

МОГУЋНОСТИ ПРИМЈЕНЕ ИНКРЕТИНА У ТЕРАПИЈИ ДИЈАБЕТЕС МЕЛИТУСА ТИП II

Солдат-Станковић В.¹, Вуковић Б.¹, Ристић С.², Бојић М.¹, Ристић С.², Малиш С.², Меденица С.², Мирић М.³

¹Клиника за ендокринологију, КЦ Бања Лука, Медицински факултет БањаЛука

²Медицински факултет у Фочи, Универзитет у Источном Сарајеву

³Медицински факултет Приштини, Катедра за патолошку физиологију

THE POSSIBILITY OF USE OF INCRETINS IN DIABETES MELLITUS II THERAPY

Солдат-Станковић В.¹, Вуковић Б.¹, Ристић С.², Бојић М.¹, Ристић С.², Малиш С.², Меденица С.², Мирић М.³

¹Endocrinology clinic, KC BanjaLuka, Medical faculty BanjaLuka

²Medical faculty Foca, Univerzitet of East Sarajevo

³Pathophysiology department, Medical faculty Priština, Kosovska Mitrovica

SUMMARY

Type 2 diabetes represents a progressive disease, primarily characterised by impairment of glycoregulation, despite the application of various therapy modalities. The main problem with type 2 diabetes, is progressive impairment of beta-cell functioning, and impairment of insulin resistance. There is an ongoing pursuit after adequate therapy modalities aiming at preservation of beta-cell function followed by loss of weight and assurance of good glycoregulation. For mentioned reasons, research has been done recently on the functioning of enteropancreatic axis in type 2 diabetes. It has been noted that oral intake of food or glucose leads to higher increase in secretion of insulin in comparison to the intake of the same quantity of glucose intravenously, resulting in assumption that hormone signals from endocrine cells of intestine released by the intake of food represent potent stimulators of insulin secretion. Such role is played by GLP-1 and GIP, GIT peptide hormones which stimulate secretion of insulin and release themselves into blood when stomach himus penetrates into duodenum, that is before glucose from himus is absorbed into internal body media. Persons with type 2 diabetes have got low level of secreted GLP-1 after meal. Chronic administration of GLP-1 agonists leads to reducing glycemia and HbA1c. The potential of GLP-1 agonists to decelerate progressive decay of beta-cells at diabetics is alluring, but insufficiently documented. DPP-IV inhibitors represent complementary approach for provoking incretin effects, by oral intake of pills.

Key words: incretins; GLP-1; diabetes mellitus type 2; GIP; exenadine

САЖЕТАК

Тип 2 дијабетеса представља прогресивну болест која се одликује погоршањем гликорегулације, упркос примене разних терапијских модалитета. Главни проблем код Тип 2 дијабета, је прогресивно смањење функције бета ћелија, и погоршање инсулинске резистенције. Стално се трага за терапијским модалитетима који би помогли очувању бета ћелијске функције уз губитак на телесној тежини као и одржавање добре гликорегулације. Из наведених разлога у новије време се врше истраживања функционисања ентеропанкреасне осовине у Тип 2 дијабетесу. Запажено је да орални унос хране или глукозе доводе до већег пораста секреције инсулина него унос исте количине глукозе интравенски, па је претпостављено да хормонски сигнали из ендокриних ћелија црева ослобођени уносом хране представљају потентне стимулаторе секреције инсулина. Ту улогу имају GLP и GIP, GIT пептидни хормони који стимулишу секрецију инсулина и ослобађају се у крв када желучани химус продре у дуоденум, тј. пре него што глукоза из химуса буде апсорбована у унутрашњу средину организма. Особе са типом 2 дијабетеса имају снижен ниво излученог GLP-1 након оброка. Хронична администрација GLP-1 агониста доводи до снижавања гликемије и HbA1c. Потенцијал GLP-1 агониста да успоре прогресивно пропадање бета ћелија код дијабетичара је примамљив, али недовољно документован. DPP-IV инхибитори представљају комплементаран приступ за потенцирање дејства инкретина, оралним уносом таблета.

Кључне речи: инкретини; GLP-1; diabetes mellitus тип 2; GIP; ехенадин

УВОД

Тип 2 дијабетеса представља прогресивну болест која се одликује погоршањем патофизиолошких поремећаја током времена, што води ка погоршању гликорегулације, упркос примене разних терапијских мо-

далитета. Главни проблем код Тип 2 дијабет, је прогресивно смањење функције бета ћелија, и погоршање инсулинске резистенције, што се манифестује прогресивним порастом HbA1c, постпрандијалне и гликемије на-

таште. У UKPDS студији, просечан пораст HbA1c је износио око 0,3% годишње независно од врсте примењене терапије. ADOPT студија је показала да се јавља погоршање гликорегулације независно од вида терапије, с тим да је најбрже настајало на терапији глибуридом (када је стопа опадања функције бета ћелија била око 6% годишње), док је било најспорије када је примењен роглитазон (када је стопа опадања функције бета ћелија износила око 3% годишње). (1)

Многи видови терапије у дијабетесу доводе до повећања телесне тежине, што погоршава инсулинску резистенцију и кардиоваскуларне ризико-факторе. Стално се трага за терапијским модалитетима који би имали за да помогну очувању бета ћелијске функције уз губитак на телесној тежини као и постизање и одржавање добре гликорегулације. Из наведених разлога врше се истраживања функционисања ентеропанкреасне осовине у Тип 2 дијабетесу. Опажено је да унос хране или ентерална примена глукозе доводе до већег пораста секреције инсулина него унос исте количине глукозе интравенски, па је претпостављено да хормонски сигнали из ендокриних ћелија црева ослобођени уносом хране представљају потентне стимулаторе секреције инсулина. Око 70% инсулинске секреције након оброка настаје дејством два цревна хормона: пептида који је сличан глукAGONУ (GLP, glucagon like peptide) и гастричног инхибиторног пептида (GIP, gastric inhibiting peptide). GLP и GIP су пептиди који спадају у групу инкретина, GIT хормона који стимулишу секрецију инсулина и ослобађају се у крв када желучани химус продре у дуоденум, тј. пре него што глукоза из химуса буде абсорбована у унутрашњу средину организма. На тај начин инкретини повећавају секрецију инсулина много раније и у много већим количинама него када до пораста гликемије дође након интравенозне инфузије глукозе. (2,3)

Новија истраживања указују на могуће бихевиоралне улоге GLP-1, а недостатак GLP-1 може бити повезан са настанком напада панике или анксиозности код особа које болују од паничног поремећаја. (4)

Синтеза, секреција и деградација инкретина

GIP и GLP-1 су чланови суперфамилије глукAGON пептида. GIP је пептид грађен од 42 аминокиселине и настаје из већег прекурсора од 153 аминокиселине. Синтезишу га К-ћелије смештене у проксималним деловима црева (дуоденум, јејунум). GLP-1 настаје из молекуле проглукAGONа, из које такође настају глукAGON, GLP-2, охутомодулин и глицентин. Две форме GLP-1 које настају након оброка - GLP-1 (7-37) и GLP-1 (7-36) амид се разликују само у једној аминокиселини, оба пептида имају идентично време полуживота у плазми и биолошку активност делујући на исте рецепторе; међутим око 80% циркулишућег активног GLP-1 отпада на GLP-1 (7-36) амид. Оба пептида настају у L-ћелијама смештеним углавном у дисталним деловима црева (илеум и колон), а мањим делом у његовим проксималним деловима. Упркос дисталној локализацији већине L-ћелија, ниво циркулишућег GLP-1 расте у првих неколико минута након ингестије хране. Истраживања су показала

да секрецију GLP-1 из дисталних делова црева контролишу нервни и хормонски сигнали стимулирани уласком хране у проксимални дио гастроинтестиналног тракта, као и директан контакт L-ћелија са нутријентима. (5)

Протеолитичким цепањем GIP и GLP-1 на позицији 2 аланина помоћу широко распрострањене аминопептидазе дипептидил пептидаза IV (DPP-IV) настају биолошки неактивни C терминални пептидни фрагменти. Ишчезавање егзогено унесеног GIP и GLP-1 код здравих особа и особа са дијабетесом је проучавано коришћењем антисерума који су могли разликовати активне од инактивних форми ових пептида. Полувреме егзогено унесеног GIP код здравих особа износи око 7 мин, а код дијабетичара 5 мин. Насупрот томе, полувреме егзогено унесеног GLP-1 је значајно краће, и код интравенске примене GLP-1 износи око 2 мин и код здравих особа и код гојазних дијабетичара. (6)

Функција инкретина у типу-2 дијабетеса

Код дијабетичара типа 2 уочено је значајно смањење величине инсулинске секреције након оброка. Ово смањење ефекта инкретина може настати као последица смањене секреције инкретинских хормона или резистенције на дејство инкретина. Циркулишући ниво GIP је нормалан или лагано снижен код дијабетичара типа 2 и у базалном и постпрандијалном стању, али је одговор на GIP значајно снижен. Насупрот томе, особе са дијабетесом тип 2 или општењем толеранцијом глукозе имају значајно нижи ниво постпрандијално излученог циркулишућег GLP-1. Сензитивност бета ћелија је снижена, али супрафизиолошке дозе могу нормализовати глукозом индуковану инсулинску секрецију. (7, 8)

Ниво постпрандијално излученог GIP и GLP-1 стоји у инверзној корелацији са степеном инсулинске резистенције. Још увек није познато да ли се бољом гликорегулацијом може успоставити нормалан постпрандијални пораст GIP и GLP-1. (9)

Дејства GIP

Многе студије су показале да GIP стимулише глукозом индуковано лучење инсулина. GIP такође утиче на метаболизам масти у адипоцитима, укључујући стимулацију активности липопротеинске липазе, уградњу и синтезу масних киселина. За разлику од GLP-1, GIP не смањује секрецију глукAGONа и не успорава пражњење желуца. Стимулише пролиферацију бета ћелија и ћелијско преживљавање у културама ћелија остраца. Да ли GIP индукује бета-ћелијски раст и преживљавање код глодара са дијабетесом још увек није познато. (10)

Инсулински одговор на физиолошке концентрације GIP је значајно снижен у дијабетесу типа 2. Дефект у дејству GIP је наглашенији у каснијим фазама инсулинске секреције. Штавише, око 50% нормогликемичних рођака дијабетичара типа 2 у првом колону показује смањену инсулинску секрецију након егзогене инфузије GIP-а. Према томе, снижено инсулинотропно дејство GIP-а у дијабетесу настаје као комбинација урођених и стечених дефеката. (11)

Физиолошка дејства и претклиничке студије могућности примене GLP-1

Након почетних сазнања о улози GLP-1 у стимулацији глукозом индукваног лучења инсулина и експресији гена за инсулин, уследили су експерименти који су показали да GLP-1 такође инхибира секрецију глукагона и пражњење желуца. Једнократна интрацеребровентрикуларна ињекција GLP-1 или GLP-1 рецептор (GLP-1R) агониста - Exendin-4, доводи до пролазног смањења уноса хране, док продужена интрацеребровентрикуларна или периферна примена GLP-1R агониста доводи до смањења тежине у дозно зависном односу, у неким, али не и у свим студијама. Nc. paraventricularis (PVN) хипоталамуса је подручје које је укључено у контролу уношења хране и одликује се великом густином GLP-1 рецептора (GLP-1R). За разлику од GIP, спектар акција GLP-1 који утиче на смањење глукозе (регулација секреције инсулина и глукагона, инхибиција пражњења желуца, смањење уноса хране) је компарабилан код животиња са дијабетесом и без дијабетеса различите доби. (12)

GLP-1 показује учинак на бета-ћелије независан од акутне стимулације инсулинске секреције. Инкубација изолираних ћелија ендокриног панкреаса (острваца) пацова са GLP-1 повратила је реактивност бета-ћелија на глукозу. GLP-1R агонисти такође промовишу инсулинску синтезу, бета-ћелијску пролиферацију и преживљавање и стимулишу диференцијацију егзокриних ћелија или ћелија прекурсора острваца у диферентованији бета-ћелијски фенотип. GLP-1 зависно увећање бета-ћелијске масе показано је на различитим експерименталним моделима, укључујући неонатусе пацова који су третирани стрептозоцином и exendinom-4 и нормалне пацове Wistar соја старости од 6-22 месеца којима је инфундиран GLP-1 током 5 дана. Експанзија бета-ћелијске масе након примене GLP-1R агониста превенира или одлаже појаву дијабетеса код *db/db* мишева. Индукција ћелијске пролиферације након активације GLP-1 рецептора се види након примене различитих GLP-1R агониста као што су: нативни GLP-1, exendin-4, NN 2211, CJC-1131. (12,13)

GLP-1 агонисти такође активирају анти-апоптогичне механизме који смањују бета-ћелијску смрт. *Db-db* мишеви третирани са exendinom-4 две недеље показали су смањен број апоптогичних бета-ћелија, снижену активност панкреасне каспазе-3 и повећану експресију Акт-1. Антиапоптогично дејство GLP-1 агониста је највероватније директно. GLP-1R зависна активација пролиферативних и антиапоптогичних путева у панкреасу представљају комплементарне механизме за очување и повећање бета ћелијске масе. (14)

GLP-1 је снажан физиолошки инсулинотропни инкретин, који снажно инхибише уношење хране. GLP-1 активност резултира и у повећаној експресији глукозо транспортер-2 (GLUT-2) и гена за глукокиназу у ћелијама панкреаса. (12, 15)

Дејство GLP-1R агониста на експерименталном моделу дијабетеса

Ефекат GLP-1 на снижавање глукозе показан је на бројним моделима експерименталног дијабетеса. 48-

h инфузија нативног GLP-1 смањила је ниво глукозе у крви, у вези с повећаним нивоом циркулишућег инсулина, садржајем инсулина у острвцима и инсулинске mRNA код Wistar пацова старости 22 месеца. Слично томе exendin- 4 снизио је ниво глукозе код *db/db* и *ob/ob* мишева, ZDF пацова, и резус мајмуна са дијабетесом у акутним и хроничним експериментима, а GLP-1 аналог NN2211 поправио је гликемијску контролу код свиња, пацова и мишева. Изненађујуће, побољшање толеранције на глукозу задржало се неколико недеља након 48-h инфузије нативног GLP-1. (16)

Дејство GLP-1 на хумане субјекте

Већина учинака GLP-1 опажена у претклиничким студијама показана је и у студијама на хуманим субјектима. Континуирана субкутана инфузија GLP-1 код пацијената са типом 2 дијабетеса током шест недеља довела је до: смањења гликемије наташте и просечне гликемије на 4,3, односно 5,5 mmol, редукције HbA1c за 1,3%, губитка од 2 кг на телесној тежини, већином због значајно сниженог апетита, побољшане инсулинске сензитивности и секреције бета-ћелија, без значајних нежељених ефеката. За разлику од GIP, инсулино-тропни ефекат и ефекат на снижавање глукозе су очувани код дијабетичара типа 2 и у стању наташте и постпрандијално. (17, 18)

GLP-1 инхибира секрецију желудачне киселине и пражњење желуца, а GLP зависно успоравање пражњења желуца доводи до мањег пораста гликемије и консеквентно мањег глукозом индукваног лучења инсулина. GLP-1 инфузија поправља функцију бета ћелија и динамику секреције инсулина код субјеката са општећеном толеранцијом глукозе или дијабетесом типа 2. Мада је у неколико студија показан ефекат на хепатоците, масне и мишићне ћелије, експериментални докази постојања рецептора за GLP-1 у овим ткивима недостају. Међутим индиректно дејство GLP-1, преко побољшања гликорегулације и снижења нивоа слободних масних киселина би могло објаснити побољшану инсулинску сензитивност код дијабетичара третираних са GLP. (19)

Учинак GLP+1 на поновно успостављање реактивности на глукозу ћелија острваца глосара покрећује студије о ефекту GLP-1 на функцију бета ћелија у типу 2 дијабетеса. Пацијенти лечени са комбинацијом глибенкламида и GLP-1 показали су већи ефекат на снижавање глукозе него појединачна примена било ког агенса. Сличан ефекат добијен је комбинацијом GLP-1 и метформина. (20)

Супресија секреције глукагона отворила је могућност повећања учесталости хипогликемија и ослабљеног контрарегулаторног одговора код пацијената на терапији са GLP-1. Примена GLP-1 у дози од 80 pmol код недијабетичара у стању наташте доводи до благе релативне хипогликемије (глукоза око 3,5 mmol) код неких субјеката. Истраживања су показала да адекватан глукагонски одговор на хипогликемију није општећен код субјеката третираних са GLP-1 и да инфузија GLP-1 не утиче на нормалан контрарегулаторни одговор на хипогликемију код здравих субјеката. Такође на основу резултата досадашњих истраживања изгледа да је ризик

од хипогликемије скроман код дијабетичара типа 2 третираних са GLP-1 агонистима у монотерапији. (21)

Ефекат GLP-1 на смањење апетита и добијања на тежини у претклиничким студијама потакнуо је занимање о ефекту ове терапије на смањење апетита и добијања на телесној тежини код особа са прекомерном тежином. Мало, али статистички значајно смањење апетита и телесне тежине забележено је у студијама на особама са нормалном телесном тежином, прекомерном телесном тежином и дијабетичара третираних са GLP-1. Мета анализа доступних података са 115 субјеката показала је значајно GLP зависно смањење енергетског уноса код мршавих и гојазних субјеката. Примена GLP-1 путем континуиране субкутане инфузије током 6 недеља код гојазних дијабетичара је довела до смањења апетита и просечног губитка на телесној тежини од 1,9 кг. Према томе терапија са GLP-1 у типу 2 дијабетеса доводи до превенције добијања на телесној тежини или благог губитка на тежини. (22)

Иако појединачне или понављане поткожне ињекције нативног GLP-1 доводе до смањења нивоа глукозе, овај ефекат је пролазан и нестаје након 1-2h. Осим тога, континуирана 24h часовна инфузија GLP-1 је супериорнија у контроли гликемије од 16h. Континуирана интравенска или субкутана инфузија GLP-1 у студијама кратког и дужег трајања показала се врло ефикасном у смањењу гликемије код дијабетичара, али овакав интензиван приступ има бројна ограничења. Брза разградња и клиренс нативног и инфундираног GLP-1 водила је развоју аналога GLP-1 дужег дејства. (23).

Exendin-4 је природни 39 аминокиселински полипептид изолован из пљувачке гуштера *Heloderma suspectum*. Поседује 53% аминокиселинску идентичност са GLP-1 сисара, веже се за и активира GLP-1 рецепторе. Exendin-4 је високо отпоран на дејство DPP-IV инхибитора и испољава продужено дејство *in vivo*. Поткожна примена exendin-4 једном дневно код дијабетичара типа 2 довела је до смањења HbA1c са 9,1 на 8,3% током једномесечног третмана. Exendin/4 је евалуиран у осам фаза 2 клиничких студија на 323 пацијента са дијабетесом типа 2 који су примали поткожне дозе од 0,05-2 mcg/kg телесне тежине. Главна нежељена дејства су била мучнина и повраћање. Третман у трајању од четири седмице довео је значајног смањења HbA1c и нивоа постпрандијалне гликемије. Терапија са exendin-4 (0,08 µg/kg s.c.) у трајању од једног месеца у комбинацији са метформином или сулфонилурејом или обоје довела је до значајне редукције нивоа HbA1c и просечног нивоа постпрандијалне глукозе, али нису забележене значајне промене у телесној тежини, нити у серумским липидима. Антитела на exendin-4 су забележена код 19% пацијената, али она нису утицала на терапијски ефекат. Хипогликемија је забележена код 15% пацијената; сви су били на терапији сулфонилурејом плус exendin-4. Exenatide је испољио значајно деловање утиче на факторе кардиоваскуларног ризика. (24, 25)

Аналози инкретина смањују HbA1c аналогно инсулину код лоше регулисаних пацијената на комбинованој терапији сулфонилуреја плус метформин, али без добијања на телесној тежини. Упоредо са смањењем

HbA1c, exenatid доводи до редукције телесне тежине и укупне дозе инсулина код гојазних дијабетичара типа 2 на инсулину. NN2211 (liraglutid) је аналог GLP-1 са само једном замењеном аминокиселином и везом за масну киселину која потенцира нековалентно везање за албумине, већи степен самоасоцијације, што омогућава спорију апсорпцију из субкутаног депоа након ињекције, обезбеђујући задовољавајући фармакокинетички профил применом једном дневно у субкутаној ињекцији. Примена лираглутида у дози од 10 µg/kg s.c у 11 сати увече довела је до редукције гликемије наташте и постпрандијалне гликемије код дијабетичара, значајног смањења нивоа HbA1c, губитка на телесној тежини, значајног смањења систолног крвног притиска, са појавом благе мучнине код 10-15% пацијената, и без повећања учесталости хипогликемија. Захваљујући молекуларној сличности са хуманим GLP-1, није забележено стварање антитела на лираглутид. (26, 27, 28)

Инхибитори DPP-IV у терапији дијабетеса типа 2

Чињеница да се GLP-1 и GIP брзо инактивирају цепањем на позицији 2 аланина, чиме губе биолошку активност, довела је до развоја инхибитора ензима DPP-IV, главног ензима у инактивацији инкретина. (29)

У претклиничким студијама DPP-IV инхибитори су довели до смањења гликемије углавном механизмима зависним о дејству инкретина на појачање глукозом индуковане секреције инсулина. Третман ZDF пацова током 3 месеца са инхибитором P 32/98 довео је до побољшања гликорегулације, појачања инсулинске секреције, повећања инсулин зависног преузимања глукозе у мишиће и побољшања хепатичке и периферне инсулинске сензитивности. У студији на Wistar пацовима са стрептозоцин-индукованим дијабетесом, терапија инхибиторима DPP-IV током 7 недеља довела је до повећања броја острваца и бета-ћелија, што је у складу са дејством GLP-1 и GIP на стимулацију неогенезе и цитопротекције ћелија острваца. (30)

DPP-IV инхибитори видаглиптин и ситаглиптин смањују ниво постпрандијалне гликемије и гликемије наташте, подижу ниво ендогеног GLP-1 и смањују ниво гликогена током ноћи. Комбинација ситаглиптина и метформина доводи до значајног пада HbA1c. DPP-IV -инхибитори смањују ниво HbA1c путем препарата сулфонилуреје, али без добијања на тежини и са малом учесталошћу хипогликемија. (31)

Клиничка искуства са DPP-IV инхибиторима

DPP-IV инхибитори се узимају пер ос и дају се у једној дневној дози и имају врло мало нежељених ефеката. Могу имати протективна својства GLP-1 (и GIP?) на бета ћелије. Ефикасни су у раним фазама дијабетеса, и стога имају потенцијал у превенцији дијабетеса. Због њихове ефикасности и двоструког механизма акције, комбинацију метформина и DPP-IV инхибитора треба разматрати терапију првог избора у типу 2 дијабетеса. (31)

GLP-1 агонисти и DPP-IV инхибитори: неразјашњена питања

Иако GIP и GLP-1 имају јединствен механизам акције, GLP-1 има неколико предности у терапији типа 2 дијабетеса. Хронична администрација GLP-1 агониста доводи до снижавања гликемије и HbA_{1c}, и до сада није уочена нисходна регулација рецептора током терапије, нити тахифилаксија, али постоји неколицина клиничких случајева који адресирају ово питање. Осим тога нежељени ефекти попут мучнине могу довести до смањења комплијансе. Примена GLP-1 агониста заједно са стимулаторима лучења инсулина, као што су препарати сулфонилуреје може довести до веће учесталости хипогликемија. Иако GLP-1 агонисти доводе до значајног ефекта на бета ћелијску пролиферацију и цитопротекцију у студијама на пацовима, а хумане бета ћелије показују пролиферативан и цитопротективан одговор на GLP-1 у студијама ин витро, потенцијал GLP-1 агониста да успоре прогресивно пропадање бета ћелија код дијабетичара је примамљив, али недовољно документован. (30)

Надаље, потреба за једнократном и двократном дневном ињекцијом GLP-1 агониста поставља питање прихватљивости и комплијансе за дуготрајну терапију овим агенсима. Решење овог проблема могло би бити у развоју нове генерације GLP-1 агониста који се примењују једном недељно. (30)

Мања од 100% идентичност нативном пептиду отвара могућност имуногеног потенцијала за стварање имунонеутрализирајућих антитела код неких пацијената што може водити смањењу терапијске ефикасности или чак погоршању дијабетеса ако би антитела унакрсно реаговала са ендогеним GLP-1. (30)

DPP-IV инхибитори представљају комплементаран приступ за потенцирање дејства инкретина, оралним уносом таблета. Да ли се њима може постићи 24h инхибиција DPP-IV остаје нејасно. Такође, опажања да особе са типом 2 дијабетеса имају снижен ниво излученог GLP-1 након оброка представљају теоретска ограничења за лекове који делују делом путем ових механизма. (30)

Будуће клиничке студије дугог трајања би требале да показу да ли се претклиничке студије које су показале потенцијално повећање бета ћелијске масе могу превести у дуготрајније побољшање функције и масе бета ћелија код дијабетичара типа 2, и да ли ће ово зауставити прогресију типа 2 дијабетеса и помоћи да се превенирају компликације. (28, 30)

ЛИТЕРАТУРА

- Barnett A. Exenatide. *Expert Opin Pharmacother.* 2007;8(15):2593-608.
- Ahrén B. DPP-4 inhibitors. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2007;21(4):517-33.
- Yu BS, Wang AR. Glucagon-like peptide 1 based therapy for type 2 diabetes. *World J Pediatr.* 2008;4(1):8-13.
- Strawn JR, D'Alessio DA, Keck PE Jr, Seeley RJ. Failure of glucagon-like peptide-1 to induce panic attacks or anxiety in patients with panic disorder. *J Psychiatr Res.* 2008;42(9):787-9.
- Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev.* 2007 Oct;87(4):1409-39.
- McKillop AM, Duffy NA, Lindsay JR, O'Harte FP, Bell PM, Flatt PR. Decreased dipeptidyl peptidase-IV activity and glucagon-like peptide-1(7-36)amide degradation in type 2 diabetic subjects. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008;79(1):79-85.
- Fujioka K. Pathophysiology of type 2 diabetes and the role of incretin hormones and beta-cell dysfunction. *JAAPA.* 2007; Suppl: 3-8.
- Deacon CF. Incretin-based treatment of type 2 diabetes: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Diabetes Obes Metab.* 2007;9 Suppl 1:23-31.
- Holst JJ. Therapy of type 2 diabetes mellitus based on the actions of glucagon-like peptide-1. *Diabetes Metab Res Rev.* 2002;18(6):430-41.
- Doyle ME, Egan JM. Mechanisms of action of glucagon-like peptide 1 in the pancreas. *Pharmacol Ther.* 2007;113(3):546-93.
- Combettes MM. GLP-1 and type 2 diabetes: physiology and new clinical advances. *Curr Opin Pharmacol.* 2006;6(6):598-605.
- Nauck MA, Holst JJ, Willms B, Schmiegel W. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) as a new therapeutic approach for type 2-diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 1997;105(4):187-95.
- Urusova IA, Farilla L, Hui H, D'Amico E, Perfetti R. GLP-1 inhibition of pancreatic islet cell apoptosis. *Trends Endocrinol Metab.* 2004;15(1):27-33.
- Egan JM, Bulotta A, Hui H, Perfetti R. GLP-1 receptor agonists are growth and differentiation factors for pancreatic islet beta cells. *Diabetes Metab Res Rev.* 2003;19(2):115-23.
- Ahrén B. Novel combination treatment of type 2 diabetes DPP-4 inhibition + metformin. *Vasc Health Risk Manag.* 2008;4(2):383-94.
- Ahrén B. GLP-1-based therapy of type 2 diabetes: GLP-1 mimetics and DPP-IV inhibitors. *Curr Diab Rep.* 2007;7(5):340-7.
- Deacon CF, Carr RD, Holst JJ. DPP-4 inhibitor therapy: new directions in the treatment of type 2 diabetes. *Front Biosci.* 2008;13:1780-94.
- Pratley RE, Salsali A. Inhibition of DPP-4: a new therapeutic approach for the treatment of type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin.* 2007;23(4):919-31.
- Flatt PR, Bailey CJ, Green BD. Dipeptidyl peptidase IV (DPP IV) and related molecules in type 2 diabetes. *Front Biosci.* 2008;13:3648-60.
- Moritoh Y, Takeuchi K, Asakawa T, Kataoka O, Odaka H. Chronic administration of alogliptin, a novel, potent, and highly selective dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, improves glycemic control and beta-cell function in obese diabetic ob/ob mice. *Eur J Pharmacol.* 2008;588(2-3):325-32.
- Ranganath LR. Incretins: pathophysiological and therapeutic implications of glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide-1. *J Clin Pathol.* 2008;61(4):401-9.
- Holst JJ, Deacon CF, Vilsbøll T, Krarup T, Madsbad S. Glucagon-like peptide-1, glucose homeostasis and diabetes. *Trends Mol Med.* 2008;14(4):161-8.
- Ranganath LR. The entero-insular axis: implications for human metabolism. *Clin Chem Lab Med.* 2008;46(1):43-56.
- Virally M, Blicklé JF, Girard J, Halimi S, Simon D, Guillausseau PJ. Type 2 diabetes mellitus: epidemiology, pathophysiology, unmet needs and therapeutic perspectives. *Diabetes Metab.* 2007;33(4):231-44.
- Dubé PE, Brubaker PL. Nutrient, neural and endocrine control of glucagon-like peptide secretion. *Horm Metab Res.* 2004;36(11-12):755-60.

26. Efendic S, Portwood N. Overview of incretin hormones. *Horm Metab Res.* 2004;36(11-12):742-6.
27. Brubaker PL, Drucker DJ. Minireview: Glucagon-like peptides regulate cell proliferation and apoptosis in the pancreas, gut, and central nervous system. *Endocrinology.* 2004; 145(6):2653-9.
28. Holst JJ. Gastric inhibitory polypeptide analogues: do they have a therapeutic role in diabetes mellitus similar to that of glucagon-like Peptide-1. *BioDrugs.* 2002;16(3):175-81.
29. Drucker DJ. Biological actions and therapeutic potential of the glucagon-like peptides. *Gastroenterology.* 2002;122(2):531-44.
30. Schmitz O. The GLP-1 concept in the treatment of type 2 diabetes--still standing at the gate of dawn? *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(2):375-7.
31. Efendic S, Alvarsson M, Brismar K, Wagner H. Pathophysiology and treatment of patients with type 2 diabetes exhibiting failure to oral drugs. *Acta Physiol (Oxf).* 2008;192(1):117-25.