



Insulin a INKRETINY

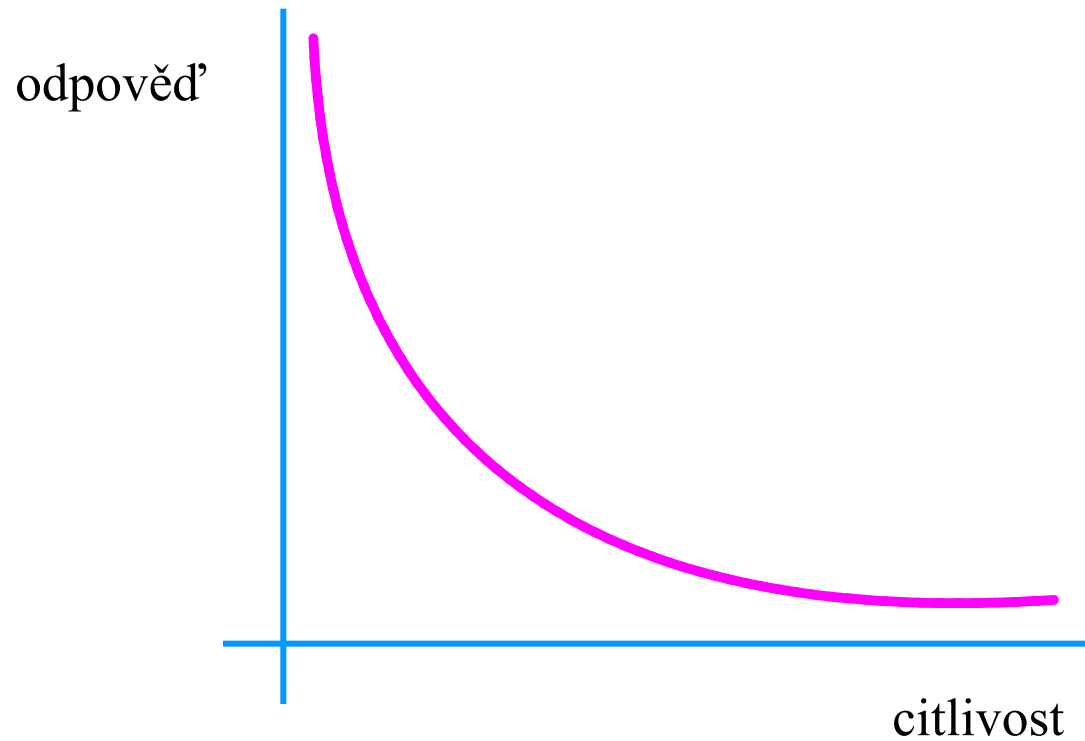
© Biochemický ústav LF MU (V.P.) 2012

Insulin :

odpověď → množství uvolněného insulinu z pankreatu
(po podání nějakého množství Glc)

- **sensitivita** → rozsah metabolického účinku insulinu
(... → pokles glykemie)

Citlivost k insulinu a odpověď na insulin :



hyperbolická závislost

Insulin :

- odpověď** → množství uvolněného insulinu z pankreatu (po podání nějakého množství Glc)
- **sensitivita** → rozsah metabolického účinku insulinu (... → pokles glykemie)
- **resistence** → opak sensitivity:
normální množství insulinu nejsou schopna vyvolat normální odpověď v tukových, svalových a jaterních buňkách

zkratky:

IR = insulinová resistance

FFA = free fatty acids

volné (neesterifikované) mastné kyseliny

Insulin :

- odpověď** → množství uvolněného insulínu z pankreatu (po podání nějakého množství Glc)
- **sensitivita** → rozsah metabolického účinku insulínu (... → pokles glykemie)
- **resistence** → opak sensitivity:
normální množství insulínu nejsou schopna vyvolat normální odpověď v tukových, svalových a jaterních buňkách

↓
hydrolýza
skladovaných
triacylglycerolů
(→ vzestup FFA
v plasmě)

↓
redukce
příjmu Glc
(→ vzestup glykemie)

↓
redukce
skladování Glc

Inkretiny :

Perorální podání Glc vede k vyšší sekreci insulínu v pankreatu než podání parenterální

→ střevo má významnou úlohu v regulaci glykémie

„to increase“ → „inkretiny“ –

hormony secernované GIT,

zvyšující účinek insulínu (jen Glc-dependentní účinek!!)

GLP-1 = glucagon like peptide – 1 → 60 % inkretinového účinku

GIP = glucose-dependent insulinotropic polypeptide

....

Účinek inkretinů závislý na Glc :

- není přítomen při normální glykémii
- ustává při poklesu postprandiální hyperglykemie na normální hodnoty
- u DM2 je koncentrace GLP-1 snížena, ale účinek je zachován

GLP-1 - biologický účinek :

GLP-1 není svým účinkem „podobný glukagonu“,
(jak by se mohlo zdát z názvu !),
ale inhibuje sekreci glukagonu a stimuluje mnohé
proinsulinové účinky.

Receptory pro GLP-1 :

játra

pankreas

ledviny

žaludek

ileum

tuková tkáň

kosterní svaly

srdce

CNS

Účinky GLP-1 závislé na glukóze :

GLP-1 :

- sn. vyprazdňování žaludku
- vyvolává pocit nasycení
- sn. sekreci glukagonu
- sn. uvolňování Glc z jater
- zv. sekreci insulinu v odpovědi na Glc

zkratky: sn. = snižuje / snížení
zv. = zvyšuje / zvýšení
Glc = glukóza
GLP-1 = glucagon-like peptide 1

β -buňky pankreatu a GLP-1 :

GLP-1 :

- zv. proliferaci β -buněk
- sn. apoptosu β -buněk

Regulace populace β -buněk :

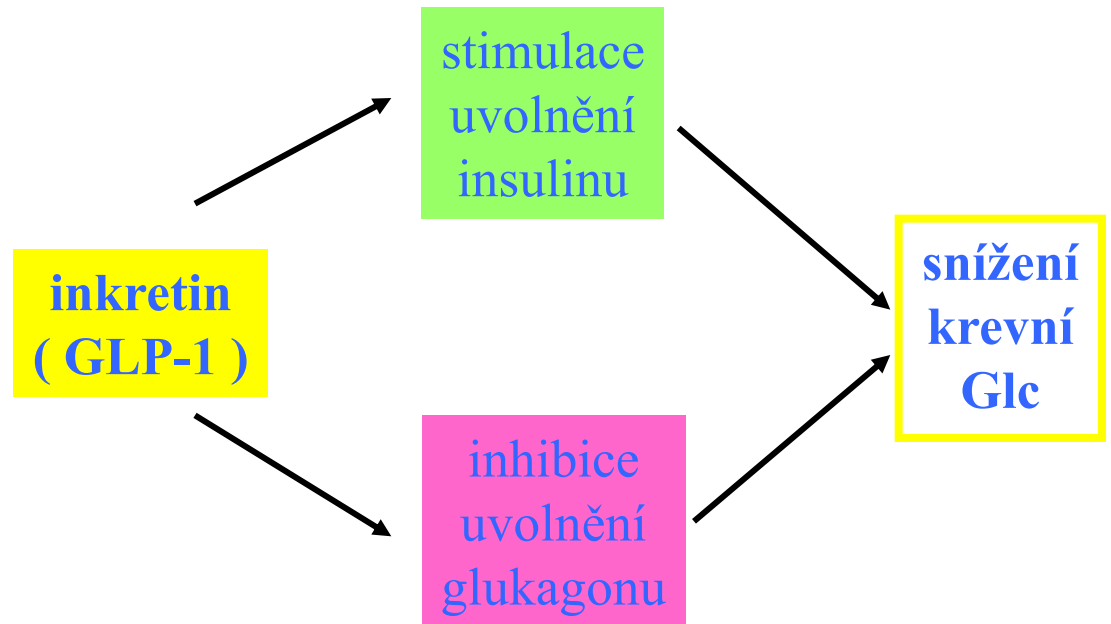
- neogenese ostrůvků
- dělení buněk
- apoptosa (DM2 \rightarrow zv. apoptosu)



apoptosa β -buněk – potenciální příčiny :

- hyperglykemie (glukotoxicita)
- zvýšené FFA (lipotoxicita)
- ukládání amyloidu

Schéma účinku inkretinů :

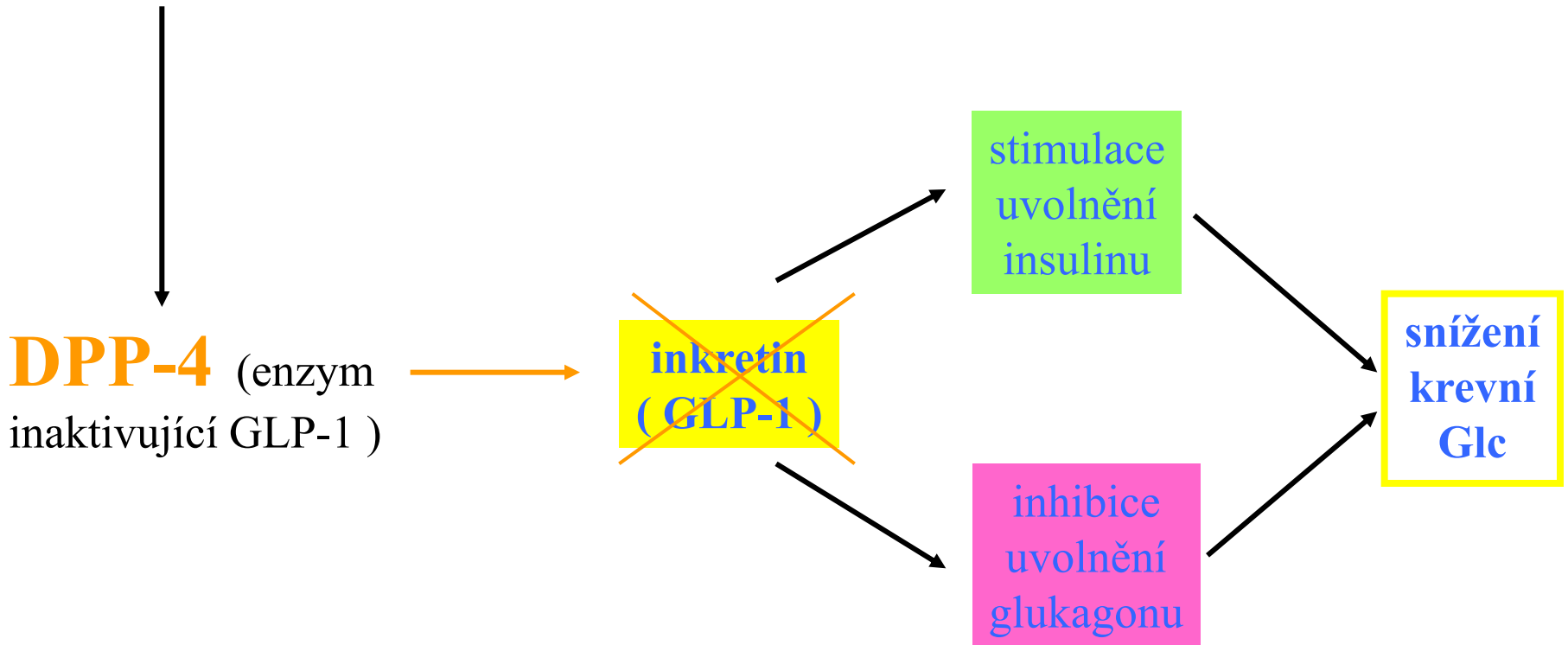


zkratky: DPP-4 = dipeptidylpeptidasa, typ 4 ←

Glc = glukóza

GLP = glucagon-like peptide 1

Inhibitory DPP-4 :



zkratky: DPP-4 = dipeptidylpeptidasa, typ 4 ←

Glc = glukóza

GLP = glucagon-like peptide 1

Inkretiny jako terapeutika :

- 1/ ~~GLP-1~~ → biologický poločas: 1 – 3 min
(odbourávány DPP-4)
- 2/ agonisté GLP-1 (= „inkretinová mimetika“,
„GLP-1 analoga“
resistentní vůči DPP-4)
- 3/ inhibitory DPP-4 (= „gliptiny“)

zkratky: DPP-4 = dipeptidylpeptidasa, typ 4
GLP-1 = glucagon-like peptide 1

DPP-4 :

dipeptidylpeptidasa, typ 4



odštěpení **dipeptidů** **X → Pro**
 X → Ala
(z N-konce polypeptidů)

= inaktivace inkretinů jako je GLP-1

Inhibitory DPP-4

= gliptiny :

glucagon
like
peptide
inhibitors } gliptin

- inhibitory DPP-4 prodlužují účinek inkretinů in vivo
- p. o. aplikace

Mimetika/analoga inkretinů :

„Exendin-4“

peptid ze slin některých hadů (39 AA)

- biologický poločas 18 - 41 min (vs. 1-3 min u GLP-1)
- s. c. podávání
- interakce s receptory pro GLP-1

Struktura GLP-1 a analogů :

GLP-1 = 30 AA, úsek 9-30 je α -helix
exendin-4 = 39 AA, úsek 9-30 je α -helix
shoda v 53 % AA

