

## Πεπτίδιο 1 προσομοιάζον με το γλουκαγόνο (GLP-1) σε ασθενείς με ΣΔ2 και νευροπάθεια του ΑΝΣ

Κ. Καζάκος

### Περίληψη

Μετρήθηκαν τα επίπεδα του GLP-1 σε 20 ασθενείς με ΣΔ2 χωρίς νευροπάθεια του ΑΝΣ (ομάδα Β), 20 ασθενείς με ΣΔ2 και νευροπάθεια του ΑΝΣ (ομάδα Γ) και 10 φυσιολογικούς μάρτυρες (ομάδα Α), μετά από φόρτιση γλυκόζης από του στόματος (φάση Ι) και ισογλυκαιμική ενδοφλέβια φόρτιση γλυκόζης (φάση ΙΙ). Παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές αυξήσεις του GLP-1 κατά τα 15 πρώτα λεπτά μετά τη χορήγηση γλυκόζης από το στόμα στην ομάδα Α. Δεν παρατηρήθηκαν ανάλογες αυξήσεις στις ομάδες Β και Γ. Κατά την ενδοφλέβια φάση του πειράματος δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές των επιπέδων GLP-1 σε καμία ομάδα. Εντούτοις οι συνολικές εκκρίσεις του GLP-1 ήταν μεγαλύτερες στις ομάδες Β και Γ, πιθανότατα εξαιτίας των σημαντικών υψηλότερων βασικών τιμών. Οι συνολικές εκκρίσεις ανάμεσα στις ομάδες Β και Γ δεν διέφεραν σημαντικά. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές σε καμία ομάδα μετά την ενδοφλέβια χορήγηση της γλυκόζης. Συμπερασματικά το GLP-1 πληροί τα κριτήρια για να θεωρηθεί ινκρετινικό πεπτίδιο και το ΑΝΣ δεν φαίνεται να επηρεάζει σημαντικά την έκκρισή του. Δεν θα μπορούσε ωστόσο να αποκλεισθεί η μειωμένη ινσουλινοτρόπος δράση του GLP-1 πάνω στο β-κύτταρο σε ασθενείς με ΣΔ2 και νευροπάθεια του ΑΝΣ.

Η σχέση μεταξύ του εντέρου και των παγκρεατικών νησιδίων είναι γνωστή από παλιά.

Το 1906 ο Moore και συν. υποστήριξαν ότι το δωδεκαδάκτυλο περιέχει ουσία που διεγείρει την ενδοκρινή μοίρα του παγκρέατος, όπως περίπου η σεκρετίνη διεγείρει την εξωκρινή μοίρα του παγκρέατος<sup>1</sup>. Το 1964 οι McIntyre και Elrick, έχοντας στη διάθεσή τους τις σύγχρονες μεθόδους ανοσοπροσδιορισμού των επιπέδων της ινσουλίνης, που ανακάλυψαν οι Berson και Yallow, έδειξαν ότι η ινσουλινική ανταπόκριση είναι πολύ μεγαλύτερη όταν η γλυκόζη χορηγείται από το στόμα από ότι ενδοφλέβια<sup>2,3</sup>. Οι Perley και Kirpnis με τα πειράματά τους έδειξαν ότι η ινσουλινική έκκριση μετά την ενδοφλέβια χορήγηση γλυκόζης κάλυπτε μόλις το 30-40% της παρατηρούμενης μετά από φόρτιση γλυκόζης per os<sup>4</sup>. Συνεπώς εκτός των επιπέδων της γλυκόζης ως ρυθμιστών της έκκρισης ινσουλίνης με άμεση δράση στο παγκρεατικό β-κύτταρο, φαίνεται πως η έκκριση αυτή ελέγχεται εξίσου από πεπτίδια που εκκρίνονται από το ΓΕΣ μεταγευματικά. Το 1969 ο Unger ονόμα-

Διαβητολογικό Κέντρο,  
Α' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ,  
Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ,  
Θεσσαλονίκη

σε τη σχέση μεταξύ του εντέρου και των παγκρεατικών νησιδίων «εντεροϊνσουλινικό άξονα»<sup>5</sup>. Στον όρο αυτό περιλαμβάνονται όλα τα ερεθίσματα που έχουν σαν αφετηρία το λεπτό έντερο και δρουν διεγείροντας τα νησίδια του Langerhans.

Στο ενδοκρινικό τμήμα του σύνθετου αυτού νευροενδοκρινικού άξονα συμμετέχουν ενδοκρινικοί μεταβιβαστές, που παράγονται στο έντερο και στη συνέχεια δρουν ινσουλινοτρόπα στο β-κύταρο και είναι δε γνωστοί και ως ινκρετίνες.

Οι προϋποθέσεις που πρέπει να πληροί ένας παράγοντας για να χαρακτηριστεί σαν ινκρετίνη είναι:

1. να εκκρίνεται μετά από τη λήψη τροφής, ειδικά υδατανθράκων, και

2. να διεγείρει την έκκριση της ινσουλίνης με την παρουσία γλυκόζης, εάν χορηγηθεί εξωγενώς σε ποσότητες που δεν υπερβαίνουν τα επίπεδα που επιτυγχάνονται στο αίμα φυσιολογικά μετά τη λήψη τροφής.

Αυτές τις προϋποθέσεις τις πληροί το GLP-1, που θεωρείται το κατεξοχήν ινκρετινικό πεπτιδίο

O Nauck και συν.<sup>6</sup> και ο Creutzfeldt και συν.<sup>7</sup> έδειξαν ότι το φαινόμενο της ινκρετινής διαταράσσεται σημαντικά στους ασθενείς με ΣΔ2.

Σκοπός της μελέτης ήταν να εκτιμηθούν τα επίπεδα του GLP-1 προ και μετά φόρτιση με γλυκόζη σε άτομα με ΣΔ2 και νευροπάθεια του ΑΝΣ.

### Ασθενείς – Μέθοδοι

Μελετήθηκαν 40 άτομα με ΣΔ2 και 10 φυσιολογικοί μάρτυρες (ομάδα Α). Από τα άτομα με ΣΔ2 τα 20 είχαν φυσιολογικές δοκιμασίες του ΑΝΣ (ομάδα Β), ενώ τα υπόλοιπα 20 είχαν νευροπάθεια του ΑΝΣ (ομάδα Γ), σύμφωνα με τα κριτήρια του Ewing.

Τα κλινικά χαρακτηριστικά των τριών ομάδων περιγράφονται στον πίνακα 1.

Η μελέτη διαιρέθηκε σε δύο φάσεις. Στην πρώτη φάση όλα τα άτομα έλαβαν από το στόμα 75

gγ γλυκόζης και προσδιορίστηκαν στη συνέχεια τα επίπεδα του GLP-1 στους χρόνους 0', 5', 10', 15', 30', 60', 90', 120', 180'. Στη δεύτερη φάση χορηγήθηκε ενδοφλεβίως φορτίο γλυκόζης 25 gγ διαλύματος 30%, που είχε σαν στόχο να υποστούν όλα τα άτομα σχεδόν ίδιου βαθμού υπεργλυκαιμικό ερέθισμα είτε από του στόματος, είτε κατευθείαν ενδοφλεβίως. Ακολούθησαν αιμοληψίες και προσδιορισμός των επιπέδων του GLP-1 στους ίδιους ακριβώς χρόνους, όπως και στην πρώτη φάση.

Το GLP-1 (7-36) μετρήθηκε με ραδιοαναστολογική ανταγωνιστική μέθοδο (RIA) αντισώματος κονίκλου της εταιρίας Peninsula Laboratories. Η μέθοδος βασίζεται στον ανταγωνισμό του επισημασμένου <sup>125</sup>I πεπτιδίου με το μη επισημασμένο πεπτιδίο (είτε σάνταρ είτε άγνωστο) το οποίο συνδέεται με μια περιορισμένη ποσότητα ειδικών αντισωμάτων.

### Αποτελέσματα

Η χορήγηση γλυκόζης από το στόμα συνοδεύτηκε από σημαντικές αυξήσεις των επιπέδων του GLP-1, στην ομάδα των φυσιολογικών μαρτύρων κατά τα 15 πρώτα λεπτά. Στο τέλος του πειράματος η τιμή ήταν 12,49±58 pmol/L, που δεν διέφερε στατιστικά σημαντικά από την αρχική τιμή 11,81± 0,63 pmol/L (Πίν. 2, Σχ. 1). Στις ομάδες Β και Γ των διαβητικών ασθενών δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές μεταβολές καθ' όλη τη διάρκεια του πειράματος. Η συνολική ποσότητα του GLP-1 (εμβαδόν κάτω από την καμπύλη) στην ομάδα Α ήταν 2.251,19±88,93 pmol/L, στην ομάδα Β ήταν 2.868,46±102,85 pmol/L (p<0,001) και στην ομάδα Γ ήταν 2.744,43±129,15 pmol/L (p<0,01). Από τη σύγκριση ανάμεσα στις δύο ομάδες Β και Γ δεν προέκυψε στατιστικά σημαντική διαφορά (Σχ. 2).

Κατά την ενδοφλέβια φάση του πειράματος δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές των επιπέδων του GLP-1 σε καμία ομάδα (Πίν. 3, Σχ. 3). Η συνολική ποσότητα του GLP-1 (εμβαδόν κά-

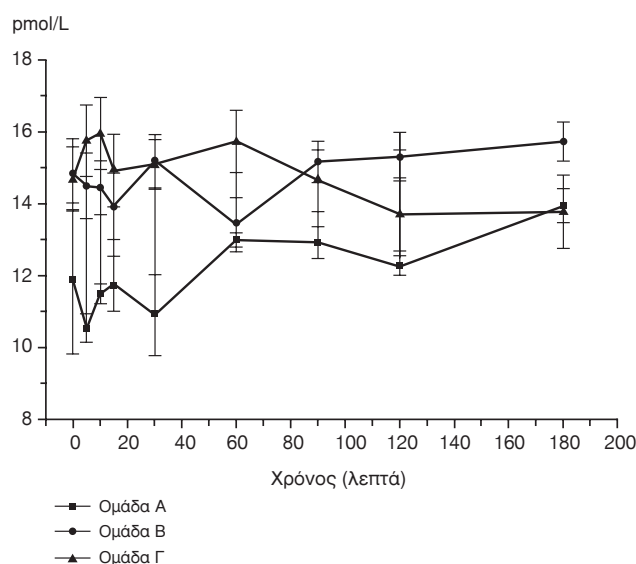
**Πίνακας 1.** Κλινικά χαρακτηριστικά των διαβητικών και της ομάδας ελέγχου.

	Ομάδα Α	Ομάδα Β	Ομάδα Γ
Αριθμός	10	20	20
Ηλικία σε χρόνια	34,4±10,2	39,5±9,2	40,2±11,2
Δείκτης μάζας σώματος (BMI)	23,5±2,5	24,8±1,9	25,0±2,2
Διάρκεια ΣΔ		12,6±4,2	14,5±5,3
Γλυκοζυλιωμένη HbA1c	4,9±0,6	7,2±1,8	7,3±1,6
Άνδρες : Γυναίκες	4:6	9:11	10:10

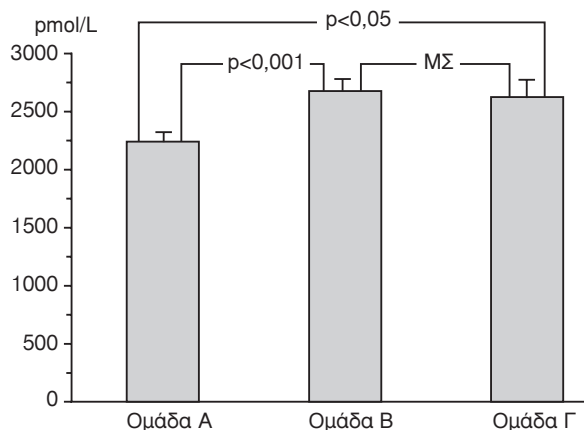
**Πίνακας 2.** Στατιστική ανάλυση των μεταβολών των επιπέδων του GLP-1 του πλάσματος μετά την από του στόματος χορήγηση 75 gr γλυκόζης.

Χρόνος (λεπτά)	Ομάδα Α	p	Ομάδα Β	p	Ομάδα Γ	p
0	11,81±0,63	ΜΣ	15,91±0,68	ΜΣ	15,36±0,84	ΜΣ
5	14,44±0,47	**	15,99±0,90	ΜΣ	15,30±0,86	ΜΣ
10	13,71±0,71	*	16,86±0,60	ΜΣ	14,23±0,85	ΜΣ
15	14,30±0,84	*	16,41±0,70	ΜΣ	14,91±1,06	ΜΣ
30	11,04±0,59	ΜΣ	16,51±1,02	ΜΣ	16,29±1,05	ΜΣ
60	11,41±0,57	ΜΣ	16,27±0,96	ΜΣ	15,64±0,85	ΜΣ
90	13,70±1,24	ΜΣ	16,26±0,61	ΜΣ	15,37±0,85	ΜΣ
120	12,48±0,84	ΜΣ	15,65±0,69	ΜΣ	15,01±0,77	ΜΣ
180	12,49±0,58	ΜΣ	14,96±0,78	ΜΣ	14,57±0,70	ΜΣ

ΜΣ: Μη στατιστικά σημαντική διαφορά \* p < 0,05 \*\* p < 0,01 \*\*\* p < 0,001.



**Σχ. 1.** Μεταβολή του GLP-1 μετά την ενδοφλέβια χορήγηση 25 gr διαλύματος γλυκόζης 30%.



**Σχ. 2.** Μεταβολή της συνολικής έκκρισης του GLP-1 μετά την ενδοφλέβια χορήγηση 25 gr διαλύματος γλυκόζης. ΜΣ: Μη στατιστικά σημαντική διαφορά.

τω από την καμπύλη), ήταν  $2.250,05 \pm 68,5$  pmol/L στην ομάδα Α,  $2.680,77 \pm 92,5$  pmol/L στην ομάδα Β ( $p < 0,001$ ) και  $2.624,92 \pm 141,49$  pmol/L στην ομάδα Γ ( $p < 0,05$ ). Από τη σύγκριση ανάμεσα στις δύο ομάδες Β και Γ δεν προέκυψε στατιστικά σημαντική διαφορά (Σχ. 4).

### Συζήτηση

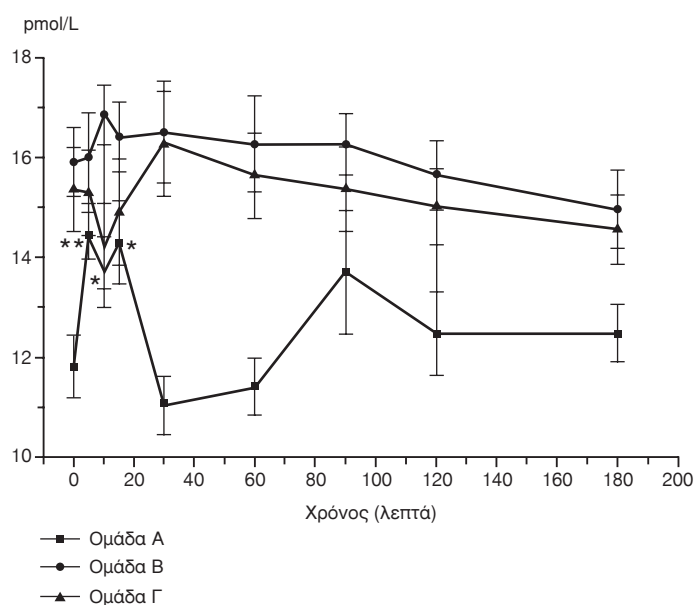
Η αύξηση των επιπέδων του GLP-1 κατά τα πρώτα 15' του πειράματος και μόνον στην πρώτη φάση του πειράματος επιβεβαιώνει τον ινκρετινικό ρόλο του πεπτιδίου. Αντίθετα δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές των επιπέδων του GLP-1 σε καμία ομάδα, κατά την ενδοφλέβια φάση του πειράματος.

Εντούτοις οι συνολικές εκκρίσεις του GLP-1

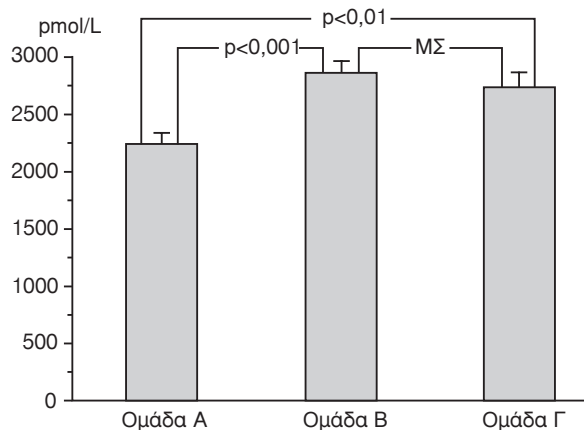
**Πίνακας 3.** Στατιστική ανάλυση των μεταβολών των επιπέδων του GLP-1 του πλάσματος μετά την ενδοφλέβια χορήγηση 25 gr διαλύματος γλυκόζης 30%.

Χρόνος (λεπτά)	Ομάδα Α	p	Ομάδα Β	p	Ομάδα Γ	p
0	11,91±2,10	ΜΣ	14,81±0,99	ΜΣ	14,69±0,89	ΜΣ
5	10,53±0,40	ΜΣ	14,49±0,91	ΜΣ	15,75±1,00	ΜΣ
10	11,49±0,28	ΜΣ	14,44±0,75	ΜΣ	15,95±0,99	ΜΣ
15	11,77±0,77	ΜΣ	13,93±0,93	ΜΣ	14,93±1,01	ΜΣ
30	10,91±1,12	ΜΣ	15,20±0,74	ΜΣ	15,09±0,68	ΜΣ
60	12,99±0,20	ΜΣ	13,41±0,76	ΜΣ	15,73±0,87	ΜΣ
90	12,92±0,44	ΜΣ	15,16±0,57	ΜΣ	14,64±0,86	ΜΣ
120	12,26±0,27	ΜΣ	15,30±0,67	ΜΣ	13,69±1,02	ΜΣ
180	13,94±0,47	ΜΣ	15,73±0,55	ΜΣ	13,78±1,02	ΜΣ

ΜΣ: Μη στατιστικά σημαντική διαφορά \* p<0,05 \*\* p<0,01 \*\*\* p<0,001.



**Σχ. 3.** Μεταβολή του GLP-1 μετά την από του στόματος χορήγηση 25 gr γλυκόζης. \*p<0,05, \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001.



**Σχ. 4.** Μεταβολή της συνολικής έκκρισης του GLP-1 μετά την από του στόματος χορήγηση 75 gr γλυκόζης. ΜΣ: Μη στατιστικά σημαντική διαφορά.

ήταν μεγαλύτερες στις ομάδες των διαβητικών ασθενών και στις δύο φάσεις της μελέτης. Αυτό όμως μπορεί να αποδοθεί στις σημαντικά υψηλότερες βασικές τιμές του GLP-1 στους διαβητικούς ασθενείς. Πιθανή αιτία για αυτό αποτελεί η ύπαρξη ενός συστήματος αρνητικής παλίνδρομης ρύθμισης μεταξύ του GLP-1 και της ινσουλίνης, ανάλογης αυτής που υποστηρίζει ο Ross και συν. για το GIP<sup>8</sup>. Εκτός αυτού τα αυξημένα επίπεδα του GLP-1 στους διαβητικούς ασθενείς ενισχύουν την άποψη της βλάβης του β-κυττάρου ως αιτίας για τη μείωση του φαινομένου της ινκρετίνης σε αυτούς τους ασθενείς.

Από τη σύγκριση των συνολικών εκκρίσεων του GLP-1 ανάμεσα στις δύο ομάδες των διαβητικών ασθενών με και χωρίς νευροπάθεια του Α.Ν.Σ., δεν προέκυψε στατιστικά σημαντική διαφορά.

Η παρατήρηση αυτή οδηγεί στο συμπέρασμα, ότι η συμμετοχή του Α.Ν.Σ. στην έκκριση τουλάχιστον του GLP-1 δεν φαίνεται να είναι σημαντική. Ίσως όμως να επηρεάζει τη δράση του πεπτιδίου στο β-κύτταρο.

Στην πειραματική μελέτη των Henderson και συν., διαπιστώθηκε ότι η έκκριση της ινσουλίνης, μετά τη χορήγηση γλυκόζης από το στόμα, ελαττώθηκε σημαντικά όταν συγχορηγήθηκε ατροπίνη, ενώ δεν επηρεάστηκε κατά την ενδοφλέβια έγχυση της γλυκόζης<sup>9</sup>. Πιθανή ερμηνεία που δόθηκε ήταν ότι η ατροπίνη δρα αναστέλλοντας τη δράση των γαστρεντερικών ορμονών στο β-κύτταρο.

Ομοίως οι Tadasu Ikeda και συν., έδειξαν ότι η έκκριση της ινσουλίνης μετά την εξωγενή χορήγηση του GIP και του GLP-1, αναστέλλεται εν μέρει από την προπρανολόλη<sup>10</sup>. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης προτείνουν έναν β-αδρενεργικό μηχανισμό που μπορεί να επηρεάσει το φαινόμενο της ινκρετίνης μέσω του GIP και του GLP-1.

Συμπερασματικά το GLP-1 αποτελεί σημαντικό ινκρετινικό παράγοντα, η ινσουλिनολόγος δράση του οποίου πάνω στο β-κύτταρο επηρεάζεται σε ασθενείς με ΣΔ2. Θα είχε μεγάλο ενδιαφέρον να εκτιμηθεί με περισσότερες μελέτες η συμπεριφορά αυτού του πεπτιδίου ειδικά στην ομάδα των ασθενών με ΣΔ2 και νευροπάθεια του ΑΝΣ

## Abstract

**Kazakos K. Glucagon like peptide-1 (GLP-1) levels in patients with type 2 diabetes mellitus and diabetic neuropathy. Hellen Diabetol Chron 2006; 2: 140-144.**

GLP-1 levels were measured in 20 NIDDM patients without autonomic neuropathy (group B), 20 NIDDM patients with autonomic neuropathy (group C) and 10 healthy subjects (group A), after oral (phase I) and isoglycaemic intravenous glucose tolerance test (phase II). GLP-1 concentrations significantly increased 15' after OGTT in the healthy group. No simi-

lar increase was observed in the other two groups. In contrast the total amounts of GLP-1 were significantly higher in both groups of diabetics than in control group, which could be due to higher basal levels. The difference of the total amount of GLP-1 between the two groups of diabetic patients was not significant. No significant differences observed in all three groups, during intravenous glucose tolerance test. GLP-1 in conclusion fulfills the role of incretin peptide and the ANS doesn't influence significantly the GLP-1 secretion. On the other hand a reduced effect on the beta cell of GLP-1, in NIDDM patients with autonomic neuropathy, cannot be ruled out.

## Βιβλιογραφία

1. Moore B, Edie ES, Abram JH. On the treatment of diabetes mellitus by acid extract of duodenal mucous membrane. *Biochem J* 1906; 1: 28-38.
2. McIntyre N, Holdsworth CD, Turner DS. New interpretation of oral glucose tolerance. *Lancet* 1964; II: 20-1.
3. Elrick H, Stimmler L, Hlad CJ, Arai Y. Plasma insulin responses to oral and intravenous glucose administration. *J Clin Endocrinol Metab* 1964; 24: 1076-82.
4. Perley MJ, Kipnis DM. Plasma insulin responses to oral and intravenous glucose: studies in normal and diabetic subjects. *J Clin Invest* 1967; 46: 1954-62.
5. Unger RH, Eisentraut AM. Entero-insular axis. *Arch Intern Med* 1969; 123: 261-6.
6. Nauck M, Stockmann F, Ebert R, Creutzfeldt W. Reduced incretin effects in Type 2 (non-insulin dependent) diabetes. *Diabetologia* 1986; 29: 46-52.
7. Creutzfeldt W, Ebert R. New developments in the incretin concept. *Diabetologia* 1985; 28: 565-73.
8. Ross SA, Brown JC, Dupre J. Hypersecretion of gastric inhibitory polypeptide following oral glucose in Diabetes Mellitus. *Diabetes* 1977; 26: 525-9.
9. Henderson JR, Jefferys DB, Jones RH, Stanley D. The effect of atropine on the insulin release caused by oral and intravenous glucose in human subjects. *Acta Endocrinologica* 1976; 83: 772-80.
10. Tadasu I, Hiroshi O, Izumi O, Katsumi F, Tazue H, Yasushi T, Tatsuo T, Hiroto M. Possible role of the adrenergic mechanism in gastric inhibitory polypeptide and glucagon-like-peptide-1 (7-36) amide induced insulin release in the rat. *Metabolism* 1993; 42: 209-13.

## Λέξεις κλειδιά:

Σακχαρώδης διαβήτης  
Φαινόμενο ινκρετίνης  
Νευροπάθεια του αυτόνομου  
νευρικού συστήματος  
Πεπίδιο 1- προσομοιάζον με το γλουκαγόνο

## Key words:

Diabetes mellitus  
Incretin effect  
Diabetic autonomic neuropathy  
Glucagon like peptide-1