

## ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

# Εξωπαγκρεατικές δράσεις του πεπτιδίου που προσομοιάζει στη γλυκαγόνη 1

Το πεπτίδιο που προσομοιάζει στη γλυκαγόνη 1 [glucagon-like peptide-1 (GLP-1)] θεωρείται σήμερα η κυριότερη μεταξύ των ινκρετινών (incretins). Οι τελευταίες αποτελούν ορμόνες του γαστρεντερικού συστήματος, οι οποίες εκκρίνονται κατά τη μεταγευματική περίοδο και περιορίζουν την υπεργλυκαιμία. Εκτός όμως από τη δράση του στα παγκρεατικά νησίδια, το GLP-1 έχει ποικίλες εξωπαγκρεατικές δράσεις. Συγκεκριμένα, δρα στην καρδιά, στα αγγεία, στο γαστρεντερικό σύστημα, στη ρύθμιση της όρεξης και του κορεσμού, αλλά και στο κεντρικό νευρικό σύστημα, ενώ συζητούνται και λοιπές δράσεις. Στην καρδιά βελτιώνει τη συστολική λειτουργία και περιορίζει την ισχαιμική βλάβη. Στα αγγεία φαίνεται να μειώνει την αρτηριακή πίεση, να βελτιώνει την ενδοθηλιακή λειτουργία και να περιορίζει την εξέλιξη της αθηρωμάτωσης. Επίσης, ασκεί σημαντική ανορεξιογόνο δράση με αύξηση του αισθήματος κορεσμού και μείωση της λήψης τροφής. Στο γαστρεντερικό σύστημα ασκεί ισχυρή ανασταλτική δράση στην έκκριση γαστρικών και παγκρεατικών ενζύμων, όπως και στη γαστρική κένωση. Στο κεντρικό νευρικό σύστημα διατηρεί σταθερή συγκέντρωση γλυκόζης στον εγκέφαλο και ασκεί νευροπροστατευτική δράση σε περιοχές που σχετίζονται με τη νόσηση (όπως ο ιππόκαμπος και η αμυγδαλή). Επίσης, προστατευτική δράση ασκεί και στη μέλαινα ουσία. Τέλος, ποικίλες δράσεις του GLP-1, οι οποίες όμως χρειάζονται επιβεβαίωση στην κλινική πράξη, περιλαμβάνουν τη νεφροπροστασία, τη μείωση της οξείας πνευμονικής βλάβης και την προστασία των περιφερικών νεύρων από εκφύλιση.

## 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το πεπτίδιο που προσομοιάζει στη γλυκαγόνη 1 [glucagon-like peptide-1 (GLP-1)] θεωρείται σήμερα η πλέον σημαντική μεταξύ των ινκρετινών (incretins). Οι τελευταίες αποτελούν ορμόνες του γαστρεντερικού συστήματος οι οποίες εκκρίνονται μετά από τα γεύματα. Η δράση τους περιλαμβάνει ενίσχυση της έκκρισης ινσουλίνης από το β-κύτταρο του παγκρέατος με μείωση της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας.<sup>1,2</sup> Ταυτόχρονα, αναστέλλουν την έκκριση γλυκαγόνης από το α-κύτταρο. Ήδη πριν από 30 χρόνια είχε διαπιστωθεί ότι η δράση των ινκρετινών είναι μειωμένη στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Αυτό αφορά ιδιαίτερα στην έκκριση του GLP-1 μετά από τα γεύματα. Εκτός όμως από τη δράση του στα παγκρεατικά νησίδια, το GLP-1 διαθέτει ελκυστικές εξωπαγκρεατικές δράσεις.<sup>1,2</sup> Ειδικότερα, οι δράσεις αυτές ασκούνται στην καρδιά, στα αγγεία, στο γαστρεντερικό σύστημα, στη ρύθμιση της όρεξης και του κορεσμού, στο κεντρικό νευρικό σύστημα και, πιθανότατα, σε άλλα συστήματα.<sup>1,2</sup>

## 2. ΔΡΑΣΕΙΣ ΤΟΥ GLP-1 ΣΤΗΝ ΚΑΡΔΙΑ

Στην καρδιά, τόσο των πειραματοζώων όσο και του ανθρώπου, υπάρχουν υποδοχείς του GLP-1. Το ίδιο ισχύει και για τα κέντρα του αυτόνομου νευρικού συστήματος που ρυθμίζουν την καρδιακή συχνότητα. Η ύπαρξη ευεργετικών ιδιοτήτων του GLP-1 στην καρδιά υποστηρίζεται βιβλιογραφικά.<sup>3,4</sup>

### 2.1. Βελτίωση της συστολικής λειτουργίας

Στα πειραματόζωα με γενετική έλλειψη των υποδοχέων του GLP-1 διαπιστώνεται ελαττωμένη καρδιακή συχνότητα, αυξημένη τελοδιαστολική πίεση της αριστερής κοιλίας, καθώς και διαταραγμένη συστολική και διαστολική λειτουργία αυτής.<sup>5</sup> Σε πειραματόζωα με διατακτική μυοκαρδιοπάθεια, η επί 48 ώρες έγχυση ανασυνδυασμένου GLP-1 αυξάνει τον όγκο παλμού και την καρδιακή παροχή, ενώ μειώνει και την τελοδιαστολική πίεση της αριστερής κοιλίας.<sup>6</sup>

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2014, 31(6):686-692  
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2014, 31(6):686-692

Α. Παπαζαφειροπούλου,<sup>1</sup>  
Σ. Παππάς,<sup>1</sup>  
Ν. Παπάνας<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Διαβητολογικό Κέντρο, Γ' Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας «Άγιος Παντελεήμων», Πειραιάς  
<sup>2</sup>Εξωτερικό Διαβητολογικό Ιατρείο, Β' Παθολογική Κλινική, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης, Αλεξανδρούπολη

Extrapancreatic effects  
of glucagon-like peptide-1

Abstract at the end of the article

### Λέξεις ευρετηρίου

Γαστρεντερικό σύστημα  
Καρδιά  
Κεντρικό νευρικό σύστημα  
Μεταβολισμός των οστών  
Πεπτίδιο προσομοιάζον στη γλυκαγόνη 1

Υποβλήθηκε 15.4.2014  
Εγκρίθηκε 28.4.2014

Αλλά και στον άνθρωπο η υποδόρια ή η ενδοφλέβια χορήγηση GLP-1 έχει ευεργετικές ιδιότητες. Πράγματι, σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια σταδίου I-II κατά New York Heart Association (NYHA), η χορήγηση GLP-1 επί 72 ώρες φάνηκε να βελτιώνει σημαντικά τη συστολική και τη διαστολική λειτουργία της αριστεράς κοιλίας.<sup>7</sup> Η βελτίωση επήλθε τόσο σε συνθήκες ηρεμίας όσο και στην κόπωση.<sup>7</sup> Αλλά και σε πιο προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA III-IV), η θεραπεία με GLP-1 επί 5 εβδομάδες βελτίωσε σημαντικά το κλάσμα εξώθησης (από  $21 \pm 3$  σε  $27 \pm 3\%$ ,  $p < 0,01$ ), την κατανάλωση οξυγόνου από το μυοκάρδιο (από  $10,8 \pm 0,9$  σε  $13,9 \pm 0,6$  mL/O<sub>2</sub>/min/kg,  $p < 0,001$ ), την ικανότητα για άσκηση 6 min (από  $232 \pm 15$  σε  $286 \pm 12$  m,  $p < 0,001$ ), καθώς και την ποιότητα ζωής.<sup>8</sup> Ανάλογη βελτίωση της κινητικότητας και του κλάσματος εξώθησης της αριστεράς κοιλίας διαπιστώθηκε και μετά από χορήγηση GLP-1 σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια έπειτα από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, με ή χωρίς σακχαρώδη διαβήτη.<sup>7</sup>

## 2.2. Περιορισμός της ισχαιμικής βλάβης

Η πειραματική χορήγηση GLP-1 σε συνθήκες ισχαιμίας μυοκαρδίου μειώνει τη βλάβη αυτού έπειτα από επαναιμάτωση.<sup>9</sup> Επίσης, η χορήγηση του GLP-1 τόσο πριν από την απολίνωση των στεφανιαίων αρτηριών όσο και μετά την επαναιμάτωση μπορεί να μειώσει το μέγεθος του εμφράγματος.<sup>10</sup>

Τέλος, σε 20 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη η χορήγηση GLP-1 μείωσε σημαντικά τις ανάγκες σε ινóτροπα και αγγειοδραστικά φάρμακα, καθώς και τη συχνότητα αρρυθμιών κατά τις πρώτες 48 ώρες μετά την επέμβαση.<sup>11</sup> Επίσης, η χορήγηση GLP-1 βελτίωσε το γλυκαιμικό έλεγχο κατά την προ- και περι-εγχειρητική περίοδο και μείωσε κατά 45% τις ανάγκες σε ινσουλίνη κατά τη μετεγχειρητική περίοδο.<sup>11</sup> Ωστόσο, τα ενθαρρυντικά αυτά δεδομένα επί ανθρώπων χρειάζονται επιβεβαίωση σε μεγαλύτερες μελέτες.

## 2.3. Μηχανισμοί καρδιοπροστατευτικής δράσης

Μολονότι οι υποκείμενοι μηχανισμοί δεν είναι επακριβώς γνωστοί, τρεις φαίνεται να είναι οι κυριότερες δράσεις του GLP-1. Πρώτον, ευοδώνεται η πρόσληψη γλυκόζης από τα μυοκαρδιακά κύτταρα, με αποτέλεσμα την καλύτερη προσφορά ενέργειας και την αυξημένη αντοχή τους στην ισχαιμία.<sup>12</sup> Επίσης, μειώνεται η απόπτωση των μυοκαρδιακών κυττάρων μέσω της άμεσης ενεργοποίησης της κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) και της φωσφατιδυλο-ινοσιτολκινάσης 3 (phosphatidylinositol 3-kinase, PKI-3).<sup>13</sup> Συγκεκριμένα,

η προσθήκη GLP-1 (10 nmoL/L) σε μυοκαρδιακά κύτταρα ποντικού είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση του ενδοκυττάρου cAMP από  $5,7 \pm 0,5$  σε  $13,1 \pm 0,12$  pmoL/mg. Τέλος, βελτιώνεται η ενδοθηλιακή λειτουργία μέσω αυξημένης δραστηριότητας του μονοξειδίου του αζώτου (nitric oxide, NO), άμεσης ανεξάρτητης από το NO αγγειοδιαστολής και αναστολής της διήθησης από φλεγμονώδη κύτταρα. Σημαντικό ρόλο στις ανωτέρω δράσεις διαδραματίζει ο υποδοχέας του GLP-1. Πράγματι, σε πειραματόζωα με συγγενή έλλειψη αυτού οι καρδιοπροστατευτικές δράσεις υπολείπονται σημαντικά.<sup>14</sup>

## 3. ΔΡΑΣΕΙΣ ΤΟΥ GLP-1 ΣΤΑ ΑΓΓΕΙΑ

### 3.1. Αντιυπερτασική δράση

Στα πειραματόζωα το GLP-1 φαίνεται να μειώνει την αρτηριακή πίεση, αυξάνοντας τη διούρηση νατρίου, μειώνοντας τη δράση της αγγειοτασίνης II και προκαλώντας περιφερική αγγειοδιαστολή.<sup>15,16</sup> Στον άνθρωπο, μικρές πιλοτικές μελέτες ανέδειξαν μείωση της συστολικής πίεσης, ενώ η δράση του GLP-1 στη διαστολική πίεση δεν είναι απόλυτα διευκρινισμένη. Πράγματι, διαπιστώθηκε και μικρή αύξηση αλλά και μείωση της διαστολικής πίεσης.<sup>17,18</sup> Σε μελέτη στην οποία χορηγήθηκε εξενατίδη παρατηρήθηκε, μετά από θεραπεία 6 μηνών, μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης κατά 2,8 mmHg ( $p = 0,0002$ ) στην ομάδα της εξενατίδης έναντι της ομάδας του εικονικού φαρμάκου και μείωση κατά 3,7 mmHg ( $p < 0,0001$ ) έναντι της ομάδας που έλαβε ινσουλίνη. Η μεγαλύτερη μείωση παρατηρήθηκε στην ομάδα η οποία κατά την αρχή της παρακολούθησης είχε συστολική αρτηριακή πίεση  $\geq 150$  mmHg.<sup>17</sup>

### 3.2. Αντιαθηρογόνος δράση

Υπάρχουν δεδομένα ότι το GLP-1 βελτιώνει την αγγειοδιαστολή που εξαρτάται από το NO, καθώς και την επιβίωση των ενδοθηλιακών κυττάρων.<sup>19,20</sup> Επιπρόσθετα, το GLP-1 μειώνει το σχηματισμό των προϊόντων τελικής γλυκοζυλίωσης (advanced glycation end products, AGEs), γεγονός το οποίο συντελεί στη μείωση της αγγειακής βλάβης.<sup>21</sup> Υπάρχουν ενδείξεις ότι η χορήγηση εξενατίδης προκάλεσε μείωση της προσκόλλησης των μακροφάγων στο ενδοθήλιο των αγγείων, που ως γνωστόν αποτελεί το αρχικό βήμα στη διαδικασία της αθηρωμάτωσης.<sup>22</sup>

Τέλος, φαίνεται ότι το GLP-1 ασκεί ευεργετική δράση στα λιπίδια του ορού, πιθανότατα μειώνοντας την εντερική σύνθεση και την έκκριση λιποπρωτεϊνών. Πράγματι, στην κλινική πράξη η χορήγηση αγωνιστών του GLP-1 συνοδεύεται από μείωση των τριγλυκεριδίων και της χαμηλής

πυκνότητας σε λιποπρωτεΐνες (low-density lipoprotein, LDL) χοληστερόλης με παράλληλη αύξηση της υψηλής πυκνότητας σε λιποπρωτεΐνες χοληστερόλης (high-density lipoprotein, HDL-χοληστερόλη).<sup>23,24</sup> Χαρακτηριστικά, η μετα-ανάλυση 6 μελετών που αφορούσαν στη λιραγλουτίδη έδειξε σημαντική μείωση της ολικής χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων πλάσματος.<sup>25</sup> Ανάλογα αποτελέσματα έχουν παρατηρηθεί σε μελέτες στις οποίες χορηγήθηκε εξενατίδη.<sup>26</sup>

#### 4. ΔΡΑΣΕΙΣ ΤΟΥ GLP-1 ΣΤΗ ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΟΡΕΞΗΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΚΟΡΕΣΜΟΥ

Σημαντική είναι η δράση του GLP-1 στη ρύθμιση της όρεξης και του κορεσμού. Το GLP-1 παράγεται τόσο κεντρικά όσο και περιφερικά, αλλά η ανορεξιογόνος δράση του ασκείται και στις δύο περιπτώσεις κεντρικά.<sup>27-29</sup>

Η κεντρική παραγωγή αναφέρεται στο κεντρικό νευρικό σύστημα, όπου πρωτοστατεί ο πυρήνας της μονήρους δεσμίδας. Η κεντρική δράση ασκείται με τους υποδοχείς του GLP-1, οι οποίοι απαντούν κεντρικά, ιδιαίτερα στον τοξοειδή, στον παρακοιλιακό και στους λοιπούς πυρήνες του υποθαλάμου.<sup>30,31</sup> Η καταστροφή του τοξοειδούς πυρήνα συνεπάγεται την απώλεια της δράσης του GLP-1, τονίζοντας τη σημασία του εν λόγω πυρήνα για τη λειτουργία του πεπτιδίου. Η δράση του GLP-1 στο κεντρικό νευρικό σύστημα περιλαμβάνει τη δημιουργία αισθήματος κορεσμού, τη μείωση της πρόσληψης τροφής και τη μείωση της αίσθησης της γέυσης.<sup>30-32</sup> Το κύριο ερέθισμα για την κεντρική δράση του GLP-1 είναι η διάταση του στομάχου έπειτα από την πρόσληψη τροφής.<sup>32</sup>

Η περιφερική παραγωγή του GLP-1 πραγματοποιείται στα L-κύτταρα του ειλεού, από τα οποία, μέσω των τοπικών τριχοειδών, μεταφέρεται στη συστηματική κυκλοφορία.<sup>30,33</sup> Χάρη στο γεγονός ότι η έσχατη πτέρυγα (περιοχή postrema) του προμήκου μυελού, η οποία είναι κυρίως υπεύθυνη για τον έμετο αλλά συμμετέχει και στη ρύθμιση της λειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος, παρουσιάζει ικανά ελλείμματα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, το περιφερικά παραγόμενο GLP-1 μεταφέρεται στον τοξοειδή και στον παρακοιλιακό πυρήνα του υποθαλάμου.<sup>33</sup> Παράλληλα, το εντερικό GLP-1 προσλαμβάνεται από προσαγωγούς αισθητικούς νευρώνες, τους οποίους και ενεργοποιεί. Οι νευρώνες αυτοί καταλήγουν στο οζώδες γάγγλιο, το οποίο με τη σειρά του ενεργοποιεί προσαγωγούς νευρώνες που μεταφέρουν το ερέθισμα στον πυρήνα της μονήρους δεσμίδας και από εκεί στον υποθάλαμο.<sup>30,33</sup>

Συνοπτικά, πρέπει να τονιστεί ότι η δράση του GLP-1 στη ρύθμιση της όρεξης και του κορεσμού είναι ιδιαίτερα

σημαντική και ασκείται με δοσοεξαρτώμενο τρόπο.<sup>27,30,34</sup> Σε πρακτικό επίπεδο, λόγω αυτής ακριβώς της ανορεξιογόνου δράσης έχει δοκιμαστεί η χορήγηση υψηλών δόσεων αγωνιστών του GLP-1 για τη φαρμακευτική αντιμετώπιση της παχυσαρκίας, για την οποία και ελπίζεται να δοθεί τελική έγκριση.<sup>27,30,34</sup>

#### 5. ΔΡΑΣΕΙΣ ΤΟΥ GLP-1 ΣΤΟ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Το GLP-1 ασκεί ισχυρή ανασταλτική δράση στην έκκριση των γαστρικών ενζύμων και στη γαστρική κένωση. Επίσης, αναστέλλει την έκκριση των ενζύμων της εξωκρινούς μούρας του παγκρέατος. Η αναστολή αυτή επιτυγχάνεται τόσο έμμεσα μέσω της αναστολής της γαστρικής κένωσης όσο και άμεσα με απ' ευθείας ανασταλτική δράση στο πάγκρεας.<sup>34,35</sup> Η ανασταλτική δράση του GLP-1 στο στόμαχο και στο πάγκρεας διαμεσολαβείται με τις ίνες του πνευμονογαστρικού νεύρου, γι' αυτό και η βαγοτομή (όπως αυτή πραγματοποιείται για την παραδοσιακή θεραπεία του πεπτικού έλκους) συνδέεται με απώλεια της συγκεκριμένης δράσης.<sup>36</sup>

Σε φυσιολογικές συνθήκες, το ερέθισμα για την ανωτέρω έκκριση του GLP-1 αποτελεί η ύπαρξη τροφής στον ειλεό. Πράγματι, η πειραματική απ' ευθείας χορήγηση τροφής με εντερικό σωλήνα στον ειλεό επάγει την έκκριση του GLP-1.<sup>37</sup> Τελεολογικά, η ύπαρξη στο έντερο τροφής, της οποίας δεν έχει ακόμη ολοκληρωθεί η πέψη, είναι χρήσιμο να συμβάλλει στην επιβράδυνση της γαστρικής κένωσης και στη μείωση της έκκρισης παγκρεατικών ενζύμων μέχρι την ολοκλήρωση της πέψης της. Έτσι, αποφεύγεται η υπερπλήρωση του γαστρικού σωλήνα και η ταχεία απορρόφηση της γλυκόζης και των λιπιδίων μεταγευματικά.<sup>37</sup>

Για λόγους παραστατικότητας, η δράση του GLP-1 μπορεί να συνοψιστεί στο ακόλουθο αντανάκλαστικό τόξο.<sup>30-32</sup> Το προσαγωγό σκέλος περιλαμβάνει την ενεργοποίηση από την εντερική έκκριση του GLP-1 αισθητικών νευρώνων που καταλήγουν κεντρικά στον πυρήνα της μονήρους δεσμίδας και στον υποθάλαμο.<sup>30-32</sup> Οι ίδιες περιοχές ενεργοποιούνται και από το GLP-1 που διέρχεται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό από την προαναφερθείσα περιοχή postrema. Το απαγωγό σκέλος περιλαμβάνει νευρώνες που μεταφέρουν την εντολή δράσης από τον υποθάλαμο (ειδικότερα, από τον τοξοειδή και τον παρακοιλιακό πυρήνα) στους πυρήνες του πνευμονογαστρικού στον προμήκη μυελό. Έτσι, ασκείται μέσω των σπλαγχνικών ινών του πνευμονογαστρικού νεύρου η ανασταλτική δράση στο στόμαχο και στο πάγκρεας.<sup>30-32</sup> Για την ομαλή άσκηση της εν λόγω δράσης απαιτείται ακεραιότητα όλων των εμπλεκόμενων δομών του νευρικού συστήματος, γι'

αυτό και ποικίλες νευρολογικές βλάβες διαταράσσουν τη φυσιολογική δράση του GLP-1 στη γαστρική κένωση και στην παγκρεατική λειτουργία.<sup>30-32</sup>

## 6. ΔΡΑΣΕΙΣ ΤΟΥ GLP-1 ΣΤΟ ΚΕΝΤΡΙΚΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Το GLP-1 είναι σημαντικό για τη διατήρηση σταθερής συγκέντρωσης γλυκόζης στον εγκέφαλο και την αποφυγή των μεταγευματικών διακυμάνσεων αυτής.<sup>38</sup> Οι εν λόγω δράσεις είναι επωφελείς για τη διατήρηση σταθερών μεταβολικών συνθηκών στον εγκέφαλο και την εξασφάλιση απρόσκοπτης νευρωνικής ηλεκτρικής δραστηριότητας και ανώτερων φλοιικών λειτουργιών. Σε 10 υγιείς άνδρες εθελοντές χορηγήθηκε GLP-1 και εξετάστηκε η δράση του στο κεντρικό νευρικό σύστημα με τη χρησιμοποίηση τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων με 18-φθοριοδεοξυγλυκόζη (FDG-PET). Η μελέτη έδειξε ελάττωση της μεταφοράς γλυκόζης κατά 27% διά του αιματοεγκεφαλικού φραγμού ( $p=0,05$ ), καθώς και μείωση του μεταβολισμού γλυκόζης στο κεντρικό νευρικό σύστημα κατά 25–30% ( $p=0,02$ ). Τελικά, με τη χορήγηση GLP-1 επιτεύχθηκε σταθερή συγκέντρωση γλυκόζης στο κεντρικό νευρικό σύστημα.<sup>38</sup>

Επί πλέον, υποδοχείς του GLP-1 έχουν βρεθεί σε περιοχές που σχετίζονται με τη μνήμη, τη μάθηση και τις ανώτερες λειτουργίες του φλοιού: Στον ιππόκαμπο, στην αμυγδαλή, στο θάλαμο, στο δικτυωτό σχηματισμό και στον κροταφικό λοβό. Το GLP-1 μειώνει τη νευροτοξικότητα της υπεργλυκαιμίας στις περιοχές αυτές, προστατεύοντας τη νευρωνική δραστηριότητα και προάγοντας τις νοητικές λειτουργίες.<sup>39,40</sup> Πράγματι, διαγονιδιακά ποντίκια με έλλειψη υποδοχέων του GLP-1 παρουσιάζουν διαταραχή της άμεσης μνήμης. Πρόκειται για τη γονιδιακή θεραπεία με χορήγηση DNA του γονιδίου του υποδοχέα GLP-1 μέσω ιού φορέα, η οποία αναστρέφει τη συγκεκριμένη βλάβη.<sup>39,40</sup>

Τα τελευταία χρόνια, είναι γνωστό ότι στη νόσο Alzheimer υπάρχει αντίσταση στην ινσουλίνη στον ιππόκαμπο, στην αμυγδαλή, στο θάλαμο, στο δικτυωτό σχηματισμό και στον κροταφικό λοβό. Νεότερα δεδομένα αποκάλυψαν ότι στις προαναφερθείσες περιοχές με αντίσταση στην ινσουλίνη η έκφραση και η δράση του GLP-1 είναι μειωμένη, γεγονός που συμβάλλει αποφασιστικά στην άνοια της νόσου Alzheimer.<sup>39-42</sup>

Σημαντική δράση ασκεί το GLP-1 και στο εξωπυραμιδικό σύστημα, ιδιαίτερα στη μέλαινα ουσία. Είναι χαρακτηριστικό ότι διαγονιδιακά ποντίκια με έλλειψη υποδοχέων του GLP-1 παρουσιάζουν εξωπυραμιδικές βλάβες τύπου νόσου Parkinson. Στο πειραματικό μοντέλο επίμυος με νόσο Parkinson έπειτα από χορήγηση της νευροτοξικής ουσίας

6-υδροξυτοπαμίνη (6-OHDA), η θεραπεία με αγωνιστές του GLP-1 αύξησε σημαντικά την έκφραση ντοπαμίνης στη μέλαινα ουσία (η ομάδα που έλαβε τον αγωνιστή GLP-1 είχε επίπεδα ντοπαμίνης  $5,2 \pm 0,33$  pg/g έναντι  $0,77 \pm 0,2$  pg/g στην ομάδα ελέγχου,  $p < 0,001$ ).<sup>43</sup> Τα εν λόγω αποτελέσματα παρέχουν ελπίδες για τις θεραπευτικές προοπτικές του GLP-1 στα νευροεκφυλιστικά νοσήματα.<sup>43</sup> Στα νοσήματα αυτά, η προσδοκία είναι ότι το GLP-1 πιθανότατα θα μπορούσε να προστατεύσει την υπολειπόμενη νευρωνική λειτουργία και να επιβραδύνει τη λειτουργική έκπτωση και την παθολογοανατομική βλάβη του νευρικού συστήματος.

## 7. ΔΡΑΣΕΙΣ ΤΟΥ GLP-1 ΣΤΑ ΟΣΤΑ

Μια άλλη σημαντική πλειοτροπική δράση του GLP-1 αφορά στο μεταβολισμό των οστών.<sup>44</sup> Πειραματικά δεδομένα σε ποντίκια έδειξαν ότι η έλλειψη του υποδοχέα του GLP-1 οδηγεί σε οστεοπενία και σε αυξημένη ευθραυστότητα των οστών ως αποτέλεσμα σημαντικής οστεοκλαστικής δραστηριότητας.<sup>45</sup> Φαίνεται ότι το GLP-1 δεν παρουσιάζει άμεση δράση στους οστεοβλάστες και τους οστεοκλάστες, αλλά αναστέλλει την οστική επαναρόφηση έμμεσα μέσω ρύθμισης των επιπέδων της καλσιτονίνης.<sup>45,46</sup> Πράγματι, η φαρμακευτική χορήγηση εξενατίδης τόσο σε πειραματόζωα όσο και στον άνθρωπο είχε ευνοϊκά αποτελέσματα στον οστικό μεταβολισμό.<sup>44,47</sup>

Βρέθηκε ότι η υποδόρια χορήγηση GLP-2 προκάλεσε μια δοσοεξαρτώμενη μείωση των δεικτών του οστικού μεταβολισμού.<sup>48</sup> Όσον αφορά στον πιθανό μηχανισμό δράσης του GLP-2, αυτός περιλαμβάνει τη μεταγευματική μείωση της οστικής απορρόφησης.<sup>49,50</sup> Τέλος, η χορήγηση GLP-2 σε γυναίκες με οστεοπενία είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της οστικής πυκνότητάς τους.<sup>50</sup>

## 8. ΛΟΙΠΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ ΤΟΥ GLP-1

Σήμερα, τους ερευνητές απασχολούν ιδιαίτερα και οι λοιπές δράσεις του GLP-1. Στη συνέχεια θα αναφερθούν, με συντομία, οι τρεις κυριότερες από αυτές. (α) Σε πειραματικό μοντέλο σακχαρώδους διαβήτη τύπου 1 φαίνεται ότι το GLP-1 ασκεί ισχυρή αντιφλεγμονώδη δράση, συμβάλλοντας στην προστασία των νεφρών από βλάβη.<sup>51</sup> (β) Σε σήψη από Gram-αρνητικούς μικροοργανισμούς ενδέχεται να μειώνει την οξεία βλάβη των πνευμόνων.<sup>52</sup> (γ) Σε πειραματόζωα με σακχαρώδη διαβήτη το GLP-1 μπορεί να προστατεύσει τα περιφερικά νεύρα από εκφύλιση.<sup>53</sup> Το τελευταίο, αν επιβεβαιωθεί και στον άνθρωπο, καλλιεργεί προσδοκίες για την εφαρμογή του GLP-1 στην περιφερική διαβητική νευροπάθεια.

## 9. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Το GLP-1 έχει ποικίλες εξωπαγκρεατικές δράσεις στην καρδιά, στα αγγεία, στο γαστρεντερικό σύστημα, στη ρύθμιση της όρεξης και του κορεσμού, στο κεντρικό νευρικό

σύστημα, αλλά και –πιθανότατα– σε άλλα συστήματα. Οι πλειοτροπικές αυτές δράσεις αναμένεται να επιβεβαιωθούν από τα αποτελέσματα των μεγάλων κλινικών δοκιμών με τους φαρμακευτικούς αγωνιστές του GLP-1 που βρίσκονται σε εξέλιξη.

## ABSTRACT

### Extrapancreatic effects of glucagon-like peptide-1

A. PAPAZAFIROPOULOU,<sup>1</sup> S. PAPPAS,<sup>1</sup> N. PAPANAS<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Diabetes Center, Third Department of Internal Medicine, "Agios Panteleimon" General Hospital of Nikaia, Piraeus, <sup>2</sup>Diabetes Clinic, Second Department of Internal Medicine, Democritus University of Thrace, Alexandroupolis, Greece

*Archives of Hellenic Medicine* 2014, 31(6):686–692

Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) is considered to be the most important of the incretin hormones (incretins), which are gastrointestinal hormones that are secreted after meals and reduce postprandial hyperglycemia. Apart from its action on the pancreatic islets, GLP-1 has a variety of extrapancreatic effects on the heart, blood vessels and the gastrointestinal system, in the regulation of appetite and satiety, and on the central nervous system (CNS). In addition, other possible pleiotropic effects are being investigated. In the cardiovascular system, GLP-1 improves systolic function, reduces myocardial ischemia, lowers the blood pressure and improves endothelial function, thereby reducing of the progression of atherosclerosis. GLP-1 also increases satiety leading to a reduction in food intake. In the gastrointestinal system, it exerts a strong inhibitory effect on the secretion of gastric and pancreatic enzymes and on gastric emptying. In the CNS, GLP-1 maintains a constant concentration of glucose in the brain and it exerts neuroprotective activity in regions associated with cognition (such as the hippocampus and the amygdala), and in the substantia nigra. Finally, various actions of GLP-1 that await confirmation in clinical practice include kidney protection, reduction of acute lung injury and protection from peripheral nerve degeneration.

**Key words:** Bone metabolism, Central nervous system, Gastrointestinal tract, Glucagon-like peptide-1, Heart

## Βιβλιογραφία

- SEINO Y, FUKUSHIMA M, YABE D. GIP and GLP-1, the two incretin hormones: Similarities and differences. *J Diabetes Invest* 2010, 1:8–23
- ABU-HAMDAH R, RABIEE A, MENEILLY GS, SHANNON RP, ANDERSEN DK, ELAHI D. Clinical review: The extrapancreatic effects of glucagon-like peptide-1 and related peptides. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, 94:1843–1852
- BULLOCK BP, HELLER RS, HABENER JF. Tissue distribution of messenger ribonucleic acid encoding the rat glucagon-like peptide-1 receptor. *Endocrinology* 1996, 137:2968–2978
- WEI Y, MOJSOV S. Tissue-specific expression of the human receptor for glucagon-like peptide-1: Brain, heart and pancreatic forms have the same deduced amino acid sequences. *FEBS Lett* 1995, 358:219–224
- GROS R, YOU X, BAGGIO LL, KABIR MG, SADI AM, MUNGRUE IN ET AL. Cardiac function in mice lacking the glucagon-like peptide-1 receptor. *Endocrinology* 2003, 144:2242–2252
- NIKOLAIDIS LA, ELAHI D, HENTOSZ T, DOVERSPIKE A, HUERBIN R, ZOURELIAIS L 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, 110:955–961
- NIKOLAIDIS LA, MANKAD S, SOKOS GG, MISKE G, SHAH A, ELAHI D ET AL. Effects of glucagon-like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion. *Circulation* 2004, 109:962–965
- 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, 12:694–699
- NIKOLAIDIS LA, DOVERSPIKE A, HENTOSZ T, ZOURELIAIS L, SHEN YT, ELAHI D ET AL. Glucagon-like peptide-1 limits myocardial stunning following brief coronary occlusion and reperfusion in conscious canines. *J Pharmacol Exp Ther* 2005, 312:303–308
- 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
11. SOKOS GG, BOLUKOGLU H, GERMAN J, HENTOSZ T, MAGOVERN GJ Jr, MAHER TD ET AL. Effect of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) on glycemic control and left ventricular function in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2007, 100:824–829
  12. CABOU C, CAMPISTRON G, MARSOLLIER N, LELOUP C, CRUCIANI-GUGLIELMACCI C, PÉNICAUD L ET AL. Brain glucagon-like peptide-1 regulates arterial blood flow, heart rate, and insulin sensitivity. *Diabetes* 2008, 57: 2577–2587
  13. VILA PETROFF MG, EGAN JM, WANG X, SOLLOTT SJ. Glucagon-like peptide-1 increases cAMP but fails to augment contraction in adult rat cardiac myocytes. *Circ Res* 2001, 89:445–452
  14. NYSTRÖM T, GONON AT, SJÖHOLM A, PERNOW J. Glucagon-like peptide-1 relaxes rat conduit arteries via an endothelium-independent mechanism. *Regul Pept* 2005, 125:173–177
  15. BARRAGÁN JM, RODRÍGUEZ RE, ENG J, BLÁZQUEZ E. Interactions of exendin-(9-39) with the effects of glucagon-like peptide-1-(7-36) amide and of exendin-4 on arterial blood pressure and heart rate in rats. *Regul Pept* 1996, 67:63–68
  16. YU M, MORENO C, HOAGLAND KM, DAHLY A, DITTER K, MISTRY M ET AL. Antihypertensive effect of glucagon-like peptide 1 in Dahl salt-sensitive rats. *J Hypertens* 2003, 21:1125–1135
  17. OKERSON T, YAN P, STONEHOUSE A, BRODOWS R. Effects of exenatide on systolic blood pressure in subjects with type 2 diabetes. *Am J Hypertens* 2010, 23:334–339
  18. FONSECA V, MADSBAD S, FALAHATI A, AYCHMA MM, PLUTZKY J. Once-daily human GLP-1 analog liraglutide reduces systolic BP – a meta-analysis of 6 clinical trials. *Diabetes* 2009, 58(Suppl 1):A146 (abstract 545–P)
  19. BAN K, NOYAN-ASHRAF MH, HOEFER J, BOLZ SS, DRUCKER DJ, HUSAIN M. Cardioprotective and vasodilatory actions of glucagon-like peptide 1 receptor are mediated through both glucagon-like peptide 1 receptor-dependent and -independent pathways. *Circulation* 2008, 117:2340–2350
  20. GOLPON HA, PUECHNER A, WELTE T, WICHERT PV, FEDDERSEN CO. Vasorelaxant effect of glucagon-like peptide-(7–36)amide and amylin on the pulmonary circulation of the rat. *Regul Pept* 2001, 102:81–86
  21. XIE Y, WANG SX, SHA WW, ZHOU X, WANG WL, HAN LP ET AL. Effects and mechanism of glucagon-like peptide-1 on injury of rats cardiomyocytes induced by hypoxia-reoxygenation. *Chin Med J (Engl)* 2008, 121:2134–2138
  22. ARAKAWA M, MITA T, AZUMA K, EBATO C, GOTO H, NOMIYAMA T ET AL. Inhibition of monocyte adhesion to endothelial cells and attenuation of atherosclerotic lesion by a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, exendin-4. *Diabetes* 2010, 59:1030–1037
  23. KLONOFF DC, BUSE JB, NIELSEN LL, GUAN X, BOWLUS CL, HOLCOMBE JH 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, 24:275–286
  24. COURRÈGES JP, VILSBØLL T, ZDRAVKOVIC M, LE-THI T, KRARUP T, SCHMITZ O ET AL. Beneficial effects of once-daily liraglutide, a human glucagon-like peptide-1 analogue, on cardiovascular risk biomarkers in patients with type 2 diabetes. *Diabet Med* 2008, 25:1129–1131
  25. PLUTZKY J, GARBER A, TOFT AD, POULTER NR. Meta-analysis demonstrates that liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, significantly reduces lipids and other markers of cardiovascular risk in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009, 52(Suppl 1):S299
  26. BLEVINS T, PULLMAN J, MALLOY J, YAN P, TAYLOR K, SCHULTEIS C ET AL. DURATION-5: Exenatide once weekly resulted in greater improvements in glycemic control compared with exenatide twice daily in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2011, 96:1301–1310
  27. SCHIRRA J, NICOLAUS M, ROGGEL R, KATSCHINSKI M, STORR M, WOERLE HJ ET AL. Endogenous glucagon-like peptide 1 controls endocrine pancreatic secretion and antro-pyloro-duodenal motility in humans. *Gut* 2006, 55:243–251
  28. IMERYÜZ N, YEĞEN BC, BOZKURT A, COŞKUNT, VILLANUEVA-PENACARRILLO ML, ULUSOY NB. Glucagon-like peptide-1 inhibits gastric emptying via vagal afferent-mediated central mechanisms. *Am J Physiol* 1997, 273:G920–G927
  29. WETTERGREN A, WØJDEMANN M, HOLST JJ. Glucagon-like peptide-1 inhibits gastropancreatic function by inhibiting central parasympathetic outflow. *Am J Physiol* 1998, 275:G984–G992
  30. BURCELLIN R. The gut-brain axis: A major glucoregulatory player. *Diabetes Metab* 2010, 36(Suppl 3):S54–S58
  31. ABBOTT CR, MONTEIRO M, SMALL CJ, SAJEDI A, SMITH KL, PARKINSON JR ET AL. The inhibitory effects of peripheral administration of peptide YY(3-36) and glucagon-like peptide-1 on food intake are attenuated by ablation of the vagal-brainstem-hypothalamic pathway. *Brain Res* 2005, 1044:127–131
  32. HAYES MR, SKIBICKA KP, GRILL HJ. Caudal brainstem processing is sufficient for behavioral, sympathetic, and parasympathetic responses driven by peripheral and hindbrain glucagon-like-peptide-1 receptor stimulation. *Endocrinology* 2008, 149:4059–4068
  33. DANIEL EE, ANVARI M, FOX-THREKELD JE, McDONALD TJ. Local, exendin-(9-39)-insensitive, site of action of GLP-1 in canine ileum. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002, 283:G595–G602
  34. HAMEED S, DHILLO WS, BLOOM SR. Gut hormones and appetite control. *Oral Dis* 2009, 15:18–26
  35. SCHIRRA J, KUWERT P, WANK U, LEICHT P, ARNOLD R, GÖKE B ET AL. Differential effects of subcutaneous GLP-1 on gastric emptying, antroduodenal motility, and pancreatic function in men. *Proc Assoc Am Physicians* 1997, 109:84–97
  36. WETTERGREN A, WØJDEMANN M, MEISNER S, STADIL F, HOLST JJ. The inhibitory effect of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) 7–36 amide on gastric acid secretion in humans depends on an intact vagal innervation. *Gut* 1997, 40:597–601
  37. MARATHE CS, RAYNER CK, JONES KL, HOROWITZ M. Effects of GLP-1 and incretin-based therapies on gastrointestinal motor function. *Exp Diabetes Res* 2011, 2011:279530
  38. LERCHE S, BROCK B, RUNGBY J, BØTKER HE, MØLLER N, RODELL A ET AL. Glucagon-like peptide-1 inhibits blood-brain glucose transfer in humans. *Diabetes* 2008, 57:325–331
  39. HÖLSCHER C, LI L. New roles for insulin-like hormones in neuronal signalling and protection: New hopes for novel treat-

- ments of Alzheimer's disease? *Neurobiol Aging* 2010, 31:1495–1502
40. WREN AM. Gut and hormones and obesity. *Front Horm Res* 2008, 36:165–181
  41. PERRY TA, GREIG NH. A new Alzheimer's disease interventive strategy: GLP-1. *Curr Drug Targets* 2004, 5:565–571
  42. QIN Z, SUN Z, HUANG J, HU Y, WU Z, MEI B. Mutated recombinant human glucagon-like peptide-1 protects SH-SY5Y cells from apoptosis induced by amyloid-beta peptide (1–42). *Neurosci Lett* 2008, 444:217–221
  43. HARKAVYI A, RAMPERSAUD N, WHITTON PS. Neuroprotection by exendin-4 is GLP-1 receptor specific but DA D<sub>3</sub> receptor dependent, causing altered BrdU incorporation in subventricular zone and substantia nigra. *Journal of Neurodegenerative Diseases* 2013, 2013:407152
  44. PAPAΖΑΦΙΡΟΠΟΥΛΟΥ Α, PAPANAS N, PAPPAS S, MALTEZOS E. Role of endogenous GLP-1 and its agonists in osteopenia and osteoporosis: But we little know until tried. *Curr Diabetes Rev* 2014, 10:43–47
  45. YAMADA C, YAMADA Y, TSUKIYAMA K, YAMADA K, UDAGAWA N, TAKAHASHI N ET AL. The murine glucagon-like peptide-1 receptor is essential for control of bone resorption. *Endocrinology* 2008, 149:574–579
  46. LAMARI Y, BOISSARD C, MOUKHTAR MS, JULLIENNE A, ROSSELIN G, GAREL JM. Expression of glucagon-like peptide 1 receptor in a murine C cell line: Regulation of calcitonin gene by glucagon-like peptide 1. *FEBS Lett* 1996, 393:248–252
  47. NUCHE-BERENQUER B, MORENO P, PORTAL-NUÑEZ S, DAPÍA S, ESBRIT P, VILLANUEVA-PEÑACARRILLO ML. Exendin-4 exerts osteogenic actions in insulin-resistant and type 2 diabetic states. *Regul Pept* 2010, 159:61–66
  48. HENRIKSEN DB, ALEXANDERSEN P, BJARNASON NH, VILSBØLL T, HARTMANN B, HENRIKSEN EE ET AL. Role of gastrointestinal hormones in postprandial reduction of bone resorption. *J Bone Miner Res* 2003, 18:2180–2189
  49. GOTTSCHALCK IB, JEPPESEN PB, HOLST JJ, HENRIKSEN DB. Reduction in bone resorption by exogenous glucagon-like peptide-2 administration requires an intact gastrointestinal tract. *Scand J Gastroenterol* 2008, 43:929–937
  50. HENRIKSEN DB, ALEXANDERSEN P, HARTMANN B, ADRIAN CL, BYRJALSEN I, BONE HG ET AL. Four-month treatment with GLP-2 significantly increases hip BMD: A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study in postmenopausal women with low BMD. *Bone* 2009, 45:833–842
  51. KODERA R, SHIKATA K, KATAOKA HU, TAKATSUKA T, MIYAMOTO S, SASAKI M ET AL. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist ameliorates renal injury through its anti-inflammatory action without lowering blood glucose level in a rat model of type 1 diabetes. *Diabetologia* 2011, 54:965–978
  52. LIM SB, RUBINSTEIN I, SADIKOT RT, ARTWOHL JE, ÖNYÜKSEL H. A novel peptide nanomedicine against acute lung injury: GLP-1 in phospholipid micelles. *Pharm Res* 2011, 28:662–672
  53. HÖLSCHER C. The role of GLP-1 in neuronal activity and neurodegeneration. *Vitam Horm* 2010, 84:331–354
- Corresponding author:*
- A. Papazafiropoulou, Third Department of Internal Medicine and Center of Diabetes, "Aghios Panteleimon" General Hospital of Nikaia, 3 D. Mantouvalou street, GR-184 54 Nikaia, Greece  
e-mail: pathan@ath.forthnet.gr