



## Hormony inkretynowe w leczeniu cukrzycy typu 2

### Część I: Wpływ insulintropowych hormonów jelitowych (inkretyn) na metabolizm glukozy

Incretin hormones in the treatment of type 2 diabetes  
Part I: Influence of insulintropic gut-derived hormones (incretins)  
on glucose metabolism

*Beata Matuszek, Monika Lenart-Lipińska, Andrzej Nowakowski*

*Katedra i Klinika Endokrynologii Akademii Medycznej im. prof. F. Skubiszewskiego, Lublin*

#### Streszczenie

Insulintropowe hormony jelitowe (inkretyny) odgrywają ważną rolę w regulacji homeostazy glukozy u osób zdrowych i są odpowiedzialne za 50–70% odpowiedzi insulinowej na posiłek. Głównymi mediatorami efektu inkretynowego są polipeptyd insulintropowy zależny od glukozy (GIP, *glucose-dependent insulintropic polypeptide*) oraz glukagonopodobny peptyd-1 (GLP-1, *glucagon-like peptide 1*). Jednakże u pacjentów z cukrzycą typu 2 efekt działania inkretyn jest w znacznej mierze upośledzony, co wydaje się wyjaśniać zaburzoną czynność wydzielniczą komórek  $\beta$  wysp trzustkowych. Szczegółowa analiza defektu inkretynowego udowodniła, że wydzielanie GIP pozostaje w granicach fizjologicznych, podczas gdy sekrecja GLP-1 jest istotnie zmniejszona. Jednocześnie jest zachowany insulintropowy efekt działania GLP-1, natomiast efekt GIP ulega znacznemu upośledzeniu. Wobec tego, logicznym postępowaniem terapeutycznym wydaje się substytucyjne podawanie GLP-1 w celu zredukowania jego niedoboru, ponieważ pomimo fizjologicznie zachowanej, ilościowej odpowiedzi ze strony GIP, często stwierdza się oporność na ten peptyd. Dlatego niezwykle obiecujące są wyniki badań klinicznych z zastosowaniem analogów GLP-1, bądź aktywacji receptorów GLP-1, jak również inhibitorów dipeptylo-peptydazy IV (DPP IV), enzymu odpowiedzialnego za proteolizę inkretyn, co przywraca prawidłowe funkcjonowanie osi jelitowo-trzustkowej u osób z cukrzycą typu 2 i stwarza nowe możliwości terapii hipoglikemizującej i poprawy jakości życia w tej grupie chorych.

*(Endokrynol Pol 2007; 58 (6): 522–528)*

**Słowa kluczowe:** *cukrzyca typu 2, efekt inkretynowy, GLP-1, GIP*

#### Abstract

Insulintropic gut-derived hormones (incretins) play a significant role in the regulation of glucose homeostasis in healthy subjects and are responsible for 50–70% of insulin response to a meal. The main mediators of the incretin effect are glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP) and glucagon-like peptide 1 (GLP-1). However, in patients with type 2 diabetes the effect of incretins action is to a large extent impaired, which seems to explain disturbed secretory activity of  $\beta$  cells in pancreatic islets. Detailed analysis of incretin defect proved that GIP secretion remains within physiological limits, whereas GLP-1 secretion is significantly decreased. Nevertheless, GLP-1 insulintropic effect is preserved and GIP effect is significantly impaired. In consequence, substitutional GLP-1 administration aiming at the reduction of its deficiency, seems to be logical therapeutic management, because despite a physiologically retained quantity response from GIP, resistance to this peptide is frequently found. Therefore, particularly promising are the results of clinical studies with the use of GLP-1 analogues, GLP-1 receptors activation, as well as the inhibitors of dipeptidyl peptidase-IV (DPP IV), the enzyme responsible for incretin proteolysis, which restores the proper function of the intestinal-pancreatic axis in subjects with type 2 diabetes and creates new possibilities of a glycaemia reducing therapy and improvement in quality of life in this group of patients.

*(Pol J Endocrinol 2007; 58 (5): 522–528)*

**Key words:** *type 2 diabetes, incretin effect, GLP-1, GIP*



Dr med. Beata Matuszek  
Katedra i Klinika Endokrynologii  
Akademii Medycznej w Lublinie  
ul. Jaczewskiego 8, 00-954 Lublin  
tel./faks: 081 724 46 68/9  
e-mail: bmm@2com.pl

## Wstęp

Hormony inkretynowe to produkowane przez komórki błony śluzowej jelit peptydy, pełniące kluczową funkcję w regulacji gospodarki węglowodanowej poprzez stymulację zależnego od stężenia glukozy wydzielania insuliny [1]. Podstawą tego działania jest fakt, że doustne obciążenie glukozą lub posiłek węglowodanowo-tłuszczowy silniej stymuluje komórki  $\beta$  wysp trzustkowych do wydzielania insuliny w porównaniu z podobnym bodźcem podanym drogą dożylną. Zjawisko to nazwano efektem inkretynowym [2].

W przewodzie pokarmowym zidentyfikowano ponad 30 peptydów o właściwościach endokrynych, jednakże tylko niektóre z nich wykazują insulintropowy mechanizm działania, czyli efekt inkretynowy [3]. Uważa się, że hormony inkretynowe stanowią ważny element osi jelitowo-trzustkowej, oznaczającej połączony efekt działania hormonów wysp trzustkowych, impulsów nerwowych oraz hormonów jelitowych uwalnianych w wyniku trawienia posiłków węglowodanowo-tłuszczowych [1,4]. Hormony jelitowe koordynują wydzielanie oraz motorykę w przewodzie pokarmowym, kontrolują apetyt oraz pełnią wiele funkcji metabolicznych. Sygnały neurohormonalne są przekazywane neuronalnie drogą włókien wstępujących nerwu błędnego lub humoralnie, wiążąc się ze swoistymi receptorami w obwodowym i ośrodkowym układzie nerwowym. W wyniku stymulacji osi jelitowo-trzustkowej są uwalniane hormony wysp trzustkowych, do których należą amylin wydzielana razem z insuliną przez komórki  $\beta$ , somatostatyna produkowana przez komórki  $\delta$ , a także dochodzi do regulacji sekrecji glukagonu przez komórki  $\alpha$  trzustki. Utrzymanie homeostazy glukozy opiera się na złożonym współdziałaniu insuliny, amyliny, glukagonu i hormonów inkretynowych. Hormonami w roli inkretyn są polipeptyd insulintropowy zależny od glukozy (GIP, *glucose-dependent insulintropic peptide*) oraz glukagonopodobny peptyd-1 (GLP-1, *glucagon-like peptide 1*). Prawidłowo funkcjonująca oś jelitowo-trzustkowa odgrywa istotną rolę w utrzymaniu homeostazy glukozy u osób zdrowych, ponieważ jest odpowiedzialna za 50–70% odpowiedzi insulinowej na posiłek, a jej upośledzenie odgrywa kluczową rolę w patogenezie cukrzycy typu 2. Wpływ hormonów inkretynowych na komórki  $\beta$  wysp trzustkowych odznacza się istotnym podobieństwem, ale wywierają one też wiele ważnych działań pozatrzustkowych [2, 4] (tab. 1).

W szczegółowej analizie defektu działania inkretyn u chorych na cukrzycę typu 2 wykazano, przy braku istotnych zaburzeń dotyczących syntezy GIP, upośledzenie jego funkcji polegającej na stymulacji drugiej fazy wydzielania insuliny. Natomiast o wiele bardziej istotnym jest fakt, że pomimo znacznego obniżenia se-

Tabela I

### Działanie hormonów inkretynowych

Table I

### Action of incretin hormones

#### GLP-1

- Stymuluje uwalnianie insuliny z komórek  $\beta$  trzustki, zależnie od glukozy
- Hamuje wydzielanie glukagonu przez komórki  $\alpha$  trzustki
- Zwalnia opróżnianie żołądka, hamuje apetyt, zmniejsza poposiłkową glikemię
- Pobudza uczucie sytości, zmniejsza masę ciała
- Działa protekcyjnie na komórki  $\beta$  trzustki (hamuje ich apoptozę, pobudza proliferację i różnicowanie w modelu zwierzęcym i izolowanych komórek wyspowych)

#### GIP

- Stymuluje uwalnianie insuliny z komórek  $\beta$  trzustki, zależnie od glukozy
- Nie wpływa na wydzielanie glukagonu
- Minimalny wpływ na opróżnianie żołądka
- Nie pobudza uczucia sytości, nie wpływa na masę ciała
- Działa protekcyjnie na komórki  $\beta$  trzustki (hamuje ich apoptozę, pobudza proliferację i różnicowanie w modelu zwierzęcym i izolowanych komórek wyspowych)

krecji GLP-1, zachowana jest jego czynność insulintropowa. Zaobserwowane patomechanizmy wyjaśniające defekt funkcjonowania osi inkretynowej w cukrzycy typu 2 stały się podstawą prób terapii pochodnymi hormonów inkretynowych. Pomimo zachowanej odpowiedzi ze strony GIP u chorych na cukrzycę typu 2, często stwierdza się cechy oporności na tę inkretynę, dlatego też substytucja GIP nie wydaje się obiecującą metodą leczenia, a badania nad inkretynami koncentrują się na przywróceniu glukoregulacyjnego działania GLP-1. Niezwykle interesujące są wyniki badań klinicznych z zastosowaniem analogów GLP-1 bądź agonistów receptora dla GLP-1, jak również inhibitorów dipeptydylo-peptydazy IV (DPP IV, *inhibitors of dipeptidyl peptidase-IV*), enzymu odpowiedzialnego za proteolizę inkretyn [5–8]. Obserwowane wyrównanie metaboliczne z zastosowaniem inkretynomimetyków poprzez nasilenie efektu inkretynowego, z towarzyszącą redukcją masy ciała, a zwłaszcza właściwości regenerujące komórki  $\beta$  wysp Langerhansa, stwarzają nowe możliwości terapii hipoglikemizującej i poprawy jakości życia w tej grupie chorych.

## Charakterystyka inkretyn

Hormony inkretynowe spełniają ważne funkcje fizjologiczne. Szczególne cechy inkretyny wykazuje GLP-1, który jest produktem genu glukagonu. Gen ten jest obecny nie tylko w komórkach  $\alpha$  trzustki, ale również

w komórkach L błony śluzowej jelita krętego i okrężnicy, które prawdopodobnie są najbardziej licznymi komórkami wydzielniczymi w jelitach [9]. To tutaj proglukagon uwalnia ze swojej części C-końcowej dwa glukagonopodobne peptydy GLP-1 i GLP-2 [10], wykazujące jedynie 50-procentową homologię sekwencji z glukagonem. Natomiast część N-końcowa jest wydzielana w formie biologicznie nieaktywnego peptydu, zwanego glicentyną, który ulega dalszej modyfikacji do oksyntomoduliny peptydowej. Peptyd ten jest insulinotropowy, jednak jego stężenie jest zbyt niskie, aby móc w znaczącym stopniu wpływać na wydzielanie insuliny w warunkach fizjologicznych. Jednakże w ostatnich czasach wzbudził on duże zainteresowanie w związku ze swoimi właściwościami hamowania uczucia łaknienia [11].

Wydzielanie GLP-1 jest stymulowane przez spożycie posiłku węglowodanowo-tłuszczowego i wzrasta już po 5 minutach, osiągając maksymalne stężenie między 30 a 60 minutą po posiłku. Posiłki płynne, w porównaniu z posiłkami stałymi, powodują większe i szybsze wydzielanie GLP-1 [12]. Wydzielanie tej inkretyny jest pulsacyjne, o typie 5–7 oscylacji na godzinę, a glukoza zwiększa oscylację, ale nie częstotliwość pulsów [13]. Zauważono, że doustne podanie glukozy powoduje silniejszą odpowiedź insulinotropową ze strony GLP-1, niż podanie fruktozy [14]. Udowodniono również, że jednoskładnikowe tłuszczowe posiłki wywołują u ludzi przedłużoną odpowiedź GLP-1, który osiąga szczytowe wartości dopiero po 150 minutach po posiłku [15]. Natomiast posiłek białkowy jedynie przejściowo zwiększa stężenie GLP-1, pozostając bez wpływu na jego odpowiedź poposiłkową w porównaniu z posiłkiem węglowodanowym.

Najważniejszym efektem wywieranym przez GLP-1 jest aktywność insulinotropowa, czyli stymulacja wydzielania insuliny, co ważne, uzależniona ściśle od aktualnej glikemii. Funkcja ta zostaje uruchomiona przez interakcję ze swoistym receptorem, zlokalizowanym na błonie komórkowej komórek  $\beta$  wysp trzustkowych. Receptor GLP-1 jest receptorem błonowym, należącym do rodziny białek G [16]. Połączenie GLP-1 ze swoistym receptorem powoduje aktywację cyklicznej adenylowej, w wyniku czego dochodzi do zwiększenia stężenia cAMP, aktywacji kinazy białkowej A (PKA), depolaryzacji błony komórkowej, inaktywacji kanałów  $Ca^{2+}$  i wydłużenia czasu trwania potencjału czynnościowego, prowadząc do egzocytozy ziarnistości zawierających insulinę i uwolnienie jej do krążenia [17–19]. Efekt inkretynowy GLP-1 stanowi blisko 70% odpowiedzi insulinowej na doustne podanie glukozy [2]. Zgodnie z tym spostrzeżeniem, myszy, u których dokonano usunięcia genu receptora GLP-1, szybko rozwijają zaburzenia tolerancji węglowodanów o różnym stopniu nasilenia [17].

Inkretynowe działanie GLP-1 jest potęgowane pobudzającym wpływem na wszystkie fazy biosyntezy insuliny, w tym transkrypcję genu insuliny [20, 21], co zapewnia ciągle zapasy insuliny w ziarnistościach dojrzałych, gotowych do sekrecji.

Niezwykle istotny jest fakt, iż insulinotropowy efekt GLP-1 jest zależny od aktualnej glikemii. W stanie normoglikemii (na czczo lub międzyposiłkowej) GLP-1 ma tylko nieznaczny wpływ na wydzielanie insuliny [22]. Ten mechanizm nie jest do końca udowodniony, jednakże sugeruje, że GLP-1 aktywuje ATP-zależne kanały potasowe tylko w stanie hiperglikemii, natomiast pozostawia je w spoczynku przy istniejącej normoglikemii [23]. To osłabienie insulinotropowego efektu GLP-1 w stanie normoglikemii może być uważane za swoisty, fizjologiczny mechanizm przeciwdziałający hipoglikemii indukowanej inkretynami [24]. Zatem, glukozozależny, insulinotropowy mechanizm działania GLP-1 jest odmienny od pochodnych sulfonilomocznika, które zwiększają wydzielanie insuliny, niezależnie od aktualnej glikemii, wywierając przez to niekorzystne konsekwencje metaboliczne.

Ponadto, GLP-1 w dużym stopniu zwiększa insulinotropowe działanie samej glukozy. Zaskakujące wydaje się, że do prawidłowego metabolizmu glukozy potrzebna jest aktywność GLP-1. Gromada i wsp. wykazali, że w populacji komórek  $\beta$  ani glukoza, ani też GLP-1 podawane osobno nie miały wpływu na wewnątrzkomórkowe stężenie jonów wapnia czy potencjał błony komórkowej, podczas gdy razem wywoływały synergistyczny efekt [25]. Działanie glukozy oraz GLP-1 najprawdopodobniej może zbiegać się na poziomie ATP-wrażliwych kanałów  $K^+$  w komórkach  $\beta$ . Wobec tego można przypuszczać, że tylko w obecności GLP-1 zachodzi prawidłowy metabolizm glukozy w komórkach  $\beta$  wysp Langerhansa.

Należy zwrócić uwagę na możliwą interakcję molekularnego mechanizmu działania pomiędzy GLP-1 a lekami hipoglikemizującymi z grupy pochodnych sulfonilomocznika. Leki te, zamykając kanały  $K_{ATP}$  w komórkach  $\beta$ , poprzez stałą stymulację wydzielania insuliny i w konsekwencji obniżenia glikemii, mogą przerwać opisaną wcześniej zależność GLP-1 i glukozy. Kliniczne znaczenie tego zjawiska potwierdził Gutniak i wsp. w modelu doświadczalnym. Wprowadzenie GLP-1 do izolowanej trzustki szczura, poddanej wcześniej działaniu pochodnych sulfonilomocznika, następnie perfundowanej niskimi stężeniami glukozy, co fizjologicznie nie wpływa na sekrecję insuliny, spowodowało istotną stymulację wydzielania tego hormonu [26].

Glukagonopodobny peptyd-1 działając w kilku mechanizmach, wpływa na poprawę zdolności organizmu do regulacji stężenia glukozy we krwi [27, 28]. Poza inkretynowym efektem działania GLP-1 wykazano

jego hamujący wpływ na kinetykę i czynność wydzielniczą przewodu pokarmowego, a zwłaszcza opróżnianie żołądka. Efektem tego działania jest nie tylko redukcja przyjmowania pokarmów i postępujący spadek masy ciała, ale także zmniejszony poposiłkowy wzrost glikemii. Anorektyczny efekt GLP-1 nie jest tylko konsekwencją pobudzenia obwodowych zakończeń włókien trzewnych ściany żołądka i hamowania jego opróżniania, ale również jest związany z bezpośrednim działaniem na podwzgórzowy ośrodek sytości, a zwłaszcza neurony jądra łukowatego. W obrębie jądra łukowatego obserwuje się ekspresję receptorów dla tej inkretyny, ale także jest ona obecna w neuronach pnia mózgu i w śródmózgowiu. Istnieją sugestie, że ośrodkowa aktywność GLP-1, która dotyczy kontroli przyjmowania pokarmu, pozostaje niezależna do obwodowego działania tej inkretyny [29]. Jednakże Knauf i wsp. [30], prezentując wiele nowych badań, wykazali, że podawanie agonistów GLP-1 do układu komorowego myszy wpływa na obwodowe rozmieszczenie glukozy, powodując zwiększenie glikogenu mięśniowego i obniżenie glikogenu wątrobowego, co wskazywałoby jednak na powiązanie ośrodkowego i obwodowego mechanizmu działania GLP-1. Ten złożony anorektyczny mechanizm działania inkretyn może stanowić atrakcyjny cel w terapii otyłości, ponieważ preferencyjnie wpływa na patomechanizm otyłości, w przeciwieństwie do pozbawionych wybiórczości farmaceutyków stosowanych dotychczas.

Na szczególną uwagę, zasługują wyniki badań w modelach zwierzęcych, w których wykazano, że GLP-1 ma działanie troficzne na komórki  $\beta$  [31]. Nie tylko stymuluje proliferację komórek  $\beta$  [32], ale również ich neogenezę [33,34]. Dodatkowo udowodniono, że GLP-1 może zatrzymywać apoptozę komórek  $\beta$  [35], ponieważ utrzymano prawidłową liczbę komórek  $\beta$  w równowadze pomiędzy apoptozą a proliferacją [36]. Spostrzeżenie to ma duże znaczenie, ponieważ świadczy o tym, że GLP-1 może również być użyteczny w celu zahamowania nasilonej apoptozy komórek  $\beta$ , chociaż jak dotąd nie ustalono jeszcze, w jakim stopniu proces ten występuje u ludzi.

Kolejną inkretyną, jednakże o mniejszym znaczeniu klinicznym, jest GIP, dawniej znany jako żołądkowy polipeptyd hamujący, a obecnie z uwagi na właściwości insulinotropowe nadano mu nazwę glukozależnego peptydu insulinotropowego [37]. Jest to 42-aminokwasowy polipeptyd wydzielany przez swoje komórki wydzielnicze, zwane komórkami K, wykazujące najwyższą gęstość w obrębie dwunastnicy oraz błony śluzowej jelita czczego i proksymalnego odcinka jelita krętego, jako istotny element osi jelitowo-trzustkowej. Głównym bodźcem stymulacyjnym dla GIP jest posiłek węglowodanowo-tłuszczowy [38]. Biologiczne działanie

tej inkretyny, polegające przede wszystkim na pobudzeniu zależnego od glukozy, wydzielania insuliny przez komórki  $\beta$  wysp trzustkowych, odbywa się za pośrednictwem swoistego receptora błonowego sprzężonego z białkiem G, podobnie jak GLP-1. Najwięcej receptorów dla GIP odkryto w wyspach trzustkowych i jelitach, ale również potwierdzono ich obecność w tkance tłuszczowej, sercu, przysadce, korze nadnercza oraz w śródbłonku naczyń. Taka różnorodność lokalizacji może świadczyć o ogólnoustrojowych efektach działania tej inkretyny poza osi jelitowo-trzustkową. Od dawna podejrzewano, że GIP odgrywa dodatkowo rolę w rozwoju otyłości przez anaboliczny wpływ na tkankę tłuszczową. Lippel przeprowadził badania w warunkach *in vitro*, w których wykazał, że efekt ten uzyskuje poprzez wydzielanie greliny, ważnego hormonu regulującego apetyt, czego nie udało się potwierdzić *in vivo*, u zdrowych ochotników [39, 40]. Ta informacja stała się podstawą badań nad możliwością zastosowania swoistych antagonistów receptorów dla GIP (GIP-R) w leczeniu zaburzeń metabolicznych, a zwłaszcza otyłości. Nie przeprowadzono jednak odpowiednich badań w populacji osób otyłych [41, 42]. Jednakże w wielu innych obszarach jego funkcje pozostają, jak dotąd, nieznanie bądź niejednoznaczne, jak chociażby wpływ na czynność śródbłonka czy udział GIP w rozwoju zależnego od jedzenia zespołu Cushinga [43].

Przedstawione inkretyny, oprócz efektu insulinotropowego, stymulują także wydzielanie somatostatyny w komórkach D błony śluzowej jelita czy komórkach  $\delta$  wysp trzustkowych, znanego inhibitora wielu procesów biologicznych [2].

Natomiast w zakresie wpływu na komórkę  $\alpha$  działanie tych dwóch hormonów różni się istotnie. Glukagonopodobny peptyd-1 w znacznym stopniu hamuje sekrecję glukagonu [44], podczas gdy GIP wykazuje jedynie słabe działanie hamujące. Tej różnicy w działaniu na komórki  $\alpha$  nie udało się dotychczas wyjaśnić w oparciu o aktualne wyniki badań, które jednoznacznie zwracają uwagę na wieloczynnikowy, normoglikemizujący efekt działania GLP-1 [45].

Przedstawione powyżej efekty metaboliczne wywierane przez inkretyny są krótkotrwałe, gdyż obecne w krążeniu GIP i GLP-1 ulegają szybkiej degradacji przy udziale enzymu dipeptydylo-peptydazy IV (DPP IV) [46–48]. Gen kodujący DPP IV został zlokalizowany na długim ramieniu chromosomu 2 (2q24.3) [49], a jego produktem jest enzym składający się z 766 aminokwasów. Jest on szeroko rozpowszechnioną, zarówno na powierzchni śródbłonka, jak i bezpośrednio w osoczu, proteazą serynową, która rozszczepia niespecyficznie hormony peptydowe, zawierające w pozycji drugiej alaninę lub prolinę. W badaniach *in vitro* stwierdzono nieswoiste działanie DPP IV w stosunku do wielu che-

mokin i hormonów peptydowych w porównaniu z niewieloma fizjologicznymi, endogennymi peptydami, będącymi substratami dla tego enzymu *in vivo* [50].

Dlatego też zaawansowane są badania kliniczne z zastosowaniem analogów GLP-1 bądź agonistów receptora dla GLP-1, ale także z wykorzystaniem preparatów hamujących działanie DPP IV, dzięki czemu będzie możliwe przedłużenie efektów biologicznego działania endogennych inkretyn. Jednakże pewnym ograniczeniem zastosowania klinicznego pozostają nie-selektywne inhibitory DPP stosowane w badaniach doświadczalnych u zwierząt, które sprzyjają rozwojowi wielu patologii narządowych [51].

## Efekt inkretynowy u chorych na cukrzycę typu 2

Analizując naturalną historię rozwoju cukrzycy typu 2, można założyć, że w patogenezie tej choroby istotną rolę odgrywa defekt insulinotropowy hormonów inkretynowych. Przyjęta hipoteza wyjaśnia zaburzone wydzielanie insuliny, które polega na upośledzeniu zarówno jej kinetyki (faza szybka i przedłużona), jak i defektach jakościowych i ilościowych.

W dotychczasowych doniesieniach na temat sekrecji inkretyn w cukrzycy typu 2 stwierdzono, że wydzielanie GIP było prawidłowe lub tylko w niewielkim stopniu zwiększone bądź zmniejszone [52], jednakże zawsze wykazywało upośledzenie wpływu na komórki  $\beta$  wysp trzustkowych. Aby wyjaśnić podłoże tego zjawiska, rozważano obecność patologicznych receptorów GIP lub ich mutacji, powodujących utratę wrażliwości komórki  $\beta$  [53]. Tę hipotezę potwierdzają badania prowadzone u zdrowych krewnych pacjentów z cukrzycą, w których wykazano obniżoną o 50% skuteczność insulinotropową GIP, w porównaniu z pacjentami z grupy kontrolnej. Ta obserwacja może wskazywać na genetyczne podłoże defektu inkretynowego GIP [54]. Wobec tego, pomimo ilościowo prawidłowej odpowiedzi ze strony GIP, skuteczność zastosowania substytucyjnego tego peptydu wydaje się problematyczna i ograniczona wyraźnie zaznaczoną opornością, prawdopodobnie receptorową.

W dalszej szczegółowej analizie defektu działania inkretyn u chorych na cukrzycę typu 2 udowodniono duże upośledzenie wydzielania GLP-1 przy zachowanej czynności insulinotropowej, co powoduje ilościowe i jakościowe zaburzenia wydzielania insuliny. Teoretycznie niższe stężenie GLP-1 mogłoby być spowodowane zwiększoną eliminacją GLP-1 u pacjentów z cukrzycą w porównaniu z pacjentami zdrowymi, jednak w badaniu Vilsbolla i wsp. [55] w obydwu grupach tempo eliminacji było prawie identyczne, co wskazuje na to, że różnice w wydalaniu nie mogą stanowić wyjaśnienia dla tej patologii.

Tym samym zaburzona sekrecja GLP-1 przyczynia się do upośledzenia efektu inkretynowego u pacjentów z cukrzycą typu 2, a zaobserwowane patomechanizmy wyjaśniają defekt funkcjonowania osi inkretynowej u tych chorych. Potwierdzeniem powyższej hipotezy są wyniki prac grupy badaczy, w których zaobserwowano, że podanie pacjentom GLP-1 drogą ciągłego wlewu podskórnego może całkowicie przywrócić wydzielanie insuliny indukowane glukozą, ale także glukowrażliwość komórek  $\beta$ .

Te spostrzeżenia, dotyczące defektu osi jelitowo-trzustkowej, znajdują swoje odzwierciedlenie w mechanizmach patofizjologicznych zaburzeń gospodarki węglowodanowej o różnym stopniu zaawansowania.

U pacjentów z upośledzoną tolerancją glukozy wykazano utratę pulsacyjnego charakteru stymulowanej glukozą sekrecji insuliny, z upośledzeniem I fazy sekrecji tego hormonu. Wraz z zaburzeniami kinetyki wydzielania insuliny wykazano wyrównawczą hiperinsulinemię, przypuszczalnie w odpowiedzi na wzmożone wydzielanie inkretyn, zwłaszcza GIP [56]. Natomiast w rozwoju cukrzycy typu 2, obserwuje się postępujący, głęboki defekt wydzielania insuliny, przejawiający się zarówno brakiem pierwszej fazy, jak i upośledzeniem jej drugiej, przedłużonej fazy wraz z nasilającą się w czasie hipoinsulinemią. Podłożem obserwowanych zaburzeń jest opisany defekt inkretynowy, przejawiający się głównie ilościowym upośledzeniem wydzielania GLP-1 przy zachowanej czynności insulinotropowej. Konsekwencją metaboliczną jest narastająca hiperglikemia i glukotoksyczność, która głównie poprzez indukcję stresu oksydacyjnego przyspiesza zjawisko apoptozy komórek  $\beta$  wysp Langerhansa, równocześnie hamując ich zdolności regeneracyjne [57, 58]. Jednocześnie wraz z wiekiem osłabiają się zdolności regeneracyjne i w konsekwencji wzrasta zachorowalność na cukrzycę typu 2 w starszych grupach wiekowych. Dodatkowym toksycznym czynnikiem jest postępujące gromadzenie się w komórkach  $\beta$  wysp trzustki amyloidu. W badaniach eksperymentalnych wykazano, że depozyty amyloidu przyspieszają apoptozę komórek  $\beta$  i zmniejszają ich aktywną masę [59, 60], zwłaszcza przy braku aktywności inkretyn w zakresie proliferacji i neogenezy komórek  $\beta$  wysp trzustkowych. Jak wykazano w badaniu *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS), u osób z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 2 funkcja komórek  $\beta$ , w stosunku do stanu prawidłowego, jest obniżona o około 50%. Ponadto zaobserwowano, że pomimo leczenia funkcja komórek  $\beta$  stopniowo spada wraz z czasem trwania cukrzycy typu 2 [61].

Wobec tego logicznym postępowaniem terapeutycznym w cukrzycy typu 2 wydaje się stosowanie inkretynomimetyków (analogi GLP-1, agoniści receptorów GLP-1) w celu zredukowania niedoboru tej inkretyny.

Wieloskładnikowe działania GLP-1 w postaci efektu inkretynowego, adekwatnego do aktualnej glikemii, ograniczenia przyjmowania pokarmu, protekcji komórek  $\beta$  wysp Langerhansa, czynią GLP-1 atrakcyjnym lekiem w terapii cukrzycy typu 2 i otyłości, pozwalając na normalizację glikemii i postępującą redukcję masy ciała. Z tego względu, że farmakoterapia GLP-1 jest ograniczona przez szybką inaktywację w krążeniu, wobec tego możliwości zastosowania GLP-1 koncentrują się wokół analogów opornych na rozkład proteolityczny oraz wysoko selektywnych inhibitorów DPP-IV, które, jak dotąd, dają obiecujące rezultaty [50, 62].

## Podsumowanie

Insulintropowe hormony jelitowe (inkretyny), odgrywając ważną, wielokierunkową rolę w regulacji homeostazy glukozy u osób zdrowych, przypuszczalnie stają się podstawowym mechanizmem w patogenezie cukrzycy typu 2. Defekt inkretynowy u osób z cukrzycą typu 2 opiera się przede wszystkim na zmniejszonym wydzielaniu GLP-1 oraz ewidentnym upośledzeniu działania insulintropowego GIP. Wobec tego, logicznym postępowaniem terapeutycznym wydaje się substytucyjne podawanie GLP-1 w celu zredukowania jego niedoboru, ponieważ pomimo fizjologicznie zachowanej, ilościowej odpowiedzi ze strony GIP, często stwierdza się oporność na ten peptyd.

Należy podkreślić wieloskładnikowe działanie GLP-1 na poprawę zdolności organizmu do regulacji stężenia glukozy we krwi. Do efektu inkretynowego, adekwatnego do aktualnej glikemii, dołącza się również hamujący wpływ na wydzielanie glukagonu i glukoneogenezę wątrobową, co przyczynia się w istotny sposób do normalizacji glikemii na czczo. Natomiast regulacja opróżniania żołądka oraz pobudzanie uczucia sytości, prowadzące do redukcji spożycia pokarmu, pozwalają na normalizację glikemii poposiłkowej i postępującą redukcję masy ciała. Na szczególną uwagę zasługuje unikalne działanie troficzne GLP-1 na komórki  $\beta$  wysp trzustkowych. Wykazano bowiem, w modelu zwierzęcym pobudzający wpływ na proliferację i neogenezę komórek  $\beta$ , co czyni GLP-1 atrakcyjnym lekiem w terapii cukrzycy typu 2 i otyłości.

## Piśmiennictwo

- Creutzfeldt W. Entero-insular axis and diabetes mellitus. *Horm Metab Res* 1992; 26 (supl.): 13–18.
- Holst JJ, Gromada J. Role of incretin hormones in the regulation of insulin secretion in diabetic and nondiabetic humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 287: E199–E206.
- Viltsboll T, Holst JJ. Incretins, insulin secretion and type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2004; 47: 357–366.
- Unger RH, Eisentraut AM. Entero-insular axis. *Arch Intern Med* 1969; 123: 261–265.
- Meier JJ, Nauck MA. Incretins and the development of type 2 diabetes. *Curr Diab Rep* 2006; 6: 194–201.
- Nauck MA, Meier JJ. Glucagon-like peptide 1 and its derivatives in the treatment of diabetes. *Regul Pept* 2005; 128: 135–148.
- Nielsen LL. Incretin mimetics and DPP-IV inhibitors for the treatment of type 2 diabetes. *Drug Discov Today* 2005; 10: 703–710.
- Viltsboll T, Krarup T, Madsbad S i wsp. Defective amplification of the late phase insulin response to glucose by GIP in obese Type II diabetic patients. *Diabetologia* 2002; 45: 1111–1119.
- Mojsov S, Heinrich G, Wilson IB i wsp. Preproglucagon gene expression in pancreas and intestine diversifies at the level of post-translational processing. *J Biol Chem* 1986; 261: 11880–11889.
- Orskov C, Holst JJ, Knuhtsen S i wsp. Glucagon-like peptides GLP-1 and GLP-2, predicted products of the glucagon gene, are secreted separately from pig small intestine but not pancreas. *Endocrinology* 1986; 119: 1467–1475.
- Cohen MA, Ellis SM, Le Roux CW i wsp. Oxyntomodulin suppresses appetite and reduces food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4696–4701.
- Lugari R, Dell'Anna C, Ugolotti D i wsp. Effect of nutrient ingestion on glucagon-like peptide-1(7-36) amide secretion in human type 1 and type 2 diabetes. *Horm Metab Res* 2000; 32: 424–428.
- Balks HJ, Holst JJ, von zur Muhlen A i wsp. Rapid oscillations in plasma glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in humans: cholinergic control of GLP-1 secretion via muscarinic receptors. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 786–790.
- Kong MF, Chapman I, Goble E i wsp. Effects of oral fructose and glucose on plasma GLP-1 and appetite in normal subjects. *Peptides* 1999; 20: 545–551.
- Elliott RM, Morgan LM, Tredger JA i wsp. 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: 159–166.
- Mayo KE, Miller LJ, Bataille D i wsp. International Union of Pharmacology XXXV. The glucagon receptor family. *Pharmacol Rev* 2003; 55: 167–194.
- Scrocchi LA, Brown TJ, McClusky N i wsp. Glucose intolerance but normal satiety in mice with a null mutation in the glucagon-like peptide 1 receptor gene. *Nat Med* 1996; 2: 1254–1258.
- Ding WG, Gromada J. Protein kinase A-dependent stimulation of exocytosis in mouse pancreatic beta-cells by glucose-dependent insulinotropic polypeptide. *Diabetes* 1997; 46: 615–621.
- Holz GG. Epac: a new cAMP-binding protein in support of glucagon-like peptide-1 receptor-mediated signal transduction in the pancreatic beta-cell. *Diabetes* 2004; 53: 5–13.
- Wheeler MB, Gelling RW, McIntosh CH i wsp. Functional expression of the rat pancreatic islet glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor: ligand binding and intracellular signaling properties. *Endocrinology* 1995; 136: 4629–4639.
- Fehmann HC, Habener JF. Insulinotropic hormone glucagon-like peptide-1 (7–37) stimulation of proinsulin gene expression and proinsulin biosynthesis in insulinoma beta TC-1 cells. *Endocrinology* 1992; 130: 159–166.
- Kieffer TJ, Habener JF. The glucagon-like peptides. *Endocr Rev* 1999; 20: 876–913.
- MacDonald PE, Salapatek AM, Wheeler MB. Glucagon-like peptide-1 receptor activation antagonizes voltage-dependent repolarizing K(+) currents in beta-cells: a possible glucose-dependent insulinotropic mechanism. *Diabetes* 2002; 51: S443–S441.
- D'Alessio DA, Vahl TP. Glucagon-like peptide 1: evolution of an incretin into a treatment for diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 286: E882–E890.

25. Gromada J, Dissing S, Bokvist K i wsp. Glucagon-like peptide I increases cytoplasmic calcium in insulin-secreting beta TC3-cells by enhancement of intracellular calcium mobilization. *Diabetes* 1995; 44: 767–774.
26. Gutniak MK, Juntti-Berggren L, Hellstrom PM i wsp. Glucagon-like peptide I enhances the insulinotropic effect of glibenclamide in NIDDM patients and in the perfused rat pancreas. *Diabetes Care* 1996; 19: 857–863.
27. Zander M, Madsbad S, Madsen JL i wsp. 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.
28. Nauck MA, Wollschlager D, Werner J i wsp. Effects of subcutaneous glucagon-like peptide 1 (GLP-1 [7-36 amide]) in patients with NIDDM. *Diabetologia* 1996; 39: 1546–1553.
29. D'Alessio DA, Sandoval DA, and Seeley RJ. New ways in which GLP-1 can regulate glucose homeostasis. *J Clin Invest* 2005; 115: 3406–3408.
30. Knauf C, Cani PD, Perrin C i wsp. Brain glucagons-like peptide-1 increases insulin secretion and muscle insulin resistance to favor hepatic glycogen storage. *J Clin Invest* 2005; 115: 3554–3563.
31. Egan JM, Bulotta A, Hui H i wsp. GLP-1 receptor agonists are growth and differentiation factors for pancreatic islet beta cells. *Diabetes Metab Res Rev* 2003; 19: 115–123.
32. Stoffers DA, Kieffer TJ, Hussain MA i wsp. Insulinotropic glucagon-like peptide 1 agonists stimulate expression of homeodomain protein IDX-1 and increase islet size in mouse pancreas. *Diabetes* 2000; 49: 741–748.
33. Zhou J, Wang X, Pineyro MA i wsp. Glucagon-like peptide 1 and exendin-4 convert pancreatic AR42J cells into glucagon- and insulin-producing cells. *Diabetes* 1990; 48: 2358–2366.
34. Tourrel C, Bailbe D, Lacorne M i wsp. 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: 1443–1452.
35. Li Y, Hansotia T, Yusta B i wsp. Glucagon-like peptide-1 receptor signaling modulates beta cell apoptosis. *J Biol Chem* 2003; 278: 471–478.
36. Bonner-Weir S. Life and death of the pancreatic beta cells. *Trends Endocrinol Metab* 2000; 11: 375–378.
37. Dupre J, Ross SA, Watson D i wsp. Stimulation of insulin secretion by gastric inhibitory polypeptide in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1973; 37: 826–828.
38. Mortensen K, Christensen LL, Holst JJ i wsp. GLP-1 and GIP are colocalized in a subset of endocrine cells in the small intestine. *Regul Pept* 2003; 114: 189–196.
39. Lippl F, Kircher F, Erdmann J i wsp. Effect of GIP, GLP-1, insulin and gastrin on ghrelin release in the isolated rat stomach. *Regul Pept* 2004; 119: 93–98.
40. Rudovich NN, Dick D, Moehlig M i wsp. Ghrelin is not suppressed in hyperglycemic clamps by gastric inhibitory polypeptide and arginine. *Regul Pept* 2005; 127: 95–99.
41. Meier JJ, Nauck MA, Kranz D i wsp. Secretion, degradation, and elimination of glucagon-like peptide 1 and gastric inhibitory polypeptide in patients with chronic renal insufficiency and healthy control subjects. *Diabetes* 2004; 53: 654–662.
42. Meier JJ, Nauck MA. GIP as a potential therapeutic agent? *Horm Metab Res* 2004; 36: 859–866.
43. Hamet P, Laroche P, Franks DJ i wsp. Cushing syndrome with food-dependent periodic hormonogenesis. *Clin Invest Med* 1987; 10: 530–533.
44. Orskov C, Holst JJ, Nielsen OV. Effect of truncated glucagon-like peptide-1 [proglucagon-(78–107) amide] on endocrine secretion from pig pancreas, antrum, and nonantral stomach. *Endocrinology* 1988; 123: 2009–2013.
45. Ding WG, Renstrom E, Rorsman P i wsp. Glucagon-like peptide I and glucose-dependent insulinotropic polypeptide stimulate Ca<sup>2+</sup>-induced secretion in rat alpha-cells by a protein kinase A-mediated mechanism. *Diabetes* 1997; 46: 792–800.
46. Drucker DJ. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition and the treatment of type 2 diabetes: preclinical biology and mechanisms of action. *Diabetes Care* 2007; 30: 1335–1343.
47. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006; 368: 1696–1705.
48. Ahren B. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: clinical data and clinical implications. *Diabetes Care* 2007; 6: 1344–1350.
49. Abbott CA, Baker E, Sutherland GR i wsp. Genomic organization, exact localization, and tissue expression of the human CD26 (dipeptidyl peptidase-IV) gene. *Immunogenetics* 1994; 40: 331–338.
50. Drucker DJ. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition and the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 1335–1343.
51. Lunkas GR, Leiting B, Roy RS i wsp. Dipeptidyl peptidase IV inhibition for the treatment of type 2 diabetes: potential importance of selectivity over dipeptidyl peptidases 8 and 9. *Diabetes* 2005; 54: 2988–2994.
52. Krarup T. Immunoreactive gastric inhibitory polypeptide. *Endocr Rev* 1988; 9: 122–134.
53. Holst JJ, Gromada J, Nauck MA. The pathogenesis of NIDDM involves a defective expression of the GIP receptor. *Diabetologia* 1997; 40: 984–986.
54. Meier JJ, Hucking K, Holst JJ i wsp. Reduced insulinotropic effect of gastric inhibitory polypeptide in first-degree relatives of patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2001; 50: 2497–2504.
55. Vilsboll T, Agerso H, Krarup T et al. 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.
56. Theodorakis MJ, Carlson O, Muller DC i wsp. Elevated plasma glucose-dependent insulinotropic polypeptide associates with hyperinsulinemia in impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 2004; 7: 1692–1698.
57. Weir GC, Bonner-Weir S. Five stage of evolving b-cell dysfunction during progression to diabetes. *Diabetes* 2004; 53 (supl. 3): S16–S21.
58. Del Prato S. Loss of early insulin secretion leads to postprandial hyperglycaemia. *Diabetologia* 2003; 46 (supl. 1): M2–M8.
59. Del Prato S, Wishner WJ, Gromada J i wsp.  $\beta$ -cell mass plasticity in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2004; 6: 319–331.
60. Ceriello A, Motz E. Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 816–823.
61. Prospective Diabetes Study UK (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS33). *Lancet* 1998; 352: 837–853.
62. Fineman MS, Bicsak TA, Shen LZ i wsp. Effect on glycemic control of exenatide (synthetic exendin-4) additive to existing metformin and/or sulfonylurea treatment in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 2370–2377.