

Φαινόμενο ινκρετίνης. Δράσεις GLP-1, GIP, DPP4

Κ. Καζάκος

Κατά την διατροφή του ανθρώπου, η είσοδος θρεπτικών συστατικών στον γαστρεντερικό σωλήνα, προκαλεί την έκκριση γαστρεντερικών ορμονών που ρυθμίζουν την κινητικότητα του στομάχου, του εντέρου και της χοληδόχου κύστης, την έκκριση γαστρικών και παγκρεατικών ενζύμων, αλλά και την απορρόφηση των θρεπτικών συστατικών. Πέρα όμως από αυτό οι γαστρεντερικές ορμόνες διευκολύνουν τη διάθεση και χρησιμοποίηση των θρεπτικών ουσιών και κυρίως της γλυκόζης, διεγείροντας την έκκριση της ινσουλίνης από το πάγκρεας. Η λειτουργική αυτή σύνδεση του γαστρεντερικού σωλήνα με την ενδοκρινή μοίρα του παγκρέατος, είναι γνωστή από τις αρχές του 20^{ου} αιώνα και συνιστά σημαντικό σκέλος του εντεροπαγκρεατικού άξονα, που ονομάστηκε «φαινόμενο ινκρετίνης». Στην ενεργοποίηση αυτού του φαινομένου αποδίδεται η μεγαλύτερη ινσουλινική έκκριση μετά από την χορήγηση γλυκόζης από το στόμα, σε σχέση με αυτή που ακολουθεί ισογλυκαιμική ενδοφλέβια χορήγηση γλυκόζης. Το φαινόμενο της ινκρετίνης διαμεσολαβείται από τα γαστρεντερικά πεπτιδία GIP και GLP-1 που εκκρίνονται αμέσως μετά τη λήψη τροφής- κυρίως υδατανθράκων- και στη συνέχεια δρουν ινσουλινοτρόπως. Το GIP αποτελείται από 42 αμινοξέα και εκκρίνεται από τα Κ κύτταρα του εντέρου, ενώ το GLP-1 προέρχεται από το προγλουκαγόνο, το οποίο στο πάγκρεας παράγει το γλουκαγόνο, ενώ στα L- κύτταρα του εντέρου παράγει το GLP-1, που υφίσταται σε δύο μοριακούς τύπους 7-37 και 7-36. Τα επίπεδα πλάσματος νηστείας του GLP-1 είναι 5-10 pmol/L και αυξάνουν σε λίγα λεπτά μετά τη λήψη τροφής 15-50 pmol/L όπως και του GIP. Εύλογα λοιπόν προκύπτει το ερώτημα “πώς μέσα σε λίγα λεπτά, πριν καλά-καλά προφθάσει η τροφή να φθάσει στη νήστιδα και στον ειλεό, εκκρίνεται το GIP και το GLP-1;”. Φαίνεται ότι στην έκκριση αυτών των πεπτιδίων συμμετέχουν και νευρογενείς μηχανισμοί.

Η δράση των ινκρετινικών πεπτιδίων επιτυγχάνεται μετά τη σύνδεση τους με ειδικούς υποδοχείς τύπου G- πρωτεΐνης, που εκφράζονται στα β- κύτταρα του παγκρέατος και σε άλλους ιστούς. Οι υποδοχείς του GIP (GIPR) και του GLP-1 (GLP-1R) ανήκουν στην υπεροικογένεια των ετεροτριμερών G-υποδοχέων με επτά διαμεμβρανικά τμήματα. Το υπεύθυνο γονίδιο για τον GIPR στον άνθρωπο περιλαμβάνει 14 εξόνια και εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 19. Ο υποδοχέας GIPR εκφράζεται στο πάγκρεας, στον λιπώδη ιστό, στα οστά και στο ΚΝΣ. Η σύνδεση του

**Παθολόγος-Διαβητολόγος
Επίκουρος Καθηγητής
Νοσηλευτικής ΑΤΕΙΘ
Επιστημονικός συνεργάτης
Διαβητολογικού Κέντρου
Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ,
Θεσσαλονίκη**

GIP με τον υποδοχέα του οδηγεί σε αύξηση του c-AMP και του ενδοκυττάρου ασβεστίου και ενεργοποίηση των PI3K, PKA, PKB, MAPK και της φωσφολιπάσης A 2.

Ο υποδοχέας του GLP-1 (GLP-1R) εκφράζεται σε πλήθος ιστών. Στο πάγκρεας εκφράζεται στα β-κύτταρα, στα κύτταρα του παγκρεατικού πόρου, ενώ υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις για τα α και τα δ κύτταρα. Πιθανολογείται η ύπαρξη ενός δεύτερου υποδοχέα GLP-1, χωρίς όμως αυτό να έχει αποδειχθεί. Όπως και στην περίπτωση του GIP, η υπεργλυκαιμία σε αρουραίους μείωσε την έκφραση των υποδοχέων του GLP-1. Η χορήγηση φλοριζίνης και η μείωση της υπεργλυκαιμίας αποκατέστησε τα επίπεδα mRNA του GIPR και GLP-1R.

Με τον ίδιο υποδοχέα συνδέονται εκτός από το GLP-1 και άλλα πεπτίδια, όπως η οξυνοδομολίνη και η ομπεστατίνη. Η τελευταία είναι πεπτίδιο 23 αμινοξέων, προερχόμενη από το γονίδιο της γρελίνης και σε πειραματόζωα συνδέεται με τον υποδοχέα GLP-1 και αυξάνει την επιβίωση των β-κυττάρων.

Φυσιολογικές δράσεις του GIP και του GLP-1

Ο ρόλος του GIP και GLP-1, από φυσιολογική άποψη, στην ομοιοστάση της γλυκόζης, έχει μελετηθεί με ανταγωνιστές υποδοχέων ή σε ποντίκια με γενετική εξάλειψη των υποδοχέων τους. Το πειραματόζωα αυτά χαρακτηρίζονται από μειωμένη έκκριση της ινσουλίνης και υπεργλυκαιμία.

Η σύνδεση του GIP και του GLP-1 με τον υποδοχέα τους, αυξάνει το c-AMP και το ενδοκυττάριο ασβέστιο και οδηγεί τελικά σε αύξηση της έκκρισης της ινσουλίνης.

Η παρατεταμένης διάρκειας σύνδεση με τους υποδοχείς προκαλεί διέγερση της πρωτεϊνικής κινάσης A, επηρεάζει τη μετάφραση γονιδίων, αυξάνοντας τη βιοσύνθεση νέας ινσουλίνης καθώς επίσης και τον πολλαπλασιασμό των β-κυττάρων. Η μείωση της απόπτωσης των β-κυττάρων αποτελεί επίσης αποτέλεσμα της δράσης τους και έχει αποδειχθεί σε πειραματόζωα και ανθρώπινες κυτταροκαλλιέργειες. Το GLP-1 στα α-κύτταρα αναστέλλει την έκκριση του γλουκαγόνου, κατά τρόπο γλυκοζοεξαρτώμενο. Αυτό σημαίνει ότι σε συνθήκες υπογλυκαιμίας διατηρείται η αντιρροπιστική έκκριση του γλουκαγόνου.

Η ύπαρξη εξωπαγκρεατικών υποδοχέων έδωσε αφορμή για τη μελέτη πιθανών δράσεων του GIP και του GLP-1 και σε άλλους ιστούς και όρ-

γανα. Η επιβράδυνση της γαστρικής κένωσης έχει αποδειχθεί τόσο σε πειραματόζωα όσο και σε ανθρώπους.

Η συμμετοχή του GLP-1 στην ομοιοστάση της γλυκόζης δεν περιορίζεται στον ρόλο του ενδοκρινικού διαβιβαστή –ινκρετίνη- αλλά δρα και ως νευροπεπτίδιο. Στο ΚΝΣ διαπιστώθηκε, με τη βοήθεια αυτοραδιογραφίας και in situ μελετών υβριδισμού, η ύπαρξη υποδοχέων του GLP-1. Η ενδοεγκεφαλική χορήγηση GLP-1 σε πειραματόζωα αναστέλλει την πρόσληψη τροφής, ενώ η ενδοφλέβια χορήγηση του σε υγιείς εθελοντές μείωσε το ρυθμό μεταβολισμού της γλυκόζης στον υποθάλαμο και στο στέλεχος του εγκεφάλου.

Επιπλέον, υποστηρίζεται ότι το GLP-1 έχει δράση νευροτροφική, μέσω ενεργοποίησης αντιποπρωτικών μηχανισμών σε συγκεκριμένες περιοχές του ΚΝΣ.

Πειραματόζωα με γενετική εξάλειψη του υποδοχέα του GLP-1 παρουσιάζουν μαθησιακές δυσκολίες, δυσκολίες στην επιδεξιότητα, και τη μνήμη, που όμως αποκαθίστανται μετά τη γενετική μεταφορά GLP-1 υποδοχέων στην περιοχή του ιπόκαμπτου.

GLP-1 και καρδιαγγειακό σύστημα

Η ενδοφλέβια χορήγηση GLP-1 σε πειραματόζωα οδήγησε σε αύξηση της καρδιακής συχνότητας και της αρτηριακής πίεσης. Ανάλογα ευρήματα δεν επιβεβαιώθηκαν σε ανθρώπους. Φαίνεται μάλιστα ότι η χορήγηση GLP-1 προκαλεί νατριούρηση και μείωση της αρτηριακής πίεσης σε υγιή άτομα και σε άτομα με ινσουλινοαντίσταση.

Η βελτίωση της λειτουργικότητας και της επιβίωσης των μυοκαρδιακών κυττάρων, μετά τη χορήγηση GLP-1 επιβεβαιώθηκε σε αρκετές μελέτες. Η in vitro χορήγηση GLP-1 σε απομονωμένο μυοκάρδιο αρουραίων σε συνθήκες ισχαιμίας, βελτίωσε την αιμάτωση μέσω ενεργοποίησης της p 70s6 κινάσης. Πιθανολογείται η ύπαρξη άλλου υποδοχέα GLP-1 στο μυοκάρδιο, μέσω του οποίου το GLP-1 δρα καρδιοπροστατευτικά.

Τον Φεβρουάριο του 2004, σε πιλοτική μελέτη εκτιμήθηκε η επίδραση της οξείας χορήγησης GLP-1 σε 10 ασθενείς με δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και αγγειοπλαστική. Διαπιστώθηκε σημαντική μείωση των επιπέδων γλυκόζης και ΕΛΟ, αύξηση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας και μειωμένη θνητότητα.

Ο αγωνιστής του GLP-1, λιραγλουτίδη, σε

συνθήκες ισχαιμίας μείωσε σημαντικά σε ποντικούς το μέγεθος της νέκρωσης και βελτίωσε την επιβίωση. Οι επιδράσεις αυτές ήταν σημαντικότερες σε σχέση με τη μετφορμίνη για τα ίδια επίπεδα γλυκαιμίας. Η δράση αυτή της λιραγλουτιδης επιτυγχάνεται μέσω ρύθμισης της έκφρασης καρδιοπροστατευτικών γονιδίων, όπως είναι το Akt, GSK3β, PPAR-δ, N F-2 και HO-1, και μείωση της έκφρασης της κασπάσης-3.

Αρκετά γαστρεντερικά πεπτίδια, όπως το GIP, GLP-1, PYY και το GLP-2 φαίνεται να συμμετέχουν στην αναδιαμόρφωση του οστού. Ποντίκια με γενετική έλλειψη του υποδοχέα του GLP-1 χαρακτηρίζονται από οστεοπενία και συχνά κατάγματα. Σε πειραματόζωα με ΣΔ1 και ΣΔ2, η συνεχής υποδόρια χορήγηση GLP-1 αύξησε τα επίπεδα της οστεοκαλσίνης και την οστική πυκνότητα.

Υποδοχείς του GIP εκφράζονται στο λιπώδη ιστό και φαίνεται σημαντικός ο ρόλος του GIP στη ρύθμιση του σωματικού βάρους. Γενετική εξάλειψη του υποδοχέα του GIP σε ποντίκια οδήγησε σε αντίσταση στην ανάπτυξη παχυσαρκίας και 41% μείωση του σωματικού βάρους, που συνοδεύτηκε από σημαντική μείωση των τριγλυκεριδίων, των ΕΛΟ και της χοληστερόλης. Παρά μάλιστα τη διατροφή υψηλής περιεκτικότητας σε λίπος, παρατηρήθηκε μείωση του λιπώδους ιστού, ενώ δεν αυξήθηκαν ο PAI-1 και η ρεξιστίνη, όπως ήταν αναμενόμενο. Η ρεξιστίνη αποτελεί ενδιάμεσο μεσολαβητή για τη δράση του GIP στο λιπώδη ιστό και την αύξηση της LPL και των τριγλυκεριδίων.

Το GIP και το GLP-1 έχουν απ' ευθείας δράση στους οστεοβλάστες, όπου αυξάνουν το c-AMP και το ενδοκυττάριο ασβέστιο. Σε καλλιέργειες οστεοβλαστών το GIP συμμετέχει στην αναδιαμόρφωση του οστού και η *in vitro* χορήγηση του συνδέεται με αύξηση της δραστηριότητας της αλκαλικής φωσφατάσης και του τύπου 1 κολλαγόνου. Έχει συζητηθεί ο ρόλος του GIP στο μεταβολισμό του ασβεστίου και υποστηρίζεται ότι ίσως αποτελεί τον απ' ευθείας σύνδεσμο ανάμεσα στο ασβέστιο της διατροφής και της εναπόθεσης του στα οστά.

Ο χρόνος ημίσειας ζωής τόσο του GIP όσο και του GLP-1 είναι μόνον λίγα λεπτά, γιατί διασπώνται και αποδομούνται ταχύτατα από το ένζυμο DPP-4. Το 50% της διάσπασης συμβαίνει στα τριχοειδή του εντέρου, δίπλα δηλαδή από τον τόπο παραγωγής των πεπτιδίων, περιορίζοντας στο ελάχιστο τη θεραπευτική δυναμική αυτών των πεπτιδίων.

Το φαινόμενο ινκρετίνης στο ΣΔ τύπου 2

Ο Nauck έδειξε ότι το φαινόμενο της ινκρετίνης είναι μειωμένο στον ΣΔ2. Για κάποιον λόγο το GIP σταματά να δρα ινσουλινοτρόπως, αν και η έκκριση του μετά από τη λήψη τροφής δεν διαταράσσεται, ενώ αντίθετα μειώνεται η έκκριση του GLP-1, αλλά διατηρείται η ικανότητα του να διεγείρει την έκκριση της ινσουλίνης. Η μειωμένη ινσουλινοτρόπος δράση του GIP στον ΣΔ2 παρουσιάζει μεγάλο ενδιαφέρον. Η αιτία της διαταραχής δεν είναι γνωστή και προς το παρόν παραμένει αναπάντητο το ερώτημα «γιατί το GIP δεν δρα στον ΣΔ2, ενώ το GLP-1 εξακολουθεί να δρα; εξετάζεται η πιθανή σχέση αυτής της διαταραχής με το ΣΔ2, τη παχυσαρκία και την υπεργλυκαιμία. Τα επίπεδα του GIP στα άτομα με ΣΔ2 μπορεί να είναι αυξημένα, ελαττωμένα ή φυσιολογικά. Η διάρκεια του ΣΔ είναι ένας από τους λόγους για τα διαφορετικά ευρήματα. Σε πειραματόζωα *ob/ob mice*, η δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λίπος, οδήγησε σε αύξηση του αριθμού των K κυττάρων στον ειλεό και αύξηση των επιπέδων του GIP στο πλάσμα. Η αύξηση αυτή συνδέεται με τη μείωση του αριθμού των υποδοχέων-downregulation- όπως συμβαίνει και σε άλλες περιπτώσεις υπερέκκρισης ορμονικών πεπτιδίων. Μειωμένη έκφραση των υποδοχέων διαπιστώθηκε και στα πειραματικά μοντέλα Vancouver Fatty diabetic Zucker rats και φαίνεται ότι αυτή είναι η πιθανότερη αιτία της μειωμένης δράσης του GIP στον ΣΔ2. Εκτός από την εσωτερικοποίηση-downregulation- ενδιαφέρουσα ερμηνεία για το μειωμένο αριθμό υποδοχέων, αποτελεί ο αυξημένος ρυθμός διάσπασης και αποδόμησης των υποδοχέων σε συνθήκες υπεργλυκαιμίας. Η νέα αυτή αντίληψη –ubiquitination- είναι μια μετα-μεταφραστική διαδικασία, κατά την οποία το ένζυμο 76 αμινοξέων ubiquitin συνδέεται με τον υποδοχέα του GIP, ο οποίος στη συνέχεια διασπάται και αποδομείται. Το ένζυμο αυτό υπάρχει σε όλα τα ευκαρυωτικά κύτταρα και η σύνδεση του με τις πρωτεΐνες αποτελεί ουσιαστικά το έναυσμα για τη διάσπαση και την αποδόμηση τους, γι' αυτό και στη βιβλιογραφία αναφέρεται σαν το «kiss of death». Εκτός από τον υποδοχέα του GIP, η υπεργλυκαιμία πυροδοτεί με την ίδια διαδικασία την αποδόμηση και άλλων πρωτεϊνών, φαινόμενο που σχετίζεται πιθανώς με συγκεκριμένες επιπλοκές του ΣΔ. Το 2004 το βραβείο Νόμπελ χημείας δόθηκε στους Aaron Ciechanover, Avram Hershko και Irwin Rose, μετά από 30 χρόνια δουλειάς στη διάσπαση και αποδόμηση πρωτεϊνών και το

ubiquitination.

Είτε με τη διαδικασία της εσωτερικοποίησης των υποδοχέων, είτε με τη διάσπαση και αποδόμησή τους, η πιθανότερη αιτία της μειωμένης δράσης του GIP στον ΣΔ2, θεωρείται η μείωση του αριθμού των υποδοχέων του. Η αυξημένη δραστηριότητα του DPP-4 στα Zucker rats, συζητείται σαν άλλη πιθανή αιτία της μειωμένης δράσης του GIP στο ΣΔ2, χωρίς όμως αυτό να έχει επιβεβαιωθεί στον άνθρωπο.

Αν και η μειωμένη δράση του GIP στο ΣΔ2 θεωρείται δεδομένη, υπάρχουν ενδείξεις που υποστηρίζουν την επαναδραστηριοποίηση του μετά από την επίτευξη ευγλυκαιμίας. Το 1993 οι Me-nilly και Elahi έδειξαν ότι η χορήγηση γλυμπουριδης για ένα μήνα αύξησε σημαντικά την ευαισθησία των β-κυττάρων στο GIP. Τότε αποδόθηκε η μειωμένη δράση του GIP στη δυσλειτουργία των ATP εξαρτώμενων διαύλων K. Τα παραπάνω επιβεβαιώθηκαν το 2008 σε μελέτη που δημοσιεύθηκε στο J Clin Endocrin Metab, όπου η συγχορήγηση 10 mg σουλφονουλουρίας και GIP οδήγησε σε σημαντική αύξηση του C-πεπτιδίου και της ινσουλίνης. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα των μελετών αυτών η διαταραχή της δράσης του GIP ίσως να είναι αναστρέψιμη. Εντούτοις, το ερώτημα «γιατί το GLP-1, σε αντίθεση με το GIP, διατηρεί την ινσουλινοτρόπο δράση του στον ΣΔ2», παραμένει αναπάντητο.

Η διατήρηση της ικανότητας του GLP-1 να διεγείρει την έκκριση της ινσουλίνης από τα β-κύτταρα, οδήγησε τις ερευνητικές προσπάθειες στην ανακάλυψη των αγωνιστών του GLP-1, αλλά και στους αναστολείς του DPP-4, του ενζύμου δηλαδή διάσπασης του GLP-1. Η συνεχής ενδοφλέβια και η συνεχής υποδόρια χορήγηση του GLP-1 οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων της ινσουλίνης και μείωση της υπεργλυκαιμίας και του σωματικού βάρους. Οι τρόποι αυτοί όμως χορήγησης του GLP-1 δεν είναι πρακτικοί και δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν μακροπροθέσμως για την θεραπευτική αντιμετώπιση του ΣΔ2. Σήμερα οι κατηγορίες των θεραπευτικών ουσιών, που στοχεύουν στη θεραπευτική αντιμετώπιση του ΣΔ2, μέσω της ενίσχυσης του φαινομένου της ινκρετίνης είναι (1) τα μιμητικά της ινκρετίνης- που είναι μόρια ανάλογα του GLP-1, ανθεκτικά στη δράση του DPP-4 και (2) οι αναστολείς του ενζύμου DPP-4, που δίνουν την ευκαιρία στα ενδογενή ινκρετινικά πεπτιδία να δρουν για περισσότερο χρόνο, χωρίς να διασπώνται ταχύτατα από το DPP-4.

Ανάλογα του GLP-1

Η εξενδίνη-4 είναι ένα πεπτιδίο 39 αμινοξέων, που απομονώθηκε από το σίελο της σαύρας Gila Monster και περιλαμβάνει στο μόριο της 53% κοινή ομολογία αμινοξέων με το GLP-1. Η εξενατίδη είναι το συνθετικό παράγωγο της εξενδίνης-4, διαθέτει τις βιολογικές δράσεις του GLP-1, είναι όμως ανθεκτικό στη δράση του DPP-4 και έχει χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 2 ώρες. Σε ένα μεγάλο αριθμό προκλινικών μελετών επιβεβαιώθηκαν οι γλυκορυθμιστικές δράσεις της εξενατίδης (γλυκοζοεξαρτώμενη έκκριση της ινσουλίνης, γλυκοζοεξαρτώμενη αναστολή της έκκρισης του γλουκαγόνου), επιβράδυνση της γαστρικής κένωσης, μείωση της πρόσληψης τροφής και απώλεια βάρους. Σε πειραματόζωα και σε απομονωθέντα ανθρώπινα νησίδα προάγει τον πολλαπλασιασμό και τη νεογένεση των β-κυττάρων και μειώνει την απόπτωση.

Οι τρεις πρώτες κλινικές μελέτες (γνωστές σαν 3 AMIGOs) εκτίμησαν την αποτελεσματικότητα 10μg εξενατίδης, δύο φορές την ημέρα, σε 1446 άτομα με ΣΔ2 για 30 εβδομάδες. Η HbA_{1c} μειώθηκε κατά 1% και η μείωση αυτή διατηρήθηκε για 3 χρόνια, ενώ το σωματικό βάρος μειώθηκε 5 kg στο τέλος της τριετίας. Η σύγκριση της με τη γλαργινική ινσουλίνη και τη διφασική ασπαραγική ινσουλίνη 30/70 έδειξε και στις δύο περιπτώσεις παρόμοια μείωση της HbA_{1c} περίπου 1.1%, παρόμοιο ποσοστό ατόμων που πέτυχαν το στόχο HbA_{1c} <7%, αλλά σημαντική διαφορά στη μεταβολή βάρους κατά 4.8 kg. Η ναυτία αποτελεί τη συχνότερη παρενέργεια, που αρκετές φορές υποχωρεί με το χρόνο, ενώ 40-50% των ατόμων που έλαβαν εξενατίδη ανέπτυξαν αντισώματα έναντι της εξενατίδης, τα οποία δεν επηρέασαν τη δραστηριότητα της. Έχουν αναφερθεί περισσότερες από 30 περιπτώσεις οξείας παγκρεατίτιδας μετά από τη λήψη εξενατίδης, που έχουν εξετασθεί από το FDA. Δεν προέκυψαν ενδείξεις εις βάρος της εξενατίδης και η συχνότητα της παγκρεατίτιδας που είναι άλλωστε αυξημένη στα άτομα με ΣΔ δεν ήταν περισσότερο αυξημένη στα άτομα που έλαβαν εξενατίδη. Προς το παρόν συνιστάται επαγρύπνηση.

Η λιραγλουτίδη είναι ανάλογο του GLP-1, στο οποίο έχει αντικατασταθεί η λυσίνη 34 με αργινίνη και προστέθηκε ένα γλουταμινικό οξύ και ένα ελεύθερο λιπαρό οξύ με 16 άτομα άνθρακος στη λυσίνη 26. Η δομή αυτή του μορίου προάγει τη σύνδεση της με τη λευκωματίνη και επιβραδύνει την απέκκριση της από τους νεφρούς. Έχει χρόνο

ημίσειας ζωής 11-13 ώρες και χορηγείται μία φορά την ημέρα. Μελέτες φάσης 2 έδειξαν ότι η λιραγλουτιδίδη σε δόση 2 mg την ημέρα μείωσε τη HbA_{1c} κατά 1.7%, ενώ άλλες συγκριτικές μελέτες έδειξαν ότι είναι το ίδιο αποτελεσματική με τη μετφορμίνη και τη γλιμεπιρίδη. Η κλινική αποτελεσματικότητα της λιραγλουτιδίνης εκτιμήθηκε στο πρόγραμμα κλινικών μελετών LEAD στο οποίο τυχαιοποιήθηκαν 3800 άτομα με ΣΔ2. Φαίνεται ότι η λιραγλουτιδίδη βελτιώνει σημαντικά τη HbA_{1c}, τη γλυκόζη νηστείας και τη μεταγευματική γλυκόζη. Η μείωση του σωματικού βάρους είναι μικρή αλλά στατιστικά σημαντική, ενώ η ναυτία και ο έμετος αποτελούν αρκετά σπάνιες παρενέργειες.

Η εξενατιδίδη LAR, που θα έχει τη δυνατότητα χορήγησης μία φορά την εβδομάδα, είναι ανάλογο του GLP-1 μακράς δράσης χάρη στη φαρμακοτεχνική της μορφής με μικροσφαιρίδια και αναμένεται να κυκλοφορήσει στο εγγύς μέλλον.

Αναστολείς του DPP-4

Η διαπίστωση ότι το GIP και το GLP-1 διασπώνται ταχύτατα από το ένζυμο DPP-4, ώθησε την έρευνα στην ανακάλυψη των αναστολέων του DPP-4. Η οικογένεια στην οποία ανήκει το DPP-4 περιλαμβάνει και τα QPP, DPP-7, DPP-8, DPP-9, fibroblast activation protein, attractin. Εκτός από το DPP-4, οι δράσεις των άλλων ενζύμων δεν είναι γνωστές. Το DPP-4 είναι ταυτόσημο με το CD26, γνωστό δείκτη ενεργοποίησης λεμφοκυττάρων. Το ένζυμο εκφράζεται σε πλήθος ιστών και κυρίως στους πνεύμονες, στο ήπαρ στα κύτταρα του εντερικού επιθηλίου, στα ενδοθηλιακά κύτταρα και στα λεμφοκύτταρα. Υφίσταται σε δύο μορφές, την ελεύθερη που κυκλοφορεί στο πλάσμα και τη συνδεδεμένη με την κυτταρική μεμβράνη. Διασπά πεπτιδία που περιέχουν στη θέση 2 προλίνη ή αλανίνη, όπως είναι το GIP, το GLP-1, το νευροπεπτιδίδιο Y, η ενδομορφίνη, το GLP-2 και το GHRF. Η χορήγηση αναστολέα του DPP-4 δίνει τη δυνατότητα στα ενδογενή πεπτιδία που φυσιολογικά διασπά, όπως το GIP, GLP-1 να δρουν για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα. Η αύξηση των επιπέδων των υπολοίπων όμως πεπτιδίων εγείρει κάποιες ανησυχίες για την ασφάλεια και για ενδεχόμενες, άγνωστες προς το παρόν παρενέργειες. Παρόλα αυτά δεν έχει προκύψει μέχρι σήμερα κανένα πρόβλημα γύρω από το θέμα αυτό. Σε προκλινικές μελέτες, η χορήγηση του αναστολέα αυξάνει την έκκριση της ινσουλίνης, αναστέλλει την έκκριση του γλουκαγόну και διατηρεί τη μάζα των β-κυττάρων.

Αντίθετα δεν φάνηκε να μειώνεται το σωματικό βάρος και να επιβραδύνεται η γαστρική κένωση. Έχουν παρασκευαστεί αρκετά μόρια που αναστέλλουν τη δράση του DPP-4 περισσότερο από 80%.

Η βιλνταγλιπτίνη και η σιταγλιπτίνη κυκλοφορούν και αναμένονται η σαξαγλιπτίνη και η δεναγλιπτίνη. Τα αποτελέσματα κλινικών μελετών δείχνουν ότι αυξάνουν την έκκριση της ινσουλίνης, αναστέλλουν την έκκριση του γλουκαγόну και μειώνουν τη HbA_{1c} κατά 0.8%. Η μακροχρόνια αναστολή της δράσης του ενζύμου, που είναι πανταχού παρόν σε διάφορους κυτταρικούς σχηματισμούς, όπως τα λεμφοκύτταρα και προφανώς εξυπηρετεί κάποιες φυσιολογικές λειτουργίες, δημιουργεί κάποιες ανησυχίες. Είναι βέβαια γεγονός ότι οι αναστολείς που κυκλοφορούν παρουσιάζουν μεγάλη εκλεκτικότητα στο DPP-4, και δεν αναστέλλουν τη δράση των DPP-8, DPP-9, που φαίνεται ότι είναι οι μορφές που σχετίζονται με τις λειτουργίες των λεμφοκυττάρων και την ανοσοκαταστολή. Επί πλέον τα ένζυμα DPP-8, DPP-9 είναι αυστηρά ενδοκυττάρια και απαιτούνται υψηλές ενδοκυττάριας συγκεντρώσεις των αναστολέων προκειμένου να εμφανιστούν παρενέργειες.

Επίλογος

Το φαινόμενο της ινκρετίνης και οι φαρμακευτικές ουσίες που ενισχύουν τη δράση του, άνοιξαν μια καινούργια σελίδα στη θεραπευτική του ΣΔ. Η αύξηση της νεογένεσης και η μείωση της απόπτωσης – έστω και σε πειραματόζωα – τις ξεχωρίζουν από τις άλλες κατηγορίες αντιδιαβητικών φαρμάκων.

Η χορήγηση του GLP-1 σε άτομα με ΣΔ1 μείωσε τη μεταγευματική γλυκόζη και τη γλυκόζη νηστείας. Φαίνεται ότι αυτό επιτυγχάνεται μέσω μείωσης του ρυθμού της γαστρικής κένωσης και της έκκρισης του γλουκαγόну. Η μείωση της πρόσληψης τροφής σε συνδυασμό με το γλυκοζοεξαργώμενο τρόπο δράσης του GLP-1, το καθιστούν ίσως υποψήφιο για τη θεραπευτική αντιμετώπιση του ΣΔ1, σε συγχρόνηση βέβαια με την ινσουλίνη. Θα είχε εξαιρετικό ενδιαφέρον να μελετηθεί στο μέλλον η χορήγηση του σε ειδικούς πληθυσμούς, όπως είναι τα άτομα με ΣΔ1 στην περίοδο του μέλιτος, αλλά και σε άτομα μετά μεταμόσχευση παγκρέατος ή νησιδίων, για να εκτιμηθεί η κυτταροπροστατευτική και αντιαποπτωτική του δράση στα β-κύτταρα αυτών των ατόμων.

Οι παράλληλες δράσεις στα οστά, στο λιπώδη

ιστό και κυρίως στο καρδιαγγειακό σύστημα, δίνουν ελπίδες και για άλλες εφαρμογές αυτών των ουσιών. Γίνονται μελέτες χορήγησης GIP στη παχυσαρκία, ενώ η χορήγηση αναλόγων GLP-1 σε ασθενείς μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου εντυπωσίασε με τα αποτελέσματα της

Ο δρόμος βέβαια είναι μακρύς και πρέπει, αφού λαμβάνονται υπόψη και τα θέματα της ασφάλειας, να γίνουν μακροχρόνιες μελέτες μέσα από τις οποίες θα κατανοήσουμε ακόμη καλύτερα τον ρόλο αυτών των ουσιών και τη θέση τους στη θεραπευτική αντιμετώπιση του ΣΔ.

Βιβλιογραφία

1. Nauck M, Stockmann F, Ebert R, et al. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1986; 29: 46-52.
2. Nauck MA, Heimesaat MM, Orskov C, et al. Preserved incretin activity of glucagon-like peptide 1 [7-36 amide] but not of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type-2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1993; 91: 301-7.
3. Elrick H, Stimmler L, Hlad CJJr, Arai Y. Plasma insulin response to oral carbohydrate in patients with glucose and lactose malabsorption. *J Clin Endocrinol Metab* 1964; 24: 1076-82.
4. Nielsen LL, Young AA, Parkes DG. Pharmacology of exenatide (synthetic exendin-4): a potential therapeutic for improved glycemic control of type 2 diabetes. *Regul Pept* 2004; 117: 77-88.
5. Nauck MA, Kleine N, Orskov C, Holst JJ, Willms B, Creutzfeldt W. Normalization of fasting hyperglycaemia by exogenous glucagon-like peptide 1 (7-36 amide) in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1993; 36: 741-4.