گیرنده پپتید شبه گلوکاگون-۱: پیشرفت‌های تحقیقاتی و کاربردی

دکتر ارغوان زرافشار[۱]، دکتر پریا خدابخش[۲]

۱. مرکز تحقیقات علوم دارویی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی

۲. گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

خلاصه

امروزه آگونیست‌های گیرنده پپتید شبه گلوکاگون-۱ (GLP-1) به‌عنوان داروهایی مؤثر در کنترل بیماری دیابت نوع ۲ شناخته شده‌اند، چراکه ترشح انسولین را تحریک می‌کنند و از طریق سرکوب اشتها باعث کاهش وزن می‌شوند. طی سال‌های اخیر، اثرات غیرمرتبط GLP-1 با هموستاز گلوکز در میوکارد، استخوان، بافت چربی و سایر اندام‌ها کشف شده است که به نظر می‌رسد عمدتاً توسط مسیرهای مستقل از گیرنده کلاسیک GLP-1R هدایت می‌شوند. در این مقاله، مروری خواهیم داشت بر مهم‌ترین مطالعاتی که تاکنون در رابطه با گیرنده GLP-1R و آگونیست‌های این گیرنده منتشر شده و شواهد تحقیقاتی و بالینی مربوط به دخالت سایر گیرنده‌ها و مسیرهای سیگنالینگ در بروز اثرات مرتبط با این ترکیبات مورد بحث قرار می‌گیرد.

۱. مقدمه

گیرنده پپتید شبه گلوکاگون-۱ (GLP-1) از خانواده گیرنده جفت شونده به پروتئین G (GPCR) بوده، که به ویژه در سلول‌های بتای پانکراس، مغز و سایر بافت‌های مرتبط با متابولیسم بیان می‌شود و از منظر فیزیولوژیک و فارماکولوژیک از اهمیت خاصی برخوردار است. شکل آمید GLP-1 (7-36) همواره لیگاند اندوژن اصلی این گیرنده‌ها بوده که مهمترین اثرات آن تقویت ترشح انسولین تحریک شده با گلوکز، سرکوب اشتها و کند شدن تخلیه معده است (۱). پنج عامل مقلد GLP-1 برای درمان دیابت نوع ۲ مورد تایید قرار گرفته‌اند، از جمله اگزناتاید، لیکسی‌زناتاید، لیراگلوتاید، دولاگلوتاید و سماگلوتاید (۲). درمان با آگونیست‌های GLP-1 سطح قند خون را بهبود داده، به کاهش وزن کمک می‌کند، دارای اثرات مثبت قلبی-عروقی و کلیوی بوده و منجر به کاهش مرگ‌ومیر در مبتلایان به دیابت نوع ۲ می‌شود (۳). آگونیست‌های GLP-1 هم‌چنین در کاهش وزن در افراد فاقد دیابت نوع ۲ (۴) و مبتلایان به بیماری کبد چرب غیرالکلی نیز مؤثر هستند (۵). در حال حاضر، نیز شواهد امیدوارکننده‌ای از سایر اثرات مفید آگونیست‌های GLP-1، از جمله حفظ توده سلول‌های بتای پانکراس، محافظت عصبی در بیماری‌های نورولوژیکی هم‌چون بیماری آلزایمر، پارکینسون و درمان اختلالات خلقی در حال ظهور هستند (۶). در این مقاله، ما به نقش GLP-1 و GLP-1R و شواهد اخیر از اثرات آن‌ها در اندام‌های هدف پرداخته و در مورد چشم انداز این یافته‌ها و پیامدهای بالینی احتمالی آن‌ها بحث خواهیم کرد.

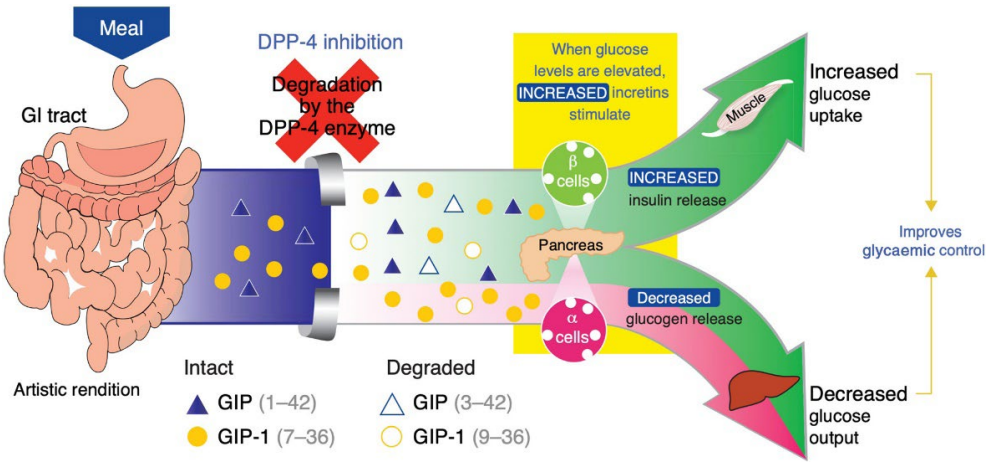
۲. تاریخچه

اوایل قرن گذشته، نظریه‌ای مطرح شد مبنی براین که عوامل ترشح شده توسط دستگاه گوارش، ترشح هورمون‌هایی را از لوزالمعده تحریک می‌کنند که قادر هستند سطح گلوکز خون و ادرار را در بیماران دیابتی کاهش دهند. این عوامل روده‌ای کاهنده گلوکز که از عصاره‌های روده تخلیص شدند، «اینکرتین» نام گرفتند تا توانایی آن‌ها در افزایش پیک انسولینمی در هنگام تجویز خوراکی گلوکز در مقایسه با انفوزیون وریدی آن، آشکار شود. تفاوت در سطح خونی انسولین در پاسخ به گلوکز خوراکی در مقابل گلوکز داخل وریدی به‌عنوان «اثر اینکرتین» تعریف می‌شود. در واقع، مصرف غذا محرک فیزیولوژیک آزادسازی اینکرتین از سلول‌های غدد درون‌ریز است. کاهش گلوکز خون از طریق تنظیم ترشح هورمونی پانکراس، مهار تخلیه معده، کاهش اشتها و دریافت غذا به‌عنوان اثر اصلی اینکرتین‌ها مطرح می‌شود (۸، ۷). اولین اینکرتین شناسایی شده پلی‌پپتید انسولینوتروپیک وابسته به گلوکز (GIP[1]) بود. با این وجود، علی‌رغم اثر قوی انسولینوتروپیک آن، غیرفعال کردن GIP به‌دست آمده از عصاره روده این اثر را حذف نکرد که شاهدی مبنی بر وجود پپتیدهای دیگری با فعالیت شبه اینکرتین بود. سال‌ها بعد، دومین هورمون اینکرتین، پپتید-۱ شبه گلوکاگون (GLP-1)، پس

از کلونینگ و شناسایی ژن پری‌پروگلوکاگون[۲] در بازوی بلند کروموزوم ۲ انسانی شناسایی شد. در روده، GLP-1 به‌عنوان یک محصول غیرفعال ۳۷ اسید آمینه‌ای حاصل از تجزیه پروگلوکاگون سنتز شده و سپس برای تولید خانواده‌ای از اشکال درون‌زاد GLP-1 پردازش می‌شود. GLP-1 به سرعت توسط دی‌پپتیدیل پپتیداز-۴ (DPP-4) به پپتیدی تجزیه شده که عملاً تمایل بسیار کمی به گیرنده کلاسیک PLG-1 (GLP-1R) دارد (۱۰، ۹). اخیراً، علاوه بر اثرات شناخته شده GLP-1 بر کنترل قند خون که از طریق فعالیت پانکراسی آن اعمال می‌شود، فعالیت‌های جدید آن در حوزه خارج از پانکراس نیز، به کرات مطرح شده، که به نظر می‌رسد عمدتاً توسط انواع گیرنده‌های GLP-1 و مکانیسم‌های مرتبط اعمال می‌شوند (۱۱) (شکل ۱).

۳. ۱-Glucagon-Like Peptide

دریافت غذا مهمترین محرک فیزیولوژیک برای آزادسازی GLP-1 از سلول‌های L درون‌ریز روده است که عمدتاً در ایلئوم قرار دارند. در شرایط فیزیولوژیک چند دقیقه پس از صرف غذا، قبل از این‌که غذای هضم شده به سلول‌های L انتروآندوکرین روده کوچک برسد، سطح پلاسمایی GLP-1 افزایش می‌یابد، که نشان می‌دهد تولید GLP-1 بیشتر از آن‌که از طریق تعامل مستقیم مواد مغذی با دیواره‌های روده اتفاق بیفتد، عمدتاً از طریق تحریک عصبی و اندوکرین صورت می‌گیرد. در انسان، سطوح پلاسمایی GLP-1 فعال در حالت ناشتا در محدوده ۱۰-۵ pmol/l است و بعد از غذا به سرعت افزایش می‌یابد، به‌طوری که پس از ۳۰ تا ۱۲۰

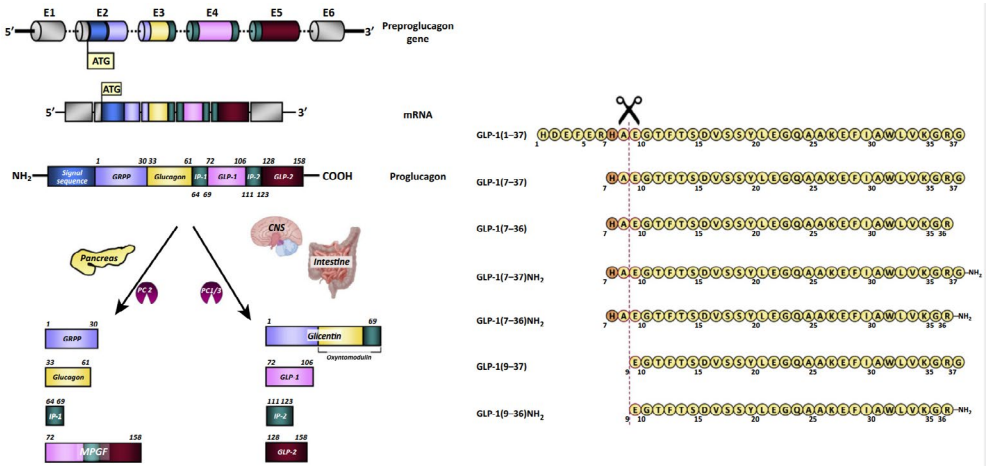


شکل ۱- پپتید شبه گلوکاگون ۱ (GLP-1) و پپتید انسولینوتروپیک وابسته به گلوکز (GIP) پس از جذب غذا و تجزیه توسط دی پپتیدیل پپتیداز-٤ (DPP-4) آزاد می‌شوند (۱۲).

دقیقه به سطوح pmol/l ۱۵۰-۱۵ می‌رسد. هورمون ترشح شده به سرعت توسط DPP-4 غیرفعال شده و شکل کوتاه شده GLP-1 (9-36) را تولید می‌کند، که قادر به اتصال به GLP-1R کلاسیک نبوده و هیچ اثری بر متابولیسم گلوکز ندارد. پس از تزریق داخل وریدی، نیمه عمر GLP-1 فعال در انسان تنها چند دقیقه تخمین زده شده است (۷). شکل فعال GLP-1 یک پپتید متشکل از ۳۰ اسیدآمینه است که از پردازش preproglucagon تشکیل می‌شود. جایگاه ژن preproglucagon در کروموزوم انسانی 2q36-q37 بوده که شامل شش اگزون و پنج اینترون بوده و اگزون ۴ حاوی کل توالی کدکننده GLP-1 است. در پستانداران، رونویسی از ژن preproglucagon، mRNA تولید می‌کند که به یک پیش‌ساز ۱۸۰ اسید آمینه‌ای ترجمه می‌شود. این پیش‌ساز توسط آنزیم‌های مختلف مبدل پروهورمون (PC[3]) تحت فرآیندهای پس از ترجمه مختص هر بافت قرار گرفته تا پپتیدهای خاص در پانکراس، روده و مغز تولید شوند. علاوه بر GLP-1، پروگلوکاگون حاوی پپتیدهای فعال دیگری مانند گلوکاگون، GLP-2 و اکسینتومودولین[4] و برخی قطعات با نقش نامشخص مانند گلیسنتین، پلی‌پپتید مرتبط با گلیسنتین و یک قطعه اصلی گلوکاگون بوده که با عملکرد دو PC مختلف تولید می‌شوند. PC1/3 تا حد زیادی در سیستم عصبی مرکزی و دستگاه گوارش بیان می‌شود و GLP-1، GLP-2 و اکسینتومودولین را به‌عنوان محصولات اصلی این بافت‌ها تولید می‌کند. برعکس، سطوح بالای ایزوفرم دیگر کانورتاز، PC2، در سلول‌های α، باعث تولید غالب گلوکاگون در پانکراس می‌شود، اگرچه تولید کم گلوکاگون در مغز نیز اتفاق می‌افتد. علاوه بر این، سلول‌های α سطوح پایین PC1/3 را بیان می‌کنند که نشان‌دهنده تولید کم GLP-1 از جزایر پانکراس است. پردازش بیشتر توسط فرآیندهای پس از ترجمه از GLP-1 (1-37)، اشکال فعال هورمون را تولید می‌کند، یعنی GLP-1 (7-36)، GLP-1 (7-37) و دو شکل آمید شده در C-ترمینال یعنی GLP-1(7-36) آمید و GLP-1(7-37) آمید. همه این اشکال قادر هستند گیرنده کلاسیک GLP-1R در پانکراس را تشخیص داده و اثر برابری را اعمال کنند (۱۳، ۷) (شکل۲).

٤. GLP-1R

GLP-1R،گیرنده‌هایی متعلق به خانواده گیرنده‌های GPCR، پپتیدهای ۴۶۳ اسید آمینه‌ای با ۹۰ درصد توالی همسان در موش و در انسان هستند. ناحیه N ترمینال این گیرنده یک توالی کوتاه ۲۳ اسید آمینه‌ای دارد که برای بیوسنتز صحیح گیرنده بسیار مهم است. N-ترمینال گیرنده برای اتصال لیگاند نیز ضروری بوده، در حالی که نواحی متمایز در موقعیت C-ترمینال برای اتصال انتخابی پروتئین‌های G، حیاتی است. در طول فرآیند بلوغ پروتئین، گیرنده به دلیل داشتن توالی رهبر N-ترمینال که برای بیان



شکل ۲- پردازش GLP-1: از DNA تا توالی اسید آمینه.

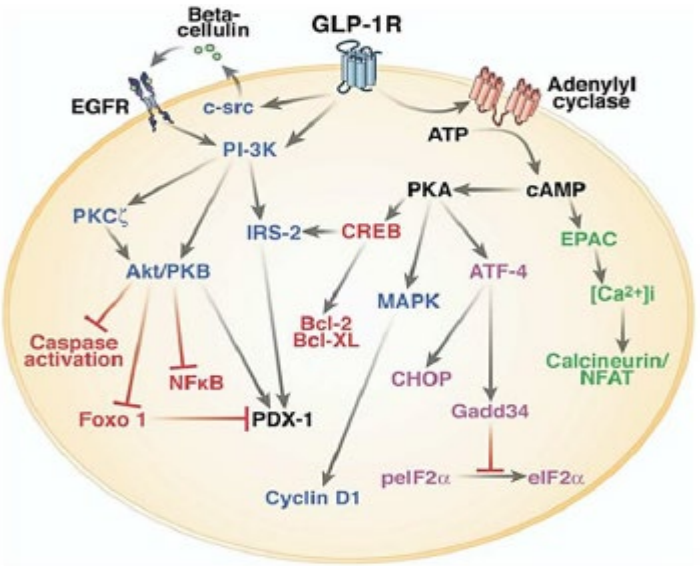
آن در سطح سلول ضروری است، وارد ER (شبکه اندوپلاسمی) می‌شود. در ER، GLP–1R تحت N–گلیکوزیلاسیون در باقیمانده‌های خاص اسید آمینه‌ای قرار می‌گیرد: فقدان N–گلیکوزیلاسیون با کاهش بیان GLP–1R در غشای پلاسمایی مرتبط بوده است. GLP-1R می‌تواند یک کمپلکس عملکردی با GIP-R تشکیل دهد، با این حال، تاثیرات این کمپلکس در مقایسه با منومر GLP-1R هنوز چندان آشکار نیست. mRNA GLP-1R در ریه، جزایر پانکراس، معده، کلیه، هیپوتالاموس و قلب نیز شناسایی شده، اما حضور آن در بافت چربی، کبد و عضله اسکلتی تایید نشده است. در پانکراس، GLP-1R عمدتاً در سلول‌های b و تا حدی d قرار دارد، در حالی که وجود این گیرنده‌ها در سایر انواع سلول‌های این عضو هنوز مورد بحث است. به علاوه، این گیرنده در میوکارد بطنی وجود ندارد، در حالی‌که در سطح دهلیزی و میوسیت‌های سینوسی دهلیزی بیان می‌شود (۱۵، ۱۴، ۷).

۵. اثرات اختصاصی GLP-1 بر بافت‌ها

۵-۱. اثرات پانکراتیک

بارزترین اثر GLP-1 روی سلول‌های β پانکراس است، جایی که به سرعت ترشح انسولین را از طریق GLP-1R تحریک می‌کند، در نتیجه، قند خون را کاهش داده و همین اثرات منجر به ظهور بسیاری از آگونیست‌های گیرنده GLP-1R شد. جهت تحریک ترشح و بیوسنتز انسولین، GLP-1R به آدنیلیل سیکلاز متصل شده که منجر به فعال شدن مسیر سیگنالینگ فاکتور۲ تبادل نوکلئوتیدی گوانین تنظیم شونده با cAMP

(cAMP-GEFII)، یا اصطلاحاً Epac2 می‌شود. از سویی دیگر با القای تکثیر سلول‌های β و محافظت در برابر آپوپتوز، نقش کلیدی در هموستاز توده سلول‌های β دارد. این اثرات نیز به واسطه فعال‌سازی مسیر cAMP/PKA/CREB و گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی (EGF-R) صورت می‌گیرد که به نوبه خود منجر به فعال شدن پروتئین فسفاتیدیل ۳ کیناز (PI3K) و هم‌چنین پروتئین کیناز ζ C (PKCζ)، Akt، مسیرهای سیگنالینگ ERK1/2 (یا MAPK) و افزایش بیان سیکلین D1، می‌شوند. آگونیست‌های گیرنده GLP-1R هم‌چنین عملکرد و بقای سلول‌های β را در طول استرس شبکه آندوپلاسمی به روشی وابسته به cAMP و PKA بهبود می‌بخشند و باعث افزایش تنظیم مارکرهای استرس شبکه آندوپلاسمی CHOP و بیان GADD34 و دفسفوریلاسیون eIF2α می‌شوند. شایان ذکر است که همپوشانی قابل توجهی بین مسیرهای سیگنالینگ فعال‌شونده توسط GLP-1R وجود دارد. در حالی که مکانیسم نهفته در مهار ترشح گلوکاگون، به‌طور کامل شناخته نشده است، برخی شواهد نشان می‌دهند که GLP-1 ترشح انسولین و روی را از هردو سلول β و δ فعال می‌کند که این عوامل نیز به نوبه خود روی کانال‌های پتاسیم وابسته به ATP جهت مسدود کردن ترشح گلوکاگون از سلول‌های α موثر هستند. با این حال، هنوز این بحث وجود دارد که احتمالاً GLP-1 مستقیماً روی سلول‌های α، جایی که بیان GLP-1R تأیید نشده است، عمل می‌کند (۱،۷).



شکل ۳- مسیرهای سیگنالینگ داخل سلولی GLP-1R در سلول‌های بتای پانکراس

۲-۵. اثرات قلب و عروقی

شواهد تجربی نشان می‌دهد که GLP-1 می‌تواند اثرات محافظت قلبی را از طریق فعال‌سازی مستقیم مکانیسم‌های ضد آپوپتوز در کاردیومیوسیت‌ها اعمال کند. مطالعات پیش‌بالینی در موش نشان داده که دوزهای پایین لیراگلوتاید (یک آنالوگ طولانی اثر GLP-1) بقای قلب را پس از ایسکمی بهبود می‌بخشد و منجر به بهبودی پایدار عملکرد قلبی پس از انفارکتوس میوکارد می‌شود. در کاردیومیوسیت‌های موش، لیراگلوتید بیان ژن‌های محافظ قلبی مانند Nrf2، گیرنده فعال‌شده با تکثیر پراکسی زوم (PPAR) -β/δ) و هم اکسیژناز ۱ را از طریق فعال‌سازی Akt و گلیکوژن سنتاز کیناز (GSK)-3β) تعدیل می‌کند. شواهد موجود برای تشخیص این‌که آیا این اثرات با فعال شدن مسیرهای سیگنالینگ جایگزین توسط GLP-1R «کلاسیک» اعمال می‌شوند یا توسط تعامل لیراگلوتید با یک هدف مولکولی متفاوت، کافی نیست. برخی از مطالعات، مزایای بالینی درمان با GLP-1 را در بیماران مبتلا به بیماری قلبی و به ویژه بهبود عملکرد میوکارد در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی و یا ایسکمی میوکارد پیشنهاد کرده‌اند. با این حال، نتایج امیدوارکننده این مطالعات آزمایشی با GLP-1 انسانی توسط آزمایش‌های بعدی با GLP-1RA تأیید نشد. به‌طور خاص، هم اگزناتاید و هم لیراگلوتاید نتوانستند عملکرد قلب را در بیماران مبتلا به ایسکمی میوکارد و یا نارسایی قلبی بهبود بخشند. علاوه بر این، لیکسی‌سناتید نتوانست هیچ گونه بهبودی در پیامدهای قلبی- عروقی در یک کارآزمایی بزرگ روی بیماران مبتلا به حوادث کرونری اخیر نشان دهد. این ممکن است نتیجه طرح‌های مختلف مطالعه باشد یا ممکن است به انتخاب جمعیت بیمار بستگی داشته باشد. با این حال، با توجه به این‌که مکانیسم‌های مولکولی زیربنای اثرات تجربی نشان‌داده شده GLP-1، بر عملکرد قلب هنوز مشخص نیست، می‌توانیم فرض کنیم که اثرات GLP-1RAs می‌تواند با اثرات GLP-1 انسانی متفاوت باشد (۱۱، ۷).

۳-۵. اثرات اندوتلیال

اثرات مستقیم GLP-1 و آگونیست‌های GLP-1R بر سلول‌های اندوتلیال عروق کوچک ممکن است به عملکرد محافظتی قلبی آن‌ها کمک کند. در واقع، درمان با آگونیست‌های GLP-1R باعث بهبود اختلال عملکرد اندوتلیال در دیابت نوع ۲ و هیپرتانسیون می‌شود. لیراگلوتید با تنظیم مثبت مارکرهای استرس مرتبط با ER ناشی از هیپرگلیسمی در سلول‌های اندوتلیال انسان مقابله کرده، که منجر به تحریک فرآیندهای فیوژن میتوکندریایی و مهار تخریب میتوکندری و آپوپتوز می‌شود. طی مطالعات آزمایشگاهی با استفاده از کشت اولیه سلول‌های اندوتلیوم میکروواسکولار موش نشان داده شد که اگزناتید و ویلداگلیپتین (مهارکننده DPP-4)، از آپوپتوز و تولید گونه‌های فعال اکسیژن

(ROS) ناشی از گلوکز بالا محافظت می‌کنند. علاوه براین، در یک مطالعه مقدماتی بر بیماران دیابتی نوع ۱، توانایی GLP-1 در کاهش اختلال عملکرد اندوتلیال، التهاب و استرس اکسیداتیو ناشی از هیپرگلیسمی و هیپوگلیسمی نیز گزارش شده است. اگزناتاید عملکرد اندوتلیال را در بیماران دیابت نوع ۲ نیز افزایش داده و از اختلال عملکرد اندوتلیال بر اثر قند و چربی خون بالا پس از غذا، از طریق تحریک پروتئین کیناز فعال شده با AMP و نیتریک اکسید سنتاز (NOS) جلوگیری می‌کند. تولید نیتریک‌اکسید در اندوتلیوم توسط GLP-1 تحریک می‌شود، چنانچه در مدل موشی سلول‌های اندوتلیال نشان داده شده که با تجویز GLP-1 مستقیماً فسفریلاسیون NOS تحریک می‌شود (۱۷، ۱۶).

این فرضیه که اثرات آگونیست‌های GLP-1R در محافظت قلبی- عروقی در بیماری دیابت از طریق مکانیسم‌های مرتبط با تخفیف استرس اکسیداتیو در اندوتلیوم اعمال می‌شود، هنوز نیاز به بررسی‌های گسترده‌تر از طریق کارآزمایی‌های طولانی مدت دارد. با این وجود، این احتمال نیز وجود دارد که برخی از اثرات GLP-1 به واسطه مسیرهایی متفاوت از آن‌هایی که توسط GLP-1R «کلاسیک» فعال می‌شوند، بروز پیدا کنند. این نشان می‌دهد که مولکول‌هایی که به‌طور خاص به‌عنوان آگونیست‌های GLP-1R طراحی شده‌اند، می‌توانند اثرات متفاوتی با مولکول‌های GLP-1 انسانی داشته باشند (۷).

٤-٥. سیستم عصبی مرکزی

GLP-1R در چند ناحیه از مغز انسان و موش، از جمله هسته‌هایی که در تنظیم اشتها و سیری نقش دارند، مانند هسته‌های کائودیت و پاراونتریکولار هیپوتالاموس بیان می‌شوند. در موش‌ها، GLP-1 و آگونیست‌های GLP-1R پس از تجویز سیستمیک از سد خونی- مغزی عبور می‌کنند. با این حال، به دلیل تجزیه سریع GLP-1 اندوژن توسط DPP-4، مشخص نیست که چه مقدار از هورمون مترشحه محیطی برای GLP-1Rs در CNS، فراهمی زیستی دارد. شواهد حاکی از آن است که GLP-1 در مغز خلفی نیز توسط مجموعه‌ای مجزا از نورون‌ها در هسته انفرادی[5] در موش‌ها و پریمات‌ها سنتز می‌شود. این نورون‌ها پروجکشن‌های گسترده‌ای به نواحی هیپوتالاموس، تالاموس و قشر مغز دارند. می‌توان تصور کرد که نورون‌های ترشح کننده GLP-1 در هسته انفرادی، که با مصرف غذا فعال می‌شوند، در تنظیم سیری پس از مصرف غذا مشارکت دارند. در واقع، هنگامی که به‌صورت مرکزی در موش تجویز می‌شود، آگونیست‌های GLP-1R، C-fos (مارکر فعالیت عصبی) را در ناحیه postrema، در هسته انفرادی و در هسته پاراونتریکولار فعال می‌کند. با این حال، پروجکشن‌های گسترده این نورون‌های ترشح کننده GLP-1 به سوی مناطقی که مستقیماً به تعدیل و تنظیم مصرف غذا مرتبط نیستند، نشان می‌دهد که این نورون‌ها می‌توانند نقش‌های

فیزیولوژیک بیشتری داشته باشند. برخی شواهد نشان می‌دهد که GLP-1 در حفظ حیات نورون و فعالیت قشر مغز نقش دارد. به‌طور مثال، درمان با GLP-1 انسانی یا برخی از آگونیست‌های گیرنده آن (لیراگلوتاید، اگزناتاید) با بهبود بقای نورون‌های قشر مغز و تقویت عملکرد شناختی در مدل‌های اختلال شناختی جوندگان همراه بوده است (۱۸، ۷).

٦. اهداف جدید شناسایی شده برای GLP-1

٦-۱. کبد

GLP-1 و آگونیست‌های گیرنده کلاسیک آن، علاوه بر کنترل ترشح هورمون پانکراس، با کنترل مستقیم سایر اندام‌های هدف حساس به گلوکز نیز، به کنترل قند خون کمک می‌کنند. در کبد، تغییرات ناشی از GLP-1 در ترشح انسولین و گلوکاگون نه تنها جذب گلوکز کبدی حساس به انسولین را تنظیم می‌کند، بلکه سایر فرآیندهای مرتبط مانند گلوکونئوژنز کبدی، سنتز گلیکوژن و گلیکولیز را نیز تنظیم می‌نماید. از نظر آناتومیک، کبد یک هدف بالقوه برای GLP-1 است، چراکه پپتیدهای روده در گردش خون پورتال کبدی آزاد شده و GLP-1 در ورید باب به بالاترین غلظت داخل وریدی خود می‌رسد. با این حال، این فرضیه که GLP-1 می‌تواند بر متابولیسم گلوکز کبدی مستقل از انسولین نیز تأثیر بگذارد، کماکان بیشتر مورد توجه قرار گرفته است. همان‌طور که در مطالعات پیش‌بالینی بر سلول‌های کبدی موش نشان داده شده است، GLP-1 به‌طور مستقیم فعالیت گلیکوژن سنتاز و تجمع گلیکوژن را افزایش می‌دهد (۷). این مطالعات یک رفتار شبه انسولین را از GLP-1 در سلول‌های کبدی تایید می‌کنند که به واسطه فعال شدن PI3 K و پروتئین کیناز C (PKC) انجام می‌شود. پیشنهاد شده که GLP-1 با کاهش بیان miR-23a و افزایش بیان ژن پروتکتیو میتوکندریایی PGC-1α، نقش ضد آپوپتوز را در مدل سلول کبدی انسان اعمال می‌کند (۱۹). آزمایش‌هایی که روی موش‌های چاق انجام شد، بهبود حساسیت به انسولین را به دنبال درمان با GLP-1 و اگزندین-۴ و در نتیجه، کاهش استرس اکسیداتیو و هم‌چنین کاهش بیان ژن‌های مرتبط با اکسیداسیون اسیدهای چرب را به وضوح گزارش کرده‌اند. علی‌رغم ارتباط کبد در تنظیم متابولیسم گلوکز، به اثرات کبدی GLP-1 و آگونیست‌های گیرنده آن تاکنون توجه کمی شده است. این حوزه نیازمند بررسی بیشتر است تا مکانیسم‌های اثرات ضد هیپرگلیسمی آگونیست‌های GLP-1R را بهتر روشن کند (۲۱، ۲۰).

٦-۲. سلول‌های ماهیچه صاف

طی مطالعات آزمایشگاهی صورت گرفته بر میوسیت‌های افراد چاق، به نظر می‌رسد که GLP-1 و اگزندین-۴ جذب و متابولیسم گلوکز را در این سلول‌ها افزایش می‌دهند، که نشان دهنده یک اثر مستقیم، مستقل از عملکرد انسولین است. اثرات بارز پروتکتیو

آگونیست‌های GLP-1R در آترواسکلروز مرتبط با دیابت نیز گزارش شده است. به نظر می‌رسد لیراگلوتید با مهار مسیرهای سیگنالینگ PI3 K/Akt و پروتئین کیناز فعال شده با میتوژن (MAPK) مهاجرت سلولی، تکثیر و فعال‌سازی سلول‌های عضله صاف عروقی را کاهش می‌دهد. اثرات محافظتی مشابهی بر فعال‌سازی و سوییچ فنوتیپی ناشی از آنژیوتانسین II با اگزندین-۴ در سلول‌های عضله صاف آئورت موش صحرایی به دست آمده است. به نظر می‌رسد که این اثر توسط یک مکانیسم وابسته به دینامیک میتوکندری، اعمال می‌شود (۲۳، ۲۲، ۷).

۳-٦. استخوان

به نظر می‌رسد که هورمون‌های اینکرتین که پس از مصرف مواد مغذی آزاد می‌شوند، می‌توانند در تنظیم ساخت و تخریب سلول‌های استخوان نقش داشته باشند. مطالعات پیش‌بالینی گزارش داده‌اند که درمان‌های مبتنی بر اینکرتین نقش مهمی در تنظیم ساخت و تخریب سلول‌های استخوان دارند. اهمیت GLP-1R در تنظیم استحکام و کیفیت استخوان از آزمایش‌های انجام‌شده با مدل موش GLP-1R KO آشکار شده است، که در آن ضخامت قشر و قطر بیرونی استخوان به‌طور قابل‌توجهی در حیوانات فاقد گیرنده‌های GLP-1R، کاهش یافته بود. مطالعات صورت گرفته بر مهارکننده‌های DPP-4 نشان می‌دهند که درمان با داروهایی که قادر به افزایش سطح خونی GLP-1 فعال هستند، می‌تواند با کاهش خطر شکستگی همراه باشد. با این حال، مطالعات بعدی در مقیاس بزرگتر و در دراز مدت، یافته‌های مذکور را تایید نکردند. بررسی بالینی اثرات آگونیست‌های GLP-1R بر تراکم استخوان مشکل‌سازتر است، زیرا این داروها باعث کاهش وزن هم می‌شوند که معمولاً با کاهش توده استخوان همراه می‌باشد. یک مطالعه مقدماتی با اگزناتاید، علی‌رغم کاهش توده بدن، هیچ کاهش قابل توجهی در تراکم استخوان در مقایسه با گروه کنترل نشان نداد. با این حال، داده‌های مقیاس بزرگ‌تری برای تعیین اثر آگونیست‌های GLP-1R بر خطر شکستگی مورد نیاز است (۲۴، ۷).

برخی مطالعات ثابت کرده‌اند که آگونیست‌های GLP-1R اثرات آنابولیک مطلوبی بر متابولیسم اسکلتی دارند، اما مکانیسم مولکولی این اثرات هنوز شناسایی نشده‌اند. به‌طور کلی، نتایج اولیه اثرات آگونیست‌های GLP-1R بر متابولیسم استخوان و ضد پوکی استخوان امیدوارکننده و معنادار به نظر می‌رسد، لیکن باید با احتیاط و در چارچوب کارآزمایی‌ها تفسیر شوند (۲۵).

٤-٦. بافت چربی

تجمع چربی جزء کلیدی سندروم متابولیک است که اغلب با ایجاد دیابت نوع ۲، فشار خون بالا، دیس لیپیدمی و

آترواسکلروز تظاهر پیدا می‌کند. جالب است که مصرف آگونیست‌های GLP-1R با کاهش قابل توجهی در وزن و چاقی در بیماران دیابتی همراه بوده است. یک اثر مشابه در کاهش وزن در افراد چاق غیردیابتی، در کارآزمایی‌های بالینی مشاهده شده، که در نهایت به تایید لیراگلوتاید به‌عنوان درمان چاقی منجر شد.

آگونیست‌های GLP-1R باعث سیری و کمتر شدن مصرف غذا می‌شوند. این اثر می‌تواند تا حدی با ایجاد تاخیر در تخلیه معده انجام شود. با این حال، کاهش وزن با آگونیست‌های GLP-1R طولانی اثر (یعنی لیراگلوتاید یا دولاگلوتاید) نیز مشاهده شده است که تأثیر ناچیزی بر تخلیه معده در درمان مزمن دارند. همان‌طور که قبلا ذکر شد، اثر GLP-1 بر تنظیم مرکزی اشتها با بیان گیرنده‌های GLP-1R در هسته‌های هیپوتالاموس که در تنظیم مرکزی مصرف غذا نقش دارند، پشتیبانی می‌شود. عملکرد مستقیم آگونیست‌های GLP-1R در بافت چربی نامشخص بوده چراکه بیان GLP-1R در این بخش هم‌چنان مورد بحث است.

براساس اطلاعات به‌دست‌آمده در شرایط آزمایشگاهی به نظر می‌رسد که در سلول‌های چربی هم GLP-1 و هم اگزندین-۴ جذب گلوکز را با واسطه انسولین از طریق افزایش بیان Glut-4 و فسفریلاسیون گیرنده انسولین، IRS-1 و Akt افزایش می‌دهند. علاوه بر این، در سلول‌های چربی موش، GLP-1 و آگونیست GLP-1R به‌عنوان مقلد انسولین عمل کرده، PI3K، p44/42 MAPKs و PKC را فعال و لیپوژنز را تحریک می‌کنند. بنابراین، GLP-1 می‌تواند در چربی زایی یا آدیپوژنزیس نیز نقش داشته باشد. گزارش شده است که GLP-1 می‌تواند تمایز پره‌آدیپوسیت و بیان شاخص‌های مخصوص آدیپوسیت مانند A-FABP، PPAR-γ و تجمع درون سلولی ذرات چربی را تقویت کند.

علاوه بر این، در مدل تجربی مذکور، مشاهده شد که GLP-1 بیان آدیپونکتین را از طریق مسیر PKA القا کرده و علاوه بر بهبود ترشح آدیپونکتین، به نظر می‌رسد با جلوگیری از بیان آدیپوکین‌های التهابی (IL-6 و MCP-1) و القای پلاریزاسیون M2 ماکروفاژهای انسانی، اثر ضد التهابی نیز اعمال می‌کند.

نقش آگونیست GLP-1R روی پیش سازهای سلول چربی انسانی نیز بررسی شده است، که در آن لیراگلوتید از طریق مکانیسمی مرتبط با GLP-1R کلاسیک، تکثیر سلول‌های بنیادی چربی را کاهش داده و با تمایز سلول چربی در شرایط آزمایشگاهی مقابله می‌کند. قابل توجه است که این اقدامات روی سلول‌های بنیادی به دست آمده از افراد چاق مشاهده شده، جایی که این اثر مهاری با بهبود قابل توجهی در بیان آدیپونکتین در سلول‌های چربی بالغ همراه است. این یافته‌ها نشان می‌دهد که لیراگلوتید گسترش بخش ناکارآمد چربی را کاهش داده و به نفع چربی‌زایی مطلوب در سلول‌های چربی عمل می‌کند.

شواهد تجربی موجود نشان می‌دهند که اثر مستقیم GLP-1 و آگونیست GLP-1R بر بافت چربی می‌تواند به کاهش مقدار آن کمک کند. با این وجود، مطالعات تکمیلی برای داشتن درک کامل از اثرات مستقیم GLP-1 بر ذخایر چربی مورد نیاز است (۲۸- ۷،۲۶).

زیرنویس‌ها

1. glucose-dependent insulinotropic polypeptide
2. preproglucagon
3. prohormone convertase
4. oxyntomodulin
5. solitary tract

منابع

1. Müller TD. Finan B. Bloom S. D'Alessio D. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) 2019;30:72 -130.
2. Boer GA. Holst JJJB. Incretin hormones and type 2 diabetes—mechanistic insights and therapeutic approaches 2020 ;9 (12):473.
3. Kristensen SL. Rørth R. Jhund PS. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP1- receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials 2019;17 (10):776 -785.
4. Davies MJ. Bergenstal R. Bode B. Kushner RF. Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes: the SCALE diabetes randomized clinical trial 2015;314 (7):687 -699.
5. Armstrong MJ. Gaunt P. Aithal GP. Barton D. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study 2016;387 (10019):679 -690.
6. Jones BJBJoP. The therapeutic potential of GLP-1 receptor biased agonism. 2021.
7. Cantini G. Mannucci E. Luconi MJTiE. Metabolism. Perspectives in GLP1- research: new targets, new receptors 2016;27 (6):427 -438.
8. Baggio LL. Drucker DJJG. Biology of incretins: GLP1- and GIP 2007;132 (6):2131 -2157.
9. Sandoval DA. D'Alessio DAJPr. Physiology of proglucagon peptides: role of glucagon and GLP1- in health and disease 2015;95 (2):513 -548.
10. Deacon CF. Johnsen AH. Holst JJJTJoCE. Metabolism. Degradation of glucagon-like peptide1- by human plasma in vitro yields an N-terminally truncated peptide that is a major endogenous metabolite in vivo 1995;80 (3):952 -957.
11. Andreasen CR. Andersen A. Knop FK. Vilsbøll TJEC. How glucagon-like peptide 1 receptor agonists work 2021;10(7):R2-R12.
12. Helmstädter J. Keppeler K. Küster L. Münzel T. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists and their cardiovascular benefits—The role of the GLP-1 receptor 2022;179 (4):659 -676.

13. Vrang N. Larsen PJJPin. Preproglucagon derived peptides GLP1-, GLP2- and oxyntomodulin in the CNS: role of peripherally secreted and centrally produced peptides 2010;92 (3):442 -462.
14. Donnelly DJBjop. The structure and function of the glucagon-like peptide-1 receptor and its ligands 2012;166 (1):27 -41.
15. Thompson A. Kanamarlapudi VJSr. The regions within the N-terminus critical for human glucagon like peptide1- receptor (hGLP1-R) cell surface expression 2014;4 (1):1 -11.
16. Koska J. Sands M. Burciu C. Exenatide protects against glucose-and lipid-induced endothelial dysfunction: evidence for direct vasodilation effect of GLP1- receptor agonists in humans 2015;64 (7):2624 -2635.
17. Schisano B. Harte AL. Lois K. GLP1- analogue, Liraglutide protects human umbilical vein endothelial cells against high glucose induced endoplasmic reticulum stress 2012;174 (1-3):46 -52.
18. Laurindo LF. Barbalho SM. Guiguer EL. GLP1-a: Going beyond Traditional Use2022 ;23 (2):739.
19. Wang C. Li Q. Wang W. Guo L. Guo C. Sun Y. GLP1- contributes to increases in PGC1-α expression by downregulating miR23-a to reduce apoptosis 2015;466 (1):33 -39.
20. Ikezawa Y. Yamatani K. Ohnuma H. Glucagon-like peptide1- inhibits glucagon-induced glycogenolysis in perivenous hepatocytes specifically 2003;111 (1-3):207 -210.
21. Ding X. Saxena NK. Lin S. Exendin-4, a glucagon-like protein-1 (GLP-1) receptor agonist, reverses hepatic steatosis in ob/ob mice 2006;43 (1):173 -181.
22. Torres G. Morales PE. García-Miguel M. Glucagon-like peptide1- inhibits vascular smooth muscle cell dedifferentiation through mitochondrial dynamics regulation 2019;104:52 -61.
23. Shi L. Ji Y. Jiang X. Zhou L. Xu Y. Li Y. Liraglutide attenuates high glucose-induced abnormal cell migration, proliferation, and apoptosis of vascular smooth muscle cells by activating the GLP1- receptor, and inhibiting ERK2/1 and PI3K/Akt signaling pathways 2015;14 (1):1 -13.
24. Mannucci E. Dicembrini IJCCiM. Metabolism B. Drugs for type 2 diabetes: role in the regulation of bone metabolism 2015;12 (2):130.
25. Xie B. Chen S. Xu Y. Han W. Hu R. Chen M. The impact of glucagon-like peptide 1 receptor agonists on bone metabolism and its possible mechanisms in osteoporosis treatment 2021;12:1481.
26. Cantini G. Di Franco A. Samavat J. Forti G. Effect of liraglutide on proliferation and differentiation of human adipose stem cells 2015;402:43 -50.
27. Meier JJJNRE. GLP1- receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus 2012;8 (12):728 -742.
28. Challa TD. Beaton N. Arnold M. Regulation of adipocyte formation by GLP1-/GLP1-R signaling 2012;287 (9):6421 -6430.