21. *Fitzek S, Baumgartner U, Fitzek C i sur.* Mechanisms and predictors of chronic facial pain in lateral medullary infarction. Ann Neurol 2001; 49:493–500.
22. *Bowsher D.* Central pain: clinical and physiological characteristics. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1996;61:62–9.
23. *Boivie J, Leijon G, Johansson I.* Central post-stroke pain – a study of the mechanisms through analyses of the sensory abnormalities. Pain 1989;37:173–85.
24. *Gamble GE, Barberan E, Laasch HU i sur.* Poststroke shoulder pain: a prospective study of the association and risk factors in 152 patients from a consecutive cohort of 205 patients presenting with stroke. Eur J Pain 2002;6:467–74.
25. *Leijon G, Boivie J.* Central post-stroke pain – a controlled trial of amitryptyline and carbamazepine. Pain 1989;36:27–36.
26. *Lampl C, Yazdi K, Roper C.* Amitriptylline in the prophylaxis of central poststroke pain. Preliminary results of 39 patients in a placebo-controlled, long term study. Stroke 2002;33:3030–2.
27. *Vestergaard K, Andersen G, Gottrup H, Kristensen BT, Jensen TS.* Lamotrigine for central post-stroke pain: a randomized controlled trial. Neurology 2001;56:184–90.
28. *Siddal PJ, Cousins MJ, Otte A i sur.* Pregabalin in central neuropathic pain associated with spinal cord injury: a placebo-controlled trial. Neurology 2006;67:1792–800.
29. *Shimodozono M, Kawahira K, Kamishita T i sur.* Reduction of central post stroke pain with the selective serotonin reuptake inhibitor fluvoxamine. Int J Neurosci 2006;112:1173 – 81.
30. *Gordon A.* Best Practice Guidelines for Treatment of Central Pain after Stroke. U: Henry JL, Panju A, Yashpal K (Ed). Central Neuropathic Pain: Focus on Poststroke pain. Seattle: IASP Press, 2007, str. 267–273.
31. *Leijon G, Boivie J.* Central post-stroke pain: the effect of high and low frequency TENS. Pain 1989;38:187–91.
32. *Katayama Y, Fukaya C, Yamamoto T.* Poststroke pain control by chronic motor stimulation: neurological characteristics predicting favourable response. J Neurosurg 1998;89:585–91.

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 glukozi – 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.)

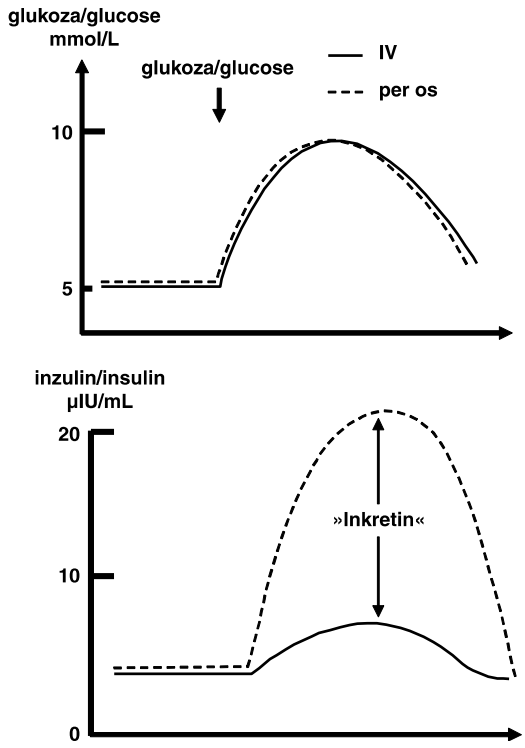
Adresa za dopisivanje: Dr. T. Bulum, Sveu~ili{na klinika Vuk Vrhovac, Dugi dol 4a, 10000 Zagreb, e-mail: tbulum º net.hr

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

terapiju unato~ postoje}oj terapiji dijetom, metforminom, derivatima sulfonilureje ili inzulinom.[2,3] Metformin je naj~e{}e propisivani lijek prve linije u lije~enju {e}erne bolesti tipa 2 koji je pokazao svoju sigurnost i u~inkovitost u monoterapiji, a i u kombinaciji s ostalim lijekovima, kao i s inzulinom.[4–6] Naj~e{}e kori{tena kombinacija oralnih hipoglikemika u lije~enju {e}erne bolesti tipa 2 je kombinacija metformina i derivata sulfonilureje zbog njihove sigurnosti i u~inkovitosti, kako u monoterapiji tako i u kombinaciji.[4,7–9] Pitanje koju terapiju dati kada kombinacija ovih dvaju lijekova vi{e nije u~inkovita u regulaciji glikemije tema je brojnih debata u modernoj dijabetologiji. Dodatak inzulina ili tiazolidindiona logi~na je opcija, ali oba imaju nuspojavu dobivanja na tjelesnoj te`ini u bolesnika koji su ve}inom ionako pretjerano te{ki ili pretili, a posljednja istra`ivanja upu}uju na to da tiazolidindioni pove}avaju i kardiovaskularni rizik.[7,10–12] U bolesnika s tipom 2 {e}erne bolesti u kojih je tjelesna te`ina vi{e od 40% ve}a od njihove idealne te`ine, 8 puta je pove}an mortalitet.[12] S druge strane, gubitak tjelesne te`ine ima pozitivan u~inak na metabolizam smanjuju}i vrijednost glikemije nata{te i vrijednost HbA1c.[12] Smanjenje tjelesne te`ine tako|er pobolj{ava lipidni status i hipertenziju smanjuju}i tako kardiovaskularni rizik koji je kod osoba koje boluju od {e}erne bolesti povi{en.[12] Unato~ sve ve}em broju lijekova u regulaciji {e}erne bolesti, ve}ina bolesnika i dalje ima nezadovoljavaju}e vrijednosti glikemije. Prema Ameri~kom udru`enju za dijabetes (ADA), od oko 19 milijuna oboljelih od {e}erne bolesti u SAD-u tek tre}ina ima vrijednosti glukoliziranog hemoglobina ispod 7%,[4,13] a neregulirana {e}erna bolest pove}ava rizik od kroni~nih komplikacija uklju~uju}i kardiovaskularne bolesti, retinopatiju, nefropatiju i neuropatiju. Inkretinski mimetici i inhibitori dipeptidil-peptidaze IV nova su vrsta lijekova koji reguliraju glikemiju djeluju}i na vi{e mehanizama i koji zna~ajno sni`avaju vrijednost glikemije nata{te i HbA1c.

Inkretini

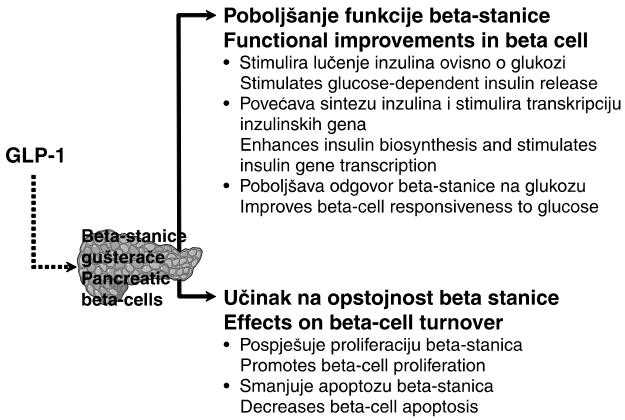
Jo{ 1906. godine Moore je otkrio da se lu~enje inzulina iz gu{tera~e mo`e stimulirati supstancijom koja se nalazi u sluznici dvanaesnika.[14] Godine 1932. La Barre je nazvao te neidentificirane supstancije koje djeluju na regulaciju glikemije inkretini. [15] Trideset godina poslije McIntyre i suradnici pokazali su da supstancije koje se lu~e iz crijeva utje~u na sekreciju inzulina nakon unosa hrane.[16] Nekoliko godina poslije otkriven je polipeptid koji inhibira izlu~ivanje `elu~ane kiseline u eksperimentalnih `ivotinja i nazvan je »gastric inhibitory polypeptide«.[17] Kasnije se pokazalo da je njegov u~inak na inhibiciju lu~enja `elu~ane kiseline slab, a da taj protein mnogo ja~e utje~e na lu~enje inzulina pri povi{enim vrijednostima glikemije, pa je predlo`eno da mu se ime promijeni u »glucose-dependent insulinotropic polypeptide» (inzulinotropni polipeptid ovisan o glukozi), 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 sadr`ava dvije sekvence peptida sli~nih glukagonu.[21] Proglukagon se u gu{tera~i prevodi u glukagon te jo{ neke peptide koji su biolo{ki 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 sna`an inzulinotropni u~inak, 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



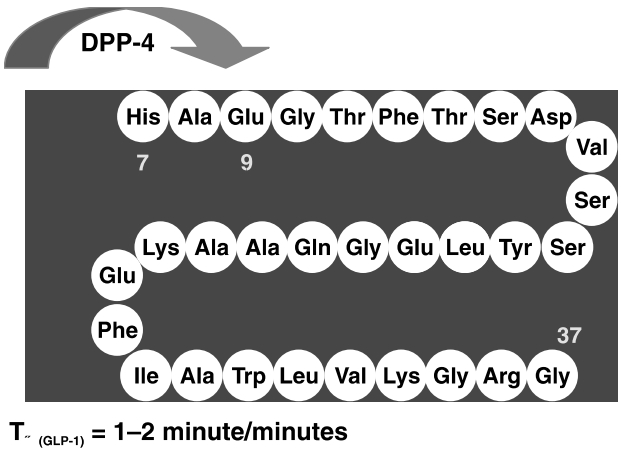
Modificirano prema *Nauck M, Stöckmann F, Ebert R, Creutzfeldt W.* Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. Diabetologia 1986;29:46–52.

Slika 1. *Inkretinski efekt*
Figure 1. *The incretin effect*

unosa glukoze dolazi do zna~ajnog lu~enja inzulina u odnosu na intravenski unos glukoze kada takvog odgovora nema.[29] Za to lu~enje inzulina stimulirano hranom poznato i kao »inkretinski efekt», odgovorna su dva probavna peptida, GIP i GLP-1,[30] a taj efekt je zna~ajno smanjen kod osoba oboljelih od tipa 2 {e}erne bolesti. GIP je 42-aminokiselinski polipeptid koji lu~e endokrine K-stanice smje{tene u dvanaesniku i proksimalnom jejunumu kao odgovor na unos ugljikohidrata, masti i aminokiselina, a masti su najja~i stimulator lu~enja GIP-a.[31,32] GIP poti~e lu~enje inzulina ve`u}i se za specifi~ne receptore smje{tene na membrani beta-stanica.[33] GLP-1 je 30-aminokiselinski peptid s otprilike 50%-tnom homologno{}u s glukagonom kojilu~e L-stanice lokalizirane u distalnom dijelu ileuma i kolonu.[33] GLP-1 se izlu~uje kao odgovor na ingestiju mesa, lipida i ugljikohidrata.[34–36] GLP-1 tako|er djeluje na izlu~ivanje inzulina iz beta-stanica ve`u}i se za specifi~ne membranske receptore, kao i GIP.[33] Me|utim, za razliku od GIP-a, GLP-1 osim {to stimulira lu~enje inzulina iz beta-stanica 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 te na taj na~in reducira unos hrane[37–45] (slika 2). Istra`ivanja su pokazala da GLP-1 ima i kardioprotektivno i neuroprotektivno djelovanje, {to je tako|er va`no kod osoba koje boluju od {e}erne 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 zna~ajnog pobolj{anja glikemije i redukcije glukoliziranog hemoglobina te smanjenja tjelesne te`ine.[49–51] U ispitivanih osoba do{lo je do dvostrukog pove}anja inzulinske osjetljivosti uz pove}anje sekrecije inzulina.[52] Smanjeni inkretinski efekt u



Slika 2. *GLP-1 pobolj{ava funkciju i opstojnost beta-stanice*
Figure 2. *GLP-1 improves beta-cell function and turnover*



Modificirano prema *Vilsbøll T, Agersø 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*

osoba oboljelih od {e}erne bolesti tipa 2 mo`e teoretski biti uzrokovan ili smanjenom sekrecijom, ili poja~anom eliminacijom ili oslabljenim efektom inkretinskih hormona. Oslabljeni u~inak GLP-1 u osoba koje boluju od {e}erne 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}erne 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}erne bolesti tipa 2, ve} njezina posljedica. S druge strane, razina GIP-a u plazmi osoba oboljelih od {e}erne bolesti tipa 2 ista je kao i kod zdravih pojedinaca, ali je njegovo oslabljeno djelovanje posljedica postreceptorskog defekta u intracelularnom prijenosu, a smanjeni inzulinotropni efekt GIP-a ustanovljen je i kod najbli`e rodbine oboljelih od {e}erne bolesti tipa 2.[56] Tako genetski uzrokovan postreceptorski defekt mo`e uzrokovati {e}ernu bolest, ali budu}i da je sli~an defekt prona|en u 6 grupa oboljelih od {e}erne bolesti razli~ite etiologije, ~ak oboljelih i od sekundarnog oblika {e}erne bolesti, navedeni defekt nastaje vjerojatno sekundarno kao posljedica metaboli~kih poreme}aja u {e}ernoj bolesti. Zaklju~no, i GLP-1 i GIP imaju va`nu ulogu u patogenezi {e}erne 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}erne bolesti je o~uvano.

GLP-1 i GIP u krvi brzo razgra|uje enzim DPP-IV[58] (slika 3). Vrijeme poluraspada GLP-1 je 1 do 2 minute, a GIP-a oko 7 minuta.[59] DPP-IV je prisutan u mnogim tkivima, 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 strukturalno 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}ernom 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.[62–64] Eksenatid je tako|er pove}ao proliferaciju i smanjio apoptozu beta-stanica u eksperimentalnih mi{eva.[65,66] 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}erne 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 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. Dvojbena 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 }e 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 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 brzoj 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

1. *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.
2. *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.
3. *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.
4. *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.
5. *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.
6. *Inzucchi SE.* Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes: scientific review. JAMA 2002;287:360–72.
7. *DeFronzo RA.* Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. Ann Intern Med 1999;131:281–303.
8. *Kirpichnikov D, McFarlane SI, Sowers JR.* Metformin: an update. Ann Intern Med 2002;137:25–33.
9. *Nathan DM.* Initial management of glycemia in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2002;347:1342–48.
10. *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.
11. *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.
12. *Maggio CA, Pi-Sunyer FX.* Obesity and type 2 diabetes. Endocrinol Metab Clin North Am 2003;32:805–22.
13. *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.
14. *Moore B, Edie ES, Abram JH.* On the treatment of diabetes mellitus by acid extracts of duodenal mucosa membrane. Biochem J 1906;28–38.
15. *La Barre J.* Sur les possibilites d'un traitement du diabetes par l'incretin. Bull Acad R Med Belg 1932;12:620–34.
16. *Mcintyre N, Turner DS, Holdsworth CD.* New interpretation of oral glucose tolerance. Lancet 1964;2:20–1.
17. *Brown JC, Mutt V, Pederson RA.* Further purification of a polypeptide demonstrating enterogastrone activity. J Physiol–London 1970;209:57–64.
18. *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.
19. *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.
20. *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.
21. *Bell GI, Sanchez PR, Laybourn PJ, Najarian RC.* Exon duplication and divergence in the human preproglucagon gene. Nature 1983;304:368–71.
22. *Mojsov S, Heinrich G, Wilson IB, Ravazzola M, Orci L, Habener JF.* Preproglucagon gene-expression in pancreas and intestine diversifies at the level of posttranslational processing. J Biol Chem 1986;261:11880–9.
23. *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.
24. *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.
25. *Thim L, Moody AJ.* The primary structure of porcine glicentin (proglucagon). Reg Pept 1981;2:139–50.
26. *Drucker DJ.* Glucagon-like peptide 2. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86:1759–64.
27. *Creutzfeldt W, Ebert R.* New developments in the incretin concept. Diabetologia 1985;28:565–73.
28. *Creutzfeldt W, Nauck M.* Gut hormones and diabetes mellitus. Diabetes Metab Rev 1992;8:149–77.
29. *Kreymann B, Williams G, Ghatei MA, Bloom SR.* Glucagon-like peptide-1 7-36: a physiological incretin in man. Lancet 1987;2:1300–4.
30. *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.
31. *Miyawaki K, Yamada Y, Ban N i sur.* Inhibition of gastric inhibitory polypeptide signaling prevents obesity. Nat Med 2002;8:738–42.
32. *Yip RG, Boylan MO, Kieffer TJ, Wolfe MM.* Functional GIP receptors are present on adipocytes. Endocrinology 1998;139:4004–7.
33. *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.
34. *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.
35. *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.
36. *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.
37. *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.
38. *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.
39. *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.
40. *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.
41. *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.
42. *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.
43. *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.
44. *Scrocchi LA, Brown TJ, MaClusky 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.
45. *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.
46. *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.
47. *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.
48. *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.
49. *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.
50. *Todd JF, Edwars 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.
51. *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 eldery patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2003;26:2835–41.
52. *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.
53. *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.
54. *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.
55. *Porte D.* Banting lecture 1990. Beta-cells in type 2 diabetes mellitus: Diabetes 1991;40:166–80.
56. *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. *Tourrel 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. *Agerso 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. *Kjemsl 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.

* * *

Vijesti
News

Hrvatsko dru{tvo za klini~ku psihijatriju HLZ-a
Hrvatska udruga za Alzheimerovu bolest
Hrvatsko dru{tvo za neuroznanost

organiziraju

4. HRVATSKI KONGRES O ALZHEIMEROVOJ BOLESTI
s me|unarodnim sudjelovanjem

Otok Sv. Andrije, Hotel Istra, Rovinj
8. – 11. listopada 2008.

Kontakt osoba: Ljubica Grbi}; Studio Hrg d.o.o.
tel.: +385 1 6110 449, fax: +385 1 6110 452
e-mail: kongres º studiohrg.hr