

Inkretiny

J. Vrbíková, K. Vondra

Endokrinologický ústav, Praha, ředitel doc. MUDr. Vojtěch Hainer, CSc.

Souhrn: Inkretinový efekt je zodpovědný za větší sekreci inzulinu při perorálním podání nutrientů nežli je tomu po intravenózním podání. Jako inkretiny působí glukagon-like peptid 1 a glukózo-dependentní inzulinotropní peptid. Práce se věnuje fyziologii a patofyziologii inkretinových hormonů a terapeutickým perspektivám jejich analog v léčbě diabetes mellitus, stresové hyperglykemie a dalších stavů.

Klíčová slova: inkretin – glukagon like peptid 1 – glukózo-dependentní inzulinotropní peptid – analoga inkretinů – dipeptidyl-peptidáza IV

Incretins

Summary: Insulin secretion is greater after peroral challenge than after intravenous glucose administration due to so-called incretin effect. The major incretins are glucagon-like peptide 1 and glucose-dependent-insulinotropic peptide. Physiology, pathophysiology and therapeutic implications of incretins in diabetes, neurodegenerative disorders and stress-induced hyperglycemia are concerned.

Key words: incretin – glucagon-like peptide 1 – glucose-dependent insulinotropic peptide – incretin analogues – dipeptidyl-peptidase 4

Úvod

Antidiabetogenní působení střevních faktorů bylo prvně prokázáno v roce 1906 Moorem. V roce 1969 Unger a Eisentraut navrhli termín **enteroinzulární osa**. Creutzfeld pak koncem 70. let minulého století dále tento koncept rozpracoval. Enteroinzulární osa podle něj zahrnuje signály ze střeva do buněk Langerhansových ostrůvků zprostředkované nervovými, humorálními (různé nutrienty) a endokrinními vlivy. Pojmem **inkretin** pak označil endokrinní signál, který je uvolňován ve střevě v odpověď na nutrienty, zejména sacharidy, a má schopnost stimulovat sekreci inzulinu, je-li současně vyšší hladina glykemie [1]. Jako inkretinový efekt se označuje fakt, že při stejné hladině glykemie je 2–3krát vyšší sekrece inzulinu, pokud je podnět podán perorálně, v porovnání s parenterálním podáním. Inkretinový efekt je tak zodpovědný za 20–60 % postprandiální sekrece inzulinu [2].

Prvním izolovaným hormonem, který splňuje definici pro inkretin, byl **glukózo-dependentní inzulinotropní polypeptid** (GIP) původně označovaný pro svůj účinek na inhibici žaludeční sekreci jako gastric inhibitory polypeptide. Neutralizační studie u zvířat prokázaly, že i po blokádě efektu GIP specifickým antisérem je po podání potravy stále přítomný inkretinový účinek. Předpokládala se tak existence dalšího hormonu zodpovědného za stimulaci sekrece inzulinu po perorálním přívodu nutrientů. V roce 1983 pak Bell identifikoval aminokyselinovou sekvenci dvou dalších peptidů kódovaných proglukagonovým genem a označil je jako **GLP-1** a **GLP-2** (**glukagon-like peptid 1 a 2**) [3].

GLP-1

Lidský gen pro proglukagon je lokalizovaný na dlouhém raménku 2. chromozomu a skládá se ze 6 exonů. Byl klonován v roce 1983. Gen je expri-

mován v **L buňkách** střevní sliznice, α -buňkách Langerhansových ostrůvků, v hypotalamu a v mozgovém kmeni.

Mechanismy kontrolující expresi proglukagonového genu nejsou zatím kompletně objasněny. V promotoru tohoto genu bylo identifikováno nejméně 6 regulačních oblastí. U nižších živočichů probíhá alternativní splicing („sestřih“) molekul mRNA odlišně podle toho, o jakou tkáň se jedná. Ve střevním epitelu se u nich exprimují všechny 3 transkripty, zatímco v pankreatu jen GLP-1 a glukagon. U savců je diverzifikace exprese proglukagonového genu zajištěna alternativním posttranslačním processingem (štěpení), tedy až na úrovni proteinu, a to pomocí štěpení tkáňově specifickými **prohormon konvertázami (PC)**. Typ PC 2 se vyskytuje v α -buňkách pankreatu a z proglukagonové molekuly odštěpí molekulu glukagonu o délce 29 aminokyselin, zatímco typ PC 1/3

je lokalizovaný v L-buňkách střevní sliznice a odštěpuje z molekuly proglukagonu GLP-1 a GLP-2.

L-buňky se řadí mezi tzv. „**otevřené**“ **endokrinní buňky** reagující na sekreční podněty ze zevního prostředí. V apikální oblasti, která zasahuje do střevního lumen, jsou vybaveny mikrokly, v distální části u bazolaterální membrány pak obsahují sekreční granula, z nichž jsou uvolňovány hormony do krevního oběhu. Vyskytují se od duodena až po rektum.

Hlavním stimulem pro sekreci GLP-1 v L buňkách je průchod nutrientů střevem. Uvolnění GLP-1 je z části zprostředkováno neuronálně: sekrece GLP-1 stoupá už za 5–10 minut po požití potravy, tedy daleko dříve, nežli se nutrienty dostanou do distálního střeva, kde je největší koncentrace L-buněk. Přesné mechanismy této nervové kontroly nejsou zatím objasněny. Bylo prokázáno, že se na nich podílejí vagově zprostředkované podněty, muskarinové receptory a jako neurotransmitery gastrin-releasing peptid (GRP), calcitonin-gene related peptide (CGRP) a glukózo-dependentní inzulinotropní polypeptid (GIP), který kromě toho, že působí jako neurotransmiter, je i parakrinním podnětem pro produkci GLP-1. Druhá fáze sekrece GLP-1 nastává za 30–60 minut po požití potravy, a předpokládá se, že je zprostředkována přímým kontaktem nutrientů s L buňkami.

Molekuly GLP-1 jsou v cirkulaci velmi rychle degradovány ubiquitérně se vyskytujícím enzymem serinovou proteázou **dipeptidyl-peptidázou IV (DPP-IV)**, která z N konce molekuly odštěpuje dvě aminokyseliny, čímž vzniká biologicky neaktivní metabolit GLP-1 (9–36) amid. Biologicky účinné formy GLP-1 jsou GLP-1 (7–37) a GLP-1 (7–36) amid, které nemají prvních 6 nebo 7 aminokyselin na N-konci molekuly. Oba tyto amidy stimulují ekvipotentně sekreci inzulinu. Stanovují se jako

tzv. „aktivní GLP-1“. Majoritní formou v cirkulaci je GLP-1 (7–36) amid.

Poločas GLP-1 je přibližně 2 minuty, poločas GLP-2 se udává okolo 7 minut. Hlavní roli ve vylučování obou peptidů hrají ledviny, proto u pacientů s chronickou renální insuficiencí nacházíme zvýšené hladiny GLP-1 i GLP-2.

Účinky GLP-1 [2,4]

Gen pro GLP-1R je lokalizován na 6. chromozómu (6p21) a byl klonován v roce 1992. GLP-1R se skládá z 463 aminokyselin. Patří do rodiny transmembránových receptorů spojených s G-proteiny. Nedávno byl u pacienta s diabetes mellitus 2. typu (DM 2) identifikován receptorový polymorfismus (threonin149methionin) vedoucí k 60tinásobnému snížení vazby GLP-1 a tím ke zřetelně sníženému uvolnění cAMP. Je proto možné předpokládat, že variantní formy GLP-1R mohou hrát roli v patogenezi DM 2 [5], ale nejsou zatím k dispozici studie, které by se tímto problémem systematicky zabývaly.

Modelem pro studování účinků GLP-1 jsou myši, které mají knock-outovaný gen pro GLP-1R (**GLP 1R-/-**). Tyto myši mají mírně zvýšenou glykemii nalačno, sníženou sekreci inzulinu po podání glukózy a mírnou poruchu glukózové tolerance. Oproti očekávání, nejsou u nich patrné odchylky v příjmu potravy a jedinci mají normální tělesnou hmotnost. Hladiny glukagonu nalačno i po požití potravy se u GLP 1R-/- jedinců neliší od zdravých kontrol. Dále, není u nich prokazatelná porucha inzulinové senzitivity. Tyto relativně mírné poruchy vedly k předpokladu, že zde funguje nějaký kompenzatorní mechanismus, což je pravděpodobně zvýšená sekrece GIP, která je u tohoto myšího modelu prokázána.

Existuje i myší linie, která má knock-outované geny pro receptory pro oba dva inkretiny, GLP-1 i GIP („double receptor knockout“ – DIRKO). Tyto myši mají tendenci k nižší tělesné

hmotnosti, mají závažnou poruchu glukózové tolerance a výrazné snížení sekrece inzulinu po perorálním podání glukózy.

GLP-1 stimuluje sekreci inzulinu. Tento účinek je zachovaný i u diabetiků 2. typu, u nichž selhala léčba perorálními antidiabetiky. GLP-1 patří mezi nejsilnější známá inzulinová sekretagoga. Charakterickým pro **inzulinotropní efekt** GLP-1 je to, že podání GLP-1 není provázeno hypoglykemií, jak je častým průvodním jevem při použití jiných inzulinových sekretagog. Sekrece inzulinu po aplikaci GLP-1 je závislá na hladině glykémie s prahem okolo 3,9 mmol/l. Klinicky významný inzulinotropní efekt je popisován při hladině glykémie okolo 6 mmol/l. Inzulinotropní účinek však není přísně závislý na dávce GLP-1 [2].

GLP-1 se váže na specifický GLP-1R na povrchu β buněk. Po vazbě GLP-1 na GLP-1R dochází k aktivaci adenylátcyklázy a ke zvýšené tvorbě cAMP. Zvýšené hladiny cAMP aktivují proteinkinázu A, cAMP-regulovaný guanin-nukleotid výměnný faktor II (cAMP-GEF II) a proteinkinázu C ζ (PKC ζ). Konečné účinky GLP-1 pak lze popsat jako depolarizaci buněčné membrány, s následným zvýšením hladiny kalcia uvnitř β -buňky, což vede k uvolnění sekrečních granul obsahujících inzulin. Tento efekt GLP-1 je zodpovědný za až 70 % jejich inzulinotropní aktivity.

GLP-1 pravděpodobně také stimuluje sekreci inzulinu cestou senzitivního nervového reflexního oblouku, kde funguje jako mediátor (lokální koncentrace GLP-1 je mnohem větší nežli jeho koncentrace v systémovém oběhu) [6].

Na rozdíl od jiných inzulinových sekretagog GLP-1 stabilizuje mRNA pro inzulin a podporuje transkripci inzulinového genu. Dalším mechanismem, jak GLP-1 zasahuje do sekrece β -buněk, je to, že zvyšuje koncentraci mRNA pro klíčové molekuly

ly účastníci se v exocytóze sekrečních granul s inzulinem (sulfonylureový receptor a Kir 6.2 molekulární podjednotku K-ATP kanálu). GLP-1 také vede ke zvýšení exprese glukózových transportérů a glukokinázy, což jsou další klíčové molekuly při zprostředkování sekreční odpovědi β -buněk na glukózový podnět. GLP-1 se proto někdy označuje jako faktor, který zprostředkuje v β -buňkách tzv. **glukózovou kompetenci**.

Účinky GLP-1 na sekreci glukagonu jsou rozdílné in vivo a v buněčné linii. V izolovaných α -buňkách GLP-1 stimuluje sekreci glukagonu. In vivo však podání GLP-1 tlumí sekreci glukagonu. Zatím není jasné, zda in vivo jde o přímý efekt GLP-1. Průkaz GLP-1 receptorů na α -buňkách není totiž jednoznačný. Roli mohou hrát i nepřímé účinky GLP-1, a to zvýšení sekrece inzulinu a zinku a parakrinní vliv somatostatinu, jehož sekreci GLP-1 zvyšuje přímo, stimulací GLP-1R na δ -buňkách pankreatu.

GLP-1 **blokuje apoptózu** β -buněk a zvyšuje jejich proliferační aktivitu. Dále, indukuje neogenezu a diferenciaci β -buněk z jejich prekursorů, progenitorových nezralých buněk ve vývodech exokrinního pankreatu.

GLP-1 **zpomaluje vyprazdňování žaludku**, pravděpodobně útlumem aktivity n. vagus. Vede tak k „otupení“ jídlem indukovaného vzestupu glykemie. Zpětnovazebná inhibice gastrointestinální pasáže působky uvolňovanými ve střevním traktu se označuje jako **ileální brzda**. GLP-1 je jedním z důležitých faktorů, které zprostředkují tento efekt. Zpomalení evakuace žaludku je přísně závislé na dávce GLP-1. Po resekcii žaludku dochází u části nemocných k reaktivní hypoglykémii a k dumping syndromu. Tito nemocní mají obvykle současně vysoké hladiny GLP-1 a je proto možné, že se u nich nepřiměřená sekrece GLP-1 podílí na vzniku hypoglykemií.

GLP-1 funguje jako **faktor sytosti**. Podílí se zde jistě jak pocit plnosti

způsobený zpomalenou evakuací žaludku, tak i přímé centrální působení GLP-1. Po intracerebroventrikulárním podání GLP-1 u krys došlo k poklesu příjmu potravy, což bylo možné zablokovat podáním specifického antagonisty GLP-1R. V humánní medicíně vedlo jak akutní tak i dlouhodobé podávání GLP-1 k poklesu energetického příjmu a k poklesu hmotnosti [7]. Protichůdné jsou však údaje z myších knockoutovaných linií, kdy GLP-1R^{-/-} jedinci nemají zvýšený příjem potravy a neliší se v tělesné hmotnosti od kontrolních zvířat.

GLP 1R^{-/-} myši mají poruchu učení. Pokud se jim vpraví do hippocampu gen pro GLP-1R, tak se porucha upraví. Podobné údaje byly získány i v dalších zvířecích modelech, např. při podávání GLP-1R agonistů se zlepšila paměť. Pokud byl současně podán antagonist GLP-1, tak tento příznivý efekt nebyl prokazatelný. GLP-1 v buněčné kultuře neuronů fungoval **neuroprotektivně** – z tohoto hlediska je GLP-1 zajímavý jako potencionální prostředek k příznivému ovlivnění diabetické neuropatie. GLP-1 brání v pokusu na zvířeti ukládání β -amyloidu v CNS [8], brání apoptóze indukované glutamátem v kulturách neuronů a brání atrofii cholinergních neuronů u experimentálních zvířat.

GLP-1 receptory byly prokázány také v myokardu a v centrech v CNS, která regulují kardiovaskulární funkce. Po podání GLP-1 se u experimentálních zvířat zvýšila tepová frekvence a krevní tlak. Myši GLP-1R^{-/-} mají abnormální morfologii srdečních oddílů a abnormální hemodynamickou reakci na stressové podněty. GLP-1 dále vede k exkreci tekutin a natria, a bylo prokázáno, že jeho dlouhodobé podávání zabránilo vzniku hypertenze u zvířecích modelů spontánní arteriální hypertenze. Studie s podáváním GLP-1 v humánní medicíně však neprokazují signifi-

kantní ovlivnění krevního tlaku ani srdeční frekvence.

Není jasné, zda GLP-1 přímo ovlivňuje **inzulinovou senzitivitu** a zda může ovlivnit endogenní produkci glukózy v játrech. Pokud byl v průběhu euglykemického clampu podán exendin-4 zdravým dobrovolníkům, tak nezlepšoval inzulinovou senzitivitu. Dlouhodobé podávání exendinu-4 v pokusu na zvířatech však vedlo k úpravě inzulinové senzitivity [9]. Přesné mechanismy nejsou jasné; u pokusných zvířat byl po podávání exendinu morfometricky prokázán větší objem β -buněk, než by odpovídalo kompenzatorním změnám. Změny v inzulinové senzitivitě nebyly vysvětlitelné současným poklesem hmotnosti.

GIP

Gen pro GIP je lokalizovaný u člověka na dlouhém raménku 17. chromozómu. Gen kóduje delší prekursorový protein, tzv. proGIP, o délce 153 aminokyselin, z něž se GIP odštěpí při posttranslačním processingu (štěpení). Gen je exprimován v žaludku, v K-buňkách střevní sliznice a ve slinných žlázách. GIP se skládá z 42 aminokyselin.

Podnětem pro sekreci GIP je perorální podání sacharidů nebo tuků. Koncentrace GIP se po jídle zvyšují 10–20násobně, dosahují hladin asi stovek pikomolů/litr a jsou zhruba 10krát vyšší nežli koncentrace GLP-1. Nejvyšší koncentrace GIP dosahuje za 15–30 minut po požití potravy, což svědčí pro účast neuronální regulace v jeho sekreci. GIP se produkuje zejména v proximální části střevního traktu, i když byla prokázána lokalizace GIP a GLP-1 ve stejných buňkách.

Receptor pro GIP se vyskytuje v pankreatu, žaludku, tenkém střevě, v tukové tkáni, kůře nadledvin, v plicích, adenohypofýze, v myokardu, ve skeletu, na povrchu endotelií a také v CNS. Patří do rodiny s G-proteinem asociovaných receptorů typu II

spolu pro GLP-1-R, receptorem pro glukagon, sekretin a další peptidové hormony produkované v gastrointestinálním traktu. V β -buňkách se účinky GIP kryjí s účinky GLP-1. Po vazbě GIP na GIP-R na povrchu β -buňky dochází k aktivaci adenylylcyklázy a ke vzestupu hladin kalicia uvnitř buněk.

GIP je podobně jako GLP-1 a GLP-2 degradován enzymem DPP-IV. Působením DPP-IV dojde k odštěpení dipeptidu z N-terminálního konce molekuly GIP, a tak vzniká molekula GIP 3-42, která působí na GIP-R jako jejich antagonist.

Účinky GIP

Modelem ke sledování účinků GIP jsou myši s knockoutovaným genem pro GIP-R (GIPR-/-). Tyto myši mají normální hladiny glykémie nalačno (na rozdíl od GLP-1R-/- myši), sníženou sekreci inzulínu po perorálním podání glukózy a mírnou poruchu glukózové tolerance. To mluví pro primární roli GIP jako inkretinu [10]. Inkretinové účinky GIP a GLP-1 jsou aditivní, jak bylo prokázáno při srovnání izolovaného a současného infuzního podávání obou těchto hormonů [11].

Extrapankreatické účinky GIP se zřetelně liší od účinků GLP-1. GIP neovlivňuje rychlost vyprazdňování žaludku. Je anabolickým hormonem, vede k ukládání triglyceridů do tukových depot. GIPR-/- myši krmené vysokotukovou dietou nebyly, v porovnání s wild-type kontrolami, obezní a nevyvinula se u nich jaterní steatóza ani snížená inzulínová senzitivita, jak tomu bylo u kontrolních zvířat. Inhibice GIP signalizace tak dokázala zabránit vzniku inzulínové rezistence a obezity. Podobné účinky u lidí zatím ale nebyly popsány. GIP se pokládá za klíčový faktor, který propojuje nadměrný přívod potravy s obezitou. Nadměrný přívod tuků potravou vede ke zvýšené produkci GIP. Hypersekrece GIP působí nadměrné ukládání triglyceridů

do adipocytů, což vede k rozvoji obezity, provázené inzulínovou rezistencí. Hyperinzulinémie dále podporuje akumulaci triglyceridů.

Na rozdíl od GLP-1, GIP vede při normoglykemii ke zvýšení sekrece glukagonu.

Všechny uvedené účinky GIP mohou být významné jako vedlejší účinky terapie inhibitory DPP-IV, protože tyto látky vedou totiž ke zpomalení degradace jak GLP-1, tak i GIP.

Inkretiny u diabetu

Hladiny GIP u pacientů s diabetes mellitus (DM) 2 jsou ve starší literatuře uváděny diskrepantně, od snížených až po vysoké. Většina antisér v dříve užívaných esejích ke stanovení GIP zkřížené reagovala s větší molekulou označovanou jako GIP 8000, která pravděpodobně odpovídá gli-centinu. Později bylo prokázáno pomocí specifitějších metod, že hladiny GIP jsou v porovnání s kontrolními osobami u pacientů s DM 2 jen lehce snížené.

Inzulínotropní účinek GIP je u diabetiků 2. typu vymizelý, chybí zejména inzulínotropní aktivita GIP v pozdní fázi sekrece inzulínu [14]. To kontrastuje se zachovaným účinkem GLP-1 u DM. Tento rozpor zatím není dobře vysvětlený. Oba inkretiny totiž „využívají“ v β -buňce podobné či dokonce identické post-receptorové mechanismy signalizace. Předpokládané mutace v receptoru pro GIP, které by vysvětlily sníženou či vymizelou účinnost GIP, nebyly potvrzeny, stejně jako nebyl u lidí potvrzen defekt v expresi receptorů pro GIP na β -buňkách. Pro genetický podklad „rezistence“ na GIP u DM 2 na druhé straně svědčí to, že u prvo-
stupňových normoglykemických příbuzných diabetiků byl asi v 50 % přítomna defektní sekrece inzulínu po podání syntetického GIP [13]. Geneticky podmíněný defekt specifický pro DM 2 však nebyl potvrzen vyšetřením pacientů s jinými typy diabetu (MODY 3, sekundární DM, DM 1

a LADA). Tito nemocní měli také defekt v inzulínotropním účinku GIP [15]. Proto je spíše pravděpodobnější úvaha, že na vzniku defektního působení GIP má silnější vliv nežli genetická predispozice metabolická diabetická porucha [16].

GLP-1 a diabetes mellitus

Data o sekreci GLP-1 u DM 2 jsou zatím neúplná a diskrepantní. Po p.o. přívodu glukózy byla nalezena jak zvýšená, tak i snížená sekrece GLP-1 [12] v porovnání se zdravými kontrolami. U zdravých příbuzných pacientů s DM 2 nebyl defekt v odpovědi GLP-1 na jídlo prokazatelný. Proto je možné, že porušená sekrece GLP-1 může být „jen“ důsledkem diabetické poruchy, nikoliv primární poruchou.

Z terapeutického hlediska je důležité, že inzulínotropní účinky GLP-1 jsou zachovány i v pokročilých stadiích diabetu. Maximální sekreční odpovědi inzulínu se dosáhne po aplikaci 2,5 nmol GLP-1, což je srovnatelné s odpovědí na 1 mg glukagonu nebo na jídlo s kalorickým obsahem 570 kcal. GLP-1 je proto možno využít i diagnosticky, k vyšetření sekrece inzulínu [2].

U pacientů s DM 2 může na metabolickou kontrolu příznivě působit i řada dalších efektů GLP-1: glukagonostatický účinek, zpomalená evakuace žaludku, anorexigenní působení [17] a teoreticky také antiapoptotické účinky.

Studii o vlastní sekreci GLP-1 u DM 1 je velice málo, datují se do počátku 80. let 20. století a prokazují snížení sekrece GLP-1 [18].

Inkretinová mimetika a inhibitory DPP-IV v klinické medicíně [19]

Běžné léčebné postupy užívané u pacientů s DM 2 nejsou dostatečně efektivní k dosažení optimální kompenzace onemocnění. Postprandiální hyperglykémie je spojována s nežádoucími kardiovaskulárními účinky [20]. Ovlivnění postprandiální hyper-

glykemie je mnohem obtížnější nežli dosažení normalizace glykemie nalačno. K úplné normalizaci postprandiálních exkurzí glykemie nestačí často ani inhibitory a glukosidázy, nesulfonylureová sekretagoga (glinidy) anebo krátkodobá analoga inzulinu [21].

Další bariérou k dosažení velmi dobré kompenzace diabetu je obávaná hypoglykemie. Frekvence epizod závažných hypoglykemií narůstá prudce při hladinách glykovaného hemoglobinu ($\text{HbA}_{1\text{C}}$) pod 7 %. Konečně, léčba inzulinem, glitazony a inzulinovými sekretagogy může vést k nežádoucímu nárůstu tělesné hmotnosti. Ve studii DCCT u pacientů s DM 1 byl takový vzestup hmotnosti následován i zvýšením kardiovaskulárního rizika [22].

Inkretiny svými výše popsanými účinky mohou zasáhnout do prakticky všech oblastí postprandiální odpovědi (zpomalení evakuace žaludku, stimulace sekrece inzulinu, obnovení vymizelé první fáze sekrece inzulinu, suprese produkce glukagonu, navození pocitu sytosti), bez toho, že by vyvolaly nežádoucí hypoglykemii. Jsou to proto velmi perspektivní látky v léčbě diabetu. Terapeutické využití nativní molekuly GLP-1 je pro jeho krátký poločas omezené. Proto byly vyvinuty **peptidoví agonisté GLP-1 receptoru** („GLP-1 mimetika“), které nedegraduje enzym DPP-IV, a **inhibitory enzymu DPP-IV**.

Mezi zatím zkoušená GLP-1 mimetika patří exenatid, liraglutid (NN2211), CJC-1131 (Conjuchem, Montreal, Canada), LY307161 SR (Eli Lilly, Indianapolis) a Albugon.

Exendin-4, který byl izolován z jedu pouštní ještěrky Gila Monster *Heloderma horridum*, má podobné účinky jako GLP-1, ale je až 1 000krát účinnější. Synteticky vyrobený se označuje jako **exenatid** (AC2993). Exenatid se skládá z 39 aminokyselin, obsahuje glycin v pozici 2, je z 52 % homologní s nativním GLP-1, a je rezistentní vůči štěpení DPP-IV. Polo-

čas exenatidu je 2–4 hodiny. Exenatid byl pod obchodním názvem Byetta (Amylin Pharmaceuticals, Inc, San Diego) uveden od dubna roku 2005 na trh v USA. Jde o předplněné injekce k s.c. aplikaci, indikací je DM 2 nedostatečně kompenzovaný při léčbě metforminem, sulfonylureovými deriváty anebo jejich kombinací. Doporučené dávkování se pohybuje mezi 0,05–0,2 $\mu\text{g/kg}$ 2krát denně. Ve fázi klinického zkoušení je i LAR (dlouhodobě působící) preparát, který je možno podávat 1krát týdně. Dlouhodobé podávání po dobu 30 týdnů, v dávkách 5 μg v 1. měsíci a dále 10 μg 2krát denně s.c. vedlo k poklesu hladin glykovaného hemoglobinu o 0,5–1 %, u 30–40 % pacientů bylo dosaženo uspokojivé kompenzace s hladinami $\text{HbA}_{1\text{C}}$ pod 7 % a došlo také k poklesu hmotnosti o 2–3 kg. Vedlejší účinky byly většinou nezávažné, asi u 30 % osob byl pozorován abdominální diskomfort (nauzea, zvracení, průjem). Hypoglykemie byly pozorovány zejména v kombinaci se sulfonylureovými deriváty, šlo vždy o nezávažné epizody, které nebyly provázeny poruchou vědomí. Další studie u pacientů s DM 2 nedostatečně kompenzovanými kombinací metforminu a sulfonylurey, srovnávala podávání exenatidu s aplikací inzulinového analoga (glargin). Po 6 měsících léčby bylo v obou skupinách dosaženo srovnatelného poklesu glykovaného hemoglobinu. Pacienti léčení exenatidem dosáhli redukce hmotnosti v průměru o 2,3 kg, zatímco pacienti, kterým byl podáván inzulinový analog, přibrali v průměru o 1,8 kg [23]. Léčba exenatidem vedla častěji k výskytu gastrointestinálních nežádoucích účinků a byla častěji nežli u pacientů léčených glarginem přerušena. V experimentech na zvířatech vedl ke zpomalení růstu fetů a protože není k dispozici dostatek údajů o účincích léku v graviditě, je zatím zařazen do kategorie C. Exenatid je peptidem z jiného živočišného druhu. U 30 % léčených osob se

proti němu tvoří protilátky, jejich tvorba ale není našťastí provázena snížením účinnosti exenatidu.

Dalším derivátem GLP-1 je **liraglutid**. Je to acylovaný GLP-1 analog, který je navázaný nekovalentně pomocí řetězce 16uhlíkaté mastné kyseliny na molekulu albuminu. Díky této vazbě je jeho účinek ještě prodlouženější nežli účinky exendinu, s poločasem mezi 10–15 hodinami a může být proto podáván jen 1krát denně. Optimální dávkování zatím stanoveno nebylo; podle jedné studie trvající 12 týdnů byl po podávání 0,75 mg liraglutidu denně dosažen srovnatelný pokles glykovaného hemoglobinu (a to asi o 0,75 %) jako po léčbě glimepiridem. Pacienti léčení glimepiridem přibrali v průměru o 1 kg, zatímco pacienti s liraglutidem zhubli o asi 0,4 kg [24]. Nežádoucí účinky liraglutidu jsou obdobné jako po exenatidu (nauzea, zvracení, bolesti hlavy).

Mezi další molekuly, které jsou v klinickém zkoušení, patří **CJC-1133** (GLP-1 analog chráněný proti degradaci DPP-IV záměnou D-alaninu za L-alanin v pozici 2 a kovalentní vazbou C konce molekulu albuminu s poločasem 15 dní) a **Albugon** (rekombinantní hybridní GLP-1/albumin).

V experimentech na zvířatech vedla analoga GLP-1 ke vzestupu krevního tlaku a srdeční frekvence. Tyto účinky nebyly pozorovány v humánních studiích. GLP-1 zasahuje do regulace buněčné proliferace, vede ke zmnožení β -buněk pankreatu, a tedy teoreticky by dlouhodobé podávání mohlo způsobit nesidioblastózu nebo inzulinom.

Léčebné využití **inhibitorů DPP-IV** bylo prvně navrženo v roce 1995. Nejblíže uvedení na trh je v současné době **vildagliptin** (LAF 237) firmy Novartis. Roční podávání vedlo k poklesu hladin glykovaného hemoglobinu, úpravě sekrece inzulinu po glukózovém podnětu a k supresi sekrece glukagonu [25,26]. Po podávání 50 mg denně po dobu 12 týdnů

se snížila hladina glykovaného hemoglobinu o 0,7 %. Na rozdíl od analogu GLP-1, vildagliptin nevedl k poklesu tělesné hmotnosti, nebyla zpomalena evakuace žaludku a nevedl k pocitu sytosti. Podobný preparát je **sitagliptin**.

Další terapeutické perspektivy GLP-1

Velmi zajímavou možností je terapie GLP-1 u stavů doprovázených stresovou hyperglykemií, např. po velkých chirurgických zákrocích, na umělé ventilaci, nebo v časně fázi po infarktu myokardu. Bylo prokázáno, že úprava hyperglykemie infuzí inzulínu zlepšuje prognózu těchto pacientů, je ovšem třeba pečlivě monitorovat glykémii a vyhnout se hypoglykemií. GLP-1 v jedné studii účinně normalizoval glykémii, bez rizika současné hypoglykemie [27].

Závěr

DPP-IV inhibitory i GLP-1 analogy zasahují do těch oblastí glykoregulace, které stávající způsoby léčby diabetu nejsou schopné ovlivnit. Proto jde o velice perspektivní možnosti v terapii diabetu. Na druhou stranu, jsou zatím nezodpovězené otázky týkající se možných dlouhodobých nežádoucích účinků této léčby. Fascinující jsou možnosti terapeutického využití antiapoptotických a proliferčních účinků GLP-1 u neurodegenerativních onemocnění a při zábraně postupné degenerace β -buněk Langerhansových ostrůvků u diabetu.

Práce vznikla v rámci řešení grantu IGA MZ ČR NR 8759-3.

Literatura

1. Creutzfeldt W. The incretin concept today. *Diabetologia* 1979; 16: 75–85.
2. Meier JJ, Nauck MA. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) in biology and pathology. *Diabetes Metab Res Rev* 2005; 21: 91–117.
3. Bell GI, Santerre RF, Mullenbach GT. Hamster preproglucagon contains the sequence of glucagon and two related peptides. *Nature* 1983; 302: 716–718.

4. Baggio LL, Drucker DJ. Clinical endocrinology and metabolism. Glucagon-like peptide-1 and glucagon-like peptide-2. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004; 18: 531–554.
5. Beinborn M, Worrall CI, McBride EW et al. A human glucagon-like peptide-1 receptor polymorphism results in reduced agonist responsiveness. *Regul Pept* 2005; 130: 1–6.
6. Ahren B. Sensory nerves contribute to insulin secretion by glucagon-like peptide-1 in mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004; 286: R269–R272.
7. Verdich C, Flint A, Gutzwiller JP et al. A meta-analysis of the effect of glucagon-like peptide-1 (7–36) amide on ad libitum energy intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4382–4389.
8. Perry TA, Greig NH. A new Alzheimer's disease interventional strategy: GLP-1. *Curr Drug Targets* 2004; 5: 565–571.
9. Young AA, Gedulin BR, Bhavsar S et al. Glucose-lowering and insulin-sensitizing actions of exendin-4: studies in obese diabetic (ob/ob, db/db) mice, diabetic fatty Zucker rats, and diabetic rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). *Diabetes* 1999; 48: 1026–1034.
10. Hansotia T, Drucker DJ. GIP and GLP-1 as incretin hormones: lessons from single and double incretin receptor knockout mice. *Regul Pept* 2005; 128: 125–134.
11. Nauck MA, Bartels E, Orskov C et al. Additive insulinotropic effects of exogenous synthetic human gastric inhibitory polypeptide and glucagon-like peptide-1-(7–36) amide infused at near-physiological insulinotropic hormone and glucose concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 912–917.
12. Toft-Nielsen MB, Damholt MB, Madsbad S et al. Determinants of the impaired secretion of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3717–3723.
13. Meier JJ, Hucking K, Holst JJ et al. Reduced insulinotropic effect of gastric inhibitory polypeptide in first-degree relatives of patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2001; 50: 2497–2504.
14. Vilsboll T, Krarup T, Madsbad S et al. Defective amplification of the late phase insulin response to glucose by GIP in

- obese Type II diabetic patients. *Diabetologia* 2002; 45: 1111–1119.
15. Vilsboll T, Knop FK, Krarup T et al. The pathophysiology of diabetes involves a defective amplification of the late-phase insulin response to glucose by glucose-dependent insulinotropic polypeptide-regardless of etiology and phenotype. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4897–4903.
16. Meier JJ, Nauck MA, Schmidt WE et al. Gastric inhibitory polypeptide: the neglected incretin revisited. *Regul Pept* 2002; 107: 1–13.
17. Zander M, Madsbad S, Madsen JL et al. 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: 824–830.
18. Krarup T, Madsbad S, Moody AJ et al. Diminished immunoreactive gastric inhibitory polypeptide response to a meal in newly diagnosed type I (insulin-dependent) diabetics. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 56: 1306–1312.
19. Holst JJ. Glucagon-like peptide-1: from extract to agent. The Claude Bernard Lecture, 2005. *Diabetologia* 2006; 49: 253–260.
20. Ceriello A. Postprandial hyperglycemia and diabetes complications: is it time to treat? *Diabetes* 2005; 54: 1–7.
21. Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA(1c). *Diabetes Care* 2003; 26: 881–885.
22. Purnell JQ, Hokanson JE, Marcovina SM et al. Effect of excessive weight gain with intensive therapy of type 1 diabetes on lipid levels and blood pressure: results from the DCCT. *Diabetes Control and Complications Trial*. *Jama* 1998; 280: 140–146.
23. Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D et al. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005; 143: 559–569.
24. Madsbad S, Schmitz O, Ransam J et al. 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, con-

trolled trial. Diabetes Care 2004; 27: 1335–1342.

25. Ahren B, Pacini G, Foley JE et al. Improved meal-related beta-cell function and insulin sensitivity by the dipeptidyl peptidase-IV inhibitor vildagliptin in metformin-treated patients with type 2 diabetes over 1 year. Diabetes Care 2005; 28: 1936–1940.

26. Mari A, Sallas WM, He Y et al. Vildagliptin, a dipeptidyl peptidase-IV inhibitor, improves model-assessed beta-cell function in patients with type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 4888–4894.

27. Meier JJ, Weyhe D, Michaely M et al. Intravenous glucagon-like peptide 1 normalizes blood glucose after major sur-

gery in patients with type 2 diabetes. Crit Care Med 2004; 32: 848–851.

MUDr. Jana Vrbíková, Ph.D.

www.endo.cz

e-mail: jvrbikova@endo.cz

Doručeno do redakce: 12. 6. 2006

www.urologickelisty.cz