

نقش پیتید-۱ شبه گلوکاگون (GLP-1) در تنظیم قند خون و

درمان دیابت نوع دو: مرور سیستماتیک

نگار عطائی^۱، ستاره سلطانی^۲، عباسعلی پالیزبان^۳

مقاله مروری

چکیده

مقدمه: پیتید شبیه به گلوکاگون-۱ (GLP-1) از جمله اینکرتین هورمون‌ها است که پس از هضم غذا، از روده ترشح شده و سبب افزایش ترشح انسولین و تنظیم قند خون می‌شود. همچنین قادر به مهار مرگ سلولی و افزایش تکثیر سلول‌های بتای پانکراس می‌باشد. هدف از مطالعه حاضر، مروری بر شواهد موجود در زمینه اثرات GLP-1 در ترشح انسولین، تنظیم قند خون و کاربرد آن در درمان دیابت نوع ۲ می‌باشد.

روش‌ها: در این بررسی، مطالعات مورد-شاهدی، کوهورت، مشاهده ای و مروری در نظر گرفته شد و بررسی با استفاده از موتور جستجوی PubMed، بین سال‌های ۱۹۸۷ تا دسامبر ۲۰۱۲ و نیز استفاده از کلید واژه‌های GLP-1، glucagon-like peptide-1، "type 2 diabetes"، NIDDM، "type II diabetes" انجام گردید و مقالاتی که دارای اطلاعات کافی در زمینه ارتباط GLP-1 در درمان دیابت نوع ۲ و چگونگی عملکرد آن در این نوع درمان بودند، مورد استفاده قرار گرفتند.

یافته‌ها: از مجموع ۲۱۶ مقاله که به بررسی اثر GLP-1 در دیابت پرداخته بودند، ۱۴۶ مقاله مربوط به دیابت نوع ۲ و GLP-1 بود که از این میان ۲۵ مقاله که اطلاعات کافی در ارتباط با اثرات GLP-1 در درمان دیابت نوع ۲ و نقش آن در تنظیم قند خون و ترشح انسولین داشتند، مورد استفاده قرار گرفتند.

نتیجه‌گیری: GLP-1 به دو طریق مستقیم و غیرمستقیم بر افزایش میزان انسولین و کاهش قند خون اثر دارد. از یک سو از طریق گیرنده‌های موجود بر سلول‌های پانکراس به طور مستقیم سبب افزایش بیان ژن انسولین و سنتز آن شده واز سوی دیگر، با اثر بر گیرنده‌های خود بر روی سلول‌های β پانکراس و به طور غیرمستقیم از طریق سیستم عصب واگ و ورید پورتال کبدی باعث افزایش ترشح انسولین خواهد شد. تحقیقات نشان می‌دهد که در دیابت نوع II، ترشح GLP-1 دچار اختلال می‌شود، بنابراین افزایش و بهبود سطح GLP-1 خون می‌تواند سبب افزایش انسولین و تنظیم گلوکز خون شود. امروزه دو نوع از داروهای افزایش دهنده اثر GLP1 به صورت خوراکی و تزریقی زیرجلدی مورد استفاده قرار می‌گیرد.

واژه‌های کلیدی: GLP-1، اینکرتین، دیابت نوع ۲، پیتید-۱ شبه گلوکاگون

ارجاع: عطائی نگار، سلطانی ستاره، پالیزبان عباسعلی. نقش پیتید-۱ شبه گلوکاگون (GLP-1) در تنظیم قند خون و درمان دیابت

نوع دو: مرور سیستماتیک. مجله تحقیقات نظام سلامت ۱۳۹۲؛ ویژه نامه تغذیه: ۱۳۸۶-۱۳۹۳

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۲/۰۷/۲۲

تاریخ دریافت: ۱۳۹۱/۰۴/۲۲

۱. دانشجوی دکترای تخصصی بیوشیمی بالینی، گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲. دانشجوی کارشناسی ارشد بیوشیمی بالینی، گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳. دانشیار بیوشیمی بالینی، گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران (نویسنده مسؤول)

Email: palizban@pharm.mui.ac.ir

مقدمه

GLP-1 یکی از انواع اینکرتین‌ها می‌باشد. اینکرتین‌ها، هورمون‌های گوارشی هستند که در پاسخ به مصرف گلوکز، توسط سلول‌های روده ترشح شده و نقش مهمی در هموستاز گلوکز بازی می‌کنند (۱). این هورمون‌ها، مسؤول ترشح ۵۰ تا ۷۰٪ انسولینی هستند که پس از مصرف گلوکز خوراکی، ترشح می‌شود (۲). همچنین، قادرند این فعالیت را پس از خوردن غذا و قبل از اینکه سطح گلوکز خون افزایش یابد، انجام دهند (۳). با مشاهده این یافته که با تجویز گلوکز به صورت خوراکی، سطح انسولین خون نسبت به زمانی که گلوکز به صورت وریدی تجویز می‌شود، افزایش بیشتری نشان می‌دهد، به مفهوم اینکرتین پی برده شد (۴) به طور کلی اینکرتین‌ها باعث افزایش ترشح انسولین، کاهش ترشح گلوکاگون، کاهش سرعت تخلیه معده و ایجاد احساس سیری می‌شوند (۴). دو سری از اینکرتین‌ها تاکنون شناخته شده که عبارتند از:

پپتید مهارى گاستریک (Gastric Inhibitory Peptide; GIP) و پپتید مشابه گلوکاگون (GLP like peptide; GLP). GLP-1 (Glucagon). پروتئینی مشتق شده از ژن پروگلوکاگون است). ابتدا از این ژن، پروگلوکاگون با ۱۶۰ اسید آمینه ساخته شده و سپس در اثر فرآیندهای پروتئولیتیک در بافت پانکراس، به گلوکاگون تبدیل می‌شود و در روده و مغز، دو پپتید دیگر را کد می‌کند که تقریباً ۵۰٪ همولوگ گلوکاگون هستند و Glucagon like peptide-1 و Glucagon like peptide-2 نامیده می‌شوند (۵).

هر دو پپتید GLP1 و GLP-2 از نظر فعالیت انسولینوتروپیک مورد آزمایش قرار گرفتند اما تنها GLP-1 توانایی تحریک ترشح انسولین را دارد (۶، ۷).

GLP-1 در پاسخ به ورود مواد غذایی به داخل روده و افزایش گلوکز خون، از سلول‌های L ناحیه ایلئوم روده کوچک و کولون، آزاد می‌شود (۸). فرم‌های فعال بیولوژیکی GLP-1 شامل GLP-1(7-36)NH₂ و GLP-1(7-37) (۹).

است (۵). GLP-1 یکی از قویترین محرک‌های آزادسازی انسولین در پاسخ به گلوکز خوراکی است (۹). خوردن غذا خصوصاً غذاهای سرشار از چربی و کربوهیدرات، اولین محرک فیزیولوژیکی ترشح GLP-1 است (۱۰). انسولین، سوماتوستاتین و نوروپپتید گالانین نیز می‌توانند ترشح GLP-1 را مهار کنند (۱۱). مطالعه مروری حاضر به اثر GLP-1 در درمان دیابت نوع ۲، می‌پردازد.

روش‌ها

با دادن کلیدواژه‌های GLP-1, GLP1, Glucagon-like peptide-1, Glucagon like peptide 1, Diabetes, type 2 diabetes, type II diabetes, NIDDM, که با استفاده از Mesh انتخاب شدند. همچنین کلمات پیشنهاد شده در Mesh entry term، کلیه مقالات موجود در Ncbi-Pubmed بین سال‌های ۱۹۸۷ تا دسامبر ۲۰۱۲ مورد بررسی قرار گرفتند. در این مرور سیستماتیک، مطالعات مورد-شاهدی، کوهورت، مشاهده‌ای و مروری در نظر گرفته شد. مقالاتی مورد استفاده قرار گرفتند که دارای اطلاعات کافی در زمینه ارتباط GLP-1 در درمان دیابت نوع ۲ و چگونگی عملکرد آن در درمان مربوطه بودند. در استراتژی جستجو مقالاتی که اشاره‌ای به اثر درمانی آن در دیابت نوع ۲ نداشتند، مقالات مربوط به دیابت نوع یک، مقالات تکراری حاصل از کلید واژه‌های در نظر گرفته شده و استراتژی مربوطه، حذف گردیدند و در نهایت مطالعاتی که به اثرات GLP-1 در پایین آوردن و تنظیم قند خون و ترشح انسولین در بیماران دیابتی نوع ۲ پرداخته بودند، انتخاب و به عنوان رفرنس مورد استفاده قرار گرفتند.

یافته‌ها

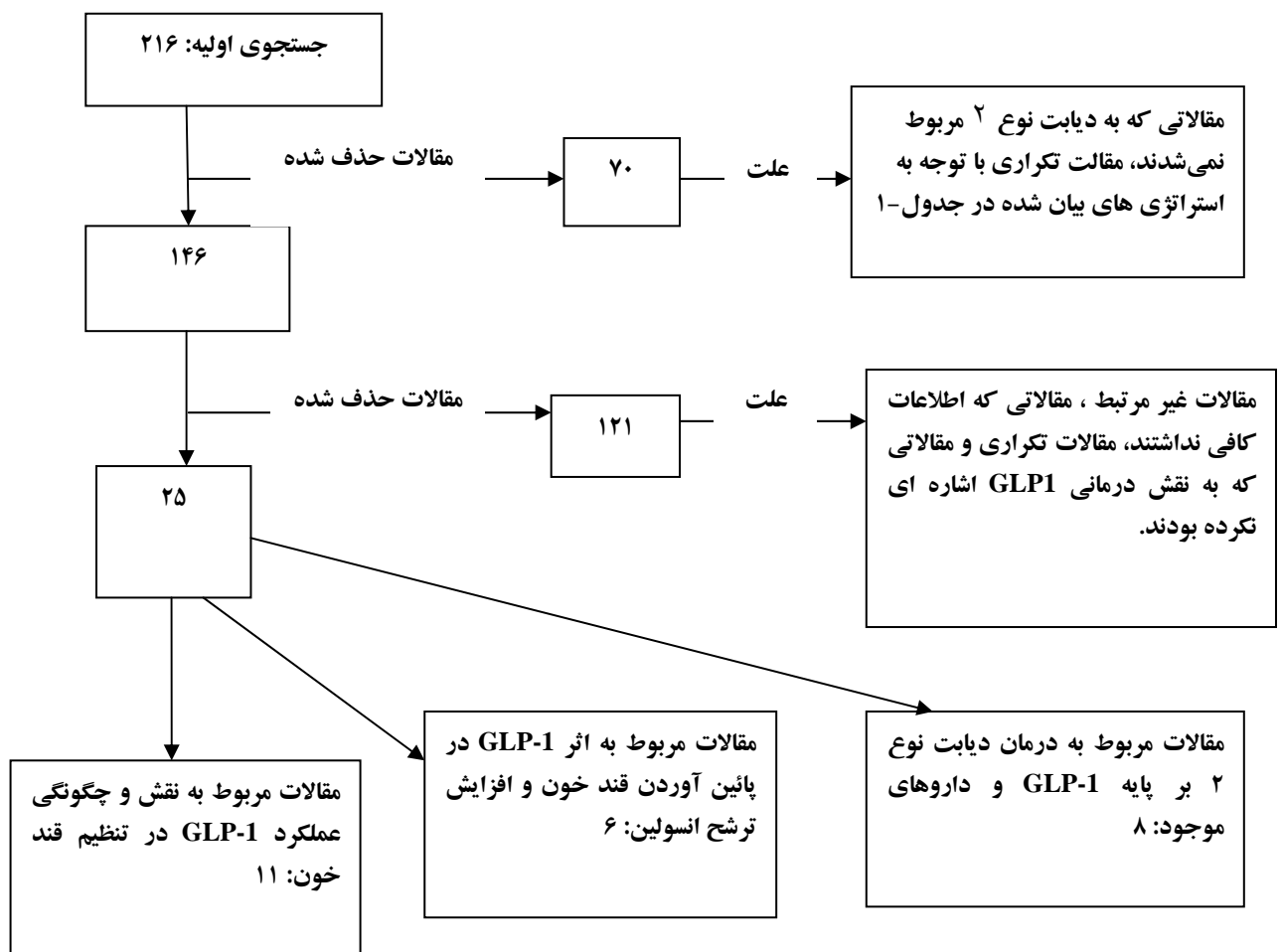
از مجموع ۲۱۶ مقاله که به بررسی اثر GLP-1 در دیابت پرداخته بودند، ۱۴۶ مقاله ارتباط آن را در دیابت تیپ ۲ در عنوان مقاله نشان داده بودند. ۶ مقاله ارتباط NIDDM را با GLP1 بررسی کرده بودند (جدول ۱-۱). پس از حذف مقالات غیر مرتبط و مقالات تکراری و مقالاتی که به نقش درمانی

پایه GLP-1 و داروهای موجود پرداخته بودند. دو نویسنده بطور همزمان و مستقل، مقالات را مرور و بررسی میکردند و درپایان، نویسنده مسئول نتیجه جستجوها را تحت بررسی نهائی قرار داد. نتیجه جستجو، مقالات حذف شده و علت حذف مقالات در نمودار ۱ نشان داده شده است.

GLP1 اشاره‌ای نکرده بودند، ۲۵ مقاله کاملاً مرتبط به عنوان رفرنس اصلی انتخاب و بررسی شدند. از این تعداد، ۱۱ مقاله به نقش و چگونگی عملکرد GLP-1 در تنظیم قند خون، ۶ مقاله به اثر GLP-1 در پائین آوردن قند خون و افزایش ترشح انسولین و ۸ مقاله به درمان دیابت نوع ۲ بر

جدول ۱: استراتژی جستجو در PubMed-Ncbi

استراتژی جستجو	تعداد مقالات یافته شده
GLP-1[ti] OR GLP1[ti] OR glucagon-like peptide-1[ti] OR glucagon like peptide 1[ti] AND diabetes*[ti]	۲۱۶
GLP-1[ti] OR GLP1[ti] OR glucagon-like peptide-1[ti] OR glucagon like peptide 1[ti] AND "type 2 diabetes" [ti] OR "type II diabetes" [ti]	۱۴۶
GLP-1[ti] OR GLP1[ti] OR glucagon-like peptide-1[ti] OR glucagon like peptide 1[ti] AND NIDDM	۶



نمودار ۱: خلاصه‌ای از نتایج جستجو و انتخاب رفرنس

بحث

GLP-1 به دو طریق مستقیم و غیرمستقیم بر افزایش میزان انسولین و کاهش قند خون اثر دارد (شکل ۲). از یک سو به طور مستقیم و از طریق گیرنده‌های موجود بر سلول‌های پانکراس سبب افزایش بیان ژن انسولین و سنتز آن شده (۱۲، ۱۳) و از سوی دیگر، با اثر مستقیم بر گیرنده‌های خودش بر روی سلول‌های β پانکراس (۱۴، ۱۵) و هم به طور غیرمستقیم از طریق سیستم عصب واگ و ورید پورتال کبدی باعث افزایش ترشح انسولین خواهد شد (۷، ۱۶).

GLP-1 پس از ورود به گردش خون پورتال، یک سنسور گلوکز موجود در رگ پورتال را فعال می‌کند که این سنسور سیگنال‌هایی را از طریق اعصاب آوران واگ به سیستم اعصاب مرکزی و مغز می‌فرستد و سپس مغز از طریق اعصاب و ابران واگ، سیگنال‌هایی را به پانکراس می‌فرستد که سبب افزایش ترشح انسولین از پانکراس می‌شود (۷، ۱۳، ۱۶). همچنین با اثر مستقیم بر سلول‌های α پانکراس، باعث کاهش ترشح و آزادسازی گلوکاگون می‌شود (۷، ۱۶). اما میزان گلوکاگون را زمانی که غلظت گلوکز خون کمتر از ۶۵ mg/dl است کاهش نمی‌دهد (۱۷).

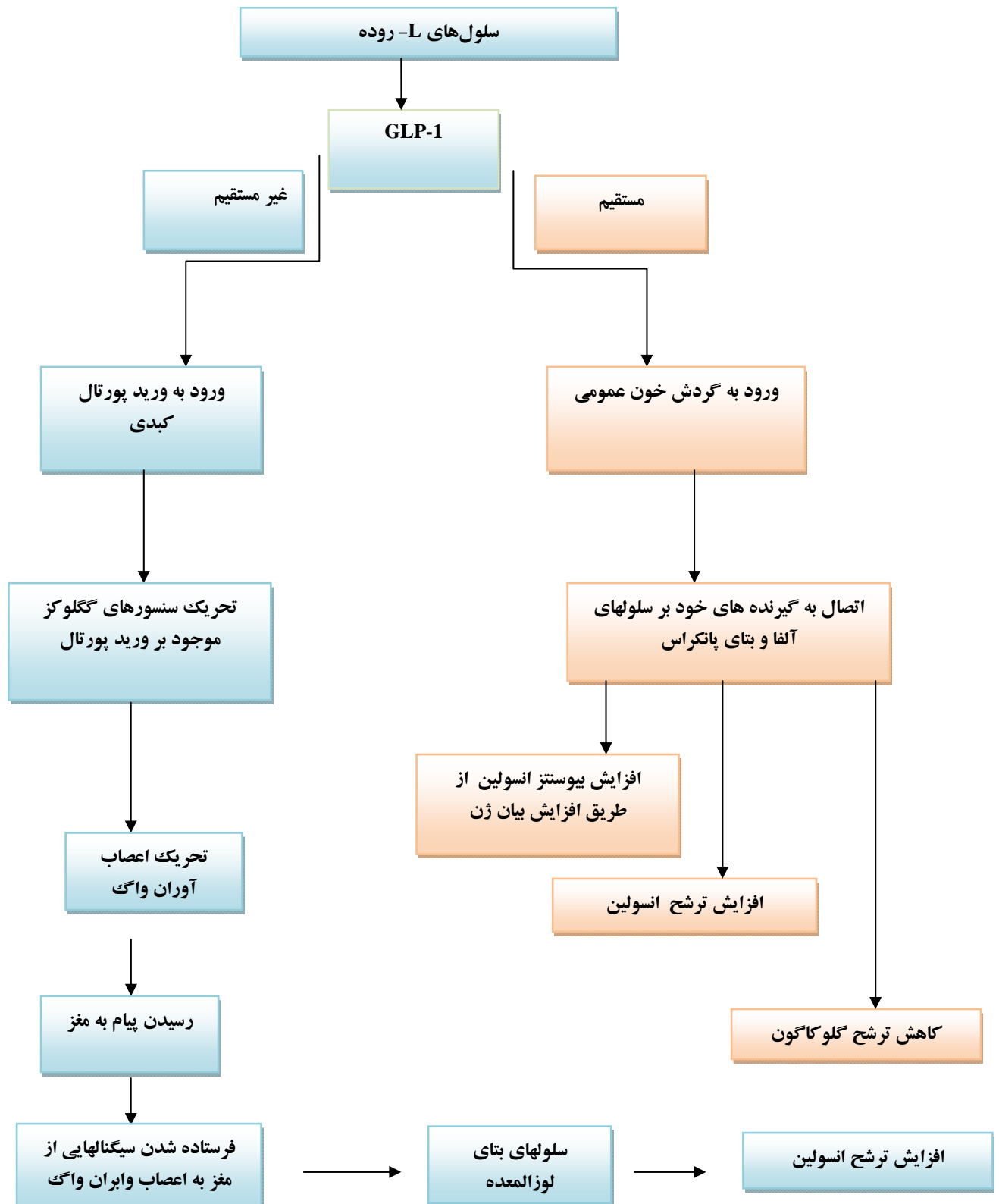
همچنین GLP-1 با کاهش سرعت تخلیه معده، باعث جذب آرام آرام گلوکز و جلوگیری از افزایش ناگهانی قند خون می‌شود (۱۸) و با ایجاد احساس سیری باعث کاهش مصرف غذا توسط انسان می‌شود (۱۹).

نیمه‌عمر اینکرتین‌ها را در خون افزایش داده و در درمان بیماری‌هایی نظیر دیابت نوع II استفاده کرد (۱۳). DPP-4 که به نام CD-26 نیز شناخته می‌شود نوعی سرین پروتئاز است که یک دی‌پپتید را از انتهای آمین پروتئین‌هایی که یک آلانین یا پرولین در موقعیت ۲ داشته باشند جدا کرده و فعالیت آنها را مهار می‌کند. GLP-1 دارای یک آلانین در موقعیت ۲ بوده که تحت تأثیر DPP-4 فرم‌های فعال بیولوژیکی (GLP-1(7-37) یا GLP-1(7-NH₂) 36 تبدیل به فرم‌های غیرفعال (GLP-1(9-37) یا GLP-1(9-36) NH₂) می‌شود (۲۳-۲۵) و پس از متابولیزه شدن، محصولات حاصل توسط کلیه دفع می‌شوند (۱۳).

امروزه دو نوع از این محصولات دارویی افزایش‌دهنده GLP-1 وجود دارند:

(۱) داروهای تزریقی که شامل آنالوگ‌های GLP-1 با نیمه عمر طولانی‌تر هستند و فعالیت انسولینوتروپیک دارند مثل دو داروی Exenatide و Liraglutide. این داروها از نظر ساختاری مشابه با GLP-1 بوده با این تفاوت که اسید آمینه اول و دوم سمت N-ترمینال موجود در GLP-1 که محل اثر آنزیم DPP-4 است در این داروها حذف شده است. این آنالوگ‌ها به صورت تزریق زیرجلدی تجویز می‌شوند.

(۲) داروهای خوراکی که شامل بلوکه‌کننده‌های آنزیم DPP-4 هستند مانند Sitagliptin و Vildagliptin (۱۳).



شکل ۲: اثر GLP-1 بر تنظیم گلوکز خون. GLP-1 از دو طریق مستقیم و غیرمستقیم بر افزایش میزان انسولین خون و کاهش گلوکز خون اثر دارد.

نتیجه گیری

با توجه به اطلاعات موجود در مورد نحوه عملکرد و تجزیه اینکرتینها در بدن، امروزه توجه به آنها در درمان موثر دیابت نوع II افزایش یافته است. تحقیقات نشان می‌دهد که در دیابت نوع II، ترشح GLP-1 دچار اختلال می‌شود، بنابراین افزایش آن می‌تواند سبب افزایش ترشح انسولین و تنظیم قند

خون گردد. با مهار فعالیت آنزیم پروتئولیتیکی به نام دی پپتیدیل پپتیداز (DPP-4) که سبب غیرفعال شدن GLP-1 می‌شود و یا با تولید آنالوگهای اینکرتینی که نسبت به این آنزیم مقاومند، می‌توان فعالیت و نیمه‌عمر اینکرتین‌ها را در خون افزایش داده و در درمان دیابت نوع II استفاده کرد.

References

1. Knop FK, Vilsboll T, Holst JJ. Incretin-based therapy of type 2 diabetes mellitus. *Current protein & peptide science* 2009;10(1):46.
2. Brown J, Dryburgh J, Ross S, Dupre J. Identification and actions of gastric inhibitory polypeptide. *Recent progress in hormone research* 1975;31:487.
3. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes. *JAMA: the journal of the American Medical Association* 2007;298(2):194-206.
4. Meier JJ, Nauck MA, Schmidt WE, Gallwitz B. Gastric inhibitory polypeptide: the neglected incretin revisited. *Regulatory peptides* 2002;107(1-3):1.
5. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* 2007;132(6):2131-57.
6. Mojsov S, Weir G, Habener J. Insulinotropin: glucagon-like peptide I (7-37) co-encoded in the glucagon gene is a potent stimulator of insulin release in the perfused rat pancreas. *Journal of Clinical Investigation* 1987;79(2):616.
7. Kreymann B, Ghatei M, Williams G, Bloom S. Glucagon-like peptide-1 7-36: a physiological incretin in man. *The Lancet* 1987;330(8571):1300-4.
8. Freeman JS. The pathophysiologic role of incretins. *JAOA: Journal of the American Osteopathic Association* 2007;107(suppl 3):S6-S9.
9. Kjemis LL, Holst JJ, Vølund A, Madsbad S. The Influence of GLP-1 on Glucose-Stimulated Insulin Secretion Effects on β -Cell Sensitivity in Type 2 and Nondiabetic Subjects. *Diabetes*. 2003;52(2):380-6.
10. BRUBAKER PL. The Glucagon-Like Peptides. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2006;1070(1):10-26.
11. Fowler MJ. Diabetes treatment: Insulin and incretins. *Clinical Diabetes*. 2010;28(4):177-82.
12. Inagaki N, Seino Y, Takeda J, Yano H, Yamada Y, Bell GI, et al. Gastric inhibitory polypeptide: structure and chromosomal localization of the human gene. *Molecular Endocrinology* 1989;3(6):1014-21.
13. Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell metabolism* 2006;3(3):153-65.
14. Holst JJ, Gromada J. Role of incretin hormones in the regulation of insulin secretion in diabetic and nondiabetic humans. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism* 2004;287(2):E199-206.
15. Fehmman H, Habener J. 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(1):159-66.
16. Näslund E, Bogefors J, Skogar S, Grybäck P, Jacobsson H, Holst JJ, et al. GLP-1 slows solid gastric emptying and inhibits insulin, glucagon, and PYY release in humans. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 1999;277(3):R910-16.
17. Nauck MA, Heimesaat MM, Behle K, Holst JJ, Nauck MS, Ritzel R, et al. Effects of glucagon-like peptide 1 on counterregulatory hormone responses, cognitive functions, and insulin secretion during hyperinsulinemic, stepped hypoglycemic clamp experiments in healthy volunteers. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2002;87(3):1239-46.

18. Delgado-Aros S, Kim DY, Burton DD, Thomforde GM, Stephens D, Brinkmann BH, et al. Effect of GLP-1 on gastric volume, emptying, maximum volume ingested, and postprandial symptoms in humans. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* 2002;282(3):G424-G31.
19. Gutzwiller J, Göke B, Drewe J, Hildebrand P, Ketterer S, Handschin D, et al. Glucagon-like peptide-1: a potent regulator of food intake in humans. *Gu* 1999;44(1):81-6.
20. 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(12):2270-6.
21. 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.
22. Drucker DJ. Glucagon-like peptides: regulators of cell proliferation, differentiation, and apoptosis. *Molecular Endocrinology* 2003;17(2):161-71.
23. Mentlein R, GALLWITZ B, SCHMIDT WE. Dipeptidyl-peptidase IV hydrolyses gastric inhibitory polypeptide, glucagon-like peptide-1 (7-36) amide, peptide histidine methionine and is responsible for their degradation in human serum. *European Journal of Biochemistry* 2005;214(3):829-35.
24. Kieffer TJ, McIntosh C, Pederson R. Degradation of glucose-dependent insulinotropic polypeptide and truncated glucagon-like peptide 1 in vitro and in vivo by dipeptidyl peptidase IV. *Endocrinology* 1995;136(8):3585-96.
25. Deacon CF, Johnsen AH, Holst JJ. Degradation of glucagon-like peptide-1 by human plasma in vitro yields an N-terminally truncated peptide that is a major endogenous metabolite in vivo. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1995;80(3):952-7

The role of Glucagon-like peptide -1 (GLP-1) in blood sugar regulation and type II diabetes: a systematic review

Negar Ataei¹, Setareh Soltani², Abbasali Palizban³

Review Article

Abstract

Background: Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) is one of the incretin hormones secreted from the intestine upon ingestion of food to increase insulin secretion and regulate blood sugar. In addition to that, GLP-1 can inhibit apoptosis of pancreatic beta cells and enhances their proliferation. The aim of this study is to review the present evidences about GLP-1 effects in regulation of blood sugar, insulin secretion and type 2 diabetes.

Methods: The Case-control, cohort, observational and review studies were considered and evaluated using the search engines PubMed, the period between the years 1987 to December 2012. The study was performed by the key words; glucagon-like peptide-1, GLP-1, "type 2 diabetes", "type II diabetes" and NIDDM. Articles that contained sufficient data and information in relation to GLP-1 in the treatment of type 2 diabetes and its function were used.

Findings: From among of the 216 articles that analyzed to evaluate the effects of GLP-1 on diabetes, the 146 articles were belong to type 2 diabetes and GLP-1. From which only the 25 articles contained sufficient information related to the effects of GLP-1 in the treatment of type 2 diabetes and its role in the regulation of blood glucose and insulin secretion. They were considered and evaluated.

Conclusion: The GLP-1 has effects on lowering blood sugar and increasing insulin levels in two ways, direct and indirect. In direct way, it can increase insulin gene expression and synthesis through pancreatic beta cell receptors. In addition to that, via indirect pathway, by signaling on its receptors on the β -cell surface via hepatic portal vein and vagus nerve could cause an increase in insulin secretion and release. The recent studies show that in Type II diabetes, GLP-1 secretion is impaired, thus its improving can cause an increase in insulin and blood glucose regulation. Nowadays, two types of GLP-1-enhancing drugs are administrated orally or subcutaneous injection.

Key Words: GLP-1, Incretin, Type 2 diabetes, Glucagon-like peptide -1

Citation: Ataei N, Soltani S, Palizban AA. **The role of Glucagon-like peptide -1 (GLP-1) in blood sugar regulation and type II diabetes: a systematic review.** J Health Syst Res 2013; Nutrition supplement:1386-1393

Received date: 19/08/2013

Accept date: 14/10/2013

1. Ph.D. student of Biochemistry, Department of Clinical Biochemistry, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2. MSc. student of Biochemistry, Department of Clinical Biochemistry, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3. Associated Professor of Biochemistry, Department of Clinical Biochemistry, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran (Corresponding Author) Email: palizban@pharm.mui.ac.ir