

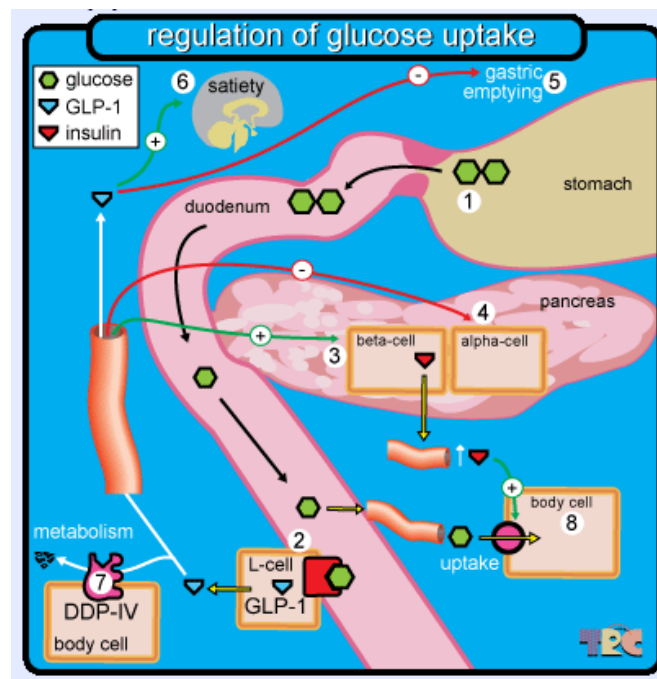
Incretinemimetica = GLP-1 analogen = GLP 1 receptoragonisten

WERKINGSMECHANISME

De incretinemimetica zijn analogen van het incretinehormoon *glucagon-like peptide-1* (GLP-1). GLP-1 is een intestinaal hormoon dat gesecreteerd wordt na het eten (maaltijd- en glucoseafhankelijk).

Glucoseopname via GLP-1:

Na voedingsinname (1) worden de complexe suikers omgezet in glucosemoleculen waardoor L-cellen in het colon en ileum het incretine GLP-1 proportioneel secreteren (2). Het GLP-1 heeft een zeer ruime activiteit en is actief t.h.v. verschillende receptoren, verspreid over gans het lichaam.



Het GLP-1-incretine stimuleert o.a. de insulinesecretie door de β -cellen van de pancreas (3) en inhibeert de glucagonsecretie door de α -cellen (4). De insulinstijging zorgt voor een verhoogde glucoseopname van het bloed in de cellen (8). Ook zorgt het GLP-1 voor een vertraagde maaglediging (5) en verhoogt het verzadigingsgevoel (6) zodat verdere voedingsinname verhinderd wordt. Het verhoogt ook de natriumexcretie in de nier, werkt in op immuuncellen en zwakt zo inflammatoire processen af, het activeert de thermogenese, vermindert de lipogenese, werkt cardio-, vaso- en nefroprotectief, inhibeert de glucoseproductie in de lever en stimuleert het glucoseverbruik en de insulinegevoeligheid in de spiercellen.

In de helft van de studies bij diabetes type 2-patiënten werd duidelijk dat niet de impact van GLP-1 op de Langerhans eilandjes gestoord werd, maar wel de secretie door de L-cellen in de darm. In de andere

helpt zit men dit defect echter niet. Of er dus een echt een incretinedefect is bij diabetes type-2 patiënten is niet duidelijk.

Aangezien GLP-1 zeer snel wordt gemetaboliseerd door het dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) (na 2 à 3 minuten) (7) werden analogen ontwikkeld om hun werkingsduur te verlengen:

- wijzigingen van bepaalde aminozuren (exenatide, lixisenatide) (a)
- combinatie met grote moleculen (albiglutide: humaan albumine, dulaglutide: gemodificeerd deel van humaan immunoglobuline) (c)
- verbinding met een vetzuur (liraglutide) (d)
- hechting aan de microsferen van een polymeer (exenatide LA) (e)

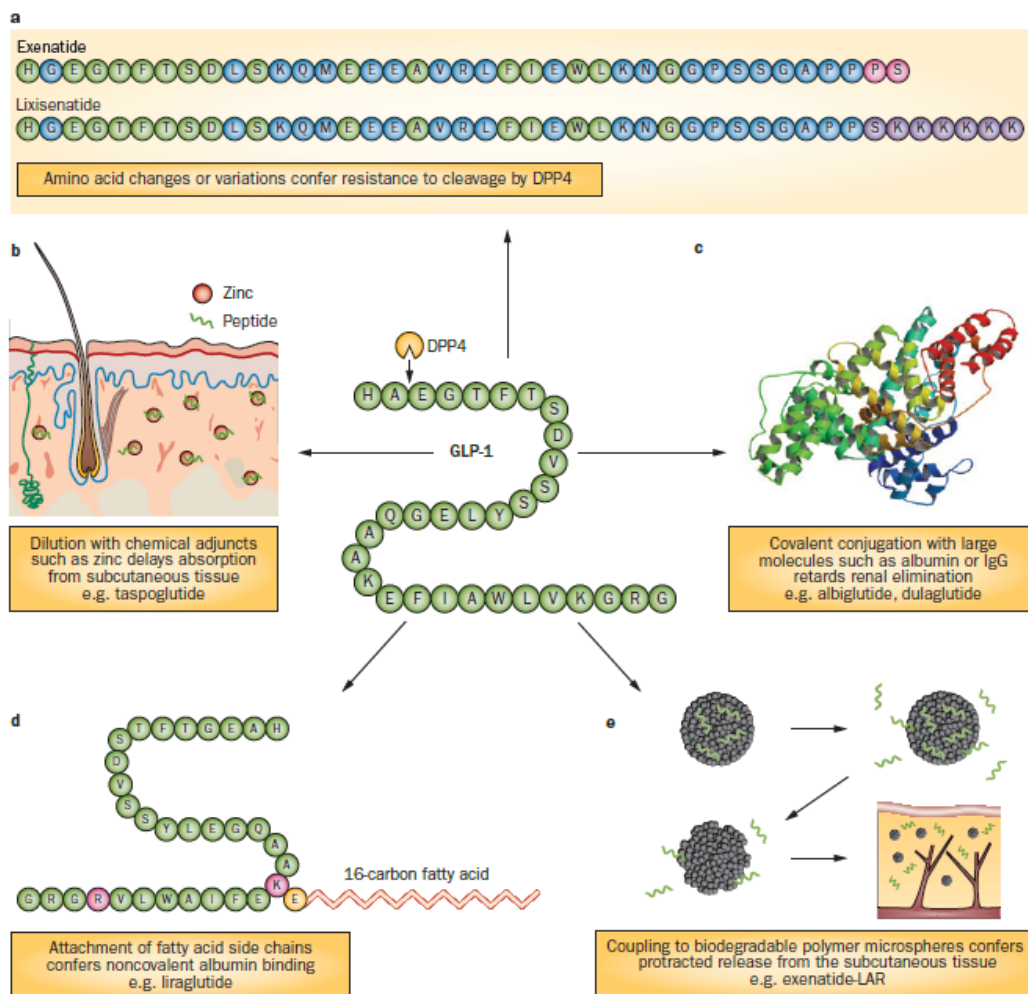


Figure 4 | Strategies employed to develop GLP-1 receptor agonists with prolonged *in vivo* half-lives. The N-terminal amino acid sequence of native human GLP-1 is shown in light green (centre) and the site of cleavage by DPP4 is indicated. The panels show strategies employed to develop **a** | exenatide and lixisenatide; **b** | taspoglutide; **c** | albiglutide and dulaglutide; **d** | liraglutide and **e** | exenatide-LAR. Note that development of taspoglutide was halted in 2010, owing to an increased incidence of adverse gastrointestinal effects and hypersensitivity reactions. Abbreviations: DPP4, dipeptidyl peptidase 4; GLP-1, glucagon-like peptide 1; LAR, long-acting release. Image from the RCSB PDB (www.pdb.org) of PDB ID 1A06 (Sugio, S. et al. Crystal structure of human serum albumin at 2.5 Å resolution. *Protein Eng.* **12**, 439–446 [1999]).

De incretinemimetica kunnen onderverdeeld worden in 2 groepen:

- 1) Kortwerkende GLP-1 agonist ($T_{1/2}$: 2-5 u): exenatide (Byetta®), lixisenatide (Lyxumia®)
 - Werken vooral op de vertraagde maaglediging en zorgen zo voor een daling van de postprandiale glucoseconcentraties.
- 2) Langwerkende GLP-1 agonist ($T_{1/2}$: 12 u-verschillende dagen): albiglutide (Eperzan®), dulaglutide (Trulicity®), exenatide LA (Bydureon®), liraglutide (Victoza®), semaglutide (Ozempic®, Rybelsus®)
 - Verlagen vooral de bloedglucoseconcentraties door stimulatie van de insulinesecretie en reductie van de glucagonconcentraties.

Parameters	Short-acting GLP-1 receptor agonists	Long-acting GLP-1 receptor agonists
Compounds	Exenatide Lixisenatide	Albiglutide Dulaglutide Exenatide-LAR Liraglutide
Half-life	2–5 h	12 h–several days
Effects		
Fasting blood glucose levels	Modest reduction	Strong reduction
Postprandial hyperglycaemia	Strong reduction	Modest reduction
Fasting insulin secretion	Modest stimulation	Strong stimulation
Postprandial insulin secretion	Reduction	Modest stimulation
Glucagon secretion	Reduction	Reduction
Gastric emptying rate	Deceleration	No effect
Blood pressure	Reduction	Reduction
Heart rate	No effect or small increase (0–2 bpm)	Moderate increase (2–5 bpm)
Body weight reduction	1–5 kg	2–5 kg
Induction of nausea	20–50%, attenuates slowly (weeks to many months)	20–40%, attenuates quickly (~4–8 weeks)

Abbreviations: GLP-1, glucagon-like peptide 1; LAR, long-acting release.