

GLP-1 ανάλογα και καρδιαγγειακός κίνδυνος

Ξ.Α. Τσεκμεκίδου¹
Μ. Γιαβροπούλου²

Περίληψη

Τα καρδιαγγειακά συμβάματα αποτελούν μία από τις κυριότερες αιτίες νοσηρότητας και θνητότητας ανά τον κόσμο. Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 αποτελεί πλέον έναν αδιαμφισβήτητο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου. Πρόσφατες μελέτες σχετικά με την παθογένεια του διαβήτη έφεραν στο φως της δημοσιότητας τις ινκρετίνες. Ειδικότερα, το γλυκαγονόμορφο πεπτιδίο 1 (GLP-1) φαίνεται να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο, ανάμεσα σε άλλα, στη ρύθμιση των μεταγευματικών επιπέδων γλυκόζης. Με βάση τη δομή του GLP-1 πεπτιδίου δημιουργήθηκαν νέοι αντιδιαβητικοί παράγοντες, οι οποίοι σταδιακά εδραιώνουν τη θέση τους στην αντιμετώπιση της νόσου. Τέτοιοι παράγοντες είναι η εξενατίδη, η λιραγλουτίδη, η αλβιγλουτίδη και η τασπογλουτίδη. Επιπλέον, τα νέα φάρμακα φαίνεται να επιδρούν ευεργετικά και σε άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, τόσο σε κυτταρικό επίπεδο όσο και συστηματικά, δίνοντας το κατάλληλο έναυσμα για περαιτέρω έρευνα στο μέλλον.

Εισαγωγή

Τα τελευταία χρόνια υπήρξε σημαντική αύξηση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε παγκόσμιο επίπεδο και στην Ελλάδα¹. Παράγοντες που αυξάνουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο είναι η υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία, η παχυσαρκία, το κάπνισμα, το θετικό οικογενειακό ιστορικό και ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2. Την τελευταία δεκαετία έχει παρατηρηθεί αύξηση στον επιπολασμό του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 στη χώρα μας².

Η νόσος χαρακτηρίζεται κατά κανόνα από σταδιακή ελάττωση της έκκρισης ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος και παράλληλα αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης με αποτέλεσμα ανεπαρκή έλεγχο των επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα και συνεπώς υπεργλυκαιμία. Η πτωχή ρύθμιση και η χρονιότητα της νόσου συνοδεύεται από πλειάδα επιπλοκών, που έχουν ως αποτέλεσμα αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο.

Πρόσφατα, νέα δεδομένα στην παθογένεια του σακχαρώδους διαβήτη έχουν προσελκύσει το ερευνητικό ενδιαφέρον. Συγκεκριμένα, η ανακάλυψη του γλυκαγονόμορφου πεπτιδίου 1 (glucagon like peptide 1, GLP-1) και η δυνατότητα παρέμβασης στις δράσεις του αποτελεί ένα νέο κεφάλαιο στην αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας.

Το πεπτιδίο GLP-1 είναι μια γαστρεντερική ορμόνη και ανή-

¹ Α' Παθολογική Κλινική
Π.Γ.Ν. ΑΧΕΠΑ

² Β' Ε.Σ.Υ. Τμήμα Μοριακής
Ενδοκρινολογίας & Μεταβολισμού,
Α' Παθολογική Κλινική
Π.Γ.Ν. ΑΧΕΠΑ
Θεσσαλονίκη

κει στην ομάδα των ινκρετινών. Πρόκειται για ένα πεπτίδιο τριάντα επτά αμινοξέων, προϊόν μετάφρασης του γονιδίου του προγλυκαγόνου.

Το GLP-1 βρίσκεται στην κυκλοφορία σε δύο ισοδύναμες μοριακές δομές, το GLP-1 (7-37) και το GLP-1 (7-36), αν και το GLP-1 (7-36) βρίσκεται σε μεγαλύτερη αφθονία μετά από ένα γεύμα. Υπάρχουν δύο ακόμη μορφές του GLP-1 (1-37, 1-36), οι οποίες θεωρούνται βιολογικά ανενεργείς³. Η μεγαλύτερη ποσότητα του GLP-1 παράγεται από τα ενδοκρινικά L-κύτταρα της εγγύς νήσιδος και του ειλεού. Τα επίπεδα του πεπτιδίου στο πλάσμα αυξάνουν εντός ολίγων λεπτών μετά από γεύμα, πριν την άφιξη της τροφής στο λεπτό έντερο. Το γεγονός αυτό υποδεικνύει ότι πιθανόν ενδοκρινικά και νευρικά σήματα διεγείρουν την έκκριση του GLP-1 πριν την άμεση επίδραση της τροφής στα L-κύτταρα⁴.

Το πεπτίδιο GLP-1 αδρανοποιείται ταχύτατα στον οργανισμό από το ένζυμο διπεπτυλεπτιδάση-IV (DPP-4). Συγκεκριμένα, περισσότερο από 50% του εκκρινόμενου GLP-1 μεταβολίζεται πριν ακόμη εισέλθει στη συστηματική κυκλοφορία. Ο χρόνος ημίσειας ζωής του πεπτιδίου GLP-1 είναι μικρότερος από δύο λεπτά. Το ένζυμο DPP-4 είναι μια πρωτεάση που αφαιρεί διπεπτιδία από το αμινοτελικό άκρο ολιγοπεπτιδίων ή πρωτεϊνών που περιέχουν αλανίνη ή προλίνη στη θέση 2, με αποτέλεσμα τροποποίηση ή αναστολή της δράσης τους⁵.

Το πεπτίδιο GLP-1 δρα μέσω του υποδοχέα του (GLP-1 R). Ο υποδοχέας GLP-1 ανήκει στην τάξη B των συζευγμένων με G-πρωτεΐνες υποδοχέων, μια υπεροικογένεια που χαρακτηρίζεται από μια μεγάλη αμινοτελική εξωκυττάρια συνδετική περιοχή, στην οποία και συνδέεται το πεπτίδιο⁶ (αδημοσίευτες παρατηρήσεις). Αποτελείται από 463 αμινοξέα και απαντάται σε μικρές συγκεντρώσεις σε πλειάδα ιστών, όπως α-, β- και δ- κύτταρα παγκρέατος, έντερο, στόμαχο, πνεύμονες, καρδιά, νεφρούς, υπόφυση, δέρμα, μαστός πολλαπλές περιοχές του ΚΝΣ συμπεριλαμβανομένου του υποθαλάμου και του εγκεφαλικού στελέχους, καθώς και το οξώδες γάγγλιο του πνευμονογαστρικού⁷.

Μέσω του υποδοχέα του GLP-1 ενεργοποιούνται ποικίλες ενδοκυττάριας σηματοδοτικές οδοί, μερικές από τις οποίες ρυθμίζουν τη βιοσύνθεση και έκκριση ινσουλίνης, τον πολλαπλασιασμό των β-κυττάρων και την αναστολή της απόπτωσής τους^{8,9}.

Το GLP-1 πεπτίδιο εκκρίνεται υπό φυσιολογικές συνθήκες μεταγευματικά, αυξάνοντας τα ε-

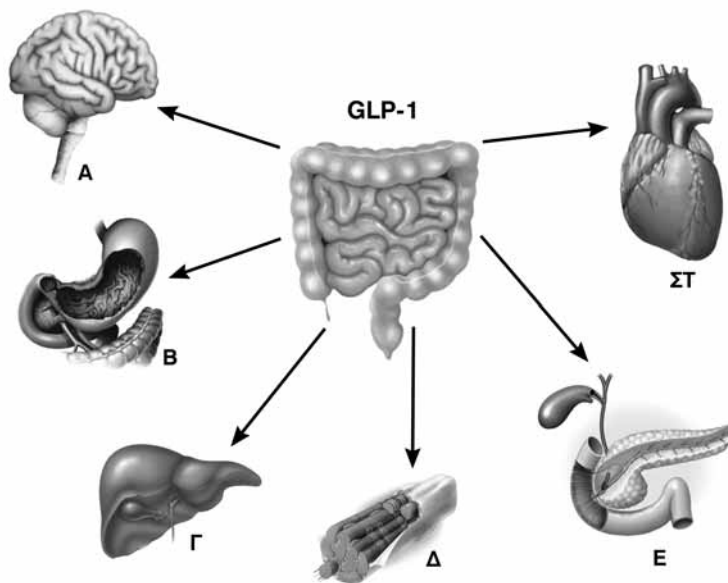
πίπεδα της ινσουλίνης στην κυκλοφορία με γλυκοζοεξαρωτόμενο τρόπο. Η έκκριση ινσουλίνης ως απάντηση στην πρόσληψη γλυκόζης είναι πολύ μεγαλύτερη όταν η γλυκόζη καταναλώνεται από το στόμα, παρά όταν χορηγείται ενδοφλέβια¹⁰.

Το φαινόμενο αυτό, γνωστό και ως «φαινόμενο ινκρετίνης», υπολογίζεται ότι αντιπροσωπεύει περίπου το 60-70% της ολικής έκκρισης ινσουλίνης μεταγευματικά σε υγιή άτομα (3)¹¹. Ως αιτία του φαινομένου πιθανολογείται η άμεση έκκριση των γαστρεντερικών ορμονών, GLP-1 και GIP (γλυκοζοεξαρωτόμενο ινσουλινομόρφο πεπτίδιο, glucose-dependent insulintropic peptide), πριν η τροφή έρθει σε επαφή με τον βλεννογόνο του λεπτού εντέρου, με αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων στην τιμή της ινσουλίνης εντός ολίγων λεπτών μετά το ερέθισμα γλυκόζης. Το φαινόμενο αυτό παρουσιάζεται ελαττωμένο σε διαβητικά άτομα, πιθανότατα λόγω της ελαττωμένης έκκρισης του GLP-1 και της αυξημένης αντίστασης στη δράση του GIP¹². Η ελάττωση αυτή, ωστόσο, ενδέχεται να είναι περισσότερο αποτέλεσμα της χρόνιας υπεργλυκαιμίας παρά αιτία της νόσου¹³.

Δράσεις GLP-1

Η παρουσία του υποδοχέα του GLP-1 σε έναν μεγάλο αριθμό ιστών είναι ενδεικτική των πολλαπλών δράσεων του πεπτιδίου GLP-1. Οι δράσεις αυτές μπορούν να είναι αποτέλεσμα άμεσης επίδρασης στον υποδοχέα ή να δημιουργούνται εμμέσως μέσω άλλων μηχανισμών.

Στο πάγκρεας, το πεπτίδιο GLP-1 διεγείρει την έκκριση ινσουλίνης επιδρώντας απευθείας στα β-κύτταρα. Επιπλέον, δρώντας συνεργικά με τη γλυκόζη προάγει την έκφραση του γονιδίου της ινσουλίνης και επομένως τη βιοσύνθεσή της, ενώ πιθανόν να προλαμβάνει την εξάντληση των αποθεμάτων των β-κυττάρων^{14,15}. Το πεπτίδιο GLP-1 αυξάνει την ευαισθησία των β-κυττάρων στη γλυκόζη, επάγοντας τη γλυκοζοεξαρωτόμενη ινσουλινοέκκριση¹⁶. Επίσης, επάγει τον πολλαπλασιασμό των β-κυττάρων ενώ παράλληλα ελαττώνει την απόπτωσή τους, με αποτέλεσμα τη συνολική αύξηση της μάζας τους. Τέλος, επιδρώντας απευθείας και στα δ-κύτταρα αυξάνει την έκκριση της σωματοστατίνης, ενώ ελαττώνει την έκκριση του γλυκαγόνου δρώντας εμμέσως στα α-κύτταρα^{17,18}. Όσον αφορά το κεντρικό νευρικό σύστημα, το πεπτίδιο GLP-1 ασκεί νευροπροστατευτική και ανορεξιογόνο δράση¹⁹. Επιπλέον, το GLP-1 επιβραδύνει τη γαστρική κένωση με δσοεξαρωτόμενο τρόπο²⁰. Η επίδραση του GLP-1



Εικ. 1. Δράσεις GLP-1 (14-27). Α. Νευροπροστατευτική και ανορεξιογόνος δράση, Β. Επιβράδυνση γαστρικής κένωσης, Γ. Ελάττωση ηπατικής παραγωγής γλυκόζης, Δ. Αύξηση ευαισθησίας στην ινσουλίνη, Ε. Αύξηση πολλαπλασιασμού και ελάττωση απόπτωσης β-κυττάρων, ΣΤ. Καρδιοπροστατευτική δράση.

σε ήπαρ και μυς προκαλεί ελάττωση της παραγωγής γλυκόζης στα ηπατοκύτταρα, ενώ παράλληλα αύξηση της σύνθεσης γλυκογόνου στο ήπαρ και τους γραμμωτούς μυς αντίστοιχα²¹.

GLP-1 και καρδιά

Πολλές μελέτες επικεντρώνονται στην καρδιοπροστατευτική δράση του GLP-1. Η επίδραση αυτή πιθανόν να ασκείται είτε απευθείας στο μυοκάρδιο είτε εμμέσως με τη μεταβολή των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου.

Ειδικότερα, η χορήγηση GLP-1 σε σκύλους με μυοκαρδιοπάθεια βελτίωσε τη λειτουργία της αριστερής κοιλίας²². Σε μοντέλα πρόκλησης εμφράκτου κατόπιν ισχαιμίας και επακόλουθη επαναιμάτωση, η χορήγηση GLP-1 φαίνεται να αυξάνει τη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου και να ελαττώνει την έκταση της μετεμφραγματικά μη λειτουργικής περιοχής²³. Παράλληλα, σε παρόμοια πειραματικά μοντέλα παρατηρήθηκε ότι ελαττώνει το μέγεθος της εμφραγματικής περιοχής σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Επιπλέον, επάγει ενδοκυττάρια μονοπάτια που ασκούν προστατευτική δράση στην καρδιά και εμφανίζει αντιαποπρωτική δράση^{24,25}. Η χορήγηση του GLP-1 σε ανθρώπους παρουσιάζει αξιοσημείωτα αποτελέσματα. Η προσθήκη του στην καθορισμένη αγωγή κατά την άμεση μετεμφραγματική περίοδο ενδέχεται να βελτιώνει τη συστολική λειτουργία του μυοκαρδίου τό-

σο στο σημείο του εμφράκτου όσο και στο σύνολο της αριστερής κοιλίας²⁶. Τέλος, η μακροχρόνια χορήγηση πιθανόν να βελτιώνει τη λειτουργία της αριστερής κοιλίας, καθώς και την ποιότητα ζωής ασθενών με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια²⁷. Σε in vitro μελέτες, το GLP-1 ενδέχεται να παρουσιάζει αντιαποπρωτική δράση.

Δράσεις GLP-1 αγωνιστών στην καρδιά

Οι πλειοτρόπες δράσεις του GLP-1 φαίνεται να είναι ευεργετικές στην αντιμετώπιση του σακχαρώδους διαβήτη αλλά και σε πλειάδα άλλων ιστών και οργάνων. Ο μικρός χρόνος ημίσειας ζωής του, ωστόσο, παρεμποδίζει τη χορήγησή του ως θεραπευτική παρέμβαση. Ο σχεδιασμός σειράς νέων φαρμακευτικών παραγόντων με δράση ανάλογη του GLP-1 αλλά παρατεταμένο χρόνο ζωής αποτελεί μια πολλά υποσχόμενη επιλογή στην αντιμετώπιση του σακχαρώδους διαβήτη. Τέτοιοι παράγοντες μέχρι σήμερα είναι η εξενατίδη, η λιραγλουτίδη, η αλβιγλουτίδη και η τασπογλουτίδη (Πίν. 1).

Α. Εξενατίδη

Η εξενατίδη ανήκει στην κατηγορία των ινκρετινομιμητικών φαρμάκων και παρουσιάζει 53% ομολογία με το ενδογενές GLP-1. Πρόκειται για ένα συνθετικό ανάλογο της εξενδίνης-4, συστατικό του σιέλου της σαύρας *Gila monster*. Πα-

Πίνακας 1. Επίδραση GLP-1 αναλόγων στη μεταβολή HbA1c, σωματικού βάρους, ΣΑΠ καθώς και ανεπιθύμητες ενέργειες και αντενδείξεις χορήγησής τους^{31,37-38,41-44}

Παράγοντες	Μεταβολή HbA1c	Μεταβολή Βάρους (kg)	Μεταβολή ΣΑΠ (mmHg)	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Αντενδείξεις/ Προφυλάξεις
Εξενατίδη 1x2	-0,4 έως -0,9	-0,9 έως -3,1	-3,4 έως -3,7	Παροδική ναυτία	Αποφυγή σε ασθενείς με ΝΑ. Ενημέρωση ασθενών για συμπτώματα οξείας παγκρεατίτιδας
Λιραγλουτίδη 1x1	-0,6 έως -1,5	-1,0 έως -3,2	-0,6 έως -7,9	Παροδική ναυτία	Υπό διερεύνηση
Εξενατίδη LAR 1/w	-1,4 έως -1,9	-3,7 έως -3,8	-4,7	Παροδική ναυτία	Υπό διερεύνηση
Αλβιγλουτίδη 1/w	-0,78 έως -0,89	-1,1 έως -1,7	-	Δυσκοιλιότητα, κεφαλαλγία, ναυτία	Υπό εξέλιξη
Τασπογλουτίδη 1/w	-0,9 έως -1,2	-1,9 έως -2,8	-	Παροδική ναυτία	Υπό εξέλιξη

GLP-1

His-Ala-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Gly-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly-Arg-Gly

ΕΞΕΝΑΤΙΔΗ

His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Ala-Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Pro-Pro-Pro-Ala-Gly-Ser

ΛΙΡΑΓΛΟΥΤΙΔΗ

His-Ala-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Gly-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Arg-Gly-Arg-Gly
16 C

Εικ. 2. Διαφορές αλληλουχίας αμινοξέων των GLP-1, εξενατίδης, λιραγλουτίδης.

ρουσιάζει παρόμοιες δράσεις με το GLP-1, ενώ είναι ανθεκτικό στη δράση της διπεπτυλπεπτιδάσης-IV (DPP-4). Η ιδιότητα αυτή παρατείνει τον χρόνο ημίσειας ζωής έως και τρεις ώρες επιτρέποντας την υποδόρια χορήγηση δύο φορές ημερησίως²⁸.

Σε φάση III κλινικών δοκιμών βρίσκεται η εξενατίδη βραδείας αποδέσμευσης (LAR-long acting release), η οποία κατά την εβδομαδιαία χορήγηση διατηρεί ικανοποιητικά επίπεδα στο αίμα²⁹. Σε μοντέλο ισχαιμίας-επαναιμάτωσης σε πειραματόζωα, η εξενατίδη φαίνεται να ελαττώνει το μέγεθος της περιοχής του εμφράκτου, καθώς και τον τελοσυστολικό και τελοδιαστολικό όγκο. Επιπλέον, αυξάνει το κλάσμα εξώθησης βελτιώνοντας τη συστολική λειτουργία της καρδιάς. Μετά τη φάση της επαναιμάτωσης παρατηρήθηκε αύξηση της έκφρασης αντιαποπτωτικών παραγόντων, όπως Bcl-2 και Bax, καθώς και ελάττωση της έκφρασης παραγόντων απόπτωσης, όπως η pAkt και η caspase-3³⁰.

Η χορήγηση εξενατίδης σε ανθρώπους παρέχει ικανοποιητικό έλεγχο του σακχαρώδους διαβήτη, βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ, πτώση

της αρτηριακή πίεσης και σημαντική απώλεια βάρους, παράγοντες δηλαδή που ελαττώνουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Ειδικότερα, η εβδομαδιαία χορήγηση (εξενατίδη LAR) ήταν αποτελεσματικότερη στη ρύθμιση του διαβήτη με πτώση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης έως και 1,9%³¹. Σημαντική είναι η επίδραση του φαρμάκου στο λιπιδαιμικό προφίλ, όπου ελαττώνει την ολική χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια, την LDL ενώ παράλληλα αυξάνει την HDL. Παρατηρείται, επίσης, σταδιακή ελάττωση του σωματικού βάρους, η οποία αποτελεί ιδιαίτερο πλεονέκτημα αυτών των νέων αντιδιαβητικών παραγόντων³². Η εξενατίδη είναι καλώς ανεκτή με κυριότερη ανεπιθύμητη ενέργεια τη ναυτία σε ποσοστό 34,5% όταν χορηγείται δύο φορές ημερησίως και 26,4% κατά την εβδομαδιαία χορήγηση²⁹, ενώ δεν προκαλεί σοβαρά επεισόδια υπογλυκαιμίας.

Β. Λιραγλουτίδη

Η λιραγλουτίδη είναι ένα GLP-1 ανάλογο με 97% ομολογία με το αντίστοιχο ενδογενές μόριο.

Η λιραγλουτίδη προκύπτει μετά από αντικατάσταση της λυσίνης στη θέση 34 με αργινίνη και την προσθήκη ενός λιπαρού οξέος με 16 άτομα άνθρακα (*παλμιτοϊκό*) στη θέση 26 μέσω ενός γλουταμικού οξέος^{33,34}. Η παρουσία του λιπαρού οξέος επιτρέπει την αντιστρεπτή σύνδεση με την αλβουμίνη. Η σύνδεση αυτή ελαττώνει την ευαισθησία στο ένζυμο διπεπτυλπεπτιδάση-IV και παρέχει σταδιακή αποδέσμευση της λιραγλουτίδης στην κυκλοφορία. Ο χρόνος ημίσειας ζωής του φαρμάκου είναι 13 ώρες, επιτρέποντας την υποδόρια χορήγηση μία φορά ημερησίως²⁸.

Όσον αφορά τη δράση της λιραγλουτίδης στο μυοκάρδιο, τα αποτελέσματα των πειραματικών μελετών είναι αντικρουόμενα. Χορήγηση λιραγλουτίδης πριν από την πρόκληση μόνιμης ισχαιμίας σε ποντικούς έδειξε ότι αυξάνει την επιβίωση σε μετεμφραγματική περίοδο 28 ημερών, τόσο σε υγιή όσο και σε διαβητικά πειραματόζωα και επιπλέον ελαττώνει το μέγεθος της περιοχής του εμφράκτου και τα περιστατικά μυοκαρδιακής ρήξης συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Επίσης, η λιραγλουτίδη φαίνεται να βελτιώνει τόσο τη συστολική όσο και τη διαστολική λειτουργία της καρδιάς. Ακόμη, ενεργοποιεί *in vitro* σηματοδοτικά μονοπάτια που ασκούν καρδιοπροστατευτική δράση, όπως η φωσφορυλίωση της κινάσης Akt, η ελάττωση της δράσης του GSK3β καθώς και η αύξηση της έκφρασης των PPARβ/δ υποδοχέων, του μεταγραφικού παράγοντα Nrf2 και της πρωτεΐνης HO-1. Τέλος, παρουσιάζει αντιαποπτωτική δράση και αυξάνει το cAMP στα μυοκαρδιακά κύτταρα³⁵.

Ωστόσο, σε πειραματικό μοντέλο ισχαιμίας-επαναιμάτωσης σε χοίρους όχι μόνο δεν παρατηρήθηκε ελάττωση του μεγέθους του εμφράκτου, αλλά υπήρξε και μια ήπια αύξηση του καρδιακού ρυθμού, ενέργεια ανεπιθύμητη σε μετεμφραγματική περίοδο³⁶.

Η ημερήσια χορήγηση λιραγλουτίδης σε διαβητικούς ασθενείς παρέχει ικανοποιητικά αποτελέσματα στον γλυκαιμικό έλεγχο. Συγκεκριμένα, σύμφωνα με τη μελέτη LEAD 3 (Liraglutide Effect and Action Diabetes) η χορήγηση λιραγλουτίδης ελαττώνει τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη περισσότερο από τη γλιμεπιρίδη³⁷. Επιπλέον, ελαττώνει το σωματικό βάρος, επιδρά στα επίπεδα των τριγλυκεριδίων και ελαττώνει την αρτηριακή πίεση³⁸.

Η λιραγλουτίδη δεν επιδρά σημαντικά στο λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών, ωστόσο ενδέχεται να ελαττώνει μη λιπιδαιμικές παραμέτρους καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως ο αναστολέας ενεργ-

γοποίησης πλασμινογόνου-1 (plasminogen activator inhibitor-1)³⁹. Τέλος, είναι καλώς ανεκτή με κυριότερη ανεπιθύμητη ενέργεια τη ναυτία σε ποσοστό 27,5% και 29,3% σε χορήγηση 1,2 mg και 1,8 mg λιραγλουτίδης αντίστοιχα, ενώ δεν προκαλεί σοβαρά επεισόδια υπογλυκαιμίας³⁷.

Γ. Αλβιγλουτίδη

Είναι ένας GLP-1 αγωνιστής με 97% ομολογία με το ενδογενές πεπτίδιο. Βρίσκεται στη φάση III των κλινικών δοκιμών με θετική μέχρι τώρα επίδραση στα επίπεδα γλυκόζης νηστείας και μεταγευματικής γλυκόζης. Η αυξημένη αντίσταση στη δράση του DPP-4 παρατείνει τον χρόνο ημίσειας ζωής στις 8 ημέρες, παρέχοντας τη μελλοντική δυνατότητα εβδομαδιαίας χορήγησης⁴⁰. Η εβδομαδιαία χορήγηση αλβιγλουτίδης ελαττώνει με δοσοεξαρτώμενο τρόπο την τιμή της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης, ενώ παράλληλα φαίνεται να ελαττώνει το σωματικό βάρος χωρίς ωστόσο στατιστικά σημαντική διαφορά⁴¹. Κεφαλαλγία και ναυτία σε ποσοστά 14% και 12% αντίστοιχα είναι οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες μετά τη χορήγησή της⁴².

Δ. Τασπογλουτίδη

Είναι ένας GLP-1 αγωνιστής με 93% ομολογία και βρίσκεται όπως και η αλβιγλουτίδη στη φάση III των κλινικών δοκιμών. Παρουσιάζει αυξημένη αντίσταση στη δράση του ενζύμου διπεπτυλπεπτιδάση-4 και είναι δυνατή η ανά δύο εβδομάδες χορήγησή του. Σε συγχορήγηση με μετφορμίνη τόσο εβδομαδιαία όσο και ανά δύο εβδομάδες παρατηρείται παρόμοια βελτίωση των επιπέδων της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης. Οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι παροδικές και δοσοεξαρτώμενες. Συγκεκριμένα, η μέγιστη δόση τασπογλουτίδης συσχετίστηκε με ναυτία και έμετο στο 52% και 22% των ασθενών αντίστοιχα⁴³, ενώ 8-42% των ασθενών παραπονέθηκε για κεφαλαλγία⁴⁴.

Επί του παρόντος για τα δύο τελευταία ανάλογα δεν υφίστανται δεδομένα των δράσεών τους στο καρδιαγγειακό σύστημα.

Συμπεράσματα

Η ανακάλυψη των ινκρετινών, ειδικότερα του GLP-1 και των πλειοτρόπων δράσεών του, φέρνει στο φως άγνωστες μέχρι τώρα πτυχές της παθογένειας του σακχαρώδους διαβήτη και προσφέρει τη δυνατότητα πιο στοχευμένης θεραπευτικής παρέμβασης. Οι GLP-1 αγωνιστές αποτελούν ένα νέο α-

ντιδιαβητικό όπλο στην ιατρική φαρέτρα. Οι παράγοντες αυτοί φαίνεται ότι παρουσιάζουν ευεργετικές δράσεις στη ρύθμιση του διαβήτη, ενώ ασκούν καρδιοπροστασία και παράλληλα βελτιώνουν παραμέτρους που σχετίζονται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Οι μελέτες σε πειραματόζωα τόσο με την εξενατίδη και λιγότερο με τη λιραγλουτιδίδη είναι ως επί το πλείστον ενδεικτικές της ευεργετικής δράσης των GLP-1 αναλόγων στην καρδιά. Ωστόσο, θα πρέπει να τονισθεί ότι οι διαφορές τόσο στον σχεδιασμό όσο και στη διεξαγωγή των πειραμάτων επιδρούν διαφορετικά στα αποτελέσματα αυτών. Κλινικές μελέτες χορήγησης των προαναφερθέντων GLP-1 αναλόγων καθώς και της αλβιγλουτιδής και τασπογλουτιδής σε διαβητικούς ασθενείς παρουσιάζουν ενθαρρυντικά αποτελέσματα όσον αφορά τον γλυκαιμικό έλεγχο αλλά και τη δράση τους σε παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Το ενδεχόμενο μελλοντικής χορήγησής τους σε καρδιοπαθείς επεμβαίνει ριζικά στην ολιστική αντιμετώπιση της στεφανιαίας νόσου, καθώς είναι πιθανό να οδηγήσει σε βέλτιστη καρδιοπροστασία και άμβλυνση του μετεμφραγματικού κινδύνου. Περαιτέρω έρευνα, ωστόσο, κρίνεται αναγκαία τόσο για την τεκμηρίωση των ανωτέρω ενδείξεων όσο και για τη διατήρηση των ευεργετικών επιδράσεων των GLP-1 αναλόγων σε μακροχρόνιες θεραπείες.

Abstract

Tsekmekidou XA, Giavropouou M. GLP-1 analogues and cardiovascular danger. *Hellen Diabetol Chron* 2010; 3: 231-238.

Cardiovascular disease is considered one of the main causes of high morbidity and mortality worldwide. Diabetes mellitus type 2 is now an indisputable cardiovascular risk factor. Recent studies on the pathogenesis of diabetes have shed light on incretins. Especially, glucagon-like peptide-1 (GLP-1) seems to play an important role, among others, in the regulation of postprandial glucose levels. Based on the GLP-1 structure new antidiabetic agents have been designed, which gradually establish their place in the diabetes treatment. Such agents are exenatide, liraglutide, albiglutide and taspoglutide. Moreover, the new drugs appear to have a beneficial effect on other cardiovascular risk factors, giving the appropriate incentive for further research.

Βιβλιογραφία

1. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, Skoumas I, Stefanadis C. Prevalence and five-year incidence

- (2001-2006) of cardiovascular disease risk factors in a Greek sample: the ATTICA study. *Hellenic J Cardiol* 2009; 50: 388-95.
2. Gikasa A, Sotiropoulos A, Panagiotakos D, et al. Rising prevalence of diabetes among Greek adults: Findings from two consecutive surveys in the same target population. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 79: 325-9.
 3. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* 2007; 132: 2131-57.
 4. 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: 1696-705.
 5. Mentlein R, Gallwitz B, Schmidt WE. Dipeptidyl-peptidase IV hydrolyses gastric inhibitory polypeptide, glucagon-like peptide-1(7-36)amide, peptide histidine methionine and is responsible for their degradation in human serum. *Eur J Biochem* 1993; 214: 829-35.
 6. Underwood CR, Garibay P, Knudsen LB, et al. Crystal structure of glucagon-like peptide-1 in complex with the extracellular domain of the glucagon-like peptide-1 receptor. *J Biol Chem* 2009 (in press).
 7. Körner M, Stöckli M, Waser B, Reubi JC. Division of Cell Biology and Experimental Cancer Research, Institute of Pathology, University of Bern, Bern, 16 Switzerland, GLP-1 receptor expression in human tumors and human normal tissues: potential for in vivo targeting. *J Nucl Med* 2007; 48: 736-43.
 8. Buteau J, Foisy S, Joly E, Prentki M. Glucagon-like peptide 1 induces pancreatic β -cell proliferation via transactivation of the epidermal growth factor receptor. *Diabetes* 2003; 52: 124-32.
 9. Buteau J, El-Assaad W, Rhodes CJ, Rosenberg L, Joly E, Prentki M. Glucagon-like peptide-1 prevents beta cell glucolipotoxicity. *Diabetologia* 2004; 47: 806-15.
 10. Vilsbøll T, Holst JJ. Incretins, insulin secretion and Type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2004; 47: 357-66.
 11. Καζάκος Κ. Οι επιπτώσεις της αυτόνομης νευροπάθειας στο φαινόμενο ινκρετίνης σε μη ινσουλινοεξαρτούμενους διαβητικούς ασθενείς. Θεσσαλονίκη, Ελλάδα: Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, 1999. 46 σελ. Διδακτορική Διατριβή.
 12. Nauck M, Stöckmann F, Ebert R, Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1986; 29: 46-52.
 13. Knop FK, Vilsbøll T, Højberg PV, et al. Reduced incretin effect in type 2 diabetes: cause or consequence of the diabetic state? *Diabetes* 2007; 56: 1951-9.
 14. Drucker DJ, Philippe J, Mojsov S, Chick WL, Habener JF. Glucagon-like peptide I stimulates insulin gene expression and increases cyclic AMP levels in a rat islet cell line. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987; 84: 3434-8.
 15. Li Y, Cao X, Li LX, Brubaker PL, Edlund H, Drucker DJ. Beta-cell Pdx1 expression is essential for the glucoregulatory, proliferative, and cytoprotective actions of glucagon-like peptide-1. *Diabetes* 2005; 54: 482-91.
 16. Holz GG 4th, Kühtreiber WM, Habener JF. Pancreatic

- beta-cells are rendered glucose-competent by the insulinotropic hormone glucagon-like peptide-1(7-37). *Nature* 1993; 28: 362-5.
17. *Fehmman HC, Habener JF*. Functional receptors for the insulinotropic hormone glucagon-like peptide-I(7-37) on a somatostatin secreting cell line. *FEBS Lett* 1991; 279: 335-40.
 18. *Heller RS, Kieffer TJ, Habener JF*. Insulinotropic glucagon-like peptide I receptor expression in glucagon-producing alpha-cells of the rat endocrine pancreas. *Diabetes* 1997; 46: 785-91.
 19. *Asmar M, Holst JJ*. Glucagon-like peptide 1 and glucose-depende insulinotropic polypeptide: new advances. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010; 17: 57-62.
 20. *Meier JJ, Gallwitz B, Salmen S, et al*. Normalization of glucose concentrations and deceleration of gastric emptying after solid meals during intravenous glucagon-like peptide 1 in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2719-25.
 21. *Prigeon RL, Quddusi S, Paty B, D'Alessio DA*. Suppression of glucose production by GLP-1 independent of islet hormones: a novel extrapancreatic effect. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 285: 701-7.
 22. *Nikolaidis LA, Elahi D, Hentosz T, et al*. Recombinant glucagon-like peptide-1 increases myocardial glucose uptake and improves left ventricular performance in conscious dogs with pacing-induced dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2004; 110: 955-61.
 23. *Nikolaidis LA, Doverspike A, Hentosz T, et al*. Glucagon-like peptide-1 limits myocardial stunning following brief coronary occlusion and reperfusion in conscious canines. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 312: 303-8.
 24. *Bose AK, Mocanu MM, Carr RD, Brand CL, Yellon DM*. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) can directly protect the heart against ischemia/reperfusion injury. *Diabetes* 2005; 54: 146-51.
 25. *Bose AK, Mocanu MM, Carr RD, Yellon DM*. Glucagon like peptide-1 is protective against myocardial ischemia/reperfusion injury when given either as a preconditioning mimetic or at reperfusion in an isolated rat heart model. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005; 19: 9-11.
 26. *Nikolaidis LA, Mankad S, Sokos GG, et al*. Effects of glucagon-like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion. *Circulation* 2004; 109: 962-5.
 27. *Sokos GG, Nikolaidis LA, Mankad S, Elahi D, Shannon RP*. Glucagon-like peptide-1 infusion improves left ventricular ejection fraction and functional status in patients with chronic heart failure. *J Card Fail* 2006; 12: 694-9.
 28. *Neumiller JJ*. Differential chemistry (structure), mechanism of action, and pharmacology of GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors. *J Am Pharm Assoc* 2009; 49: 16-29.
 29. *Kim D, MacConell L, Zhuang D, et al*. Effects of once-weekly dosing of a long-acting release formulation of exenatide on glucose control and body weight in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 1487-93.
 30. *Timmers L, Henriques JP, de Kleijn DP, et al*. Exenatide reduces infarct size and improves cardiac function in a porcine model of ischemia and reperfusion injury. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 501-10.
 31. *Drucker DJ, Buse JB, Taylor K, et al*. DURATION-1 Study Group. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study. *Lancet* 2008; 372: 1240-50.
 32. *Klonoff DC, Buse JB, Nielsen LL, et al*. Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 275-86.
 33. *Russell-Jones D*. Molecular, pharmacological and clinical aspects of liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue. *Mol Cell Endocrinol* 2009; 297: 137-40.
 34. *Neumiller JJ*. Differential chemistry (structure), mechanism of action, and pharmacology of GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors. *J Am Pharm Assoc* (2003). 2009; 49 (Suppl 1): S16-29.
 35. *Noyan-Ashraf MH, Momen MA, Ban K, et al*. GLP-1R agonist liraglutide activates cytoprotective pathways and improves outcomes after experimental myocardial infarction in mice. *Diabetes* 2009; 58: 975-83.
 36. *Kristensen J, Mortensen UM, Schmidt M, Nielsen PH, Nielsen TT, Maeng M*. Lack of cardioprotection from subcutaneously and preischemic administered liraglutide in a closed chest porcine ischemia reperfusion model. *BMC Cardiovasc Disord* 2009; 9: 31.
 37. *Rossi MC, Nicolucci A*. Liraglutide in type 2 diabetes: from pharmacological development to clinical practice. *Acta Biomed* 2009; 80: 93-101.
 38. *McGill JB*. Insights from the Liraglutide Clinical Development Program – the Liraglutide Effect and Action in Diabetes (LEAD) studies. *Postgrad Med* 2009; 121: 16-25.
 39. *Liu H, Dear AE, Knudsen LB, Simpson RW*. A long-acting glucagon-like peptide-1 analogue attenuates induction of plasminogen activator inhibitor type-1 and vascular adhesion molecules. *J Endocrinol* 2009; 201: 59-66.
 40. *Bush MA, Matthews JE, De Boever EH, et al*. Safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of albiglutide, a long-acting glucagon-like peptide-1 mimetic, in healthy subjects. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11: 498-505.
 41. *Rosenstock J, Reusch J, Bush M, Yang F, Stewart M*. Potential of albiglutide, a long-acting GLP-1 receptor agonist, in type 2 diabetes: a randomized controlled trial exploring weekly, biweekly, and monthly dosing. *Diabetes Care* 2009; 32: 1880-6.
 42. *Matthews JE, Stewart MW, De Boever EH, et al*. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, safety, and tolerability of albiglutide, a long-acting glucagon-like peptide-1 mimetic, in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 4810-7.
 43. *Nauck MA, Ratner RE, Kapitza C, Berria R, Boldrin M,*

Balena R. Treatment with the human once-weekly glucagon-like peptide-1 analog taspoglutide in combination with metformin improves glycemic control and lowers body weight in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone: a double-blind placebo-controlled study. *Diabetes Care* 2009;

32: 1237-43.

44. *Kapitza C, Heise T, Birman P, Jallet K, Ramis J, Balena R.* Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of taspoglutide, a once-weekly, human GLP-1 analogue, after single-dose administration in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2009; 26: 1156-64.

Λέξεις-κλειδιά:

GLP-1 ανάλογα

Καρδιαγγειακή νόσος

Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2

Εξενατίδη

Λιραγλουτίδη

Key-words:

GLP-1 analogues

Cardiovascular disease

Diabetes mellitus type 2

Exenatide

Liraglutide