Inkretini i šećerna bolest tip 2 - od patofiziologije do rerapijske primjene

Ranđelović, Karla

Master's thesis / Diplomski rad

2014

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:376521

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

zir.nsk.hr

DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Karla Ranđelović

Inkretini i šećerna bolest tip 2 – od patofiziologije do terapijske primjene

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2014.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Karla Ranđelović

Inkretini i šećerna bolest tip 2 – od patofiziologije do terapijske primjene

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2014.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za Internu medicinu, na Sveučilišnoj Klinici „Vuk Vrhovac“, KB „Merkur“, Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof.dr.sc. Lee Smirčić-Duvnjak i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2013./2014.

Kratice

ATP- adenozin trifosfat

cAMP- ciklički adenozin monofosfat

DPP-4- dipeptidil-peptidaza-4

GABA- gama-amino maslačna kiselina

GIP – inzulinotropini polipeptid ovisan o glukozi

GLP-1 – peptid-1 sličan glukagonu

GPR- G-protein vezani receptor

SGLT-1- natrij-glukoza kotransporter

Sadržaj

1. Sažetak
2. Summary
3. Uvod 1
4. Biosinteza i metabolizam inkretina 2
5. Izlučivanje inkretina 3
    - 5.1. Direktna stimulacija enteroendokrinih stanica 3
    - 5.2. Neuralna regulacija 5
    - 5.3. Hormonska regulacija 6
6. Patofizilogija inkretina 7
7. Inkretini u patološkim stanjima 11
    - 7.1. Pretilost 11
    - 7.2. Rizične skupine za razvoj šećerne bolesti tip 2 12
    - 7.3. Šećerna bolest tip 2 13
8. Terapija i nuspojave 14
9. Zaključak 20
10. Zahvale 21
11. Literatura 22
12. Životopis 26

1. Sažetak

Naslov rada: Inkretini i šećerna bolest tip 2 - od patofiziologije do terapijske primjene

Autor: Karla Ranđelović

Moderni terapijski pristup liječenju šećerne bolesti tipa 2 usmjeren je na povećanje razine inkretinskih hormona u cirkulaciji. Inkretini su endogeni regulatorni peptidi koje izlučuju stanice crijeva i koji potiču otpuštanje inzulina, inhibiraju izlučivanje glukagona i time glukoneogenezu u jetri, a za razliku od drugih lijekova dovode do usporenog pražnjenja želuca, smanjenja apetita, povećanja osjećaja sitosti i smanjenog unosa hrane što dovodi i do smanjenja tjelesne mase. U šećernoj bolesti tipa 2 njihovo je izlučivanje ili djelovanje poremećeno. U ljudskom organizmu dva su osnovna inkretina: glukagonu sličan peptid-1 (GLP-1) koji se izlučuje iz L-stanica distalnog crijeva (ileuma i kolona) i inzulinotropni peptid ovisan o inzulinu (GIP) koji se izlučuje iz K-stanica tankog crijeva (duodenum i proksimalni jejunum). Brza razgradnja enzimom DPP-4 ograničava učinak GLP-1 i GIP-a na homeostazu glukoze. Iako i GIP i GLP-1 imaju izražen inzulinotropni učinak, samo je GLP-1 smatran potencijalnim kandidatom za terapijsku primjenu u liječenju šećerne bolesti tipa 2. Dvije su terapijske mogućnosti bazirane na inkretinima: inkretinski analozi otporni na DPP-4, te inkretinski pojačivači, tvari koje sprječavaju razgradnju endogenih inkretina inhibicijom enzima dipeptidil-peptidaze-4 (DPP-4) koji ih razgrađuje. Obje skupine lijekova predstavljaju učinkovitu alternativu trenutno dostupnim hipoglikemičkim lijekovima. S obzirom da je njihov učinak ovisan o glukozi, rizik od hipoglikemije je vrlo nizak. GLP-1 ima i mnogobrojne ekstrapankreatičke metaboličke učinke. Poznato je da se receptori za GLP-1 nalaze i na drugim organima i danas se istražuju brojni učinci GLP-1 na te organske sustave.

Ključne riječi: GLP-1, GIP, inkretini, šećerna bolest tip 2, pretilost

2. Summary

Title: Incretins and diabetes mellitus type 2 **-** from pathophysiology to therapeutic treatment

Author: Karla Ranđelović

The modern therapeutic approach to treatment of diabetes type 2 is focused at increasing levels of incretin hormones in the circulation. The incretins are endogenous regulatory peptides secreted by cells of the intestine, and their purpose is to stimulate insulin release, inhibite glucagon secretion and gluconeogenesis in the liver, and in opposite to other drugs it leads to slow gastric emptying, decrease appetite, increase satiety and reduced food intake leading to reduction in body weight. In diabetes mellitus type 2 their secretion or action is disturbed. Human body has two main incretins: glucagon-like peptide-1 (GLP-1) which is secreted from the L-cells of the distal gut (ileum and colon) and glucose-dependent insulinotropic poypeptide (GIP) which is secreted from the K-cells of the small intestine (duodenum and proximal jejunum). Quick degradation by the enzyme DPP-4 limits the effect of GLP-1 and GIP on glucose homeostasis. Although GIP and GLP-1 have expressed insulinotropic effect, only GLP-1 is considered as a potential candidate for therapeutic treatment of diabetes mellitus type 2. There are two therapeutic options based on incretins: incretin analogues resistant to DPP-4 and incretin enhancers, substances which prevent degradation of endogenous incretins by inhibiting dipeptidyl peptidase - 4 (DPP-4) which breaks them down. Both groups of drugs represent an effective alternative to the currently available hypoglycaemic drugs. Due to their glucose-dependent effect, the risk of hypoglycaemia is very low. GLP-1 has numerous extrapancreatic metabolic effects. It is known that receptors for the GLP-1 are found in other organs and today numerous effects of GLP-1 in organism are being investigated.

Keywords: GLP-1, GIP, incretins, diabetes mellitus type 2, obesity

3. Uvod

Inkretini su peptidi koji se kao odgovor na unos hrane u organizam izlučuju iz crijeva. Zbog toga imaju veliku ulogu u regulaciji glukoze u krvi i funkcije otočića gušterače. Glavni hormoni koji čine inkretinski efekt su glukagonu sličan peptid-1 (GLP-1) i o glukozi-ovisan inzulinotropičan polipeptid (GIP) (Creutzfeldt 1979).

Učinak inkretina je definiran kao fenomen prilikom kojega oralno uzeta glukoza uzrokuje jači odgovor inzulina nego glukoza uzeta intravenski u jednakoj količini, tzv. izoglikemična infuzija glukoze. Ovisno o stimulusu, inkretinski efekt može poboljšati lučenje glukozom potaknutog inzulina i do 70% u zdravih ljudi. Dokazano je da oralno uzeta glukoza, a ne intravenski, potiče oslobađanje inkretina koji zatim djeluju na povišenje glukozom-stimuliranu inzulinsku sekreciju.

Zanimljivo je da je sličan fenomen zamijećen i kod lipida. Povezanost oralne primjene lipida s povećanjem inzulina i inkretina (Lindgren et al. 2011).

GIP proizvode K-stanice koje su smještene pretežno u proksimalnom djelu tankog crijeva s najvećom koncentracijom u dvanaesniku. GLP-1 s druge strane najviše proizvode L-stanice smještene uglavnom u ileumu, ali i u debelom crijevu. Međutim, obje vrste stanica mogu se naći duž čitavog crijeva, te su oba peptida prisutna istovremeno u toku crijeva. K i L-stanice su endokrine stanice otvorenog tipa smještene u mukozi crijevne stijenke što znači da mogu biti u izravnom kontaktu s nutrijentima iz hrane. Predloženi su i drugi načini regulacije sekrecije inkretina.

Kada su jednom izlučeni, oba hormona su brzo razgrađeni uz pomoć enzima dipeptidil peptidaze 4 (DPP-4). Otkriće da DPP-4 ima ključnu ulogu u razgradnji GLP-1 dovelo je do razvoja DPP-4 inhibitora kao terapijskih sredstva u tretiranju šećerne bolesti tipa 2.

4. Biosinteza i metabolizam inkretina

GLP-1 je sintetiziran u L-stanicama crijeva posttranslacijom proglukagon gena preko prohormona konvertaza 1/3 (PC-1/3). Isti ovakav proces prethodi nastanku GLP-2 peptida. U alfa-stanicama gušterače PC-2 povisuje glukagon (Holst 2007).

Nedavne studije predlažu, da u određenim okolnostima, mala količina GLP-1 može biti proizvedena u alfa-stanicama, štakorski i ljudski otočići sadrže GLP-1 nakon izlaganja visokoj koncentraciji glukoze. U L-stanici proglukagon formira 31-ostatni peptid, dizajnirani GLP-1(7-37). Ovaj peptid može biti dodan na C-završni dio glicin aminokiseline te tako čini drugu formu GLP-1(7-37)NH2. Kod ljudi je ovaj proces djelotvoran, tako da je većina peptida koja je podrijetlom iz L-stanica, u formi aminokiselina . Formiranjem pro-GIPa unutar K-stanica nastaje pojedinačni bioaktivni 42-rezidualni peptid. Dokazano je da su alfa-stanice također sposobne proizvesti malu količinu GIPa koji je prošao kroz proces pretvorbe preko PC-2 u C-završni obrubljen peptid GIP (Fujita et al. 2010).

U enteroendokrinim stanicama GLP-1 i GIP su pohranjeni kao intaktni peptidi u sekretornim granulama sve dok se ne izluče. Jednom kad se izluče, DPP-4 razgradi N-terminalni dio i formira metabolite GLP-1(9-37)/ GLP-1(9-36) i GIP(3-42), koji čine većinu cirkulirajućih inkretina. Ova razgradnja je brz proces koji daje intaktne peptide. Ti peptidi imaju kratki životni vijek od 1-2minute (GLP-1) i 2-3minute (GIP) (Deacon i Ahren 2011).

5. Izlučivanje inkretina

5.1. Direktna stimulacija enteroendokrinih stanica

Oslobađanje inkretina je usko povezano s unosom hrane u organizam. Koncentracija u plazmi ubrzano se podiže; povišenja su očita već unutar nekoliko minuta nakon unosa nutrijenata, i ostaje iznad bazalne razine nekoliko sati. Čini se da je ključni faktor koji potiče sekreciju inkretina prisutnost nutrijenata u lumenu crijeva prije nego samo širenje želuca budući da je unos velike količine vode potaknulo minimalno povećanje koncentracije GLP-1 i GIP (Ahren et al. 2010).

Otpuštanje GLP-1 je povezano s pražnjenjem želuca i pojavom nutrijenata u lumenu. S druge strane, otpuštanje GIPa je ovisno o mogućnosti apsorpcije prije nego o potpunoj prisutnosti nutrijenata. Veliki broj studija je pokazao da sva tri velika nutrijenta (ugljikohidrati, proteini i masti) su sposobni stimulirati otpuštanje inkretina, ali postoji razlika u odgovorima na pojedine nutrijente (Deacon 2005).

Ugljikohidrati su dobri stimulusi za sekreciju GLP-1 i za GIP. Iako je odgovor GLP-1 na unos masti i proteina jednakih količina sličan, proteini se čine kao više potentan stimulus na rani porast GIPa od masti (Carr et al. 2010). Ovaj precizan mehanizam prema kojem veliki nutrijenti potiču izlučivanje inkretina, nije potpuno razjašnjen, ali smatra se da je izravna povezanost između unesenih nutrijenata i K i L stanica mogući osnovni mehanizam.

In vitro studije su pokazale da promijena potencijala membrane i mobilizacija intracelularnog kalcija praćena stimulacijom glukoze vodi do oslobađanja GLP-1 i GIP. Nekoliko je mehanizama predloženo preko glukoze, uključujući aktivno uzimanje glukoze preko Na-glukoza kontransportera SGLT-1 i zatvaranje ATP-ovisnih K+ kanala (Parker et al. 2009).

Nedavno su receptori za slatko gustducin predloženi kao mogući mehanizam. I dalje ostaje je nerazjašnjeno dali gore navedeni putevi posreduju mehanizmu glukozom potaknutih inkretina kod ljudi budući da ni sulfonilureja niti unos nekaloričnih nemetabolitiranih zaslađivaća ne utječe na razinu inkretina u kliničkim studijama (Ford et al. 2011).

Mislilo se da je moguće da glukoza stimulira GLP-1 sekreciju jedino u interakciji s apikalnom (luminalnom) membranom L-stanica jer intravenski primijenjena glukoza nije rezultirala povećanjem razine GLP-1. Sekrecija GLP-1 u izoliranom dijelu crijeva stimulirana je visokih koncentracijama glukoze. Pretpostavka je bila da će glukoza u krvi također stimulirati GLP-1. Ovaj prijedlog potaknuo je razvoj još preciznijih analiza GLP-1. Koristeći ovaj uzorak postalo je moguće demonstrirati da hiperglikemija kao sama može dovesti do porasti male, ali značajne razine GLP-1 (Vardarli et al. 2011).

Nažalost, mehanizam kojim cirkulirajuća glukoza potiče L-stanice je ostao nepoznat. Mehanizam koji posreduje efektu sekrecije GLP-1 i GIP kao odgovor na makronutrijente nije dobro okarakteriziran. Aminokiseline alanin, glutamin i aspargin stimuliraju GLP-1 sekreciju putem mehanizma koji je povezan s aktivacijom ligand-ovisnih ionskih kanala ili natrij kotransportom. Oba vode to depolarizacije membrane, ulijevanja kalcija i u konačnici do otpuštanja GLP-1 (Tolhurst et al. 2011).

Enteroendokrine stanice posjeduju veliki broj različitih G-protein-vezanih receptora (GPR). Neki od njih sudjeluju u tom efektu poticanja sekrecije inkretina djelovanjem dijetalnih masti. Mjestimično nađeni lipidni amidi kao što su oleoletanolamid i 2-monoacilgliceroli kao što su 2-oleoglicerol, su se pokazali da djeluju kao endogeni ligandi GPR119. Aktivacija GPR119 je povezana s povišenjem cAMP-a i oslobađanjem GLP-1 kod miševa i ljudi. GPR40 i GPR120 su identificirani kao odgovorni za reakciju s dugolančanim masnim kiselinama, dok su drugi GPR odgovorni za stimulaciju GLP-1 putem neesterificiranih masnih kiselina. Također, lipidi

mogu indirektno stimulirati sekreciju GLP-1 preko žučnih kiselina. Aktivacija receptora za žučne kiseline TGR5 potiče lučenje GLP-1 iz enteroendokrinih stanica in vitro i lučenje GLP-1 iz crijeva štakora je također povećano uslijed djelovanja žučnih kiselina. Nadalje, podaci su pokazali da je intrarektalna prisutnost žučnih kiselina povezana s povećanom razinom GLP-1 u pacijenata sa šećernom bolesti tip 2. Točno patofiziološko značenje ovog mehanizma kod ljudi nije jasno, pogotovo jer drugo izvješće kaže da postprandijalni odgovor GLP-1 nije oslabljen kod kolecistektomiranih pacijenata. Iako bez sumnje K i L stanice odgovaraju na direktnu stimulaciju, pretpostavlja se da vjerojatno postoje drugi mehanizmi koji objašnjavaju rano povišenu razinu inkretina, posebice GLP-1, tamo gdje se koncentracija u plazmi povisi prije nego nutrijenti dosegnu distalnije smještene L-stanice (Deacon i Ahren 2011).

5.2. Neuralna regulacija

Mnoga istraživanja sugerirala su da izlučivanje inkretina može biti pod utjecajem autonomnih živaca. In vitro i istraživanja na životinjama su pokazala da su uključeni vagalni kolinergični muskarinski putevi. U glodavaca, trenutno povišen GLP-1 je očekivano uočen prilikom prikaza hrane što ukazuje na moždani odgovor (Vahl et al. 2010).

Kod ljudi vagalna kolinergična inervacija ne igra veliku ulogu u regulaciji sekrecije inkretina. Pretvarajući se da se uzima hrana ne povisuje se GLP-1 koncentracija, dok bazalne koncentracije GLP-1 i GIP ostaju nepromijenjene u predabsorpcijskom, moždanom vremenskom razmaku i nisu zahvaćene atropinom, nespecifičnim muskarinskim blokatorom. Ne postoje nikakve značajnije promjene u odgovoru na unos hrane nakon resekcije tankog crijeva. Uloga simpatičkog živčanog sustava i neadrenergičkih nekolinergičkih neurona je predložena na temelju istraživanja na životinjama. Ali, i dalje ostaje nejasno dali ovi mehanizmi igraju značajnu ulogu u regulaciji inkretina kod ljudi (Deacon i Ahren 2011).

5.3. Hormonska regulacija

Endokrinološka povratna sprega koja povezuje duodenum s ileumom je također predložena kao mehanizam koji bi objasnio paradoksalno rano povišenje GLP-1. GIP je, u nekoliko istraživanja na životinjama, prikazan da je u mogućnosti povisiti otpuštanje GLP-1, ali ta uloga hormona, u stimulaciji GLP-1, kod ljudi nije ustanovljena.

Postoje dokazi koji mogu poduprijeti mišljenje u kojem lokalni parakrini mehanizam može suzbiti sekreciju inkretina. Uočeno je da je razina endogenog GLP-1 potisnuta nakon infuzije egzogenog GLP-1 kod ljudi. Inhibicija DPP-4 koja vodi do povišene razine endogenih aktivnih GLP-1 i GIP je povezana s niskom ukupnom razinom inkretina kod oboje, i životinja i ljudi, što sugerira da je njihova sekrecija bila potisnuta. Ova opažanja podržavaju prijedlog da možda postoji lokalni odgovor gdje povećana razina intaktnih inkretina može suzbiti daljnju sekreciju.

Predloženo je posredovanje somatostatinom iz susjednih delta-stanica naprezanjem parakrinog inhibitornog učinka.

Najbitniji stimulus za inkretine kod ljudi je vjerojatno direktna stimulacija K i L stanica, rano brza povišena razina GLP-1 nakon unosa hrane vodi do stimulacije proksimalno smještenih L-stanica. Kirurškim odstranjenjem distalnog dijela crijeva nije zamijećeno utjecanje na razinu GLP-1 u odgovoru na glukozu. Nutrijenti prvo zahvate proksimalni duodenum nakon 6-8 minuta slijedeći unos tekuće glukoze što korelira dobro s početnom povećanom razinom GLP-1. Nakon što je izračunata količina GLP-1 koja je prisutna u gornjem dijelu crijeva to se prikazalo kao i više nego dovoljnim kao dobar odgovor GLP-1 na oralno uzetu glukozu. Opseg GLP-1 odgovora je povezan sa sastavom i veličinom obroka. Osim toga, postoji i diurnalna varijacija, prema kojoj se uočava da je odgovor veći ujutro nego po podne kada je uzet identičan obrok (Lindgren et al. 2009).

6. Patofiziologija inkretina

Osnovna uloga inkretina je povećanje razine inzulina koji je stimuliran glukozom. GLP-1 i GIP imaju mnoge uloge kojima utječu na razinu glukoze u krvi, i to ne samo stimulirajući sekreciju inzulina. Postaje sve jasnije da su drugi načini kojima utječu na homeostazu glukoze itekako važni za cjeloukupnu regulaciju. Djelovanje GLP-1 je posredovano specifičnim receptorima (GPR) koji se nalaze u otočićima gušterače, mozgu, srcu, bubregu i plućima, ali prisutnost GLP-1 receptora na drugim tkivima poput jetre, mišića i masnih stanica ostaje nerazjašnjeno (Baggio i Drucker 2007).

Mnogi učinci peptida na druga tkiva su vrlo vjerojatno indirektna, barem kod ljudi. GLP-1 posjeduje potencijalnu mogućnost djelovanja na beta-stanice gušterače. Poboljšava obrokom potaknuto otpuštanje inzulina, koji je ovisan o glukozi (inkretinski efekt), stimulira sve razine biosinteze inzulina i, pored svega, poboljšava funkciju beta-stanica.

Istraživanja na životinjama i in vitro su pokazala da GLP-1 štite beta-stanice potičući diferencijaciju i proliferaciju, te smanjujući apoptozu što rezultira povećanom masom beta-stanica. Učinak na masu beta-stanica još uvijek nije demonstriran na ljudima. Moguće je da GLP-1 suprimira i sekreciju glukagona iz alfa-stanica.

Receptori GLP-1 na alfa-stanicama su se pokazali kao proturječnima, te je glukagonostatski efekt GLP-1 zapravo indirektni efekt posredovan inzulinom, cinkom ili GABA-om otpuštenom iz beta-stanica i/ili somatostatinom otpuštenim iz susjednih delta-stanica (Deacon i Ahren 2011).

Tablica 1. Učinak GLP-1 na razne organe, Prema: Božikov & Matić (2010)

ORGAN	DJELOVANJE
Endokrini pankreas	Stimulira lučenje proinzulina Stmulira lučenje inzulina Stimulira lučenje somatostatina Inhibira sintezu glukagona Stimulira neogenezu beta-stanica Inhibira apoptozu beta-stanica
Egzogeni pankreas	Inhibira lučenje enzima
Želudac	Usporuje pražnjenje želuca
Tanko crijevo	Usporuje motilitet crijeva
Jetra	Stimulira sintezu glikogena
Masno tkivo	Stimulira sintezu glikogena Inhibira lipogenezu
Skeletni mišić	Stimulira sintezu glikogena
Središnji živčani sustav	Inhibira unos hrane Povisuje tjelesnu temperaturu
Hipofiza	Stimulira TSH, LH, vazopresin
Bubrezi	Stmulira lučenje natrija Stimulira lučenje H+ Inhibira glomerularnu hiperfiltraciju
Srce	Djeluje protektivno kod ishemijsko/perfuzijske ozljede Poboljšava kontraktilnost miokarda Smanjuje mortalitet bolesnika s akutnim infarktom miokarda

Sveobuhvatno, inzulinotropni i glukagonostatski efekt GLP-1 su se pokazali kao snažnim utjecajem na razinu glukoze u krvi. Studije su koriteći antagonist receptora GLP-1 (eksendin 9-39) otkrile da je endogeni GLP-1 bitan za regulaciju normalne homeostaze glukoze. Kada su ti antagonisti umetnuti u zdravog čovjeka povećala se postprandijalna količina glukoze. Nakon ovog otkrića, nekoliko je studija pokazalo da endogeni GLP-1 ima veliku ulogu u regulaciji otočića gušterače i njihovoj reakciji na glukozu. Kada je djelovanje GLP-1 blokirano, tada je glukozom inducirani inzulin prisutan u nižoj koncentraciji i inkretinski efekt je reduciran za nekih 50%. Stimulacija inzulina i supresija glukagona su bitni posrednici i pokazali su da jednako doprinose efektu GLP-1 u smanjenju glukoze.

GLP-1 također smanjuje pražnjenje želuca, što je predloženo kao glavni mehanizam kojim GLP-1 smanjuje količinu glukoze nakon obroka.

Ipak, ostaje nejasno koliko ovaj mehanizam doprinosi sniženju učinka endogenog GLP-1, od kad je antagonist receptora GLP-1 eksendin 9-39 utjecao na pražnjenje želuca. Brojna istraživanja su pokazala da GLP utječe na apetit i unos hrane u ljudi, s perifernim i središnjim mehanizmima predloženim kao posrednicima. Egzogeni GLP-1 i agonisti GLP-1 receptora klinički su pouzdano povezani s gubitkom tjelesne težine. Dok je povećanjem endogenog GLP-1 pomoću DPP-4 inhibitora općenito tjelesna težina nepromijenjena. To može ukazivati na to da su potrebne veće koncentracije GLP-1 za snižavanje tjelesne težine nego za antihiperglikemijskih učinak. Međutim, u kojoj mjeri GLP-1 posjeduje fiziološku ulogu pri reguliranju apetita/sitosti i tjelesne težine je nejasno.

U istraživanjima s glodavcima, razmatrala se uloga GLP-1 na unos hrane, antagonist GLP-1 receptora eksendin 9-39 je dao proturječne rezultate.

GLP-1 receptori se također mogu naći u kardiovaskularnom sustavu, a podaci su prikupljeni u istraživanjima kod ljudi i životinja, te ukazuju da egzogeni i endogeni GLP-1 može imati blagotvoran i kardioprotektivni učinak.

Postoji i pretklinički dokaz da GLP-1 može imati neuroprotektivni učinak. GLP-1 receptori na perifernim i središnjim neuronima ukazuju na povoljan učinak GLP-1 kod glodavaca kao modela za Parkinsonovu i Alzheimerovu bolest.

Nadalje, ne tako davni podaci iz studije na životinjama pokazuju da GLP-1 ima potencijal za poboljšanje periferne neuropatije. Aktivacija GLP-1 receptora je povezana s histološkim i funkcionalnih poboljšanjima u štakorskom modelu s piridoksinom izazvanom perifernom senzornom neuropatijom. Dijabetesom inducirana degeneracija perifernog živca smanjena je u ispitivanjima pomoću agonista GLP-1 receptora ili inhibitora DPP-4 kako bi se poboljšao

nivo endogenog GLP-1, dok je smanjenjem hiperglikemije agonistima GLP-1 rceptora motorička vodljivost živaca oslabljena u miševa dijabetičara. Međutim, do sada još uvijek nije moguće riješiti pitanje neuroprotektivnosti GLP-1 kod ljudi (Deacon i Ahren 2011).

Kao što postoje GLP-1 receptori tako postoje i GIP receptori koji su također GPR, a nalaze se u brojnim tkivima, uključujući otočiće gušterače, kosti, mozak te adipocite. GIP posjeduje mnoge slične učinke na beta stanice kao i GLP-1. Povećava biosintezu i izlučivanje inzulina, te ima protektivni učinak na beta-stanice (Baggio i Drucker 2007). Međutim, njegov učinak na alfa-stanice je suprotan s djelovanjem GLP-1. GIP potiče oslobađanje glukagona iz gušterače štakora i ima glukagonotropni učinak kod ljudi (Meier et al. 2003).

GIP je uključen u metabolizam lipida i pretilosti što je vidljivo iz studija na štakorima. Knock- out GIP receptora upućuje na rezistentnost dijetom inducirane pretilosti kod miševa, iako sada ne postoji jasan dokaz da istraživanja ukazuju na povezanost GIP i pretilosti u ljudi. U kostima se GIP receptori nalaze na osteoklastima i osteoblastima, a studije na miševima i štakorima pokazuju da GIP signaliziranje sudjeluje u regulaciji metabolizma kosti. Formiranje kosti je povećano, dok je koštana resorpcija potisnuta što dovodi do povećanja koštane mase i mineralne gustoće.

Međutim, iako je GIP receptor dokazan u nekim koštanim staničnim linijama kod ljudi, akutna primjena GIP nije povezana s promjenama markera za resorpciju kosti u ljudi.

7. Inkretini u patološkim stanjima

Precizno tumačenje odnosa između bolesti i sekrecije inkretina, te inkretinskog efekta je poprilično komplicirano. Postoje dokazi koji ukazuju na to da poremećaji u lučenju i/ ili djelovanju inkretina nastaju sekundarno uslijed razvoja otpornosti na inzulin, intolerancije glukoze i/ili povećanja tjelesne mase, a ne kao primarni uzročni čimbenik. U odvojenim studijama; osjetljivost na inzulin, tolerancija glukoze i indeks tjelesne mase su svi identificirani kao neovisni faktori koji su povezani sa smanjenjem GLP-1 sekrecije i slabljenjem inkretinskog efekta.

7.1. Pretilost

Inkretinski efekt u studijama je prikazan kao smanjen u pretilih ispitanika s normalnom tolerancijom glukoze, ali je nejasno da li je to zbog smanjenog lučenja inkretina i/ili oštećenja mehanizma djelovanja. Nakon miješanog obroka i gutanja glukoze izlučivanje GLP-1, ali ne i GIP, je smanjeno u pretilih osoba (Carr et al. 2010).

Postoji obrnuta proporcionalna povezanost između tjelesne težine i GLP-1. Obrokom potaknuta količina GLP-1 je oštećena kod pretilih ispitanika s normalnom tolerancijom glukoze ako je usporedimo s mršavim ispitanicima. Međutim, nije tolika usklađenost odnosa pretilosti i sekrecije GIP. Većina studija nije pokazala nikakav utjecaj promjene tjelesne težine ovisno o razini GIPa, iako je u manjem broju studija skromno smanjen, ali i povećan u osoba s povećanom tjelesnom težinom. Trenutno, samo je nekoliko istraživanja obradilo tematiku promjenjivosti inkretina kod pretilosti. Jedna studija je pokazala da inzulinotropna sposobnost GIPa je slična u pretilih i mršavih pacijenta.

S druge strane, studije na životinjama pokazale su da postoji povećano inzulinotropno djelovanje GLP-1 u pretilih osoba s velikim postotkom masti i otpornost na inzulin u usporedbi s normalnim miševima (Deacon i Ahren 2011).

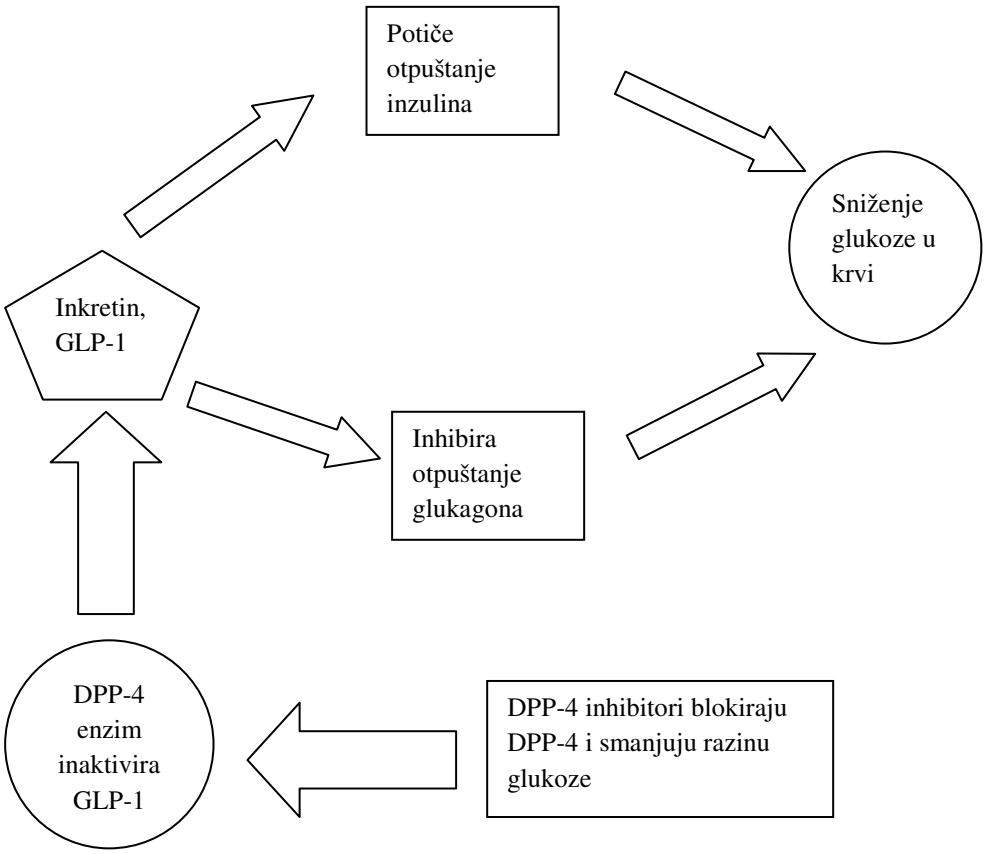
7.2. Rizične skupine za razvoj šećerne bolesti tip 2

Pacijenti koji imaju normalnu toleranciju glukoze, a imaju potencijalno povećan rizik za razvoj šećerne bolesti, proučavani su kako bi se otkrilo dali je smanjena sekrecija inkretina i/ili je situacija prisutna i prije nego se pojavi pravi dijabetes. Koncentracije inkretina su normalne u osoba koje su nedijabetičari, a potomci su pacijenata s dijabetesom tip 2, i normalne su kod rođaka koji su u prvom koljenu s pacijentima koji boluju od dijabetesa (Nauck et al. 2004), dok je u jednojajčanih blizanaca kod kojih je jedan zahvaćen bolešću, a drugi ne, smanjena razina GLP-1 razine samo u oboljelog blizanca. U žena s gestacijskim dijabetesom nađene su smanjene razine GLP-1, no one se vrate u normalu nakon rođenja i ponovnog uspostavljanja normalne tolerancije glukoze. Podaci su oprečni u usporedbi s promjenama količine inkretina u osoba s poremećenom tolerancijom glukoze. Normalni odgovor GLP-1 zabilježen je u nekih osoba s poremećenom tolerancijom glukoze, a oštećenje je identificirano u drugih. Daljnja analiza je dovela do zaključka da se redukcije uglavnom mogu objasniti razlikama u indexu tjelesne mase i/ili osjetljivosti na inzulin. Kod djelovanja inkretina u pacijenta tolerantnih na glukozu, inzulinotropni učinak GLP-1 se smanjuje, a posljedica je oslabljen inkretinski efekt. U drugoj studiji, GIP je bio uredan u ispitanika s prethodnim gestacijskim dijabetesom (Deacon i Ahren 2011).

7.3. Šećerna bolest tip 2

U bolesnika sa šećernom bolesti tip 2, inkretinski učinak se posve smanjuje, što rezultira neodgovarajuće niskim odgovorom inzulina na gutanje hranjivih tvari. Nekoliko je ranijih studija pokazalo da smanjen inkretinski učinak može, barem djelomično, biti povezan s oslabljenom sekrecijom GLP-1 (izlučivanje GIP je utvđeno da je općenito nepromijenjeno). Pogoršanje obrokom stimulirane količine GLP-1 zabilježeno je u nekim studijama kod bolesnika sa šećernom bolesti tip 2. Međutim, u drugim studijama, takva pogoršanja nisu uočena. Štoviše, sada je prepoznato da su neki sami antidijabetici mogli utjecati na razinu inkretina. Različiti načini liječenja su prema tome itekako bitni. U nekim istraživanjima, pacijenti su još uvijek na terapiji lijekovima, dok je u drugima terapija prekinuta i pacijenti su proučavani nakon perioda bez lijekova, ali nakon različitih vremenskih razmaka. Čini se da je opći dogovor da su akcije inkretina oštećene kod šećerne bolesti tip 2. Iako GLP-1 zadržava inzulinotropski učinak u pacijenata sa šećernom bolesti tip 2, njegova potentnost je smanjena. Nasuprot tome, akcije GIP su ozbiljno oslabljene (Hojberg et al. 2009), s gotovo potpunim gubitkom pojačavanja druge faze inzulinskog odgovora. Međutim, malo je vjerojatno da je umanjen inkretinskih učinak sam uzrok šećerne bolesti tip 2. Umjesto toga, čini se da će se kasnije razviti rezistencija na inzulin, tjelesna težina i/ili intolerancije glukoze, što može pridonijeti pogoršanju kontrole glikemije u dijabetičara. U skladu s tim zahtjevima, slične poteškoće inkretinskih akcija viđene su u dijabetičara bez obzira na etiologiju ili fenotip.

8. Terapija i nuspojave



Slika 1. Djelovanje GLP-1 i DPP-4 inhibitora. Prema: Globalrph (2007)

Zbog svojih karakteristika analozi inkretina predstavljaju novi, suvremeni pristup liječenju šećerne bolesti tipa 2.

Dvije su terapijske mogućnosti bazirane na inkretinima. To su inkretinski analozi i inkretinski pojačivači; tvari koje sprečavaju razgradnju endogenih inkretina tako da inhibiraju DPP-4 (Neumiller et al. 2009).

Inkretinski mimetici su lijekovi koji imitiraju neka djelovanja endogenih inkretina. Neki od njih djeluju preko receptora, neki su strukturno modificirani peptidi ili konjugirani analozi. Zbog razlika u molekularnoj strukturi otporni su na razgradnju enzimom DPP-4 i tako ostvaruju glukoregulaciju i metaboličke efekte inkretina (Bulum et al. 2008). Glavni su predstavnici eksenatid i liraglutinid.

Inkretinski mimetici su terapija izbora u bolesnika s pretilošću u kojih nije postignuta zadovoljavajuća glikemija s kombinacijom dva oralna hipoglikemika primjenjena u maksimalno dopuštenim dozama metformina i/ ili sulfonilureje te koji bi u suprotnom slučaju trebali započeti s inzulinskom terapijom.

Eksenatid ima 53% sekvenci identičnih GLP-1 i djelomično je rezistentan na DPP-4; ima poluvrijeme života 2-4 sata te je 5500 puta potentniji od endogenog GLP-1.

Razne kliničke studije pokazale su da upotreba eksenatida dva puta na dan, bilo kao monoterapije ili u kombinaciji s metforminom ili sulfonilurejom, značajno smanjuje HbA1c, glukozu natašte i tjelesnu težinu (Russell-Jones et al. 2011). U tijeku je razvoj eksenatida LAR (Long Acting Release) koji će se davati supkutano jedan put tjedno.

Uočeno je da ekstenid djeluje na redukciju tjelesne težine što ga čini boljim izborom za liječenje od inzulinske terapije koja rezultira povećavanjem tjelesne težine (Nauck et al. 1986).

Eksenatid se primjenjuju supkutano s unaprijed napunjenim penovima. Dostupan je u obliku napunjenih brizgalica s volumenom otopine pet ili deset mikrograma po dozi. Daje se u dvije manje doze, ujutro i navečer, 30-60 minuta prije obroka. Počinje se manjim dozama te se doza postupno povećava.

Drugi agonist receptora GLP-1 je liraglutid koji ima 97% sekvenci identičnih endogenom humanom GLP-1. Liraglutid se vežući za albumin izbjegava razgradnju enzimom DPP-4 i izlučivanje bubregom. Poluvrijeme života mu je oko 10 do 12 sati, a primjenjuje se supkutano jedan put dnevno. Kao i eksenatid, liraglutid poboljšava funkciju beta-stanica. Ne dolazi do stvaranja protutijela što dokazuje njegovu viskoku podudarnost s prirodnim peptidom (Feinglos et al. 2005). Upotreba liraglutida pokazala je smanjenje ICAM-1 i VCAM-1 u liniji humanih stanica endotela krvnih žila što nam ukazuje na potencijalno moguće djelovanje u smislu smanjenja kardiovaskularnog rizika u oboljelih.

Eksenatid i liraglutid mogu se kombinirati s metforminom i/ili sulfonilurejom. Oni snižavaju HbA1c za 0.8-1.1% te poglavito djeluju na postprandijalno snižavanje glikemije. Glukoza u krvi natašte malo se snizuje, no ne uočava se postprandijalni vrh u razini glukoze nakon obroka ako mu je prethodilo ubrizgavanje eksenatida (Zinman et al. 2007).

Rizik od hipoglikemije zanemariv je kod primjene s metforminom. Uočeno je da se hipoglikemije javljaju isključivo kada se primjenjuju u kombinaciji sa sulfonilurejom.

Najčešće nuspojave koje se javljaju u čak 50% slučajeva vezane su za gastrointestinalni sustav: mučnina, povraćanje, dijareja. Uočeno je da se pojavljuju na početku terapije ili nakon povećanja doze te se smanjuju trajanjem terapije.

U 45% bolesnika koji su pod terapijom eksenatidom dolazi do stvaranja protutijela na eksenatid koji su niskog afiniteta i niskog titra. Protutjela nastaju kao rezultat različitosti u nekim sekvencama peptida između eksenatida i GLP-1. Porast protutijela nije povezan s nuspojavama, no ne zna se utječe li na kliničko djelovanje eksenatida (DeFronzo et al. 2005).

Zapažen je povećan rizik za oboljevanje od akutnog pankreatitisa kod bolesnika koji su uzimali eksenatid no kod većine tih bolesnika bili su prisutni žućni kamenci. Porast razine kalcitonina pojavio se u onih koji su uzimali liraglutid. Nedostaci inkretinskih mimetika su,

osim gastrointestinalnih nuspojava, nedovoljno iskustvo vezano uz kliničku primjenu, stvaranje protutijela, moguća interakcija s drugim lijekovima zbog odgođenog pražnjenja želuca te rizik od hipoglikemije kada se kombinira sa sulfonilurejom.

Kontraindikacije za uporabu inkretinskih mimetika su dijabetička ketoacidoza, preosjetljivost na aktivnu supstancu, gastropareza, upalne bolesti crijeva, teška bubrežna insuficijencija (klirens kreatinina < 30 ml/min) te trudnoća i dojenje.

Ne smiju se davati bolesnicima s dijabetesom tipa 2 kod kojih je inzulinska terapija neophodna zbog zatajenja beta-stanica.

Istodobna primjena eksenatida s inzulinom, brzodjelujućim analozima sulfonilureje i inhibitorima alfa-glukozidaze nije još ispitana na odgovarajući način te nije preporučljiva.

DPP-4 inhibitori spadaju u novu skupinu lijekova koji djeluju na inhibiciju DPP-4.

DPP-4 glavni je enzim koji određuje brzinu razgradnje inkretinskih hormona GLP-1 i GIP-a kao i ostalih regulacijskih peptida (Mentlein 1999). Inhibiranjem DPP-4 povisuje se djelovanje endogenih inkretina za čak dva do tri puta iznad fiziološke vrijednosti i pojačava se njihovo djelovanje, posebno djelovanje GLP-1.

GLP-1 ima važno mjesto u reguliranju glikemije jer potiče izlučivanje inzulina samo u uvjetima hiperglikemije i inhibira lučenje glukagona. Gore navedena svojstva DPP-4 inhibitora i inkretina stavljaju ovu skupinu lijekova u centar zanimanja istraživača te su nezaobilazni u suvremenom načinu liječenja šećerne bolesti tipa 2. Glavni su predstavnici sitagliptin i vildagliptin. Uvode se u terapiju kada nije moguće u potpunosti kontrolirati dijabetes metforminom i promjenom životnog stila. Sitagliptin je snažan i vrlo selektivan inhibitor enzima DPP-4 i pri terapijskim koncentracijama ne inhibira sebi srodne enzime DPP-8 i DPP-9.

Velika prednost DPP-4 inhibitora je što ne uzrokuju hipoglikemiju, te se stoga uvode u terapiju bolesnika kojima je bitno izbjeći hipoglikemiju ili radi kontrole tjelesne težine (jer ne djeluju na njezinu promjenu). U bolesnika koji su primali sitagliptin zabilježen je značajan gubitak tjelesne mase u usporedbi sa značajnim porastom u bolesnika koji su uzimali gliplizid (-1,5 kg naspram +1,1 kg).

DPP-4 inhibitori se primjenjuju u kombinaciji sa sulfonilurejom u slučajevima kada nije moguće kombiniranje sulfonilureje i metformina ili kao treći hipoglikemik, tj. u kombinaciji sa sulfonilurejom i metforminom (Raz et al. 2008).

Posebno je povoljna kombinacija DPP-4 inhibitora s metforminom jer ne dolazi do promjene tjelesne težine u bolesnika, a rizik od hipoglikemije je jako nizak. Moguća je i kombinacija s glitazonima, pri čemu se DPP-4 inhibitori uvode kao drugi lijek.

Postoji i gotova kombinacija pripravka sitagliptina i vildagliptina s metforminom, a može ga se davati i u bolesnika s dijabetesom tipa 2 koji ne mogu postići zadovoljavajuću razinu glikemije monoterapijom antagonistima PPAR-gama.

Sitagliptin se primjenjuje jednom dnevno. Poluživot mu je 11 do 14 sati. Eliminira se pretežito putem bubrega.

Vildagliptin se primjenjuje dva puta dnevno. Poluživot mu je tri sata. Eliminira se hidrolizom u jetrima, crijevima, bubrezima i ostalim organima. Putem bubrega eliminira se 20-25% nemetaboliziranog oblika. Primarni metabolit farmakološki je inertan. Smanjuju HbA11c za 0,74% u odnosu na placebo (Amori et al. 2007).

Uočena je nešto češća pojava hipoglikemija u bolesnika u kojih se DPP-4 kombinirao sa sulfonilurejom, no to se pripisuje učinku sulfonilureje (Amori et al. 2007). Incidencija

infekcija mokraćnog sustava, kao i dišnog sustava (nazofaringitisa), također je blago povišena.

Od nuspojava prijavljene su glavobolje koje se povezuju s upotrebom vildagliptina (Amori et al. 2007), no zasad nema podataka o dugoročnim učincima. Zabilježene su i gastrointestinalne nuspojave.

Kako inhibitori enzima DPP-4 djeluju i na produženo djelovanje raznih neuropeptida (neuropeptid Y, supstanca P, čimbenik otpuštanja hormona rasta), smatra se da mogu uzrokovati nuspojave poput povišenja krvnog tlaka, promjene u upalnim i alergijskim reakcijama. Neki smatraju da mogu uzrokovati suprimiranje imunosne reakcije jer se enzim DPP-4 nalazi i na T- limfocitima gdje pridonosi njegovoj aktivaciji i proliferaciji (Flescher 1994).

DPP-4 inhibitori kontraindicirani su za bolesnike s dijabetesom tipa 1, za mlađe od 18 godina, za trudnice te za bolesnike s umjerenim ili teškim zatajenjem jetre (klirens kreatinina <50 ml/min).

U Hrvatskoj je od DPP-4 inhibitora registriran sitagliptin (2008. godine), a odobren je za primjenu u kombiniranoj terapiji pretilih bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti u kojih nije postignuta zadovoljavajuća regulacija glikemije.

9. Zaključak

Sekrecija inkretina regulirana je raznovrsnim signalnim putevima čime je omogućen koordinirani odgovor na fiziloški stimulus. Mnogi faktori (nutrijenti, živci, hormoni i lijekovi) utječu na odgovor K i L stanica, direktnim ili indirektnim mehanizmima. Kod ljudi je direktna stimulacija apikalnog djela membrane endokrinih stanica nutrijentima primarni čimbenik koji određuje izlučivanje inkretina.

Inkretini su danas sve više u središtu istraživačke pozornosti. Oni sa svojim pozitivnim karakteristikama nadmašuju sve ostale hipoglikemizantne lijekove. Dio su endogenog sustava koji sudjeluje u fiziološkoj regulaciji homeostaze u krvi. Njihov pozitivan učinak ogleda se u poboljšanju funkcije beta-stanica u oboljelih od šećerne bolesti tip 2 koji još imaju bar malo očuvanu funkciju beta-stanica i u povećavanju inzulinske osjetljivosti. Prednost im je i što ne uzrokuju hipoglikemije i ne dovode do povećanja tjelesne težine što je česta nuspojava ostalih hipoglikemika. Važno svojstvo agonista GLP-1 receptora pozitivan je utjecaj na vrijednosti krvnog tlaka i smanjenje kardiovaskularnog rizika.

Zaključno, inkretini predstavljaju novu generaciju lijekova koji imaju potencijala da uspore progresiju bolesti te bi se trebali razmotriti u odluci o liječenju u pacijenata koji su pretili i u onih koji teško postižu odgovarajuću razinu glikemije.

10. Zahvale

Zahvaljujem se mentorici prof. dr.sc. Lei Smirčić-Duvnjak, na predloženoj temi, stručnoj pomoći i savjetima tijekom izrade diplomskog rada.

Posebna zahvala mojoj obitelji koja mi je uvijek bila najveća podrška.

11. Literatura

Ahren B, Carr RD, Deacon CF (2010) Incretin hormone secretion over the day. Vitam Horm 84:203–220.

Amori RE ,Lau J, Pittas AG (2007) Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: Systematic rewiew and meta-analysis. Jama 298:194-206.

Baggio LL, Drucker DJ (2007) Biology of incretins: GLP-1 and GIP. Gastroenterology 132:2131–2157.

Bulum T, Smirčić-Duvnjak L, Car N, Metelko Ž. (2008) Inkretini u liječenju šećerne bolesti. Liječ Vjesn 130:195-200.

Carr RD, Larsen MO, Jelic K, Lindgren O, Vikman J, Holst JJ, Deacon CF, Ahren B (2010) Secretion and dipeptidyl peptidase-4-mediated metabolism of incretin hormones after a mixed meal or glucose ingestion in obese compared to lean, nondiabetic men. J Clin Endocrinol Metab 95:872–878.

Creutzfeldt W (1979) The incretin concept today. Diabetologia 16:75–85.

Deacon CF (2005) What do we know about the secretion and degradation of incretin hormones? Regul Pept 128:117–124.

Deacon CF, Ahren B (2011) Physiology of incretins in helath and disease. Rev Diabet Stud. 8(3):293-306.

De Fronzo RA, Ratner RE, Han J et al.(2005) Effects of exenatide(exendin-4) on glycemic controland weight over 30 weeksin metformin-treated patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 28:1092-1100.

Feinglos MN, Pi-Sunyer FX, An B, Santiago O (2005) Effects of liraglutide (NN2211), a longacting GLP-1 analogue, on glycaemic control and bodyweight in subjects with type 2 diabetes. Diab Med 22:1016-23.

Fleischer B (1994) CD26: a surface protease involved in T-cell activation. Imunology Today 15.180-4.

Ford HE, Peters V, Martin NM, Sleeth ML, Ghatei MA, Frost GS, Bloom SR (2011) Effects of oral ingestion of sucralose on gut hormone response and appetite in healthy normal-weight subjects. Eur J Clin Nutr 65:508–513.

Fujita Y, Wideman RD, Asadi A, Yang GK, Baker R, Webber T, Zhang T, Wang R, Ao Z, Warnock GL, Kwok YN, Kieffer TJ (2010) Glucose-dependent insulinotropic polypeptide is expressed in pancreatic islet alpha-cells and promotes insulin secretion. Gastroenterology 138:1966–1975.

Hojberg PV, Vilsbøll T, Rabøl R, Knop FK, Bache M, Krarup T, Holst JJ, Madsbad S (2009) Four weeks of near-normalisation of blood glucose improves the insulin response to glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulinotropic polypeptide in patients with type 2 diabetes. Diabetologia 52:199–207.

Holst J (2007) The physiology of glucagon-like peptide 1. Physiol Rev. 87:1409–1439.

Lehrke M, Marx N (2011) Cardiovascular effects of incretin-based therapies. Rev Diabet Stud 8(3):382–391.

Lindgren O, Mari A, Deacon CF, Carr RD, Winzell MS, Vikman J, Ahren B (2009) Differential islet and incretin hormone responses in morning versus afternoon after standardized meal in healthy men. J Clin Endocrinol Metab 94:2887–2892.

Lindgren O, Carr RD, Deacon CF, Holst JJ, Pacini G, Mari A, Ahren B (2011) Incretin hormone and insulin responses to oral versus intravenous lipid administration in humans. J Clin Endocrinol Metab 96:2519–2524.

Meier JJ, Gallwitz B, Siepmann N, Holst JJ, Deacon CF, Schmidt WE, Nauck MA (2003) Gastric inhibitory polypeptide (GIP) dose-dependently stimulates glucagon secretion in healthy human subjects at euglycaemia. Diabetologia 46:798–801.

Nauck MA, El-Ouaghlidi A, Gabrys B, Hücking K, Holst JJ, Deacon CF, Gallwitz B, Schmidt WE, Meier JJ (2004) Secretion of incretin hormones (GIP and GLP-1) and incretin effect after oral glucose in first-degree relatives of patients with type 2 diabetes. Regul Pept 122:209–217.

Nauck MA, Vardarli I, Deacon CF, Holst JJ, Meier JJ (2011) Secretion of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in type 2 diabetes: what is up, what is down? Diabetologia 54:10–18.

Neumiller JJ (2009) Differential chemistry (structure), mechanism of action, and pharmacology of GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors. J Am Pharm Assoc Sep-Oct;49 Suppl 1:S16-29.

Parker HE, Habib AM, Rogers GJ, Gribble FM, Reiman F (2009) Nutrient-dependent secretion of glucose-dependent insulinotropic polypeptide from primary murine K cells. Diabetologia 52:289–298.

Raz I, Chen Y, Wu M (2008) Efficacy and safty of sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. Curr Med Res Opin 24:537-550.

Russell-Jones (2011) Current developments in the treatment of diabetes: the incretin therapies. Diabetes and Vascular Disease 10: 21-30.

Tolhurst G, Zheng Y, Parker HE, Habib AM, Reimann F, Gribble FM (2011) Glutamine triggers and potentiates glucagon-like peptide-1 secretion by raising cytosolic Ca2+ and cAMP. Endocrinology 152:405–413.

Vahl TP, Drazen DL, Seeley RJ, D'Alessio DA, Woods SC (2010) Meal-anticipatory glucagon-like peptide-1 secretion in rats. Endocrinology 151:569–575.

Vardarli I, Nauck MA, Köthe LD, Deacon CF, Holst JJ, Schweizer A, Foley JE (2011) Inhibition of DPP-4 with vildagliptin improved insulin secretion in response to oral as well as "isoglycemic" intravenous glucose without numerically changing the incretin effect in patients with type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 96:945–954.

Zinman B, Byron J, Duran Garcia S, Milton DR, Giaconia JM, Kim DD, Trautmann ME, Brodows RG (2007) The Effect of Adding Exenatide to a Thiazolidinedione in suboptimally controlled type 2 Diabetes. Annals of internal medicine 146(7): 477-485.

12. Životopis

Zovem se Karla Ranđelović. Rođena sam 20.08.1989. u Zagrebu, Republika Hrvatska. Šesta sam godina Medicinskog fakulteta u Zagrebu.

Pohađala sam Osnovnu školu „Ivan Goran Kovačić“ u Zagrebu od 1996. do 2004.godine i završila sve razrede s odličnim uspjehom. 2004.godine, kao kapetanici osnovnoškolske odbojkaške ekipe dodijeljena mi je nagrada sportašice godine. Te iste godine, 2004., upisala sam opću, II gimnaziju u Križanićevoj u Zagrebu. Sudjelovala sam na raznim natjecanjima iz matematike, latinskog i talijanskog jezika. 2008.godine ravnatelj gimnazije dodijelio mi je nagradu đaka generacije zbog svestranosti, istaknutog odličnog uspjeha kroz sve četiri godine i doprinosa školi. Iste godine, 2008., položila sam prijemni ispit na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu te upisala prvu godinu studija. Od 2011.godine aktivni sam član EMSA-e Zagreb (Europske Medicinske Studentske Organizacije, podružnica Zagreb) i SSHLZ-a Zagreb (Studentske Sekcije Hrvatskog Liječničkog Zbora, podružnica Zagreb). Sudjelovala sam aktivno u organizaciji kao član organizacijskog odbora na ZIMSu (Zagrebačkom Internacionalnom Medicinskom Sumitu), član organizacijskog odbora Ljetne škole hitne medicine u Dubrovniku, te u Bolnici za medvjediće. Sudjelovala sam u pilot projektu razmjene studenata EMSA-e „Twinning project“ u Istanbulu. Tamo sam također prisustvovala godišnjoj Generalnoj skupštini studenata medicine kao lokalni dužnosnik. Od 2014.član sam upravnog odbora EMSA-e Hrvatska. 2013.godine dodijeljena mi je Dekanova nagrada za uspjeh, kao najboljem studentu 5.godine medicine. Tokom cijelog studija bila sam demonstrator na Medicinskoj kemiji i biokemiji 1 i 2, te isto tako na Katedri iz pedijatrije, KBC Zagreb. Član sam CroMSICa. Imam vozačku dozvolu B kategorije. Govorim engleski i talijanski jezik. Aktivno se služim Microsoft Office uredskim paketom.