



# **Insulin a INKRETINY**

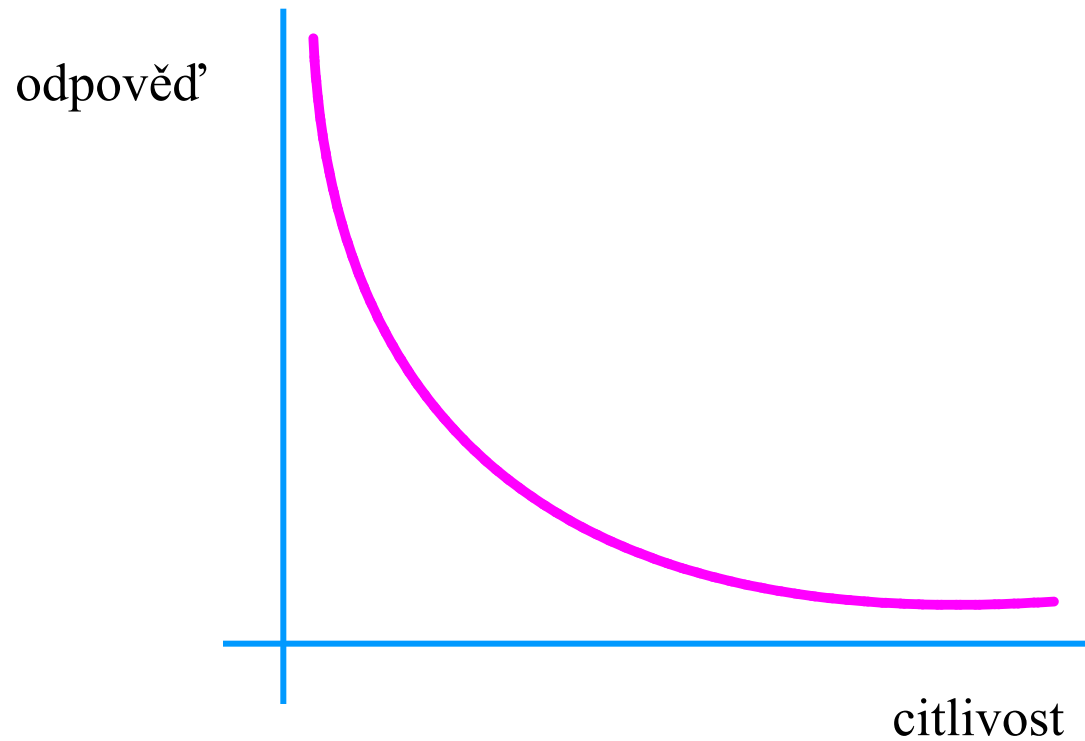
© Biochemický ústav LF MU (V.P.) 2010

# Insulin :

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

- **sensitivita** → rozsah metabolického účinku insulínu  
(... → pokles glykémie)

# 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 insulintropic 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

# $\beta$ -buňky pankreatu a GLP-1 :

## GLP-1 :

- zv. proliferaci  $\beta$ -buněk
- sn. apoptosu  $\beta$ -buněk

## Regulace populace $\beta$ -buněk :

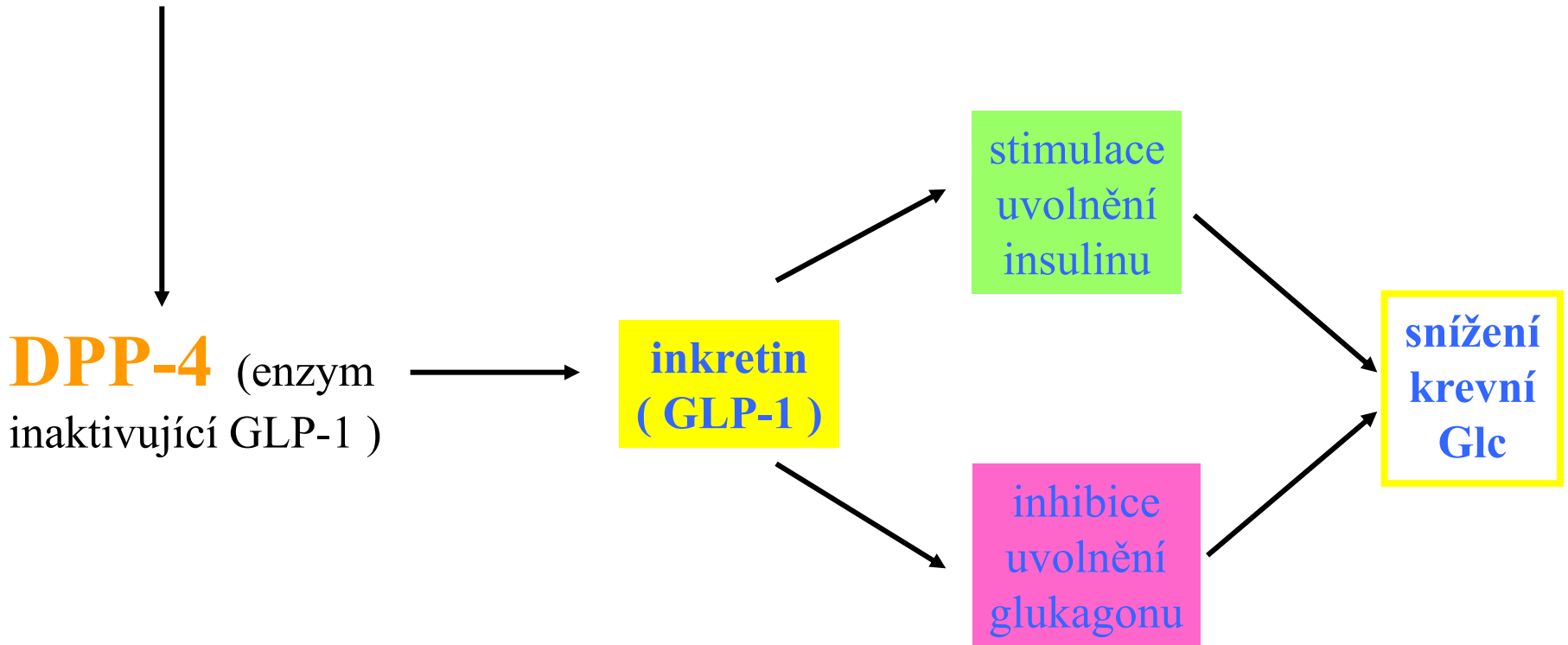
- neogenese ostrůvků
- dělení buněk
- apoptosa (DM2  $\rightarrow$  zv. apoptosu)



## apoptosa $\beta$ -buněk – potenciální příčiny :

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

# 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/analogia 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  $\alpha$ -helix  
exendin-4 = 39 AA, úsek 9-30 je  $\alpha$ -helix  
shoda v 53 % AA

