

INKRETINI U LIJE^ENJU [E] ERNE BOLESTI

INCRETINS IN THE TREATMENT OF DIABETES

TOMISLAV BULUM, LEA SMIR^I]-DUVNJAK, NIKICA CAR, @ELJKO METELKO*

Deskriptori: [e]erna bolest, tip 2 – patofiziologija, farmakoterapija; Inkretini – fiziologija, analozi i derivati, terapijska upotreba; Peptid 1 sli-an glukagonu – fiziologija, analozi i derivati, terapijska upotreba; Inzulinotropni polipeptid ovisan o glukozu – fiziologija, analozi i derivati, terapijska upotreba; Inhibitori dipeptidil-peptidaze-4 – terapijska upotreba; Hipoglikemici – terapijska upotreba

Sa`etak. Trenuta-no vi{e od 200 milijuna ljudi u svijetu boluje od {e}erne bolesti, a {e}erna je bolest na {estome mjestu uzroka smrti. Vi{e od 90% oboljelih uklju~uje osobe s tipom 2 {e}erne bolesti koja nastaje kao rezultat nedovoljnog lu~enja inzulina iz beta-stanica gu{tera-e ili zbog rezistencije perifernog tkiva na inzulin. U po-etku lije~enja poma`e promjena `ivotnih navika koja uklju~uje dijabeti-ku prehranu, redovitu tjelovje`bu i kontrolu tjelesne te`ine. U ve}ine bolesnika s vremenom dolazi do pogor{anja glikemije te je indicirano primijeniti lijekove u regulaciji {e}erne bolesti. Unato~ postoje}oj terapiji u ve}ine oboljelih od {e}erne bolesti tipa 2 kontrola glikemije i dalje ne zadovoljava, mjerena glukoliziranim hemoglobinom (HbA1c). Inkretinski mimetici i inhibitori enzima dipeptidil-peptidaza-4 (DPP-IV) nova su skupina lijekova koja je odobrena u lije~enju {e}erne bolesti tipa 2, a koji dovode do zna-ajno bolje regulacije glikemije mjerene glikemijom nata{te i glukoliziranim hemoglobinom. Inkretinski mimetici i inhibitori DPP-IV novi su lijekovi koji }e vjerojatno zna-ajno pridonijeti boljoj regulaciji glikemije u osoba s tipom 2 {e}erne bolesti.

Descriptors: Diabetes mellitus, type 2 – physiopathology, drug therapy; Incretins – physiology, analog and derivatives, therapeutic use; Glucagon-like peptide 1 – physiology, analogs and derivatives, therapeutic use, Gastric inhibitory polypeptide – physiology, analogs and derivatives, therapeutic use; Dipeptidyl-peptidase IV inhibitors – therapeutic use; Hypoglycemic agents – therapeutic use

Summary. Nowadays, diabetes affects about 200 million people worldwide, and represents the sixth-leading cause of death. Approximately 90 to 95% of those affected have type 2 diabetes, caused by two main mechanisms: insulin deficiency or peripheral insulin resistance. Early in the approach, diabetic patients are encouraged to make healthy lifestyle modifications including changes in diet, exercise patterns, and weight control. However, in most of patients, as the disease progresses, pharmacologic treatment becomes necessary. Despite the many pharmacological treatment modalities currently available, glucose control remains unsatisfactory in the type 2 diabetes population as evidenced by average hemoglobin A1c (HbA1c). The incretin mimetics and DPP-IV inhibitors are the new class of medications available for treating patients with diabetes type 2. The glycemic profiles of patients after administrations of incretin mimetics and DPP-IV inhibitors show improvement in postprandial glucose levels and ultimately in HbA1c. Therefore, incretin mimetics and DPP-IV inhibitors may play a clinically significant role in the treatment of patients with type 2 diabetes.

Lije~ Vjesn 2008;130:195–200

U ve}ine oboljelih od {e}erne bolesti tipa 2 hiperglikemija je posljedica nemogu}nosti inzulinske sekrecije iz beta-stanica gu{tera-e da adekvatno kompenzira rezistenciju perifernog tkiva.¹ Rezultati velike studije UKPDS pokazali su da je iscrpljenje beta-stanica gu{tera-e progresivni fenomen koji obja{njava za{to je tijekom vremena potrebno poja~ati

* Sveu-ili{na klinika za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma Vuk Vrhovac, Medicinski fakultet Zagreb (Tomislav Bulum, dr. med.; prof. dr. sc. Lea Smir-i]-Duvnjak, dr. med.; prof. dr. sc. Nikica Car, dr. med.; prof. dr. sc. @eljko Metelko, dr. med.)

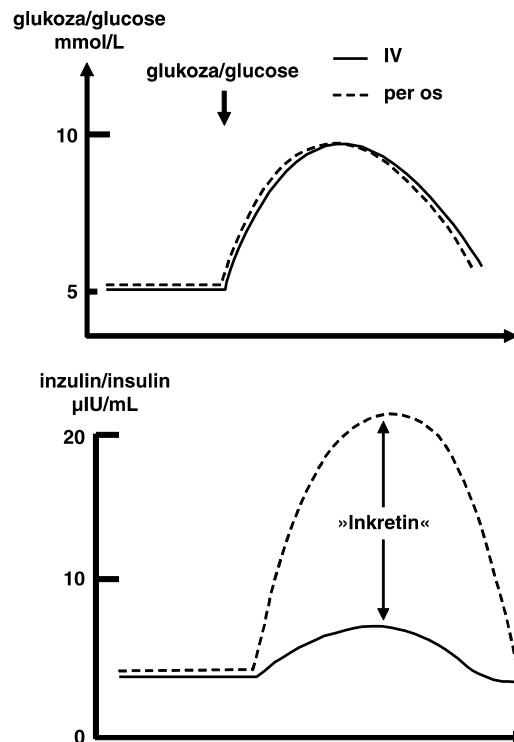
Adresa za dopisivanje: Dr. T. Bulum, Sveu-ili{na klinika Vuk Vrhovac, Dugi dol 4a, 10000 Zagreb, e-mail: tbulum@net.hr

Primljeno 5. velja~e 2008., prihva}eno 24. travnja 2008.

terapiju unatoč postojećoj terapiji dijetom, metforminom, derivatima sulfonilureje ili inzulinom.^{2,3} Metformin je najčešće propisivani lijek prve linije u liječenju šećerne bolesti tipa 2 koji je pokazao svoju sigurnost i učinkovitost u monoterapiji, a i u kombinaciji s ostalim lijekovima, kao i s inzulinom.⁴⁻⁶ Najčešće korištena kombinacija oralnih hipoglikemika u liječenju šećerne bolesti tipa 2 je kombinacija metformina i derivata sulfonilureje zbog njihove sigurnosti i učinkovitosti, kako u monoterapiji tako i u kombinaciji.^{4,7-9} Pitanje koju terapiju dati kada kombinacija ovih dvaju lijekova više nije učinkovita u regulaciji glikemije tema je brojnih debata u modernoj diabetologiji. Dodatak inzulina ili tiazolidindiona logična je opcija, ali oba imaju nuspojavu dobivanja na tjelesnoj težini u bolesnika koji su većinom ionako pretjerano teški ili pretili, a posljednja istraživanja upućuju na to da tiazolidindioni povećavaju i kardiovaskularni rizik.^{7,10-12} U bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti u kojih je tjelesna težina više od 40% veća od njihove idealne težine, 8 puta je povećan mortalitet.¹² S druge strane, gubitak tjelesne težine ima pozitivan učinak na metabolizam smanjujući vrijednost glikemije natašte i vrijednost HbA_{1c}.¹² Smanjenje tjelesne težine također poboljšava lipidni status i hipertenziju smanjujući tako kardiovaskularni rizik koji je kod osoba koje boluju od šećerne bolesti povećan.¹² Unatoč sve većem broju lijekova u regulaciji šećerne bolesti, većina bolesnika i dalje ima nezadovoljavajuće vrijednosti glikemije. Prema Američkom udruženju za dijabetes (ADA), od oko 19 milijuna oboljelih od šećerne bolesti u SAD-u tek trećina ima vrijednosti glukoliziranog hemoglobina ispod 7%,^{4,13} a neregulirana šećerna bolest povećava rizik od kroničnih komplikacija uključujući kardiovaskularne bolesti, retinopatiju, nefropatiju i neuropatiju. Inkretinski mimetici i inhibitori dipeptidil-peptidaze IV nova su vrsta lijekova koji reguliraju glikemiju djelujući na više mehanizama i koji značajno snižavaju vrijednost glikemije natašte i HbA_{1c}.

Inkretini

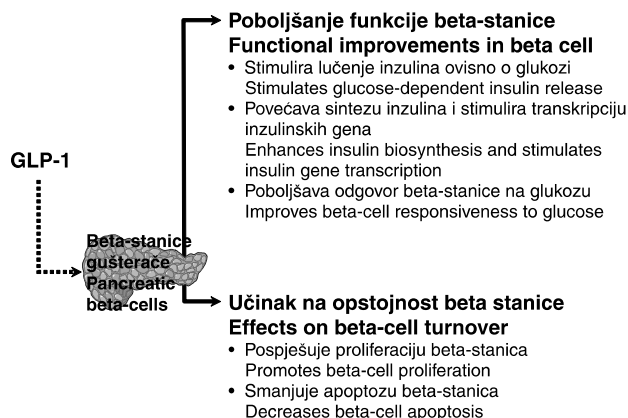
Još 1906. godine Moore je otkrio da se lučenje inzulina iz gušterače može stimulirati supstancijom koja se nalazi u sluznici dvanaesnika.¹⁴ Godine 1932. La Barre je nazvao te neidentificirane supstancije koje djeluju na regulaciju glikemije inkretini.¹⁵ Trideset godina poslije McIntyre i suradnici pokazali su da supstancije koje se luče iz crijeva utječu na sekreciju inzulina nakon unosa hrane.¹⁶ Nekoliko godina poslije otkriven je polipeptid koji inhibira izlučivanje eluane kiseline u eksperimentalnih životinja i nazvan je »gastric inhibitory polypeptide«.¹⁷ Kasnije se pokazalo da je njegov učinak na inhibiciju lučenja eluane kiseline slab, a da taj protein mnogo jače utječe na lučenje inzulina pri povećanim vrijednostima glikemije, pa je predloženo da mu se ime promijeni u »glucose-dependent insulinotropic polypeptide« (inzulintropni polipeptid ovisan o glukozu), a danas su u uporabi oba naziva.¹⁸⁻²⁰ Godine 1983. kloniran je gen koji kodira glukagon, kao i njegov prekursor, proglukagon, te se pokazalo da proglukagon u sebi sadrži dva sekvenca peptida sličnih glukagonu.²¹ Proglukagon se u gušterači prevodi u glukagon te još neke peptide koji su biološki neaktivni.^{22,23} S druge strane, proglukagon se u L-stanicama crijeva prevodi u »glucagon-like peptide-1« (GLP-1), »glucagon-like peptide-2« (GLP-2) i glicentin.²⁴⁻²⁶ GLP-1 ima snažan inzulintropni učinak, dok je GLP-2 regulator rasta tankog crijeva.²⁷⁻²⁹ Danas postoje dva glavna inkretinska hormona, GIP i GLP-1, koji su zajedno odgovorni za tzv. inkretinski efekt (slika 1). Inkretinski koncept nastao je nakon opservacije da kod zdravih pojedinaca nakon oralnog



Modificirano prema Nauck M, Stöckmann F, Ebert R, Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1986;29:46-52.

Slika 1. Inkretinski efekt
Figure 1. The incretin effect

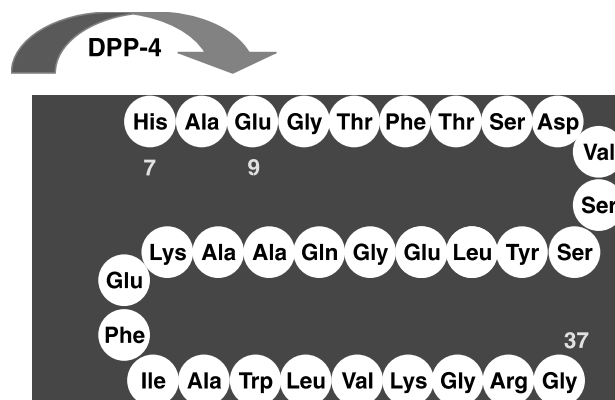
unosa glukoze dolazi do značajnog lučenja inzulina u odnosu na intravenski unos glukoze kada takvog odgovora nema.²⁹ Za to lučenje inzulina stimulirano hranom poznato i kao »inkretinski efekt«, odgovorna su dva probavna peptida, GIP i GLP-1,³⁰ a taj efekt je značajno smanjen kod osoba oboljelih od tipa 2 šećerne bolesti. GIP je 42-aminokiselinski polipeptid koji luče endokrine K-stanice smještene u dvanaesniku i proksimalnom jejunumu kao odgovor na unos ugljikohidrata, masti i aminokiselina, a masti su najjači stimulator lučenja GIP-a.^{31,32} GIP potiče lučenje inzulina već u i se za specifične receptore smještene na membrani beta-stanica.³³ GLP-1 je 30-aminokiselinski peptid s otprilike 50%-tnom homolognošću s glukagonom kojiluče L-stanice lokalizirane u distalnom dijelu ileuma i kolonu.³³ GLP-1 se izlučuje kao odgovor na ingestiju mesa, lipida i ugljikohidrata.³⁴⁻³⁶ GLP-1 također djeluje na izlučivanje inzulina iz beta-stanica već u i se za specifične membranske receptore, kao i GIP.³³ Međutim, za razliku od GIP-a, GLP-1 osim što stimulira lučenje inzulina iz beta-stanica povećava biosintezu inzulina, stimulira rast i proliferaciju beta-stanica, inhibira sekreciju glukagona, inhibira jetrenu produkciju glukagona, usporava motilitet eluca i stvara osjećaj sitosti te na taj način reducira unos hrane³⁷⁻⁴⁵ (slika 2). Istraživanja su pokazala da GLP-1 ima i kardioprotektivno i neuroprotektivno djelovanje, što je također važno kod osoba koje boluju od šećerne bolesti.⁴⁶⁻⁴⁸ Nekoliko studija u kojima je GLP-1 davan u sedmodnevnoj i 6-tjednoj kontinuiranoj infuziji te supkutano 3 tjedna pokazalo je da dolazi do značajnog poboljšanja glikemije i redukcije glukoliziranog hemoglobina te smanjenja tjelesne težine.⁴⁹⁻⁵¹ U ispitivanih osoba došlo je do dvostrukog povećanja inzulinske osjetljivosti uz povećanje sekrecije inzulina.⁵² Smanjeni inkretinski efekt u



Slika 2. GLP-1 poboljšava funkciju i opstojnost beta-stanice
 Figure 2. GLP-1 improves beta-cell function and turnover

osoba oboljelih od {e}rne bolesti tipa 2 mo`e teoretski biti uzrokovan ili smanjenom sekrecijom, ili poja-anom eliminacijom ili oslabljenim efektom inkretinskih hormona. Oslabljani u-inak GLP-1 u osoba koje boluju od {e}rne bolesti tipa 2 nakon unosa hrane posljedica je smanjene sekrecije hormona.⁵³ Kod identi-nih blizanaca, samo onaj koji je imao dijabetes imao je smanjenu sekreciju GLP-1, a i u najbli`e rodbine osobe oboljele od {e}rne bolesti bile su uredne vrijednosti GLP-1 u plazmi.^{54,55} Sve to upu}uje na to da poreme}aj lu-enja GLP-1 nije uzrok {e}rne bolesti tipa 2, ve} njezina posljedica. S druge strane, razina GIP-a u plazmi osoba oboljelih od {e}rne bolesti tipa 2 ista je kao i kod zdravih pojedinaca, ali je njegovo oslabljeno djelovanje posljedica postreceptorskog defekta u intracelularnom prijenosu, a smanjeni inzulotropni efekt GIP-a ustanovljen je i kod najbli`e rodbine oboljelih od {e}rne bolesti tipa 2.<sup>56</sup> Tako genetski uzrokovan postreceptorski defekt mo`e uzrokovati {e}rnu bolest, ali budu}i da je sli-an defekt prona|en u 6 grupa oboljelih od {e}rne bolesti razli-ite etiologije, ak oboljelih i od sekundarnog oblika {e}rne bolesti, navedeni defekt nastaje vjerojatno sekundarno kao posljedica metaboli-kih poreme}aja u {e}rnoj bolesti. Zaklju-no, i GLP-1 i GIP imaju va`nu ulogu u patogenezi {e}rne bolesti tipa 2, GLP-1 zbog smanjene sekrecije, a GIP zbog postreceptorskog defekta. U ranoj postprandijalnoj fazi (0–20 min) lu-enje inzulina uzrokuju GLP-1 i GIP podjednako, dok u kasnoj postprandijalnoj fazi (20–120 min) lu-enje inzulina uzrokuje samo GLP-1, dok je utjecaj GIP-a oslabljen jer tada dolazi do prije spomenutog postreceptorskog defekta.⁵⁷ S obzirom na to da lu-enje inzulina postprandijalno uzrokuje uglavnom GLP-1 te da on za razliku od GIP-a ima i druge utjecaje na regulaciju glikemije (pove}ava biosintezu inzulina, stimulira rast i proliferaciju beta-stanica, inhibira sekreciju glukagona, inhibira jetrenu produkciju glukagona, usporava motilitet `elUCA i stvara osje}aj sitosti), nova terapija temeljena na inkretinskom efektu osniva se uglavnom na GLP-1 ili kombinaciji obaju inkretina, a vrlo rijetko samog GIP-a. Tako|er je va`no re}i da djelovanje inkretina ovisi o razini glikemije u krvi, tako da u stanju hiperglikemije dolazi do njihova poja-anog djelovanja, a pri uspostavljanju normoglikemije i njihova razina u plazmi opada, sprje-avaju}i na taj na-in nastanak hipoglikemije. Lu-enje GLP-1 i GIP-a u tipu 1 {e}rne bolesti je o-uvano.

GLP-1 i GIP u krvi brzo razgra|uje enzim DPP-IV⁵⁸ (slika 3). Vrijeme poluraspada GLP-1 je 1 do 2 minute, a GIP-a oko 7 minuta.⁵⁹ DPP-IV je prisutan u mnogim tkivi-



T_(GLP-1) = 1–2 minute/minutes

Modificirano prema Vilsbøll T, Agerø H, Krarup T, Holst JJ. Similar elimination rates of glucagon-like peptide-1 in obese type 2 diabetic patients and healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:220–224.

Slika 3. Endogeni GLP-1 brzo razgra|uje enzim DPP-IV
 Figure 3. Native GLP-1 is rapidly degraded by DPP-IV

ma, a njegovom inaktivacijom produljilo bi se djelovanje inkretinâ i njihov u-inak na metabolizam ugljikohidrata.

Inkretinski mimetici

Inkretinski mimetici su farmakolo{ke supstancije koje imitiraju neka djelovanja endogenih inkretina. Neki od njih djeluju preko receptora, neki su strukturno modificirani peptidi ili konjugirani analozi. Njihova je zna-ajka da su otporni na djelovanje enzima DPP-IV i tako ostvaruju glukoregulaciju i metaboli-ke efekte inkretina.

Eksendin-4 je peptid, prvi put izoliran iz otrova gu}tera *Heloderma suspectum*, koji je strukturno 50% identi-an GLP-1, i otporan na djelovanje enzima DPP-IV.⁶⁰ Zbog njegove otpornosti na enzim DPP-IV poluvrijeme raspada je 26 minuta, za razliku od GLP-1 kojemu je vrijeme poluraspada 1–2 minute.⁶¹ U tri studije AMIGO (*Diabetes Management for Improving Glucose Outcomes*) u kojima je sintetski eksendin-4, eksenatid, davan supkutano dva puta na dan u dozi od 5 i 10 µg osobama sa {e}rnom bole}u tipa 2 koje su lije-ene ili sulfonilurejom, ili metforminom ili s oba medikamentna, do}lo je do redukcije glukoliziranog hemoglobina za 1%, smanjenja tjelesne te`ine za 4–5 kg, bez zna-ajnih hipoglikemija.<sup>62–64</sup> Eksenatid je tako|er pove}ao proliferaciju i smanjio apoptozu beta-stanica u eksperimentalnih mi{eva.<sup>65,66</sup> Od zabilje`enih nuspojava lije-enja eksenatidom naj-e}a je bila mu-nina koja se javila u oko 30% bolesnika na po-etku terapije, a uzrokovana je u-inkom GLP-1 na usporavanje motiliteta `elUCA, no ta nuspojava tijekom lije-enja kod ve}ine bolesnika nestaje tako da se u 8. tjednu lije-enja tek 8% lije-enih `alilo na mu-ninu.^{62–64} Ostale nuspojave (povra}anje, hipoglikemija i dijareja) bile su rijetke. U oko 40% osoba lije-enih eksenatidom javljaju se antitijela, vjerojatno kao rezultat razli-itosti u nekim sekvencama peptida izme|u eksenatida i GLP-1, ali stvaranje antitijela nije utjecalo na tijek lije-enja.^{62,63} Eksenatid se izlu-uje putem bubrega, pa je zato u bolesnika sa smanjenom bubre`nom funkcijom (klirens kreatinina <30 mL/min) kontraindicirana njegova primjena. Eksenatid je pod za}ti`enim imenom Byetta od lipnja 2005. godine u uporabi u SAD-u radi regulacije glikemije u bolesnika s tipom 2 {e}rne bolesti koji su nezadovoljavaju}e regulirani primjenom metformina, sulfonilureje ili obaju lijekova. Ordinira

Tablica 1. Usporedba GLP-1 agonista i inhibitora DPP-IV
Table 1. GLP-1 agonists vs DPP-IV inhibitors

	Agonisti GLP-1 GLP-1 agonists	Inhibitori DPP-IV DPP-IV inhibitors
Upotreba Administration	injekcija injection	oralno orally available
Koncentracija GLP-1 GLP-1 concentrations	farmakolo{ka pharmacological	fiziolo{ka physiological
Mehanizam djelovanja Mechanisms of action	GLP-1	GLP-1 + GIP
Sekrecija inzulina Insulin secretion	+++	+
Sekrecija glukagona Glucagon secretion	++	++
@elu-ano pra`njenje Gastric emptying	inhibirano inhibited	+/-
Gubitak te`ine Weight loss	da yes	ne no
Proliferacija beta-stanica Expansion of beta-cell mass	da yes	da yes
Mu-nina i povra`anje Nausea and vomiting	da yes	ne no
Potencijalno imunogeni Potential immunogenicity	da yes	ne no

se dva puta na dan supkutano, iako su danas u izradi i dugodjeluju{i preparati eksenatid koji bi se davali jedanput na tjedan.

Liraglutid je analog GLP-1 koji ve`u{i se za albumin, izbjegava razgradnju enzimom DPP-IV i izlu-ivanje bubregom te ima poluvrijeme raspada 10–12 sati.^{67,68} To omogu}uje ordiniranje samo jedanput na dan supkutanom primjenom. Studije u kojima je liraglutid davan jedanput na dan u bolesnika sa slabo kontroliranom {e}ernom bole{u u rezultirale su sni`avanjem glukoliziranog hemoglobina za oko 1%, odnosno pokazale su jednaku u-inkovitost u regulaciji glikemije kao i glimepirid i metformin, ali uz lije-enje liraglutidom do{lo je do zna-ajnog smanjenja tjelesne te`ine.^{69–71} Kao i eksenatid, liraglutid pobolj{ava funkciju beta-stanica mjereno C-peptidom.⁶⁹ Nuspojave lije-enja liraglutidom su rijetke, a uklju-uju gastrointestinalne tegobe u obliku mu-nina i povra`anja, koje se s vremenom smanjuju.^{70,71} Tijekom lije-enja liraglutidom ne dolazi do razvoja antitijela, kao {to dolazi kod primjene eksenatida, {to potvr}uje njegovu visoku podudarnost s prirodnim peptidom.^{70,71}

Inhibitori enzima DPP-IV

Alternativni na-in lije-enja inkretinima je upotreba selektivnih inhibitora enzima DPP-IV, koji sprje-avaju razgradnju biolo{kog GLP-1 i produ`avaju njegovo djelovanje. Nakon otkri}a da GLP-1 brzo razgra}uje enzim DPP-IV, po-eli su se razvijati selektivni inhibitori enzima DPP-IV.

Vildagliptin i sitagliptin inhibiraju endogeno djelovanje enzima DPP-IV tijekom 12 sati. Ordinirani oralno u dozi od 100 mg jedanput na dan u lo{e reguliranih osoba s tipom 2 {e}erne bolesti, sami ili u kombinaciji s metforminom, derivatima sulfonilureje te tiazolidindionima, zna-ajno sni`avaju glikemiju nata{te i postprandijalno, snizuju glukolizirani hemoglobin za oko 1%, pove}avaju bazalnu i postprandijalnu koncentraciju GLP-1, smanjuju bazalnu i postprandijalnu razinu glukagona, a ne utje-u na tjelesnu te`inu.^{72–79} Vildagliptin i sitagliptin dobro se podnose, a naj-e{e nuspojave su nazofaringitis i blaga glavobolja. Budu{i da se oba inhibitora enzima DPP-IV izlu-uju putem bubrega, potrebna je korekcija doze ovisno o stupnju bubre`nog o{te}enja na 50 mg ili 25 mg. Vildagliptin i sitagliptin su indicirani u

lije-enju osoba s tipom 2 {e}erne bolesti u kombinaciji s naj-e{e upotrebljavanim oralnim hipoglikemicima – metforminom, tiazolidindionima ili derivatima sulfonilureje. Razina biolo{ki aktivnih inkretina koja se posti`e primjenom inhibitora enzima DPP-IV manja je od razine inkretina koja se posti`e primjenom inkretinskih mimetika. Zato se ve} sada predla`e uz inhibitore DPP-IV ordinirati i supstancije koje bi stimulirale izlu-ivanje inkretina i na taj na-in omogu}ile postizanje `eljene koncentracije endogenih inkretina.⁸⁰ Do sada nije bilo studija u kojima su inhibitori DPP-IV ordinirani kao monoterapija. Pokazali su se korisnima kao dodatak postoje}oj terapiji oralnim hipoglikemicima u osoba s kratkim trajanjem {e}erne bolesti. Dvojbeno je njihova u-inkovitost u dugotrajnom lije-enju {e}erne bolesti jer se pokazalo da s vremenom slabi lu-enje GLP-1, a dolazi i do slabijeg inzulinskog odgovora i inzulinske osjetljivosti na GLP-1.^{81,82} S druge strane, postoje mnogi drugi supstrati na koje djeluje enzim DPP-IV, {to mo`e uzrokovati ne`eljene nuspojave. Osim {to inhibiraju razgradnju GLP-1 i GIP-a, inhibitori enzima DPP-IV produ`uju djelovanje raznih neuropeptida kao {to su hipofizni adenilat ciklaza-aktiviraju{i neuropeptid, neuropeptid Y, supstancija P, -imbenik otpu{tanja hormona rasta te razni kemokini, -ime mogu uzrokovati nuspojave kao {to su povi{enje krvnog tlaka, promjenu u upalnim i alergijskim reakcijama.⁸³ Enzim DPP-IV se tako}er nalazi na membrani T-limfocita u sklopu molekule CD26 i pridonosi aktivaciji i proliferaciji T-limfocita, pa bismo inhibiraju{i enzim DPP-IV, mogli suprimirati imunosni odgovor.⁸⁴ Iako su do sada u ljudi zabilje`ene samo gastrointestinalne nuspojave, sigurnost primjene inhibitora DPP-IV kod ljudi pokazat je budu`nost.

Zaklju-ak

Za lu-enje inzulina stimulirano hranom, poznato i kao »inkretinski efekt«, odgovorna su dva probavna peptida, GIP i GLP-1. Osobe s {e}ernom bole{u u tipa 2 imaju oslabljen inkretinski efekt zbog nedovoljne sekrecije GLP-1 odnosno smanjenog u-inka GIP-a. Smanjeno izlu-ivanje odnosno djelovanje inkretina nastaje sekundarno kao posljedica metaboli-kih poreme}aja u {e}ernoj bolesti tipa 2. Za razliku od zdravih pojedinaca u kojih oba inkretina pridonose podjednako inkretinskom efektu, u osoba koje boluju od {e}erne bolesti tipa 2 u-inak GIP-a je zna-ajno umanjen u odnosu na GLP-1. Oba inkretina podlije`u broj razgradnji preko enzima dipeptidil-peptidaza IV. U zadnjem desetlje}u razvijaju se inkretinski mimetici koji imitiraju djelovanje endogenih inkretina i inhibitori DPP-IV koji produ`uju vrijeme djelovanja endogenih inkretina. Ve}ina inkretinskih mimetika opona{a djelovanje ponajprije GLP-1 jer je njegov u-inak u regulaciji glikemije mnogo ja-i od u-inka GIP-a u osoba s tipom 2 {e}erne bolesti. Ti medikamenti pobolj{avaju glikemiju djeluju{i putem vi{e mehanizama, ne uzrokuju{i hipoglikemije, a inkretinski mimetici uzrokuju i zna-ajni gubitak tjelesne te`ine i obnavljanje beta-stanica gu{tera-e. Dobro se podnose, mu-nina i povra`anje su naj-e{e nuspojave, a za sada se rabe kao dodatak postoje}im hipoglikemicima u lije-enju {e}erne bolesti tipa 2. Sigurno je da terapija inkretinskim mimeticima i inhibitorima DPP-IV ima mnogo prednosti pred postoje}im lijekovima i zna-i velik napredak u lije-enju osoba s tipom 2 {e}erne bolesti. Me}utim, zbog mogu}ih ne`eljenih djelovanja na imunosni i endokrini sustav i kratkog vremena primjene u klini-koj praksi, nu`na su daljnja, prospektivna istra`ivanja njihove u-inkovitosti u lije-enju {e}erne bolesti tipa 2.

LITERATURA

- Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1999;104:787-94.
- UK Prospective Diabetes Study Group. UK Prospective Diabetes Study 16: Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. *Diabetes* 1995;44:1249-58.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in subjects with type 2 diabetes. *Lancet* 1998;352:837-53.
- Koro CM, Bowlin SJ, Bourgeois N, Fedder DO. Glycemic control from 1988 to 2000 among U.S. adults diagnosed with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:17-20.
- Harris MI, Eastman RC, Cowie CC, Flegal KM, Eberhardt MS. Racial and ethnic differences in glycemic control of adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:403-8.
- Inzucchi SE. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes: scientific review. *JAMA* 2002;287:360-72.
- DeFronzo RA. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1999;131:281-303.
- Kirpichnikov D, McFarlane SI, Sowers JR. Metformin: an update. *Ann Intern Med* 2002;137:25-33.
- Nathan DM. Initial management of glycemia in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2002;347:1342-48.
- Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J. Insulin Glargine 4002 Study Investigators. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003;26:3080-6.
- Dailey GE, Noor MA, Park JS, Bruce S, Fiedorek FT. Glycemic control with glyburide/metformin tablets in combination with rosiglitazone in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind trial. *Am J Med* 2004;116:223-9.
- Maggio CA, Pi-Sunyer FX. Obesity and type 2 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003;32:805-22.
- Saydan SH, Fradkin J, Cowie CC. Poor control of risk factors for cardiovascular disease among adults with previously diagnosed diabetes. *JAMA* 2004;291:335-42.
- Moore B, Edie ES, Abram JH. On the treatment of diabetes mellitus by acid extracts of duodenal mucosa membrane. *Biochem J* 1906;28-38.
- La Barre J. Sur les possibilités d'un traitement du diabetes par l'incrétin. *Bull Acad R Med Belg* 1932;12:620-34.
- McIntyre N, Turner DS, Holdsworth CD. New interpretation of oral glucose tolerance. *Lancet* 1964;2:20-1.
- Brown JC, Mutt V, Pederson RA. Further purification of a polypeptide demonstrating enterogastrone activity. *J Physiol-London* 1970;209:57-64.
- Dupre J, Ross SA, Watson D, Brown JC. Stimulation of insulin-secretion by gastric inhibitory polypeptide in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1973;37:826-8.
- Andersen DK, Elahi D, Brown JC, Tobin JD, Andres R. Oral glucose augmentation of insulin-secretion - interactions of gastric inhibitory polypeptide with ambient glucose and insulin levels. *J Clin Invest* 1978;62:152-61.
- Elahi D, Andersen DK, Brown JC i sur. Pancreatic alpha-cell and beta-cell responses to GIP infusion in normal man. *Amer J Physiol* 1979;237:E185-91.
- Bell GI, Sanchez PR, Laybourn PJ, Najarian RC. Exon duplication and divergence in the human proglucagon gene. *Nature* 1983;304:368-71.
- Mojsov S, Heinrich G, Wilson IB, Ravazzola M, Orzi L, Habener JF. Proglucagon gene-expression in pancreas and intestine diversifies at the level of posttranslational processing. *J Biol Chem* 1986;261:11880-9.
- Orskov C, Andreasen J, Holst JJ. All products of proglucagon are elevated in plasma from uremic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:379-84.
- Orskov C, Bersani M, Johnsen AH, Hojrup P, Holst JJ. Complete sequences of glucagon-like peptide-1 from human and pig small intestine. *J Biol Chem* 1989;264:12826-9.
- Thim L, Moody AJ. The primary structure of porcine glicentin (proglucagon). *Reg Pept* 1981;2:139-50.
- Drucker DJ. Glucagon-like peptide 2. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1759-64.
- Creutzfeldt W, Ebert R. New developments in the incretin concept. *Diabetologia* 1985;28:565-73.
- Creutzfeldt W, Nauck M. Gut hormones and diabetes mellitus. *Diabetes Metab Rev* 1992;8:149-77.
- Kreymann B, Williams G, Ghatei MA, Bloom SR. Glucagon-like peptide-1 7-36: a physiological incretin in man. *Lancet* 1987;2:1300-4.
- Fehmann HC, Goke R, Goke B. Glucagon-like peptide-1 (7-37)/(7-36) amide is a new incretin. *Mol Cell Endocrinol* 1992;85:C39-44.
- Miyawaki K, Yamada Y, Ban N i sur. Inhibition of gastric inhibitory polypeptide signaling prevents obesity. *Nat Med* 2002;8:738-42.
- Yip RG, Boylan MO, Kieffer TJ, Wolfe MM. Functional GIP receptors are present on adipocytes. *Endocrinology* 1998;139:4004-7.
- Elliott RM, Morgan LM, Tredger JA, Deacon S, Wright J, Marks V. Glucagon-like peptide-1 (7-36) amide and glucose-dependent insulinotropic polypeptide secretion in response to nutrient ingestion in man: acute post-prandial and 24-h secretion patterns. *J Endocrinol* 1993;138:159-66.
- Gromada J, Holst JJ, Rorsman P. Cellular regulation of islet hormone secretion by the incretin hormone glucagon-like peptide 1. *Pflugers Arch* 1998;435:583-94.
- Fehmann HC, Goke R, Goke B. Cell and molecular biology of the incretin hormones glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulin releasing polypeptide. *Endocr Rev* 1995;16:390-410.
- Stoffers DA, Kieffer TJ, Hussain MA i sur. Insulinotropic glucagon-like peptide 1 agonists stimulate expression of homeodomain protein IDX-1 and increase islet size in mouse pancreas. *Diabetes* 2000;49:741-48.
- Hvidberg A, Nielsen MT, Hilsted J, Oskov C, Holst JJ. Effect of glucagon-like peptide-1 (proglucagon 78-107-amide) on hepatic glucose production in healthy man. *Metabolism* 1994;43:104-8.
- Larsson H, Holst JJ, Ahren B. Glucagon-like peptide-1 reduces hepatic glucose production indirectly through insulin and glucagon in humans. *Acta Physiol Scand* 1997;160:413-22.
- Wettergren A, Schjoldager B, Mortensen PE, Myhre J, Christiansen J, Holst JJ. Truncated GLP-1 (proglucagon 78-107-amide) inhibits gastric and pancreatic functions in man. *Dig Dis Sci* 1993;38:665-73.
- Willms B, Werner J, Holst JJ, Oskov C, Creutzfeldt W, Nauck MA. Gastric emptying, glucose responses, and insulin secretion after a liquid test meal: effects of exogenous glucagon-like peptide-1 (GLP-1)-(7-36) amide in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:327-32.
- Flint A, Raben A, Astrup A, Holst JJ. Glucagon-like peptide-1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. *J Clin Invest* 1998;101:515-20.
- Gutzwiller JP, Drewe J, Goke B i sur. Glucagon-like peptide-1 promotes satiety and reduces food intake in patients with diabetes mellitus type 2. *American Journal of Physiology-Regulatory Integrative and Comparative Physiology* 1999;276:R1541-44.
- Edwards CMB, Todd JF, Mahmoudi M i sur. Glucagon-like peptide 1 has a physiological role in the control of postprandial glucose in humans - Studies with the antagonist exendin 9-39. *Diabetes* 1999;48:86-93.
- Scrocchi LA, Brown TJ, McCluskey N i sur. Glucose intolerance but normal satiety in mice with a null mutation in the glucagon-like peptide 1 receptor gene. *Nat Med* 1996;2:1254-8.
- Miyawaki K, Yamada Y, Yano H i sur. Glucose intolerance caused by a defect in the entero-insular axis: a study in gastric inhibitory polypeptide receptor knockout mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:14843-7.
- Nikolaidis LA, Elahi D, Shen YT, Shannon RP. Active metabolite of GLP-1 mediates myocardial glucose uptake and improves left ventricular performance in conscious dogs with dilated cardiomyopathy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005;289:H2401-8.
- Sokos GG, Nikolaidis LA, Mankad S, Elahi D, Shannon RP. Glucagon-like peptide-1 infusion improves left ventricular ejection fraction and functional status in patients with chronic heart failure. *J Card Fail* 2006;12:694-9.
- Perry T, Holloway HW, Weerasuriya A i sur. Evidence of GLP-1-mediated neuroprotection in an animal model of pyridoxine-induced peripheral sensory neuropathy. *Exp Neurol* 2007;203:293-301.
- Larsen J, Hylleberg B, Ng K, Damsbo P. Glucagon-like peptide-1 infusion must be maintained for 24 h/day to obtain acceptable glycemia in type 2 diabetic patients who are poorly controlled on sulphonylurea treatment. *Diabetes Care* 2001;24:1416-21.
- Todd JF, Edwards CM, Ghatei MA, Mather HM, Bloom SR. Subcutaneous glucagon-like peptide-1 improves postprandial glycaemic control over a 3-week period in patients with early type 2 diabetes. *Clin Sci (Lond)* 1998;95:325-9.
- Meneilly GS, Greig N, Tildesley H, Habener JF, Egan JM, Elahi D. Effects of 3 months of continuous subcutaneous administration of glucagon-like peptide 1 in elderly patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:2835-41.
- Zander M, Madsbad S, Madsen JL, Holst JJ. Effect of 6-week course of glucagon-like peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and beta-cell function in type 2 diabetes: a parallel-group study. *Lancet* 2002;359:824-30.
- Vilsboll T, Krarup T, Madsbad S, Holst JJ. Both GLP-1 and GIP are insulinotropic at basal and postprandial glucose levels and contribute nearly equally to the incretin effect of a meal in healthy subjects. *Reg Pept* 2003;114:115-21.
- Ahren B, Larsson H, Holst JJ. Reduced gastric inhibitory polypeptide but normal glucagon-like peptide 1 response to oral glucose in postmenopausal women with impaired glucose tolerance. *Eur J Endocrinol* 1997;137:127-31.
- Porte D. Banting lecture 1990. Beta-cells in type 2 diabetes mellitus: Diabetes 1991;40:166-80.
- Gromada J, Rorsman P, Dissing S, Wulff BS. Stimulation of cloned human glucagon-like peptide 1 receptor expressed in HEK 293 cells induces cAMP-dependent activation of calcium-induced calcium release. *FEBS Lett* 1995;373:182-6.

57. Gromada J, Dissing S, Bokvist K i sur. Glucagon-like peptide 1 increases cytoplasmic calcium in insulin-secreting beta TC3-cells by enhancement of intracellular calcium mobilization. *Diabetes* 1995;44:767-74.
58. Mentlein R. Dipeptidyl-peptidase IV (CD26)-role in the inactivation of regulatory peptides. *Reg Pept* 1999;85:9-24.
59. Deacon CF, Johnsen AH, Holst JJ. Degradation of glucagon-like peptide-1 by human plasma in vitro yields an N-terminally truncated peptide that is a major endogenous metabolite in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:952-7.
60. Eng J, Kleinman WA, Singh L, Singh G, Raufman JP. Isolation and characterization of exendin-4, an exendin-3 analogue, from Heloderma suspectum venom. Further evidence for an exendin receptor on dispersed acini from guinea pig pancreas. *J Biol Chem* 1992;267:7402-5.
61. Edwards CM, Stanley SA, Davis R i sur. Exendin-4 reduces fasting and postprandial glucose and decreases energy intake in healthy volunteers. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;281:E155-61.
62. Buse JB, Henry RR, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:2628-35.
63. DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:1092-100.
64. Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J i sur. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care* 2005;28:1083-91.
65. Turrel C, Bailbe D, Lacorne M, Meile MJ, Kergoat M, Portha B. Persistent improvement of type 2 diabetes in the Goto-Kakizaki rat model by expansion of the beta-cell mass during the prediabetic period with glucagon-like peptide-1 or exendin-4. *Diabetes* 2002;51:1443-52.
66. Wang Q, Brubaker PL. Glucagon-like peptide-1 treatment delays the onset of diabetes in 8-week-old db/db mice. *Diabetologia* 2002;45:1263-73.
67. Agero H, Jensen LB, Elbrond B, Rolan P, Zdravkovic M. The pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of NN2211, a new long-acting GLP-1 derivate, in healthy men. *Diabetologia* 2002;45:195-202.
68. Juhl CB, Hollingdal M, Sturis J i sur. Bedtime administration of NN2211, a long-acting GLP-1 derivate, substantially reduces fasting and postprandial glycemia in type 2 diabetes. *Diabetes* 2002;51:424-9.
69. Degn KB, Juhl CB, Sturis J i sur. One week's treatment with the long-acting glucagon-like peptide 1 derivate liraglutide (NN2211) markedly improves 24-h glycemia and α - and β -cell function and reduces endogenous glucose release in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2004;53:1187-94.
70. Madsbad S, Schmitz O, Ranstam J, Jakobsen G, Matthews DR. Improved glycemic control with no weight increase in patients with type 2 diabetes after once-daily treatment with the long-acting glucagon-like peptide 1 analog liraglutide (NN2211): a 12-week, double-blind, randomized, controlled trial. *Diabetes Care* 2004;27:1335-42.
71. Feinglos MN, Saad MF, Pi-Sunyer FX, An B, Santiago O. Effects of liraglutide (NN2211), a long-acting GLP-1 analogue, on glycaemic control and bodyweight in subjects with type 2 diabetes. *Diabet Med* 2005;22:1016-23.
72. Ahren B, Landin-Olsson M, Jansson P, Svensson M, Holmes D, Schweizer A. Inhibition of dipeptidyl peptidase-4 reduces glycemia, sustains insulin levels, and reduces glucagon levels in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2078-84.
73. Bergman AJ, Stevens C, Zhou Y i sur. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of multiple oral doses of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-IV inhibitor: a double-blind, randomized, placebo-controlled study in healthy male volunteers. *Clin Ther* 2006;28:55-72.
74. Raz I, Hanefeld M, Xu L, Caria C, Williams-Herman D, Khatami H. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2006;49:2564-71.
75. Rosenstock J, Brazg R, Andryuk PJ, Lu K, Stein P. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing pioglitazone therapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Clin Ther* 2006;28:1556-68.
76. Nauck MA, Meininger G, Sheng D, Terranella L, Stein PP. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab* 2007;9:194-205.
77. Pi-Sunyer FX, Schweizer A, Mills D, Dejager S. Efficacy and tolerability of vildagliptin monotherapy in drug-naive patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;76:132-8.
78. Rosenstock J, Baron MA, Dejager S, Mills D, Schweizer A. Comparison of vildagliptin and rosiglitazone monotherapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial. *Diabetes Care* 2007;30:217-23.
79. Bosi E, Camisasca RP, Collober C, Rochotte E, Garner AJ. Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. *Diabetes Care* 2007;30:890-95.
80. Furman B, Pyne N. Modulation of cyclic nucleotides and cyclic nucleotide phosphodiesterases in pancreatic islet beta-cells and intestinal L-cells as targets for treating diabetes mellitus. *Curr Opin Investig Drugs* 2006;7:898-905.
81. Toft-Nielsen MB, Madsbad S, Holst JJ. Determinants of the effectiveness of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3853-60.
82. Kjems L, Holst JJ, Volund A, Madsbad S. The influence of GLP-1 on glucose-stimulated insulin secretion: effects on beta-cell sensitivity in type 2 and non-diabetic subjects. *Diabetes* 2003;52:380-6.
83. Mentlein R. Dipeptidyl-peptidase IV (CD26)-role in the inactivation of regulatory peptides. *Regul Pept* 1999;85:9-24.
84. Fleischer B. CD26: a surface protease involved in T-cell activation. *Immunol Today* 1994;15:180-4.