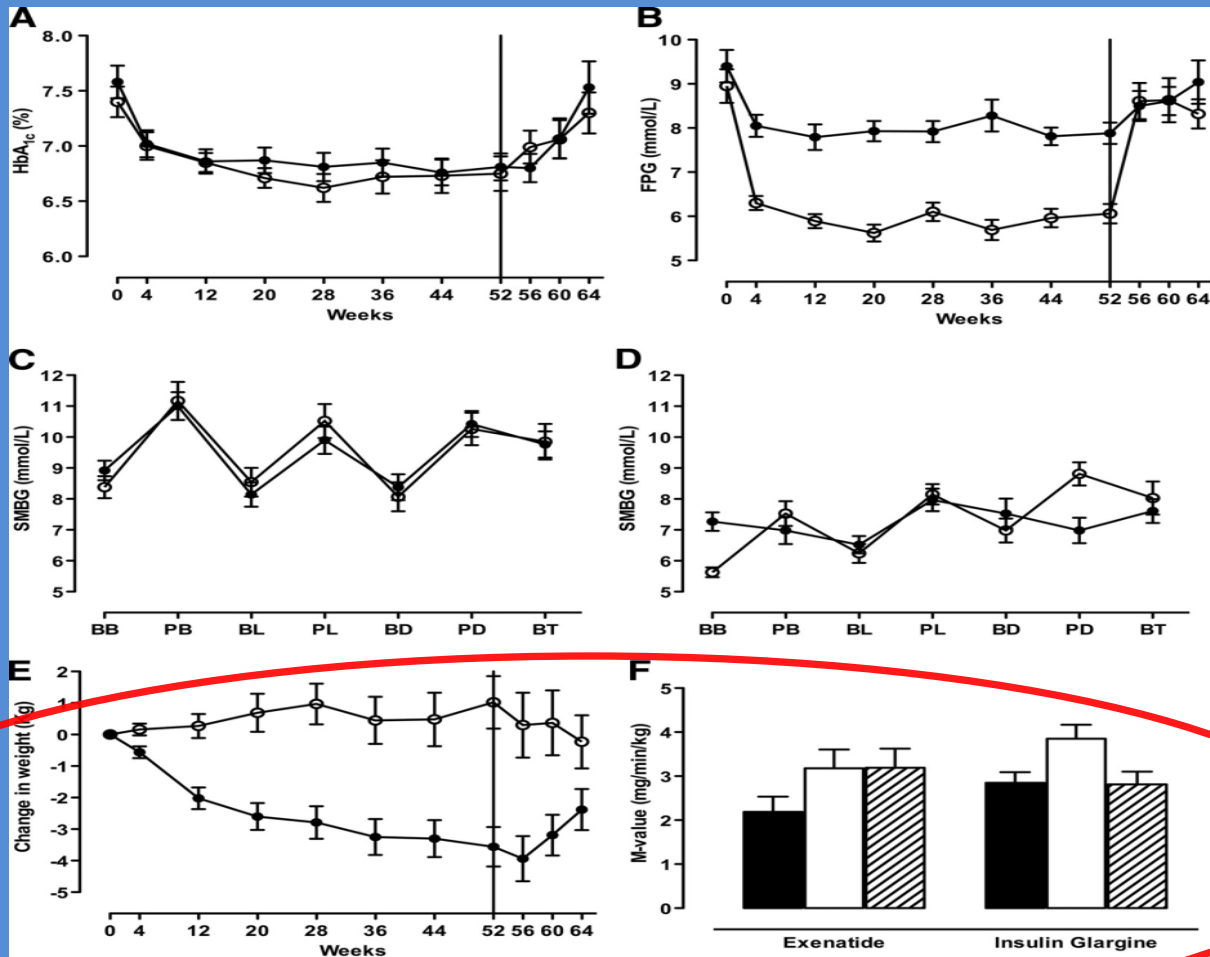
Vilsbøll T, et al. *Diabetes Obes Metab.* 2010; 12: 167–177.

Συμπεράσματα

- Η διαφορετική δράση της vildagliptin ως προς τη sitagliptin μπορεί να ευθύνεται για:
 - Μεγαλύτερη μείωση της γλυκόζης πλάσματος από τη vildagliptin
 - Υψηλότερη προστασία σε υπογλυκαιμικά επεισόδια από τη vildagliptin σε συγχορήγηση με ινσουλίνη

INSULIN SENSITIVITY & BW

exenatide vs clargine



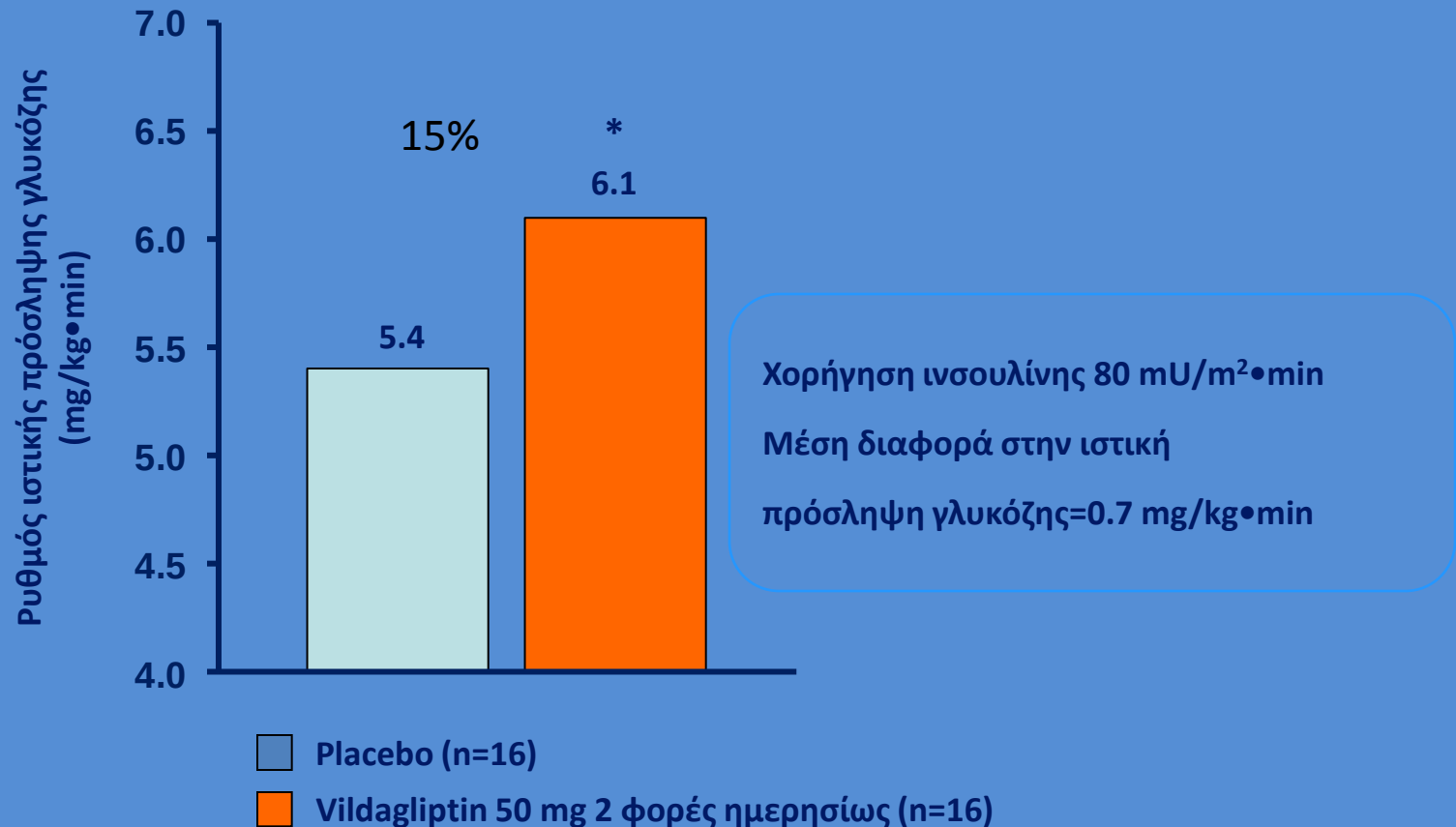
Bunck MC et al, Diabetes Care 32: 762-8, 2009

Ινσουλινική ευαισθησία

ιστική πρόσληψη γλυκόζης με vildagliptin

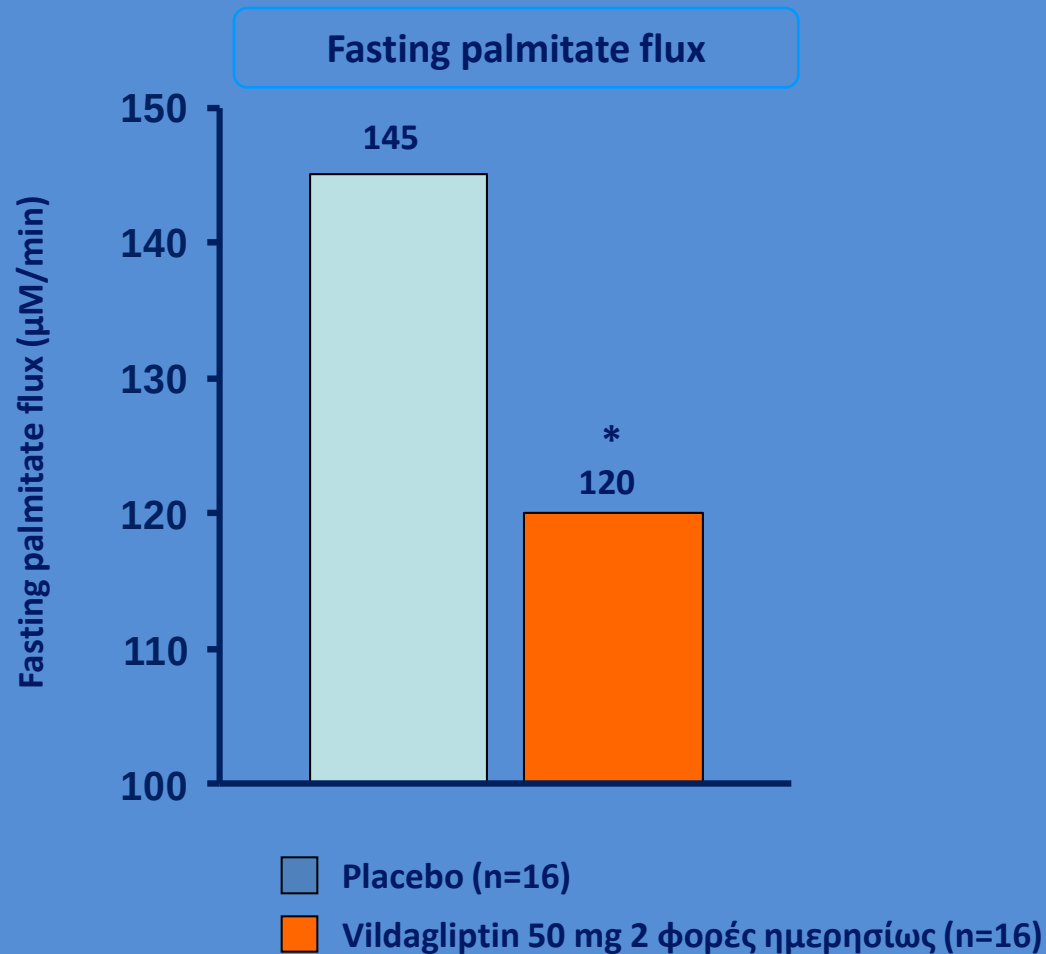
Διάρκεια μελέτης: 6 εβδομάδες
Vildagliptin vs placebo

Υπερινσουλιναιμική
Ευγλυκαιμική clamp



* $P < 0.05$

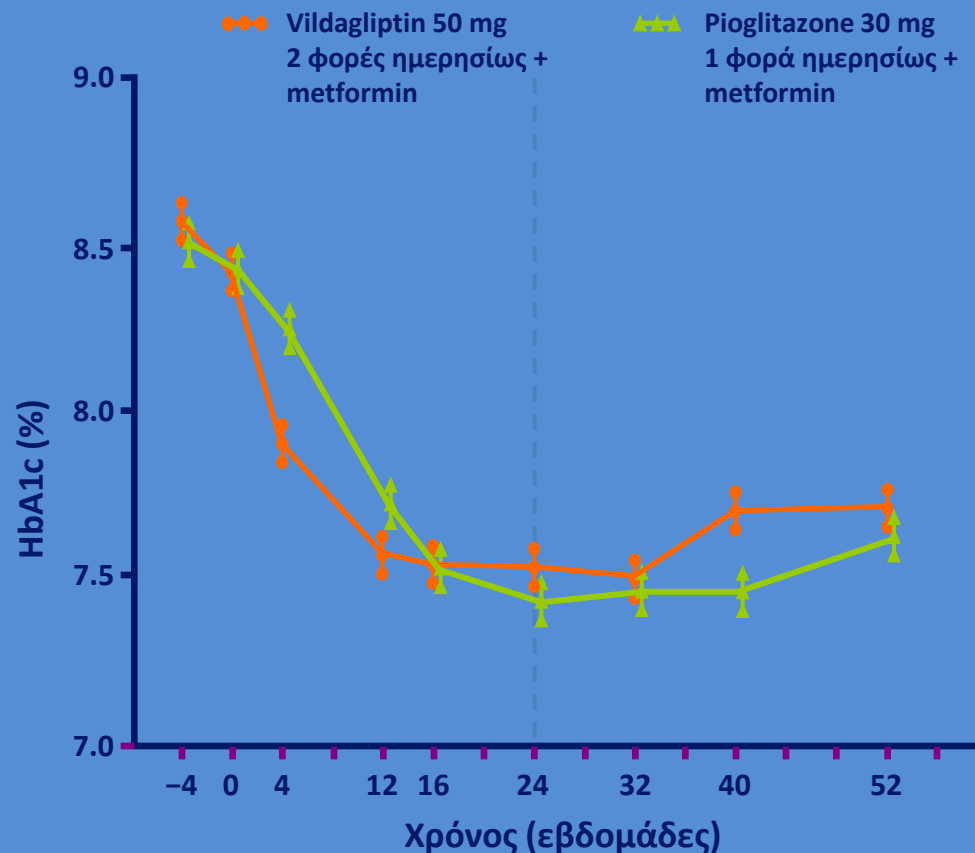
Vildagliptin & palmitate flux



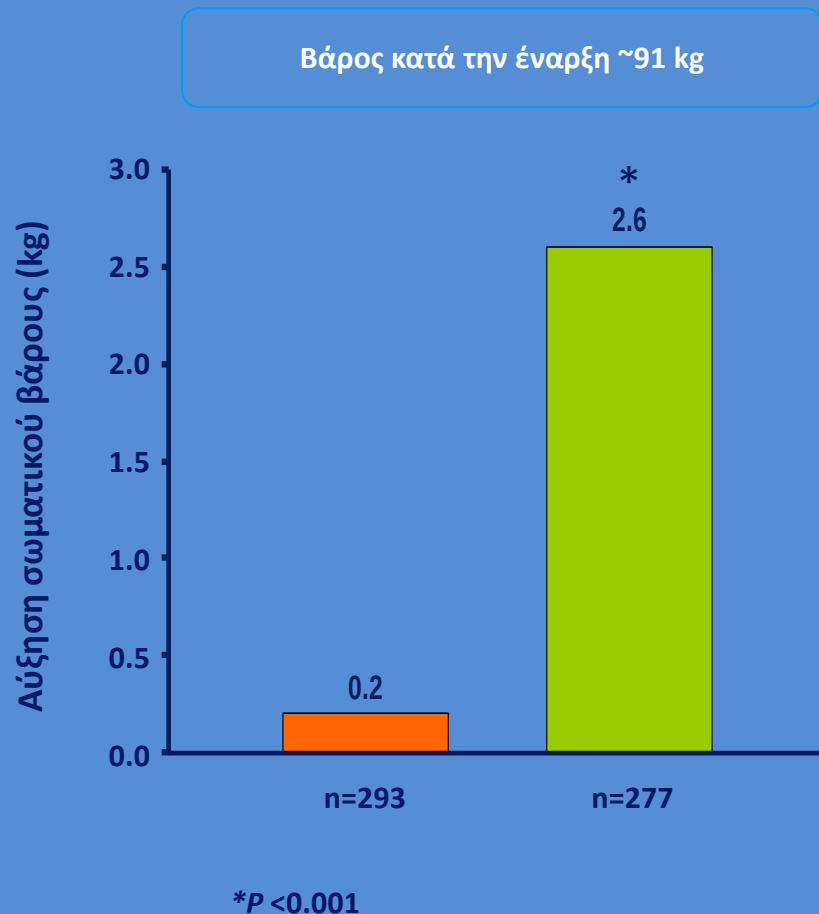
* $P < 0.001$.

Vildagliptin vs pioglitazone + metformin

Διάρκεια μελέτης: 52 εβδομάδες

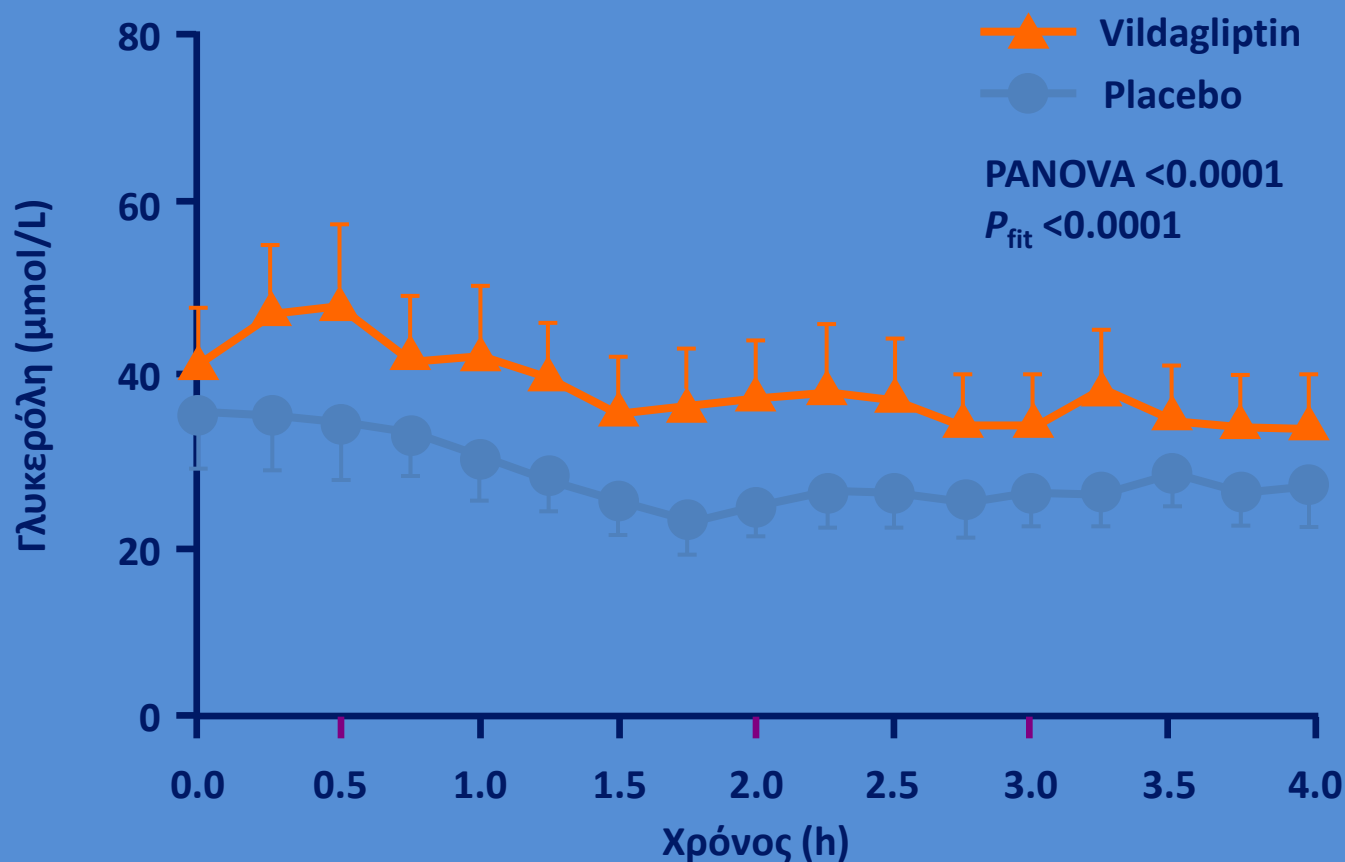


Vildagliptin (n=295); pioglitazone (n=281)



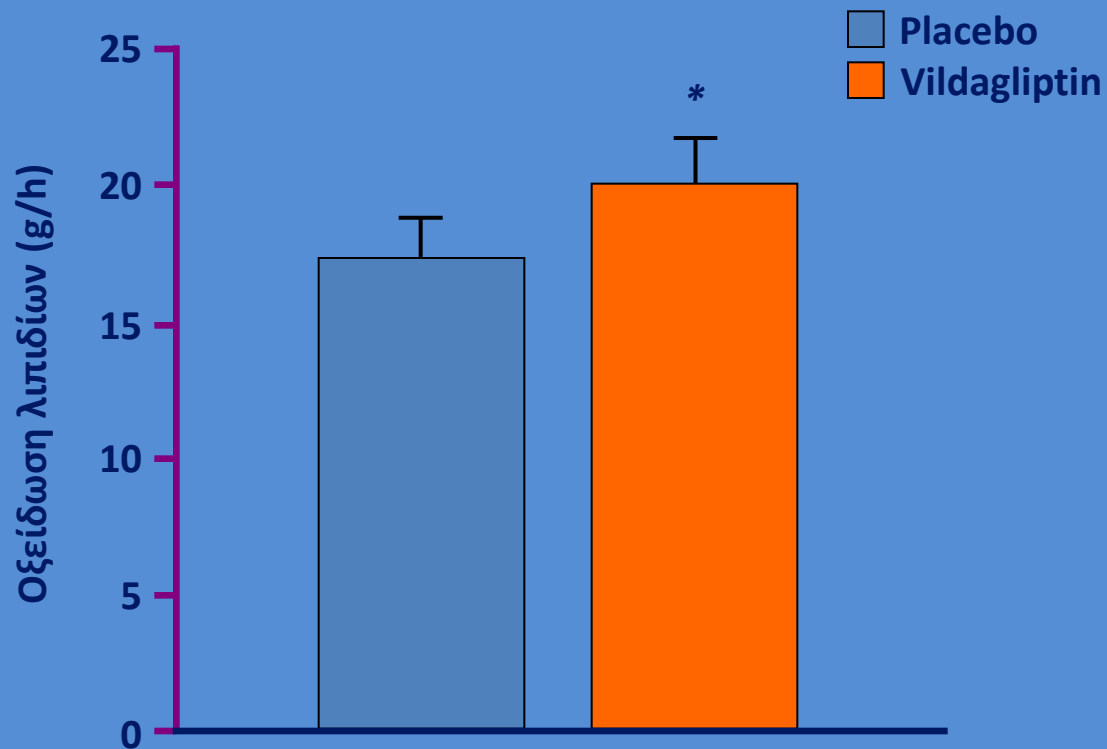
Vildagliptin και λιπόλυση

λιπώδης ιστός μεταγευματικά



Vildagliptin και οξείδωση λιπιδίων

Μεταγευματικά

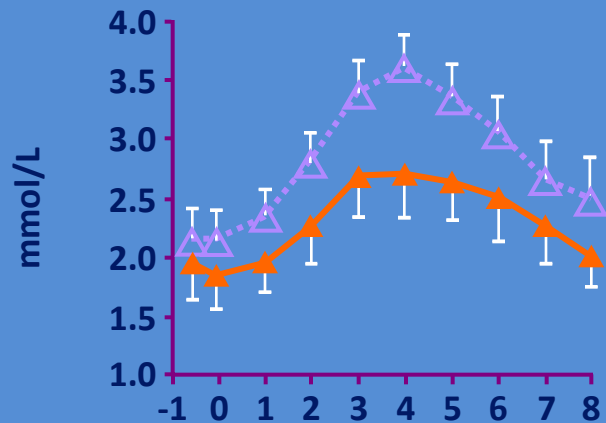


* $P < 0.05$.

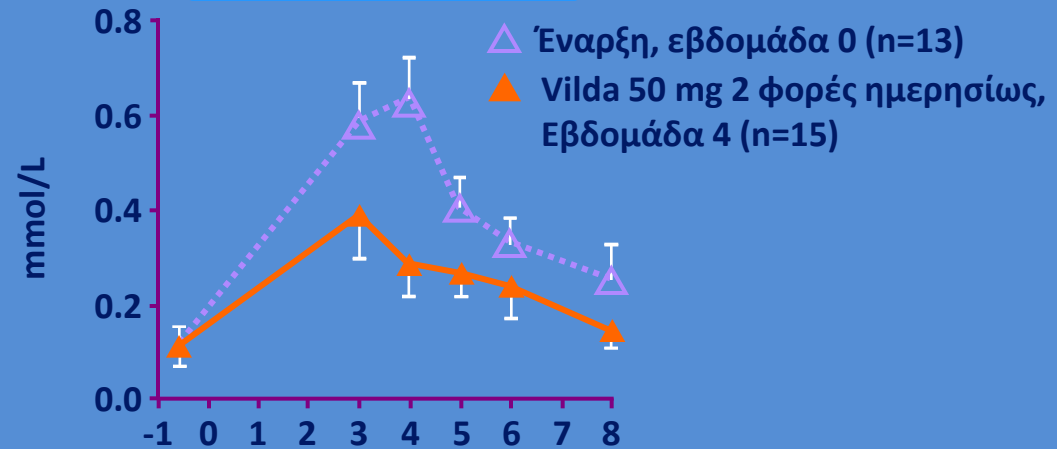
Vildagliptin και λιπίδια

Μεταγευματικά

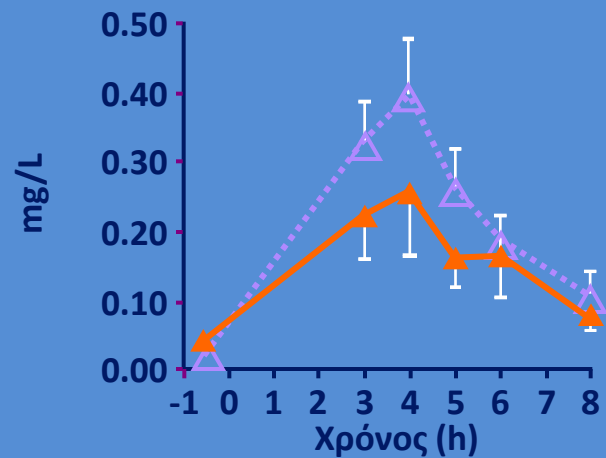
Τριγλυκερίδια



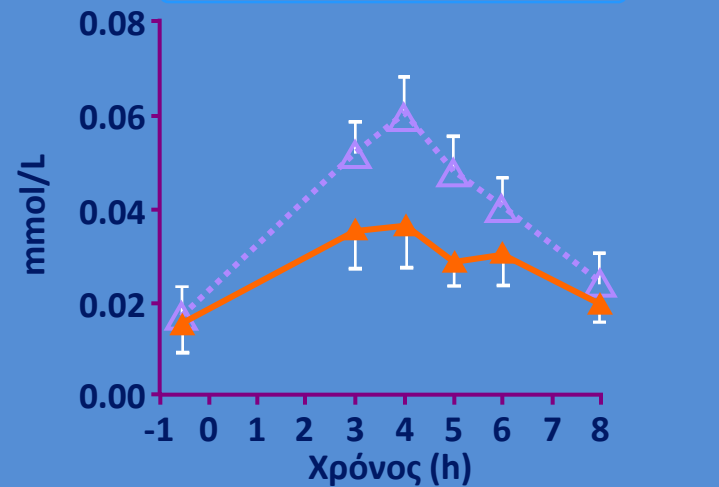
Χυλομικρά



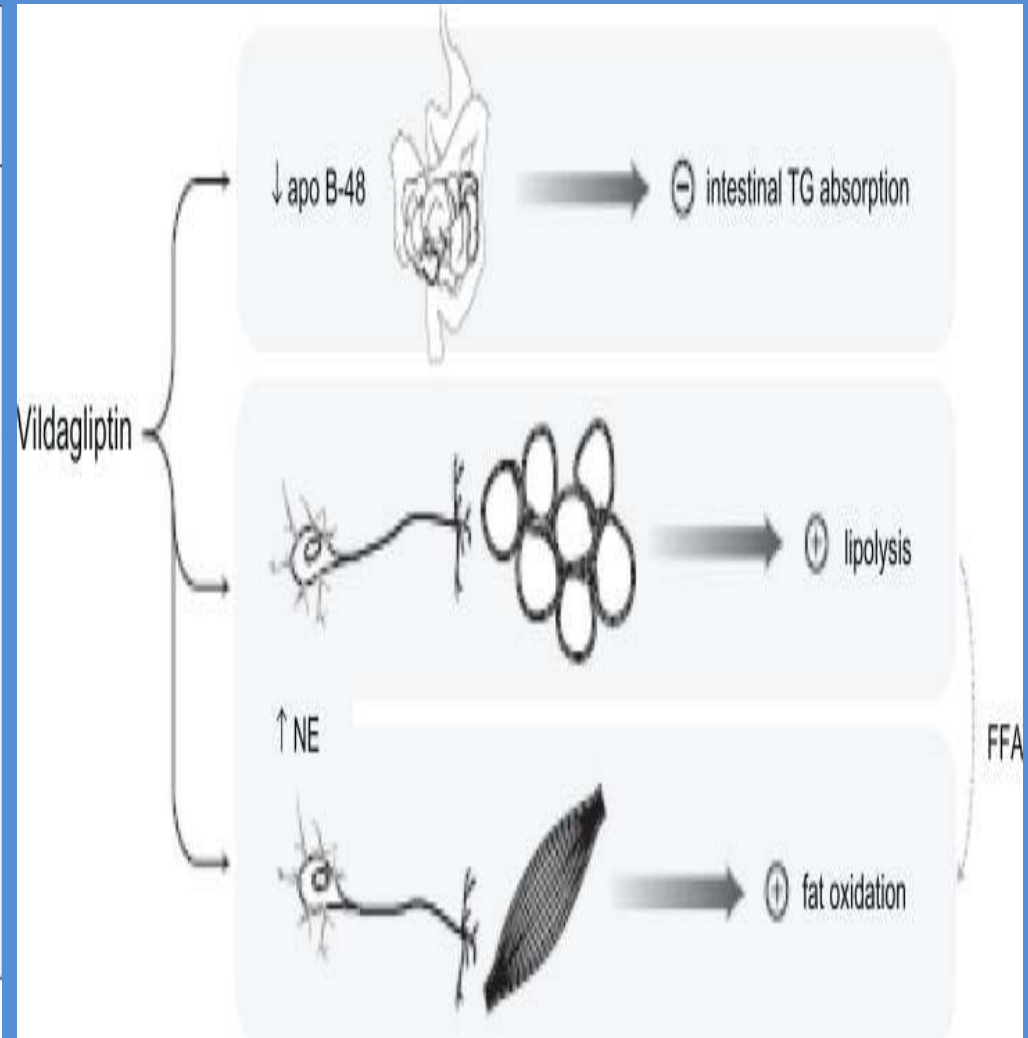
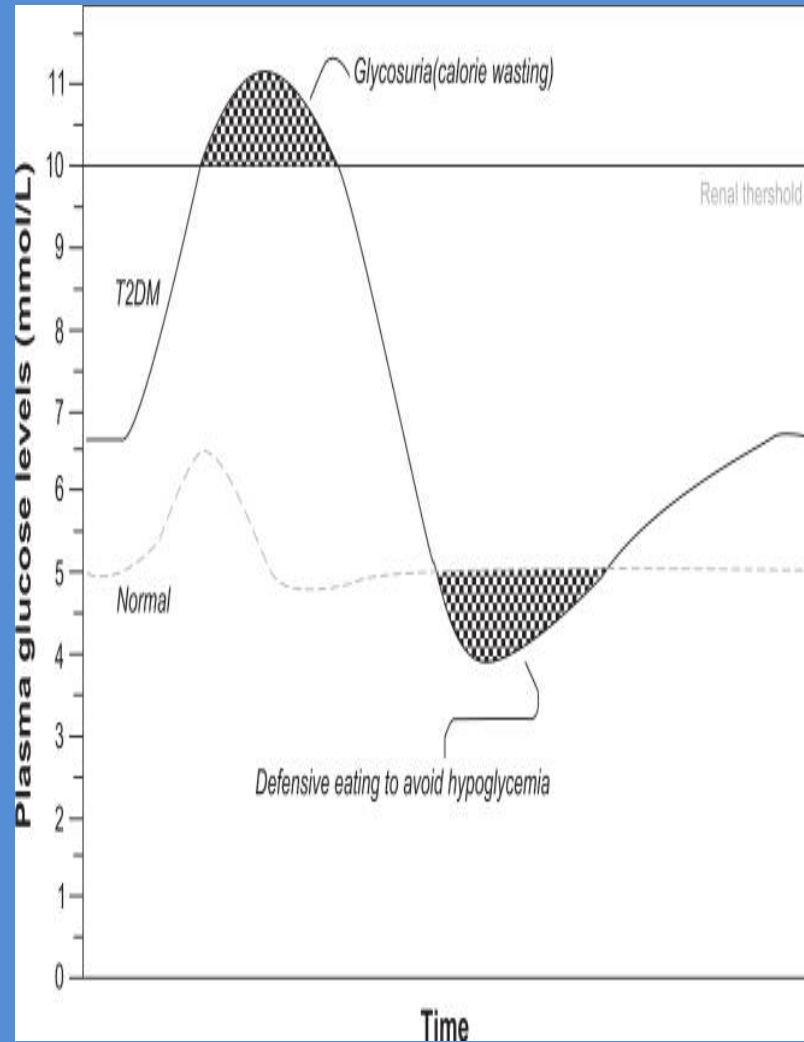
Χυλομικρά από B-48



Χυλομικρά- Χοληστερόλη



VILDAGLIPTIN & ΣΩΜΑΤΙΚΟ ΒΑΡΟΣ

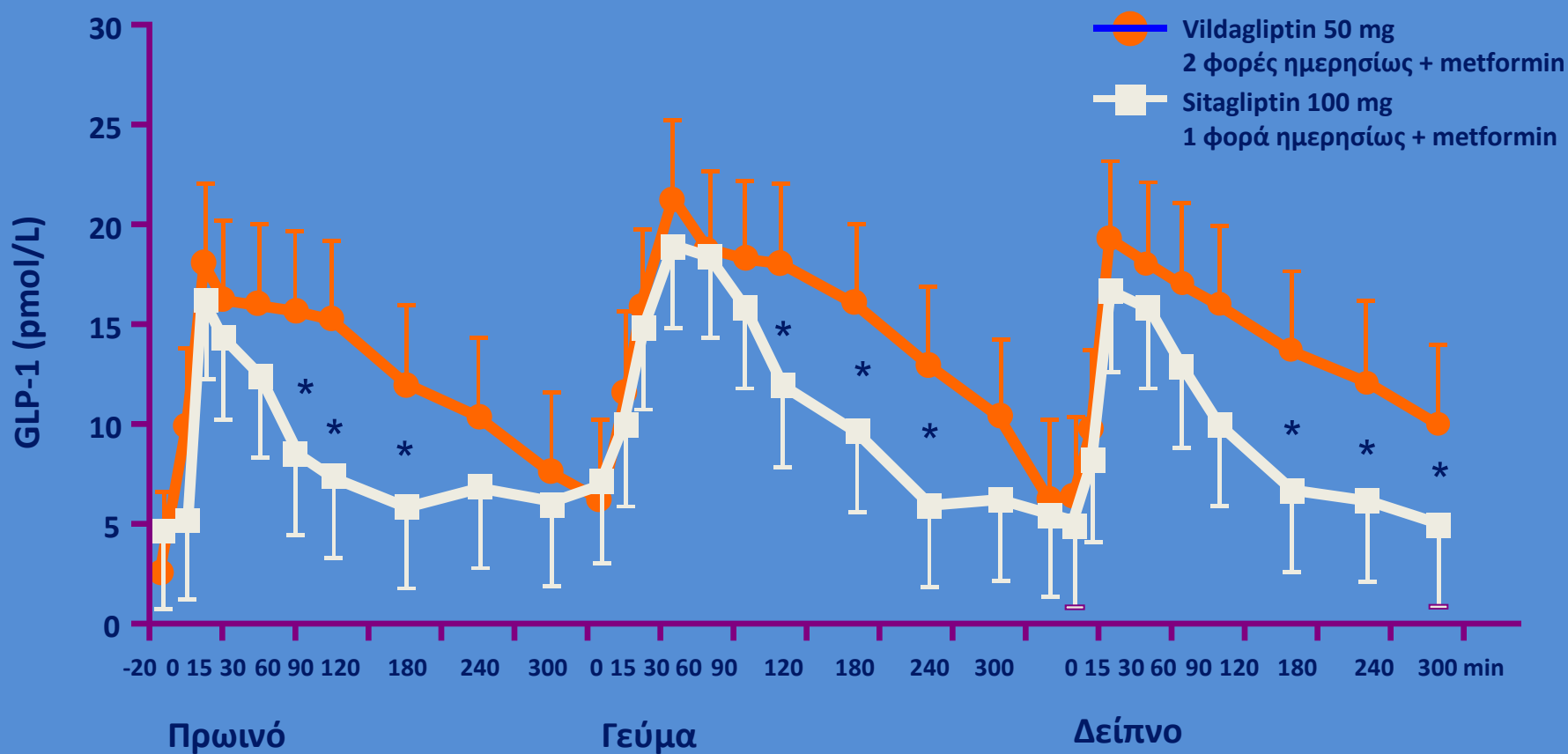


Συμπεράσματα

- Η vildagliptin και οι γλιταζόνες μειώνουν τη λιποτοξικότητα και επομένως την ινσουλινοαντίσταση.
- Η vildagliptin κινητοποιεί το λιπώδη ιστό και αυξάνει την οξείδωση των λιπιδίων.
- Η vildagliptin μειώνει την απορρόφηση των λιπιδίων από το έντερο.
- Σαν αποτέλεσμα των παραπάνω δράσεων, η vildagliptin δεν αυξάνει το σωματικό βάρος.

Sitagliptin vs vildagliptin

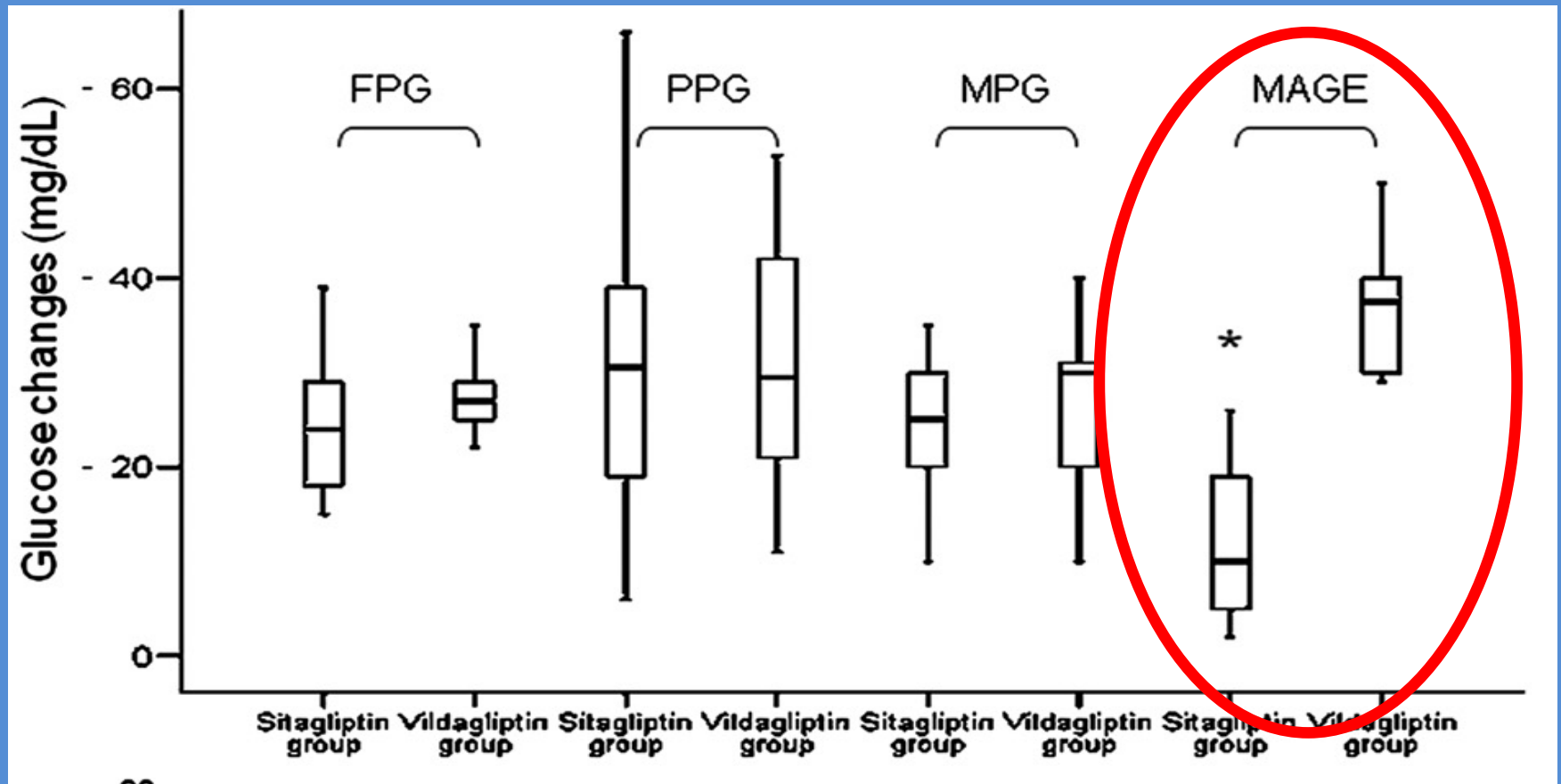
Επίπεδα GLP-1 μετά 3-μηνιαία θεραπεία



*P < 0.05 vs ομάδα vildagliptin

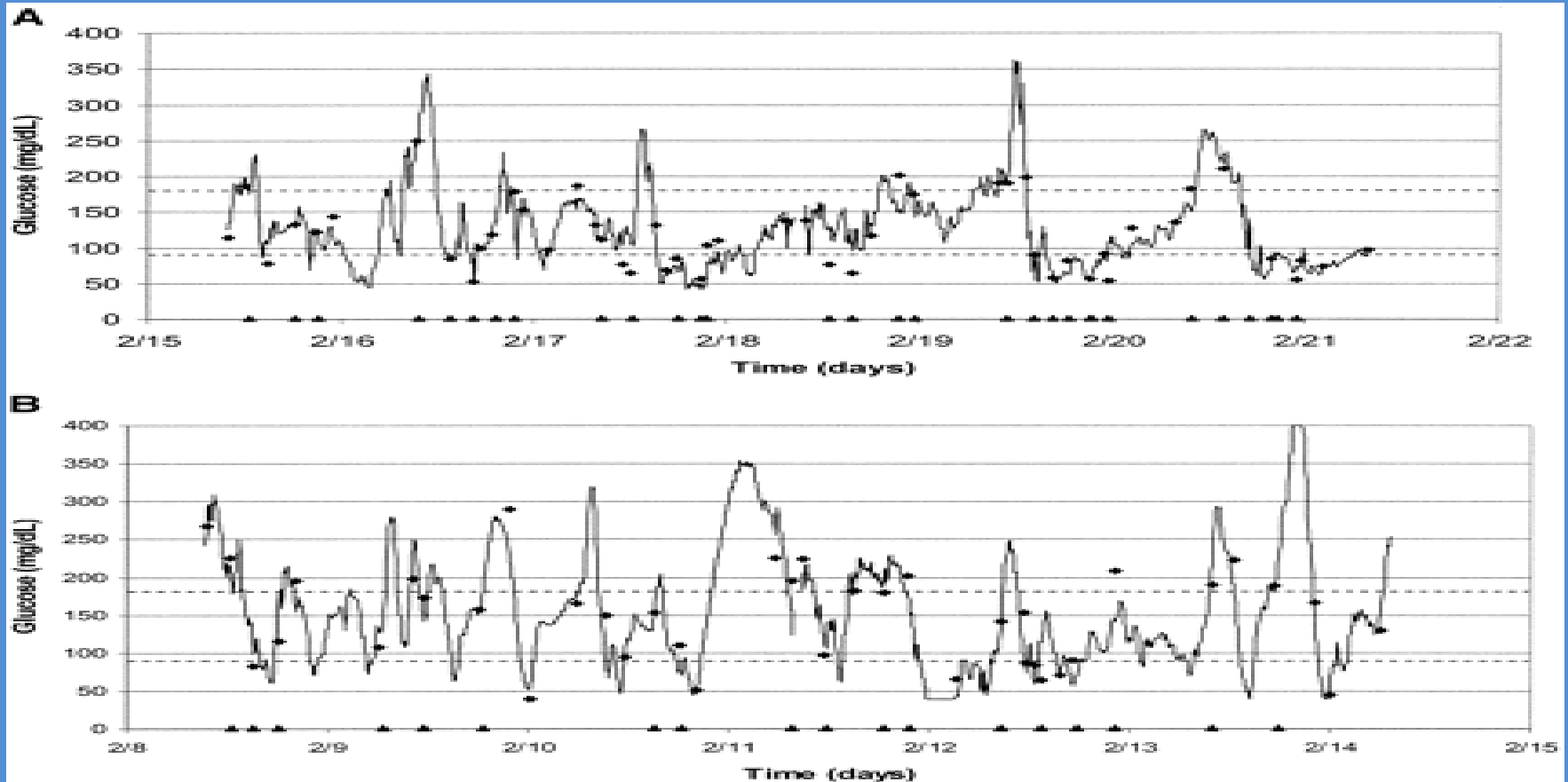
Sitagliptin vs vildagliptin

Επίπεδα MAGE μετά 3-μηνιαία θεραπεία



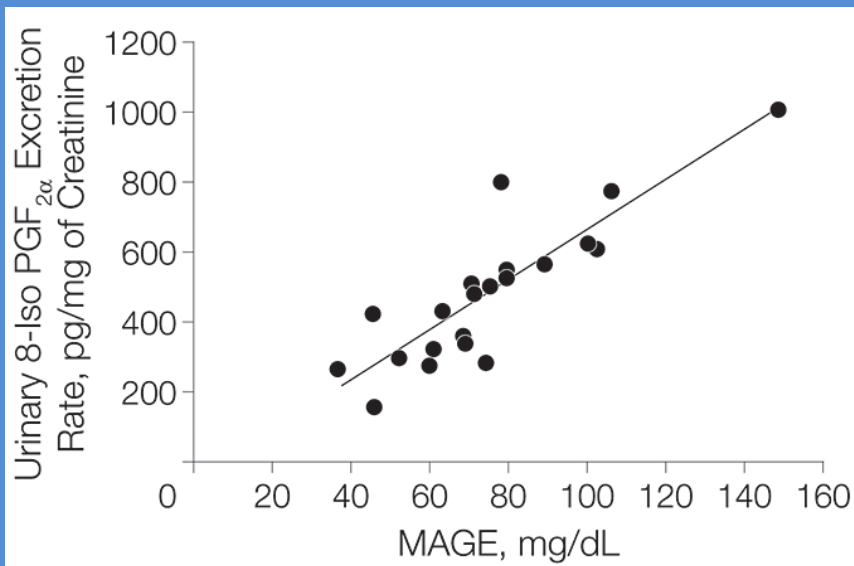
MAGE

Διακυμάνσεις γλυκόζης με παρόμοια GHBA1c



MAGE & ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΔΙΑΒΗΤΗ

Activation of Oxidative Stress by Acute Glucose Fluctuations in Type 2 Diabetes



Monier L et al,
Lapeyronie Hospital, Montpellier
JAMA 295(14):1681-7, 2006

Glycemic variability (self monitored) & complications Development

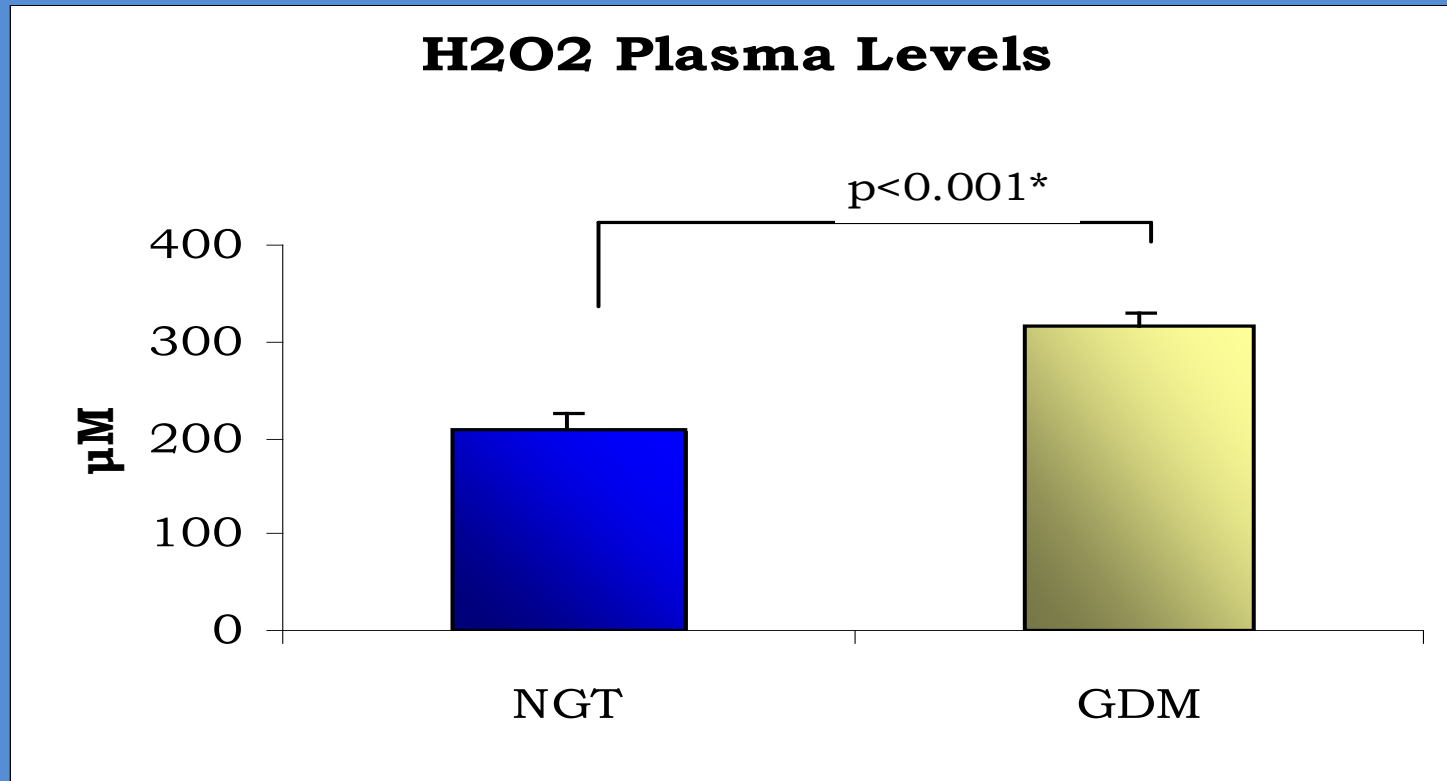
	Baseline	1990-01	p
GHbA1c	7,9±1,4	7,6±1,1	0,302
TOTAL SDBG	3,8±1,0	4,5±0,8	0,028
NEPHRO SDBG	3,8±0,8	4,4±1,6	0,022
NEURO SDBG	3,7±0,9	4,0±0,8	0,034

Bragd J et al,
Karolinska Institutet
Diabetes Metab 34:612-6, 2008

Plasma glucose variability risk factor of retinopathy in Type 2 diabetes

Gimeno-Orna JA, et al
J Diabetes Complications. 17(2):78-81, 2003

HYDROGEN PEROXIDE



NGT

GDM

p value

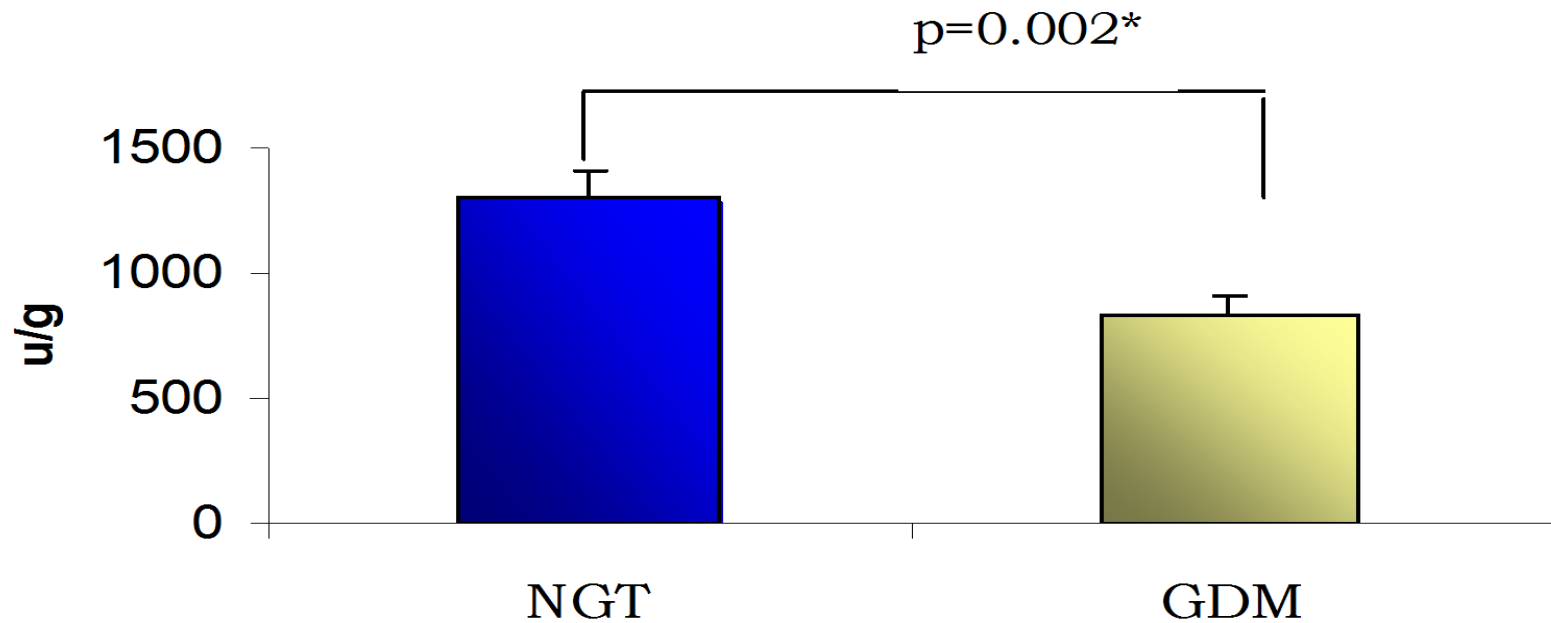
209.06 ± 14.6

314.54 ± 14.2

<0.001

SUPEROXIDE DISMUTASE

Skeletal Muscle SOD Activity



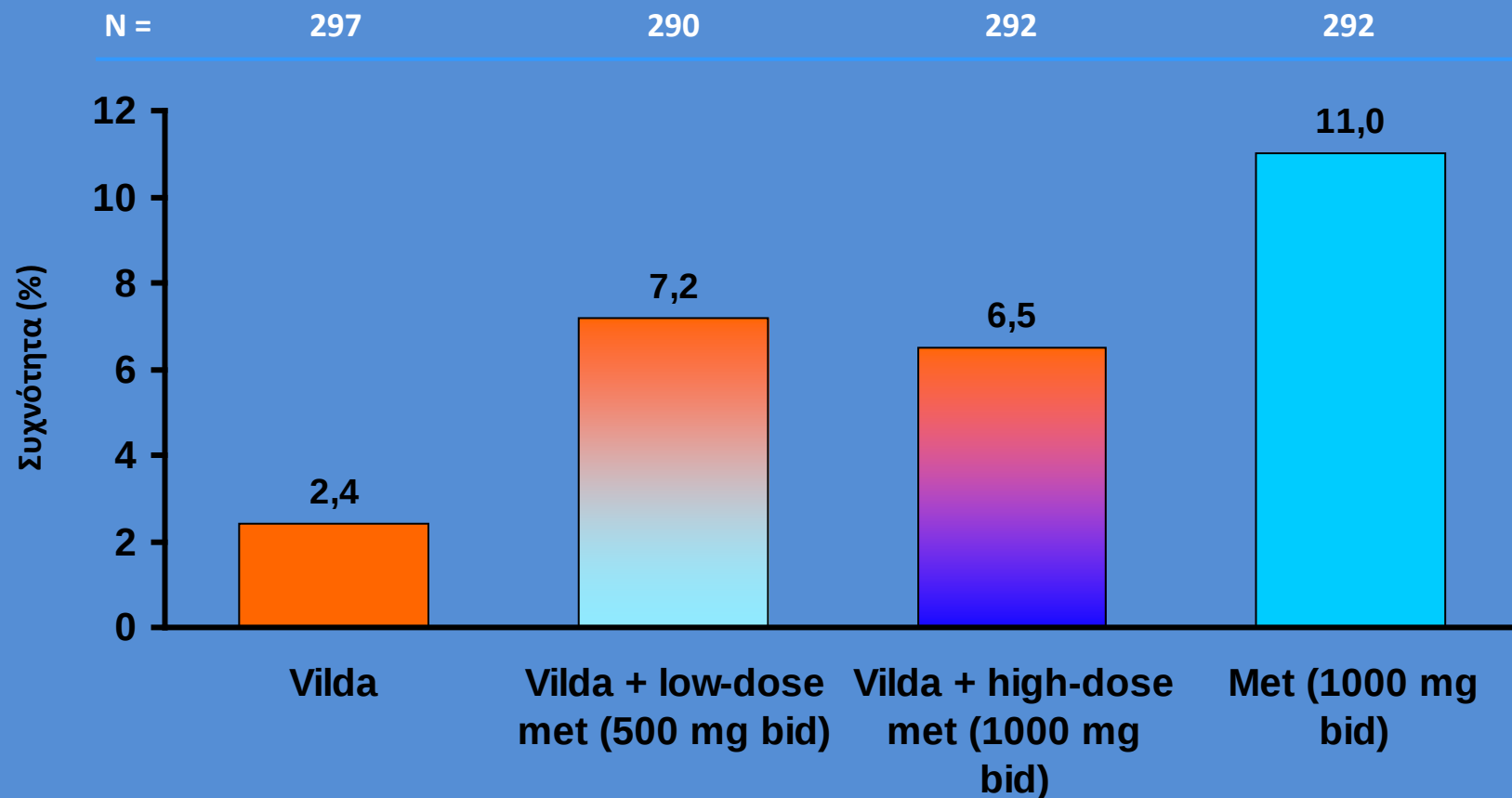
NGT
1300.39 ± 111.9

GDM
835.84 ± 72.5

p value
<0.002

Διαρροϊκά επεισόδια

Vildagliptin + metformin



ΚΑΘΑΡΣΗ ΑΝΑΣΤΟΛΕΩΝ DPP-4

VILDAGLIPTIN

80% Υδρόλυση σε αδρανή μορφή και αποβολή δια των ούρων



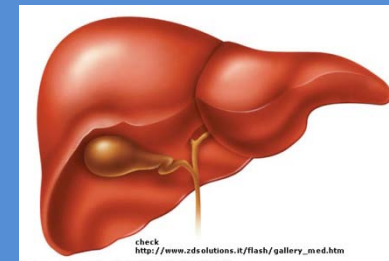
SITAGLIPTIN

100% δραστική μορφή αποβάλλεται δια των ούρων
(νεφρική ανεπάρκεια με 2,3 -3,8-4,5 φορές ισχυρότερη δραστικότητα)



SAXAGLIPTIN

μεταβολίζεται στο ήπαρ
σε δραστικό παράγωγο και αποβάλλεται δια των ούρων
(νεφρική ανεπάρκεια)



ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ

- **SITAGLIPTIN**

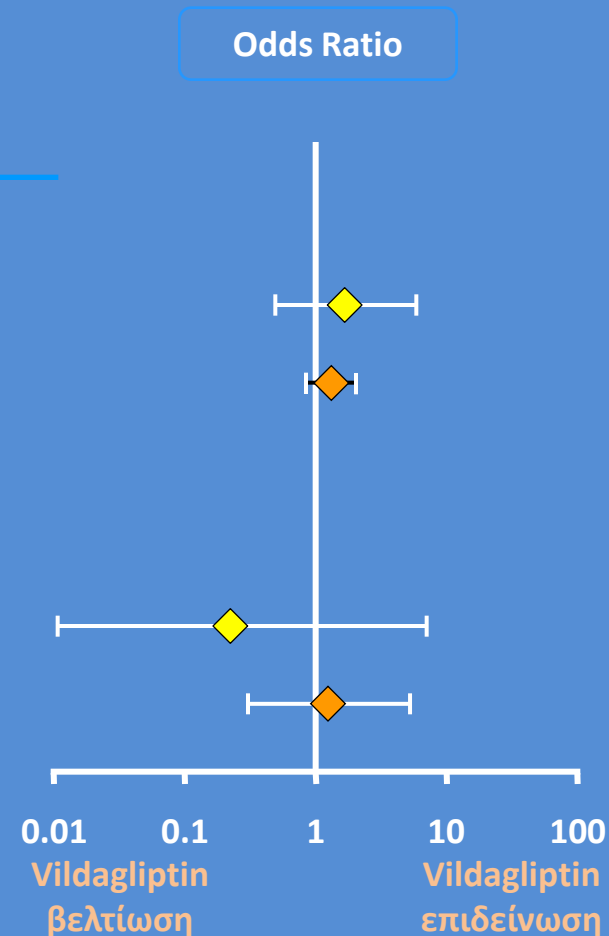
- Αναφορές αντιδραστικών επεισοδίων υπερευαισθησίας (Stevens-Johnson syndrome)
- http://www.januvia.com/sitagliptin/januvia/hcp/januvia/safety_profile/safety_profile.jsp?WT.svl=2

- **VILDAGLIPTIN**

- Παρακολούθηση ηπατικών ενζύμων
- <http://www.emea.europa.eu/humandocs/humans/EPAR/galvus/galvus.htm>

ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΩΣ ΠΡΟΣ ΤΗΝ ΗΠΑΤΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

	Vildagliptin n / N (%)	Reference n / N (%)	Peto odds ratio (95% CI)
•ALT / AST $\geq 3 \times$ ULN			
•Vilda 50 mg qd ^b	6 / 1406 (0.43)	4 / 1574 (0.25)	1.60 (0.46–5.49)
•Vilda 50 mg bid ^b	51 / 5874 (0.87)	32 / 4597 (0.70)	1.24 (0.80–1.93)
•ALT / AST $\geq 3 \times$ ULN and bilirubin $>$ULN			
•Vilda 50 mg qd ^b	0 / 1400 (0.00)	1 / 1571 (0.06)	0.21 (<0.01–6.54)
•Vilda 50 mg bid ^b	5 / 5863 (0.09)	3 / 4588 (0.07)	1.19 (0.29–4.90)



ALT=alanine aminotransferase; AST=aspartate aminotransferase; bid=twice daily;
CI=confidence interval; qd=once daily; ULN=upper limit of normal; vilda=vildagliptin.

^aPersistent elevations are those which met the criterion at consecutive on-treatment measurements or at last on-treatment visit.

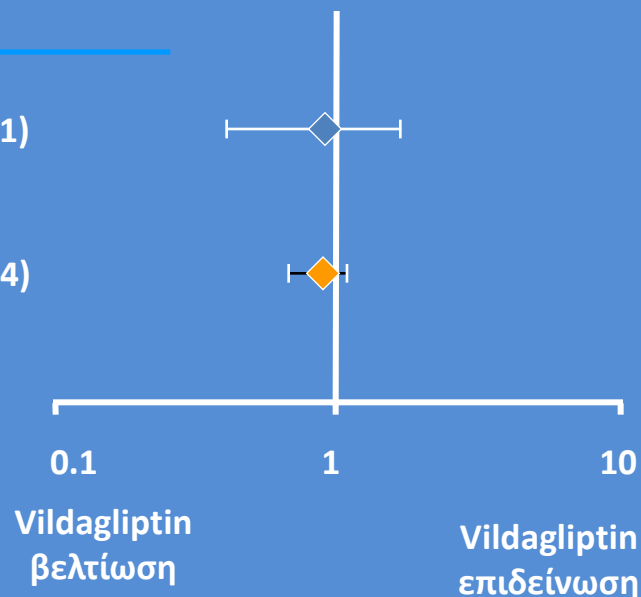
^bvs comparators (all non-vildagliptin treatment groups). All-study safety (including open-label) population.

Ασφάλεια από το καρδιαγγειακό

Συχνότητα και σχετικός κίνδυνος για
καρδιαγγειακά επεισόδια

Risk Ratio

	Vildagliptin n / N (%)	Reference n / N (%)	M-H RR (95% CI)
Vilda 50 mg qd ^b	10 / 1393 (0.72)	14 / 1555 (0.90)	0.88 (0.37–2.11)
Vilda 50 mg bid ^b	81 / 6116 (1.32)	80 / 4872 (1.64)	0.84 (0.62–1.14)



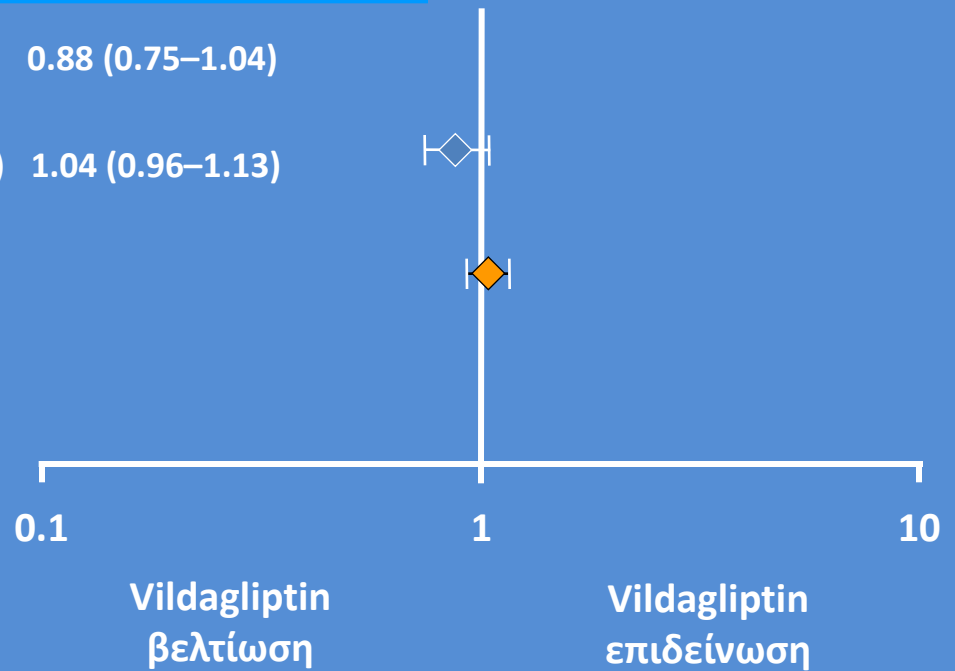
Λοιμώξεις

Odds Ratio

	Vildagliptin	All comparators	Peto odds ratio
	n / N (%)	n / N (%)	(95% CI)

Vilda 50 mg qd ^a	356 / 1502 (23.07)	432 / 1662 (26.0)	0.88 (0.75–1.04)
-----------------------------	--------------------	-------------------	------------------

Vilda 50 mg bid ^a	2099 / 6116 (34.3)	1697 / 4872 (34.8)	1.04 (0.96–1.13)
------------------------------	--------------------	--------------------	------------------



bid=twice daily; CI=confidence interval; qd=once daily; vilda=vildagliptin.

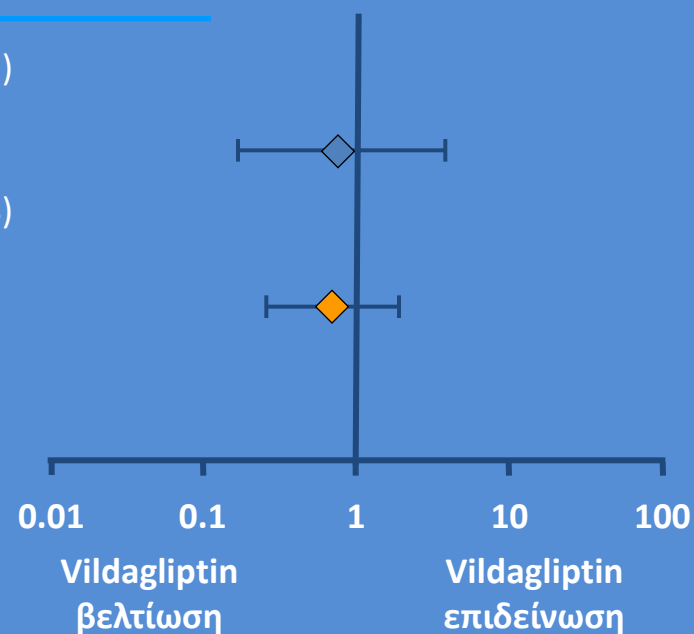
^avs comparators (all non-vildagliptin treatment groups). All-study safety (excluding open-label) population.

Ligueros-Saylan M, et al. *Diabetes Obes Metab*. 2010; 12: 495–509.

Παγκρεατίτιδα

Odds Ratio

	Vildagliptin n / N (%)	All comparators n / N (%)	Peto odds ratio (95% CI)
Vilda 50 mg qd ^a	2 / 1502 (0.13)	4 / 1662 (0.24)	0.76 (0.15–3.89)
Vilda 50 mg bid ^a	7 / 6116 (0.11)	9 / 4872 (0.18)	0.70 (0.26–1.88)



AEs=adverse events; bid=twice daily; CI=confidence interval; qd=once daily; vilda=vildagliptin.

^avs comparators (all non-vildagliptin treatment groups). All-study safety (excluding open-label) population.

Ligueros-Saylan M, et al. *Diabetes Obes Metab*. 2010; 12: 495–509.

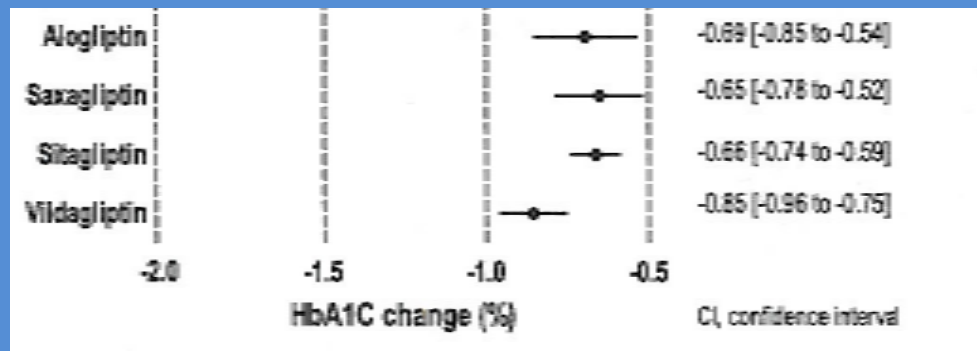
Meta-Analysis of the efficacy of GLP-1R Agonists and DDP-4 Inhibitors for treatment of type 2 diabetes

V.Aroda et al,

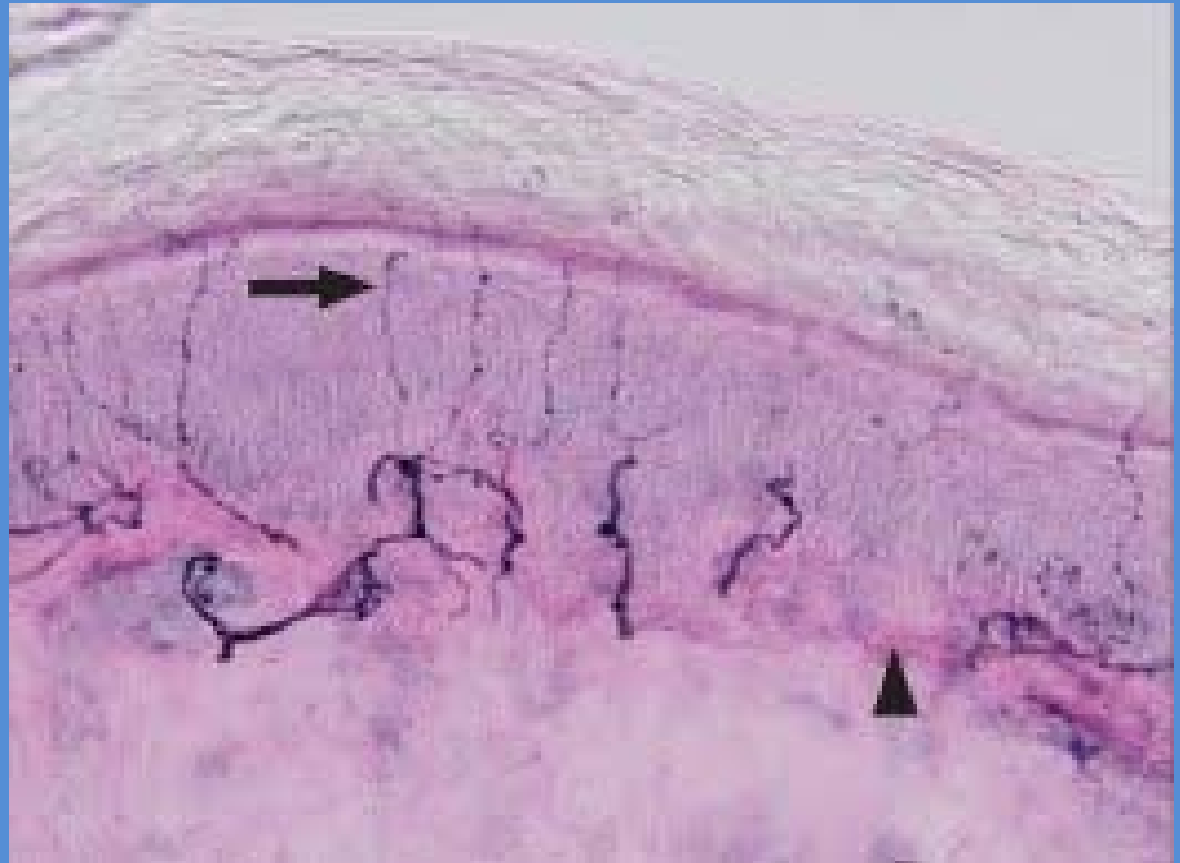
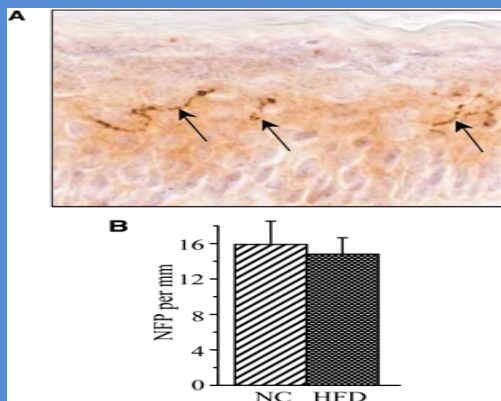
46th EASD Annual Meeting in Stockholm, 2010,

PS 074: Tue, Sep 21, 1:30 - 2:30 PM

Therapy	studies	No Subjects	Baseline GHbA1c (%)	Δ GHbA1c (%)	Δ FBG mmol/L	Concom. Therapy (%)
Alogliptin	5	2176	8,1	0,7	1	60
Saxagliptin	4	1623	8,2	0,7	0,9	50
Sitagliptin	13	5506	8,2	0,7	0,9	50
Vildagliptin	17	10456	8,3	0,9	1,1	44,4



Vildagliptin prevent peripheral nerve degeneration in diabetes



Τελικά Συμπεράσματα



- Η θεραπεία που βασίζεται στο φαινόμενο της ινκρετίνης βελτιώνει τη ευαισθησία των α- και β- κύτταρων και βελτιώνει τη γλυκαιμία νήστεως αλλά και τη μεταγευματική.
- Η θεραπεία διαφοροποιείται ως προς:
 - Τα επίπεδα των κυκλοφορούντων GLP-1 και GIP
 - Η διάρκεια δράσης του GLP-1
 - Τις εξωπαγκρεατικές δράσεις
- Σημαντικές κλινικές επιδράσεις, όπως η αποφυγή υπογλυκαιμίας και η μη αύξηση του σωματικού βάρους θα πρέπει να διερευνηθούν περαιτέρω.



“Είναι όλες οι θεραπείες βασισμένες στο φαινόμενο της ινκρετίνης ίδιες ;”



- Πέραν του φυσιολογικού δραστηκότητα
- Γλυκοζοεξαρτώμενη δράση
- Λειτουργικότητα α' κυττάρων σε υπογλυκαιμία
- Βελτίωση ινσουλινοευαισθησίας
- Μεταβολισμός λιπιδίων & απώλεια ΣΒ
- MAGE & Οξειδωτικό Stress
- Νεφρική ανεπάρκεια
- Αντιδράσεις υπερευαισθησίας



HEART ATTACK GRILL®

Taste Worth Dying For!®

Anyone over 350Lbs eats for FREE...

All Day - Every Day Unlimited!!

- Must Weigh In With Doctor Or Nurse Before Each Burger.
- No Taking Food To Go. - No Sharing With Others.
- Does NOT Include Beverages.



6185 W Chandler Blvd, Chandler, AZ 85226