

GLP-1 Ανάλογα: Επίδραση στο β-κύτταρο

Ν.Ε. Ποντικίδης

Περίληψη

Τα τελευταία χρόνια έχει συγκεντρωθεί ένας σημαντικός όγκος πληροφοριών αναφορικά με τους μοριακούς μηχανισμούς που εμπλέκονται στην ανάπτυξη του παγκρέατος, στη ρύθμιση της έκφρασης των γονιδίων των β-κυττάρων και στον ρόλο των διαφόρων αυξητικών παραγόντων που παίρνουν μέρος στη διαφοροποίηση, ανάπτυξη και αναγέννηση των β-κυττάρων. Το προσομοιάζον με τη γλυκαγόνη πεπτίδιο-1 (GLP-1) που προέρχεται από το έντερο, έχει διαπιστωθεί τελευταία ότι διεγείρει όχι μόνον την έκκριση της ινσουλίνης από τα πάγκρεας, αλλά και τον πολλαπλασιασμό και διαφοροποίηση των β-κυττάρων από τα πρόδρομα κύτταρα του παγκρέατος, αυξάνοντας έτσι τον συνολικό αριθμό των β-κυττάρων. Αυτό δε επιτυγχάνεται μέσω προαγωγής της έκφρασης του νησιδιο-δωδεκαδικτυλικού μεταφραστικού παράγοντα IDX-1. Τα δεδομένα αυτά, όπως είναι φυσικό, ανοίγουν νέες προοπτικές στη θεραπεία των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη.

Εισαγωγή

Ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) ως γνωστόν, είναι το αποτέλεσμα της αποτυχίας των β-κυττάρων του παγκρέατος να παράγουν επαρκείς ποσότητες ινσουλίνης για τις ανάγκες του οργανισμού. Σημαντική συνιστώσα στη παθογένεια της νόσου είναι η ελάττωση του αριθμού των β-κυττάρων των νησιδίων του Langerhans. Η ανεπάρκεια της ινσουλίνης είναι απόλυτη στον ΣΔ-τύπου 1, λόγω πλήρους καταστροφής των β-κυττάρων από την αυτοάνοση εξεργασία και σχετική στον ΣΔ-τύπου 2, στον οποίο ελαττώνεται τόσο η μάζα των β-κυττάρων, όσο και η ικανότητά τους να ανταποκρίνονται στα ομόλογα ερεθίσματα εκκρίνοντας επαρκείς ποσότητες ινσουλίνης. Επιπλέον, στον ΣΔ-τύπου 2 οι περιφερικοί ιστοί παρουσιάζουν αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης.

Τα τελευταία χρόνια έχει σημειωθεί σημαντική πρόοδος στη κατανόηση του τρόπου αντικατάστασης των β-κυττάρων και της παραγωγής ινσουλίνης σε άτομα με ΣΔ. Το προσομοιάζον με τη γλυκαγόνη πεπτίδιο 1 (Glucagon-like peptide 1, GLP-1), το οποίο είναι μια σημαντική εντερική ορμόνη, έχει διαπιστωθεί ότι μεταξύ των άλλων ιδιοτήτων του, όπως είναι η επαγωγή της γλυκοζοεξαζωμένης έκκρισης της ινσουλίνης, η διέγερση της έκφρασης του γονιδίου της προϊνσουλίνης, η αναστολή της έκκρισης της γλυκαγόνης και η επιβράδυνση της γαστρικής παροχέτευσης^{1,2}, έχει

**Επιμελητής Τμήματος
Ενδοκρινολογίας &
Μεταβολισμού, Νοσοκομείο
“ΠΑΝΑΓΙΑ”, Θεσσαλονίκη**

την ικανότητα να ευοδώνει την ανάπτυξη και διαφοροποίηση των β-κυττάρων και ως εκ τούτου να αποκαθιστά τη λειτουργικότητά τους. Επιπλέον, το GLP-1 έχει βρεθεί ότι επαυξάνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη και ότι καταστέλλει το κέντρο της όρεξης^{3,4}. Σύμφωνα με τις υπάρχουσες μέχρι σήμερα πληροφορίες το GLP-1 δεν διεγείρει την έκκριση της ινσουλίνης μόνον σε φυσιολογικά άτομα, αλλά και σε ασθενείς με ΣΔ-τύπου 2. Παρόμοια δράση φαίνεται πως έχουν και οι αγωνιστές των υποδοχέων του GLP-1, όπως π.χ. η exendin-4. Τα νεότερα αυτά δεδομένα, είναι αυτονόητο, ότι ανοίγουν σημαντικές προοπτικές στην αντιμετώπιση των ασθενών με ΣΔ.

Ανάπτυξη, διαφοροποίηση και πολλαπλασιασμός των β-κυττάρων

Τα ενδοκρινικά κύτταρα των νησιδίων του παγκρέατος, συμπεριλαμβανομένων των β-κυττάρων, δεν αποτελούν έναν στατικό αλλά ένα δυναμικό και διαρκώς εξελισσόμενο ιστό. Ο πληθυσμός των β-κυττάρων διατηρείται σε λεπτή ισορροπία, μέσω της διαφοροποίησης και του πολλαπλασιασμού νέων νησιδιακών κυττάρων που προέρχονται από τα πρόδρομα ή αρχέγονα κύτταρα (stem cells) των παγκρεατικών πόρων, διαδικασία που ονομάζεται *νεογένεση* και του προγραμματισμένου θανάτου ή *απόπτωσης* των β-κυττάρων^{7,8}. Αυτή η δυναμική διαδικασία αντικατάστασης των β-κυττάρων, μέσω της νεογένεσης και της απόπτωσης, που γίνεται με ρυθμό 2-3% των κυττάρων την ημέρα, είναι μια καινούργια γνώση που έρχεται να αντικαταστήσει την παλαιά άποψη που θεωρούσε τα κύτταρα των νησιδίων να προέρχονται από τη νευρική ακρολοφία και να έχουν απεριόριστο χρόνο ζωής⁹. Η μάζα των β-κυττάρων σχετίζεται στενά με το σωματικό βάρος, τη παχυσαρκία και τις απαιτήσεις σε ινσουλίνη. Ωστόσο, υπάρχουν πολλοί παράγοντες ή ορμόνες που διεγείρουν ή αναστέλλουν την ανάπτυξη και λειτουργία των β-κυττάρων όπως θρεπτικές ουσίες (γλυκόζη, αμινοξέα και ΕΛΟ), ορμόνες (ινσουλίνη, ινσουλινόμορφοι αυξητικοί παράγοντες-IGF-I, IGF-II, γλυκαγόνη, γλυκοζο-εξαρωτώμενο ινσουλινολόγο πολυπεπτίδιο-GIP, γαστρίνη, χολοκυστοκινίνη-CCK, αυξητική ορμόνη-GH, προλακτίνη-PRL, λεπτίνη, πλακουντιακό γαλακτογόνο-PL, κ.α.)¹⁰ (Πίν. 1). Ένας τέτοιος μορφογενετικός / αυξητικός παράγοντας που ενέχεται στη νεογένεση των νησιδίων του παγκρέατος, και ιδιαίτερα στη νεογένεση των β-κυττάρων και έχει ινσουλινολόγο δράση είναι και ο GLP-1.

Πίνακας 1. Θρεπτικές ουσίες και Ορμόνες που διεγείρουν ή αναστέλλουν την ανάπτυξη και λειτουργία των β-κυττάρων¹⁰

Θρεπτικές Ουσίες

- Γλυκόζη, ΕΛΟ, αμινοξέα

Ορμόνες

- Ινσουλίνη
- Ινσουλινόμορφοι αυξητικοί παράγοντες (IGF-I, IGF-II)
- Γλυκαγόνη
- Γλυκοζοεξαρωτώμενο ινσουλινολόγο πολυπεπτίδιο (GIP)
- Γαστρίνη
- Χολοκυστοκινίνη (CCK)
- Αυξητική ορμόνη (GH)
- Προλακτίνη (PRL)
- Λεπτίνη
- Πλακουντιακό γαλακτογόνο (PL), κ.ά.
- Προσομοιάζον με ινσουλίνη πεπτίδιο 1 (GLP-1)

Το προσομοιάζον με τη γλυκαγόνη πεπτίδιο 1 (GLP-1)

Το προσομοιάζον με τη γλυκαγόνη πεπτίδιο 1 (GLP-1) ανήκει σε μια μεγαλύτερη οικογένεια πεπτιδίων που αποτελείται από έξι τουλάχιστον ισοπεπτίδια 28-37 αμινοξέων. Ωστόσο, για λόγους απλούστευσης ως GLP-1 θα θεωρούνται τα δύο ισοπεπτίδια GLP-1 (7-37) και GLP-1 (7-36), τα οποία είναι και τα μόνα προς το παρόν που είναι βιολογικά δραστικά πεπτίδια, παράγονται στο έντερο και απελευθερώνονται στην κυκλοφορία μετά από λήψη γεύματος¹¹. Όλα προέρχονται από την μετα-μεταφραστική απόσχιση της προγλυκαγόνης⁵. Τα GLPs ανήκουν σε μια μεγαλύτερη οικογένεια πεπτιδικών ορμονών που είναι γνωστή και ως υπερκοινογένεια PACAP (Pituitary Adenyl Cyclase-Activating Poly peptide)/γλυκαγόνης¹². Μέχρι σήμερα στην υπερκοινογένεια αυτήν έχουν συμπεριληφθεί 10 πεπτίδια με αριθμό αμινοξέων που κυμαίνεται από 27 έως 48 τα οποία ανάλογα με το μήκος τους είναι τα εξής: PACAP, σεκρετίνη, πεπτίδιο ιστιδίνης – μεθειονίνης (PHM), αγγειοδραστικό εντερικό πολυπεπτίδιο (VIP), γλυκαγόνη, GLP-1 (7-37) και – (7-36), GLP-2, GIP, εκλυτικό πεπτίδιο της GH (GRF) και PRP (PACAP – related peptide) (Πίν. 2).

Τα 9 από τα παραπάνω πεπτίδια είναι βιολογικά δραστικά, ενώ δεν έχει διαπιστωθεί κάτι ανάλογο για το PRP. Τα παραπάνω πεπτίδια παράγονται στο έντερο, το πάγκρεας και το κεντρικό και περιφερικό νευρικό σύστημα και εμφανίζουν ποικιλία βιολογικών δράσεων. Ορισμένα λειτουργούν και ως νευροδιαβιβαστές, ενώ άλλα, παρ' ότι

Πίνακας 2. Υπεροικογένεια πεπτιδικών ορμονών PACAP (Pituitary Adenyl Cyclase-Activating Polypeptide) / γλυκαγόνης ταξινομημένων ανάλογα με το μήκος τους¹²

Πεπτιδική ορμόνη	Αριθμός αμινοξέων
PACAP	27
Σεκρετίνη	27
PHM	27
VIP	28
Γλυκαγόνη	29
GLP-1	30
GLP-2	35
GIP	42
GRF	44
PRP	48

προέρχονται από το ίδιο πρόδρομο μόριο της προ-γλυκαγόνης, διαφέρουν σημαντικά στις φυσιολογικές ιδιότητές τους. Για παράδειγμα, η κύρια δράση της γλυκαγόνης είναι να διατηρεί σταθερά τα επίπεδα σακχάρου νηστείας, ενώ η κύρια δράση του GLP-1 είναι να διατηρεί τα επίπεδα σακχάρου σταθερά μετά από γεύμα, διεγείροντας την έκκριση της ινσουλίνης¹¹.

Το GLP-1 παράγεται στα ενδοκρινικά L-κύτταρα του βλεννογόνου του εντέρου¹³. Υψηλότερες συγκεντρώσεις GLP-1 παρατηρούνται στο άπω τμήμα της νηστίδας, του ειλεού και του ορθού¹⁴. Στον άνθρωπο είναι αμφίβολο αν παράγεται GLP-1 στο τμήμα του εντέρου εγγύς του συνδέσμου του Treitz¹⁴. Ανοσοδραστικότητα για GLP-1 έχει βρεθεί και στα α-κύτταρα του παγκρέατος καθώς και σε ορισμένες περιοχές του κεντρικού και περιφερικού νευρικού συστήματος^{15,16}.

Το GLP-1 απελευθερώνεται από τα L-κύτταρα στη κυκλοφορία μετά από λήψη μικτού γεύματος. Οι συγκεντρώσεις του στο πλάσμα ποικίλουν ανάλογα με τη σύνθεση και τη ποσότητα του γεύματος. Οι υδατάνθρακες αυξάνουν σημαντικά τα επίπεδα GLP-1 μέσα σε 15-30^{17,18}. Η γλυκόζη φαίνεται πως είναι ισχυρότερος διεγέρτης σε σχέση με τους πιο σύμπλοκους υδατάνθρακες^{18,19}. Η λήψη λιπαρού γεύματος προκαλεί πιο βραδεία και παρατεταμένη αύξηση του GLP-1 στο πλάσμα^{17,18}. Οι πρωτεΐνες και τα αμινοξέα προκαλούν επίσης ταχεία και παρατεταμένη απάντηση του GLP-1, η οποία ωστόσο συγκρινόμενη με εκείνη των υδατανθράκων είναι μικρότερου μεγέθους^{17,18,20}.

Φυσιολογικές δράσεις του GLP-1

Οι φυσιολογικές δράσεις του GLP-1 αντανakλούν τις λειτουργίες οργάνων στα οποία εκφρά-

ζονται οι ειδικοί υποδοχείς του GLP-1. Στα όργανα αυτά περιλαμβάνονται: τα παγκρεατικά νησίδια, το στομάχι, οι πνεύμονες, ο εγκέφαλος, οι νεφροί, η υπόφυση, η καρδιά και το λεπτό έντερο^{21,22}. Ωστόσο, υπάρχουν αναφορές για δράσεις του GLP-1 και σε όργανα όπως το ήπαρ, ο λιπώδης ιστός και οι σκελετικοί μύες στα οποία μέχρι στιγμής δεν έχουν απομονωθεί ανάλογοι υποδοχείς GLP-1¹¹.

Οι σημαντικότερες εξωπαγκρεατικές δράσεις του GLP-1 που έχουν μελετηθεί μέχρι σήμερα συνοπτικά είναι οι ακόλουθες: επιβράδυνση της μεταγευματικής κένωσης του στομάχου και της γαστρικής έκκρισης^{2,23,24}, αύξηση της λιπόλυσης και λιπογενετική δράση²⁵, διέγερση της γλυκογονοσύνθεσης στους μύες και στο ήπαρ¹¹ και αναστολή της επιθυμίας πρόσληψης νερού και τροφής στον υποθάλαμο¹¹ (Πίν. 3).

Πίνακας 3. Δράσεις του GLP-1

- Διεγείρει την γλυκοζο-εξαρτώμενη σύνθεση και έκκριση της ινσουλίνης
- Προάγει την αποκρυπτογράφιση του γονιδίου της προϊνσουλίνης
- Επιβραδύνει την κένωση του στομάχου
- Αναστέλλει την πρόσληψη τροφής και νερού
- Ελαττώνει άμεσα ή έμμεσα τα επίπεδα της γλυκαγόνης
- Αυξάνει την έκκριση της σωματοστατίνης
- Διεγείρει τη λιπόλυση και τη λιπογένεση
- Διεγείρει την γλυκογονοσύνθεση στο ήπαρ και τους μύες
- Αυξάνει την έκφραση του μεταφραστικού παράγοντα IDX-1
- Προάγει τη νεογένεση των β-κυττάρων.

GLP-1 και παγκρεατικά νησίδια

Η πρώτη και πιο γνωστή δράση του GLP-1 αφορά στα β-κύτταρα όπου θεωρείται ένας εξαιρετικά ισχυρός διεγέρτης της γλυκοζο-εξαρτώμενης έκκρισης της ινσουλίνης^{26,27} (Πίν. 3). Η δράση αυτή έχει διαπιστωθεί με άμεσο και έμμεσο τρόπο, τόσο σε πειραματόζωα όσο και στον άνθρωπο. Ποντίκια με μηδενική μετάλλαξη (null mutation) στον υποδοχέα του GLP-1 παρουσιάζουν σημαντική δυσανοχή στη γλυκόζη²⁸, ενώ ποντίκια με ετερόζυγη έλλειψη του υποδοχέα GLP-1 παρουσιάζουν επίσης παθολογική ανοχή υδατανθράκων και μειωμένη έκκριση ινσουλίνης²⁹. Ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι η ινσουλινotropος δράση του GLP-1 αμβλύνεται όσο τα επίπεδα της γλυκόζης βαίνουν μειούμενα στο πλάσμα. Αυτή η γλυκοζοεξαρτώμενη φύση του GIP-1, όπως επίσης και της άλ-

λης εντερικής ορμόνης του GLP, αποτελούν ένα δραστικό αντιρροπιστικό ορμονικό σύστημα κατά της υπογλυκαιμίας.

Ο GLP-1 δεν διεγείρει μόνον την έκκριση της ινσουλίνης, αλλά επίσης προάγει και την αποκρυπτογράφιση του γονιδίου της ινσουλίνης καθώς και τη βιοσύνθεση της ινσουλίνης^{1,2,25,30}. Οι δράσεις αυτές του GLP-1 διαφέρουν από εκείνες των σουλφονουλουριών κατά το ότι οι τελευταίες διεγείρουν μεν την έκκριση της ινσουλίνης χωρίς όμως να αυξάνουν ταυτόχρονα και τη βιοσύνθεση της προϊνσουλίνης³¹. Υποδοχείς GLP-1 έχουν ανιχνευθεί επίσης και στα α- και δ-κύτταρα των νησιδίων του παγκρέατος. Η έκκριση της σωματοστατίνης αυξάνεται μετά από χορήγηση GLP-1 σε παγκρεατικά νησίδια αρουραίων³² καθώς και σε απομονωμένο παγκρεατικό ιστό πειραματόζωων³³.

Η αναφερόμενη καταστολή της έκκρισης της γλουκαγόνης *in vivo*³³⁻³⁵ είναι μάλλον έμμεση δράση του GLP-1 μια και δεν έχουν ανιχνευθεί υποδοχείς GLP-1 στα α-κύτταρα και επιπλέον, η έκκριση της ινσουλίνης από τον GLP-1 είναι γνωστό ότι αναστέλλει την έκκριση της γλουκαγόνης²⁵. Τα δεδομένα που υπάρχουν συγκλίνουν στην άποψη ότι η αναστολή της γλουκαγόνης οφείλεται μάλλον σε παρακρινική δράση της ινσουλίνης και της σωματοστατίνης οι οποίες συνεκκρίνονται μετά από χορήγηση του GLP-1.

Μια πολύ σημαντική τέλος δράση του GLP-1, που τελευταία έτυχε ιδιαίτερης έρευνας και προσοχής, είναι ότι το GLP-1 αυξάνει την έκφραση του νησιδιο-δωδεκαδακτυλικού-μεταφραστικού παράγοντα IDX-1 (Islet duodenum homeobox-1) στα πρόδρομα ή αρχέγονα κύτταρα του παγκρέατος, κάτι που οδηγεί στη διαφοροποίησή τους (νεογένεση) σε ινσουλινο-παραγωγά β-κύτταρα^{5,23}.

Ο ρόλος του GLP-1 στην ανάπτυξη και διαφοροποίηση των β-κυττάρων

Ο νησιδιο-δωδεκαδακτυλικός μεταφραστικός παράγοντας IDX-1, γνωστός στη βιβλιογραφία και ως PDX-1, IPX-1, STF-1, IUF-1 και GRF-1⁵, θεωρείται σήμερα ως ένας θεμελιώδους σημασίας παράγοντας για την ανάπτυξη του παγκρέατος και τη ρύθμιση του αριθμού των ειδικών γονιδίων που ελέγχουν τον αριθμό των παγκρεατικών νησιδίων, συμπεριλαμβανομένου και του γονιδίου της ινσουλίνης³⁶⁻³⁹. Η καταστροφή του γονιδίου IDX-1 στα ποντίκια^{40,41} ή η ύπαρξη ομοζυγωτίας στη μεταβίβαση αδρανών αλληλίων IDX-1 στον άνθρωπο⁴², έχει ως αποτέλεσμα την αγενεσία του παγκρέατος.

Επιπλέον, η ύπαρξη ετεροζυγωτίας για τον IDX-1 προκαλεί πρόωμη έναρξη ΣΔ (MODY4) τόσο σε πειραματόζωα όσο και στον άνθρωπο³⁸.

Σε αρκετές μελέτες ιδιαίτερα παλαιότερες, φαίνεται ότι η χορήγηση αγωνιστών του GLP-1 προάγει την ανάπτυξη και διαφοροποίηση των β-κυττάρων, η δράση τους δε αυτή γίνεται μέσω της διέγερσης της έκφρασης του IDX-1 στο πάγκρεας. Η χορήγηση για παράδειγμα GLP-1 ή του αναλόγου του της exendin-4 σε αρουραίους⁴³ και διαβητικά db/db ποντίκια⁴⁴ ανέστρεψαν τη δυσανοχή στη γλυκόζη και βελτίωσαν τη γλυκαιμική ρύθμιση αντίστοιχα.

Τα παραπάνω δεδομένα αναφορικά με το ρόλο του GLP-1 και των αγωνιστών του στη διαφοροποίηση πρόδρομων κυττάρων των παγκρεατικών πόρων σε β-κύτταρα υποστηρίζονται από τα δεδομένα πρόσφατων *in vitro* και *in vivo* μελετών. Πιο συγκεκριμένα, η χορήγηση GLP-1 διεγείρει την έκφραση του IDX-1 σε κύτταρα ινσουλινώματος⁴, και διαφοροποιεί τα AR42J κύτταρα των παγκρεατικών πόρων σε ενδοκρινικά παγκρεατικά κύτταρα που παράγουν γλουκαγόνη και ινσουλίνη⁴⁵. Οι Stoffers και συν.⁴⁶ σε *in vivo* μελέτη σε ποντίκια κατέδειξαν ότι οι αγωνιστές GLP-1 διεγείρουν την έκφραση του IDX-1 και αυξάνουν τη μάζα των β-κυττάρων. Επιπλέον, η χορήγηση exendin-4 σε αρουραίους, όπως έδειξαν οι Xu και συν.⁴⁷, αυξάνει τη νεογένεση των β-κυττάρων. Οι ίδιοι συγγραφείς διαπίστωσαν ακόμη ότι σε αρουραίους με μερική παγκρεατεκτομή που εμφανίζουν διαβήτη μέσα σε 30 ημέρες, η χορήγηση exendin-4 τη 10^η μέρα μετά τη παγκρεατεκτομή, μειώνει δραματικά την εμφάνιση του διαβήτη⁴⁷. Η χορήγηση GLP-1 και/ή exendin-4 προκάλεσαν αύξηση της έκφρασης του IDX-1 στα κύτταρα των πόρων του παγκρέατος και παράλληλα διέγειραν την έκκριση ινσουλίνης, βελτίωσαν το σάκχαρο και αύξησαν το μέγεθος των νησιδίων και τη νεογένεση των β-κυττάρων σε ομόζυγα διαβητικά db/db ποντίκια⁴⁶.

Τα παραπάνω δεδομένα που προέρχονται από κυτταρικές σειρές και πειραματόζωα ενισχύουν την άποψη ότι η διέγερση του σήματος των υποδοχέων του GLP-1 στα κύτταρα των πόρων του παγκρέατος και των νησιδίων, οδηγεί στην αύξηση της μάζας των β-κυττάρων.

GLP-1 και GLP-1 ανάλογα στη θεραπεία του Σακχαρώδη Διαβήτη

Οι προαναφερθείσες δράσεις του GLP-1, το καθιστούν ιδανικό μέσο στη θεραπεία του ΣΔ-τύ-

που 2. Πράγματι στους ασθενείς αυτούς, η χορήγηση GLP-1 μπορεί να επαναφέρει στο φυσιολογικό τα επίπεδα του σακχάρου αίματος. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω συνδυασμένης δράσης στη διέγερση της έκκρισης της ινσουλίνης, στην αναστολή της έκκρισης της γλυκαγόνης (με παράλληλη μείωση της ηπατικής παραγωγής της γλυκόζης) με ταυτόχρονη βελτίωση της μεταγευματικής έξαρσης των τιμών του σακχάρου λόγω αναστολής της γαστρικής κένωσης. Αυτό δεν έχει διαπιστωθεί τόσο στους ανθρώπους⁴⁸ όσο και σε πειραματόζωα^{43, 44, 46}. Παρόμοια δράση φαίνεται πως έχει και το ανάλογο του GLP-1, η exendin-4⁴⁹. Λόγω της παράλληλης δράσης της στην αναστολή της πρόσληψης της τροφής και κατ'επέκταση στη συνακόλουθη απώλεια βάρους, έχει ευεργετική επίδραση στην ινσουλινοευαισθησία, με αποτέλεσμα να βελτιώνεται ακόμη περισσότερο η δυσανοχή στους υδατάνθρακες ιδιαίτερα στους παχύσαρκους ασθενείς.

Τέλος, η πολύ σημαντική της δράση στη διαφοροποίηση και στον πολλαπλασιασμό των β-κυττάρων, αυξάνει τις ελπίδες για μακροχρόνια ρύθμιση του διαβήτη συγκριτικά με τις συμβατικές θεραπείες οι οποίες αποτυγχάνουν συνήθως μετά παρέλευσης ορισμένων ετών.

Το μείζον όμως πρόβλημα της θεραπευτικής εφαρμογής του GLP-1 είναι η ταχεία διάσπαση και απενεργοποίησή του από την διπεπτιδυλ-πεπτιδάση IV (DPP-IV)⁵⁰. Γίνεται ωστόσο προσπάθεια να παρακαμφθεί αυτό το πρόβλημα είτε με τη χορήγηση ανθεκτικών αναλόγων του GLP-1⁴⁹, είτε με τη χορήγηση αναστολέων της DPP-IV⁵¹.

Ο ιδανικός τρόπος και η συχνότητα χορήγησης της exendin-4 στον ΣΔ παραμένει υπό διερεύνηση. Η εφ'άπαξ χορήγησή της μειώνει τα επίπεδα του σακχάρου αίματος και της HbA1c, ενώ για τη μείωση της πρόσληψης της τροφής, του σπλαγχνικού λίπους καθώς και του σωματικού βάρους απαιτούνται δύο δόσεις την ημέρα⁴⁹. Λόγω του ότι η χορήγηση GLP-1 δεν προκαλεί υπογλυκαιμία θα μπορούσε να χορηγηθεί και σε ευγλυκαιμικά άτομα για τη θεραπεία της παχυσαρκίας⁴⁸. Ωστόσο οι μακροχρόνιες δράσεις των GLP-1 ή της exendin-4 στο σωματικό βάρος τόσο σε διαβητικούς ασθενείς όσο και σε μη διαβητικούς δεν έχουν μέχρι σήμερα διευκρινιστεί²³.

Abstract

Pontikides N. Glucagon like peptide 1 (GLP-1) analogues: Effects on b-cell. Hellen Diabetol 2002; 1: 29-36.

Glucagon like peptide 1 (GLP-1) is an important glucose-regulating hormone that is secreted from intestinal L cells in response to different nutrient stimuli. The biologically active forms of GLP-1 [GLP-1 (7-36) and GLP-1 (7-37)] have been demonstrated to possess multiple effects including enhancement of glucose-dependent insulin secretion and suppression of glucagon secretion, gastric emptying and food intake. Additional actions of GLP-1 include enhancement of insulin sensitivity and induction of b-cell differentiation and proliferation. GLP-1 not only enhances insulin secretion in normal subjects but also in those with type 2 diabetes mellitus. These actions of GLP-1 as well as GLP-1 receptor agonists such as exendin-4, may have great clinical potential for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus.

Βιβλιογραφία

1. Fehmman H C, Goke R, Goke B. Cell and molecular biology of the incretin hormones glucagon-like peptide-I and glucose-dependent insulin releasing polypeptide. *Endocr Rev* 1995; 16: 390-410.
2. Drucker DJ. Glucagon-like peptide. *Diabetes* 1998; 47: 159-169.
3. Sandhu H, Wiesenthal SR, MacDonald PE, et al. Glucagon-like peptide 1 increases insulin sensitivity in depancreatized dogs. *Diabetes*. 1999; 48: 1045-1053.
4. Wang X, Cahill CM, Pineyro MA, et al. Glucagon-like peptide-1 regulates the beta cell transcription factor, pdx-1, in insulinoma cells. *Endocrinology* 1999; 140: 4904-4907.
5. Habener JF. Glucagonlike peptide-1 agonist stimulation of b-cell growth and differentiation. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2001; 8: 74-81.
6. Gutnjak MC, Guenifi A, Berggren LK, et al. Glucagon-like peptide I enhances the insulinotropic effect of glibenclamide in NIDDM patients and in the perfused rat pancreas. *Diabetes Care* 1996; 19: 857-863.
7. Peters J, Jurgensen A, Kloppel G. Ontogeny, differentiation and growth of the endocrine pancreas. *Virchows Arch* 2000; 436: 527-538.
8. Bonner – Weir S. Islet growth and development in the adult. *J Mol Endocrinol* 2000; 24: 297-302.
9. Pearse AG. Islet cell precursors are neurons. *Nature* 1982; 295: 96-97.
10. Nielsen JH, Galsgaard ED, Moldrup A, et al. Regulation of b-cell mass by hormones and growth factors. *Diabetes* 2001; 50 (suppl 1): S25-S29.
11. Kieffer TJ, Habener JF. The glucagon-like peptide. *Endocr Rev* 1999; 20: 876-913.
12. Sherwood NM, Krueckl SL, McRory JE. The origin and function of the pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) / glucagon superfamily. *Endocr Rev* 2000; 21: 619-670.
13. Orskov C, Holst JJ, Poulsen SS, Kirgegaard P. Pancreatic and intestinal processing of proglucagon in man. *Diabetologia* 1987; 30: 874-881.

14. *Eissele R, Göke R, Willemer S, et al.* Glucagon-like peptide-1 cells in the gastrointestinal tract and pancreas of the rat, pig and man. *Eur J Clin Invest* 1992; 22: 283-291.
15. *Orskov C, Rabenhøj L, Kofod H, et al.* Production and secretion of the amidated and glycine-extended glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in man. *Diabetes* 1994; 43: 535-539.
16. *Larsen PJ, Tang-Christensen M, Holst JJ, Orskov C.* Distribution of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and other proglucagon derived peptides in the rat hypothalamus and brain stem. *Neuroscience* 1997; 77: 257-270.
17. *Hermann C, Göke R, Richter G, et al.* Glucagon-like peptide-1 and the glucose-dependent insulin-releasing peptide plasma levels in response to nutrients. *Digestion* 1995; 56: 117-126.
18. *Elliott RM, Morgan LM, Tredger A, et al.* Glucagon-like peptide-1 (7-36) amide and the glucose-dependent insulinotropic polypeptide secretion in response to nutrient ingestion in man: acute post-prandial and 24-h secretion patterns. *J Endocrinol* 1993; 138: 159-166.
19. *Orskov C, Jeppesen J, Madsbad S, Holst JJ.* Proglucagon products in plasma of noninsulin-dependent diabetics and nondiabetic controls in the fasting state and after oral glucose and intravenous arginine. *J Clin Invest* 1991; 87: 415-423.
20. *Fieseler P, Bridenbaugh S, Nustede R, et al.* Physiological augmentation of amino acid-induced insulin secretion by GLP and GLP-1 but not by CCK-8. *Am J Physiol* 1995; 268: E 949-E955.
21. *Bullock BP, Heller RS, Habener JE.* Tissue distribution of messenger ribonucleic acid encoding the rat glucagon-like peptide-1 receptor. *Endocrinology* 1996; 137: 2968-2978.
22. *Campos RV, Lee YC, Drucker DJ.* Divergent tissue-specific and developmental expression of receptors for glucagon and glucagon-like peptide-1 in mouse. *Endocrinology* 1994; 134: 2156-2164.
23. *Drucker DJ.* Minireview: The glucagon-like peptide. *Endocrinology* 2001; 142: 521-527.
24. *Göke R, Fehmann H-C, Göke B.* Glucagon-like peptide-1 (7-36) amide is a new incretin/enterogastrone candidate. *Eur J Clin Invest* 1991; 21: 135-144.
25. *Habener JF.* The incretin notion and its relevance to diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1993; 22: 775-793.
26. *Mojsov S, Weir GC, Habener JF.* Insulinotropin: glucagon-like peptide-1 (7-37) co-encoded in the glucagon gene is a potent stimulator of insulin release in the perfused rat pancreas. *J Clin Invest* 1987; 79: 616-619.
27. *Kreymann B, Ghatei MA, Williams G, Bloom SR.* Glucagon-like peptide-1 (7-36): a physiological incretin in man. *Lancet* (2) 1987; 1300-1304.
28. *Scrocchi LA, Brown TJ, MacLusky N, et al.* Glucose intolerance but normal satiety in mice with null mutation in the glucagon-like peptide-1 receptor gene. *Nature Med* 1996; 2: 1254-1258.
29. *Scrocchi LA, Marshall BA, Cook SM, et al.* Identification of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) actions essential for glucose homeostasis in mice with disruption of GLP-1 receptor signaling. *Diabetes* 1998; 47: 632-639.
30. *Fehmann H-G, Habener JF.* Insulinotropic hormone glucagon-like peptide-I(7-37) stimulation of proinsulin gene expression and proinsulin biosynthesis in insulinoma beta TC-1 cells. *Endocrinology* 1992; 130: 159-166.
31. *Gerich JE.* Oral hypoglycemic agents. *N Engl J Med* 1989; 321: 1231-1245.
32. *Heller RS, Aponte GW.* Intra-islet regulation of hormone secretion by glucagon-like peptide-1 (7-36) amide. *Am J Physiol* 1995; 269: G 853-G 860.
33. *Kawai K, Suzuki S, Ohashi S.* Comparison of the effects of glucagon-like peptide-1 (1-37) and (7-37) and glucagon on islet hormone release from isolated perfused canine and rat pancreas. *Endocrinology* 1989; 124: 1768-1773.
34. *Suzuki K, Kawai K, Ohashi S, et al.* Comparison of the effects of various C-terminal and N-terminal fragment peptides of glucagon-like peptide-1 on insulin and glucagon release from the isolated perfused rat pancreas. *Endocrinology* 1989; 125: 3109-3114.
35. *Fridolf T, Bottcher G, Sundler F, Ahren B.* GLP-1 and GLP-1 (7-36) amide: influences on basal and stimulated insulin and glucagon secretion in the mouse. *Pancreas* 1991; 6: 208-215.
36. *Eddlund H.* Transcribing pancreas. *Diabetes* 1998; 47: 1817-1823.
37. *Habener JF, Stoffers DA.* A newly discovered role of transcription factors involved in pancreas development and the pathogenesis of diabetes mellitus. *Proc Assoc Am Physicians* 1998; 110: 12-21.
38. *Stoffers DA, Ferrer J, Clarke WL, et al.* Early-onset type-II diabetes mellitus (mody4) linked to ipf 1. *Nat Genet* 1997; 17: 138-139.
39. *Huang HP, Tsai MJ.* Transcription factors involved in pancreatic islet development. *J Biomed Sci* 2000; 7: 27-34.
40. *Jonsson J, Carlsson L, Eddlund T, et al.* Insulin-promoter – factor 1 is required for pancreas development in mice. *Nature* 1994; 371: 606-609.
41. *Offield MF, Jetton TL, Labosky PA, et al.* Pdx-1 is required for pancreatic outgrowth and differentiation of the rostral duodenum. *Development* 1996; 122: 983-995.
42. *Stoffers DA, Zinkin NT, Stanojevic V, et al.* Pancreatic agenesis attributable to a single nucleotide deletion in the human ipf1 gene coding sequence. *Nat Genet* 1997; 15: 106-110.
43. *Wang Y, Perfetti R, Greig NH, et al.* Glucagon-like peptide-1 can reverse the age-related decline in glucose tolerance in rats. *J Clin Invest* 1997; 99: 2883-2889.
44. *Greig NH, Holloway HW, De Ore KA, et al.* Once daily injection of exendin-4 to diabetic mice achieves long-term beneficial effects on blood glucose concentrations. *Diabetologia* 1999; 42: 45-50.
45. *Zhou J, Wang X, Pineyro MA, et al.* Glucagon-like peptide 1 and exendin-4 convert pancreatic ar42j cells into glucagons – and insulin – producing cells. *Diabetes*

- 1999; 48: 2358-2366.
46. *Stoffers DA, Kieffer TJ, Hussain MA, et al.* Insulinotropic glucagon-like peptide 1 agonists stimulate expression of homeodomain protein IDX-1 and increase islet size in mouse pancreas. *Diabetes* 2000; 49: 741-748.
47. *Xu G, Stoffers DA, Habener JF, et al.* Exendin-4 stimulates both beta-cell replication and neogenesis, resulting in increased beta-cell mass and improved glucose tolerance in diabetic rats. *Diabetes* 1999; 48: 2270-2276.
48. *Holst JJ.* Gut hormones as pharmaceuticals. From enteroglucagon to GLP-1 and GLP-2. *Regulatory Peptides* 2000; 93: 45-51.
49. *Szayna M, Doyle ME, Belkey JA, et al.* Exendin-4 decelerates food intake, weight gain, and fat deposition in Zucker rats. *Endocrinology* 2000; 141: 1936-1941.
50. *Deacon CF, Nauck MA, Toft-Nielsen M, et al.* Both subcutaneously and intravenously administered glucagon-like peptide 1 are rapidly degraded from the NH₂-terminus in type II diabetic patients and in healthy subjects. *Diabetes* 1995; 44: 1126-1131.
51. *Holst JJ, Deacon CF.* Inhibition of the activity of dipeptidyl-peptidase IV as a treatment for type 2 diabetes. *Diabetes* 1998; 47: 1663-1670.

Λέξεις κλειδιά:

Σακχαρώδη διαβήτη

Προσομοιάζον με γλυκαγόνη πεπτίδιο

Key Words:

Diabetes Mellitus

Glucagon-like peptide