

Glukagon Like Peptid-1

GLUCAGON-LIKE PEPTIDE-1: REVIEW

Dr. Feyzullah GÜÇLÜ,^a Dr. Bilgin ÖZMEN,^a Dr. Zeliha HEKİMSOY,^a Dr. Sabriye ÖZKAYA KAFESCİLER^a

Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD, Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, MANİSA

Özet

Glukagon like peptid-1 (GLP-1), 30 amino asitten oluşmuş bir hormon olup, pankreas alfa hücrelerinden, intestinal-L hücrelerinden ve santral sinir sistemi hücrelerinde üretilerek salınmaktadır. GLP-1, esas olarak pankreas adacık hücrelerine etki ederek bir yandan insülin sekresyonu, beta hücre proliferasyonu ve yenilenmesini sağlarken diğer taraftan glukagon sekresyonunda inhibe eder. GLP-1; pankreas adacık hücreleri dışında bulunan reseptörleri aracılığıyla gastrik boşalmayı, gastrik sekresyonu ve ekzokrin pankreas sekresyonunu baskıladığı gibi, kardiyoprotektif, nöroprotektif etkilerini oluşturur. Ayrıca pankreas adacık hücre fonksiyonlarını düzenleyerek, anti-diyabetik etki göstermektedir. Oluşturduğu etkilerin fizyolojik uygunluğuna bağlı olarak, anti-diyabetik etki ön plana çıkması nedeniyle, tip 2 diyabetin tedavisinde kullanılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Glukagon-like peptid1, glukagon-like peptid 1 (7-36), Ala(36)-

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2007, 27:386-393

Abstract

Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) is a 30 amino-acid hormone produced by the pancreatic islet alpha cells, intestinal-L cells and central nervous system cells. The main target of action of GLP-1 is the islet, where the hormone stimulates insulin secretion, promotes beta cell proliferation and neogenesis, and inhibits glucagon secretion. However, GLP-1 receptors are also expressed outside the islets, increasing the likelihood that GLP-1 also plays a role in other organs. These functions are mainly the inhibition of gastric emptying, gastric acid secretion and exocrine pancreatic secretion, indicating that the hormone acts as an enterogastrone hormone released from the distal portion of the small intestine that inhibits proximal gastrointestinal events. Another important action of GLP-1 is to induce satiety. Other effects of the hormone include cardioprotection, neuroprotection, induction of antidiabetic actions unrelated to islet function. Thus, GLP-1 clearly has several manifestations of activity. The physiological relevance of these actions and their contribution to the overall antidiabetic action of GLP-1 when used in treatment of type 2 diabetes remains to be established.

Key Words: Glucagon-like peptide 1; glucagon-like peptide 1 (7-36), Ala(36)-

GLP-1, tek glukagon gen ürünüdür.¹ Sadece pankreas adacık alfa hücrelerinden değil, aynı zamanda intestinal-L hücrelerinden ve santral sinir sisteminden de salınmaktadır. Bu bölgelerde; proglukagondan, 29 amino asitli glukagon ve majör proglukagon deriveleri oluşur. Pankreas alfa hücrelerinden salınan prohormon konvertaz (PC) enzimi, bu dönüşümü sağlamakta-

dır.² İntestinal-L hücrelerinde de PC içeriği, pankreas alfa hücrelerinde bulunan miktarın 1/3'ü kadardır ve proglukagondan, GLP-1 ve GLP-2 oluşumunu sağlamaktadır.³ Aynı sistem, santral sinir sistemi için de geçerlidir. İntestinal proglukagon deriveleri, rodent ve insanlarda, beslenmeye bağlı olarak sentez edilip, sekrete edilmektedir. Gıda alımını takiben özellikle yağ asitleri ve lifli gıda alımı sonrasında, proglukagon mRNA transkripsiyonu ve gastrointestinal traktusta proglukagon derivelerinin sekresyonu upregüle olmaktadır.^{4,5} GLP-2 ise intestinal epitelyal büyümeyi (kript ve villus yapılarında artışı) sağlar, aynı zamanda, kemik rezorpsiyonunu inhibe edici etkisi olduğunu gösteren çalışmalar da vardır.^{6,7} GLP-1 ise, bes-

Geliş Tarihi/Received: 01.02.2006 **Kabul Tarihi/Accepted:** 24.05.2006

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Feyzullah GÜÇLÜ
Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD, MANİSA
feyzugucu@yahoo.com

Copyright © 2007 by Türkiye Klinikleri

lenme ve depolama fonksiyonlarında görev alır ve anti-diyabetik bir ajandır.^{8,9}

GLP-1 Fizyolojisi

Etkisi sadece pankreas ile sınırlı değildir. Gastrointestinal sistem, iştah ve besin alımı üzerine olan etkilerinin yanı sıra, son yıllarda yapılan çalışmalarda nöroprotektif ve kardiyovasküler sistem üzerine de olumlu katkılarının olduğu kanıtlanmıştır.^{8,9}

Pankreas Adacık Hücrelerine Etkisi

GLP-1, bilinen en potent insülin salgılatıcı ajandır.¹⁰ Yapılan hayvan deneylerinde, GLP-1 reseptör blokajı yapıldığında, glukoz intoleransı ve hiperglisemi olduğu bildirilmiştir.¹¹ Benzer olarak, insan çalışmalarında da GLP-1 antagonisti (Eksendin 9-39) verilmesinde, glukoz intoleransı ve hiperglisemi geliştiği saptanmıştır.¹²

GLP-1'in insülotropik aktivitesi, glukoz bağımlıdır. Glukoz varlığında, pankreas beta hücrelerinde bulunan spesifik reseptörüne bağlanır.¹³ Bağlanma sonrasında, adenil siklaz aktivitesinde artış ve siklik AMP (c-AMP) oluşumuyla reseptör aktivasyonu gerçekleşir ve c-AMP, guanin nükleotid exchange faktör II'yi uyarır, takiben iyon kanallarının aktivasyonu ve intrasellüler kalsiyum iyonunun artması ve eksositoz yoluyla insülin salınımına neden olmaktadır.¹ GLP-1, insülin gen transkripsiyonuna neden olur ve insülin biyosentezindeki her basamakta stimülatör işlevi görür.¹⁴ Buna bağlı olarak, insülin sekresyonunu arttırmasının yanı sıra, glukokinaz ve GLUT-2 gen uyarımı yapmaktadır.¹⁵ Söz konusu etkiyle de, glukoz kullanımı ve glukozun dokuya geçişini arttırıcı etki gösterir. Sonuç olarak GLP-1, beta hücresinde trofik etkiye sahiptir, beta hücre proliferasyonu yanında, diferensiyasyonuna da neden olmaktadır.¹⁶⁻¹⁹ Son yıllarda yapılan çalışmalarda, beta hücrelerinde apoptozisi ile proliferasyon arasındaki dengeyi sağladığı da gösterilmiştir.²⁰ Önemli bir diğer insülotropik etki de, GLP-1'in glukagon sekresyonunun güçlü bir inhibitörü olmasıdır.⁴

Gastrointestinal Sistem Üzerine Etkileri

GLP-1: Gastrointestinal sekresyon ve motiliteyi inhibe ederek, gastrik boşalmayı geciktirir.²¹

Söz konusu etki sayesinde, sağlıklı ve tip 2 diyabetik olgularda, tokluk hissi meydana getirmesi yanında, besinlerin gastrik boşalmasını geciktirmesiyle de, glukozun kana karışımı daha yavaş olacağından, dolaylı olarak gerekli olacak insülin ihtiyacının azalmasına neden olur. Yemek sırasında, sürekli GLP-1 analogu infüzyonu yapılan ratlarda, doza bağlı olarak insülin salınımını arttırmasının yanında, beta hücre kitlesini de arttırdığı gösterilmiştir.²² Kısa süreli (12 günlük) olarak yapılan, bir hücre kültürü çalışmasında önceki çalışmaya benzer olarak, doza bağlı insülin seviyesindeki artışın yanında, pankreas endokrin hücrelerinde gen ekspresyonu yaptığı ve proliferasyonu uyardığı gösterilmiştir.²³

İştah ve Besin Alımı Üzerine Etkileri

Obezlerde yapılan bir başka çalışmada, olguların bazal GLP-1 düzeyleri, düşük kalorili diyet sonrasında, kilo vermeyi takiben ölçülen GLP-1 düzeyleriyle karşılaştırıldığında, anlamlı derecede düşme olduğu gösterilmiştir.²⁴ Sonuç olarak; aşırı kilolu ve kilolu bireylerde, fizyolojik olarak GLP-1 düzeyleri yüksektir ve bu da negatif enerji dengesini sağlamaktadır. Kilo kaybıyla beraber, yine fizyolojik olarak GLP-1 düzeyinde düşme olmaktadır.²⁴

Suprafizyolojik dozlarda, GLP-1 infüzyonu uygulanarak yapılan bir başka çalışmada, normal kişilerde yiyecek alımının azaldığı ve benzer etkinin obez olgularda da geliştiği gösterilmiştir.²⁵ Tip 2 diyabetik 20 olgulu bir diğer çalışmada, 6 hafta süreyle bir gruba GLP-1 infüzyonu, diğer bir gruba da tuzlu sıvı infüzyonu uygulanmış; GLP-1 infüzyonu verilen grupta, iştahta azalma ve bunun sonucu olarak, ortalama 1.9 kg zayıflama izlenmiştir.²⁶ Tip 2 diyabetik, 156 olgulu bir seride, yapılan çalışmada 28 günlük GLP-1 analogu (günde 2 kez) verilen olgularda (1.8 ± 0.3 kg), zayıflama sağlanması üzerine, eksenatidin obezite için etkin günlük dozun 7.5 Mgr olduğu bildirilmiştir.²⁷ Ratlarda yapılan çalışmada ise, serebral 3. ventriküle: Bir gruba GLP-1 infüzyonu; kontrol grubuna ise, plasebo olarak tuzlu sıvı infüzyonu uygulanmıştır. GLP-1 infüzyonu yapılan grup, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, ilk 1. saatten

İtibaren, besin alınımının anlamlı düzeyde azaldığı ve kontrol grubunda ise böyle bir etkinin olmadığı gösterilmiştir. Ratlara, GLP-1 tedavi öncesinde, uygulanan non-selektif kortikotropin releasing hormon (CRH) antagonistiyle, besin alımı üzerine olan olumlu etkinin ortadan kalktığı bildirilmiştir.

Sonuç olarak; GLP-1'in, CRH aracılığıyla leptin sinyal yolunu kullanarak besin alınımını azalttığı görüşüne varılmıştır.²⁸ Hayvan modelinde, intraserebrovasküler GLP-1 tedavisi yapılan bir başka çalışmada ise, 15 pmol dozunda GLP-1 tedavisi ile hipotalamusta, ventromedial nukleustan, Fos benzeri immünoreaktif yapımını uyurarak, anoreksijenik etki oluşturduğu gösterilmiştir.²⁹

Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri

Kalp dokusunda da GLP-1 reseptörleri vardır. Tip 2 diyabetik olgularda 48 saat süreyle, GLP-1 infüzyonu uygulandığında, tedavi boyunca sistolik ve diyastolik kan basınçlarında düşme gözlenmiştir.³⁰ Akut miyokard infarktüsü geçiren ve takiben, başarılı anjiyoplast uygulanan 10 olgulu bir seri ile benzer demografik verilere sahip 11 olgulu diğer bir grubu karşılaştıran çalışmada; her iki grupta da, tedavi öncesi sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) %29 ± 2 saptanmış, 10 olgulu grupta, GLP-1 (1.5 pmol/kg/dk.) 72 saatlik devamlı infüzyon sonrasında, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, global duvar hareketlerinde ve LVEF'de düzelme olduğu bildirilmiştir.³¹ Hayvan deneylerinde, sol ventrikül kontraktilitesi ve diyastolik disfonksiyonu üzerine iyileştirici etkilerinin bulunduğu gösterilmiştir. İskemi öncesinde, GLP-1 tedavisini, plaseboyla karşılaştıran araştırmada, GLP-1'in miyokardı, iskemiden koruduğu saptanmıştır. Bu etkinin, kinaz aktivasyonuna bağlı olduğu bildirilmiştir.³²

GLP-1, insülin etkisine benzer olarak, glikolizi arttırmasına, fosfokinaz yolunu aktive etmesine ve inozitol fosfat 3 kinazın inhibisyonuna bağlıdır. Ayrıca; GLP-1, c-AMP aracılıklı yolları uyarmaktadır. Sözü edilen bütün faktörlerin iskemiden koruyucu etkileri vardır.³³ Dilate kardiyomyopati köpeklerde yapılan bir diğer çalışmada, 24 saatlik

GLP-1 infüzyonu sonrasında, sol ventrikül kontraktilitede iyileşme ve sistemik hemodinamik özelliklerde düzelme gözlenmiştir ve bu sayede, kardiyak yetmezliğin kompanse durumda kalması sağlanmıştır.³⁴ Stabil koroner arter hastalığı olan, tip 2 diyabetik 12 olgu, 10 sağlıklı olgu grubunun alındığı plasebo grubuyla karşılaştırılmış. Tip 2 diyabetik olgulara GLP-1 infüzyonu uygulanmış ve plasebo grubuna ise tuzlu su infüzyonu verilmiş. Olguların, endotelial fonksiyonlarını belirlemek için, brakial arter doppler ölçümleri karşılaştırılmış, GLP-1 infüzyon tedavisi verilen grupta, tedavi öncesi değerlere göre artışın anlamlı olduğu bulunmuştur.³⁵ Sonuç olarak, tip 2 diyabetik olgularda, GLP-1 tedavisi ile endotelial fonksiyonlarda düzelme olduğu gösterilir, kontrol grubunda ise değişim saptanmamıştır.³⁵

Hayvan deneylerinde, santral sinir sistemine, intraserebroventriküler GLP-1 uygulamada, santral nikotinik reseptör, kısmi muskarinik reseptör ve vazopresinerjik sistem uyarımına bağlı, kan basıncında ve kalp atımında artış olduğu gösterilmiştir. Oluşan bu etkinin, doz artışına paralel olarak arttığı bildirilmiştir.³⁶ Periferel yolla kullanılan GLP-1 tedavisinde ise, olumsuz kardiyak etkiler izlenmemiştir, daha önce değinildiği gibi infüzyon sırasında kan basıncı üzerine olumlu etkilerin olduğu kanıtlanmıştır.³⁰ Sonuç olarak, bu verilerin ışığında, olumlu kardiyoprotektif etkileri nedeniyle, ilerki yıllarda, kardiyoloji alanında tedavi amaçlı kullanıma gireceği ileri sürülmektedir.

İntraserebroventriküler, GLP-1 tedavisi ile oluşan nöroprotektif etkileri sayesinde, nörodejeneratif hastalıkların tedavisi için de umut verici bir tedavi yaklaşımı olacağı bildirilmektedir.^{37,38} Nöral hücre kültüründe yapılan çalışmalarda, GLP-1 reseptörlerinin hücre yaşam süresiyle ilgili olduğu, oksidatif strese ve ekzotoksik hücre ölümünden de koruyucu olduğu bulunmuştur.³⁷ Ratlarda, deneysel intraserebral ekzotoksik lezyon oluşturulmasını takiben, intraserebroventriküler uygulama ile amiloid beta peptid, beta amiloid prekürsör ve glutamat miktarını azalttığı saptanmıştır. Bu etkiye bağlı olarak, apoptozisten nöronları korumaktadır ve bu durum Alzheimer tedavi-

sinde yeni bir tedavi yaklaşımı olacağı yönündedir.^{37,38}

Klinik Kullanımı

Plazma yarı ömrünün kısa olması nedeniyle (t ½ : 2 dk.), infüzyon tedavisi şeklinde kullanımı gerekmektedir.³⁹ Kapillerde endotelial yüzeyden salınan, dipeptidil peptidaze IV (DPP-IV) tarafından katabolize olduktan sonra, renal yoldan elimine edilir.⁴⁰ Zander ve ark. tip 2 diyabetik, 20 olguda, 6 haftalık GLP-1 infüzyon tedavisinin etkilerini değerlendirdiklerinde, 1. ve 6. haftada yapılan, kan şekeri düzeylerinde; 22 mg/dL, HbA1c düzeyinde %1.3 ve serbest yağ asidi düzeyinde ise %7'lik azalmanın yanı sıra, olgularda 1.9 kg zayıflama saptamışlardır. Bu çalışmada, hiperinsülinemik öglisemik klemp tekniğiyle (HECT) insülin direncine bakıldığında, 1. haftayla 6. hafta arasında fark bulunamazken, olguların kan şekeri değerindeki düşme ve insülin miktarında artma anlamlı bulunmuştur.⁴¹ Bazı olgularda, GLP-1'e karşı oluşan antikorlar nedeniyle, rezistans gelişimi söz konusu olabileceği bildirilmiştir, bu nedenle araştırmacılar, DPP-IV inhibitörleri geliştirmeye yönelmişlerdir.⁴² DPP-IV inhibitörleri kullanımıyla endojen GLP-1 korunduğu gibi, aktivitesinde de artış sağlanmaktadır.⁹

Eksenatid isimli molekül, Heloderma Suspectum (glia monster) tükrüğünden elde edilen doğal eksendin 4'ün sentetik analogudur. Bu molekül %53 oranında, eksendin 4'ün homologudur ve GLP-1 reseptör aktivasyonu yapabilmektedir.⁴³ Byetta® (Eksenatid) piyasa isimli ilacın, 5 ve 10 Mgr'lık (subkutan enjeksiyon şeklinde uygulanan) iki formu piyasaya sürülmüştür. Günlük önerilen doz, toplam 10 Mgr/gün ve 2 defa kullanım şeklindedir. Sülfonilüre tedavisiyle beraber kullanılan bir çalışmada, 30 hafta sonrasında, HbA1c de 10 Mgr doz ile %0.86 düşme saptanmış ve olguların %41'de HbA1c<%7 olduğu bulunmuştur. Çalışma sırasında oluşan yan etkinin çok az olduğu ve bu yan etkilerin de GİS yakınmaları olduğu bildirilmiştir. Günde tek doz kullanımında, kilo kaybı 1.6 ± 0.3 kg bulunmuş.⁴⁴ Diğer 3 çalışmada, metformin ve metformin ile sülfonilüre kombinasyonu karşılaştırmada, tedavi sonrasında, HbA1c ve kilo kaybı üzerine etkileri benzer bulunmuş.^{45,46}

Eksenatid karşı, %19 oranında antikor gelişimi saptanmıştır. Tüm çalışmalarda tek ve en önemli yan etki ise, bulantı ve kusma vb. gastrointestinal semptomları olarak rapor edilmektedir.

Eksenatid toksikoloji çalışmasında ise, ratlara önerilen dozun 90 katı verildiğinde, toksik etki saptanmamış, aksine bu hayvanların daha uzun süre yaşadığı görülmüştür. Tip 2 diyabetik olgularda, normal tedavi dozunun 10 kat fazlası verildiğinde, sadece 1 hastada hipoglisemi izlenmiş ve normal tedavi dozunda, saptanan gastrointestinal yan etkiler görülmüştür.⁴⁷ Hipoglisemi görülme riski düşük olmasına rağmen, en çok sülfonilüre kombinasyonunda izlenmektedir.⁴⁵

Diğer analoglardan, GLP-1 molekülü albumin bağlanarak elde edilen bir başka preparat ise Liraglutide® (NN2211)'dir.⁴⁸ Bu sayede DPP-IV ve renal atılımından kurtularak uzun yarı ömür elde edilmiş bir moleküldür (t ½: 12 saat). Tüm etkileri doğal GLP-1 form ile aynıdır. Neonatal rat pankreas adacık hücre kültürüne, Liraglutide uygulama sonrasında, sitokin ve serbest yağ asitleri aracılığıyla oluşan apoptozisin önlenildiği gösterilmiştir. Bu duruma bağlı olarak tip 1 ve tip 2 diyabetik olgularda beta hücre kitlesinin artırılmasında kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.⁴⁸ 32 tip 2 diyabetik olguda, 0.6 mg NN2211, tek doz uygulama ile plasebo karşılaştırmalı çalışmada, 8 haftalık tedavi sonrasında, kan şekeri düzeyinde 34 mg/dL, HbA1c düzeyinde, %33 oranında azalma saptanmıştır. Olgularda NN221 tedavi ile kilo kaybıyla ile total yağ kitlesinde azalma anlamlı bulunmuştur.⁴⁹ Bir haftalık kısa süreli, çift kör, plasebo kontrollü yapılan bir başka çalışmada, 13 tip 2 diyabetik olguya Liraglutide® (NN2211) 0.6 mg/tek doz uygulandığında, gastrik boşalma zamanına etkili olmadığı ancak, glukoz düzeylerinde ve glikojenolizde anlamlı düşme ve insülin seviyelerinde de anlamlı artış bulunmuştur. Sonuç olarak; pankreas beta hücrelerinin proliferasyonu ve diferensiyasyonuna neden olmaktadır. Tek doz uygulama ile 24 saatlik prandial ve nokturnal glisemik kontrol sağlandığı gösterilmiştir.⁵⁰ Yan etkileri diğer ajanlarda olduğu gibi geçici ve gastrointestinal sistem ile ilişkilidir.

GLP-1'in diğer bir formunda Conjuchem® tarafından C-1131 molekülünü albumine bağlamasıyla elde edilen farklı bir ajandır. GLP-1 doğal formun özelliklerine sahiptir. Plazma yarı ömrü 9-14 gün olup, glisemi ve kilo üzerine etkisi, doza bağlı olarak, 48 saat ile 8 gün arasında değişmektedir. Molekülün uzun etkili olduğu ve hem sağlıklı hem de tip 2 diyabetik olgularda, kan şekerinde yaklaşık %35 düzeyinde azalma sağladığı gösterilmiştir. İlaç, hastalar tarafından iyi tolere edilmekle birlikte, immünojenik özellik göstermemektedir.^{51,52} Molekülün, faz II çalışmaları sona ermiş olup; tip 2 diyabetik 85 olgudan oluşan plasebo kontrollü çalışmada, metformin ile kombinasyonu değerlendirilmiş ve olguların HbA1c düzeylerinde %1.01 düşmenin yanı sıra uygulanan tedavi sonrasında, olguların %90'ında HbA1c'nin %7'nin altında olduğu saptanmıştır. Tedavi sırasında, sadece gastrointestinal yan etkiler izlenmiştir.⁵³ GLP-1'in DPP-IV tarafından yıkılması ve inaktive olmasından yola çıkarak, DPP-IV inhibitör tedavileri geliştirilmiş ve bu sayede, ekzojen veya endojen GLP-1 aktivitesinin devam etmesi ve etkisinin artması sağlanmıştır. Bu tedavinin avantajları şunlardır; oral uygulanması ile kullanım kolaylığına sahiptir (diğer tüm formlar intravenöz veya subkutan kullanılmaktadır), tek doz uygulanır ve tip 2 diyabet tedavisinde etkin bir tedavi şeklidir. Yan etki oranı çok az olduğu gibi, hipoglisemiye de neden olmamaktadırlar.^{54,55} Bunun yanında, GLP-1 analoglarına direnç geliştiği durumlarda, endojen hormon etkinliğini arttırdığı için rahatlıkla kullanılabilir.⁵⁵ DPP-IV inhibitör tedavileri ile ilgili prelinik ve klinik faz III çalışmalar yapılmaktadır ve bu çalışmalarda, tip 2 diyabet tedavisinde potansiyel bir tedavi yaklaşımı olduğu bulunmuştur. DPP-IV inhibitör tedavide potansiyel risk, yine bu enzim yoluyla yıkılan peptid hormonlar, nöropeptid ve kemokinlerinde aktivitesinin artması olacağından, tip 2 diyabet tedavisinde kullanımları için, daha erken olduğunu söyleyebiliriz.⁵⁶ Henüz "Federal Drug Association (FDA)" tarafından onay almayan ilaca ilişkin, yeni ve geniş serili ve uzun süreli çalışmaların yapılması gereklidir. Bu ilaçlarda, enzim inhibisyonu sonrasında, endojen GLP-1 düzeyi sabit kaldığından, hipoglisemik etki görülmemektedir.⁵⁶

Tip 1 ve tip 2 diyabetik olgular üzerinde yapılan bir başka çalışmada, kronik hipergliseminin DPP-IV aktivitesini her iki diyabetik grupta arttırdığı, buna bağlı olarak, serum GLP-1 düzeylerinde azalma olduğu bildirilmiştir. Sonuç olarak, tip 2 diyabetiklerde postprandial hiperglisemi, kötü metabolik kontrole bağlıdır. Söz konusu duruma, GLP-1 düzeylerindeki azalma da katkıda bulunmaktadır.⁵⁷ Tip 2 diyabetik olgularda, günde 1 gr metformin alan grupta, plasebo tedavisi alan grubun karşılaştırıldığı bir çalışmada; 1 hafta sonra elde edilen sonuçlarda, metformin alan grupta, plaseboya göre DPP-IV inhibisyonunun, istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur. Plasebo grubunda ise serumda bakılan glukoz, insülin ve GLP-1 düzeylerinde ise değişim saptanmamıştır.⁵⁸ Bir başka çalışmada, 22 tip 2 diyabetik olgu ile 12 diyabetik olmayan obez olguya, tek doz 850 mg metformin ve takiben 850 mg günde 3 defa olarak uygulanmış ve sonuçta, tek doz uygulamanın GLP-1 düzeylerini etkilemediği, ancak günde 3 defa 850 mg tedaviye geçildiğinde, hem diyabetik grupta hem de non-diyabetik obez olgularda, 4 haftalık sürede; GLP-1 düzeylerinde anlamlı artış olduğu bildirilmiştir.⁵⁹ Bu çalışmalardan çıkarılacak sonuç; metformin tedavisi ile kombinasyonunun uygun ve birbirlerinin etkilerini arttırıcı bir tedavi yaklaşımı olacağıdır.

DPP728 molekülü, DPP-IV inhibisyonu yapmaktadır. Ahren ve ark.nın yaptığı çalışmada, 93 tip 2 diyabetik olgunun çalışmaya alındığı, plasebo kontrollü, çift kör çalışmada, 4 hafta süresince 3 defa 100 mg NVP DPP728 tedavisinde; 150 mg günde 2 defa uygulamanın, plaseboyla karşılaştırmasında, günlük 300 mg tedaviyle, 450 mg tedavi sonuçları benzer bulunmuştur, plazma kan şekeri düzeylerinde 18 mg/dL azalma ve HbA1c düzeylerinde anlamlı düşme saptanmıştır. Bu tedavide bildirilen yan etkilerin önemsiz olup, 1 olguda pruritis ve nazofarenjit olduğu bildirilmiştir.⁶⁰ Diğer bir DPP-IV inhibitörü ajan da, LAF 237'dir. Bu molekül bir öncekine göre daha uzun etki süresine sahiptir ve 100 mg tek doz olarak kullanılmaktadır. DPP728'in ise günde 2 veya 3 defa kullanımı önerilmektedir. 52 haftalık Ahren ve ark.nın yaptığı bir diğer çalışmada, metformin tedavisi alan tip

2 diyabetik hastalardan bir gruba plasebo, diğer gruba da 50 mg tek doz LAF 237 tedavisi verilmiş. Tedavi sonunda HbA1c düzeyinde %0.7 ve kan şekeri düzeyinde 40 mg/dL düşme gözlenmiştir. DPP-IV inhibitörleri ile yapılan çalışmalarda, kilo kaybı bildirilmemektedir. İştah üzerine etkisi olmadığı düşünülmektedir.⁶¹

Sonuç

GLP-1, bilinen en potent insülin salgılatıcı ajandır. GLP-1'in insülotropik aktivitesi, glukoz bağımlıdır. İnsülin sekresyonunu artırmasının yanı sıra, glukokinaz ve GLUT-2 gen uyarımı yapmaktadır. Bu etkilere bağlı olarak, glukoz kullanımı ve glukozun dokuya geçişini artırıcı etki gösterir. GLP-1, beta hücresinde trofik etkinin yanı sıra, beta hücresinin proliferasyonuna ve diferensiyasyonuna neden olmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, beta hücrelerinde apoptozisi ile proliferasyon arasındaki dengeyi sağladığı da gösterilmiştir.

GLP-1 gastrointestinal motiliteyi inhibe ederek, gastrik boşalmayı geciktirir. Buna bağlı olarak da, sağlıklı ve tip 2 diyabetik olgularda, tokluk hissi meydana getirmesi yanında, CRH aracılığıyla leptin sinyal yolunu kullanıp, besin alınımını azaltır ve bu etkiyle de iştahta azalma ve kilo kaybına neden olur. Aynı zamanda, gastrik boşalmasını geciktirici etkiye bağlı olarak, glukozun kana karışımı daha yavaş olacağından, dolaylı olarak gerekli olacak insülin ihtiyacının azalmasına da neden olur. Suprafizyolojik dozlarda GLP-1 infüzyonu uygulama ile anlamlı kilo kaybı olduğu saptanmıştır.

Hayvan deneylerinde, kardiyak olumlu etkileri; sistolik ve diyastolik kan basınçlarında düşme, anjiyoplast sonrasında, LVEF'de belirgin düzelme ve sol ventrikül kontraktilitesi ve diyastolik disfonksiyonu üzerine iyileştirici etkilerinin bulunduğu gösterilmiştir. İskemi öncesinde GLP-1 tedavisini, plaseboyla karşılaştıran çalışmalarda, GLP-1'in miyokard iskemiden koruduğu saptanmıştır. Ayrıca dilate kardiyomiopati olgularda yetmezliğin kompanse durumda kalması sağlanmıştır.

İntraserebroventriküler, GLP-1 tedavisi ile oluşan nöroprotektif etkileri sayesinde oksidatif stres-

ten ve ekzotoksik hücre ölümünden koruyucu olduğu bulunmuştur ve bu durum, Alzheimer tedavisinde yeni bir tedavi yaklaşımı olacağı yönündedir.

Klinik kullanımda, eksenatid isimli molekül, doğal eksendin 4'ün sentetik analogudur. Yarı ömrünün kısa olması nedeniyle IV infüzyon şeklinde kullanılmaktadır.

Eksendin 4'ün homoloğu olan molekül eksantiddir. Byetta® piyasa isimli ilacın, 5 ve 10 mgr.lık (subkutan enjeksiyon şeklinde uygulanan) iki formu piyasada bulunmaktadır. Diğer analoglardan, GLP-1 molekülü albumin bağlanarak uzun yarı ömür elde edilen bir başka preparat ise Liraglutide® (NN2211) olarak piyasada bulunmaktadır. DPP-IV inhibitörler de dahil olmak üzere tüm moleküllerde GLP-1'in olumlu etkileri saptanmıştır. DPP-IV tedavisinin getirdiği avantaj, oral olarak kullanılmasıdır.

Ancak, yine bu enzim yoluyla yıkılan peptid hormonların aktivitesinin artmasına neden olabileceğinden, tedavide kullanımı henüz FDA onayı almamıştır.

KAYNAKLAR

1. Holst JJ, Gromada J. Role of incretin hormones in the regulation of insulin secretion in diabetic and nondiabetic humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004;287:E199-206.
2. Furuta M, Yano H, Zhou A, Rouille Y, Holst JJ, Carroll R, et al. Defective prohormone processing and altered pancreatic islet morphology in mice lacking active SPC2. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94:6646-51.
3. Ugleholdt R, Zhu X, Deacon CF, Orskov C, Steiner DF, Holst JJ. Impaired intestinal proglucagon processing in mice lacking prohormone convertase 1. *Endocrinology* 2004;145:1349-55.
4. Drucker DJ. Minireview: The glucagon-like peptides. *Endocrinology* 2001;142:521-7.
5. Hoyt EC, Lund PK, Winesett DE, Fuller CR, Ghatei MA, Bloom SR, et al. Effects of fasting, refeeding, and intraluminal triglyceride on proglucagon expression in jejunum and ileum. *Diabetes* 1996;45:434-9.
6. Drucker DJ. Glucagon-like peptides: Regulators of cell proliferation, differentiation, and apoptosis. *Mol Endocrinol* 2003;17:161-71.
7. Henriksen DB, Alexandersen P, Bjarnason NH, Vilsboll T, Hartmann B, Henriksen EE, et al. Role of gastrointestinal hormones in postprandial reduction of bone resorption. *J Bone Miner Res* 2003;18:2180-9.
8. Holst JJ. Glucagon-like Peptide 1 (GLP-1): An Intestinal Hormone, Signalling Nutritional Abundance, with an Unusual Therapeutic Potential. *Trends Endocrinol Metab* 1999;10:229-235.

9. Holst JJ. Treatment of type 2 diabetes mellitus with agonists of the GLP-1 receptor or DPP-IV inhibitors. *Expert Opin Emerg Drugs* 2004;9:155-66.
10. Fehmman HC, Goke R, Goke B. Cell and molecular biology of the incretin hormones glucagon-like peptide-I and glucose-dependent insulin releasing polypeptide. *Endocr Rev* 1995;16:390-410
11. Scrocchi LA, Brown TJ, MaClusky N, Brubaker PL, Auerbach AB, Joyner AL, et al. Glucose intolerance but normal satiety in mice with a null mutation in the glucagon-like peptide 1 receptor gene. *Nat Med* 1996;2:1254-8.
12. Edwards CM, Todd JF, Mahmoudi M, Wang Z, Wang RM, Ghatei MA, et al. Glucagon-like peptide 1 has a physiological role in the control of postprandial glucose in humans: studies with the antagonist exendin 9-39. *Diabetes* 1999;48:86-93.
13. Mayo KE, Miller LJ, Bataille D, Dalle S, Goke B, Thorens B, et al. International Union of Pharmacology. XXXV. The glucagon receptor family. *Pharmacol Rev* 2003;55:167-94.
14. Fehmman HC, Habener JF. Insulinotropic hormone glucagon-like peptide-I(7-37) stimulation of proinsulin gene expression and proinsulin biosynthesis in insulinoma beta TC-1 cells. *Endocrinology* 1992;130:159-66.
15. Buteau J, Roduit R, Susini S, Prentki M. Glucagon-like peptide-1 promotes DNA synthesis, activates phosphatidylinositol 3-kinase and increases transcription factor pancreatic and duodenal homeobox gene 1 (PDX-1) DNA binding activity in beta (INS-1)-cells. *Diabetologia* 1999;42:856-64.
16. Egan JM, Bulotta A, Hui H, Perfetti R. GLP-1 receptor agonists are growth and differentiation factors for pancreatic islet beta cells. *Diabetes Metab Res Rev* 2003;19:115-23.
17. 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.
18. Stoffers DA, Kieffer TJ, Hussain MA, Drucker DJ, Bonner-Weir S, Habener JF, et al. Insulinotropic glucagon-like peptide 1 agonists stimulate expression of homeodomain protein IDX-1 and increase islet size in mouse pancreas. *Diabetes* 2000;49:741-8.
19. Zhou J, Wang X, Pineyro MA, Egan JM. Glucagon-like peptide 1 and exendin-4 convert pancreatic AR42J cells into glucagon- and insulin-producing cells. *Diabetes* 1999;48:2358-66.
20. Drucker DJ. Glucagon-like peptide-1 and the islet beta-cell: Augmentation of cell proliferation and inhibition of apoptosis. *Endocrinology* 2003;144:5149-58.
21. Meier JJ, Gallwitz B, Schmidt WE, Nauck MA. Glucagon-like peptide 1 as a regulator of food intake and body weight: therapeutic perspectives. *Eur J Pharmacol* 2002;440:269-79.
22. Perfetti R, Merkel P. Glucagon-like peptide-1: A major regulator of pancreatic beta-cell function. *Eur J Endocrinol* 2000;143:717-25.
23. Nagai K, Tsuchiya K, Ezaki T, Tsuchiya M, Ohgawara H. Effect of GLP-1 (glucagon-like peptide 1:7-36 amide) on porcine pancreatic endocrine cell proliferation and insulin secretion. *Pancreas* 2004;28:138-45.
24. Adam TC, Jocken J, Westerterp-Plantenga MS. Decreased glucagon-like peptide 1 release after weight loss in overweight/obese subjects. *Obes Res* 2005;13:710-6.
25. Naslund E, Hellstrom PM. Glucagon-like peptide-1 in the pathogenesis of obesity. *Drug News Perspect* 1998;11:92-7.
26. Zander M, Madsbad S, Madsen JL, Holst JJ. Effect of 6-week course of glucagon-like peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and beta-cell function in type 2 diabetes: a parallel-group study. *Lancet* 2002;359:824-30.
27. Poon T, Nelson P, Shen L, Mihm M, Taylor K, Fineman M, et al. Exenatide improves glycemic control and reduces body weight in subjects with type 2 diabetes: A dose-ranging study. *Diabetes Technol Ther* 2005;7:467-77.
28. Gotoh K, Fukagawa K, Fukagawa T, Noguchi H, Kakuma T, Sakata T, et al. Glucagon-like peptide-1, corticotropin-releasing hormone, and hypothalamic neuronal histamine interact in the leptin-signaling pathway to regulate feeding behavior. *FASEB J* 2005;19:1131-3.
29. Tachibana T, Hirofuji K, Matsumoto M, Furuse M, Hasegawa S, Yoshizawa F, et al. The hypothalamus is involved in the anorexic effect of glucagon-like peptide-1 in chicks. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 2004;137:183-8.
30. Toft-Nielsen MB, Madsbad S, Holst JJ. Continuous subcutaneous infusion of glucagon-like peptide 1 lowers plasma glucose and reduces appetite in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 1999;22:1137-43.
31. 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;109:962-5.
32. Bose AK, Mocanu MM, Carr RD, Brand CL, Yellon DM. Glucagon-like peptide 1 can directly protect the heart against ischemia/reperfusion injury. *Diabetes* 2005;54:146-51.
33. Huisamen B, Genade S, Lochner A. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) protects the heart against ischaemia by activating by activating glycolysis. *Cardiovasc J S Afr* 2004;15(4 Suppl 1):s.15.
34. Nikolaidis LA, Doverspike A, Hentosz T, Zourelis 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;312:303-8.
35. Nystrom T, Gutniak MK, Zhang Q, Zhang F, Holst JJ, Ahren B, 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:E1209-15.
36. Isbil-Buyukcoskun N, Gulec G. Effects of intracerebroventricularly injected glucagon-like peptide-1 on cardiovascular parameters; role of central cholinergic system and vasopressin. *Regul Pept* 2004;118:33-8.

37. Perry TA, Greig NH. A new Alzheimer's disease inter-ventive strategy: GLP-1. *Curr Drug Targets* 2004;5:565-71.
38. Perry T, Greig NH. Enhancing central nervous system endogenous GLP-1 receptor pathways for intervention in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res* 2005;2:377-85.
39. Hui H, Farilla L, Merkel P, Perfetti R. The short half-life of glucagon-like peptide-1 in plasma does not reflect its long-lasting beneficial effects. *Eur J Endocrinol* 2002;146:863-9.
40. Meier JJ, Gallwitz B, Nauck MA. Glucagon-like peptide 1 and gastric inhibitory polypeptide: Potential applications in type 2 diabetes mellitus. *BioDrugs* 2003;17:93-102.
41. Zander M, Madsbad S, Madsen JL, Holst JJ. Effect of 6-week course of glucagon-like peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and beta-cell function in type 2 diabetes: a parallel-group study. *Lancet* 2002;359:824-30.
42. Ahren B. New strategy in type 2 diabetes tested in clinical trials. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) affects basic caused of the disease. *Lakartidningen* 2005;102:545-9.
43. [No authors listed] Exenatide: AC 2993, AC002993, AC2993A, exendin 4, LY2148568. *Drugs R D* 2004;5:35-40.
44. Buse JB, Henry RR, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:2628-35.
45. Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, Zhuang D, Kim DD, Fineman MS, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care* 2005;28:1083-91.
46. DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:1092-100.
47. Calara F, Taylor K, Han J, Zabala E, Carr EM, Wintle M, et al. A randomized, open-label, crossover study examining the effect of injection site on bioavailability of exenatide (synthetic exendin-4). *Clin Ther* 2005;27:210-5.
48. Bregenholt S, Moldrup A, Blume N, Karlsen AE, Nissen Friedrichsen B, Tornhave D, et al. The long-acting glucagon-like peptide-1 analogue, liraglutide, inhibits beta-cell apoptosis in vitro. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;330:577-84.
49. Harder H, Nielsen L, Tu DT, Astrup A. The effect of liraglutide, a long-acting glucagon-like peptide 1 derivative, on glycemic control, body composition, and 24-h energy expenditure in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:1915-21.
50. Degn KB, Juhl CB, Sturis J, Jakobsen G, Brock B, Chandramouli V, et al. One week's treatment with the long-acting glucagon-like peptide 1 derivative liraglutide (NN2211) markedly improves 24-h glycemia and alpha- and beta-cell function and reduces endogenous glucose release in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2004;53:1187-94.
51. Lawrence B, Dreyfus J, Wen S, Guicarc'h P, Drucker D, Castaigne JP. CJC-1131, a long acting GLP-1 derivative, exhibits an extended pharmacokinetic profile in healthy human volunteers. *Diabetes* 2003;52:A125.
52. Guivarc'h P-H, Castaigne J-P, Gagnon C, et al. CJC-1131, a long acting GLP-1 analog safely normalizes post-prandial glucose excursion and fasting glycemia in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2004;53 (Suppl 1): A 127.
53. ConjuChem reports positive efficacy and tolerability results in phase II clinical trial.
54. Mentlein R. Therapeutic assessment of glucagon-like peptide-1 agonists compared with dipeptidyl peptidase IV inhibitors as potential antidiabetic drugs. *Expert Opin Investig Drugs* 2005;14:57-64.
55. Holst JJ. Treatment of type 2 diabetes mellitus with agonists of the GLP-1 receptor or DPP-IV inhibitors. *Expert Opin Emerg Drugs* 2004;9:155-66.
56. Mest HJ, Mentlein R. Dipeptidyl peptidase inhibitors as new drugs for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetologia* 2005;48:616-20.
57. Mannucci E, Pala L, Ciani S, Bardini G, Pezzatini A, Sposato I, et al. Hyperglycaemia increases dipeptidyl peptidase IV activity in diabetes mellitus. *Diabetologia* 2005;48:1168-72.
58. Lindsay JR, Duffy NA, McKillop AM, Ardill J, O'Harte FP, Flatt PR, et al. Inhibition of dipeptidyl peptidase IV activity by oral metformin in Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2005;22:654-7.
59. Mannucci E, Tesi F, Bardini G, Ognibene A, Petracca MG, Ciani S, et al. Effects of metformin on glucagon-like peptide-1 levels in obese patients with and without Type 2 diabetes. *Diabetes Nutr Metab* 2004;17:336-42.
60. Ahren B, Simonsson E, Larsson H, Landin-Olsson M, Torgeirsson H, Jansson PA, et al. Inhibition of dipeptidyl peptidase IV improves metabolic control over a 4-week study period in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:869-75.
61. Ahren B, Gomis R, Standl E, Mills D, Schweizer A. Twelve- and 52-week efficacy of the dipeptidyl peptidase IV inhibitor LAF237 in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:2874-80.