

## Οι επιδράσεις του GLP-1 και των αγωνιστών του υποδοχέα GLP-1 στα βήτα κύτταρα του παγκρέατος

Α. Κυβεντίδης<sup>1</sup>  
Γ. Τζημαγιώργης<sup>2</sup>  
Ε. Σπανουδάκης<sup>3</sup>  
Τ. Διδάγγελος<sup>1</sup>

### Περίληψη

Για την ίδια αύξηση των επιπέδων γλυκόζης στο πλάσμα, εκκρίνεται περισσότερη ινσουλίνη αν η χορήγηση γλυκόζης γίνει από το στόμα σε σύγκριση με ισογλυκαιμική ενδοφλέβια φόρτιση. Αυτή η παρατήρηση ονομάστηκε φαινόμενο της ινκρετίνης και οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στο Παρόμοιο με το Γλουκαγόνο Πεπτίδιο-1 [(glucagon-like peptide-1 (GLP-1)] και στο Γλυκοζο-εξαρτώμενο Ινσουλινοτρόπο Πολυπεπτίδιο [glucose-dependent insulin releasing polypeptide (GIP)]. Το φαινόμενο αυτό είναι σημαντικά ελαττωμένο σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη. Παράλληλα φαίνεται ότι το GLP-1 επηρεάζει ενεργά όλο τον μεταβολισμό των β-κυττάρων του παγκρέατος. Αναστέλλει την απόπτωση και προωθεί τον πολλαπλασιασμό τους χάρη στην ενεργοποίηση του μεταγραφικού παράγοντα Παγκρεατική και Δωδεκαδακτυλική Ομοιοακολουθία-1 [Pancreatic and Duodenal Homeobox-1 (PDX-1)]. Αυτό οδηγεί στη συσσώρευση κυκλικού AMP και την ενεργοποίηση των κινασών. Το GLP-1 προάγει τη βιοσύνθεση και έκκριση της ινσουλίνης. Τα ανάλογα του GLP-1 που έχουν αναπτυχθεί μέχρι σήμερα είναι η εξενατίδη-4, η λιραγλουτίδη, η σεμαγλουτίδη και η λιξισενατίδη. Ασκούν ισχυρότερη επίδραση από το αρχικό μόριο. Η εξενατίδη-4 αφενός μπορεί να αυξήσει τη μάζα των β-κυττάρων σε πειραματόζωα και αφετέρου συμβάλλει στη διαφοροποίηση μεσεγχυματικών κυττάρων του μυελού των οστών προς κύτταρα που παράγουν ινσουλίνη. Η λιραγλουτίδη προστατεύει τα β-κύτταρα από τη λιποτοξικότητα.

### Εισαγωγή

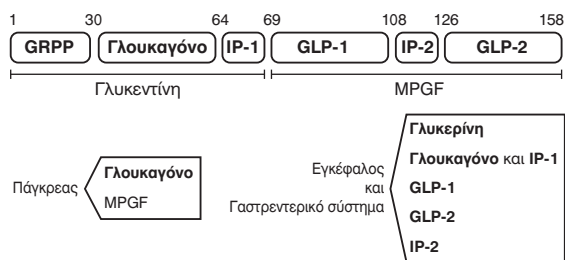
Στις αρχές του 20ού αιώνα γεννήθηκε η ιδέα ότι παράγοντες του εντέρου επηρεάζουν την ενδοκρινική έκκριση. Ο όρος εκκριματίνη (ή σεκρετίνη) πρωτοχρησιμοποιήθηκε για να ορίσει παράγοντες που ρυθμίζουν την έκκριση του παγκρέατος. Το 1920 εισήχθη και ο όρος ινκρετίνη για να περιγράψει νέους παράγοντες που ενισχύουν την παγκρεατική έκκριση. Η εκκριματίνη και οι ινκρετίνες εκκρίνονται από τα ενδοκρινικά κύτταρα του βλεννογόνου του δωδεκαδακτύλου και του λεπτού εντέρου. Αυτό όμως δεν ήταν γνωστό κατά την ανακάλυψή τους.

<sup>1</sup> Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, ΓΠΝ Θεσσαλονίκης ΑΧΕΠΑ, ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη  
<sup>2</sup> Εργαστήριο Βιολογικής Χημείας, ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη  
<sup>3</sup> Αιματολογική Κλινική, ΓΠΝ Αλεξανδρούπολης, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης

### Παρόμοιο με το Γλουκαγόνο Πεπτίδιο-1

Το γονίδιο που κωδικοποιεί το Παρόμοιο με το γλουκαγόνο Πεπτίδιο-1 [Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1)] εμπεριέχεται μέσα στο γονίδιο του προ-Γλουκαγόνου και εδράζεται στο μακρύ σκέλος του χρωμοσώματος 2 (Εικ. 1). Το γονίδιο του προ-γλουκαγόνου κωδικοποιεί το Γλουκαγόνο, το Παρόμοιο με το Γλουκαγόνο Πεπτίδιο-1 (GLP-1) και το Παρόμοιο με το Γλουκαγόνο Πεπτίδιο-2 (GLP-2) και άλλα πεπτίδια που προέρχονται από αυτό<sup>1</sup>.

Το γλουκαγόνο είναι το κύριο προϊόν της επεξεργασίας του προ-γλουκαγόνου στην ενδοκρινή μοίρα του παγκρέατος. Το GLP-1 παράγεται μαζί με το GLP-2 και το εντερογλουκαγόνο στα εντερο-ενδοκρινή L κύτταρα. Στο πάγκρεας από τις μεταμεταγραφικές τροποποιήσεις του προ-γλουκαγόνου παράγεται κυρίως γλουκαγόνο, ενώ στα εντερο-ενδοκρινή L κύτταρα παράγεται GLP-1, GLP-2 και γλυκεντίνη (εντερογλουκαγόνο). Παρ' όλο που έχουν μεγάλη ομολογία, τα πεπτίδια GLP-1 και GLP-2 δεν έχουν την ίδια δράση. Το GLP-2 είναι ρυθμιστής της ανάπτυξης των κυττάρων του εντερικού σωλήνα<sup>2</sup>. Οι δράσεις του GLP-1 συνοψίζονται στον πίνακα 1.



**Εικόνα 1.** Η δομή του προ-γλουκαγόνου των θηλαστικών και τα πεπτίδια που προέρχονται από αυτό.  
*aGRPP: Glicentin Related Pancreatic Polypeptide* – Παγκρεατικό Πολυπεπτίδιο που σχετίζεται με τη Γλυκεντίνη, *IP-1: Interferon gamma inducible Protein-1* – Πρωτεΐνη-1 που εκφράζεται από την επίδραση της *Interferon gamma*, *GLP-1: Glucagon-like Peptide-1* – Παρόμοιο με το Γλουκαγόνο Πεπτίδιο-1, *IP-2: Interferon gamma inducible Protein-2* – Πρωτεΐνη-2 που εκφράζεται από την επίδραση της *Interferon gamma*, *GLP-2: Glucagon-like Peptide-2* – Παρόμοιο με το Γλουκαγόνο Πεπτίδιο-2, *MPGF: Major Pro-glucagon Fragment* – Κυρίως τμήμα του Προ-γλουκαγόνου.

**Πίνακας 1.** Οι δράσεις του GLP-1 στον ανθρώπινο οργανισμό. Τροποποιημένο από (3).

Δράσεις του GLP-1 στον ανθρώπινο οργανισμό	
<b>Υποθάλαμος</b>	Μείωση της όρεξης και της πρόσληψης τροφής
<b>Στόμαχος</b>	Μείωση της κινητικότητας και αύξηση του αισθήματος κορεσμού
<b>α-κύτταρα του παγκρέατος</b>	Μείωση της έκκρισης του γλουκαγόνου
<b>β-κύτταρα του παγκρέατος</b>	Αύξηση της βιοσύνθεσης και έκκρισης της ινσουλίνης Νεογένεση των β-κυττάρων
<b>Ήπαρ</b>	Μείωση της απελευθέρωσης της γλυκόζης
<b>Λιπώδη κύτταρα</b>	Αύξηση της λιπογένεσης

### Ινσουλινότροπα ερεθίσματα

Η απελευθέρωση της ινσουλίνης κατά τη διάρκεια των γευμάτων εξαρτάται:

– Από την άμεση δράση των θρεπτικών συστατικών.

– Από τα πεπτίδια-ορμόνες που απελευθερώνονται από το έντερο. Χαρακτηριστικό των β-κυττάρων είναι η ευαισθησία σε αυτές τις ορμόνες. Στον άνθρωπο δύο γαστρεντερικές πεπτιδικές ορμόνες είναι υπεύθυνες για το φαινόμενο της ινκρετίνης. Είναι το Γλυκοζο-εξαρτώμενο Ινσουλινο-εκκριτικό Πολυπεπτίδιο [glucose-dependent insulin releasing polypeptide (GIP)] και το Παρόμοιο με το Γλουκαγόνο Πεπτίδιο-1 [glucagon-like peptide-1 (GLP-1)]. Και τα δύο πεπτίδια εκκρίνονται κατά την πέψη των τροφών και ενισχύουν την απελευθέρωση ινσουλίνης από τα β-κύτταρα.

– Από το παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα, το οποίο προκαλεί την κεφαλική φάση της έκκρισης ινσουλίνης. Έτσι, καθίστανται οι χολινεργικοί υποδοχείς των β-κυττάρων μέρος του μηχανισμού που επιτρέπει την εξαιρετικά συντονισμένη έκκριση.

### Το φαινόμενο της ινκρετίνης

Η σύνδεση μεταξύ του γαστρεντερικού συστήματος και της ενδοκρινούς μοίρας του παγκρέατος διαπιστώθηκε το 1960 όταν η ινσουλίνη μπορούσε να μετρηθεί στο πλάσμα. Κλινικές μελέτες έδειξαν ότι για την ίδια αύξηση των επιπέδων γλυκόζης στο πλάσμα, εκκρίνεται περισσότερη ινσουλίνη αν η χορήγηση γλυκόζης γίνει από τον πεπτικό σωλήνα σε σύγκριση με την ισογλυκαιμική ενδοφλέβια χορήγηση γλυκόζης. Αυτά τα ευρήματα δείχνουν ότι τα εντερικά κύτταρα εκκρίνουν ινκρετίνες χάρη στην επίδραση της γλυκόζης και όλων των θρεπτικών ουσιών<sup>4</sup>.

## Μείωση του φαινομένου της ινκρετινής στον Σακχαρώδη Διαβήτη

Οι δύο ορμόνες που συνιστούν τις ινκρετίνες, Εξαρτώμενο από Γλυκόζη Ινσουλινοτρόπο Πολυπεπίδιο (GIP) και Παρόμοιο με το Γλουκαγόνο Πεπτίδιο-1 (GLP-1), είναι υπεύθυνες για το 50-70% της μεταγευματικής έκκρισης ινσουλίνης σε υγιείς ενήλικες. Όμως η συμβολή τους στη συνολική έκκριση ινσουλίνης σε διαβητικούς τύπου 2 είναι κάτω από 20%. Οι αιτίες αυτής της διαφοράς δεν έχουν βρεθεί<sup>5</sup>.

Η μείωση της έκκρισης του GLP-1 στους διαβητικούς τύπου 2 παρατηρείται 2-3 ώρες μετά το γεύμα, ενώ τα επίπεδα του GLP-1 δεν μεταβάλλονται ιδιαίτερα στην άμεση μεταγευματική περίοδο. Έτσι τα μειωμένα επίπεδα GLP-1 δεν είναι υπεύθυνα για τη μειωμένη μεταγευματική έκκριση ινσουλίνης<sup>6,7</sup>. Η συγκέντρωση του GLP-1 έχει μεγάλη διακύμανση, τόσο ανάμεσα στους διαβητικούς όσο και ανάμεσα στους υγιείς. Ακόμη και στην ομάδα των διαβητικών η μέση τιμή της συγκέντρωσης GLP-1 είναι κοντά στα φυσιολογικά όρια, γεγονός που υποδηλώνει ότι δεν είναι υπεύθυνη η μειωμένη συγκέντρωση του GLP-1 για την εμφάνιση διαβήτη<sup>8</sup>.

Η υπεργλυκαιμία στους διαβητικούς τύπου 2 μπορεί να διακοπεί με τη χορήγηση ενδοφλεβίως GLP-1, ακόμη και σε μικρές δόσεις<sup>9</sup>. Επομένως δεν φαίνεται να υπάρχει εμπόδιο στη δράση του GLP-1 στους διαβητικούς τύπου 2. Πιθανότατα η μειωμένη έκκριση ινσουλίνης οφείλεται στη γενικότερη μειωμένη παραγωγή ινσουλίνης και εκκριτική ικανότητα των β-κυττάρων του παγκρέατος<sup>10</sup>. Αντίθετα η χορήγηση του GIP σε διαβητικούς τύπου 2 προκάλεσε την έκκριση μόνο 46% της απαιτούμενης ποσότητας ινσουλίνης. Δεν υπάρχει ακόμη επαρκής ερμηνεία αυτού του φαινομένου<sup>11</sup>. Επίσης το GIP διεγείρει την έκκριση γλουκαγόνου, που είναι ανταγωνιστική ορμόνη της ινσουλίνης<sup>12</sup>.

Έξι πιθανοί παράγοντες συντελούν στη μείωση του φαινομένου της ινκρετινής:

### (α) Μειωμένη εκκριτική ικανότητα των β-κυττάρων

Η μείωση του φαινομένου της ινκρετινής στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ίσως να αντανάκλα περισσότερο τη μειωμένη εκκριτική ικανότητα των β-κυττάρων, παρά την ύπαρξη προβλήματος στη δράση ή έκκριση των ινκρετινών. Σύμφωνα με αυτή τη θεωρία είναι η παρατήρηση ότι το φαινόμενο της ινκρετινής είναι αντιστρόφως ανάλογο με τη γλυκόζη νηστείας<sup>13</sup>. Άρα οι υγιείς με χαμηλό-

τερη γλυκόζη νηστείας έχουν εντονότερο φαινόμενο ινκρετινής, ενώ οι διαβητικοί με υψηλή γλυκόζη νηστείας το έχουν μειωμένο. Επίσης παρόμοια ελάττωση του φαινομένου βρίσκεται σε όλους τους τύπους του σακχαρώδους διαβήτη.

### (β) Μειωμένη έκκριση ινκρετινών

Η μειωμένη έκκριση του GLP-1 που συμβαίνει 2-4 ώρες μετά τα γεύματα δεν συμπίπτει με την έκκριση ινσουλίνης που συμβαίνει 30-60 λεπτά μετά το γεύμα<sup>13</sup>. Παρ' όλα αυτά, οι συγκεντρώσεις GLP-1, και ενδεχομένως του GIP, να είναι σημαντικά μειωμένες σε καταστάσεις μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας, σε σύγκριση με τα μεγαλύτερα επίπεδα που υπάρχουν σε καταστάσεις ευγλυκαιμίας. Πιθανότατα η υπεργλυκαιμία αναστέλλει τη γαστρική κένωση και αλυσιδωτά αναστέλλεται και η έκκριση των ινκρετινών<sup>14</sup>. Άρα η ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης θα μπορούσε να βελτιώσει αυτή την κατάσταση. Αυτό όμως δεν επιβεβαιώθηκε. Η συγκέντρωση γλυκόζης αίματος δεν σχετίζεται σημαντικά με την έκκριση του GLP-1<sup>13</sup>.

### (γ) Απώλεια της δράσης του GIP

Θα μπορούσε να οφείλεται στη μειωμένη ευαισθησία των β-κυττάρων στη GIP διέγερση. Παράλληλα τα β-κύτταρα έχουν μειωμένη ευαισθησία και στα υπόλοιπα εκκριταγωγά της ινσουλίνης και κυρίως στη γλυκόζη. Οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 εκκρίνουν 85% λιγότερη ινσουλίνη σε σχέση με τους μάρτυρες έπειτα από bolus ενδοφλέβια χορήγηση γλυκόζης.

Το μέγεθος της μειωμένης ευαισθησίας στην έκκριση ινσουλίνης είναι αντίστοιχο για το GIP<sup>15</sup>. Αυτό ενισχύει την ιδέα ότι το GIP και η γλυκόζη επιδρούν στο β-κύτταρο μέσω κοινού μεταβολικού μονοπατιού.

### (δ) Η υπεργλυκαιμία

Η υπεργλυκαιμία θεωρείται παράγοντας παρεμπόδισης του φαινομένου της ινκρετινής. Η αυστηρότερη ρύθμιση του σακχάρου αίματος θα προκάλούσε αύξηση του φαινομένου της ινκρετινής; Μία ομάδα διαβητικών με φτωχή ρύθμιση σακχάρου αίματος (HbA1c=8,6±1,3) τέθηκε σε αυστηρή παρακολούθηση και ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης για έναν μήνα. Αποκαλύφθηκε στο τέλος του μήνα σημαντική αύξηση των ινσουλινοτρόπων δράσεων των GLP-1 και GIP, μόνο όμως στη μεταγευματική περίοδο<sup>16</sup>. Πιθανόν η «ξεκούραση» των β-κυττάρων με την εντατική ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης από την εξωγενή χορήγηση ενέσιμης ινσουλίνης, αύξησε

την ευαισθησία των κυττάρων στα ινσουλινότροπα ερεθίσματα. Ενδεχομένως αυξήθηκαν οι υποδοχείς των ινκρετινών στην επιφάνεια των β-κυττάρων. Έχει φανεί ότι η υπεργλυκαιμία μειώνει την έκφραση των ινκρετινικών υποδοχέων<sup>17</sup>.

(ε) *Κληρονομική μειωμένη ευαισθησία στις ινκρετίνες*

Η χορήγηση των αγωνιστών του GLP-1, εξενατίδη και λιραγλουτίδη, είχε ευνοϊκή επίδραση στη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη μόνο στο 70% των ασθενών. Στο υπόλοιπο 30% η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη παρέμεινε αμετάβλητη. Δύο αιτίες φαίνεται να συντελούν: Η διάρκεια του διαβήτη. Όσο μεγαλύτερη η διάρκεια, τόσο μικρότερη η ωφέλεια από τις θεραπείες. Δεύτερον, φαίνεται ότι ορισμένοι ενήλικες έχουν κληρονομική μειωμένη ευαισθησία στους αγωνιστές του GLP-1<sup>18</sup>. Αυτό το φαινόμενο παρατηρείται σε καταστάσεις διαβήτη αλλά και προ-διαβήτη με την ύπαρξη διαταραχής στην ανοχή της γλυκόζης. Έχουν ταυτοποιηθεί δύο γονίδια, το TCF7L2 και το WFS1, ορισμένα αλληλόμορφα των οποίων προσδίδουν μειωμένη ευαισθησία στην GLP-1 εξαρτώμενη έκκριση ινσουλίνης<sup>19,20</sup>. Υπολογίζεται ότι το ένα τρίτο του πληθυσμού είναι φορέας αλληλόμορφου γονιδίου αντίστασης στο GLP-1. Στο μέλλον θα είναι χρήσιμος ο προσδιορισμός των παραπάνω γονιδίων για να καθοριστεί η θεραπεία του διαβήτη. Έχει φανεί ότι όσο μεγαλύτερη είναι η υπεργλυκαιμία, τόσο μεγαλύτερη είναι και η αντίσταση που προκαλούν τα παραπάνω γονίδια στο GLP-1<sup>18</sup>.

(στ) *Επιβαρυντικός τρόπος ζωής*

Επίσης η δίαιτα με υψηλές θερμίδες, η καθιστική ζωή και η χρήση στεροειδών για πάνω από 14 ημέρες μειώνουν την ευαισθησία του οργανισμού στην ινσουλίνη. Ταυτόχρονα μειώνουν και το φαινόμενο της ινκρετίνης, ενώ η έκκριση των ινκρετινών διατηρείται σταθερή<sup>21</sup>. Άρα θα μπορούσε να θεωρηθεί ότι μειώνεται η ευαισθησία του οργανισμού και στις ινκρετίνες.

Το συνολικό θεωρητικό μοντέλο που συνδέει τις παραπάνω παρατηρήσεις είναι το εξής:

1. Επιβαρυντικός τρόπος ζωής.
2. Κληρονομική μειωμένη ευαισθησία στις ινκρετίνες.
3. Τα παραπάνω οδηγούν σε επιβάρυνση των β-κυττάρων και υπερλειτουργία τους.
4. Η μείωση της μάζας των β-κυττάρων οδηγεί σε σοβαρή μείωση της μέγιστης παραγόμενης και εκκρινόμενης ποσότητας ινσουλίνης.

5. Η χρόνια υπεργλυκαιμία αναστέλλει την έκκριση του GLP-1 και τις δράσεις του GIP μειώνοντας τους υποδοχείς του.

6. Η απώλεια των τροφικών ερεθισμάτων των ινκρετινών έχει αποτέλεσμα την επιπλέον μείωση της μάζας των β-κυττάρων.

## **Επιδράσεις του GLP-1 στα β-κύτταρα του παγκρέατος**

### *Επιδράσεις στη βιοσύνθεση και έκκριση ινσουλίνης*

Σε απομονωμένα β-κύτταρα καλλιέργειας το GLP-1 φαίνεται ότι αυξάνει τον ρυθμό μεταγραφής του γονιδίου της ινσουλίνης και τη μετάφρασή του σε πρωτεΐνη, ώστε να υπάρχουν διαρκώς αποθηκευμένα κυστίδια ινσουλίνης για έκκριση. Αυτό το φαινόμενο μπορεί να είναι σημαντικό για τη διατήρηση σταθερών επιπέδων ινσουλίνης στον οργανισμό<sup>22</sup>.

Το GLP-1 ενεργοποιεί την εξαρτώμενη από τα επίπεδα γλυκόζης αίματος έκκριση ινσουλίνης, από τα κύτταρα του Langerhans, in vivo σε ζώα και στον άνθρωπο. Στους ποντικούς μειώθηκε η έκκριση ινσουλίνης σε απάντηση της λήψης τροφής όταν χρησιμοποιήθηκαν ανταγωνιστές του GLP-1 υποδοχέα. Επίσης, τα GLP-1 knockout ποντίκια είχαν υπεργλυκαιμία νηστείας, παθολογικές καμπύλες γλυκόζης και μειωμένη έκκριση ινσουλίνης μετά από γεύμα. Στους ανθρώπους η δράση του GLP-1 είναι αυστηρά εξαρτώμενη από τα επίπεδα γλυκόζης αίματος. Αν η συγκέντρωση γλυκόζης πέσει κάτω από 4,5 mmol/lit (80 mg/dl), τότε δεν έχει καμία επιρροή το GLP-1 στην έκκριση ινσουλίνης. Το GLP-1 διεγείρει την έκκριση ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος, τόσο in vitro όσο και in vivo. Η διέγερση αυτή επιτυγχάνεται τόσο σε επίπεδο γονδιακής μεταγραφής, όσο και σε επίπεδο πρωτεϊνοσύνθεσης<sup>3,23</sup>.

### *Μηχανισμός δράσης του GLP-1 στη ρύθμιση της μάζας των β-κυττάρων*

Συνοπτικά η ρύθμιση της μάζας των β-κυττάρων επιτυγχάνεται δυναμικά με δύο τρόπους:

1. Ενίσχυση του πολλαπλασιασμού των β-κυττάρων.
  2. Αναστολή της απόπτωσης των β-κυττάρων.
- Φαίνεται ότι το GLP-1 έχει τροφική επίδραση στη μάζα των β-κυττάρων του παγκρέατος in vivo. Όταν χορηγήθηκε σε διαβητικά τρωκτικά αυξήθηκε η μάζα των β-κυττάρων. Βρέθηκε ότι προωθεί τη σύνθεση του DNA τους, τη διαφοροποίηση των προγονικών μορφών τους και προάγει τις αντιπο-



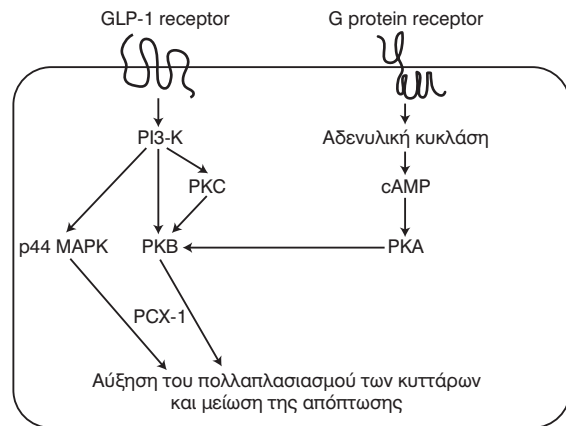
πρωτικές δράσεις τους. Τα ίδια ευρήματα επαληθεύτηκαν και σε καλλιέργειες ανθρώπινων β-κυττάρων *in vitro*<sup>24,25</sup>.

Ο μεταγραφικός παράγοντας Παγκρεατική και Δωδεκαδακτυλική Ομοιοακολουθία-1 [Pancreatic and Duodenal Homeobox-1 (PDX-1)] αύξησε τη δραστηριότητά του στην παρουσία GLP-1 σε συγκέντρωση γλυκόζης μεταξύ 3 και 11 mmol/lit (54-200 mg/dl). Αυξήθηκε η έκφραση του υποδοχέα GLUT 2, της γλυκοκινάσης και της ινσουλίνης. Επίσης αυξήθηκε η ενσωμάτωση της σημασμένης θυμιδίνης σε μεμονωμένα νησίδια ποντικών, πράγμα που σημαίνει πως αυξήθηκε το γενετικό τους υλικό, άρα ο πολλαπλασιασμός τους. Επομένως μπορεί να θεωρηθεί ως αυξητικός παράγοντας που σχετίζεται με την έκφραση του γονιδίου της ινσουλίνης και του μεταβολισμού της γλυκόζης<sup>26</sup>.

Οι δράσεις του GLP-1 προκαλούνται από τη σύνδεση με τον υποδοχέα της κυτταρικής μεμβράνης GLP-1 receptor (GLP-1R). Ο υποδοχέας αποτελείται από 436 αμινοξέα και είναι συνδεδεμένος με μία G πρωτεΐνη. Εκφράζεται στα β-κύτταρα των νησιδίων και η ενεργοποίησή του οδηγεί στη συσσώρευση του ενδοκυττάρου κυκλικού AMP (cAMP). Στη συνέχεια επάγονται οι δράσεις που εξαρτώνται από την Πρωτεϊνική Κινάση A, αλλά και δράσεις που δεν εξαρτώνται από αυτή<sup>27</sup>.

Ενισχύει τη διαφοροποίηση των ενδοκρινών κυττάρων και την αύξηση της μάζας τους. Τα AR42J κύτταρα αποτελούν όγκο του επιθηλίου των πόρων του παγκρέατος των ποντικών. Έκθεση των κυττάρων AR42J του αρουραίου στο GLP-1 για 24 με 48 ώρες οδηγεί αρχικά σε αύξηση των ενδοκυττάρων επιπέδων cAMP και κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Στη συνέχεια σταματά ο πολλαπλασιασμός των κυττάρων και εκφράζονται οι νησιδιακές ορμόνες ινσουλίνη, γλουκαγόνο και σωματοστατίνη σε ποσοστό άνω του 50% των κυττάρων<sup>3</sup>.

Το GLP-1 ασκεί τη δράση του μέσω επταμερών διαμεμβρανικών υποδοχέων, που βρίσκονται συζευγμένοι με G πρωτεΐνη και συνδέονται με την ενεργοποίηση της Πρωτεϊνικής Κινάσης A. Επιπλέον, σημαντικές ενδείξεις υποστηρίζουν τη σύνδεση του GLP-1 υποδοχέα σε πολλαπλές πρωτεΐνες G. Αναλύσεις παγκρεατικού ιστού από τρωκτικά που έλαβαν για βραχύ διάστημα ή χρονίως GLP-1R αγωνιστές δείχνουν γενικά αύξηση του αριθμού των πολλαπλασιαζόμενων β-κυττάρων. Ομοίως, η επίδραση του GLP-1 στις β-κυτταρικές καλλιέργειες αυξάνει τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων *in vitro*. Οι επιδράσεις των GLP-1 και GIP στον πολ-



**Εικόνα 2.** Το GLP-1 προωθεί την επέκταση της μάζας των β-κυττάρων με άμεση ρύθμιση του πολλαπλασιασμού των β-κυττάρων και της απόπτωσης. Οι οδοί μετάδοσης του σήματος αντιπροσωπεύουν ένα διάγραμμα των δράσεων του GLP-1 που καταρτίστηκε από τις μελέτες σε τρωκτικά, σε ανθρώπινα νησιδιακά κύτταρα και σε αθανατοποιημένες κυτταρικές σειρές. PDX-1: Παγκρεατική Δωδεκαδακτυλική Ομοιοακολουθία-1, PI3-K: 3-Κινάση Της Φωσφατιδινοσιτόλης, Pka: Πρωτεϊνική Κινάση A, Pkb: Πρωτεϊνική Κινάση B, Pkc: Πρωτεϊνική Κινάση C, p44 Mapk: Πρωτεϊνική Κινάση 44 που ενεργοποιείται με Μιτογόνα, Camp: Κυκλικό AMP. Σχήμα τροποποιημένο από (26).

λαπλασιασμό των β-κυττάρων του παγκρέατος επηρεάζουν πολλά σηματοδοτικά μόρια (Εικ. 2), συμπεριλαμβανομένων της Κινάσης της Φωσφατιδυλινοσιτόλης-3, της Πρωτεϊνικής Κινάσης B (Akt), της Κινάσης που ενεργοποιείται από τα Μιτογόνα (MAPK) και της Πρωτεϊνικής Κινάσης C. Η σημασία των συγκεκριμένων μορίων σηματοδότησης ως μεσολαβητών του πολλαπλασιασμού έχει επίσης αποδειχθεί και σε μοριακό επίπεδο με τη χρήση συμπληρωματικών DNA (cDNAs). Πιο πρόσφατες μελέτες έχουν εμπλέξει και την src Κινάση, τον υποδοχέα του Επιδερμικού Αυξητικού Παράγοντα (EGFR) και το υπόστρωμα-2 του υποδοχέα της ινσουλίνης ως πρόσθετους καθοριστικούς παράγοντες της GLP-1 δράσης στα β-κύτταρα<sup>26</sup>.

## Αγωνιστές των υποδοχέων του GLP-1

### Εξενατίδη-4

Η εξενατίδη-4 ανακαλύφθηκε στους σιελογό-νους αδένες του ερπετού Gila Monster Lizard. Παρ' όλο που είναι προϊόν γονιδίου ενός ερπετού, έχει 52% κοινή ομολογία αμινοξέων με το GLP-1

των θηλαστικών και συνδέεται με τον GLP-1 υποδοχέα<sup>28</sup>. Η εξενατίδη-4 είναι πιο δραστική από το GLP-1 και γι' αυτό τον λόγο μπορεί να παράγει αποτελέσματα σε δόση ίση με  $10^{-11}$  mol/l. Διεγείρει ταυτόχρονα τη διαφοροποίηση των προγονικών παγκρεατικών κυττάρων των πόρων προς β-κύτταρα και τον πολλαπλασιασμό των β-κυττάρων όταν χορηγείται σε ποντικούς<sup>29</sup>.

Η εξενατίδη, που είναι το συνθετικό μόριο της εξενατίδης-4, είναι επικρατές φάρμακο για ανάπτυξη σε κλινικές δοκιμές των αγωνιστών του GLP-1 υποδοχέα επειδή δρα ως πλήρης αγωνιστής του υποδοχέα GLP-1. Έδειξε ρυθμιστικές δράσεις σε έναν μεγάλο αριθμό προκλινικών δοκιμών: εξαρτώμενη από τη γλυκόζη αύξηση της έκκρισης ινσουλίνης και μείωση της έκκρισης γλουκαγόνου, μείωση της γαστρικής κένωσης και της όρεξης. Επιπρόσθετα φάνηκε ότι προωθεί τον πολλαπλασιασμό των β-κυττάρων και τη νεογένεση των νησιδίων από τα προγονικά κύτταρα, τόσο *in vitro* όσο και *in vivo*<sup>30</sup>.

Η εξενατίδη-4 παρατηρούμε ότι ενεργοποιεί τις ίδιες μεταβολικές οδούς με το πρωτότυπο μόριο GLP-1. Η σημασία της Παγκρεατικής Δωδεκαδακτυλικής Ομοιοακολουθίας-1 (PDX-1) και του Ηπατοκυτταρικού Πυρηνικού Παράγοντα-3 (HNF-3) για την ενεργοποίηση του υποδοχέα του GLP-1 (GLP-1R) και την επακόλουθη διαφοροποίηση του κυττάρου έχει μελετηθεί στα Caran-1 κύτταρα. Τα Caran-1 κύτταρα προέρχονται από καρκινικά κύτταρα των πόρων του παγκρέατος, τα οποία εκφράζουν τον GLP-1R. Περίπου το 10% των κυττάρων περιέχει ινσουλίνη ή/και γλουκαγόνο. Έπειτα από την επίδραση της εξενατίδης το 40% των κυττάρων περιέχει ινσουλίνη ή/και γλουκαγόνο. Η επίδραση αυτή σχετίζεται με αυξημένη δραστηριότητα των MAPK κινασών και με την αυξημένη συσσώρευση κυκλικού AMP (cAMP). Τα παραπάνω επάγουν την έκφραση της γλυκοκινάσης, του μεταφορέα γλυκόζης GLUT-2, του μεταγραφικού παράγοντα NeuroD, του μεταγραφικού παράγοντα PDX-1 και Ηπατοκυτταρικού Πυρηνικού Παράγοντα-3 (hepatocyte nuclear factor-3). Η εξενατίδη-4 προκάλεσε τη μετακίνηση στον πυρήνα του κυττάρου του PDX-1, η οποία αναστράφηκε με τη συγχρόνηση αναστολέα της Πρωτεϊνικής Κινάσης A (PKA)<sup>31</sup>.

*In vivo* βρέθηκε ότι διεγείρει τη διαφοροποίηση των κυττάρων των παγκρεατικών πόρων σε β-κύτταρα και τον πολλαπλασιασμό των ήδη υπάρχοντων β-κυττάρων. Σε ποντικούς που υποβλήθηκαν

σε μερική παγκρεατεκτομή, η χορήγηση της εξενατίδης άμβλυνη την ανάπτυξη του διαβήτη και ξεκίνησε αναγεννητικές διεργασίες. Αναπτύχθηκαν νεόπλαστα αγγεία και πολλαπλασιάστηκαν τα β-κύτταρα. Έτσι το GLP-1 και τα ανάλογά του ίσως να αποτελέσουν μία θεραπευτική επιλογή σε άτομα με ελαττωμένη μάζα των β-κυττάρων<sup>31</sup>.

Η χορήγηση της εξενατίδης-4 συνέβαλε στη διαφοροποίηση μεσεγχυματικών κυττάρων του μυελού των οστών προς κύτταρα που παράγουν ινσουλίνη, σε κύτταρα ποντικών *in vitro*. Έτσι λοιπόν, μεσεγχυματικά κύτταρα του μυελού των οστών των ποντικών απομονώθηκαν και καλλιεργήθηκαν με τροφικούς παράγοντες και εξενατίδη-4. Στη συνέχεια έγινε ποσοτικός προσδιορισμός της παραγόμενης ποσότητας ινσουλίνης και προσδιορισμός της γονιδιακής έκφρασης των κυττάρων. Εμφυτεύθηκαν σε διαβητικούς ποντικούς και παρατηρήθηκε ευγλυκαιμία για 8 ημέρες, έως ότου το ανοσοποιητικό σύστημα των ποντικών απέρριψε τα κύτταρα και τα ποντίκια ξαναέγιναν διαβητικά. Διαπιστώθηκε, δηλαδή, ότι η εξενατίδη-4 έχει τροφική επίδραση στη μάζα των β-κυττάρων του παγκρέατος. Επίσης, προάγει τον πολλαπλασιασμό των β-κυττάρων *in vivo* και τη σύνθεση του DNA σε κυτταροκαλλιέργειες<sup>22</sup>.

### Λιραγλουτίδη

Η λιραγλουτίδη είναι ένα μακράς δράσης ακετυλο-GLP-1 ανάλογο και ενεργεί ως πλήρης αγωνιστής προς τον GLP-1 υποδοχέα. Η λιραγλουτίδη είναι ένας αγωνιστής των υποδοχέων του GLP-1 πεπτιδίου. Είναι ανάλογο του ανθρώπινου μορίου του GLP-1. Η ασφάλεια στη χρήση του έχει τεκμηριωθεί μέσα από πολυκεντρικές μελέτες. Έχει παρατηρηθεί πως η προσθήκη λιραγλουτίδης στην αγωγή διαβητικών τύπου 2, οι οποίοι ήδη λαμβάνουν πλήρη αγωγή με μετφορμίνη και σουλφονουλουρία, βελτιώνει τον γλυκαιμικό έλεγχο. Μειώνει τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη και το σωματικό βάρος. Μάλιστα βρέθηκε πως είναι κλινικά αποτελεσματικότερη από την εξενατίδη<sup>32</sup>.

Η λιραγλουτίδη μπόρεσε να διατηρήσει τη μάζα των παγκρεατικών β-κυττάρων σε διαβητικά ποντίκια. Χωρίστηκε ο πληθυσμός των πειραματόζωων σε δύο ομάδες. Στην πρώτη χορηγήθηκε λιραγλουτίδη για 2 μέρες και στη δεύτερη καθημερινά για δύο συνεχόμενες εβδομάδες. Η θεραπεία με λιραγλουτίδη για δύο εβδομάδες αύξησε την ευαισθησία των ποντικών στην ινσουλίνη, όπως επίσης

την έκκριση ινσουλίνης στο ερέθισμα της γλυκόζης. Ακόμη αύξησε την περιεκτικότητα των β-κυττάρων σε ινσουλίνη και μείωσε την περιεκτικότητα σε τριακυλογλυκερόλη. Αυτό είναι σημαντικό γιατί έτσι μπορούν τα κύτταρα να μειώσουν τα παραγόμενα λιπαρά οξέα και τη λιποτοξικότητα που προκύπτει από αυτά. Προώθησε την έκφραση γονιδίων που σχετίζονται με την κυτταρική διαφοροποίηση και πολλαπλασιασμό. Μείωσε την έκφραση γονιδίων που σχετίζονται με την προ-απόπτωση των κυττάρων και το στρες του ενδοπλασματικού δικτύου. Η θεραπεία για δύο ημέρες βελτίωσε μόνο το γονιδιακό προφίλ των κυττάρων, χωρίς να επηρεάσει εμφανώς την παραγωγή και έκκριση ινσουλίνης, ούτε τον πολλαπλασιασμό και την απόπτωση των κυττάρων<sup>33</sup>.

Η λιραγλουτίδη φαίνεται ότι βοηθά στην προσαρμογή του κυττάρου στο μεταβολικό στρες. Ο όρος λιποτοξικότητα αναφέρεται στην άμεση τοξική επίδραση των ελεύθερων λιπαρών οξέων στα β-κύτταρα. Η λιποτοξικότητα μετρήθηκε στα κύτταρα INS-1, που προέρχονται από ινσουλίνωμα των ποντικών, και βρέθηκε ότι η επιβίωση πέφτει κάτω από 60%. Με την προσθήκη λιραγλουτίδης στο θρεπτικό υλικό, η επιβίωση διατηρείται σταθερή στο 60%. Πιθανός προστατευτικός μηχανισμός είναι η προώθηση του σχηματισμού λυσοσωμάτων και αυτοφαγοσωμάτων από τη λιραγλουτίδη. Με αυτό τον τρόπο το κύτταρο καταστρέφει τα τοξικά προϊόντα και τα μη-λειτουργικά οργανίδια. Ταυτόχρονα αποδομεί τις ελαττωματικές πρωτεΐνες και έτσι μειώνει το στρες στο ενδοπλασματικό δίκτυο. Επίσης η λιραγλουτίδη μειώνει το οξειδωτικό στρες, χάρη στη μειωμένη έκφραση προ-αποπτωτικών γονιδίων και γονιδίων σύνθεσης λιπιδίων<sup>34</sup>.

### Σεμαγλουτίδη

Η σεμαγλουτίδη είναι ένα ανθρώπινο ανάλογο του GLP-1 μακράς δράσης. Ο παρατεταμένος χρόνος ημίσειας ζωής επιτρέπει τη χορήγηση μία φορά την εβδομάδα. Αντίθετα η λιραγλουτίδη χρειάζεται να χορηγηθεί μία φορά ημερησίως. Προς το παρόν η σεμαγλουτίδη βρίσκεται στο στάδιο III των κλινικών μελετών και χορηγείται παγκοσμίως σε πάνω από 8.000 άτομα. Τα δεδομένα από τις μελέτες θα αποκαλύψουν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου.

### Λιξινατιδίδη

Η λιξινατιδίδη είναι ανθρώπινο ανάλογο του GLP-1 που χορηγείται μία φορά ημερησίως. Έχει

φανεί ότι μπορεί να αποκαταστήσει τη διαφασική έκκριση ινσουλίνης στους διαβητικούς. Επίσης μειώνει σημαντικά τη μεταγευματική υπεργλυκαιμία. Αυτό οφείλεται κυρίως στην ιδιότητά της να καθυστερεί ισχυρά την προώθηση του γαστρικού περιεχομένου. Η λιξινατιδίδη πέρασε τις κλινικές μελέτες της φάσης III και φάνηκε ότι είναι καλώς ανεκτή από τους διαβητικούς ασθενείς. Μειώνει τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη όπως και τα προηγούμενα GLP-1 ανάλογα<sup>35</sup>. Επίσης σε διάφορα μοντέλα σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 in vivo και in vitro η λιξινατιδίδη βελτίωσε τον γλυκαιμικό έλεγχο και πιθανώς έχει και προστατευτική δράση για τη μάζα των β-κυττάρων<sup>36</sup>.

### Επίλογος

Τα GLP-1 ανάλογα είναι ελκυστικά φάρμακα για τη θεραπεία του διαβήτη για τρεις λόγους: Πρώτον, οι γλυκορυθμιστικές δράσεις τους περιλαμβάνουν αύξηση της έκκρισης της ινσουλίνης συνδεδεμένη με την έκκριση γλυκόζης. Δεύτερον, είναι πολύ δύσκολο να συμβούν σοβαρά επεισόδια υπογλυκαιμίας επειδή η ινσουλινοτρόπος δράση του GLP-1 συνδέεται ανστηρά με τα επίπεδα γλυκόζης. Τρίτον, έχουν πιθανώς τροφική επίδραση στο πάγκρεας in vivo και ενδεχομένως μπορούν να διασώζουν τη μάζα των β-κυττάρων.

Η απώλεια του φαινομένου της ινκρετίνης στους διαβητικούς τύπου 2 πιθανολογείται ότι είναι συνέπεια της μειωμένης λειτουργικότητας των β-κυττάρων, τα οποία πλέον δεν μπορούν να ανταποκριθούν στο έντονο ερέθισμα της χορήγησης γλυκόζης από το στόμα. Παράλληλα μειώνεται και η τροφική επίδραση των ινκρετινών στα β-κύτταρα, κυρίως για το GLP-1 και λιγότερο για το GIP. Η υπεργλυκαιμία μειώνει περαιτέρω τις τροφικές επιδράσεις του GIP, πιθανόν λόγω μείωσης των υποδοχέων του από την επιφάνεια των β-κυττάρων. Άρα η σωστή ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης αίματος βοηθά στην αντιστροφή του φαινομένου<sup>13,37</sup>.

Είναι φανερό ότι η πρωτεΐνη GLP-1 και τα ανάλογά της ασκούν έντονη επίδραση πάνω στον μεταβολισμό των β-κυττάρων. Η προστατευτική τους δράση ενάντια σε περιβαλλοντικά στρες φαίνεται ότι είναι πολύ σημαντική για την επιβίωση των β-κυττάρων. Η αντιαποπτωτική δράση στα β-κύτταρα του GLP-1 έχει μελετηθεί σε καλλιέργειες κυττάρων τρωκτικών και σε καλλιέργειες ανθρώπινων β-κυττάρων. Προώθηση της διαφοροποίησης προς β-κύτταρα προκαλούν ο μεταγραφικός παράγοντας PDX-1, η επαφή κύτταρο με κύτταρο και το GLP-1. Οι



αγωνιστές του υποδοχέα GLP-1, εξενατίδη και λιραγλουτίδη, είναι ισχυρότερα μόρια που επάγουν και την αύξηση της μάζας των β-κυττάρων.

### Abstract

**Kyventidis A, Didangelos T, Tzimagiorgis G, Spanoudakis E. The effects of GLP-1 and the agonists of GLP-1 receptor to pancreatic beta-cells. *Hellenic Diabetol Chron* 2014; 2: 111-119.**

For the same raise in blood glucose levels, more insulin is secreted if the same amount of glucose is administered per os rather than intravenously. This is named incretin phenomenon and is mainly caused by the Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) and by the Glucose-dependent Insulin-releasing Polypeptide (GIP). This phenomenon is significantly impaired to diabetic patients. It seems that GLP-1 affects actively the metabolism of beta cells. It inhibits the apoptosis and enhances the proliferation of beta cells because it activates the transcription factor Pancreatic and Duodenal Homeobox-1 (PDX-1). This leads to the accumulation of cyclic AMP and the activation of kinases. GLP-1 promotes the biosynthesis and excretion of insulin. The analogs of GLP-1 are exendin-4, liraglutide, semaglutide and lixisenatide. They exert more intense actions than the original molecule. Exendin-4 can increase the beta cell mass in animal studies and it can contribute to the differentiation of bone marrow mesenchymal cells towards insulin producing cells. Liraglutide protects beta cells from lipotoxicity.

### Βιβλιογραφία

1. Fehmann HC, Göke R, Göke 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. Biological actions and therapeutic potential of the glucagon-like peptides. *Gastroenterology* 2002; 122: 531-44.
3. Gautier JF, Fetita S, Sobngwi E, Salaün-Martin C. Biological actions of the incretins GIP and GLP-1 and therapeutic perspectives in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2005; 31: 233-42.
4. Unger RH, Eisentraut AM. Entero-insular axis. *Arch Intern Med* 1969; 123: 261-6.
5. Vardarli I, Nauck MA, Köthe LD, Deacon CF, Holst JJ, Schweizer A, et al. Inhibition of DPP-4 with vildagliptin improved insulin secretion in response to oral as well as "isoglycemic" intravenous glucose without numerically changing the incretin effect in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 945-54.
6. Meier JJ, Nauck MA. Is secretion of glucagon-like peptide-1 reduced in type 2 diabetes mellitus? *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; 4: 606-7.
7. 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: 415-23.
8. Meier JJ. The contribution of incretin hormones to the pathogenesis of type 2 diabetes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23: 433-41.
9. Nauck MA, Kleine N, Orskov C, Holst JJ, Willms B, Creutzfeldt W. Normalization of fasting hyperglycaemia by exogenous glucagon-like peptide 1 (7-36 amide) in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1993; 36: 741-4.
10. Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, Ritzel R, Rizza RA, Butler PC. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes* 2003; 52: 102-10.
11. Nauck MA, Heimesaat MM, Orskov C, Holst JJ, Ebert R, Creutzfeldt W. Preserved incretin activity of glucagon-like peptide 1 [7-36 amide] but not of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type-2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1993; 91: 301-7.
12. Meier JJ, Gallwitz B, Siepmann N, Holst JJ, Deacon CF, Schmidt WE, et al. Gastric inhibitory polypeptide (GIP) dose-dependently stimulates glucagon secretion in healthy human subjects at euglycaemia. *Diabetologia* 2003; 46: 798-801.
13. Meier JJ, Nauck MA. Is the diminished incretin effect in type 2 diabetes just an epi-phenomenon of impaired beta-cell function? *Diabetes* 2010; 59: 1117-25.
14. Vollmer K, Gardiwal H, Menge BA, Goetze O, Deacon CF, Schmidt WE, et al. Hyperglycemia acutely lowers the postprandial excursions of glucagon-like Peptide-1 and gastric inhibitory polypeptide in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1379-85.
15. Meier JJ, Gallwitz B, Kask B, Deacon CF, Holst JJ, Schmidt WE, et al. Stimulation of insulin secretion by intravenous bolus injection and continuous infusion of gastric inhibitory polypeptide in patients with type 2 diabetes and healthy control subjects. *Diabetes* 2004; 53 (Suppl 3): 220-4.
16. Højberg PV, Vilsbøll T, Rabøl R, Knop FK, Bache M, Krarup T, et al. Four weeks of near-normalisation of blood glucose improves the insulin response to glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulinotropic polypeptide in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52: 199-207.
17. Xu G, Kaneto H, Laybutt R, Duvivier-Kali V, Trivedi N, Suzuma K, et al. Downregulation of GLP-1 and GIP Receptor Expression by Hyperglycemia: Possible Contribution to Impaired Incretin Effects in Diabetes. *Diabetes* June 2007; 56 (6): 1551-8.
18. Herzberg-Schäfer S, Heni M, Stefan N, Häring H-U, Fritsche A. Impairment of GLP1-induced insulin secretion: role of genetic background, insulin resistance and hyperglycaemia. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14: 85-90.
19. Schäfer SA, Tschritter O, Machicao F, Thamer C, Stefan N, Gallwitz B, et al. Impaired glucagon-like peptide-1-induced insulin secretion in carriers of transcription fac-



- tor 7-like 2 (TCF7L2) gene polymorphisms. *Diabetologia* 2007; 50: 2443-50.
20. Schäfer SA, Müssig K, Staiger H, Machicao F, Stefan N, Gallwitz B, et al. A common genetic variant in WFS1 determines impaired glucagon-like peptide-1-induced insulin secretion. *Diabetologia* 2009; 52: 1075-82.
  21. Hansen KB, Vilsbø T, Bagger JJ, Holst JJ, Knop FK. Reduced glucose tolerance and insulin resistance induced by steroid treatment, relative physical inactivity, and high-calorie diet impairs the incretin effect in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 3309-17.
  22. Wu X-H, Liu C-P, Xu K-F, Mao X-D, Zhu J, Jiang J-J, et al. Reversal of hyperglycemia in diabetic rats by portal vein transplantation of islet-like cells generated from bone marrow mesenchymal stem cells. *World J Gastroenterol WJG* 2007; 13: 3342-9.
  23. Holst JJ. Therapy of type 2 diabetes mellitus based on the actions of glucagon-like peptide-1. *Diabetes Metab Res Rev* 2002; 18: 430-41.
  24. Drucker DJ. Glucagon-like peptide-1 and the islet beta-cell: augmentation of cell proliferation and inhibition of apoptosis. *Endocrinology* 2003; 144: 5145-8.
  25. Farilla L, Bulotta A, Hirshberg B, Li Calzi S, Khoury N, Noshmeh H, et al. Glucagon-like peptide 1 inhibits cell apoptosis and improves glucose responsiveness of freshly isolated human islets. *Endocrinology* 2003; 144: 5149-58.
  26. Brubaker PL, Drucker DJ. Minireview: Glucagon-like peptides regulate cell proliferation and apoptosis in the pancreas, gut, and central nervous system. *Endocrinology* 2004; 145: 2653-9.
  27. Drucker DJ. Glucagon-like peptides: regulators of cell proliferation, differentiation, and apoptosis. *Mol Endocrinol Baltim Md* 2003; 17: 161-71.
  28. Göke R, Fehmann HC, Linn T, Schmidt H, Krause M, Eng J, et al. Exendin-4 is a high potency agonist and truncated exendin-(9-39)-amide an antagonist at the glucagon-like peptide 1-(7-36)-amide receptor of insulin-secreting beta-cells. *J Biol Chem* 1993; 268: 19650-5.
  29. Greig NH, Holloway HW, De Ore KA, Jani D, Wang Y, Zhou J, 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.
  30. Nielsen LL, Young AA, Parkes DG. Pharmacology of exenatide (synthetic exendin-4): a potential therapeutic for improved glycemic control of type 2 diabetes. *Regul Pept* 2004; 117: 77-88.
  31. Xu G, Stoffers DA, Habener JF, Bonner-Weir S. 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: 2270-6.
  32. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, Schmidt WE, Montanya E, Brett JH, et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet* 2009; 374: 39-47.
  33. Shimoda M, Kanda Y, Hamamoto S, Tawaramoto K, Hashiramoto M, Matsuki M, et al. The human glucagon-like peptide-1 analogue liraglutide preserves pancreatic beta cells via regulation of cell kinetics and suppression of oxidative and endoplasmic reticulum stress in a mouse model of diabetes. *Diabetologia* 2011; 54: 1098-108.
  34. Jing Yin J, bo Li Y, ming Cao M, Wang Y. Liraglutide Improves the Survival of INS-1 Cells by Promoting Macroautophagy. *Int J Endocrinol Metab [Internet]*. 2013 Jul 10 [cited 2014 Jan 27];11(3). Available from: [http://www.endometabol.com/?page=article&article\\_id=8088](http://www.endometabol.com/?page=article&article_id=8088).
  35. Horowitz M, Rayner CK, Jones KL. Mechanisms and clinical efficacy of lixisenatide for the management of type 2 diabetes. *Adv Ther* 2013; 30: 81-101.
  36. Christensen M, Knop FK, Holst JJ, Vilsbøll T. Lixisenatide, a novel GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *IDrugs* 2009 Aug; 12: 503-13.
  37. Lynn FC, Pamir N, Ng EH, McIntosh CH, Kieffer TJ, Pederson RA. Defective glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor expression in diabetic fatty Zucker rats. *Diabetes* 2001; 50: 1004-11.

#### Λέξεις-κλειδιά:

Ινκρετίνες  
 Παρόμοιο με το Γλουκαγόνο Πεπτίδιο-1  
 GLP-1  
 Εξενατίδη  
 Λιραγλουτίδη  
 Φαινόμενο της ινκρετίνης  
 Εξαρτώμενο από τη Γλυκόζη Ινσουλινοεκκριτικό  
 Πολυπεπτίδιο  
 GIP

#### Key-words:

Incretins  
 Glucagon Like Peptide-1  
 GLP-1  
 Exenatide  
 Liraglutide  
 Incretin phenomenon  
 Glucose dependent Insulin secreting Polypeptide  
 GIP