

Glukagon-Benzeri Peptid 1: Devam Eden Gelişmeler, Yeni Hedefler ve Tedavi Modeli Olarak Artan Umutlar

Glucagon-Like Peptide 1: Continued Advances, New Targets and Expanding Promise as a Model Therapeutic

Benedikt AULINGER,^a
David D'ALESSIO^a

^aDivision of Endocrinology,
University of Cincinnati, Cincinnati,
Ohio, USA

Yazışma Adresi/Correspondence:
David D'Alessio, MD
Division of Endocrinology,
University of Cincinnati, ML 0547,
Cincinnati, OH 45267, USA
dalessd@ucmail.uc.edu

Current Opinion in Endocrinology,
Diabetes & Obesity 2007, 14:68-73

Kısaltmalar
CNS santral sinir sistemi
DPP-IV dipeptidil peptidaz IV
GLP-1 glukagon-benzeri peptid I
GLP-1r glukagon-benzeri peptid I reseptör
PKB protein kinaz B
PPY peptid tirozin-tirozin

2007 Lippincott Williams & Wilkins
1752-296X

ÖZET Derlemenin amacı Bu derleme; glukagon benzeri peptid 1'in fizyolojisini ve onun inkretin etkisi dışındaki çeşitli etki alanlarını ele alıp son bulguları vurgulamaktadır (2005 ve 2006). **Son bulgular** Glukagon-benzeri peptid 1 insanlarda fizyolojik bir inkretindir ve besin alımı sonrası insülin sekresyonunu artırır. Yemeklerden sonra intestinal L hücrelerinden salınır ve gelişmiş glikemik kontrol ve bariatrik cerrahi sonrası kilo kaybından kısmen sorumlu olabilir. İn vivo ortamda, glukagon benzeri peptid 1; dipetidil peptidaz IV tarafından hızlı bir şekilde fizyolojik etkisi açık olmayan glukagon-benzeri peptid 1 (9-36)'e yıkılır. Glukagon-benzeri peptid 1 ve onun spesifik reseptörü, santral sinir sistemi ve beyinden de salınır. Glukagon benzeri peptid 1; gıda alımını azaltabilir, toksik hastalık cevabına aracılık yapabilir, kas ve karaciğer glukoz düzenini kontrol edebilir. Kalpte glukagon benzeri peptid 1 reseptör aktivitesi anjioplasti sonrası hastalarda kardiyak hemodinamiği iyileştirir, kalp yetmezliğinde ve postiskemik hayvan modellerinde miyokard fonksiyonu üzerine olumlu etkileri mevcuttur. Sonuçta glukagon-benzeri peptid 1 adacık kitlesini artırır ve son çalışmalar bu süreci glukagon benzeri peptid 1 sinyalinin etkilediğini gösteren yeni hücrel mekanizmaları tanımlamıştır. **Özet** Glukagon-benzeri peptid 1, substrat ve enerji metabolizmasıyla ilişkili geniş bir aralıktaki etkileriyle düzenleyici bir faktör olarak dikkati çekmektedir. Diyabet tedavisinde glukagon benzeri peptid 1 sinyaline dayalı tedavilerdeki son gelişmelerle bu yeni bulgular, obezite ve kardiyovasküler hastalık gibi diğer durumların tedavisinde de bu sistemin ileride kullanımı umudunu artırmaktadır.

Anahtar Kelimeler: beta hücre kitlesi, gastrointestinal hormonlar, glukoz toleransı, inkretin, insülin sekresyonu

ABSTRACT Purpose of review This article discusses glucagon-like peptide 1 physiology and its various sites of action beyond the incretin effect and highlights recent findings (2005 and 2006). **Recent findings** Glucagon-like peptide 1 is a physiological incretin in humans and promotes insulin secretion after nutrient ingestion. It is secreted from intestinal L cells after meals and may be partially responsible for the improved glycemic control and weight loss after bariatric surgery. In vivo, glucagon-like peptide 1 is quickly degraded by dipetidyl peptidase IV to glucagon-like peptide 1(9-36), which has unclear physiologic activity. Glucagon-like peptide 1 and its specific receptor are also expressed in the brain, and central nervous system. Glucagon-like peptide 1 can reduce food intake, mediate toxic illness responses and control muscle and liver glucose disposal. In the heart, glucagon-like peptide 1 receptor activation improves cardiac hemodynamics in patients following angioplasty and has a beneficial effect on myocardial function in heart failure and postischemic animal models. Finally, glucagon-like peptide 1 augments islet mass and recent studies have identified cellular mechanisms by which glucagon-like peptide 1 receptor signaling affects this process. **Summary** Glucagon-like peptide 1 is emerging as a regulatory factor with a broad range of actions related to substrate and energy metabolism. With the recent development of medications based on glucagon-like peptide 1 receptor signaling for diabetes treatment, these new findings suggest the promise of further application of this system for the treatment of other conditions such as obesity and cardiovascular disease.

Key Words: Beta-cell mass, gastrointestinal hormones, glucose tolerance, incretin, insulin secretion

Türkiye Klinikleri J Endocrin 2008;3:81-88

Glukagon-benzeri peptid 1 (GLP-1) başlanğıta inkretin olarak bilinen bir intestinal hormon olup, aynı zamanda insülin sekresyonunu artıran bir barsak faktörüdür. İleri çalışmalar GLP-1'in metabolizmada geniş bir rol yelpazesine sahip olduğunu ve normal glukoz toleransı için gerekli olduğunu ispat ettiler. Bu etkilerin farmakolojik uygulanıma sahip olması diyabet tedavisinde son yıllardaki en heyecan verici gelişmedir. Şu anda diyabet yönetiminde büyük potansiyel etkiye sahip iki yeni sınıf ilaç, (GLP-1 reseptör agonistleri ve GLP-1 metabolizma inhibitörleri) mevcuttur. Bu ilaçlar son zamanlardaki güzel bir derlemenin ilgi odağıydı.¹ Böylece GLP-1 üzerine odaklanmış yirmi yıllık araştırmalar dikkate değer ve uygulanabilir bulguları ortaya koymuştur.

Schirra ve ark.nın yeni bir yayını² GLP-1'in glukoz metabolizması üzerinde anahtar rolünü gösteren mükemmel bir sunumdur. Bu çalışmada, glukoz duodenuma doğrudan ya tek başına ya da GLP-1 reseptör (GLP-1r) antagonisti eksendin-(9-39) ile birlikte infüzyonla verildi. Ayrı çalışmalarda, eksendin-(9-39) ya da salinle intraduodenal glukoz çalışmaları sırasında plazma glisemisiyle karşılaştırmak için intravenöz glukoz verildi. İntraduodenal glukoz sırasında GLP-1r blokajı; rölatif hiperglisemi, insülin sekresyonunda azalma ve inkretin etkisinde %50 azalmaya neden oldu. Buna ek olarak, GLP-1r antagonizmi ile birlikte, glukoz tarafından glukagon supresyonu tamamen kayboldu. GLP-1'in gastrik boşalmayı geciktirmesiyle ilgili önceki bildirimlerle uyumlu olarak, GLP-1 sinyali kesildiğinde antroduodenal motilite azaldı. Bu bulgular, yani insanlarda endojen GLP-1'in spesifik etkilerinin ilk kez gösterilmesi, sindirilmiş karbohidratların regülasyonunda GLP-1'in geniş rolünü destekledi.

Farmakolojik uyarlamalara uygun bir endokrin faktör olarak GLP-1 hikayesindeki gelişmelere rağmen, bu peptidin biyolojisi anlaşılmaya devam etmekte ve heyecan verici birçok yeni alan belirmektedir. Bunlar arasında nöral bir mediatör olarak GLP-1'in eylemleri ve kalp üzerinde GLP-1'in etkileri potansiyel klinik önem taşıyanların ikisidir. Bu derleme son iki yılda yapılmış çalışmalara özel bir dikkat göstererek; dolaşımdaki GLP-1'in metabo-

lizması ve sekresyonu, GLP-1'in nöral ve kardiyak faaliyetleri, β hücresi büyüme faktörü olarak GLP-1'in rolü konularındaki GLP-1 araştırmalarındaki gelişmeler üzerinde odaklanacaktır. GLP-1'le ilgili daha detaylı, kapsamlı ve kronolojik tartışmalar sunan birçok mükemmel derleme yakın zamanda basılmıştır.^{3,4}

GLUKAGON-BENZERİ PEPTİD 1'İN SEKRESYONU

GLP-1, farklı doku spesifik peptid parçalanmasıyla proglukagondan farklılaşır, GLP-2 ve peptid tirozin-tirozin (PYY) ile birlikte enteroendokrin L hücrelerden salınır. L hücre, başlıca distal ileum ve kolonda yerleşen, bunun yanında geri kalan ince barsak bölümlerinde de bulunabilen açık tip endokrin bir hücredir.⁵ İntestinal lümeninde özellikle karbohidratlar ve yağlar gibi sindirilmemiş besinlerin varlığı GLP-1 sekresyonu için başlıca uyarıcı gibidir, bu minimal kalorik eşığa bağlıdır.⁶ Besinlerin sindiriminden sonra GLP-1 hızla salınır,⁷ L hücrelerin çoğunluğunun distal lokalizasyonunda verilen ve çelişkili gibi görünen bir cevaptır. Böylece, her iki nöral ve endokrin mekanizmaların postprandiyal GLP-1 sekresyonunda mevcut olduğu öne sürülmüştür.⁸

GLP-1 salınımı için besin stimülasyonunun önemi ve yerleşik L hücrelerin büyük miktarda GLP-1 salgılama gücü, bariatrik cerrahi sonrası GLP-1 ve diğer barsak hormonlarının rolünü araştıran iki yeni çalışmada vurgulandı. Le Roux ve ark.⁹ kilo eşleşmesi yapılmış gastrik bantlama yapılan hastalar ya da obez kontrollerde, Roux-en-Y gastrik bypass (RYGB) sonrası postprandiyal insülin, GLP-1 ve PYY konsantrasyonlarını karşılaştırdılar. GLP-1'in açlık kan düzeylerinde farklılık yoktu, fakat karışık yiyeceklerin sindiriminden sonra RYGB grubundaki hastalarda diğer gruplara göre GLP-1 cevabı belirgin daha fazlaydı. Bu veriler besinlerin ince barsağa boşalmasını artıran diğer gastrointestinal cerrahi formlarının uygulandığı hastalardaki önceki bulgularla uyumluydu.¹⁰

Barsak hormonları sekresyonunu artıran başka ilginç bir yaklaşım olan, ileal transpozisyon, ilk kez Koopmans ve Sclafani tarafından 1981'de tanımlanmıştır.¹¹ İleal transpozisyon yönteminde, sinir

ve damar inervasyonu tam olan bir ileum segmenti duodenumla üst jejunum arasında üstteki barsaklara kabaca transpoze edilir. Strader ve ark.;^{12*} ileal transpozisyonun, çalışma için opere edilmiş hayvanlarla kıyaslandığında ekspresyonları artmış preproglukagon ve PYY genleri kadar postprandiyal GLP-1 ve PYY'de de belirgin artışa sebep olduğunu gösterdiler. İleal transpozisyon prosedürü malabsorbsiyonla ilişkili değildi ve tedavi edilen hayvanlarda azalmış besin alımı sonucu kilo kaybına neden oldu. Bu veriler, GLP-1'in olumlu metabolik etkilerinin, RYGB'den daha küçük cerrahi yöntemlere kaynaklık yapabileceğini düşündürmektedir.

GLUKAGON-BENZERİ PEPTİD 1'İN METABOLİZMASI VE ANA METABOLİT GLUKAGON BENZERİ PEPTİD 1 (9-36)'İN ETKİLERİ

Salınım sonrası ya da dışardan uygulanım sonrası, intakt (bütün) ve biyolojik aktif GLP-1 (7-36) hızlıca mevcut dipetidil peptidaz IV (DPP-IV) enzimi tarafından metabolize edilir. Peptidin ilk iki N-terminal amino asidinin DPP-IV ile ayrılması, GLP-1'in başlıca dolaşan formu olan GLP-1 (9-36) oluşmasıyla sonuçlanır.¹³ Bu metabolit, intakt (tam) GLP-1'in etkileriyle kıyaslandığında biyolojik olarak en inaktif gibi görünmekte, fakat GLP-1r üzerinde in vivo ve in vitro ortamda GLP-1'in (9-36) agonist ya da antagonist gibi hareket edebileceği öne sürülmektedir. Birçok yeni çalışma, GLP-1'in (9-36) GLP-1r aktivasyonundan bağımsız olarak metabolizma üzerinde etkileri olduğu olasılığını artırdı. Diyabet tedavisinde DPP-IV inhibitörleri geliştirilmesi konusunda devam eden ilerlemeler, glukoz dengesindeki metabolit için potansiyel roller nedir sorusuna ve GLP-1(7-36) ve (9-36)'in değişen oranlarını neyin etkilediğini ya da neyin etkileyebileceğine dair ilgiyi canlandırdı.

Sağlıklı insanlarda Meier ve ark. tarafından yapılan yeni bir çalışma,^{14*} GLP-1'in (9-36) insülin sekresyonundan veya gastrik boşalmadan bağımsız olarak postprandiyal glukoz düzeylerini azalttığını gösterdi. Yazarlar bu etkinin GLP-1(9-36)'in glukoz harcanımı üzerindeki adacık bağımsız etkilerine dayalı olduğunu öne sürdüler ve Deacon ve

ark.nın¹⁵ hayvan modellerinde bildirdiği önceki sonuçlara uygunluk gösterdiğini açıkladılar. Bununla birlikte bu sonuçlar, GLP-1(9-39)'in suprafizyolojik miktarlarının insülin sekresyonu ya da glukoz metabolizması üzerinde etkisi olmadığını gösteren, insanlarda yapılmış başka bir çalışmayla çelişti.¹⁶ Bu çelişkili sonuçlar, Meier grubunun çalışmalarında daha yüksek konsantrasyonda GLP-1'i (9-36) kullandığıyla ve deneysel yöntem farklılıklarıyla açıklanabilir. Zander ve ark;^{17*} tip 2 diyabetli hastalarda GLP-1 (7-36) ve GLP-1 (9-36)'nın plazma konsantrasyonlarını değiştirmek için GLP-1'in infüzyonları ile bağlantıdaki bir DPP-IV inhibitörü kullandılar ve metabolit konsantrasyonlarının plazma glukozu, insülin ya da glukagon konsantrasyonları üzerinde etkisi olmadığını gösterdiler.

Çeşitli model sistemlerindeki yeni gelişmelere rağmen, GLP-1(9-36)'in rolü halen açık değildir, ve biyolojik aktivitesi çelişkili görünmeye devam etmektedir. Son zamanlarda yapılmış çalışmalar bazında, in vivo ortamda GLP-1r üzerinde GLP-1'in (9-36) antagonistik etkileri görünmemekte ve DPP-IV inhibitörlerinin glukoz düşürücü etkileri antagonistik metabolitin yokluğundan ziyade non-metabolize GLP-1'in (7-36) uzamış biyolojik aktivitesine bağlı gibi durmaktadır. Bundan da ötesi, fizyolojik konsantrasyonlarda GLP-1'in (9-36) insülin sekresyonu üzerinde ya da DPP-IV inhibitörleri uygulanmasıyla azalabilen glukoz düşürücü etkisi üzerinde uyarıcı etkisi bulunmamaktadır.

GLUKAGON-BENZERİ PEPTİD 1'İN SANTRAL SİNİR SİSTEMİ FAALİYETLERİ

Preprokoagulan mRNA ekspresyonu ve sonrasında proglukagonun GLP-1'e ayrışması, sadece intestinal L hücrelerinde değil beyin kökünde soliter traktus nükleuslarının (NTS) nöronlarında da olur. NTS, santral sinir sisteminde (CNS) GLP-1 ekspresyonunun yapıldığı bilinen tek bölgedir, halbuki GLP-1r ekspresyonu beyin kökü ve hipotalamusta yaygın olarak gerçekleşir.¹⁸ GLP-1'in akut olarak santral uygulanımı ratlarda yiyecek ve su alımını azaltır.^{19,20} Durumsal tat tiksintisi (CTA) ve diğer visseral hastalık cevapları santral GLP-1 enjeksiyonu ile stimüle edilebilir.^{21,22} Buna ek olarak, LiCl'le

indüklenen visseral hastalık, ratlarda GLP-1r antagonistlerinin santral uygulanımıyla engellenebilir, bu ekzojen toksinlerin hastalık etkilerine aracılık etmek için GLP-1r'in gerekli olduğunu düşündürmektedir.²³ Şimdiye kadar CNS'de spesifik faaliyet alanları hakkında az şey biliniyordu. Ratlarda spesifik CNS nükleuslarına alan-spesifik GLP-1 enjeksiyonu; CTA'ya, azalmış gıda alımına ya da her ikisine neden olur. Bu, farklı nöron topluluklarının GLP-1r aktivasyonuna cevap olarak farklı olaylara aracılık yaptığını belirtmektedir.²⁴ İlginç olarak, ratlarla kıyaslandığında farelerde bu faaliyetin azalması nedeniyle, CNS GLP-1'inin rolünde visseral hastalık aracılığında tür farklılığı var gibi görünmektedir.²⁵

Barsak GLP-1'i portal venöz sisteme salınır ve çoğu DPP-IV tarafından arteriyel dolaşıma ulaşmadan metabolize edilir, ve pankretik GLP-1r'i aktive eder. Böylece portal ven duyarlılaşması üzerinden GLP-1'le insülin stimülasyonu için indirekt bir mekanizma ve otonomik inervasyon ortaya atıldı.^{26,27} Bu hipotezle uyumlu olarak, Ionut ve ark.²⁸ bir köpek modelinde, besinle stimüle edilmiş GLP-1'in sistemik konsantrasyonlarının (sağ atriumdan alınan örneklerde) portal vendeki konsantrasyonlardan belirgin düşük olduğunu gösterdiler. Sistemik dolaşımdaki postprandiyal değerleri eşleştirmek için yapılan ekzojen GLP-1'in infüzyonu, glukozun stimüle ettiği insülin sekresyonunu artırmadı. Bu bulgular, dolaşımdaki GLP-1 ile olan aktivasyonu ya da muhtemelen nöral-portal mekanizmayı destekleyen artan sayıdaki literatürlere eklendi.

CNS'de GLP-1 sinyal eyleminin önemi ve onun periferik glukoz homeostazisindeki etkileri yakın zamanda sadece Knauf ve ark. tarafından ortaya kondu.²⁹ Eksendin-(9-36) ve GLP-1r^{-/-} fareler kullanılarak yapılan kompleks deneylerde bu grup; GLP-1'in santral blokajının insülin etkisinden bağımsız olarak, karaciğer glikojen içeriği azalırken kas glukoz kullanımını ve glikojen içeriğini artırdığını, ancak periferdeki kasların nöral inervasyonuna bağlı olduğunu gösterdi. Üstelik, CNS'e eksendin-(9-36) uygulanımına zıt etki olarak, GLP-1 reseptör agonisti eksendin-4'ün santral uygulanımı hiperglisemi sırasında insülin sekresyonunu arttırdı. Yazarlar; santral GLP-1 faaliyet profilinin

amacının, postprandiyal fazda hepatik glikojen depolanmasını desteklemek için periferik glukoz kullanımını inhibe etmek olduğunu öne sürdüler.

Bu yeni çalışmalar, glukoz homeostazisi üzerinde GLP-1'in aracı etkilerinin kompleksliğini ve çeşitliliğini gösterdi. GLP-1'in etkilerini hangi yollarla artırdığını, CNS ve hormonal sistemin nasıl entegre edildiğini anlamamıza yarayacak ileri çalışmalar gerekmektedir.

GLUKAGON-BENZERİ PEPTİD 1'İN KARDİYAK ETKİLERİ

GLP-1r için mRNA'nın kalp ve vasküler düz kas hücrelerinde eksprese edildiği bilinmektedir.^{30,31} Önceki çalışmalarda,^{32,33} GLP-1'in ratlarda ve farelerde kan basıncı ve nabız üzerindeki etkileri (bu etkiler peptidin nöral etkilerine bağlanmasına rağmen) gösterildi.³⁴ GLP-1r'da hedeflenmiş gen delesyonu olan farelerin kalpleri genişlemiş olup, GLP-1 sinyallenmesi kardiyak gelişimde önemli rol oynuyor gibi görünmektedir.³⁵ Son çalışmalar GLP-1'in direkt aracılıkla kardiyak fonksiyonlarda olumlu etkileri olabileceğine işaret etmektedir. Bu gözlemlerin ilki, 72 saatlik intravenöz GLP-1 uygulanan miyokard infarktüsü sonrası kardiyak outputu iyileştirdiğinin gösterilmesiydi.³⁶ Bu çalışma anjioplasti sonrası GLP-1 tedavisi alanlar veya tedaviyi bırakanlar arasında iyi eşlenmiş bir karşılaştırma içeriyordu, fakat randomize ayırım yoktu. GLP-1 tedavisiyle sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve kardiyak duvar hareket anormallikleri %20-25 iyileşti, fakat bunlar tedavi edilmemiş grupta değişmedi. Bu etkiler kalp hızı ya da kan basıncındaki değişikliklere bağlı değildi, kısıtlı sayıdaki hastanın takibinde birkaç ay sonra bu değişiklikler korunmuştu. Bu çalışma, GLP-1'in insanlarda miyokard fonksiyonlarında direkt etkisini ileri süren ilk çalışmaydı ve GLP-1r'in kalpte önemli tedavilere aracılık yapabileceği ihtimalini artırdı.

GLP-1r kardiyak endotelial hücrelerde eksprese edilir ve GLP-1 diyabetli insanlarda endotelial fonksiyonları iyileştirir.³⁷ Diyabetli ve ortaya konmuş koroner arter hastalıklı hastalarda intravenöz GLP-1, akımın aracılık ettiği dilatasyonda belirgin artma sağladı. Genç, sağlıklı ve eşlenmiş bir kontrol grubu başlangıçta, diyabetli gruba

göre daha iyi endotelial fonksiyon gösterdi, fakat GLP-1 ile bu fonksiyonda gelişme göstermedi. Bu bulgular; artmış GLP-1r sinyal hareketinin kan akımını ve onun regülasyonunu vasküler hastalığı olan hastalarda iyileştirebileceğini ve bunun diyabetli hastalarda GLP-1 sinyal hareketinin metabolik etkilerinin tamamlayıcısı ya da artırıcısı olduğunu gösterdi.

GLP-1'in kardiyak fonksiyonları nasıl etkilediğine dair bilgiler son zamanlardaki hayvan çalışmalarından elde edilmiştir. İndüklenmiş dilate kardiyomiyopati köpeklerde, 48 saatlik GLP-1 infüzyonu, salinle tedavi edilen kontrol hayvanlarına kıyasla, sol ventrikül fonksiyonlarını iyileştirdi ve sistemik vasküler rezistansı azalttı.³⁸ Bu etkiler, GLP-1 ve salinle tedavi edilen köpeklerde benzer insülin düzeylerine rağmen, miyokard oksijen tüketimi ve glukoz alımındaki belirgin artışla ilişkiliydi. Bu bulgular GLP-1'in miyokard metabolizması üzerinde insülinin bağımsız ve belki de direkt etkisini gösterdi. İlginç olarak bu yayının yazarları, GLP-1'in primer metaboliti olan GLP-1(9-36)'in bu kalp yetmezlikli köpek örneklerinde neredeyse özdeş etkileri olduğunu gösterdiler.³⁹

Miyokardiyal performans etkileri ötesinde, GLP-1r sinyalleşmesinin iskemik hasara karşı koruyucu olduğuna dair yeni kanıtlar vardır. Akut, oklüzif iskemik köpek örneklerinde intravenöz GLP-1 uygulamasını kontraktıl disfonksiyonu azalttı ve ventriküler relaksasyonu düzeltti.⁴⁰ Bu etkiler kontrol hayvanlarında görülmeyen iske mi sonrası duruma spesifikti. Bu bulgular, ratlarda GLP-1 tedavisinin akut koroner arter oklüzyonu sonrası gelişen infarkt alanında azalma yaptığını gösteren yeni çalışmalarla uyumluydu.⁴¹ Bu durumdaki GLP-1'in koruyucu etkileri en azından kısmen; fosfatidil inozitol 3 (PI3) kinaz aktivasyonunda artış, mitojen aktive protein kinaz sinyalleşmesinde artış ve proapoptotik yollarda azalmayla açıklanabilir. Önemli olarak ve kalpteki GLP-1r aktivasyonu ile ilgili diğer hayvan çalışmalarına benzer şekilde, postiskemik kardiyak sekeller üzerine etkileri, GLP-1'in insülinotropik etkilerine bağlı gibi görünmektedir.

Hep birlikte ele alındığında, son çalışmalar GLP-1'in kalp üzerinde direkt etkisi olduğunu ve GLP-1r üzerinden sinyal aktivitesinin miyokardiyal fonksiyonlar ve miyokard sağlığı üzerinde önemli etkileri olduğunu göstermektedir. Bu alandaki çalışmalar, mekanizmanın yeni anlaşılması ve potansiyel klinik etkileri nedeniyle oldukça aktif hale gelmiştir.

GLUKAGON-BENZERİ PEPTİD 1 VE β HÜCRE GELİŞİMİ VE ÖLÜMÜ

GLP-1 biyolojisindeki yeni bir bakış açısı, pankreatik adacık büyüme ve gelişmesindeki açık rolüdür. Son çalışmalar GLP-1 ve onun analoglarının, adacık hücrelerde artış sağlamak için, β hücre gelişim ve replikasyonunu doğrudan stimule ettiğini gösterdiler.⁴² Ek olarak, GLP-1'in β hücre apoptozunu engellediğine dair kanıt mevcut olup, diğer bir etkisi β hücre kitlesinin genişlemesini sağlayabileceğidir.⁴³ Bunlar; diyabet oluşumu ve progresyonunda β hücre kaybının kritik önemi olduğu düşünüldüğünden, diyabet tedavisinde uygulanabilecek önemli ve heyecanlandırıcı bulgulardır. Birçok yeni çalışma, β hücre gelişimi ve apoptozu üzerindeki GLP-1'in etkilerini kapsayan intraselüler olayların anlaşılmasını sağladı.

GLP-1 tarafından insülin sekresyonunun artırılması, başlıca protein kinaz A aktivasyonu ve devamında iyon kanalları üzerindeki etkileri yoluyla olur.⁴⁴ Tersine, β hücre gelişimi ve ölümü üzerindeki GLP-1r sinyal aktivitesi etkileri için protein kinaz B (PKB)/Akt yolağı önemli gibi görünüyor.⁴⁵ Kültüre edilmiş β hücrelerinde, özellikle sitokinlerin proapoptotik etkisine cevabında GLP-1r agonisti eksendin-4 hücre ölümünü azalttı.⁴⁶ Bu bulgular, hücre replikasyonu ve apoptozunun regülasyonunda PKB'nin anahtar rolüyle uyumludur ve bu parametreler üzerinde bu proteinin GLP-1'in etkilerinin temel bir komponenti olduğunu göstermektedir.

Bir ucu koparılmış insülin reseptör substrat 2 (IRS2) proteini, β hücrelerinde PI3-PKB yolağının anahtar düzenleyicisidir. Eksendin-4'le tedavi edilmiş insan adacık ve kültüre edilmiş β hücreleri, IRS2 ve PKB'nin ekspresyonunu ve aktivasyonunu artırdılar. Eksendin-4'ün; insülin içeriği orantılı

sekresyonunun ve β hücre gelişimi stimülasyonunun sürdürülmesi gibi kronik etkileri, hedeflenmiş IRS2'nin gen delesyonu olan farelerde görülmez.^{47**} Bu hayvanlarda eksendin-4'le 8 haftalık tedavi glukoz toleransını geçici olarak iyileştirir fakat bu modeller de tipik olan nihai fatal β hücre bozukluğundan korumaz. Bu bulgular şunu gösteriyor ki, insülin sekresyonu ve β hücre gelişimi üzerinde GLP-1r sinyali hareketinin etkisi ayrı olabilir ve gelişim etkilerinin aracısı olarak IRS2 merkezi bir konum almıştır. En azından belli bir oranda GLP-1 etkilerine PKB, transkripsiyon faktör FoxO1 inhibisyonu üzerinden aracılık eder, bu proteinin fosforilasyonu ve çekirdekten dışarı atılması, GLP-1'in indüklediği β hücre gelişimi ve antiapoptotik aktivite için gereklidir.^{48**}

β hücre gelişimi ve ölümü üzerindeki GLP-1 faaliyetlerinin tedavi potansiyeli çeşitli farklı model sistemlerinde gösterildi. α -hücrelerinde, GLP-1 üretimine sebep olan ayırıcı enzim PC1/3 için gen içeren adenoviral vektörlerle muamele edilen fare adacıkları insülin sekresyonunu iyileştirdi ve sitokinlerin indüklediği hücre ölümüne direnç gösterdi.^{49*} Bu tür adacıklar, adacık transplantasyonu için GLP-1 üretmeyen adacıklardan daha etkinlerdi, da-

ha hızlı kan glukoz normalizasyonuna ve iyileşmiş glukoz toleransına neden oldular. Leptin reseptör mutasyonu sonucu obez ve insülin dirençli olan fa/fa ratlarında, 6 haftalık eksendin-4 tedavisi insülin duyarlılığında 3 kat artışa ve β hücre kitesinde yaklaşık %35 azalmaya sebep oldu.^{50*} İnsülin rezistansı derecesine göre β hücre normalizasyonundaki rölatif artış, ortalama glisemideki iyileşmeyle bağlantılıydı.

SONUÇ

GLP-1, normal glukoz toleransı için zorunlu bir inkretindir. Bununla beraber devam eden çalışmalar, oldukça geniş bir yelpazede fizyolojik etkilere sahip olduğunu gösterdi. Son çalışmalar, bariatrik cerrahide GLP-1'in faydalı etkilerini ve endojen sekresyonunun arttırılmasının tedavi edici etkisi olabileceğini açığa çıkardı. Kalp ve vasküler sistem, GLP-1 bazlı ilaçlar için potansiyel hedef olarak belirlendiler. Sonuç olarak GLP-1, nöral-endokrin sistem regülasyon metabolizmasının merkezi bir komponentini içeriyor gibi görünmektedir; bu GLP-1 sekresyonunda nöral sinyallerin bağlantılı olmasını düşündürmektedir nitekim GLP-1 etkileri nöral yollar üzerinden ilerletilebilir.

KAYNAKLAR VE OKUNMASI ÖNERİLENLER

- Özellikle ilgi çekici olduğu düşünülen araştırmalar;
- * özel ilgi uyandıran
 - ** önemli ve ilgi uyandıran
- şeklinde işaretlenmiştir.
1. Ahren B, Schmitz O. GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Horm Metab Res* 2004;36 (11-12):867-876.
 2. Schirra J, Nicolaus M, Roggel R, et al. Endogenous glucagon-like peptide 1 controls endocrine pancreatic secretion and antro-pyloro-duodenal motility in humans. *Gut* 2006; 55:243-251.
 - ** Bu makale insanlarda GLP-1'in glukoz metabolizması üzerine fizyolojik etkilerini incelemiştir. Burada, post-prandial antro-pyloro-duodenal motilitede endojen GLP-1'in fizyolojik bir inkretin olduğu ve insanlarda önemli rol oynadığı ilk kez gösterilmiştir.
 3. Kieffer TJ, Habener JF. The glucagon-like peptides. *Endocr Rev* 1999;20:876-913.
 4. Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell Metab* 2006;3:153-165.
 - ** Bu çalışma, inkretin biyolojisinde mükemmel ve kapsamlı bir çalışma olup, inkretin biyolojisinin mevcut bilgi deposuna önemli yeni bulgular katmıştır. Ayrıca bir inkretin olarak GLP-1 sinyalleşmesi ve etkileri konusunda güncel yayınları tartışmıştır.
 5. Eissele R, Goke R, Willemer S, et al. Glucagon-like peptide-1 cells in the gastrointestinal tract and pancreas of rat, pig and man. *Eur J Clin Invest* 1992; 22:283-291.
 6. Schirra J, Katschinski M, Weidmann C, et al. Gastric emptying and release of incretin hormones after glucose ingestion in humans. *J Clin Invest* 1996;97:92-103.
 7. Herrmann C, Goke R, Richter G, et al. Glucagon-like peptide-1 and glucosedepeendent insulin-releasing polypeptide plasma levels in response to nutrients. *Digestion* 1995; 56:117-126.
 8. Dube PE, Brubaker PL. Nutrient, neural and endocrine control of glucagon-like peptide secretion. *Horm Metab Res* 2004;36 (11-12):755-760.
 9. Le Roux CW, Aylwin SJ, Batterham RL, et al. Gut hormone profiles following bariatric surgery favor an anorectic state, facilitate weight loss, and improve metabolic parameters. *Ann Surg* 2006; 243:108-114.
 - * Bu makale, bariatrik cerrahinin farklı tekniklerinden sonra mide hormon profiliindeki değişiklikleri ve bunun kilo vermeye yansımaları konusunda sistematik analizler sağlamıştır.
 10. Rubino F, Gagner M, Gentileschi P, et al. The early effect of the Roux-en-Y gastric bypass on hormones involved in body weight regulation and glucose metabolism. *Ann Surg* 2004; 240:236-242.
 11. Koopmans HS, Sclafani A. Control of body weight by lower gut signals. *Int J Obes* 1981;5:491-495.
 12. Strader AD, Vahl TP, Jandacek RJ, et al. Weight loss through ileal transposition is accompanied by increased ileal hormone secretion and synthesis in rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 288:E447-E453.

- Bu çalışma, yiyecek tüketimi ve vücut ağırlığı konusunda ileal transpozisyon cerrahisinin önceki yerleşik etkilerine GLP-1 ve PYY'nin en azından kısmi aracılık ettiğini ilk kez göstermektedir.
- 13. Deacon CF. Circulation and degradation of GIP and GLP-1. *Horm Metab Res* 2004;36 (11-12):761-765.
- 14. Meier JJ, Gethmann A, Nauck MA, et al. The glucagon-like peptide-1 metabolite GLP-1-(9-36) amide reduces postprandial glycemia independently of gastric emptying and insulin secretion in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 290:E1118-E1123.
- Bu son çalışma, GLP-1'in bozulması sonucu oluşan major metabolitin (9-36) biyolojik ters etkilerine açıklık getirmektedir.
- 15. Deacon CF, Plamboeck A, Moller S, Holst JJ. GLP-1-(9-36) amide reduces blood glucose in anesthetized pigs by a mechanism that does not involve insulin secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 282:E873-E879.
- 16. Vahl TP, Paty BW, Fuller BD, et al. Effects of GLP-1-(7-36)NH₂, GLP-1-(7-37), and GLP-1-(9-36)NH₂ on intravenous glucose tolerance and glucose-induced insulin secretion in healthy humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1772-9.
- 17. Zander M, Madsbad S, Deacon CF, Holst JJ. The metabolite generated by dipeptidyl-peptidase 4 metabolism of glucagon-like peptide-1 has no influence on plasma glucose levels in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2006; 49:369-374.
- Bu çalışmanın bulguları diyabetik hastalarda endojen GLP-1'in (9-36) glukoz metabolizması üzerine etkilerinin yetersiz olduğunu ve DPP-IV inhibisyonunun bir ilaç hedefi olarak ele alınması gerektiğini göstermektedir.
- 18. Larsen PJ, Tang-Christensen M, Holst JJ, Orskov C. Distribution of glucagonlike peptide-1 and other preproglucagon-derived peptides in the rat hypothalamus and brainstem. *Neuroscience* 1997; 77:257-270.
- 19. Turton MD, O'Shea D, Gunn I, et al. A role for glucagon-like peptide-1 in the central regulation of feeding. *Nature* 1996; 379:69-72.
- 20. Tang-Christensen M, Larsen PJ, Goke R, et al. Central administration of GLP-1-(7-36) amide inhibits food and water intake in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 1996; 271 (4 Pt 2):R848-R856.
- 21. Thiele TE, Van Dijk G, Campfield LA, et al. Central infusion of GLP-1, but not leptin, produces conditioned taste aversions in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 1997; 272 (2 Pt 2):R726-R730.
- 22. Rinaman L. A functional role for central glucagon-like peptide-1 receptors in lithium chloride-induced anorexia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 1999;277 (5 Pt 2):R1537-R1540.
- 23. Seeley RJ, Blake K, Rushing PA, et al. The role of CNS glucagon-like peptide-1 (7-36) amide receptors in mediating the visceral illness effects of lithium chloride. *J Neurosci* 2000; 20:1616-1621.
- 24. Kinzig KP, D'Alessio DA, Seeley RJ. The diverse roles of specific GLP-1 receptors in the control of food intake and the response to visceral illness. *J Neurosci* 2002; 22:10470-10476.
- 25. Lachey JL, D'Alessio DA, Rinaman L, et al. The role of central glucagon-like peptide-1 in mediating the effects of visceral illness: differential effects in rats and mice. *Endocrinology* 2005; 146:458-462.
- Bu çalışma, hayvan modellerinde tür farklılığının önemini ve memeli fizyolojisinin (GLP-1) genel olarak tespitinde transgenik fare modelleri kullanmanın kısıtlılığını açığa çıkarmıştır.
- 26. Balkan B, Li X. Portal GLP-1 administration in rats augments the insulin response to glucose via neuronal mechanisms. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000; 279:R1449-R1454.
- 27. Burcelin R, Da Costa A, Drucker D, Thorens B. Glucose competence of the hepatportal vein sensor requires the presence of an activated glucagon-like peptide-1 receptor. *Diabetes* 2001; 50:1720-1728.
- 28. Ionut V, Liberty IF, Hucking K, et al. Exogenously imposed postprandial-like rises in systemic glucose and GLP-1 do not produce an incretin effect, suggesting an indirect mechanism of GLP-1 action. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 291:E779-E785.
- Bu yazı, GLP-1'in fizyolojik olarak inkretin etkileri göstermede ortaya çıkan ilginç soruları cevaplandırmaktadır.
- 29. Knauf C, Cani PD, Perrin C, et al. Brain glucagon-like peptide-1 increases insulin secretion and muscle insulin resistance to favor hepatic glycogen storage. *J Clin Invest* 2005; 115:3554-3563.
- Bu kapsamlı çalışmada, CNS'de GLP-1'in rolü araştırılmış olup, santral GLP-1'in periferel glukoz kullanımını kontrol ettiği ilk kez gösterilmiştir. Bu bulgular GLP-1'in glukoz homeostazını nasıl sağladığını ve GLP-1 fizyolojisinde periferel ile CNS fizyolojisi arasında nasıl bütünlük sağladığını yeni mekanizmalarla açığa çıkarmıştır.
- 30. Richter G, Feddersen O, Wagner U, et al. GLP-1 stimulates secretion of macromolecules from airways and relaxes pulmonary artery. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 1993; 265 (4 Pt 1):L374-L381.
- 31. 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.
- 32. Barragan JM, Rodriguez RE, Blazquez E. Changes in arterial blood pressure and heart rate induced by glucagon-like peptide-1-(7-36) amide in rats. *Am J Physiol Endocrinol Physiol* 1994; 266 (3 Pt 1): E459-E466.
- 33. Barragan JM, Eng J, Rodriguez R, Blazquez E. Neural contribution to the effect of glucagon-like peptide-1-(7-36) amide on arterial blood pressure in rats. *Am J Physiol Endocrinol Physiol* 1999;277(5 Pt 1):E784-E791.
- 34. Yamamoto H, Lee CE, Marcus JN, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor stimulation increases blood pressure and heart rate and activates autonomic regulatory neurons. *J Clin Invest* 2002;110:43-52.
- 35. Gros R, You X, Baggio LL, et al. Cardiac function in mice lacking the glucagon-like peptide1 receptor. *Endocrinology* 2003;144:2242-2252.
- 36. Nikolaidis LA, Mankad S, Sokos GG, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion. *Circulation* 2004; 109:962-965.
- 37. Nystrom T, Gutniak MK, Zhang Q, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 on endothelial function in type 2 diabetes patients with stable coronary artery disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 287:E1209-E1215.
- 38. Nikolaidis LA, Elahi D, Hentosz T, et al. Recombinant glucagon-like peptide-1 increases myocardial glucose uptake and improves left ventricular performance in conscious dogs with pacing-induced dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2004; 110:955-961.
- 39. Nikolaidis LA, Elahi D, Shen YT, Shannon RP. Active metabolite of GLP-1 mediates myocardial glucose uptake and improves left ventricular performance in conscious dogs with dilated cardiomyopathy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 289:H2401-H2408.
- Bu yazıdaki yenilikler GLP-1 (9-36)'in köpeklerde glukoz metabolizması ve kardiyak fonksiyonlar üzerindeki belirgin aktivitesini ortaya koymaktadır.
- 40. Nikolaidis LA, Doverspike A, Hentosz T, et al. Glucagon-like peptide-1 limits myocardial stunning following brief coronary occlusion and reperfusion in conscious canines. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 312:303-308.
- Bu çalışma, klinik olarak ilgili bir hayvan modelinde, GLP-1'in iskemi konusunda protektif etkilerini gösteren miyokardial fonksiyonu üzerine pozitif etkilerini bildiren literatüre katkı sağlamıştır.
- 41. Bose AK, Mocanu MM, Carr RD, et al. Glucagon-like peptide 1 can directly protect the heart against ischemia/reperfusion injury. *Diabetes* 2005;54:146-151.

- Bu titiz çalışma, *in vivo* ve *ex vivo* modeller kullanılarak, GLP-1'in kalp üzerine doğrudan, miyokardial GLP-1r aracılığıyla bazı etkiler gösterdiğini kanıtlamıştır. Bu makale, intraselüler sinyalleşmede GLP-1'in önemli olduğunu altını çizmiştir.
- 42. 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;48:2270-2276.
- 43. Wang X, Zhou J, Doyle ME, Egan JM. Glucagon-like peptide-1 causes pancreatic duodenal homeobox-1 protein translocation from the cytoplasm to the nucleus of pancreatic beta-cells by a cyclic adenosine monophosphate/protein kinase A-dependent mechanism. *Endocrinology* 2001;142:1820-1827.
- 44. MacDonald PE, Salapatek AM, Wheeler MB. Glucagon-like peptide-1 receptor activation antagonizes voltage-dependent repolarizing K(+) currents in beta-cells: a possible glucose-dependent insulinotropic mechanism. *Diabetes* 2002; 51 (Suppl 3):S443-S447.
- 45. Wang Q, Li L, Xu E, et al. Glucagon-like peptide-1 regulates proliferation and apoptosis via activation of protein kinase B in pancreatic INS-1 beta cells. *Diabetologia* 2004;47:478-487.
- 46. Li L, El-Kholy W, Rhodes CJ, Brubaker PL. Glucagon-like peptide-1 protects beta cells from cytokine-induced apoptosis and necrosis: role of protein kinase B. *Diabetologia* 2005;48:1339-1349.
- Bu rapor, bu grup tarafından PKB'nin GLP-1'in b hücrelerindeki etkilerine aracılık etmesini gösteren önceki çalışmalarını temel almış ve tip 1 diyabetle ilgili bir modelde sitokine toksite üzerine olan bulguları genişletmiştir.
- 47. Park S, Dong X, Fisher TL, et al. Exendin-4 uses Irs2 signaling to mediate pancreatic beta cell growth and function. *J Biol Chem* 2006; 281:1159-1168.
- PKB zinciri boyunca sinyalleşme basamaklarında erken bir adım olan IRSZ'nin rolünün araştırılması üzerine kapsamlı bir dizi çalışma. IRSZ-/- fareler ile deneyler, IRSZ'nin GLP-1'in büyüme etkileri için gerekli olduğunu fakat insülin sekresyonunun akut olarak stimüle edilmesinde etkileri olmadığını göstermiştir.
- 48. Buteau J, Spatz ML, Accili D. Transcription factor FoxO1 mediates glucagonlike peptide-1 effects on pancreatic beta-cell mass. *Diabetes* 2006;55:1190-1196.
- Bu makalede, GLP-1 aktive PKB'nin en büyük aşağı yönde mediatörünün FoxO1'in olduğu kanıtlanmış olup bu, GLP-1 sinyalleşmesinde yeni bir mekanizma olmakla birlikte FoxO1 ve onun PKB üzerindeki rolü konusundaki diğer bilgilerle uyumludur.
- 49. Wideman RD, Yu IL, Webber TD, et al. Improving function and survival of pancreatic islets by endogenous production of glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103:13468-13473.
- Bu makalenin önemi, insan adacık transplantasyonuna uygulanabilen gen tedavisi yaklaşımı için kanıta dayalı bir konsept oluşturmasındadır.
- 50. Gedulin BR, Nikoulina SE, Smith PA, et al. Exenatide (exendin-4) improves insulin sensitivity and (beta)-cell mass in insulin-resistant obese fa/fa Zucker rats independent of glycemia and body weight. *Endocrinology* 2005;146:2069-2076.
- Bu yazı, insülin sekresyonunda olduğu gibi adacık kitlesinin önemini vurgulamakta ve insülin duyarlılığını artırmada bakış açısı sağlamaktadır.