

# INKRETÍNY, INKRETÍNOVÝ EFEKT A DIABETES MELLITUS

Adriana Ilavská

Diabetologická a metabolická ambulancia, ŽNaP, Bratislava

V liečbe diabetes mellitus 2. typu výber používaných antidiabetík závisí od stavu metabolickej kompenzácie, prejavov inzulínovej rezistencie, sprievodných ochorení, veku pacienta. V súčasnosti sa terapeutické armamentárium rozšírilo o novú skupinu antidiabetík ovplyvňujúcich vylučovanie inzulínu cestou aktivity hormónov tráviaceho traktu – inkretínových hormónov. Inkretíny sú zodpovedné až za 60 % vylúčeného inzulínu  $\beta$ -bunkami Langerhansových ostrovcov pankreasu po prijatí potravy. Farmaceutické úsilie sa sústreďuje na podporu inkretínového efektu cestou použitia inkretínových mimetik (exanatid a liraglutid) alebo inhibítorov dipeptidyl-peptidázy IV (sitagliptín, vildagliptín, saxagliptín).

**Kľúčové slová:** diabetes mellitus 2. typu, inkretínový efekt, inkretíny, inkretínové mimetká, GLP-1, inhibítory dipeptidyl peptidázy IV.

## INCRETINS, INCRETIN EFFECT AND DIABETES MELLITUS

Selection of the proper antidiabetic treatment option in type 2 diabetic patients depends on the metabolic compensation, the signs of insulin resistance, concomitant diseases and the age of the patient. Current therapeutic portfolio has been extended with a new therapeutic class influencing the insulin secretion by means of the gastrointestinal tract hormones-cretin hormones. Incretins are responsible for 60 % of insulin released from  $\beta$ -cells of the pancreatic islets of Langerhans after the ingestion of food. Pharmaceutical effort is focusing on supporting the incretin effect by means of using the incretin mimetics (exenatide and liraglutide) or dipeptidyl peptidase IV inhibitors (sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin).

**Key words:** type 2 diabetes mellitus, incretin effect, incretins, incretin mimetics, GLP-1, dipeptidyl peptidase.

Via pract., 2007, roč. 4 (S4): 27–30

### Úvod

Diabetes mellitus 2. typu je výsledkom poruchy inzulínovej sekrécie a/alebo inzulínovej senzitivity. Pri rozvoji chronickej metabolickej choroby sa najčastejšie objavujú obidva mechanizmy vo vzájomnej kombinácii. Inzulínová rezistencia, prítomná u väčšiny diabetikov 2. typu, úzko súvisí s nadbytkom a redistribúciou tuku, abnormálnou sekréciou adipocytokínu a poruchou metabolizmu intramyocelulárnych mastných kyselín. Progresívna dysfunkcia  $\beta$ -buniek vedie k poruche tvorby a uvoľňovania inzulínu a je podstatou ochorenia, s postupným zhoršovaním glykémie nalačno a postprandiálne. Strata sekrečnej schopnosti najdôležitejšie ovplyvňuje primárne a sekundárne zlyhanie orálnej liečby a následnú potrebu trvalej suplementácie inzulínu (1, 2). V poslednom období sa medzi etiopatogenetické činitele dostala aj úloha regulačných hormónov, glukagónu a inkretínových hormónov. Inkretíny sú hormóny tráviaceho traktu, ktoré podporujú metabolizmus glukózy stimuláciou sekrécie inzulínu endokrinným pankreasom.

Pozornosť sa na inkretínové hormóny sústredila po zistení, že enterálne podanie glukózy spôsobuje rýchlejšie uvoľnenie inzulínu ako rovnaké množstvo glukózy podané intravenózne (3, 4, 5). Rozdiel v inzulínovej odpovedi medzi orálnym a intravenóznym podaním glukózy dostal pomenovanie „inkretínový efekt“.

Príjem potravy potencuje vylučovanie mnohých gastrointestinálnych hormónov. Ich úlohou je regulovať motilitu tráviaceho traktu, sekréciu žalúdočnej

kyseliny, pankreatických enzýmov, kontrakcie žlčníka a vstrebávanie živín. Inkretínové hormóny a peptidy uvoľňované z tráviaceho traktu reagujú na príjem potravy a pomáhajú tak dosiahnuť euglykémiu rôznymi mechanizmami, vrátane stimulácie uvoľnenia inzulínu.

Zistenie, že enterálne podanie glukózy je väčším inzulínotropným stimulom ako intravenózne, viedlo k ďalšiemu sledovaniu inkretínového efektu. U diabetikov bol popísaný znížený inkretínový efekt v r. 1986 (6). Preto jeho možné ovplyvnenie predstavuje novú terapeutickú možnosť v liečbe diabetes mellitus 2. typu a týmto smerom sa sústredilo aj úsilie farmaceutických firiem. Inkretíny tak rozširujú terapeutické armamentárium v diabetológii.

V súčasnosti je možné určiť správnu liečbu pre každého diabetika na základe kompenzácie diabetu, prítomných komplikácií, veku, doby trvania ochorenia, sprievodných ochorení. Podľa posledných štatistických údajov je u nás diétou liečených 29,2 %, orálnymi antidiabetikami 48,8 % a inzulínom 22,0 % diabetikov (7) (graf 1). Rozšírenie používaných prípravkov má za cieľ zlepšenie úrovne metabolickej kompenzácie u liečených diabetikov.

V liečbe u diabetického pacienta možno voliť medzi inzulínovými senzitérmi, inzulínovými sekretagogami, akarbózou a samozrejme inzulínom. **Inzulínové senzitéry**, látky ovplyvňujúce tvorbu a užitú glukózy, sú biguanidy a novšie thiazol

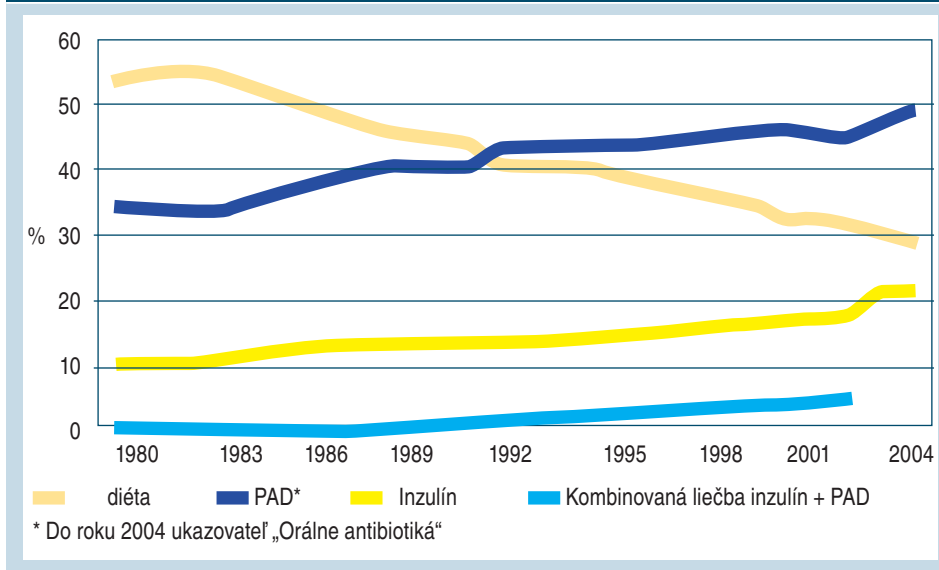
Tabuľka 1. Látky s hypoglykemizujúcim účinkom.

Látky s hypoglykemizujúcim účinkom	
inzulínové senzitéry	biguanidy thiazolidindióny – glitazóny
inzulínové sekretagogá	deriváty sulfonylurey deriváty meglitinidu inkretínové mimetiká inhibítory DPP IV
lieky spomaľujúce vstrebávanie glukózy črevom	akarbóza
inzulín inzulínové analógy	

Tabuľka 2. Látky s hypoglykemizujúcim účinkom cestou ovplyvnenia inkretínového efektu.

Látky s hypoglykemizujúcim účinkom cestou ovplyvnenia inkretínového efektu	
inkretínové mimetiká	exanatid, liraglutid
inhibítory DPP-IV	sitagliptín, vildagliptín, saxagliptín

Graf 1. Vývoj štruktúry chorých na diabetes mellitus v percentách (7).



lidíndióny. Liekom voľby sú biguanidy so svojim predstaviteľom – metformínom. Z thiazolidíndiónov, nazývaných aj glitazóny, sa u nás používa roziglitazón.

**Inzulínové sekretagóga** stimulujú sekréciu inzulínu rôznymi mechanizmami. Najstaršie používané sú deriváty sulfonylurey, novšími sú deriváty meglitinidu u nás zastúpené repaglinidom. Novými v tejto skupine, ale aj v liečbe diabetu sú látky ovplyvňujúce inkretínový efekt. Do tejto skupiny patria inkretínové mimetiká a inhibítory dipeptidylpeptidázy IV (DPP-IV). Prehľad látok s hypoglykemizujúcim účinkom je v tabuľke 1 a 2.

### Inkretínové mimetiká

Inkretínovú aktivitu vykazujú viaceré neurotransmitery a hormóny tráviaceho traktu. Hlavnými peptidmi zodpovednými za potravu stimulovanú sekréciu inzulínu je glukózo-dependný inzulínotropný polypeptid (GIP) a glucagon-like peptid 1 (GLP-1). Oba patria do skupiny glukagónových hormónov. Inkretíny po prijatí glukózy stimulujú vylučovanie inzulínu v  $\beta$ -bunkách Langerhansových ostrovčekoch pankreasu. Približne až 60 % vylúčeného inzulínu po prijatí potravy je zapríčineného práve aktivitou inkretínov.

Prvým identifikovaným inkretínom bol glukózo-dependný inzulínotropný polypeptid, ktorý sa pôvodne nazýval gastrický inhibičný polypeptid pre svoju schopnosť inhibovať sekréciu žalúdočnej kyseliny. Táto vlastnosť je ale zaznamenaná v suprafyziologických dávkach. Následné štúdie dokázali silný stimulačný efekt na sekréciu inzulínu v závislosti od prijatia glukózy. GIP je hormón syntetizovaný K bunkami, ktoré sú anatomicky ideálne situované tak, aby dávali včasnú informáciu o prijatej potrave (8).

Glucagon-like peptid-1 je syntetizovaný L-bunkami enteroendokrinného systému, ktoré sú hlavne v distálnom ileu a v kolone, hoci tieto bunky boli identifikované aj v proximálnejších úsekoch čreva – v duodene a v jejune. Účinok GLP-1 je sprostredkovaný receptorom GLP-1, ktorý je exprimovaný na pankreatických ostrovčekoch, v žalúdku, pľúcach a nervovom tkanive.

Zistenie, že pacienti s diabetes mellitus 2. typu majú menší vzostup sekrécie inzulínu stimulovanej potravou (9), sústredil pozornosť na možnú poruchu uvoľňovania inkretínov alebo rezistenciu na inkretínovú aktivitu a možnú súvislosť s dysfunkciou  $\beta$ -buniek.

Hladina oboch hormónov v plazme v stave nalačno je nízka, ale rýchlo sa zvyšuje na 3 – 5 násobok niekoľko minút po najedení. Vzápätí hladiny klesajú rovnako rýchlo, predovšetkým inaktiváciou enzýmami, hlavne DPP-IV a vylúčením obličkami (10). Umožňujú tak promptne reagovať na zvýšenie glykémie a po vylúčení inzulínu napomáhajú dosiahnuť euglykémiu.

Funkcie glukózo-dependného inzulínotropného polypeptidu GIP (11, 12):

- silný glukózo-dependný účinok na uvoľňovanie inzulínu pankreasom,
- reguluje metabolizmus tuku v adipocytoch,
- stimuluje aktivitu lipoproteínovej lipázy,
- reguluje syntézu mastných kyselín,
- podporuje proliferáciu  $\beta$ -buniek.

Funkcie glucagon-like peptidu-1 GLP-1 (13, 14, 15, 16, 17):

- silný glukózo-dependný účinok na uvoľňovanie inzulínu pankreasom,
- podporuje expresiu inzulínového génu,
- inhibuje sekréciu glukagónu,
- inhibuje vyprázdňovanie žalúdka,
- znižuje príjem potravy,

- vedie k zníženiu hmotnosti.

V diabetologickej praxi má význam použitie GLP-1. Pre krátky biologický polčas v cirkulácii, ktorý je maximálne 2 minúty u zdravých a aj u diabetikov, boli vyvinuté molekuly stimulujúce receptory GLP-1, alebo nepodliehajú inaktivácii DPP-IV – analógy GLP-1. Medzi nimi je v praxi už používaný exanatid a liraglutid.

**Exanatid** bol po prvýkrát získaný zo slín Kôrnatca jedovatého (*Heloderma suspectum*). Táto jašterica je dobre vybavená na príjem veľkého objemu potravy v riedkych intervaloch. Dospelí Kôrnatci jedovaťi môžu prehltnúť až jednu tretinu svojej telesnej hmotnosti pri jednom požití koristi a obyčajne svoj ročný príjem potravy spotrebujú počas troch až štyroch úlovkov. V období bez potravy je živočích schopný zastaviť vylučovanie inzulínu podžalúdkovou žľazou (18). Po najedení modifikovaná slinná žľaza v jeho tlame uvoľňuje zlúčeninu nazývanú exendin-4, ktorá sa nakoniec dostáva do zažívacieho traktu a do krvného obehu jaštera. Exendin-4 vopred pripravuje organizmus Kôrnatca jedovatého na príjem, spracovanie a ukládanie živín a obnoví sekréciu inzulínu.

Účinok exendinu-4 sa podobá pôsobeniu GLP-1, dokonca má signifikantne dlhší polčas ako GLP-1, predĺžený až na 4 hodiny. Syntetická verzia exanatidu-4 – exanatid a je prvým prípravkom v novej triede antidiabetík – inkretínovým mimetík.

Exanatid (Byetta) získal v r. 2005 registráciu FDA a v roku 2006 aj u nás. Exanatid sa podáva 2-krát denne subkutánne 1 hodinu pred raňajkami a večerou v kombinácii s metformínom a/alebo s derivátmi sulfonylurey.

**Liraglutid** je GLP-1 viazaný kovalentnou väzbou na masťnú kyselinu. Naviazaním na sérový albumín blokuje degradáciu látky DPP-IV a predĺženie biologického polčasu na 12 hodín. Liraglutid sa podáva 1-krát denne subkutánne, kedykoľvek počas dňa, odporúčané je podávanie na noc pred spaním. V súčasnosti sa uskutočňuje III. fáza klinického skúšania liraglutidu.

### Inhibítory dipeptidylpeptidázy IV

Esenciálnym inaktivátorom inkretínov je **dipeptidyl-peptidáza IV (DPP-IV)** cestou hydrolyzy inkretínových hormónov. Inhibícia DPP-IV je preto alternatívou zvýšenia účinku endogénne secernovaného GLP-1. Zvýšenie hladiny aktívnych inkretínových hormónov má za následok zlepšenie glykemickej kontroly cestou zvýšenia uvoľnenia inzulínu pankreasom a znížením hladiny glukagónu.

Predstaviteľmi inhibítorov DPP-IV sú **sitagliptín, vildagliptín a saxagliptín**. Sitagliptín (Januvia) je dostupný od r. 2007 aj pre našich pacientov s diabetes mellitus 2. typu, určený do kombinácie s metformí-

nom alebo tiazolidíniómom pri nedostatočnej kontrole glykémie v monoterapii. Podáva sa perorálne jedenkrát denne, nezávisle od príjmu potravy.

Vildagliptín a saxagliptín sú vo fáze II. a III. klinického skúšania.

## Záver

Úspešná liečba pacientov s diabetes mellitus 2. typu vyžaduje pochopenie etiopatogenézy ochorenia. Terapeutické možnosti sú v súčasnosti rozšírené, okrem ovplyvnenia inzulínovej rezistencie a inzulínovej sekrécie, aj o ovplyvnenie úlohy inkretínov ako ďalšieho etiopatogenetického činiteľa hladiny glykémie (19, 20). Inkretínové mimetiká a inhibítory dipeptidyl-peptidázy IV ako nová skupina antidiabetík tak napomáhajú k zlepšeniu metabolickej kompenzácie a následne k predchádzaniu vzniku a rozvoju diabetických komplikácií.

### MUDr. Adriana Ilavská

Diabetologická a metabolická ambulancia  
Železničná nemocnica a poliklinika  
Šancová 110, 832 99 Bratislava  
e-mail: ilavska@lpha.sk

## Literatúra

1. Turner RC, Holman RR, Cull CA et al. for the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: B37–B53.
2. Turner RC, Holman RR, Stratton IM et al. for the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: B54–B65.
3. Creutzfeld W. The (pre-) history of the incretin concept. *Regul Pept.* 2005; 128: 87–91.
4. McIntyre N, Holdsworth CD, Turner DS. New interpretation of oral glucose tolerance. *Lancet.* 1964; 41: 20–21.
5. Elrick H. Plasma insulin response to oral and intravenous glucose administration. *J Clin Endocrinol Metab.* 1964; 1076–1082.
6. Nauck M, Stockmann F, Ebert R, Creutzfeld W. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1986; 29: 46–54.
7. Činnosť diabetologických ambulancií v SR 2005. NCZI Bratislava, Zdravotnícka štatistika, 2006, ZŠ-11/2006.
8. Dupré J, Ross SA, Watson D et al. Stimulation of insulin secretion by gastric inhibitory polypeptide in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1973; 37: 826–828.
9. Toft-Nielsen MB, Damholt MB, Madsbad S et al. Determinations of the impaired secretion of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3717–3744.
10. Orskov C, Wettergren A, Holst JJ. Biological effect and metabolic rates of glucagonlike peptide-17-36 amine and glucagonlike peptide-17-37 in healthy subjects are indistinguishable. *Diabetes* 1993; 42: 658–661.
11. Yip RG, Wolfe MM. GIP biology and fat metabolism. *Life Sci* 2000; 66: 91–103.
12. Trumper A, Trumper K, Trusheim H, Arnold R et al. Glucose-dependent insulinotropic is a growth factor for beta (INS-1) cells by pleiotropic signaling. *Mol Endocrinol* 2001; 15: 1559–1570.
13. Mojsov S, Weir GC, Haber JF. Insulinotropic: Glucagon-like peptide-1 (7-37) coencoded in the glucagon gene is a potent stimulator of insulin release in the perfused rat pancreas. *J Clin Invest* 1987; 79: 616–619.
14. Drucke DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006; 368: 1696–705.
15. Matsuyama T, Komatsu R, Namba M et al. Glucagon-like peptide-1 (7–36): a potent glucagonostatic and insulinotropic hormone. *Diabetes Res Clin Pract* 1988; 5: 281–284.
16. Wettergen A, Scholdager B, Mertensen PE et al. Truncated GLP-1 inhibits gastric and pancreatic functions in man. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 665–673.
17. Kreyman B, Ghatei MA, Williams G, Bloom SR. Glucagon-like peptide-1 7–36: a physiological incretin in man. *Lancet* 1987; 1300–1304.
18. Ernst, CH 1992 *Venomous Reptiles of North America*. Smithsonian Institution Press, Washington.
19. Tkáč I. Zosilnenie inkretínového účinku ako nový terapeutický prístup v liečbe diabetes mellitus 2. typu. *Interna med* 2006; 6 (12): 668–671.
20. Uličiansky V, Mokán M, Némethyová Z a kol. Odporúčania Slovenskej diabetologickej spoločnosti pre diagnostiku a liečbu diabetes mellitus 2. typu. 2007. 87s.

## Terezie Pelikánová, pořadatelka TRENDY SOUDOBÉ DIABETOLOGIE Svazek 11

Publikační řada Trendy soudobé diabetologie se již deset let snaží dostát svému názvu a předkládat čtenářům nové poznatky v teoretických a klinických lékařských oborech, které mají vztah k problematice diabetes mellitus a jeho komplikacím. Jedenáctý svazek edice představuje těchto sedm odborných témat:

- **Diabetes mellitus u cystické fibrózy (cystic fibrosis related diabetes)** (Stanislava Koloušková)
- **MODY – „Maturity Onset Diabetes of the Young“** (Štěpánka Průhová, Jan Lebl)
- **Pokroky v poznávání molekulárních příčin diabetu 2. typu** (Běla Bendlová)
- **Diabetická neuropatie** (Helena Vondrová)
- **Syndrom polycystických ovarií** (Jana Vrbíková, Soňa Stanická)
- **Léčba inzulinem v éře inzulinových analog** (Terezie Pelikánová)
- **Vliv vícenenasycených mastných kyselin řady n-3 na citlivost k inzulinu** (Jan Kopecký, Pavel Flachs, Martin Rossmeisl)

Praha : Galén, 2007, ISBN 978-80-7262-467-6, 279 s.

**Distribúcia v SR:** KD Hanzlúvka, LF UPJŠ, Tr. SNP 1, 040 66 Košice, tel.: 0905 526 809, hanzlúvka@dodo.sk;  
Osveta, Jilemnického 57, 036 01 Martin, tel.: 043/421 0970, redakcia@vydosveta.sk, internetový predaj: www.littera.sk

www.galen.cz

