

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
Α΄ ΠΡΟΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΕΙΔΙΚΗ
ΝΟΣΟΛΟΓΙΑ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Π. ΣΦΗΚΑΚΗΣ

**ΜΕΛΕΤΗ ΜΕΤΑΓΕΥΜΑΤΙΚΗΣ ΛΙΠΑΙΜΙΑΣ ΣΕ ΑΤΟΜΑ ΜΕ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ
ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2: ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ ΛΙΡΑΓΛΟΥΤΙΔΗ
ΕΝΑΝΤΙ ΕΞΕΝΑΤΙΔΗΣ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**ΜΑΡΙΑ ΒΟΥΚΑΛΗ
ΙΑΤΡΟΣ**

ΑΘΗΝΑ 2014

1. ΑΙΤΗΣΗ ΓΙΑ ΟΡΙΣΜΟ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ: 31/03/2006

2. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΟΡΙΣΜΟΥ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ: 05/07/2006

(ΣΧ. 7807/22/04/2013 αλλαγή μέλους τριμελούς επιτροπής)

3. ΜΕΛΗ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ:

Ομ. Καθηγητής Ν. Κατσιλάμπρος (επιβλέπων)

Αν. Καθηγητής Ν. Τεντολούρης (μέλος)

Επικ. Καθηγητής Α. Κόκκινος (μέλος)

4. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΚΑΘΟΡΙΣΜΟΥ ΘΕΜΑΤΟΣ: 06/10/2006

(ΣΧ. 6730/22/03/2013 τροποποίηση τίτλου θέματος)

5. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΕΣ ΠΡΟΟΔΩΝ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ:

Α' ΠΡΟΟΔΟΣ: **07/12/2007**, Β' ΠΡΟΟΔΟΣ: **24/01/2014**, Γ' ΠΡΟΟΔΟΣ: **02/04/2014**

6. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΟΤΑΣΗΣ 7ΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ: 07/07/2014

7. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΟΡΙΣΜΟΥ 7ΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ: 14/07/2014

8. ΜΕΛΗ 7ΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ:

- Ομότιμος Καθηγητής Ν. Κατσιλάμπρος
- Καθηγήτρια Δ. Περρέα
- Καθηγητής Π. Σφηκάκης
- Αναπληρωτής Καθηγητής Ν. Τεντολούρης
- Αναπληρωτής Καθηγητής Κ. Πάντος
- Αναπληρωτής Καθηγητής Κ. Μακρυλάκης
- Επίκουρος Καθηγητής Α. Κόκκινος

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΜΕΛΕΤΙΟΣ-ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ ΔΗΜΟΠΟΥΛΟΣ

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ: 09/01/2015

ΟΡΚΟΣ

ΟΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ
ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ, ΙΣΤΟΡΑΣ
ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ
ΕΜΗΝ ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΣΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ' ΗΓΜΙΣΕΘΑΙ
ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΣΚΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗ,
ΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΕΣΘΑΙ ΚΑΙ ΧΡΕΟΝ ΧΡΗΣΙΖΟΝΤΙ
ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΕΣΘΑΙ, ΚΑΙ ΤΕΝΟΣ ΤΟ ΕΣ ΑΙΟΥΤΟΥ ΑΔΕΛ-
ΦΟΙΣ ΙΚΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝΕΣΙΝ ΑΡΡΕΤΙ ΚΑΙ ΔΙΔΑΣΚΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ
ΤΑΥΤΗΝ, ΗΝ ΧΡΗΣΙΖΕΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΣΥΓ-
ΓΡΑΦΗΣ, ΠΑΡΑΓΕΣΙΝΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΠΡΟΪΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΛΟΙΠΗΣ
ΑΠΑΙΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΕΣΘΑΙ ΥΙΟΙΣ ΤΕ ΕΜΟΙΣ
ΚΑΙ ΤΟΙΣ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΣΚΑΝΤΟΣ ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΗΣ ΣΥΓΓΕΓΡΑΜ-
ΜΕΝΟΙΣΙ ΤΕ ΚΑΙ ΟΡΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ ΙΗΤΗΚΩ, ΑΛΛΩ ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ,
ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΙΟΜΑΙ ΕΠΙ: ΨΥΧΑΣΙΝ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ ΚΑΤΑ
ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ ΕΠΙ ΔΡΑΚΤΙΣ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗΣ ΕΙΡΕΣΙΝ,
ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΤΙ-
ΜΟΝ ΟΥΔΕ ΥΠΟΨΙΟΜΑΙ ΣΥΜΒΟΥΛΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ' ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ
ΟΥΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΚΚΟΝ ΘΩΡΟΝ, ΔΩΣΩ ΔΕ ΚΑΙ ΟΧΙΩΣ
ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ, ΟΥ ΤΕΜΕΩ
ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΑΪΘΙΟΝΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙ
ΠΡΗΣΙΟΣ ΤΗΣΔΕ, ΕΥ ΟΪΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΟΪΩ, ΕΞΕΛΕΥΟΜΑΙ
ΕΠ'ΩΦΕΛΕΣΙΝ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤΟΣ ΕΣΩ ΠΑΙΣΙΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΕΙ-
ΗΣ ΚΑΙ ΘΩΡΟΙΝΗΣ ΤΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΠΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ
ΤΕ ΓΥΝΑΙΚΕΙΩΝ ΕΣΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΕΩΝ ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΤΕ ΚΑΙ
ΔΟΥΛΩΝ, Α ΔΕ ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ, Η ΪΔΩ Η ΑΚΟΥΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ
ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΚΑΤΑ ΒΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Α ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑ-
ΛΕΙΘΑΙ ΕΣΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ, ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟΙ-
ΑΥΤΑ, ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΕΟΝΤΙ, ΚΑΙ
ΜΗ ΣΥΓΧΕΟΝΤΙ, ΣΙΝ ΕΠΑΥΡΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ ΔΟΣΑ-
ΣΟΜΕΝΩ, ΠΑΡΑ ΠΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΙΣ ΤΟΝ ΑΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ'
ΙΠΠΟΚΡΑΤΗΣ
ΠΑΡΑΒΑΙΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΟΥΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.

Στην οικογένειά μου

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Σελίδα

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	6
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	8
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	10
A. ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ 2	11
1. Γενικά	11
2. Ινσουλινοαντοχή και παχυσαρκία	12
2.1 Ινσουλινοαντοχή	13
2.2 Παχυσαρκία	14
3. Το φαινόμενο ινκρετίνης	16
3.1 Σύνθεση και έκκριση των ινκρετινών	18
3.2 Μοριακοί μηχανισμοί δράσεως των ινκρετινών στην ενδοκρινική μοίρα του παγκρέατος	20
3.3 Εξωπαγκρεατικές δράσεις των ινκρετινών	26
3.4 Δράσεις του GLP-1 και περιφερικοί αισθητήρες γλυκόζης	28
3.5 Δράσεις του GLP-1 στο καρδιαγγειακό σύστημα	29
3.6 Επιπρόσθετες φυσιολογικές δράσεις των ενδογενών GLP-1 και GIP	31
3.7 Ινκρετινική δράση και θεραπεία του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2	34
3.8 Το ένζυμο DPP-4	38
B. ΜΕΤΑΓΕΥΜΑΤΙΚΗ ΛΙΠΑΙΜΙΑ	40
1. Γενικά	40
2. Φυσιολογία της μεταγευματικής λιπαιμίας	41
3. Μεταβολισμός λιπιδίων σε σύνδρομο αντίστασης στην ινσουλίνη	44
4. Ρόλος των GLP-1 και GLP-2 στην εντερική παραγωγή λιποπρωτεϊνών	50
5. Παράγοντες που καθορίζουν τη μεταγευματική λιπαιμία	53
5.1 Γενετικοί πολυμορφισμοί	53
5.2 Συγκεντρώσεις νηστείας λιπιδίων και λιποπρωτεϊνών	55
5.3 Ευαισθησία στην ινσουλίνη	55
5.4 Σωματική σύσταση, ηλικία και άσκηση	56
5.5 Δίαιτα και οινόπνευμα	57

5.6 Φάρμακα και ορμόνες	59
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	62
A. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	63
B. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ	63
1. Ασθενείς και σχεδιασμός της μελέτης	63
2. Υπολογισμός AUC και iAUC	66
3. Στατιστική ανάλυση αποτελεσμάτων	68
Γ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	68
Δ. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	80
Ε. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ	89
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	90
ABSTRACT	92
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	94

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Πρωτίστως θα ήθελα να ευχαριστήσω τον αξιότιμο Καθηγητή κ. Νικόλαο Κατσιλάμπρο για την τιμή που μου έκανε με την ανάθεση της παρούσας διατριβής, καθώς και για την επιστημονική επίβλεψη και τις πολύτιμες συμβουλές του.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω ιδιαίτερος τον Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Νικόλαο Τεντολούρη, για την επιστημονική καθοδήγησή του, όσο και τη συνεχή ενθάρρυνση που μου παρείχε κατά την πορεία ολοκλήρωσης της διατριβής. Οι καίριες παρεμβάσεις του και η διαρκής υποστήριξή του ήταν καθοριστικές για την επιτυχή ολοκλήρωσή της. Επίσης, ευχαριστώ τον Επίκουρο Καθηγητή κ. Αλέξανδρο Κόκκινο για τις πολύ σημαντικές παρατηρήσεις του και τη συμβολή του στη διαμόρφωση του τελικού κειμένου της διατριβής.

Το πειραματικό μέρος της παρούσας μελέτης πραγματοποιήθηκε στο Ιατρείο Διαβήτη και Παχυσαρκίας του Κωνσταντοπούλειου Νοσοκομείου Νέας Ιωνίας, υπό τη διεύθυνση του Δρ. Ιωάννη Ιωαννίδη, Διευθυντή Β' Παθολογικής Κλινικής. Θα ήθελα να τον ευχαριστήσω ολόψυχα για τη σταθερή εμπιστοσύνη που έδειξε στο πρόσωπό μου κατά τη συνεργασία μας, τόσο κατά τη θητεία μου στη Β' Παθολογική Κλινική στα πλαίσια της ειδικότητάς μου, όσο και στο Διαβητολογικό Ιατρείο. Αποτελεί για εμένα σπάνιο παράδειγμα επιστημονικής αρτιότητας και ήθους.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω την Διευθύντρια του Βιοχημικού Εργαστηρίου του Κωνσταντοπούλειου Νοσοκομείου κ. Πηνελόπη Παρασκευοπούλου, όσο και τις βιοχημικούς κ. Καστρινέλλη Ειρήνη και κ. Στραγγαλινού Σαπφώ για τη σημαντική συμβολή τους στη μέτρηση των εργαστηριακών παραμέτρων της διατριβής και στην παροχή κάθε δυνατής βοήθειας. Θα ήταν παράλειψη να μην ευχαριστήσω την κ. Δήμητρα Τασιοπούλου, Επισκέπτρια Υγείας του Διαβητολογικού Ιατρείου, για την ανεκτίμητη αρωγή της κατά το πειραματικό μέρος της διατριβής.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου, για την κατανόηση και τη συμπαράστασή τους σε όλα τα στάδια της παρούσας εργασίας. Ιδιαίτερος, θα ήθελα να ευχαριστήσω το σύζυγό μου, Δρ. Ηλία Παπανδρέου, Χειρουργό Οφθαλμίατρο, για την πολύτιμη συμβολή του, κυρίως όσον αφορά στη στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων, όσο και για την ατελείωτη υπομονή και στήριξή του προκειμένου να ολοκληρωθεί η παρούσα διατριβή.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αθηρωματική καρδιαγγειακή νόσος είναι μία σημαντική συνέπεια της πανδημίας της παχυσαρκίας, η οποία σήμερα αφορά πάνω από ένα δισεκατομμύριο άτομα παγκοσμίως. Η παχυσαρκία συνδέεται με την αντίσταση στην ινσουλίνη, η οποία με τη σειρά της συνδυάζεται με την αθηρογόνο δυσλιπιδαιμία, της οποίας σημαντική παράμετρο αποτελεί η μεταγευματική λιπαιμία. Υφίσταται εδώ και αρκετά χρόνια η παραδοχή ότι η παθολογική κάθαρση από την κυκλοφορία του αίματος των εντερικώς παραγόμενων λιποπρωτεϊνικών κλασμάτων και του λιπιδιακού περιεχομένου τους συμβάλλει στη μεταγευματική λιπαιμία των ατόμων με αντίσταση στην ινσουλίνη και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 [1]. Η δυσλειτουργία της έκκρισης των εντερικώς παραγόμενων λιποπρωτεϊνών είναι ένα πρόσφατα αναγνωρισμένο φαινόμενο το οποίο πιθανώς επίσης συμβάλλει στη δυσλιπιδαιμία της ινσουλινοαντίστασης και του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 [2].

Οι ινκρετίνες είναι ορμόνες που παράγονται στο λεπτό έντερο, ευοδώνουν την ινσουλινο-εκκριτική απάντηση των παγκρεατικών κυττάρων στη γλυκόζη και παρουσιάζουν ακόμα μία ποικιλία μεταβολικών δράσεων. Οι ινκρετίνες συμβάλλουν σημαντικά στην επαγόμενη από τη γλυκόζη ινσουλινοεκκριτική απάντηση κατά την πέψη των τροφών σε υγιή ενήλικα άτομα ενώ η δράση τους είναι διαταραγμένη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 [3]. Το προσομοιάζον με τη γλυκαγόνη πεπτίδιο (Glucagon like peptide 1) και ο πολυπεπτιδιακός γαστρικός αναστολέας (gastric inhibitory polypeptide-GIP) είναι οι δύο κυριότερες ινκρετίνες που ευθύνονται για την ενίσχυση της έκκρισης ινσουλίνης που επέρχεται μετά την από του στόματος λήψη τροφής ενώ το ένζυμο DPP-4 είναι η κυριότερη πεπτιδάση που ευθύνεται για την αδρανοποίηση των δύο παραπάνω ινκρετινών *in vivo*. Τα προηγούμενα έτη σημαντική ερευνητική προσπάθεια έχει επικεντρωθεί στην ανάπτυξη ινκρετινο-βασισζόμενων θεραπειών για την αντιμετώπιση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

Έχουν αναπτυχθεί δύο οικογένειες φαρμακευτικών σκευασμάτων οι οποίες ευοδώνουν τη δράση των ινκρετινών: 1) οι ενέσιμης μορφής αγωνιστές του υποδοχέα του GLP-1 και 2) οι από του στόματος αναστολείς της διπεπτιδυλ-πεπτιδάσης 4 (DPP-4). Οι αγωνιστές του υποδοχέα του GLP-1 είναι μόρια προσομοιάζοντα με το GLP-1 τα οποία είναι χημικώς προσαρμοσμένα να ανθίστανται στην ταχεία αποδόμηση από το DPP-4. Οι αναστολείς του DPP-4 αδρανοποιούν το ένζυμο έτσι ώστε αυξάνεται η

συγκέντρωση των αποδομούμενων από αυτό ινκρετινών. Τα ωφέλιμα αποτελέσματα από την παρέμβαση στον υποδοχέα του GLP-1 όσον αφορά τη γλυκόζη νηστείας και τη συγκέντρωση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) έχουν τεκμηριωθεί επαρκώς σε πλήθος μελετών [4]. Σημαντικό ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι πολύ λιγότερη ερευνητική δραστηριότητα είχε σαν στόχο τη διερεύνηση του ρόλου του GLP-1 στο μεταβολισμό των λιπιδίων και ιδιαιτέρως στη μεταγευματική λιπαιμία, παρόλο που ορισμένες έρευνες έχουν αποδώσει κάποια αρχικά στοιχεία προς αυτή την κατεύθυνση. Τα πρόσφατα αποτελέσματα μελετών όπως των Schwartz et. al. [5], καθώς και άλλων, δείχνουν την ύπαρξη ενός πιθανού επιπρόσθετου κλινικού οφέλους της ενεργοποίησης των αγωνιστών του GLP-1 σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, ένα φαινόμενο που φαίνεται να είναι ανεξάρτητο της απώλειας βάρους και της επακόλουθης ινσουλινοευσθητοποίησης, η οποία έχει περιγραφεί σαφώς με αυτή την καινούρια θεραπευτική προσέγγιση.

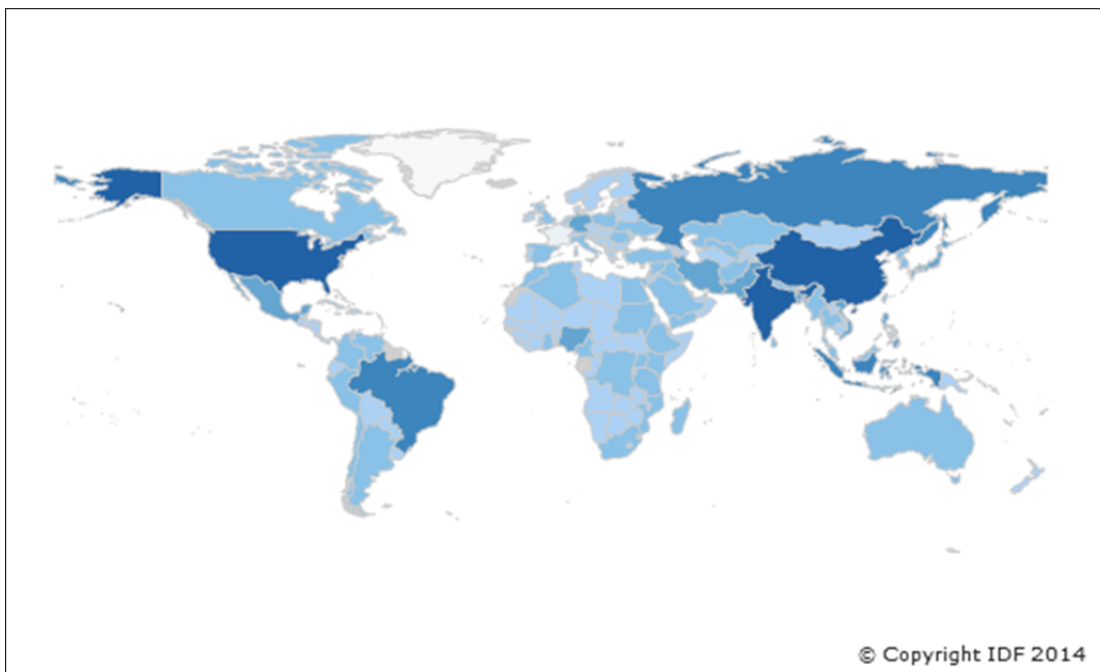
Η μείωση αυτή της μεταγευματικής λιπαιμίας αποτελεί πιθανώς ένα αντιαθηρωσκληρωτικό παράγοντα, και μπορεί επίσης να αποδειχθεί ότι είναι μία νέα προσέγγιση στη θεραπεία της υπερλιπιδαιμίας που συνδέεται με άλλες καταστάσεις. Μελλοντικές μελέτες είναι επομένως σημαντικές στην περαιτέρω διαλεύκανση του ρόλου του GLP-1 και των αναλόγων του, εξενατίδης και λιραγλουτίδης, που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη, στον εντερικό και ηπατικό μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών και των λιπιδίων καθώς και στον καθορισμό του μηχανισμού που διέπει αυτό το φαινόμενο. Η σύγκριση των αναλόγων του GLP-1 λιραγλουτίδης και εξενατίδης όσον αφορά στη δράση τους στη μεταγευματική λιπαιμία, δεδομένων των ιδιαίτερων χαρακτηριστικών της κάθε μίας από τις ουσίες αυτές, είναι το θέμα της παρούσας διατριβής.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Α. ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ 2

1. Γενικά

Η επίπτωση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 συνεχίζει να αυξάνεται τα τελευταία χρόνια και αποτελεί σύγχρονο πρόβλημα υγείας ανά την υφήλιο. 30 εκατομμύρια, 135 εκατομμύρια, 217 εκατομμύρια – είναι αντίστοιχα η παγκόσμια επίπτωση του σακχαρώδους διαβήτη κατά τα έτη 1985, 1995 και 2005 φτάνοντας σε ανησυχητικά επίπεδα παγκόσμιας επιδημίας και προβλέπεται ότι θα αφορά πάνω από 366 εκατομμύρια άτομα το 2030 [6]. Η ασθένεια δεν περιορίζεται στις σύγχρονες δυτικές κοινωνίες. Είναι ένα φαινόμενο με παγκόσμια διάσταση καθώς το 80% των διαβητικών ατόμων κατοικούν σε χώρες με χαμηλό ή μεσαίο κατά κεφαλήν εισόδημα [7]. Τα περισσότερα άτομα αριθμητικά που πάσχουν από διαβήτη βρίσκονται στην Ινδία (51 εκατομμύρια), την Κίνα (43 εκατομμύρια) και τις ΗΠΑ (27 εκατομμύρια). Ωστόσο ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι η σχετική συχνότητα της νόσου είναι υψηλότερη σε χώρες της Μέσης Ανατολής και περιοχών της Καραϊβικής [8](**Εικόνα 1**).



Εικόνα 1. Παγκόσμια συχνότητα (%) σακχαρώδους διαβήτη (20-79 έτη) το 2013. (Πηγή: International Diabetes Federation, Diabetes Atlas, 6th Edition, 2014)

Οι περισσότεροι από τους ασθενείς αυτούς πάσχουν από τον μη-ινσουλινοεξαρτώμενο τύπο του σακχαρώδους διαβήτη (σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2), ο οποίος χαρακτηρίζεται από μείωση της δραστηριότητας της ινσουλίνης (ινσουλινοαντοχή) και προοδευτική εξάντληση των ινσουλινοπαραγωγών παγκρεατικών β-κυττάρων (σχετική ανεπάρκεια ινσουλίνης)^[9]. Σε γενικές γραμμές, τα β-κύτταρα των παγκρεατικών νησιδίων είναι ικανά να υπερκαλύπτουν τη μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη με αυξημένη έκκριση ινσουλίνης ^[10], αλλά τελικά αυτή η απάντηση διαταράσσεται κατά την πρόοδο του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2, οδηγώντας σε αυξημένα επίπεδα γλυκόζης αίματος.

Η χρόνια υπεργλυκαιμία οδηγεί σε δυσλειτουργία ποικίλων οργάνων, ειδικά των αιμοφόρων αγγείων (αθηρωμάτωση), των νεφρών (νεφρική νόσος) και οφθαλμών (αμφιβληστροειδοπάθεια) και των νεύρων (νευροπάθεια). Περίπου το 50% των ατόμων με διαβήτη καταλήγουν από καρδιαγγειακά συμβάματα όπως το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι μία από τις κυριότερες αιτίες νεφρικής ανεπάρκειας.

Η διαβητική νευροπάθεια προσβάλλει περίπου το 50% των διαβητικών ατόμων και μπορεί να συνοδεύεται από άλγος, έλκη άκρων ποδών και συμπτώματα από το γαστρεντερικό σύστημα. Ένα ποσοστό περίπου 10% των διαβητικών ατόμων αναπτύσσουν σοβαρού βαθμού ανεπάρκεια της όρασης όπως τύφλωση ^[7]. Άλλες συννοσηρότητες όπως η καταθλιπτική συνδρομή μειώνουν δραματικά την ποιότητα της ζωής των διαβητικών ατόμων ^[11]. Περιληπτικά, ο σακχαρώδης διαβήτης και οι επιπλοκές του θεωρούνται η κύρια αιτία θανάτου σε πολλές χώρες, αποτελώντας το 7% της παγκόσμιας θνησιμότητας. Ο σακχαρώδης διαβήτης προκαλεί συνεπώς τεράστιο αντίκτυπο στα δημόσια συστήματα υγείας. Το 12% των συνολικών δημοσίων εξόδων για την υγεία το 2010 αποδόθηκε στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ⁽⁶⁾⁽⁸⁾. Επομένως, η υψηλή επίπτωση με ταχεία αύξηση του σακχαρώδους διαβήτη είναι μία παγκόσμια πρόκληση του 21^{ου} αιώνα.

2. Ινσουλινοαντοχή και παχυσαρκία

Σύμφωνα με τη θεωρία του οικονόμου γονότυπου του Neels που διατυπώθηκε το 1962 ^[12], τα γονίδια που αποτελούν υπόστρωμα επιδεκτικό για παχυσαρκία, πρέπει να

προσέφεραν εξελικτικό πλεονέκτημα σε περιόδους πείνας μέσω της αποτελεσματικής αποθήκευσης ενέργειας. Κατά τις τελευταίες χιλιετίες η προσαρμογή αυτών των γονιδίων δεν κατέστη δυνατόν να προλάβει τις περιβαλλοντικές και διαιτητικές αλλαγές που συνοδεύτηκαν από τη σημαντική πρόοδο της γεωργίας, της βιομηχανοποίησης και της αυτοματοποίησης της εργασίας και της καθημερινής ζωής. Ως αποτέλεσμα των παραπάνω, ο κληρονομούμενος γονιδιακός τύπος του κυνηγού-συλλέκτη μπορεί να καταστεί ευεπίφορος σε ασθένειες κάτω από συνθήκες υψηλής θερμιδικής πρόσληψης και καθιστικής ζωής. Κατά τη διάρκεια των προηγούμενων δεκαετιών έγινε φανερό ότι η παχυσαρκία και ο σακχαρώδης διαβήτης είναι συνδεδεμένοι αιτιολογικά με τη φλεγμονή, η οποία είναι χρόνιας, ήπιας και επιμένουσας μορφής [13]. Από μία εξελικτική σκοπιά η ανθρωπότητα ήρθε αντιμέτωπη όχι μόνο με συνθήκες έλλειψης τροφής, αλλά επίσης και με μολυσματικές ασθένειες, που επιπρόσθετα οδήγησαν στο να επιλεγούν ισχυρές απαντήσεις του ανοσοποιητικού συστήματος.

Κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες, η συντονισμένη ρύθμιση του μεταβολισμού και της ανοσίας μπορεί να είναι επικερδής από φυσιολογικής απόψεως. Οι ανοσοαπαντήσεις απαιτούν αναδιανομή της ενέργειας. Η στρατηγική ενός ξενιστή θα μπορούσε να είναι η μείωση των αναβολικών διαδικασιών (π.χ. μέσω της ινσουλινοαντοχής) προκειμένου να παρακρατήσουν δομικά στοιχεία του παθολογικού εισβολέα-μικροβίου [14]. Όμως, με τη βελτίωση της μεταβολικής επάρκειας, οι ανοσοαπαντήσεις που είναι ιδιαίτερα ευαίσθητες θα μπορούσαν να είναι μειονέκτημα σε περιόδους περίσσειας θερμίδων. Η εξέλιξη του λιπώδους ιστού, των ηπατοκυττάρων και των ανοσοκυττάρων τονίζει τη σύνδεση μεταξύ της φλεγμονής και των μεταβολικών νοσημάτων. Παρόλο που αυτοί οι ιστοί είναι ξεχωριστοί στα θηλαστικά, είναι όλοι οργανωμένοι σε μία λειτουργική μονάδα, το λιπώδες σώμα, σε αρχαιότερους οργανισμούς όπως η *Drosophila* [14].

2.1 Ινσουλινοαντοχή

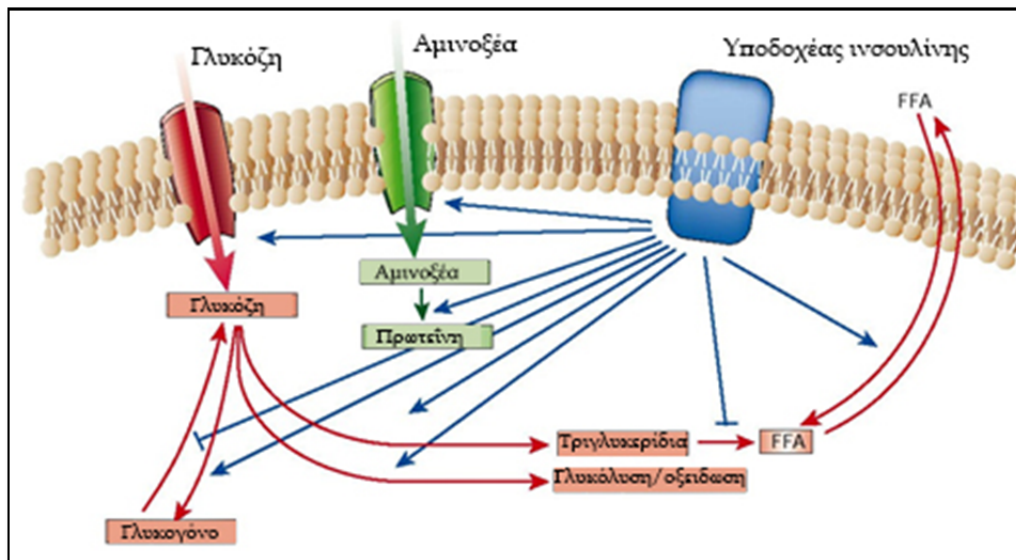
Η ινσουλίνη είναι μία πολύ ισχυρή αναβολική ορμόνη που ρυθμίζει ποικίλες μεταβολικές και αναπτυξιακές διαδικασίες (**Εικόνα 2**). Η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι μία παθοφυσιολογική διαδικασία που χαρακτηρίζεται από διαταραγμένη μετάδοση σημάτων από την ινσουλίνη και προηγείται της εκδήλωσης του σακχαρώδη

διαβήτη τύπου 2. Χωρίς τη δράση της ινσουλίνης η γλυκόζη του αίματος δεν εισέρχεται κανονικά στα κύτταρα και η ηπατική της παραγωγή δεν αναστέλλεται. Η υπεργλυκαιμία είναι κεντρικής παθοφυσιολογικής σημασίας. Θεωρείται ότι διαφορετικοί βιοχημικοί μηχανισμοί είναι υπεύθυνοι για την επαγόμενη από την υπεργλυκαιμία βλάβη στους ιστούς, συμπεριλαμβανομένης της γλυκοζυλίωσης των πρωτεϊνών των ιστών, της ενίσχυσης του βιοχημικού μονοπατιού των πολυολών και της ροής των εξοζαμινών, όπως επίσης και της ενεργοποίησης της πρωτεϊνικής κινάσης C (protein kinase C -PKC) [15]. Τελικά, όλοι οι παραπάνω μηχανισμοί οδηγούν σε υπερπαραγωγή των ενεργών ριζών οξυγόνου (reactive oxygen species -ROS) [15]. Ο κίνδυνος ανάπτυξης σακχαρώδους διαβήτη συνδέεται με την παχυσαρκία, τη φυσική κατάσταση, τη διατροφή και τη γενετική προδιάθεση [8][9][16][17][18]. Η σύγχρονη επιδημία της παχυσαρκίας δεικνύει την αιτιολογική σχέση στην ανάπτυξη του σακχαρώδους διαβήτη, εφόσον το 90% των ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 είναι παχύσαρκοι ή υπέρβαροι [19].

2.2 Παχυσαρκία

Η παχυσαρκία χαρακτηρίζεται από αυξημένη συσσώρευση λίπους στο λιπώδη ιστό. Ένα άτομο χαρακτηρίζεται υπέρβαρο ή παχύσαρκο όταν παρουσιάζει δείκτη μάζας σώματος (body mass index -BMI) μεγαλύτερο από 25 kg/m² και 30 kg/m², αντίστοιχα [20]. Ως δείκτης μάζας σώματος (BMI) ορίζεται ο λόγος του βάρους του ατόμου (kg) προς το τετράγωνο του ύψους του (m²). Ο αριθμός των υπέρβαρων και παχύσαρκων ατόμων έχει αγγίξει το ένα δισεκατομμύριο παγκοσμίως. Επίσης, η μεταβολική αυτή διαταραχή δεν περιορίζεται στις ανεπτυγμένες αλλά όλο και περισσότερο επηρεάζει ανθρώπους σε αναπτυσσόμενες χώρες [18]. Παρόλο που οι περισσότεροι διαβητικοί είναι υπέρβαροι ή παχύσαρκοι, το αντίστροφο δεν ισχύει. Η αιτία είναι η κατανομή του σωματικού λίπους. Η κεντρική (κοιλιακή), αλλά όχι η περιφερική παχυσαρκία συνδέεται με την αντίσταση στην ινσουλίνη και την καρδιαγγειακή νόσο [21][22]. Αυτό το γεγονός ανακλάται και στη σύσταση του Εθνικού Ινστιτούτου Υγείας των ΗΠΑ [23] σύμφωνα με την οποία προτιμάται η μέτρηση της κοιλιακής περιμέτρου, παρά του BMI. Τα ενδοκοιλιακά λιποκύτταρα βρίσκονται εγγύτερα σε βασικά όργανα όπως το ήπαρ και το πάγκρεας και ενέχονται σε μεγάλο βαθμό στην έκκριση των πρωτεϊνών και των πεπτιδίων που είναι υπεύθυνα για το μεταβολισμό [24]. Επιπρόσθετα,

συγκρινόμενο με τον περιφερικό λιπώδη ιστό, το κεντρικό λίπος είναι λιγότερο ευαίσθητο στην αντι-λιπολυτική δράση της ινσουλίνης [25] που συνοδεύεται από υψηλότερες συγκεντρώσεις βλαβερών ελεύθερων λιπαρών οξέων.



Εικόνα 2. Ρύθμιση του μεταβολισμού από την ινσουλίνη. Η ινσουλίνη ρυθμίζει την ομοιόσταση των υδατανθράκων, των πρωτεϊνών και των λιπών. Η ινσουλίνη, που απελευθερώνεται από το πάγκρεας έπειτα από μεταγευματική αύξηση της γλυκόζης αίματος, διεγείρει την πρόσληψη της γλυκόζης, των αμινοξέων και των ελεύθερων λιπαρών οξέων σε διαφορετικούς τύπους κυττάρων. Προάγει τη συσσώρευση δομικών συστατικών στο ήπαρ, του μύες και το λιπώδη ιστό ενεργοποιώντας τη νεογλυκογένεση, τη λιπογένεση, τη γλυκόλυση και την πρωτεϊνοσύνθεση, και την αναστολή της γλυκογονόλυσης, της πρωτεϊνόλυσης και της λιπόλυσης. Τα κόκκινα βέλη δείχνουν μεταβολικές διεργασίες, τα μπλε δείχνουν ρύθμιση μέσω της ινσουλίνης. (Τροποποιημένη από: Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. Nature. 2001 Dec 13;414(6865):799-806).

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 συσχετίζεται με μία σειρά ανωμαλιών των λιπιδίων του αίματος που αποτελούν παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο [26]. Σε αυτές συμπεριλαμβάνονται η υπερτριγλυκεριδαμία, τα αυξημένα επίπεδα της χαμηλής πυκνότητας LDL χοληστερόλης και τα χαμηλά επίπεδα HDL χοληστερόλης. Στην κορυφή αυτής της σειράς παθολογικών φαινομένων είναι τα χυλομικρά που αποσυντίθενται στο λεπτό έντερο και είναι πλούσια σε τριγλυκερίδια (ApoB-48) [27]. Τα εν λόγω χυλομικρά εκκρίνονται έπειτα από την πέψη τροφής που περιέχει λίπος και καταβολίζονται περιφερικά προκειμένου να σχηματίσουν τα υπολείμματα (remnants) των χυλομικρών σχετικά πλούσια σε χοληστερίνη. Η αντίσταση στην

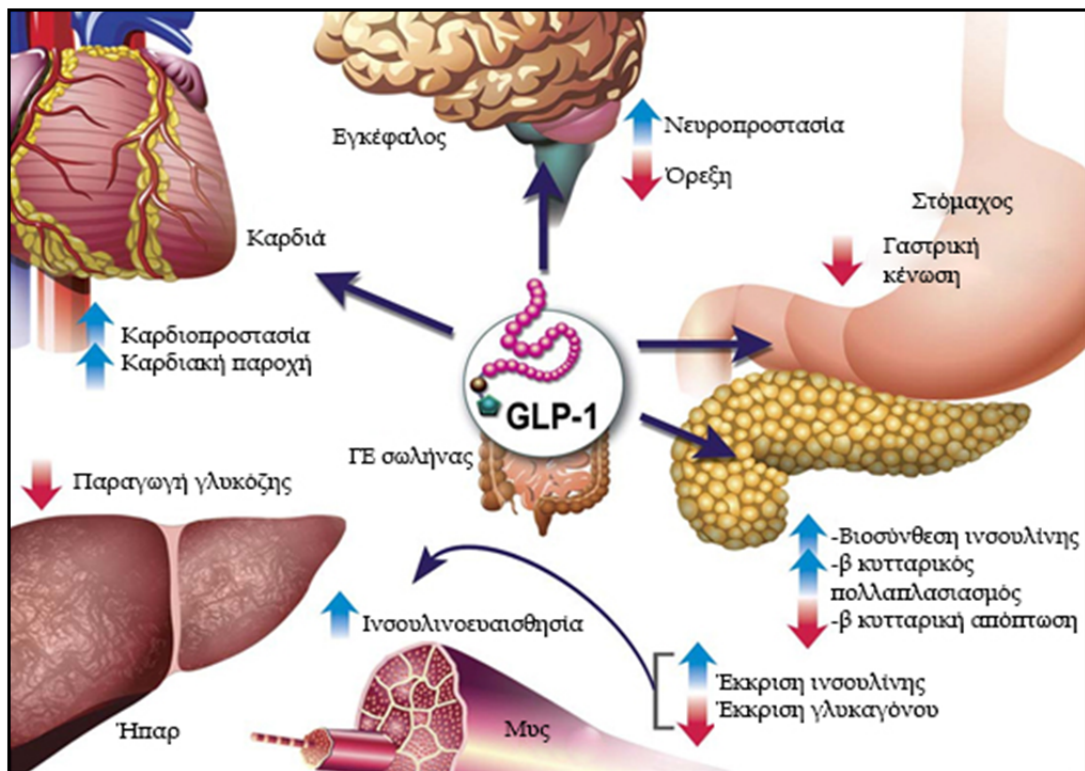
ινσουλίνη που είναι παρούσα στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 συσχετίζεται με προσομοιάζοντα υπολειπόμενα κλάσματα χοληστερίνης. Αυτά τα υπολείμματα είναι σημαντικά αυξημένα σε συγκεκριμένους πληθυσμούς διαβητικών ατόμων^[28].

Η μεταγευματική υπερτριγλυκεριδαίμια αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο σε άτομα με ή χωρίς σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Ωστόσο, η μεταγευματική υπερτριγλυκεριδαίμια είναι σημαντική συνιστώσα της διαβητικής δυσλιπιδαιμίας^[29]. Ο αυξημένος καρδιαγγειακός κίνδυνος που στα άτομα με μεταγευματική υπερτριγλυκεριδαίμια μπορεί να αποδοθεί στο γεγονός ότι τα παράγωγα του μεταβολισμού των χυλομικρών κατά τη μεταγευματική τριγλυκεριδαίμια διαπερνούν το ενδοθηλιακό κυτταρικό στρώμα και έχουν αθηρωματική και προφλεγμονώδη επίδραση. Συνεπώς είναι ιδιαίτερα χρήσιμο να μπορέσουμε να αναπτύξουμε θεραπευτικές στρατηγικές που θα περιορίζουν τη μεταγευματική έκκριση των πλούσιων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών (TRL) και κατ' επέκταση τον καρδιαγγειακό κίνδυνο.

3. Το φαινόμενο ινκρετίνης

Μία πολύπλοκη δέσμη φυσιολογικών απαντήσεων του οργανισμού ενεργοποιείται κατά την πρόσληψη τροφής, η οποία συνίσταται στην παραγωγή νευρικών και ενδοκρινικών ερεθισμάτων που ρυθμίζουν τη λειτουργία της πέψης, την απορρόφηση και την ενσωμάτωση των θρεπτικών στοιχείων που πέφθηκαν **(Εικόνες 3 και 4)**. Ξειρά από μελέτες έδειξε ότι τα επίπεδα ινσουλίνης του πλάσματος ήταν σημαντικά υψηλότερα έπειτα από χορήγηση γλυκόζης από του στόματος συγκριτικά με τα επίπεδα που επιτυγχάνονταν έπειτα από δοκιμασία ενδοφλέβιας χορήγησης γλυκόζης σε υγιείς μάρτυρες ^[3]. Αυτή η σχετιζόμενη με την πέψη διαφοροποίηση στην έκκριση της ινσουλίνης μπορούσε να αποδοθεί σε έναν ή περισσότερους χυμικούς ή νευρικούς παράγοντες που ορίστηκαν ως *ινκρετίνες* και οι οποίες διαφοροποιούσαν την έκκριση ινσουλίνης έπειτα από εντερική πέψη θρεπτικών στοιχείων. Σε συμφωνία με τις ανωτέρω παρατηρήσεις, η χορήγηση εντερικών εκχυλισμάτων σε σκύλους προκάλεσε διέγερση την έκκρισης ινσουλίνης ^[3]. Η ταυτότητα του ή των υποτιθέμενων παραγόντων που δρουν ως ινκρετίνες παρέμενε σκοτεινή μέχρι την απομόνωση και

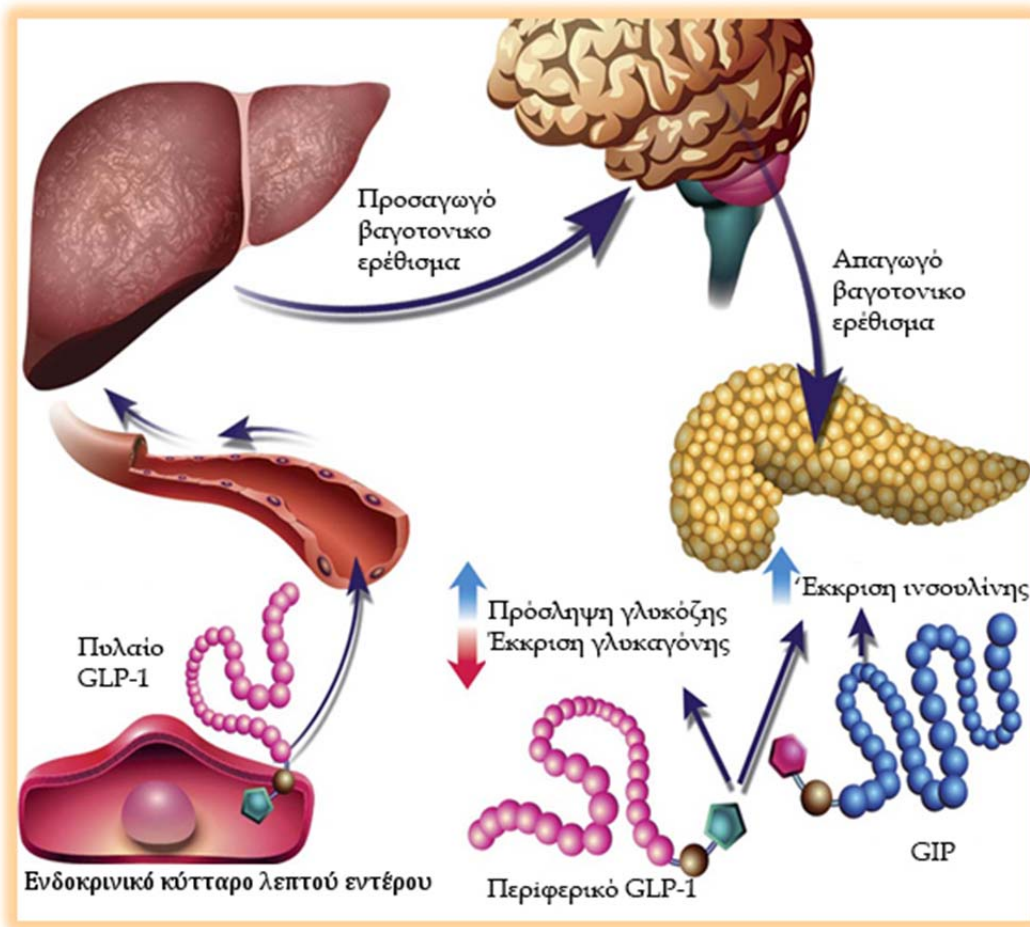
χαρακτηρισμό της πρώτης ινκρετίνης, του σχετιζόμενου με τη γλυκόζη ινσουλινοτροπικού πολυπεπτιδίου (glucose-dependent insulintropic polypeptide – GIP) τη δεκαετία του 1970. Παρόλο που το GIP φάνηκε ότι είναι ένας πιθανός ενεργοποιητής της εξαρτώμενης από τη γλυκόζη έκκρισης ινσουλίνης, η απόσυρσή του από γαστρεντερικά υγρά μέσω ανοσοαπορρόφησης δεν εξάλειψε το φαινόμενο της ινκρετίνης, δίνοντας ενδείξεις για την ύπαρξη επιπρόσθετων πεπτιδίων με ινκρετινική δράση [30].



Εικόνα 3. Οι δράσεις του GLP-1 στους περιφερικούς ιστούς Το GLP-1 δρα απευθείας στην ενδοκρινική μοίρα του παγκρέατος, στην καρδιά στο στομάχι και στον εγκέφαλο, ενώ έχει έμμεση δράση στο ήπαρ και στους μύς. (Τροποποιημένη από: Drucker DJ. The biology of incretin hormones. Cell Metab. 2006 Mar;3(3):153-65.)

Πάνω από μία δεκαετία αργότερα, ένα δεύτερο πεπτίδιο με ινκρετινική δράση αναγνωρίστηκε έπειτα από την ταυτοποίηση και την κλωνοποίηση του γονιδίου της προγλυκαγόνης. Το προσομοιάζον με τη γλυκαγόνη πεπτίδιο (Glucagon-like peptide-1, GLP-1), ένα πεπτίδιο που κωδικοποιείται παράλληλα με τη γλυκαγόνη στο καρβοξυτελικό άκρο του γονιδίου της προγλυκαγόνης, έχει δειχθεί ότι μπορεί να

διεγείρει την εξαρτώμενη από τη γλυκόζη έκκριση ινσουλίνης τόσο σε προκλινικές όσο και κλινικές μελέτες [31][32].



Εικόνα 4. Δράσεις του GLP-1 και του GIP στην ομοίωση της γλυκόζης. Το GLP-1 που εκκρίνεται μέσα στην πυλαία φλέβα ενεργοποιεί ένα κινητό υποδοχέα γλυκόζης ο οποίος δίνει σήμα μέσω βαγοτονικών ερεθισμάτων στον κεντρικό νευρικό σύστημα και στη συνέχεια πάλι μέσω βαγοτονικών ερεθισμάτων διεγείρεται η έκκριση ινσουλίνης. Αμφότερα το GLP-1 και το GIP επίσης ενεργοποιούν απευθείας την έκκριση ινσουλίνης μέσω σύνδεσης στους διακριτούς υποδοχείς τους στα νησιδιακά β-κύτταρα. (Τροποποιημένη από: Drucker DJ. The biology of incretin hormones. Cell Metab. 2006 Mar;3(3):153-65.)

3.1 Σύνθεση και έκκριση των ινκρετινών

Το GIP είναι ένα πεπτίδιο με 42 αμινοξέα που παράγεται κυρίως στα κύτταρα K του δωδεκαδακτύλου στο εγγύς λεπτό έντερο. Το GIP έχει επίσης εντοπιστεί στο κεντρικό νευρικό σύστημα όπου ίσως διαδραματίζει κάποιο ρόλο στον έλεγχο της κυτταρικής επιβίωσης [33]. Το κυριότερο ερέθισμα για την έκκριση του GIP είναι η πρόσληψη θρεπτικών συστατικών από το γαστρεντερικό σωλήνα. Τα επίπεδα του κυκλοφορούντος GIP είναι χαμηλά σε φάση νηστείας και αυξάνουν μέσα σε λεπτά από

την πρόσληψη τροφής. Λόγω του ότι περιέχει το αμινοξύ αλανίνη στη θέση 2, το GIP αποτελεί εξαιρετικό υπόστρωμα για τη διπεπτυλ-πεπτιδάση 4, ένα βασικό ένζυμο που ρυθμίζει την αποδόμηση αμφοτέρων του GIP και του GLP-1. Το πλήρες μόριο GIP (1-42) ταχέως μετατρέπεται στο ανενεργό GIP (3-42) μέσα σε λεπτά από την έκκρισή του από τα κύτταρα K του γαστρεντερικού σωλήνα [34]. Επομένως, το κυκλοφορόν ανοσοενεργό GIP αντιπροσωπεύει ένα μίγμα ενεργού GIP (1-42) και ανενεργού GIP (3-42).

Αντιθέτως, το GLP-1 παράγεται στα L-κύτταρα, τα οποία εντοπίζονται στο λεπτό έντερο και το κόλον. Τα επίπεδα στο πλάσμα του GLP-1 επίσης αυξάνουν ταχέως εντός λεπτών από την πρόσληψη τροφής, επομένως φαίνεται πιθανό ότι τόσο νευρικοί όσο και/ή ενδοκρινικοί παράγοντες διεγείρουν την έκκριση GLP-1 από τα απομακρυσμένα κύτταρα L, πολύ πριν τα πεφθέντα (διεσπασμένα) θρεπτικά συστατικά διασχίσουν το λεπτό έντερο για να έρθουν σε απευθείας επαφή με τα εντεροενδοκρινικά L κύτταρα.

Παρόλο που το πεπτίδιο της έκκρισης γαστρίνης και το GIP διεγείρουν την έκκριση του GLP-1 σε ορισμένα είδη, η ταυτότητα των ενδοκρινικών ή νευρικών παραγόντων που διεγείρουν την ταχεία έκκριση του GLP-1 στους ανθρώπους παραμένει αδιευκρίνιστη. Ομοίως, νευροδιαβιβαστές όπως το VIP και το PACAP πιθανώς αποτελούν μεσολαβητές για την ινσουλινοτρόπο δράση που ακολουθεί την πέψη της τροφής, αλλά λειτουργούν περισσότερο ως νευροδιαβιβαστές παρά ως κυκλοφορούσες ινκρετίνες.

Η προγλυκαγόνη περαιτέρω μετατρέπεται σε γλινσεντίνη, οξυντομοντουλίνη, GLP-1, και GLP-2 στα κύτταρα L του γαστρεντερικού συστήματος, μέσω μιας διαδικασίας που απαιτεί την παρουσία της προορμόνης κονβερτάση 1. Το βιοενεργό GLP-1 προκύπτει από το GLP-1 (1-37) και υπάρχει με τη μορφή δύο ισομερών μοριακών μορφών του GLP-1 (7-37) και του GLP-1 (7-36)αμιδίου. Το GLP-1 (7-36)αμίδιο αντιπροσωπεύει την πλειονότητα του κυκλοφορούντος ενεργού GLP-1 στο ανθρώπινο πλάσμα [35]. Αμφότερες οι μορφές του GLP-1, όπως το GIP, επίσης περιέχουν μία αλανίνη στη θέση 2 και αποδομούνται ταχέως από το ένζυμο DPP-4 σε GLP-1 (9-36)αμίδιο ή GLP-1 (9-37) μετά την έκκριση από τα κύτταρα L του γαστρεντερικού συστήματος.

Παρόλο που δεν έχει ακόμα αναγνωριστεί ξεχωριστός υποδοχέας για το GLP-1 (9-36), υπάρχουν ενδείξεις που υποστηρίζουν το ρόλο αυτού του πεπτιδίου στην κάθαρση της γλυκόζης και στη ρύθμιση της καρδιαγγειακής λειτουργίας. Η αποδόμηση του GLP-1

είναι αξιοσημείωτα ταχεία, ούτως ώστε ένα σημαντικό ποσοστό του ανοσοενεργού GLP-1 στην πυλαία και συστηματική κυκλοφορία έχει ήδη τεμαχιστεί από το DPP-4. Εκτός από την αποδόμηση των GLP-1 και GIP από το DPP-4, τα δύο αυτά πεπτίδια καθαίρονται ταχέως από την κυκλοφορία και μέσω των νεφρών.

3.2 Μοριακοί μηχανισμοί δράσεως των ινκρετινών στην ενδοκρινική μοίρα του παγκρέατος

Ο ανθρώπινος υποδοχέας GLP-1 (GLP-1R) είναι μία διπλή G πρωτεΐνη που αποτελείται από 463 αμινοξέα που διατάσσονται σε επτά έλικες. Η πρωτεΐνη αυτή εκφράζεται σε μεγάλο βαθμό στα παγκρεατικά νησίδια, τους νεφρούς, την καρδιά, τους πνεύμονες και σε πολλαπλά σημεία του κεντρικού και περιφερικού νευρικού συστήματος. Μέσα στα παγκρεατικά νησίδια ο υποδοχέας κυρίως εντοπίζεται στα β κύτταρα παρόλο που έκφραση του υποδοχέα στα κύτταρα α και δ έχουν επίσης αναφερθεί. Παρόλο που σημαντικός αριθμός μελετών υποστηρίζουν με τα ευρήματά τους τη λειτουργική παρουσία ενός δεύτερου υποδοχέα του GLP-1 μόνο ένας υποδοχέας που συνδέεται με την ομοϊότητα της γλυκόζης έχει αναγνωρισθεί. Η σύνδεση με τον GLP-1R διεγείρει το σχηματισμό κυκλικού AMP και την ενεργοποίηση ενός καταρράκτη βιοχημικών γεγονότων που συνδέονται με την πρωτεϊνική κινάση A και με παράγοντες που σχετίζονται με την cAMP [36].

Οι αγωνιστές του GLP-1R προάγουν τη φωσφορυλίωση της πρωτεΐνης CREB (cyclic AMP response element binding protein) και επίσης ρυθμίζουν την δραστηριότητά της μέσω γλυκοζο-εξαρτώμενης διέγερσης του κυτταροπλάσματος σε πυρηνική αντιμετάθεση της TORC2, ενός συν-ενεργοποιητή της CREB. Η ενεργοποίηση της CREB επίσης συνοδεύεται με αυξημένο ενδοκυττάριο ασβέστιο, παρεμπόδιση των τασσεοεξαρτώμενων ιόντων K^+ (K_v) και ενεργοποίηση της άμεσης πρώιμης έκφρασης του γονιδίου μέσω δράσεων στο Erk1/2, την πρωτεϊνική κινάση C και την φωσφατιδυλ-ινοσιτολ-3 κινάση (PI3K) [3].

Ο ανθρώπινος υποδοχέας GIP υπάρχει σε δύο ισομορφές με 466 και 493 αμινοξέα, και εκφράζεται στα νησιδιακά β κύτταρα, στο λιπώδη ιστό, στη καρδιά και στον εγκέφαλο. Η σύνδεση με τον υποδοχέα του GIP συνοδεύεται από ενεργοποίηση της αδενυλικής κυκλάσης, μία αύξηση στο ενδοκυττάριο Ca^{2+} και απελευθέρωση αραχιδονικού οξέος. Το GIP διεγείρει βιοχημικές διαδικασίες εξαρτώμενες από

αυξητικούς παράγοντες συμπεριλαμβανομένου του MAPK (ρυθμιζόμενες από εξωκυττάρια σήματα κινάσες 1 και 2 [ERK 1/2], το PI3K, και την πρωτεϊνική κινάση B (Akt).

Αμφότεροι οι υποδοχείς του GLP-1 και του GIP υπόκεινται σε γρήγορη και αναστρέψιμη ομόλογη και ετερόλογη απευαισθητοποίηση *in vitro*, ωστόσο το GIP, αλλά όχι και το GLP-1 φαίνεται να επάγουν την ταχεία απευαισθητοποίηση του υποδοχέα *in vivo*.

Τα γονίδια που κωδικοποιούν τους υποδοχείς των GLP-1 και GIP δεν έχουν συνδεθεί με ενισχυμένη γενετική προδιάθεση για διαβήτη. Αμφότερα τα GLP-1 και GIP επάγουν τη γλυκοζο-εξαρτώμενη έκκριση ινσουλίνης μέσω της ενεργοποίησης των συγκεκριμένων υποδοχέων τους που συνδέονται με την πρωτεΐνη G και εκφράζονται απευθείας στα νησιδιακά β κύτταρα. Οι ακριβείς μηχανισμοί με τους οποίους το GIP και το GLP-1 επάγουν την έκκριση ινσουλίνης παρουσία αυξημένων επιπέδων γλυκόζης πλάσματος παραμένουν υπό διερεύνηση [3].

Αμφότερες οι ινκρετίνες επάγουν το σχηματισμό του κυκλικού AMP και την ενεργοποίηση της κινάσης A (PKA) **(Εικόνα 3)**, παρόλο που οι αναστολείς της PKA δεν παρεμποδίζουν εντελώς τη δράση των ινκρετινών στην έκκριση ινσουλίνης. Η ανεξάρτητη από την PKA διέγερση της έκκρισης ινσουλίνης από τις ινκρετίνες, έχει αποδοθεί στους παράγοντες ανταλλαγής του νουκλεοτιδίου της γουανίνης (guanine nucleotide exchange factors –GEFs), ιδιαίτερα στο κυκλικό AMP-GEFII (Erac2) [37]. Η μείωση της έκφρασης του GEFII μειώνει σημαντικά την επίδραση του GLP-1 στην έκκριση της ινσουλίνης [38]. Έχει επίσης περιγραφεί ένας ρόλος των υπομονάδων του υποδοχέα των σουλφονουλουριών (SUR) στη ρύθμιση του κλεισίματος του εξαρτώμενου από τον GLP-1R καναλιού KATP.

Αντίθετα με άλλα εκκριταγωγά που δρουν πρωταρχικά μέσω του καναλιού KATP, η GLP-1 επίσης αναπληρώνει τις αποθήκες ινσουλίνης μέσω επαγωγής της έκφρασης του γονιδίου της προϊνσουλίνης [31]. Αυτές οι δράσεις διαμεσολαβούνται από αυξημένη μετάφραση του γονιδίου της προϊνσουλίνης και σταθεροποίησης του mRNA μέσω μηχανισμών που εξαρτώνται από το c-AMP, αλλά είναι ανεξάρτητοι του PKA.

Ο μεταφραστικός παράγοντας Pdx-1 είναι ένας σημαντικός στόχος για τις δράσεις του GLP-1 στην έκφραση του γονιδίου της ινσουλίνης. Το GLP-1 αυξάνει την έκφραση του Pdx-1 μέσω ενίσχυσης της έκφρασης του γονιδίου του, και αύξησης της πρόσδεσής του στον ενισχυτή του γονιδίου της ινσουλίνης [39]. Μείωση ή εξάλειψη της έκφρασης

του Pdx-1 σχετίζεται με μείωση της έκφρασης του υποδοχέα του GLP-1 και απώλεια της δράσης του GLP-1 πάνω στο β κύτταρο. Αυτό φάνηκε σε μελέτες κυτταρικών σειρών ή νησιδίων *in vitro* ή *in vivo* σε ποντίκια με εντοπισμένη στα β κύτταρα απενεργοποίηση του γονιδίου Pdx-1 [40][41].

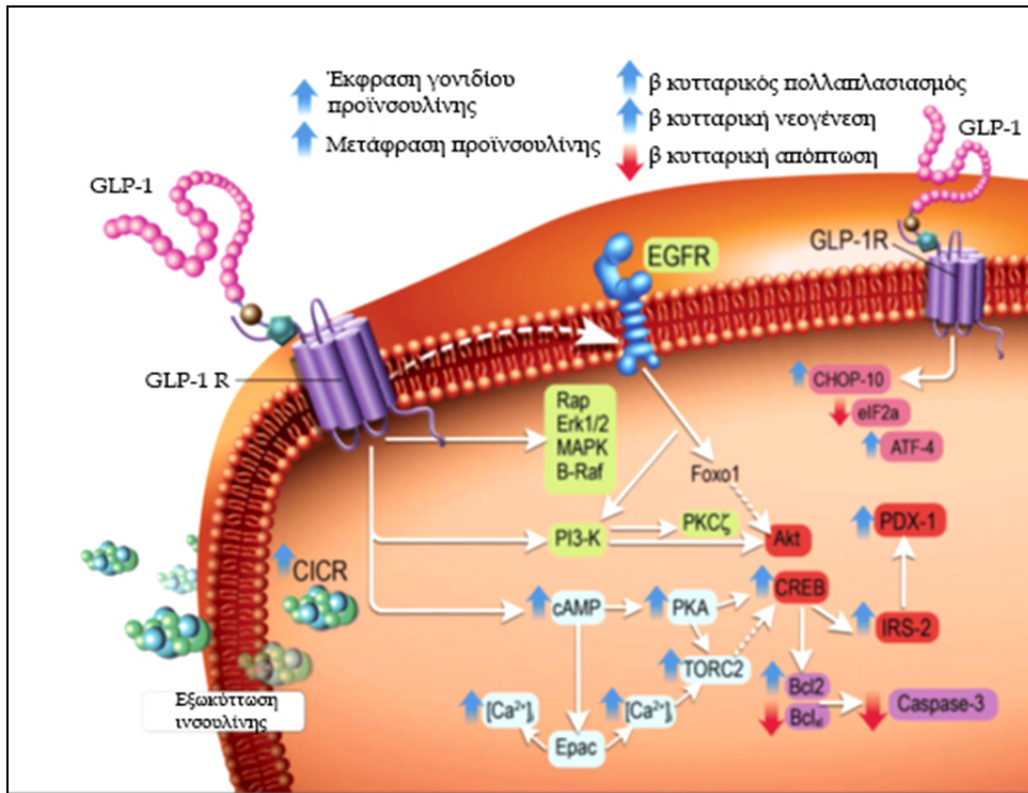
Το GLP-1 επίσης μειώνει τη γλυκόζη μέσω αναστολής της έκκρισης γλυκαγόνης από τα νησιδιακά α κύτταρα. Η αναστολή της έκκρισης γλυκαγόνης μπορεί να είναι άμεση μέσω των υποδοχέων του GLP-1 που εκφράζονται στα κύτταρα α ή έμμεση μέσω διέγερσης της έκκρισης ινσουλίνης και σωματοστατίνης. Τα ποντίκια με εντοπισμένη στα β κύτταρα απενεργοποίηση του γονιδίου pdx-1 παρουσιάζουν ελαττωματική καταστολή της έκκρισης γλυκαγόνης έπειτα από χορήγηση εξενδίνης-4 κάτι που αποδεικνύει τη σημασία του β κυττάρου στη αναστολή της εκκριτικής δράσης του α κυττάρου [40].

Σε άμεση κλινική συνάφεια, η εξαρτώμενη από τον GLP-1R αναστολή της έκκρισης γλυκαγόνης ρυθμίζεται με γλυκοζο-εξαρτώμενο τρόπο, έτσι ώστε να μειώνεται ο κίνδυνος της υπογλυκαιμίας μέσω της άρσης της αναστολής στο α κύτταρο όταν η γλυκόζη φτάσει σε φυσιολογικά ή υπογλυκαιμικά επίπεδα [42][43].

Η ενεργοποίηση της σηματοδότησης του GLP-1R σε παγκρεατικές εξωκρινείς κυτταρικές σειρές από τρωκτικά και ανθρώπους προκαλεί την έναρξη ενός προγράμματος διαφοροποίησης προς έναν φαινότυπο πιο ομοιάζοντα με ενδοκρινή, ταυτόχρονα με αυξημένη έκφραση γονιδίων όπως το Pdx-1, η γλυκοκινάση και το GLUT-2 [44]. Οι αγωνιστές του GLP-1R μπορεί να επάγουν τη διαφοροποίηση μέσω επαγωγής μεταγραφικών παραγόντων όπως το Foxa2, οδηγώντας έτσι σε αυξημένη μετάφραση του γονιδίου Pdx-1. Το γονίδιο αυτό είναι κριτικής σημασίας στη μεταβίβαση των δράσεων των αγωνιστών των GLP-1R στη διαφοροποίηση των κυττάρων της εξωκρινούς μοίρας, κάτι που αποδεικνύεται από το γεγονός ότι τα κύτταρα PANC-1 αποτυγχάνουν να διαφοροποιηθούν σε απουσία της έκφρασής του [45].

Το GLP-1 έχει δειχθεί επίσης ότι προάγει τη διαφοροποίηση προγονικών κυττάρων που αποσπάστηκαν από ανθρώπινα παγκρεατικά νησίδια σε λειτουργικά β κύτταρα. Οι αγωνιστές των GLP-1R επίσης ενισχύουν τον πολλαπλασιασμό των β κυττάρων σε μελέτες που αφορούν κυτταρικές σειρές νησιδίων, φυσιολογικά νησίδια ή σε μελέτες τρωκτικών. Αντίθετα με τις γλυκοζοεξαρτώμενες δράσεις του GLP-1 στην έκκριση

ινσουλίνης, οι αγωνιστές του GLP-1R ενισχύουν τον πολλαπλασιασμό των β κυττάρων και αυξάνουν τη μάζα τους ακόμα και σε νορμογλυκαιμικά τρωκτικά [46, 47, 48].



Εικόνα 5. Μηχανισμοί μετάδοσης μοριακών σημάτων του υποδοχέα του GLP-1 στο παγκρεατικό β κύτταρο. Η ενεργοποίηση του υποδοχέα του GLP-1 οδηγεί σε απελευθέρωση ινσουλίνης από το κύτταρο μέσω διέγερσης μηχανισμών εξωκύττωσης και επιστρατεύει σηματοδοτικούς μηχανισμούς που οδηγούν στην προαγωγή του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και επιβίωσης. (Τροποποιημένη από: Drucker DJ. The biology of incretin hormones. Cell Metab. 2006 Mar;3(3):153-65.)

Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι παροδική χορήγηση 5 ημερών του GLP-1 ή του αγωνιστή των GLP-1R εξενδίνη-4 σε νεογέννητα του είδους ποντικών Wistar που εκτέθηκαν σε μία μόνο δόση στρεπτοζωτοκίνης κατά τη γέννηση έχει σαν αποτέλεσμα αυξημένη μάζα β κυττάρων, ευρήματα που επιμένουν ακόμα και μετά τους δύο πρώτους μήνες της ζωής τους [49].

Παρομοίως, παροδική χορήγηση εξενδίνης -4 μετά από τη γέννησή τους σε ποντικούς που παρουσίασαν για μία περίοδο καθυστερημένη ενδομήτρια ανάπτυξη, οδηγεί σε εξάπλωση των β κυττάρων των ποντικών αυτών και αποτρέπει την ανάπτυξη διαβήτη [50]. Οι αγωνιστές των GLP-1R προάγουν την εξάπλωση της νησιδιακής μάζας σε συνεργασία με την αυξημένη έκφραση του γόνου Pdx-1 σε διαβητικά ποντίκια [51] και σε ποντικούς έπειτα από μερική παγκρεατεκτομή [48].

Οι αυξητικές και αντιαποπτωτικές δράσεις των αγωνιστών των GLP-1R στο β κύτταρο εξαρτώνται από την έκφραση του Pdx-1. Η μείωση της έκφρασης του γονιδίου Pdx-1 σχετίζεται με ελάττωση της έκφρασης του υποδοχέα του GLP-1 και μειωμένη απαντητική ικανότητα στην εξενδίνη-4 *in vitro* [52].

Επιπρόσθετα, ποντίκια με εντοπισμένη στα β κύτταρα απενεργοποίηση του γονιδίου Pdx-1 εμφανίζουν αυξημένο ρυθμό κυτταρικής απόπτωσης των β κυττάρων, και η εξενδίνη-4 αποτυγχάνει να διεγείρει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό των β κυττάρων ή να παρεμποδίσει την απόπτωση στα νησίδια Pdx-1 $-/-$ [40].

Οι αγωνιστές των GLP-1R επίσης προάγουν τη διατήρηση και εξάπλωση της κυτταρικής μάζας των β κυττάρων μέσω της παρεμπόδισης αποπτωτικών διαδικασιών **(Εικόνα 5)**. Το GLP-1 μειώνει την έκφραση της κασπάσης -3 και την πυρηνική διάσπαση σε νησίδια διαβητικών ποντικών Zucker και η εξενδίνη-4 μετριάζει αισθητά την β κυτταρική απόπτωση στα ποντίκια db/db [52] ή στα μη γενετικά τροποποιημένα ποντίκια έπειτα από έκθεσή τους στρεπτοζωτοκίνη [53].

Λαμβάνοντας υπ' όψη την πιθανή σημασία των ενεργών ιόντων οξυγόνου ως μεσολαβητών για την κυτταροτοξικότητα επί των β κυττάρων, είναι αξιοσημείωτο ότι η ενεργοποίηση των GLP-1R μειώνει την απόπτωση στα κύτταρα MIN6 που εκτέθηκαν σε υπεροξειδίο του υδρογόνου με τρόπο που εξαρτάται από το cAMP και το PI3K, σε συνέργεια με αυξημένη έκφραση των γονιδίων Bcl-2 και Bcl-xL και μειωμένη διάσπαση της πολύ-(ADP- ριβόζης)- πολυμεράσης [54].

Παρομοίως, αμφότερα τα GLP-1 και εξενδίνη-4 μειώνουν την διαμεσολαβούμενη από παλμικό οξύ ενεργοποίηση της κασπάσης-3 και την εξαρτώμενη από το PKA απόπτωση στα κύτταρα Rnm 5F [55]. Η διαμεσολαβούμενη από το GLP-1 διέγερση του κυκλικού AMP οδηγεί σε αυξημένη έκφραση της CREB, επαγωγή του IRS2, και σε πιθανότητα ενεργοποίησης της Akt [56].

Αντιστρόφως, κατάργηση της δραστηριότητας της Akt χρησιμοποιώντας ένα κυρίαρχο cDNA αρνητικό στην Akt, εξάλειψε τις ευμενείς στην επιβίωση των κυττάρων ιδιότητες της εξενδίνης -4 σε νησιδιακά κύτταρα τρωκτικών έπειτα από έκθεση σε κυτοκίνες *in vitro* [57]. Η ενεργοποίηση των GLP-1R επίσης μειώνει το ενδοκυττάριο στρες σε νησίδια τρωκτικών *in vivo*, μειώνει τη φωσφορυλίωση του eIF2 α , προάγει την επαγωγή των ATF4, CHOP, και sXBP-1 και συντονίζει το σκέλος που αφορά το PERK στη διαδικασία του ενδοκυττάρου στρες στα νησιδιακά β κύτταρα.

Οι αγωνιστές των GLP-1R διεγείρουν τον πολλαπλασιασμό των β κυττάρων μερικώς διαμέσου της αυξημένης έκφρασης του γονιδίου του υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (epidermal growth factor receptor -EGFR) [58] **(Εικόνα 4)**. Το GLP-1 επίσης αναστέλλει τον μεταγραφικό ρυθμιστή Foxo1 στα νησιδιακά κύτταρα μέσω εξαρτώμενης από φωσφορυλίωση διάσπασης του πυρήνα με εξαρτώμενο από τον EGFR τρόπο και η εξενδίνη-4 απέτυχε να διεγείρει την αντιγραφή των β κυττάρων ή την αύξηση της μάζας των νησιδίων σε γενετικά τροποποιημένα ποντίκια με ιδιοσυστασιακή έκφραση του Foxo1 στον πυρήνα.

Παρομοίως, ένα λειτουργικό σηματοδοτικό μονοπάτι μέσω IRS-2 είναι απαραίτητο για την εξαρτώμενη από την εξενδίνη-4 διέγερση της φωσφορυλίωσης του Akt, την έκφραση του Pdx-1 και την αύξηση των β κυττάρων, αλλά όχι τη διέγερση της έκκρισης ινσουλίνης σε παγκρεατικά νησίδια τρωκτικών [59].

Οι μιτωτικές και αντιαποπτωτικές δράσεις του GLP-1 έχουν εγείρει τη σκέψη ότι το GLP-1 μπορεί να είναι χρήσιμο για τη διατήρηση και εξάπλωση της νησιδιακής μάζας σε περίπτωση νησιδιακής μεταμόσχευσης. Παρόλο που χορήγηση εξενδίνης -4 σε ποντίκια έπειτα από νησιδιακή μεταμόσχευση δεν βελτίωσε τον γλυκαιμικό έλεγχο, πρότερη θεραπεία καλλιεργούμενων νησιδίων με εξενδίνη πριν αυτά μεταμοσχευθούν βελτίωσαν την αναστροφή της υπεργλυκαιμίας μετά τη μεταμόσχευση [60].

Οι δράσεις του GLP-1 στην έκκριση ινσουλίνης, τον πολλαπλασιασμό και την επιβίωση των β κυττάρων έχουν επίσης δειχθεί σε πειράματα με ανθρώπινα παγκρεατικά νησίδια. Το GLP-1 προκάλεσε εκπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης και ενίσχυση της εξαρτώμενης από τα Ca^{2+} εξωκύττωσης σε απομονωμένα ανθρώπινα β κύτταρα [61].

Αμφότερα τα GLP-1 και GIP επιτάχυναν την εισροή των ιόντων Ca^{2+} στο κύτταρο διαμέσου εξαρτώμενων από το ηλεκτρικό δυναμικό καναλιών Ca^{2+} (L-type) και ενίσχυσαν την εξωκύττωση με διαφορετικό μηχανισμό από την αυξημένη κυτταροπλασματική συγκέντρωση των Ca^{2+} [61].

Παρομοίως το GLP-1 προκάλεσε μία ταχεία αύξηση του ενδοκυτταρίου ασβεστίου, η οποία περιορίστηκε από έναν ανταγωνιστή του cAMP ([Rp]-cAMPS), έναν ανταγωνιστή του L-type Ca^{2+} καναλιού (νιμοδιπίνη) έναν ανταγωνιστή της ενδοκυτταρικής ATPάσης Ca^{2+} (θαψιγκαργκίνη) ή από ριανοδίνη [62].

Το GLP-1 προάγει ένα μεταβολικό μονοπάτι εξαρτώμενο από αυξητικούς παράγοντες στα ανθρώπινα νησίδια *in vitro* μέσω ενεργοποίησης του Rap και του B-Raf, σε

συνέργεια με αυξημένη δραστηριότητα της επαγόμενης από εξωκυττάρια ερεθίσματα κινάσης (extracellular signal-regulated kinase –ERK), της Akt και της PI3K [59][63].

Το GLP-1 βελτίωσε την επαγόμενη από τη γλυκόζη έκκριση ινσουλίνης, αύξησε την έκφραση του Bcl-2 και μείωσε αυτή του Bax, καθώς και αύξησε την επιβίωση των ανθρώπινων νησιδίων σε καλλιέργειες 72 ωρών [64]. Επιπλέον μείωσε την απόπτωση σε ανθρώπινα νησίδα τα οποία είχαν διεγερθεί με αυξημένες συγκεντρώσεις γλυκόζης ή παλμιτικού οξέος μόνα ή σε συνδυασμό [65]. Συνεπώς, τα διαθέσιμα δεδομένα δηλώνουν ότι τα σηματοδοτικά μονοπάτια των GLP-1R **(Εικόνα 3)** είναι πολύ περισσότερο διατηρημένα στα νησίδα των τρωκτικών παρά στα ανθρώπινα.

Το GIP έχει επίσης δειχθεί ότι προκαλεί μιτωτικές και αντιαποπτωτικές δράσεις στα νησιδιακά β κύτταρα. Το GIP επίσης βελτίωσε την επιβίωση των κυττάρων INS-1 σε ποντικούς έπειτα από στέρηση ορού ή γλυκόζης ή έπειτα από έκθεση σε εκχύλισμα ειδικού μύκητα ή στρεπτοζωτοκίνης [66]. Οι ενισχυτικές στην επιβίωση δράσεις του GIP σχετίζονται με μειωμένη ενεργοποίηση της κασπάσης -3 και είναι εξαρτώμενες από το μεταβολικό μονοπάτι του p38 MAPK.

Παρομοίως, το GIP προάγει την κυτταρική επιβίωση των κυττάρων INS-1(832/13) που εκτέθηκαν σε γλυκοτοξικό περιβάλλον καθώς και σε νησίδα τρωκτικών μέσω της μείωσης της μετάφρασης του γονιδίου Bax, λόγω διαμεσολαβούμενης από το GIP μείωσης της έκφρασης του Foxo1 στον κυτταρικό πυρήνα [67].

Επιπρόσθετα, χορήγηση 2 εβδομάδων του GIP επίσης κατέστειλε το γονίδιο Bax και αύξησε την έκφραση του γονιδίου Bcl-2 σε παγκρεατικά β κύτταρα ποντικών ZDF [68]. Παρόλο που οι ινσουλινοτρόπες δράσεις του GIP είμαι μειωμένες σε υπεργλυκαιμικά τρωκτικά μερικώς λόγω των μειωμένων επιπέδων έκφρασης των υποδοχέων του GIP [68], λίγα είναι γνωστά για τις χρόνιες συνέπειες του διαβήτη στη διατήρηση των εξαρτώμενων από το GIP μεταβολικών μηχανισμών που συνδέονται με την κυτταρική αύξηση και επιβίωση.

3.3 Εξωπαγκρεατικές δράσεις των ινκρετινών

Ένα σημαντικός καθοριστικός παράγοντας της δράσης του GLP-1 στον έλεγχο της μεταγευματικής γλυκόζης είναι η επιβράδυνση του ρυθμού της γαστρικής κένωσης, η οποία συμβαίνει μέσα σε λεπτά από τη χορήγηση εξωγενούς φαρμακευτικής αγωγής με αγωνιστές των GLP-1R. Οι μηχανισμοί με τους οποίους το GLP-1 παρεμποδίζει τη

γαστρική κένωση φαίνονται περίπλοκοι και αφορούν στην επικοινωνία μεταξύ του κεντρικού και περιφερικού νευρικού συστήματος **(Εικόνα 4)**.

Η γαστρική διάταση αυξάνει την έκφραση του c-Fos στους νευρώνες του στελέχους του εγκεφάλου που παράγουν GLP-1 [69] και τα βαγοτονικά απαγωγά νευρικά ερεθίσματα εξαλείφουν τις δράσεις του GLP-1 στους ποντικούς [70]. Παρόλο που μικρά πεπτίδια όπως το GLP-1 και η εξενδίνη-4 είναι ικανά να διαπερνούν ταχέως τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και να φτάνουν απευθείας στο κεντρικό νευρικό σύστημα (central nervous system-CNS), υψηλότερου μοριακού βάρους αγωνιστές των GLP-1R που δεν διαπερνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό είναι ακόμα ικανά να εμποδίζουν τη γαστρική κένωση και την πρόσληψη τροφής [71].

Αυτά τα ευρήματα δίνουν έμφαση στη σημασία των ανιόντων βαγοτονικών ερεθισμάτων για τον εξαρτώμενο από τους GLP-1R έλεγχο της γαστρεντερικής κινητικότητας.

Ο ανταγωνισμός των ανασταλτικών δράσεων του GLP-1 όσον αφορά στη γαστρική κένωση μέσω του προκινητικού παράγοντα ερυθρομυκίνη καταλήγει σε μία πολύ μεγαλύτερη επαγόμενη από το GLP-1 αύξηση στην ινσουλίνη του πλάσματος και σε απώλεια της αναστολής της έκκρισης γλυκαγόνης έπειτα από πέψη γεύματος [72].

Οι υποδοχείς του GLP-1 επίσης εκφράζονται απευθείας στο στομάχι στα γαστρικά τοιχωματικά κύτταρα, όπου το GLP-1 μπορεί απευθείας να ρυθμίζει την έκκριση του γαστρικού οξέος [73]. Σημειώνεται ότι οι δράσεις του GLP-1 πάνω στην έκκριση του γαστρικού οξέος εξαλείφονται σε βαγοτομηθέντες ασθενείς [74]. Συνεπώς, σημαντικά δεδομένα δείχνουν τη σημασία της βαγοτονικής νεύρωσης για τον εξαρτώμενο από τους GLP-1R έλεγχο της γαστρικής έκκρισης και κινητικότητας.

Τόσο η ενδοκοιλιακή, όσο και η περιφερική χορήγηση αγωνιστών των GLP-1R αναστέλλει την πρόσληψη τροφής σε τρωκτικά [75][76], και οι υποδοχείς του GLP-1 έχουν εντοπιστεί στους πυρήνες του υποθαλάμου που είναι σημαντικοί για τη ρύθμιση του κορεσμού. Επαναλαμβανόμενη ενδοκοιλιακή χορήγηση του GLP-1 σε ποντικούς καταλήγει σε απώλεια βάρους, ενώ ενδοκοιλιακή χορήγηση του ανταγωνιστή των υποδοχέων του GLP-1 εξενδίνη (9-39) για 3 ημέρες προκάλεσε αύξηση βάρους. Ωστόσο, εξενδίνη(9-39) που χορηγήθηκε σε συνδυασμό με NPY ενίσχυσε την αύξηση στην πρόσληψη τροφής και την αύξηση του βάρους που παρατηρήθηκαν όταν χορηγήθηκε μόνο NPY [77].

Η χρόνια περιφερική χορήγηση αγωνιστών των GLP-1R σχετίζεται με μείωση στην πρόσληψη τροφής και με απώλεια βάρους σε προκλινικές μελέτες [78][79]. Αντιθέτως, το GIP έχει μικρή επίδραση στη γαστρική κένωση και στον έλεγχο της πρόσληψης τροφής.

Το GLP-1 επίσης προκαλεί ανάπτυξη αντανάκλαστικής αποστροφής στη γεύση στα τρωκτικά (conditioned taste aversion -CTA) [80], η οποία μπορεί να συμβάλλει στις ανορεκτικές δράσεις αυτού του πεπτιδίου.

Επιπρόσθετα, κεντρική χορήγηση ενός ανταγωνιστή των υποδοχέων του GLP-1 μετριάξει την ανάπτυξη CTA σε απάντηση στη χορήγηση χλωριούχου λιθίου σε ποντικούς, υποδεικνύοντας ότι ενδογενή κυκλώματα των GLP-1R είναι σημαντικά για την μετάδοση των αρνητικών σημάτων [81][82]. Η θεραπεία νεογέννητων ποντικών με γλουταμινικό μονοάτριο εξαλείφει την ανορεκτική απάντηση στο GLP-1, δηλώνοντας ένα ρόλο για τον τοξοειδή πυρήνα και των περικολιακών οργάνων του εγκεφάλου στη μετάδοση της ανορεκτικής απάντησης στο GLP-1 [83].

Παρομοίως, τα σημεία δράσης του GLP-1 για τη δημιουργία CTA αντί ανορεξίας έχουν ανευρεθεί μέσω εντοπισμένης χορήγησης αγωνιστών και ανταγωνιστών GLP-1 σε ποντικούς. Η χορήγηση GLP-1 είτε μέσα στην πλάγια είτε στη τέταρτη κοιλία κατέληξε σε συγκρίσιμη μείωση της πρόσληψης τροφής, ενώ μόνο το GLP-1 που χορηγήθηκε στην πλάγια κοιλία είχε σαν αποτέλεσμα τη δημιουργία CTA.

Αντίστροφα, χορήγηση του GLP-1 απευθείας στον πυρήνα της αμυγδαλής έχει σαν αποτέλεσμα ισχυρό CTA χωρίς δημιουργία ανορεξίας [84]. Αυτές οι παρατηρήσεις υποδεικνύουν ότι διακριτές περιοχές του κεντρικού νευρικού συστήματος διαμεσολαβούν τις αλληλοεπικαλυπτόμενες δράσεις του GLP-1 σε ανασταλτικούς και ανορεκτικούς μοριακούς μηχανισμούς.

3.4 Δράσεις του GLP-1 και περιφερικοί αισθητήρες γλυκόζης

Το GLP-1 μπορεί να μεσολαβεί με τις δράσεις του στη ρύθμιση της γλυκόζης ανεξάρτητα από την έκκριση ινσουλίνης, μέσω ενεργοποίησης περιφερικών αισθητήρων που συνδέονται με την αυξημένη παρουσία γλυκόζης (**Εικόνα 4**). Το πυλαίο GLP-1, αλλά όχι το GIP, αυξάνει την πυροδότηση των ηπατικών βαγοτονικών προσαγωγών ερεθισμάτων και των παγκρεατικών απαγωγών ερεθισμάτων, τα

ανιόντα νεύρα μεταφέρουν μηνύματα στον εγκέφαλο και έπειτα μέσω νευρωνικών δικτύων αντίστοιχα στο πάγκρεας [85].

Εξάλλου, ο γαγγλιονικός αναστολέας χλωριζονδαμίνη παρεμποδίζει τα διεγερτικά αποτελέσματα του πυλαίου GLP-1 στην ινσουλινική έκκριση σε ποντικούς, στοιχείο που υποδεικνύει την ύπαρξη ενός ουδέτερου σήματος που εξαρτάται από τους GLP-1R, το οποίο προέρχεται από την πυλαία κυκλοφορία [86]. Παρόλο που ο ανταγωνιστής των GLP-1R εξενδίνη(9-39) δεν παρεμπόδισε την εξαρτώμενη από το GLP-1 ενεργοποίηση της πυροδότησης των βαγοτονικών απαγωγών ερεθισμάτων στους ποντικούς, η εξενδίνη (9-39) εξάλειψε την αυξημένη διαμεσολαβούμενη από την πυλαία κυκλοφορία κάθαρση της γλυκόζης στα ποντίκια και τα ποντίκια GLP-1R^{-/-} δεν παρουσίασαν ενισχυμένη κάθαρση γλυκόζης έπειτα από έγχυση γλυκόζης στην πυλαία [87].

Η σημασία του GLP-1 της πυλαίας κυκλοφορίας για την ενίσχυση της κάθαρσης της γλυκόζης έχει επίσης δειχθεί σε πειράματα σε σκύλους. Πιο πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι η δράση του GLP-1 στον εγκέφαλο προάγει τη μείωση της επαγόμενης από την ινσουλίνη πρόσληψης γλυκόζης από τους μυς και ευνοεί την ενίσχυση της αποθήκευσης γλυκογόνου από το ήπαρ μέσω σημάτων που μεταφέρονται από νευρωνικά μονοπάτια [88]. Επομένως, η σύγχρονη απελευθέρωση των πεπτόμενων θρεπτικών συστατικών και του GLP-1 στην πυλαία κυκλοφορία μπορεί να αυξήσει την κάθαρση της γλυκόζης ανεξάρτητα από τις περιφερικές δράσεις του GLP-1 της συστηματικής κυκλοφορίας.

3.5 Δράσεις του GLP-1 στο καρδιαγγειακό σύστημα

Οι υποδοχείς του GLP-1 εκφράζονται στην καρδιά των τρωκτικών και των ανθρώπων, όμως συγκεκριμένη κυτταρική εντόπιση της έκφρασης των GLP-1R μέσα στην καρδιά δεν έχει ακόμη αναφερθεί. Στα ποντίκια οι GLP-1R αγωνιστές αυξάνουν ταχέως τον καρδιακό ρυθμό και την αρτηριακή πίεση [89]. Το αποτέλεσμα της ενδοφλέβιας χορήγησης GLP-1 στην αρτηριακή πίεση και τον καρδιακό ρυθμό εξαλείφεται από την έγχυση στις κοιλίες του εγκεφάλου ή την ενδοφλέβια έγχυση του ανταγωνιστή εξενδίνη(9-39) [90], γεγονός που συντείνει σε ένα ρόλο των κεντρικών GLP-1R+ νευρώνων στον έλεγχο της καρδιαγγειακής απάντησης.

Επιπρόσθετα, η εξενδίνη-4 και το GLP-1 ενεργοποιούν την έκφραση του γονιδίου c-Fos στο μυελό των επινεφριδίων και σε νευρώνες περιοχών αυτονομικού ελέγχου στον εγκέφαλο των ποντικών και ταχέως ενεργοποιούν την μετάφραση της υδροξυλάσης της τυροσίνης σε κατεχολαμινικούς νευρώνες του στελέχους του εγκεφάλου [91].

Το GLP-1 αυξάνει το κυκλικό AMP σε απομονωμένα μυοκαρδιακά κύτταρα, χωρίς να επηρεάζει την συσταλτικότητα τους, όμως ο ακριβής ρόλος του GLP-1 στο καρδιακά κύτταρα παραμένει μερικώς κατανοητός [92].

Αντιθέτως, παρόλο που οι αγωνιστές του GLP-1R παροδικά αυξάνουν τα επίπεδα κορτιζόλης, σε ανθρώπους δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές στις κατεχολαμίνες, τον καρδιακό ρυθμό ή την αρτηριακή πίεση μετά από οξεία χορήγηση αγωνιστών των GLP-1R. Έχει επίσης περιγραφεί ένας ρόλος του GLP-1 όσον αφορά τη βελτίωση της λειτουργίας του ενδοθηλίου σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 [93].

Το GLP-1 επίσης βελτιώνει την μυοκαρδιακή λειτουργία και την καρδιακή παροχή **(Εικόνα 3)** σε πειραματικά μοντέλα καρδιακής βλάβης ή καρδιακής ανεπάρκειας. Το GLP-1 αύξησε το κλάσμα εξώθησης και μείωσε την τελοδιαστολική πίεση της αριστερής κοιλίας, παράλληλα με βελτιωμένη μυοκαρδιακή ευαισθησία στην ινσουλίνη και πρόσληψη γλυκόζης σε σκύλους με ταχεία βηματοδοτικά επαγόμενη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια [94].

Σε συμφωνία με τις κυτταροπροστατευτικές δράσεις του GLP-1 στην ενδοκρινική μοίρα του παγκρέατος, το GLP-1 μειώνει το μέγεθος του εμφράκτου όταν εγχέεται σε απομονωμένη καρδιά ποντικού [95][96]. Οι καρδιοπροστατευτικές δράσεις του GLP-1 εξαλείφονται με την παρουσία του αναστολέα του κυκλικού AMP, Rp-cAMP, του αναστολέα της κινάσης P13, LY294002, και του αναστολέα της p42/44 ενεργοποιούμενης από μιτογόνα πρωτεϊνικής κινάσης (mitogen-activated protein kinase inhibitor-MAPK), UO126 [95].

Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι το GLP-1 επίσης προκαλεί ευεργετικά αποτελέσματα στην καρδιακή λειτουργία έπειτα από έμφραγμα του μυοκαρδίου και αγγειοπλαστική. Έγχυση GLP-1 επί 72 ώρες σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και κλάσμα εξώθησης < 40% οδήγησε σε σημαντική βελτίωση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας και βελτιωμένους δείκτες τοπικής και

ολικής τοιχωματικής κινητικότητας, σε συνδυασμό με μία τάση για ταχύτερη έξοδο από το νοσοκομείο [97].

Κατά πόσο τα ευεργετικά αποτελέσματα του GLP-1 στην καρδιακή βλάβη είναι άμεσα μέσω ενεργοποίησης της μετάδοσης σημάτων στους καρδιακούς GLP-1R ή έμμεσα μέσω της εξαρτώμενης από τους GLP-1R βελτίωσης των επιπέδων της γλυκόζης και της ινσουλίνης απαιτεί περαιτέρω έρευνα. Επιπρόσθετα, η απόδειξη ότι το GLP-1(9-36)αμίδιο βελτιώνει την μυοκαρδιακή πρόσληψη γλυκόζης και τη συσταλτικότητα της αριστερής κοιλίας σε σκύλους με βηματοδοτικά επαγόμενη διατακτική μυοκαρδιοπάθεια υποδηλώνει ότι κάποιες από τις καρδιαγγειακές δράσεις του ενδογενούς GLP-1 μπορεί να διαμεσολαβούνται από έναν διακριτό υποδοχέα του GLP-1(9-36) [98].

3.6 Επιπρόσθετες φυσιολογικές δράσεις των ενδογενών GLP-1 και GIP

Η σημασία της ενδογενούς ινκρετινικής δράσης έχει διερευνηθεί σε μελέτες που χρησιμοποίησαν πεπτιδικούς ανταγωνιστές ή σε ποντίκια με ανενεργούς ινκρετινικούς υποδοχείς. Ο ανταγωνιστής των GLP-1R εξενδίνη (9-39) συνδέεται με τον υποδοχέα του GLP-1 και έχει χρησιμοποιηθεί για να καταδείξει τον απαραίτητο φυσιολογικό ρόλο του ενδογενούς GLP-1 σε τρωκτικά και ανθρώπους. Η εξενδίνη(9-39) αυξάνει τη γλυκαιμία νηστείας, αλλά και τη μεταγευματική, και μειώνει τα επαγόμενα από το γεύμα κυκλοφορούντα επίπεδα της ινσουλίνης σε τρωκτικά, μπάμπουινους και ανθρώπους [99][100].

Η εξενδίνη (9-39) επίσης αυξάνει τα επίπεδα της γλυκαγόνης του πλάσματος στους ανθρώπους παρουσία φυσιολογικών ή αυξημένων επιπέδων γλυκόζης κάτι που συμφωνεί με τη σημασία του ενδογενούς GLP-1 ως σημαντικού αναστολέα της έκκρισης γλυκαγόνης [101]. Το ενδογενές GLP-1 είναι επίσης σημαντικό για τον έλεγχο της γαστρικής κένωσης, καθώς η εξενδίνη(9-39) ενίσχυσε την γαστρική κένωση έπειτα από χορήγηση γλυκόζης από του στόματος σε ποντικούς [70] και αύξησε την αντρο-πυλωρο-δωδεκαδακτυλική κινητικότητα σε ανθρώπους [100].

Η σημασία του GIP στην ομοίωση της γλυκόζης έχει μελετηθεί χρησιμοποιώντας πεπτιδικούς ανταγωνιστές της δράσης του GIP ή αντισώματα κατευθυνόμενα προς τον υποδοχέα του GIP σε ποντικούς. Αυτά τα πειράματα έχουν δείξει έναν κυρίαρχο ρόλο του GIP στον έλεγχο της μεταγευματικής κάθαρσης της γλυκόζης. Σε αντίθεση

με τις μελέτες που αφορούν το GLP-1, το ενδογενές GIP δεν φαίνεται να είναι σημαντικό για τον έλεγχο της γλυκόζης νηστείας ^{[99][102][103]}.

Η απάλειψη των GLP-1R σε επίμυες έχει ως αποτέλεσμα ήπια υπεργλυκαιμία νηστείας και διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη, μαζί με μειωμένη έκκριση ινσουλίνης έπειτα από δοκιμασία γλυκόζης τόσο από του στόματος όσο και ενδοπεριτοναϊκά ^{[104][105]}. Αντίθετα, παρόλη τη σημασία του εξωγενούς GLP-1 για τον κορεσμό και την απώλεια βάρους, η πρόσληψη τροφής και το σωματικό βάρος είναι φυσιολογικά στα GLP-1R^{-/-} ποντίκια που βρίσκονται είτε σε συνήθη είτε σε δίαιτα με υψηλά λιπαρά ^[104].

Παρομοίως, τα επίπεδα γλυκαγόνης του πλάσματος και ο έλεγχος της γαστρικής κένωσης δεν διαταράσσονται στην απουσία της μετάδοσης σημάτων μέσω των GLP-1R ^{[71][105][106]}.

Τα ποντίκια GLP-1R^{-/-} επίσης εκφράζουν ιδιαίτερους φαινοτύπους στην καρδιά και στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Παρόλο που η αναπαραγωγική λειτουργία του υποθαλαμο-υποφυσιακού άξονα δεν διαταράχθηκε σημαντικά έπειτα από απώλεια της δράσης των GLP-1R, τα ποντίκια GLP-1R^{-/-} παρουσιάζουν αυξημένες απαντήσεις κορτικοστεροειδών στο στρες ^[107].

Επιπρόσθετα, τα ποντίκια GLP-1R^{-/-} αναπτύσσουν μαθησιακές δυσκολίες και αυξημένη ευαισθησία σε επιληπτική δραστηριότητα και νευρωνικές βλάβες μετά από χορήγηση κεινάτης, και οι φαινότυποι αυτοί διορθώθηκαν έπειτα από αποκατάσταση της έκφρασης των GLP-1R μέσω γονιδιακής μετάθεσης με αδενοϊό ^[108]. Τα ποντίκια GLP-1R^{-/-} μπορεί επίσης να εμφανίσουν ατέλειες στην καρδιακή δομή και στη μυοκαρδιακή συσταλτικότητα, υποδεικνύοντας ένα βασικό ρόλο για τη μετάδοση σημάτων μέσω των GLP-1R στον έλεγχο της καρδιακής ανάπτυξης και/ή της καρδιακής λειτουργίας ^[109].

Η στοχοποιημένη διατάραξη των υποδοχέων του GIP έχει ως αποτέλεσμα μία μετρίου βαθμού διαταραχή στην ανοχή της γλυκόζης από του στόματος, χωρίς αποκλίνουσες τιμές της γλυκόζης νηστείας και της κάθαρσης της ενδοπεριτοναϊκά χορηγούμενης γλυκόζης ^[110]. Παρόλο που η πρόσληψη τροφής και το σωματικό βάρος είναι φυσιολογικά στα ποντίκια GIPR^{-/-} όταν αυτά βρίσκονται σε φυσιολογική δίαιτα, αυτά αναπτύσσουν αντίσταση στην παχυσαρκία επαγόμενη από δίαιτα και μειωμένη αύξηση της λιπώδους μάζας έπειτα από πολλούς μήνες με δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λίπος ^{[110][111]}.

Επιπρόσθετα, τα ποντίκια ob:ob:GIPR -/- εμφανίζουν μειωμένη αύξηση βάρους, μειωμένο λιπώδη ιστό, αυξημένη θερμογένεση, και βελτιωμένη ομοιόσταση γλυκόζης, υποδεικνύοντας ένα ρόλο για τη μετάδοση σημάτων μέσω των GIPR στον έλεγχο της λιπώδους μάζας και στην ενεργειακή δαπάνη ^[110]. Παράλληλα με τα ευρήματα αυτά, παρόλο που η χρόνια χορήγηση ανταγωνιστών των υποδοχέων του GIP εξασθενεί την ανοχή στη γλυκόζη στα φυσιολογικά ποντίκια ^[112], η καθημερινή χορήγηση του (Pro3)-GIP, ενός ανταγωνιστή του GIP, στα ποντίκια ob/ob ελάττωσε σημαντικά τα επίπεδα της γλυκόζης και της ινσουλίνης σε συνδυασμό με αυξημένη ινσουλινοευαισθησία ^[113]. Επιπρόσθετα, η θεραπεία με το(Pro3)-GIP μείωσε την ανάπτυξη νησιδιακής υπερτροφίας και υπερπλασίας των β κυττάρων.

Συνεπώς, παροδική ή γενετική διαταραχή της δράσης του GIP στα τρωκτικά, βελτιώνει τον διαβήτη, πιθανώς μέσω ρύθμισης της αποθήκευσης του λίπους στα λιποκύτταρα οδηγώντας σε μείωση της ινσουλινοαντίστασης ^[113]. Παρόλο που η σημασία της δράσης του GIP στο κεντρικό νευρικό σύστημα δεν είναι καλά κατανοητή, τόσο το GIP όσο και οι υποδοχείς του εκφράζονται στον εγκέφαλο, και τα ποντίκια GIPR^{-/-} παρουσιάζουν μειωμένους αριθμούς κυττάρων στην οδοντωτή έλικα του ιππόκαμπου, υποδεικνύοντας ένα ρόλο για το GIP στη νευρογένεση ^[33].

Το GIP επίσης παρουσιάζει αναβολικές και μιτωτικές δράσεις στα οστά και τα ποντίκια GIPR^{-/-} παρουσιάζουν μειωμένη οστική μάζα, ανώμαλη οστική αρχιτεκτονική και διαφοροποιημένο οστικό ισοζύγιο ^[114], παρόλο που το GIP δεν ρυθμίζει την οστική απορρόφηση σε ανθρώπους. Αναπάντεχα, γενετική διαταραχή αμφότερων των υποδοχέων του GLP-1 και του GIP σε ποντικό DIRKO (double incretin receptor knock-out- απάλειψη των γονιδίων των υποδοχέων GLP-1 και GIP) καταλήγει μόνο σε μέτρια διαταραχή της ομοιόστασης της γλυκόζης ^{[115][116]}, αυξάνοντας την πιθανότητα ότι το β κύτταρο είναι ικανό να προσαρμόζεται στην απουσία της δράσης των GIP και GLP-1 χωρίς οξείες συνέπειες στην ομοιόσταση της γλυκόζης.

Επιπλέον, ο φαινότυπος των ποντικών GLP-1R -/- και DIRKO μπορεί επίσης να αντανάκλα τη σημασία της διαταραχής της σηματοδότησης των GLP-1R στον εγκέφαλο, καθώς υπάρχοντα δεδομένα υποδεικνύουν ένα σημαντικό ρόλο για τους κεντρικούς μηχανισμούς που εξαρτώνται από τους GLP-1R όσον αφορά τον έλεγχο της διάθεσης της γλυκόζης και της ενεργειακής ομοιόστασης ^[88].

3.7 Ινκρετινική δράση και θεραπεία του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2

Η συνεχής χορήγηση σε διαβητικά άτομα του GLP-1 μειώνει τη γλυκόζη του αίματος κοντά στα φυσιολογικά επίπεδα τόσο στη νηστεία, όσο και μεταγευματικά μέσω επιβράδυνσης της γαστρικής κένωσης και της έκκρισης γλυκαγόνης, καθώς και διέγερσης της ινσουλινοέκκρισης [117][118]. Η σημασία των βασικών επιπέδων της μετάδοσης σημάτων μέσω των GLP-1R για τον έλεγχο της γλυκαιμίας ανεξαρτήτως των γευμάτων έχει δειχθεί σε μελέτες κατά τις οποίες συνεχής έγχυση GLP-1 από τα μεσάνυχτα μέχρι τις 8 το πρωί μείωσαν σημαντικά τις συγκεντρώσεις γλυκόζης κατά τη διάρκεια της νύχτας σε ανθρώπους με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 [117].

Οι δράσεις του GLP-1 στη γαστρική κένωση σε ανθρώπους είναι επαρκώς ισχυρές ώστε να μειώνουν τη σχετιζόμενη με γεύματα αύξηση της γλυκόζης και κατ' αυτόν τον τρόπο πιθανώς μειώνουν την έκκριση ινσουλίνης από το παγκρεατικό β κύτταρο, εξαρτώμενη από το επίπεδο της γλυκόζης που επιτεύχθηκε έπειτα από τη χορήγηση GLP-1 [119][120].

Σε συμφωνία με το γεγονός ότι η αναστολή της έκκρισης γλυκαγόνης και η επιβράδυνση της γαστρικής κένωσης είναι μεγάλης σημασίας δράσεις του GLP-1, μελέτες μικρής διάρκειας δείχνουν ότι το GLP-1 μειώνει σημαντικά τη γλυκόζη αίματος σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 [121][122].

Αποδείξεις για τη δυνατότητα της χρησιμοποίησης φυσικού GLP-1 για θεραπευτικούς σκοπούς υπήρξαν κατά τη μελέτη όπου συμμετείχαν ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 για 6 εβδομάδες. Το GLP-1 χορηγήθηκε μέσω συνεχούς υποδόριας έγχυσης και μείωσε σημαντικά τόσο την γλυκόζη νηστείας όσο και τη μεταγευματική, παράλληλα με μείωση κατά 1,3% της HbA1c [123]. Η θεραπεία με GLP-1 ήταν καλώς ανεκτή και συνδέθηκε με μειωμένα επίπεδα ελεύθερων λιπαρών οξέων, βελτιωμένη ινσουλινοευαισθησία και μείωση κατά 1,9 κιλά του σωματικού βάρους [123]. Καθώς το ενδογενές πεπτίδιο GLP-1 υπόκειται σε ταχεία ενζυματική απενεργοποίηση από το ένζυμο DPP-4, δημιουργήθηκε η ανάγκη ανθεκτικών στην αλλοίωση από το ένζυμο αγωνιστών των GLP-1R, κατάλληλων για χορήγηση μία ή δύο φορές ημερησίως.

Η εξενδίνη-4 είναι ένας φυσικός αγωνιστής των υποδοχέων του GLP-1 που αποτελείται από 39 αμινοξέα και απομονώθηκε αρχικά από το σάλιο της σαύρας του είδους *Heloderma suspectum* [124]. Η εξενδίνη-4 κωδικοποιείται από ένα συγκεκριμένο

γονίδιο στη σαύρα που επίσης διαθέτει 2 γονίδια για την παραγωγή προγλυκαγόνης [125], όμως δεν έχει ακόμη ανιχνευτεί γονίδιο για την εξενδίνη-4 στα θηλαστικά. Η σύγκριση της σειράς των αμινοξέων μεταξύ του ενδογενούς GLP-1 και της εξενδίνης-4 παρουσιάζει ομοιότητα 53% και η εξενδίνη-4 είναι ένας πολύ ισχυρός αγωνιστής των GLP-1R τόσο *in vitro* όσο και *in vivo*. Η εξενδίνη-4 περιέχει ένα αμινοξύ γλυκίνης στη θέση 2 και έτσι είναι ανθεκτική στον τεμαχισμό από το ένζυμο DPP-4.

Η εξενδίνη παρουσιάζει όλες τις δράσεις του GLP-1 που αφορούν στη μείωση της γλυκόζης, παρόλα αυτά είναι πολύ πιο ισχυρές από αυτές του ενδογενούς GLP-1 έπειτα από παρεντερική χορήγηση, λόγω των ενισχυμένων φαρμακοκινητικών της ιδιοτήτων [79]. Χορήγηση δύο φορές ημερησίως τριών διαφορετικών δόσεων εξενδίνης-4 σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 που ελάμβαναν ένα ή δύο αντιδιαβητικούς παράγοντες από του στόματος οδήγησε σε σημαντική μείωση του σακχάρου του αίματος και μείωση της HbA1c από 0,7% έως 1,1% μετά από 28 ημέρες θεραπείας [126]. Οι μελέτες της φάσης 3 όρισαν την αποτελεσματικότητα της εξενδίνης-4 σε 5 ή 10 mg δύο φορές ημερησίως, προστιθέμενη στην αγωγή ασθενών που δεν επιτυγχάνουν τους γλυκαιμικούς στόχους με μετφορμίνη, σουλφονουλουρία ή συνδυασμό τους για διάστημα μεγαλύτερο των 30 εβδομάδων.

Η εξενδίνη-4 (εξενατίδη) ήταν αποτελεσματική στη μείωση της HbA1c και στις 3 ομάδες θεραπείας περίπου σε ποσοστό 0,9% με τη ναυτία να αποτελεί την κυριότερη παρενέργεια που παρατηρήθηκε και στις τρεις μελέτες [127][128][129]. Περίπου 34% με 46% των ασθενών επέτυχαν τιμή της HbA1c κάτω από 7% έπειτα από προσθήκη της εξενατίδης στη θεραπεία τους [127][128][129]. Οι ασθενείς που ελάμβαναν συνοδό θεραπεία με σουλφονουλουρία παρουσίασαν έναν αυξημένο ποσοστό ήπιων έως μέτριων υπογλυκαιμιών, ωστόσο η θεραπεία με εξενδίνη-4 συνδέθηκε με μετρίου βαθμού απώλεια βάρους σε όλες τις θεραπευτικές ομάδες [127][128][129].

Παρόλο που αντισώματα έναντι της εξενατίδης ανιχνεύθηκαν στο 41%-49% των θεραπευόμενων ασθενών έπειτα από 30 εβδομάδες [127][128][129] η παρουσία ή απουσία αντισωμάτων δεν συνδέεται με την ανταπόκριση στη θεραπεία των ασθενών που τη λαμβάνουν [127][128][129].

Η εξενατίδη έχει επίσης συγκριθεί με την ινσουλίνη glargine σαν επιπρόσθετη θεραπεία για ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 που δεν παρουσιάζουν επαρκή ρύθμιση με αντιδιαβητικούς παράγοντες από του στόματος και με μέση τιμή HbA1c

έναρξης της θεραπείας 8,2%- 8,3%. Η εξενατίδη και η ινσουλίνη glargine κατέληξαν σε συγκρίσιμες μειώσεις της HbA1c έπειτα από περίοδο θεραπείας 26 εβδομάδων [130].

Η εξενατίδη εμφάνισε μεγαλύτερη μείωση στην μεταγευματική γλυκόζη, ενώ η ινσουλίνη glargine ήταν πιο αποτελεσματική στη μείωση της γλυκόζης νηστείας. Η επίπτωση των παρενεργειών από το γαστρεντερικό σύστημα, συμπεριλαμβανομένης της ναυτίας, εμέτου και διάρροιας ήταν σημαντικά υψηλότερη στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εξενατίδη, όμως η εξενατίδη σχετίστηκε με μία μέση απώλεια βάρους κατά 2,3 κιλά, ενώ οι ασθενείς που θεραπεύονταν με ινσουλίνη glargine αύξησαν το βάρος τους κατά μέσο όρο 1,8 κιλά [130].

Οι συμπληρωματικές προσεγγίσεις για την ανάπτυξη των αγωνιστών των GLP-1R περιλαμβάνουν τη γενιά των μακράς δράσης ανθεκτικών στο DPP-4 αναλόγων **(Εικόνα 6)**. Η λιραγλουτίδη (NN2211) είναι ένα ακυλιωμένο με λιπαρά οξέα μόριο GLP-1 που εμφανίζει ένα παρατεταμένο φαρμακοκινητικό προφίλ έπειτα από χορήγηση μίας μόνο δόσεως λόγω μη ομοιοπολικής σύνδεσης με την αλβουμίνη [131] **(Εικόνα 6)**. Η λιραγλουτίδη μιμείται όλες τις δράσεις του ενδογενούς GLP-1 και μειώνει αποτελεσματικά τη γλυκόζη αίματος σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 [132]. Στον **Πίνακα 1** παρουσιάζονται συγκριτικά η εξενατίδη και η λιραγλουτίδη όσον αφορά τα βασικά χαρακτηριστικά τους [133][134].

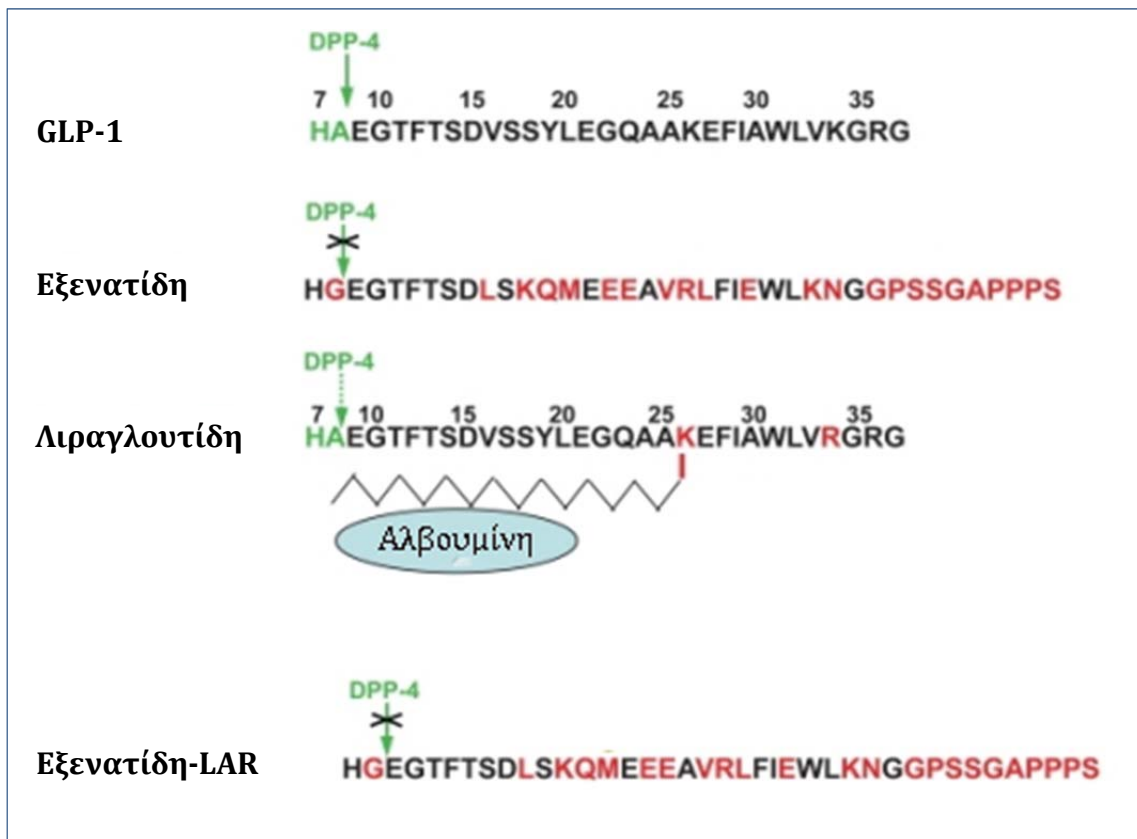
Ο παρατεταμένος χρόνος ημίσειας ζωής της αλβουμίνης- κατά μέσο όρο 11 ημέρες στους ανθρώπους – ενθάρρυνε την ανάπτυξη των CJC-1131 και Albugon, αγωνιστών των GLP-1R με ακόμα πιο παρατεταμένη διάρκεια δράσεως *in vivo* [47][71]. Επιπρόσθετα, ένας τύπος μακράς δράσης της εξενδίνης-4 (Exenatide-LAR) που αναπτύχθηκε χρησιμοποιώντας ένα διάλυμα μικροσφαιριδιακού πολυλακτιδικού γλυκολιδίου, φαίνεται να ελέγχει τα επίπεδα σακχάρου για εβδομάδες σε διαβητικά ποντίκια [135] και βρίσκεται σε τελικό στάδιο κλινικών δοκιμών σε ανθρώπους με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 **(Εικόνα 6)**.

Πίνακας 1. Σύγκριση εξενατίδης (δισ ημερησίως) και λιραγλουτίδης

	Λιραγλουτίδη	Εξενατίδη
Χρόνος ημίσειας ζωής	13 ώρες	2,4 ώρες
Μεγίστη δόση	1,8mg μια φορά ημερησίως ανεξαρτήτως γεύματος	10mg δισ ημερησίως 60 λεπτά προ γεύματος
Νεφρική απέκκριση	Όχι	Ναι
Ομολογία με το εγγενές GLP-1	97%	53%
Σχηματισμός αντισωμάτων	9-13%	40-60%
Επιβράδυνση γαστρικής κένωσης	Ελάχιστη	Σημαντική
Μέση μείωση HbA1c	1,12	0,79
Μείωση γλυκόζης νηστείας	1,61-2,12mmol/L	0,60-1,4mmol/L
Μείωση μεταγευματικής γλυκόζης	↓↓	↓↓↓
Μέση μείωση βάρους	3,24kg	2,87kg
Μέση μείωση συστολικής αρτηριακής πίεσης	2,51-3,45mmHg	2,0-3,4mmHg
Μέση μείωση διαστολικής αρτηριακής πίεσης	0,51-1,05 mmHg	1,7-1,98 mmHg
Μέση αύξηση καρδιακών παλμών	3,38/λεπτό	0,69/λεπτό
Ναυτία	21,0-25,5%	28,0-34,5%
Παγκρεατίτις	Σπάνια	Σπάνια
Σοβαρές υπογλυκαιμίες	Σπάνια	Σπάνια
Μυελοειδής καρκίνος θυρεοειδούς	Ίσως	Όχι

3.8 Το ένζυμο DPP-4

Οι συμπληρωματικές προσεγγίσεις για ενίσχυση της δράσεως των GLP-1 και GIP αφορούν την αναστολή της δράσεως του CD26, επίσης γνωστού ως DPP-4, του ενζύμου-κλειδί υπεύθυνου για τον τεμαχισμό και την απενεργοποίηση και των δύο παραπάνω πεπτιδίων στο προτελευταίο αμινοξύ της αλανίνης [136]. Το DPP-4 είναι ένα πολύπλοκο, ευρέως εκφραζόμενο ένζυμο, που υπάρχει σε 2 κύριες μορφές: μία «αγκυροβολημένη» στη μεμβράνη, κατά το μεγαλύτερο μέρος εξωκυτταρική πρωτεΐνη, ικανή για επαγωγή ενδοκυτταρικών οδών μετάδοσης σημάτων, και ένα διαλυτό κυκλοφορόν ένζυμο το οποίο ασκεί ενζυματική δράση.



Εικόνα 6. Ακολουθία αμινοξέων στα GLP-1, εξενατίδη, λιραγλουτίδη και εξενατίδη-LAR. Το αμινοτελικό διπεπτίδιο HA (με πράσινα γράμματα) που απαντάται στο GLP-1 και τη λιραγλουτίδη αποτελεί τη θέση πρωτεολυτικής δράσης του ενζύμου DPP-4. Τα αμινοξέα με κόκκινα γράμματα αντιπροσωπεύουν τα διαφορετικά αμινοξέα σε σχέση με το GLP-1. Η διακεκομμένη πράσινη γραμμή καταδεικνύει μειωμένη πρωτεολυτική δράση. (Τροποποιημένη από: Chia CW, Egan JM. Role and development of GLP-1 receptor agonists in the management of diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2009 May 15;2:37).

Η βιολογική σημασία του DPP-4 έχει επίσης διερευνηθεί σε ζωικά μοντέλα έπειτα από χορήγηση εκλεκτικών και μη εκλεκτικών αναστολέων του DPP-4 σε ποντίκια με μη ενεργές μεταλλάξεις του DPP-4. Τα ποντίκια Fischer 344/CRJ με μία μη -ενεργή μετάλλαξη του DPP-4 παρουσιάζουν μειωμένα επίπεδα CD4(+) T- λεμφοκυττάρων εις απάντηση σε ανοσοποίηση με πρωτεΐνη αυγού, σε συνδυασμό με σημαντικά μειωμένους ειδικούς για την πρωτεΐνη αυγού, τίτλους IgE [137].

Παρομοίως, τα ποντίκια με ανενεργό CD26 παρουσιάζουν μία διαφοροποιημένη κατανομή των σπληνικών T λεμφοκυττάρων και μειωμένο επίπεδο των κυκλοφορούντων CD4(+) NKT λεμφοκυττάρων [138]. Επιπρόσθετα, τα επίπεδα πλάσματος των ολικών IgG, IgG1, IgG2a, και IgE ήταν χαμηλότερα στο πλάσμα των ποντικίων CD26 -/- έπειτα από ανοσοποίηση με μιτογόνο pokeweed, σε συνδυασμό με μειωμένη σύνθεση IL-4 και IL-2 και καθυστερημένη παραγωγή IFN-g [138].

Επιπρόσθετα, τα ποντίκια CD26 -/- εμφάνισαν ελαττώματα στην αλγαισθησία [139] και παρουσίασαν αυξημένη βαρύτητα της παρατηρούμενης αρθρίτιδας [140]. Κατά πόσον υπομέγιστη υψηλής ειδικεύσης αναστολή μόνο της καταλυτικής δράσης του DPP-4 θα συνδεθεί με παρόμοιους φαινοτύπους σε ανθρώπους που θεραπεύονται χρονίως με αναστολείς των DPP-4 είναι υπό διερεύνηση.

Υπάρχουν αποδείξεις από γενετικές μελέτες που υποστηρίζουν έναν βασικό ρόλο του DPP-4 στη ομοιόσταση της γλυκόζης. Τα ποντίκια Fischer 344/CRJ εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα GLP-1 και μειωμένα επίπεδα σακχάρου, έπειτα από φόρτιση με γλυκόζη [141]. Παρομοίως, ποντίκια με στοχευμένη απενεργοποίηση του γονιδίου του DPP-4 εμφανίζουν βελτιωμένη ανοχή στη γλυκόζη, αυξημένα επίπεδα GLP-1, GIP και ινσουλίνης, βελτιωμένη ινσουλινοευαισθησία και ανθεκτικότητα στην επαγόμενη από δίαιτα παχυσαρκία [142][143]. Επιπλέον, χημικοί αναστολείς του DPP-4 παρεμποδίζουν την απενεργοποίηση αμφότερων των GLP-1 και GIP και μειώνουν τη γλυκόζη του αίματος τόσο σε προκλινικές [144][145] όσο και σε κλινικές μελέτες σε ανθρώπους [146][147].

Η αναστολή της δραστηριότητας του DPP-4 σε 4 μελέτες των 52 εβδομάδων μειώνει τα επίπεδα HbA1c σε συνδυασμό με αποτροπή αύξησης του βάρους, ενίσχυση της λειτουργίας του β κυττάρου και καταστολή της γλυκαγόνης του πλάσματος σε ανθρώπους με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 [146][148][149]. Πολλαπλά πεπτίδια και χυμοκίνες περιέχουν μία αλανίνη ή προλίνη στη θέση 2 και είναι ευάλωτες στον τεμαχισμό από το DPP-4. Η ακριβής ταυτότητα του πεπτιδικών υποστρωμάτων που

μεσολαβούν για της δράσεις του DPP-4 που αφορούν στη μείωση της γλυκόζης βρίσκεται υπό διερεύνηση.

Οι αναστολείς του DPP-4 χάνουν τελείως την ικανότητά τους να μειώνουν τη γλυκόζη αίματος στα ποντίκια με γενετική διαταραχή αμφότερων των υποδοχέων του GLP-1 και του GIP [115]. Τα αποτελέσματα των πειραμάτων που χρησιμοποιούν μη εκλεκτικούς έναντι λίαν εκλεκτικών αναστολέων του DPP-4 υποδηλώνουν ότι οι εκλεκτικοί για το DPP-4 αναστολείς είναι απολύτως ασφαλείς όταν χορηγούνται σε υψηλές δόσεις σε ποντικούς και σκύλους και δεν αναστέλλουν την ενεργοποίηση των T κυττάρων *in vitro* σε ανθρώπους [150]. Κατά πόσο η χρόνια εκλεκτική αναστολή της δραστηριότητας του DPP-4 σε ανθρώπους θα προκαλέσει σημαντική διαταραχή στην δράση πεπτιδίων όπως το ενεργοποιούμενο από την αδενυλική κυκλάση υποφυσιακό πολυπεπτίδιο [151], ο προερχόμενος από στρωματικά κύτταρα παράγοντας 1 (stromal cell-derived factor-1 -SDF-1) [140], ή η ουσία P [139] βρίσκεται υπό συζήτηση.

B. ΜΕΤΑΓΕΥΜΑΤΙΚΗ ΛΙΠΑΙΜΙΑ

1. Γενικά

Η ανθρώπινη φύση και η απεριόριστη πρόσβαση σε τροφή είναι ένας συνδυασμός που οδηγεί στο ότι οι άνθρωποι των ανεπτυγμένων χωρών της Δύσης ουσιαστικά βρίσκονται συνεχώς σχεδόν σε μεταγευματική κατάσταση δηλ. στην περίοδο από την κατάποση της τροφής και 6-8 ώρες έπειτα από αυτήν. Παρόλα αυτά οι περισσότερες μελέτες που αφορούν στο λιποπρωτεϊνικό μεταβολισμό έχουν επικεντρωθεί στην κατάσταση μετά την απορρόφηση των θρεπτικών συστατικών, κατά την οποία η ισορροπία μεταξύ της μεταφοράς και του μεταβολισμού του απορροφώμενου λίπους έχει επιτευχθεί. Οι μελέτες αυτού του είδους ερευνούν τον ενδογενή μηχανισμό του μεταβολισμού των λιπιδίων. Οι μελέτες που αφορούν στη μεταγευματική κατάσταση, ωστόσο, λαμβάνουν υπόψη τα μεταβολικά βήματα τόσο των ενδογενών όσο και των εξωγενών μηχανισμών [152].

Τα αυξημένα μεταγευματικά επίπεδα των χυλομικρών του πλάσματος σε στεφανιαίους ασθενείς παρατηρήθηκαν πριν από περισσότερα από 60 έτη ^[153]. Το 1950 ο Moreton ^[153] πρότεινε μία καινούρια θεωρία σύμφωνα με την οποία η ανάπτυξη της αθηρωμάτωσης μπορεί να προέλθει από υποτροπιάζουσα αύξηση των χυλομικρών στο αίμα, λόγω επαναλαμβανόμενης κατανάλωσης λιπαρών γευμάτων κατά τη διάρκεια της ζωής. Παρόλα αυτά, το ενδιαφέρον για μελέτη των μεταγευματικών λιπιδίων μειώθηκε έπειτα από την παρατήρηση ότι τα μεταγευματικά τριγλυκερίδια ήταν στενά συνδεδεμένα με τη συγκέντρωση των τριγλυκεριδίων νηστείας. Η δημοσίευση του Zilversmit ^[154] το 1979 επανέφερε το ενδιαφέρον στο συγκεκριμένο πεδίο με την ανακάλυψη των δύο μορφών της απολιποπρωτεΐνης Β (apoB), που ονομάστηκαν apoB -100 (η μορφή που παράγεται στο ήπαρ) και apoB-48 (η μορφή που παράγεται στα εντεροκύτταρα), θέτοντας έτσι τις βάσεις για τον διαχωρισμό των ηπατικών και εντερικών πλούσιων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνικών (TRL) κλασμάτων ^[155]. Η μεταγευματική απάντηση ελέγχεται από πολλαπλούς παράγοντες όπως τα επίπεδα λιπιδίων νηστείας, η διαίτα, γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες.

2. Φυσιολογία της μεταγευματικής λιπαιμίας

Το γεγονός ότι τόσο η τριακυλογλυκερόλη του πλάσματος (TAG) όσο και η λιποπρωτεϊνική χοληστερόλη υψηλής πυκνότητας (high density lipoprotein cholesterol- HDL-C) μπορούν να προβλέψουν την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου είναι αναμενόμενο εφόσον και οι δύο είναι στενά και αντιστρεπτά συνδεδεμένες. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι η HDL-C σχηματίζεται κατά ένα μέρος στη διάρκεια του φυσιολογικού μεταβολισμού των πλούσιων σε TAG λιποπρωτεϊνών (TAG-rich lipoproteins - TRLs) ^[156]. Επιπρόσθετα, όταν η υπερτριγλυκεριδαιμία είναι παρούσα δημιουργείται η λίαν αθηρογόνος LDL (low-density lipoprotein), αυξάνοντας το αθηρογενετικό δυναμικό του πλάσματος.

Αυτά τα στοιχεία είναι εντόνως αθηρογόνα έπειτα από οξειδωτική και γλυκαιμική μετατροπή, λόγω της επεξεργασίας τους από υποδοχείς που υπερεκφράζονται σε ενεργοποιημένα μονοκύτταρα που φαγοκυτταρώνουν τα στοιχεία αυτά και

μετατρέπονται σε μακροφάγα με τελική κατάληξη τη δημιουργία αφρωδών κυττάρων [157]. Η παρουσία πολλών σωματιδίων χαμηλής πυκνότητας LDL είναι πολύ συχνή σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο, σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και αντίσταση στην ινσουλίνη γενικότερα [158][159].

Τα TRL παράγονται κυρίως μεταγευματικά και οι άνθρωποι στο λεγόμενο Δυτικό κόσμο βρίσκονται σε μεταγευματική κατάσταση την περισσότερη ώρα της ημέρας, γεγονός που οδηγεί σε συνεχή διέγερση του ενδοθηλίου από αθηρωματικά λιποπρωτεϊνικά κατάλοιπα [160][161].

Τα ενδογενή TRL (πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη -very low-density lipoprotein- VLDL) και τα εξωγενή TRL (χυλομικρά) μοιράζονται τον ίδιο μεταβολικό δρόμο, δηλ. μέσω της συνδεδεμένης με το ενδοθήλιο λιποπρωτεϊνικής λιπάσης (lipoprotein lipase - LPL), που υδρολύει τα TAG σε γλυκερόλη και τρία λιπαρά οξέα. Αυξημένα επίπεδα μη εστεροποιημένων «ελεύθερων» λιπαρών οξέων (non-esterified ("free") fatty acids- NEFAs) σαν αποτέλεσμα της παχυσαρκίας και κυρίως λόγω υπερθερμιδικής διαίτας θεωρούνται μία από τις αιτιολογικές συνιστώσες -κλειδί του μεταβολικού συνδρόμου [162].

Στην μεταγευματική φάση, λόγω της περιορισμένης διαθεσιμότητας LPL, συμβαίνει ανταγωνισμός για τα επίπεδα LPL, που οδηγεί σε συσσώρευση των TRL. Αυτός ο ανταγωνισμός είναι πιο πιθανός όταν είναι παρούσα υπερτριγλυκεριδαιμία νηστείας, όπως παρατηρείται στο μεταβολικό σύνδρομο στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και τη συγγενή συνδυασμένη υπερλιπιδαιμία (familial combined hyperlipidaemia- FCHL) [163].

Ωστόσο, έχει επίσης δειχθεί ότι από το σύνολο των ασθενών με πρώιμη στεφανιαία νόσο, το 40% έχουν φυσιολογικά επίπεδα λιπιδίων πλάσματος νηστείας [164], ενώ οι περισσότεροι από αυτούς τους ασθενείς έχουν διαταραγμένη κάθαρση των μεταγευματικών λιποπρωτεϊνών [165][166]. Η αθηρωμάτωση επομένως θεωρείται από ορισμένους ότι αποτελεί και μεταγευματικό φαινόμενο [167][168].

Μία σημαντική λειτουργία των εντεροκυττάρων είναι η ενεργητική απορρόφηση του διαιτητικού λίπους και της χοληστερόλης μέσω του σχηματισμού των χυλομικρών. Η ενδοκυτταρική παραγωγή των χυλομικρών συμβαίνει στα εντεροκύτταρα μέσω μιας σειράς πολύπλοκων κυστιδιακών αλληλεπιδράσεων. Η παραγωγή των χυλομικρών ξεκινά με τη συν- μεταγραφική λιπιδιοποίηση της apoB-48 από τη μικροσωματική πρωτεΐνη μεταφοράς των τριγλυκεριδίων (microsomal triglyceride transfer protein -

MTP) προκειμένου να σχηματιστεί ένα πλούσιο σε φωσφολιπίδια, πυκνό, πρωταρχικό χυλομικρό. Επιπρόσθετη λιπιδιοποίηση επιτυγχάνεται μέσω της συνεργασίας των τριγλυκεριδίων που προέρχονται από λιπαρά οξέα ποικίλων καταβολών.

Τα χυλομικρά μεταφέρονται στη συνέχεια από το ενδοπλασματικό δίκτυο στο σύστημα Golgi χρησιμοποιώντας ένα εξειδικευμένο κυστιδιακό σωματίδιο που ονομάζεται κυστίδιο μεταφοράς του προχυλομικρού (prechylomicron transport vesicle PCTV) [169][170][171]. Έπειτα από περαιτέρω ωρίμανση στο σύστημα Golgi, το ώριμο πλέον χυλομικρό εξωκυτταρώνεται στην βασικοκυτταρική μεμβράνη του εντεροκυττάρου. Ο σχηματισμός του PCTV φαίνεται να είναι το βήμα που περιορίζει το ρυθμό της μεταφοράς του διαιτητικού λίπους κατά μήκος του εντεροκυττάρου. Έχουν προταθεί δύο μοντέλα για το σχηματισμό των χυλομικρών στα εντεροκύτταρα [172].

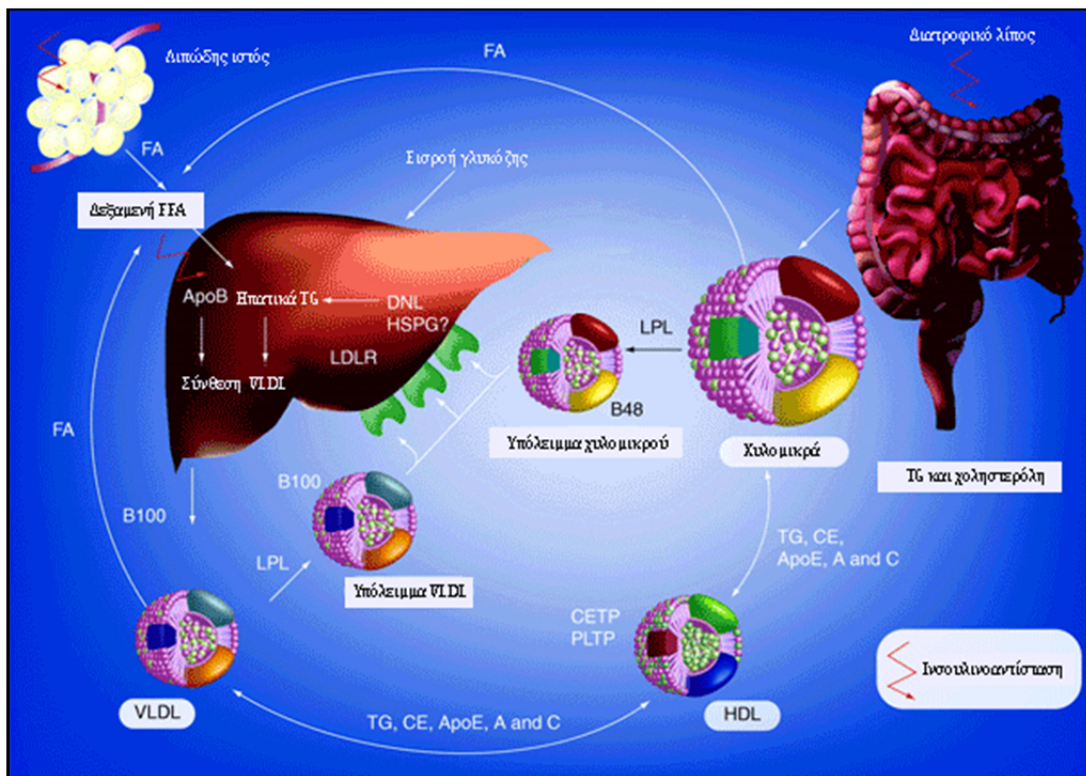
Στο πρώτο μοντέλο, ο σχηματισμός των μικρών χυλομικρών (χαμηλή πυκνότητα, σχετικά πτωχά σε λιπίδια, προσομοιάζοντα με VLDL στοιχεία) και τα μεγάλα, ελαφρά, πλούσια σε τριγλυκερίδια χυλομικρά προτείνεται ότι προκύπτουν από δύο ανεξάρτητα μεταβολικά μονοπάτια. Το δεύτερο μοντέλο βασίζεται στην ιδέα της εξάπλωσης της επιφάνειας. Σε αυτό το μοντέλο, τα κλάσματα της πρωταρχικής λιποπρωτεΐνης [173] και πλούσιες σε τριγλυκερίδια λιπιδιακές 'σταγόνες' διαφορετικών μεγεθών σχηματίζονται ξεχωριστά και έπειτα αναμειγνύονται για να σχηματίσουν διαφοροποιημένες λιποπρωτεΐνες.

Μία σειρά ανακαλύψεων κατά τα τελευταία χρόνια, έχει βοηθήσει στην κατανόηση της διαδικασίας του σχηματισμού των εντερικών χυλομικρών, συμπεριλαμβανομένης της απομόνωσης από το λεπτό έντερο του ποντικού των PCTV [174][175] που κυκλοφορούν από το ενδοπλασματικό δίκτυο στο σύστημα Golgi, μεταφέροντας προπομπούς των χυλομικρών, την ανίχνευση του MTP στο σύστημα Golgi των εντεροκυττάρων [176] καθώς και την πρόσφατη ανακάλυψη ότι η GTPάση Sar1 των κυστιδίων COPII [177] είναι κριτικής σημασίας για την κυκλοφορία και παραγωγή των χυλομικρών. Οι μεταλλάξεις της Sar1 αποδείχθηκε πρόσφατα ότι ευθύνεται για το φαινότυπο της ασθένειας συγκράτησης των χυλομικρών [178] κατά την οποία η παραγωγή των χυλομικρών παρεμποδίζεται παρά τις φυσιολογικές συγκεντρώσεις apoB-48 and MTP, καταδεικνύοντας έτσι τον κριτικό ρόλο της Sar1 GTPάσης στην ενδοκυτταρική μεταφορά και έκκριση των χυλομικρών.

3. Μεταβολισμός λιπιδίων σε σύνδρομο αντίστασης στην ινσουλίνη

Υπάρχει αυξανόμενος όγκος δεδομένων σε ζωικά μοντέλα, αλλά και σε ανθρώπους που υποδεικνύουν δυσλειτουργία του εντερικού λιποπρωτεϊνικού μεταβολισμού σε καταστάσεις που χαρακτηρίζονται από ανοχή στην ινσουλίνη. Η μεταγευματική αύξηση των TRL είναι ένα αναγνωρισμένο χαρακτηριστικό της διαβητικής δυσλιπιδαιμίας και περιλαμβάνει την συσσώρευση των εντερικά παραγόμενων λιποπρωτεϊνών που περιέχουν apoB-48 [179][180] (Εικόνα 7).

Μέχρι πρόσφατα, οι μελέτες σε ποντίκια και ανθρώπους επικεντρώνονταν στην καθυστερημένη κάθαρση των TRL ως τον κυρίαρχο μηχανισμό που είναι υπεύθυνος για την συσσώρευσή τους στις καταστάσεις που σχετίζονται με ανοχή στην



Εικόνα 7. Σχηματική απεικόνιση του μεταβολισμού των λιπιδίων σε καταστάσεις ανοχής στην ινσουλίνη. CE = χολεστερινικός εστέρας (Cholesteryl ester), CETP = πρωτεΐνη μεταφοράς χολεστερινικών εστέρων (Cholesteryl ester transfer protein), DNL = De novo λιπογένεση, FA = λιπαρά οξέα, FFA = ελεύθερα λιπαρά οξέα, HSPG = ηπαρινο-σουλφιδικές πρωτεογλυκάνες (Heparan sulfate proteoglycans), LDLR = υποδοχέας LDL, LPL = λιποπρωτεϊνική λιπάση (Lipoprotein lipase), PLTP = πρωτεΐνη μεταφοράς φωσφολιπιδίων (Phospholipid transfer protein), TG = τριγλυκερίδια (Triglyceride). (Τροποποιημένη από: Postprandial triglyceride-rich lipoproteins in insulin resistance and Type 2 diabetes. N. Matikainen, M.R Taskinen. Future Lipidology 2008; 3(5): 531-543)

ινσουλίνη. Παρά τα άφθονα δεδομένα που υποστηρίζουν την καθυστερημένη κάθαρση των εντερικά παραγόμενων λιποπρωτεϊνών, υπάρχει περιορισμένος όγκος πληροφοριών στη βιβλιογραφία που αφορούν την έκκριση των λιποπρωτεϊνών που περιέχουν apoB-48 σε καταστάσεις αντίστασης στην ινσουλίνη και στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

Οι μελέτες σε ζωικά μοντέλα που παρουσιάζουν αντίσταση στην ινσουλίνη, όπως το χρυσό χάμστερ της Συρίας διατρεφόμενο με δίαιτα είτε υψηλής φρουκτόζης ή υψηλής περιεκτικότητας σε λίπος και το ποντίκι της άμμου (*Psammomys obesus*) διατρεφόμενου με προκαθορισμένα γεύματα έχουν δείξει υπερπαραγωγή εντερικών λιποπρωτεϊνών που περιέχουν apoB-48. Το ήπαρ του χάμστερ είχε προηγουμένως δειχθεί ότι παρουσίασε έκκριση αποκλειστικά λιποπρωτεϊνών που περιέχουν apoB-100, ενώ είχε ανιχνευθεί στο ήπαρ αμελητέα μεταγραφική δραστηριότητα apoB mRNA [181][182]. Επιπρόσθετη βιβλιογραφία επιβεβαιώνει τα παραπάνω ευρήματα [183][184].

Η μέτρηση της παραγωγής των λιποπρωτεϊνών που περιέχουν apoB-48 στο χάμστερ, επομένως, καθιστά δυνατή τη μελέτη της εντερικής παραγωγής των λιποπρωτεϊνών *in vivo*, διαφοροποιώντας τη από την ηπατική, στα σύνδρομα αντίστασης στην ινσουλίνη.

Το διατρεφόμενο με φρουκτόζη και με υψηλής περιεκτικότητας σε λίπος δίαιτα χάμστερ δεν παρουσίασε μόνο αύξηση στην έκκριση των ηπατικών λιποπρωτεϊνών [184][185], αλλά επίσης δύο έως τέσσερις φορές αυξημένη παραγωγή των apoB-48 *in vivo* συγκρινόμενο με τα χάμστερ που διατρέφονταν με προκαθορισμένα γεύματα [186][187]. Η αυξημένη έκκριση των εντερικών λιποπρωτεϊνικών κλασμάτων που περιέχουν apoB-48 επιβεβαιώθηκε *ex vivo* σε πρώιμα καλλιιεργούμενα εντεροκύτταρα που προήλθαν από χάμστερ που διατρέφονται με φρουκτόζη ή με δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λίπος.

Παρόμοια με την ηπατική υπερπαραγωγή των λιποπρωτεϊνών που περιέχουν apoB-100, τα πειράματα *ex vivo* έδειξαν ότι η χρόνια διατροφή με φρουκτόζη και η υψηλής περιεκτικότητας σε λίπος διατροφή συνδέθηκε με μεγαλύτερη ευστάθεια της ενδοκυτταρικής apoB-48, ενίσχυσε την *de novo* λιπογένεση στο εντεροκύτταρο, αύξησε την ενδογενή σύνθεση των τριγλυκεριδίων και των χολεστερινικών εστέρων και σχετίστηκε με αυξημένη έκφραση της πρωτεΐνης - κλειδί που εμπλέκεται στην εντερική λιποπρωτεϊνική συγκέντρωση, τη μάζα και τη δραστικότητα του MTP

(microsomal triglyceride transfer protein - μικροσωματική πρωτεΐνη μεταφοράς τριγλυκεριδίων)^[186].

Πρόσφατα δείχθηκε ότι η ροσιγλιταζόνη, ένας αγωνιστής των υποδοχέων PPAR γ (peroxisome proliferators activated receptor γ) και ευαισθητοποιητής στην ινσουλίνη, οδηγεί σε αυξημένη μάζα της MTP και αντιστρέφει την εντερική υπερπαραγωγή των πιθανά αθηρωματικών λιποπρωτεϊνών σε ζωικά μοντέλα που εμφανίζουν αντοχή στην ινσουλίνη όταν διατρέφονταν με φρουκτόζη ή δίαιτα με υψηλή περιεκτικότητα σε λίπος, πιθανώς σαν αποτέλεσμα ινσουλινικής ευαισθητοποίησης του εντέρου ^{[186][187]}.

Επίσης έχει δειχθεί ότι η εντερική λιποπρωτεϊνική παραγωγή μπορεί να διεγερθεί από μία οξεία αύξηση στο πλάσμα των ελεύθερων λιπαρών οξέων (free fatty acids-FFAs) ^[188], γεγονός που δεικνύει ότι η εντερική λιποπρωτεϊνική παραγωγή μπορεί να ελέγχεται από τα FFA του πλάσματος και όχι απλά από την διαθεσιμότητα του λίπους στο εντεροκύτταρο μέσω του γαστρεντερικού σωλήνα, όπως πιστευόταν παλαιότερα^[189].

Πρώιμες μελέτες έδειξαν ότι η σύνθεση των τριγλυκεριδίων στο λεπτό έντερο είναι αυξημένη σε διαβητικά ποντίκια με έλλειψη ινσουλίνης συνοδεύεται από αυξημένη διακίνηση τριγλυκεριδίων ^[190]. Τα διαβητικά ποντίκια μπορούν να χρησιμοποιήσουν την κυκλοφορούσα γλυκόζη για νεοσύνθεση τριγλυκεριδίων, εφόσον το λεπτό έντερο περιέχει τα απαραίτητα ένζυμα για τη σύνθεση τριγλυκεριδίων από τη γλυκόζη ^[190].

Περαιτέρω αποδείξεις για *de-novo* σύνθεση λιπαρών οξέων στο έντερο των χάμστερ αναφέρθηκαν από τους Field και συνεργάτες ^{[191][192][193]}, οι οποίοι παρατήρησαν μία θετική σχέση με την εντερική έκφραση της πρωτεΐνης SREBP-1c (sterol regulatory element binding protein), έναν μεταφραστικό παράγοντα κλειδί που εμπλέκεται στη *de novo* λιπογένεση.

Προ ολίγων ετών δείχθηκε μία σύνδεση μεταξύ αυτών των ανωμαλιών και της εντερικής αντοχής στην ινσουλίνη συμπεριλαμβανομένων των δεδομένων για την ενεργοποίηση της PTP-1B protein tyrosine phosphatase-1B, την ERK1/2 (extracellular signal-related kinase) και την SREBP-1c ^[194]. Οι μελέτες των Levy και άλλων ^{[195][196]} στο ποντίκι της άμμου φαίνεται να υποστηρίζουν τις παρατηρήσεις στα χάμστερ που διατρέφονται με φρουκτόζη και σε αυτά που διατρέφονται με υψηλής περιεκτικότητας σε λίπος δίαιτα.

Το ποντίκι της άμμου αναπτύσσει παχυσαρκία και αντοχή στην ινσουλίνη όταν απομακρύνεται από τη συνήθη του διατροφή με χυμώδη φυτά και τη συνηθισμένη διατροφή των τρωκτικών ^[197]. Τα ποντίκια της άμμου που διατρέφονταν με την συγκεκριμένη σύνθεσης δίαιτα, παρουσίασαν σημαντικά υψηλότερους ρυθμούς *de-novo* σύνθεσης τριγλυκεριδίων, apoB-48 και λιποπρωτεϊνών πλούσιων σε τριγλυκερίδια, υποδηλώνοντας ότι η ανάπτυξη μιας ανθεκτικής στην ινσουλίνη/διαβητικής κατάστασης στο P. Obesus προκαλεί υπερπαραγωγή των εντερικών λιποπρωτεϊνών που περιέχουν apoB-48.

Οι Levy et. al. ^[198] επέκτειναν τα αρχικά τους ευρήματα στο P. Obesus δείχνοντας ότι τα n-3 λιπαρά οξέα που περιέχονται στις τροφές βελτιώνουν τη μεταφορά των λιπιδίων στο έντερο των διαβητικών τρωκτικών. Οι μελέτες που βλέπουν το φως τα τελευταία χρόνια από έναν αριθμό διαφορετικών εργαστηρίων που εργάζονται πάνω σε ποικίλα ζωικά μοντέλα που αφορούν την αντίσταση στην ινσουλίνη και το διαβήτη, συνηγορούν σε μεγάλο βαθμό με την άποψη ότι ο εντερικός μεταβολισμός των λιποπρωτεϊνών διαφοροποιείται σε μεγάλο βαθμό στις καταστάσεις όπου παρουσιάζεται αντοχή στην ινσουλίνη.

Οι Vine et. al. ^[199] ανέφεραν διαταραγμένο μεταβολισμό της apoB-48 στα παχύσαρκα, εμφανίζοντα αντοχή στην ινσουλίνη JCR: LA-cp ποντίκια και μεγαλύτερη παρουσία της apoB-48 στη λέμφο. Η μεταγευματική συγκέντρωση των apoB-48 χυλομικρών ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στα cp/cp ποντίκια παρά στα συνομήλικά τους, αδύνατα ποντίκια ελέγχου. Τα cp/cp παχύσαρκα ποντίκια επίσης παρουσίασαν πολύ μεγαλύτερη απορρόφηση, εμφάνιση και συσσώρευση τριγλυκεριδίων κατά τις πρώτες μεταγευματικές ώρες^[199].

Οι Lally et al. ^[200] μελέτησαν τα γονίδια που επηρεάζουν την απορρόφηση της χοληστερόλης και την συγκέντρωση των χυλομικρών σε ποντίκια που κατέστησαν διαβητικά με στρεπτοζωτοκίνη. Το NPC1L1 (Neimann-Pick C1-like1)- mRNA αυξήθηκε σημαντικά στο έντερο και το ήπαρ των διαβητικών ποντικών, ενώ οι συνδεδόμενοι με το ATP μεταφορείς G5 και G8 (ABCG5/8) mRNA μειώθηκαν σε αμφότερα το έντερο και το ήπαρ. Η έκφραση του MTP ήταν σημαντικά αυξημένη τόσο στο έντερο όσο και στο ήπαρ.

Τα ευρήματα αυτά φαίνεται να στηρίζουν την αντίληψη ότι η επαγωγή μιας διαβητικής κατάστασης συνδέεται με υπολογίσιμες αλλαγές στην έκφραση των εντερικών γονιδίων σε συνδυασμό με ανωμαλίες στην λιπιδιακή παραγωγή των

χυλομικρών. Οι μελέτες στα διαβητικά, με υψηλά επίπεδα λιπιδίων ποντίκια του είδους Zucker επίσης αποκάλυψαν στοιχεία για μη φυσιολογικό εντερικό μεταβολισμό των χυλομικρών.

Οι Lally et al. [201] έδειξαν αυξημένα τριγλυκερίδια χυλομικρών, χοληστερόλη και apoB-48 σε διαβητικά, μη θεραπευόμενα ποντίκια. Άλλο ένα ενδιαφέρον στοιχείο είναι ότι η πιογλιταζόνη, ένας άλλος αγωνιστής των PPAR γ , παράγων ευαισθητοποίησης στην ινσουλίνη, μείωσε το περιεχόμενο των τριγλυκεριδίων των χυλομικρών στα διαβητικά ποντίκια. Η πιογλιταζόνη ήταν πιο αποτελεσματική από την ινσουλίνη στην ομαλοποίηση του λιποπρωτεϊνικού προφίλ σε αυτό το μοντέλο. Οι Sasase et al. [202] ερεύνησαν την αυξημένη απορρόφηση λίπους και τη διαταραγμένη λιπιδική κάθαρση ως την αιτία της μεταγευματικής υπερτριγλυκεριδαιμίας στα διαβητικά ποντίκια Torii (spontaneously diabetic Torii -SDT). Σε 8 εβδομάδες, η έκκριση τριγλυκεριδίων στα ποντίκια SDT δεν ήταν σημαντικά διαφορετική από τα ποντίκια ελέγχου Sprague-Dawley, αλλά άρχισε να αυξάνεται σημαντικά στα ποντίκια SDT μετά από 30 εβδομάδες.

Τα επίπεδα τριγλυκεριδίων και χοληστερόλης των χυλομικρών και της λέμφου ήταν σημαντικά αυξημένα έπειτα από διατροφή με ελαιόλαδο σε ποντίκια SDT στις 30 εβδομάδες. Επομένως, ο ρυθμός της μεταγευματικής απορρόφησης των τριγλυκεριδίων στο έντερο ήταν αυξημένος στα ποντίκια SDT συγκριτικά με φυσιολογικά. Η έκφραση της εντερικής MTP, της DGAT1 (diacylglycerol acyltransferase 1) και του mRNA της MGAT2 (monoacylglycerol acyltransferase 2) ήταν όλες σημαντικά αυξημένες στα ποντίκια SDT στις 30 εβδομάδες. Έχει επιπλέον βρεθεί, ότι η εντερική αντίσταση στην ινσουλίνη και η υπερπαραγωγή των TRL μπορεί να επάγονται από μία συστηματική διάχυση του παράγοντα νέκρωσης όγκου α (tumor necrosis factor- α -TNF- α), υποδεικνύοντας ένα πιθανό σύνδεσμο μεταξύ αυξημένων φλεγμονωδών παραγόντων και της δημιουργίας εντερικής δυσλειτουργίας[203].

Πρόσφατες μελέτες σε ανθρώπους έχουν επιβεβαιώσει μία αύξηση στην εντερική παραγωγή λιποπρωτεϊνών σε ανθρώπους που παρουσιάζουν αντοχή στην ινσουλίνη [204] και σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 [205], αλλά η απάντηση στην ινσουλινική ευαισθητοποίηση χρησιμοποιώντας των αγωνιστή των PPAR γ , ροσιγλιταζόνη [206] διέφερε από αυτή των ποντικών που διατράφηκαν με φρουκτόζη ή με δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λίπος. Σε αντίθεση με τα ευρήματα στην προκαλούμενη από τη διατροφή ινσουλινοαντοχή στα συριακά ποντίκια, η

ροσιγλιταζόνη δεν είχε σαν αποτέλεσμα τη μείωση της ηπατικής ή εντερικής λιποπρωτεϊνικής παραγωγής στους ανθρώπους, ενώ επίσης συνδέθηκε με ελαφρά, αλλά σημαντική μείωση στο πλάσμα των τριγλυκεριδίων και της apoB. Ο μηχανισμός αυτής της αποσύνδεσης μεταξύ των ιδιοτήτων της ροσιγλιταζόνης που προκαλούν ινσουλινοευαισθητοποίηση και της δράσης της στις ηπατικές και εντερικές λιποπρωτεΐνες στους ανθρώπους δεν έχει διευκρινισθεί πλήρως, αλλά ίσως έχει σχέση με τη δράση των PPAR γ στον ηπατικό μεταβολισμό των λιπιδίων ο οποίος είναι ανεξάρτητος από τις ινσουλινοευαισθητοποιητικές ιδιότητες αυτού του θεραπευτικού παράγοντα.

Τα ελεύθερα λιπαρά οξέα του πλάσματος είναι γενικά αυξημένα στις καταστάσεις που χαρακτηρίζονται από ινσουλινοαντοχή και στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 [207]. Η αύξηση αυτή αποδίδεται στον κορεσμό της αποθηκευτικής ικανότητας του λιπώδους ιστού και τη μειωμένη ινσουλινική καταστολή της λιπόλυσης του λιπώδους ιστού [208]. Το γεγονός αυτό με τη σειρά του οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα ελεύθερων λιπαρών οξέων του πλάσματος και σε διοχέτευσή τους προς μη λιπώδεις ιστούς όπου προκαλούν μία ποικιλία τοξικών δράσεων, ένα φαινόμενο που είναι γνωστό ως λιποτοξικότητα.

Η ροή των ελεύθερων λιπαρών οξέων προς το ήπαρ έχει δειχθεί ότι οδηγεί σε έκκριση VLDL-τριγλυκεριδίων [209]. Από την άλλη πλευρά η δράση των ελεύθερων λιπαρών οξέων του πλάσματος στην προερχόμενη από το έντερο παραγωγή πλούσιων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών, είναι ελάχιστα τεκμηριωμένη. Μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε παγκρεατεκτομηθέντες σκύλους απέδειξαν ότι τα κυκλοφορούντα ελεύθερα λιπαρά οξέα μπορεί να εισέλθουν στα εντερικά βλενώδη κύτταρα απευθείας να εστεροποιηθούν και να απεκκριθούν στις εντερικές λιποπρωτεΐνες [210].

Σε άλλη μελέτη εδείχθη ότι η οξεία αύξηση των ελεύθερων λιπαρών οξέων του πλάσματος μέσω ενδολιπιδιακής /ηπαρινικής έγχυσης σε ποντίκια διατρεφόμενα με προκαθορισμένη δίαιτα, αύξησε την εντερική παραγωγή apoB-48, ενώ δεν παρουσιάστηκε επιπλέον διέγερση του ήδη αυξημένου εντερικού ρυθμού λιποπρωτεϊνικής παραγωγής με ενδολιπιδιακή/ηπαρινική έγχυση σε ποντίκια που διατρέφονταν με φρουκτόζη [188].

Παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον ότι η οξεία αύξηση των ελεύθερων λιπαρών οξέων του πλάσματος στους ανθρώπους επάγει την παραγωγή των εντερικών

λιποπρωτεϊνικών κλασμάτων ^[211] και είναι παρόμοια με την πολύ καλά μελετημένη επαγωγή των ηπατικών τριγλυκεριδίων που περιέχουν apo100, από τα ελεύθερα λιπαρά οξέα ^{[211][212]}.

Αρκετοί μηχανισμοί μπορεί να εμπλέκονται στη διέγερση της εντερικής λιποπρωτεϊνικής παραγωγής από τα αυξημένα ελεύθερα λιπαρά οξέα. Τα πειράματα που αναφέρθηκαν προηγουμένως και που είχαν ως αντικείμενο αυτό το φαινόμενο στα συριακά χρυσά χάμστερ έδειξαν ότι η ενδολιπιδιακή/ηπαρινική έγχυση αύξησε την ενδοκυτταρική σταθερότητα των apoB-48 και μείωσε την αποδόμησή τους, ένα μεγάλο βήμα στην αποθήκευση και την έκκριση των εντερικών τριγλυκεριδίων ^[188].

Η θεραπεία με ελαϊκό οξύ σε πρώιμα καλλιιεργούμενα εντεροκύτταρα ποντικού διεγείρει την ενδοκυτταρική συσσώρευση, όσο και την έκκριση των λιποπρωτεϊνών που περιέχουν apoB-48 ^[213]. Κατά πόσο τα ελεύθερα λιπαρά οξέα εισέρχονται απευθείας σε νεοσυντιθέμενες λιποπρωτεΐνες ή διεγείρουν την κινητοποίηση και χρησιμοποίηση των αποθηκευμένων τριγλυκεριδίων, ή σε αύξηση της λιπιδιακής σύνθεσης είναι ακόμα υπό διερεύνηση.

4. Ρόλος των GLP-1 και GLP-2 στην εντερική παραγωγή λιποπρωτεϊνών

Υπάρχουν δεδομένα που δεικνύουν ότι τα εντερικά παραγόμενα πεπτίδια μπορεί να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στον εντερικό μεταβολισμό των λιπιδίων. Πολλές πεπτιδικές ορμόνες που παράγονται στο γαστρεντερικό σύστημα συνεπικουρούν στη ρύθμιση του ενεργειακού μεταβολισμού και της ομοιόστασης ^{[214][215]}. Ανάμεσα στα πεπτίδια αυτά είναι τα GLP-1 και GLP-2, δύο σημαντικοί μεταβολικοί ρυθμιστές που κωδικοποιούνται μέσα στο ευμεγέθες γονίδιο της προγλυκαγόνης, το οποίο επίσης κωδικοποιεί την αλληλουχία της γλυκαγόνης ^{[216][217]}. Τα GLP-1 και GLP-2 εκκρίνονται τοπικά σε μοριακή αναλογία 1:1 από τα εντερικά κύτταρα L στο κατώτερο λεπτό έντερο και στο παχύ έντερο, έπειτα από λήψη τροφής, κυρίως από γεύματα πλούσια σε υδατάνθρακες και λίπος.

Τα κύτταρα L είναι παρακείμενα σε εντερικά επιθηλιακά κύτταρα που παράγουν λιποπρωτεϊνικά κλάσματα. Παρά την άπω θέση της πλειοψηφίας των κυττάρων L, η απάντηση του GLP-1 στην πέψη του γεύματος είναι ταχεία, κάτι που υποδεικνύει

ρύθμιση της έκκρισης μέσω νευρικών ή ορμονικών ερεθισμάτων [216][217]. Το GLP-1 επάγει τη σύνθεση και έκκριση ινσουλίνης μεταγευματικά, αναστέλλει την έκκριση γλυκαγόνης, επιβραδύνει τη γαστρική κένωση και μειώνει την πρόσληψη τροφής [218]. Η έκκριση του GLP-1 μπορεί να αυξηθεί μέσω υπερέκφρασης του γονιδίου του από το ελαϊκό οξύ [219] και το GLP-1 διεγείρει τη *de-novo* λιπογένεση σε άλλους ιστούς [219], γεγονός που υποδεικνύουν ότι υπάρχει ένας πολύ σημαντικός κρίκος μεταξύ του διαιτητικού λίπους και της έκκρισης του GLP-1.

Μελέτες έχουν δείξει ότι η εξωγενής χορήγηση GLP-1 καταστέλλει εντελώς τη μεταγευματική αύξηση των επιπέδων τριγλυκεριδίων στους ανθρώπους [220] και μειώνει την έκκριση των απολιποπρωτεϊνών σε πειράματα με ποντίκια [221]. Οι Taskinen et al. [222] πρότειναν ότι το GLP-1 έχει απευθείας ανασταλτική επίδραση στην εντερική λιποπρωτεϊνική έκκριση, βασιζόμενοι σε μελέτη ενός αναστολέα του DPP-4. Επίσης έχει δειχθεί ότι ο αγωνιστής GLP-1 εξενδίνη-4 έχει σημαντική οξεία κατασταλτική επίδραση στην εντερική απορρόφηση του λίπους και την παραγωγή χυλομικρών στο συριακό χρυσό χάμστερ. Επιπρόσθετα, ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση του ανταγωνιστή του GLP-1 εξενδίνης(9-39) είχε ως αποτέλεσμα σημαντικά μεγαλύτερη έκκριση χυλομικρών σε σύγκριση με τους μάρτυρες.

Επιπλέον βρέθηκε ότι η κατασταλτική επίδραση του GLP-1 στη συσσώρευση και έκκριση των χυλομικρών ίσως εν μέρει να διαμεσολαβείται μέσω της ινσουλινοτρόπου του δράσης, εφόσον τα χάμστερ που διατράφηκαν με φρουκτόζη και δεν εμφάνισαν απάντηση στην ινσουλίνη δεν παρουσίασαν μεταβολή στην εντερική λιποπρωτεϊνική έκκριση με χορήγηση του GLP-1.

Ο μηχανισμός με τον οποίο το GLP-1 μειώνει την παραγωγή της apoB-48 παραμένει ασαφής και μπορεί να είναι εντελώς δευτερεύων στις ανασταλτικές επιδράσεις του GLP-1 όσον αφορά τη γαστρική κένωση ή την επαγωγική του δράση στην γλυκοζο-εξαρτώμενη έκκριση ινσουλίνης, παρεμποδίζοντας έτσι έμμεσα την παραγωγή apoB-48.

Το GLP-2 επίσης εκκρίνεται σε απάντηση στην πρόσληψη τροφής και διαδραματίζει ένα σημαντικό ρόλο στην ρύθμιση προσαρμογής της εντερικής μάζας και της ακεραιότητας του επιθηλίου [223]. Το έντερο είναι ο κυριότερος ιστός-στόχος του GLP-2 και το υψηλότερο επίπεδο των υποδοχέων GLP-2 εντοπίζονται στο εγγύς λεπτό έντερο (νήστιδα).

Οι κυριότερες δράσεις του GLP-2 μέσα στον εντερικό αυλό, οι άμεσες κυτταροπροστατευτικές επιδράσεις του, η διέγερση του πολλαπλασιασμού των εντεροκυττάρων και η αναστολή της απόπτωσης έχουν ήδη μελετηθεί [224]. Το GLP-2 διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην απάντηση προσαρμογής σε εντερική βλάβη ή στρες. Επίσης διεγείρει την απορρόφηση των εντερικών θρεπτικών στοιχείων συμπεριλαμβανομένων των σακχάρων και των αμινοξέων, ενισχύει την επιθηλιακή μεταφορά της εξόζης, αυξάνει την έκφραση των γονιδίων που κωδικοποιούν τους μεταφορείς θρεπτικών στοιχείων και αυξάνει πολλαπλά ένζυμα που εμπλέκονται στην πέψη κατά μήκος του γαστρεντερικού σωλήνα.

Μελέτες δείχνουν ότι υπάρχουν αυξημένα επίπεδα κυκλοφορούντος GLP-2 σε επαγόμενα από στρεπτοζωτοκίνη μοντέλα διαβητικών ποντικών [223]. Επίσης υπάρχουν δεδομένα σε ποντίκια και χάμστερ που υποστηρίζουν ότι ο αγωνιστής GLP-2 έχει ένα σημαντικό διεγερτικό ρόλο στη συσσώρευση και έκκριση των εντερικών λιποπρωτεϊνών, σε συνάφεια με το γενικότερο ρόλο του στη διευκόλυνση της απορρόφησης των θρεπτικών στοιχείων.

Μελέτη [224] που διεξήχθη σε υγιείς εθελοντές επίσης έδειξε ότι ενδοφλέβια έγχυση GLP-2 επί 360 λεπτά οδήγησε σε υψηλότερες μεταγευματικές συγκεντρώσεις ελεύθερων λιπαρών οξέων και τριγλυκεριδίων στο πλάσμα, αλλά όχι και γλυκόζης, χωρίς να παρεμποδίζει τη γαστρική κένωση ή την διέγερση της ινσουλινικής έκκρισης. Συμπερασματικά, τα δεδομένα που υφίστανται μέχρι αυτή τη στιγμή, υποδεικνύουν ένα κριτικής σημασίας ρόλο των παραγόμενων από το έντερο πεπτιδίων στη ρύθμιση της απορρόφησης των λιπιδίων και το σχηματισμό των χυλομικρών και μπορεί κανείς να υποθέσει ότι η δυσλειτουργία του εντερικού μεταβολισμού των λιποπρωτεϊνών μπορεί να συνδέεται με μεταβολές στην παραγωγή ή/και τη δράση αυτών των πεπτιδικών ορμονών.

5. Παράγοντες που καθορίζουν τη μεταγευματική λιπαιμία

5.1 Γενετικοί πολυμορφισμοί

Κληρονομούμενες καταστάσεις που οδηγούν σε σύνδρομο υπερχυλομικροναϊμίας περιλαμβάνουν την οικογενή ανεπάρκεια της LPL, την οικογενή ανεπάρκεια της apoC-II και την οικογενή αναστολή της LPL [225]. Οι ομόζυγες ανεπάρκειες της LPL οδηγούν σε μειωμένη καταλυτική δράση της και σε χυλομικροναϊμία ποικίλης βαρύτητας τόσο στη νηστεία, όσο και στη μεταγευματική κατάσταση. Πάνω από 60 μεταλλάξεις του γονιδίου της LPL μπορεί να προκαλέσουν ανεπάρκεια του συγκεκριμένου ενζύμου: ενδιαφέρον στοιχείο αποτελεί το γεγονός ότι το 7% των ατόμων της λευκής φυλής είναι ετεροζυγώτες φορείς τέτοιων γονιδίων [225][226]. Το λιπιδαιμικό προφίλ νηστείας και η δραστηριότητα της LPL μετά από έγχυση ηπαρίνης, μπορεί να παρουσιάζονται φυσιολογικά. Έπειτα από φόρτιση με λίπος από του στόματος, οι φορείς ποικίλων μεταλλάξεων της LPL έχουν εμφανίσει καθυστερημένη κάθαρση των κλασμάτων TRL λόγω του κορεσμού της λιπολυτικής ικανότητας [227].

Οι μεταλλάξεις του γονιδίου της LPL φαίνεται ότι παίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου. Οι Benlian et al. [228] παρακολούθησαν 4 ασθενείς με σημειακές μεταλλάξεις και στα δύο αλληλικά, που οδηγούν στην αλλαγή της πρωτεϊνικής αλληλουχίας, επί μία περίοδο 14 έως 30 ετών. Από τη μελέτη αυτή αναφέρθηκαν στεφανιαία νόσος ή περιφερική αθηρωμάτωση ή ακόμα και οι δύο καταστάσεις στο σύνολο των ασθενών πριν από την ηλικία των 55 ετών. Επιπρόσθετα, οι ετεροζυγώτες φορείς είναι πολύ πιθανό ότι διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο [229][230].

Σε ακολουθία με τα ανωτέρω, μία μεγάλη μελέτη κοορτής σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο και υγιείς μάρτυρες έδειξε σημαντική μείωση στη δραστηριότητα της LPL σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο, η οποία σχετίσθηκε με αυξημένα τριγλυκερίδια πλάσματος νηστείας και χαμηλές συγκεντρώσεις HDL χοληστερόλης. Η υποομάδα των στεφανιαίων ασθενών με τη χαμηλότερη δραστηριότητα της LPL είχαν περισσότερη από διπλάσια συχνότητα τους γονιδιακούς υποτύπους Asn291Ser and Asp9Asn [231].

Το γονίδιο της apoE είναι ο πιο εκτεταμένα μελετημένος υποψήφιος για την εξήγηση των παραλλαγών μεταξύ του πληθυσμού όσον αφορά τον μεταγευματικό μεταβολισμό των λιπιδίων. Υπολειμματικά λιπιδιακά κλάσματα συσσωρεύονται σε ασθενείς που στερούνται apoE [232], γεγονός που υποδεικνύει τον καθοριστικό ρόλο της apoE στην κάθαρση των TRL. Το αλληλίο της E2, τόσο στους ετερόζυγους, όσο και στους ομόζυγους φορείς, προδιαθέτει σε μεταγευματική συσσώρευση των υπολειμματικών κλασμάτων, αφού αυτή η ισομορφή της apoE έχει μειωμένη συγγένεια για τους ηπατικούς υποδοχείς [233].

Από την άλλη πλευρά, φορείς του αλληλίου E4 φαίνεται να εμφανίζουν αυξημένες απαντήσεις apoB-48 και apoB-100 σε φόρτιση με λίπος [234]. Ο γενότυπος της apoE προκαλεί μεγάλες παραλλαγές όσον αφορά τα επίπεδα των TRL και τον καρδιαγγειακό κίνδυνο [235][236], και επομένως πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη.

Ο πολυμορφισμός του γονιδίου της apoB είναι επίσης πιθανό ότι είναι εν μέρει υπεύθυνος για τις παραλλαγές της μεταγευματικής απάντησης [237]. Οι Peacock et. al. [238] έδειξαν αύξηση τόσο της apoB-48 όσο και της apoB-100 στο κλάσμα Sf 20-60 fraction παρουσία του γενετικού πολυμορφισμού Val591Ala. Αντίστροφα, το αλληλίο SP-24 σχετίστηκε με μειωμένο εμβαδόν υπό την καμπύλη (area under curve -AUC) για τα τριγλυκερίδια στο κλάσμα Sf 60-400.

Άλλες λιποπρωτεϊνικές μεταλλάξεις, αφορούν το γονίδιο της apoA-IV [238] και την ανεπάρκεια της apoA-I, κατά την οποία τα τριγλυκερίδια και οι ρετινυλικοί εστέρες συσσωρεύονται μεταγευματικά [239]. Η ApoC-III αναστέλλει την ηπατική πρόσληψη των τριγλυκεριδίων και συνεπώς μειώνει τον καταβολισμό των τριγλυκεριδιακών κλασμάτων [240]. Ένα ενδιαφέρον σημείο είναι ότι η ανεπάρκεια αυτής της απολιποπρωτεΐνης μειώνει τη μεταγευματική απάντηση. Στα ποντίκια, η ομόζυγη ανεπάρκεια του γονιδίου της apoC-III μειώνει τα επίπεδα τριγλυκεριδίων νηστείας και παρέχει προστασία έναντι της μεταγευματικής αύξησής της [241]. Άλλοι γενετικοί πολυμορφισμοί που θεωρούνται υπεύθυνοι για τις παραλλαγές της μεταγευματικής λιπαιμίας περιλαμβάνουν το γονίδιο της προσδενόμενης στα λιπαρά οξέα πρωτεΐνης και το γονίδιο της ηπατικής HL [242].

5.2 Συγκεντρώσεις νηστείας λιπιδίων και λιποπρωτεϊνών

Υπάρχει μία καλά τεκμηριωμένη σχέση μεταξύ των συγκεντρώσεων στο πλάσμα των τριγλυκεριδίων νηστείας και το μέγεθος της μεταγευματικής λιπαιμίας [243][244]. Το γεγονός αυτό πιθανότερα αντανακλά τον ανταγωνισμό που προκύπτει μεταξύ των χυλομικρών και των αυξημένων επιπέδων της ενδογενούς VLDL για υδρόλυση από την LPL στους περιφερικούς ιστούς, τον επονομαζόμενο μηχανισμό της κοινής εστεροποίησης [245], και για την ηπατική κάθαρση.

Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει έντονη συσχέτιση μεταξύ της μεταγευματικής λιπαιμίας και της συγκέντρωσης της HDL χοληστερόλης [246][247], παρόλο που υπάρχουν και αντίθετα δεδομένα ως προς τα παραπάνω [248][249]. Αυτή η συσχέτιση εξηγείται σε μεγάλο βαθμό από το HDL-2 υποκλάσμα [250]. Η παρατηρούμενη αυτή σχέση οδήγησε στην υπόθεση ότι τα χαμηλά επίπεδα HDL μπορεί να μην είναι αθηρογόνα *per se* αλλά καθώς η HDL σχηματίζεται [251], οι συγκεντρώσεις της μπορεί να αντιπροσωπεύουν ένα «κουτί μνήμης» που αντανακλά τον μεταγευματικό μεταβολισμό των τριγλυκεριδίων. Σύμφωνα με την παραπάνω θεωρία, η ανταλλαγή των χολεστερινικών εστέρων με τα τριγλυκερίδια καθιστά τα κλάσματα της HDL πλεονεκτικό υπόστρωμα για την ηπατική λιπάση, η ενζυματική δράση της οποίας προάγει τη σύνθεση χαμηλής πυκνότητας κλασμάτων της HDL. Όπως έδειξαν ωστόσο οι Κατσιλάμπρος και συν., οι συγκεντρώσεις νηστείας των λιπιδίων δεν είναι επαρκείς για την πρόβλεψη της μεταγευματικής απάντησης και για το λόγο αυτό δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται αποκλειστικά στην εκτίμηση του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου [252].

5.3 Ευαισθησία στην ινσουλίνη

Ένα χαρακτηριστικό-κλειδί του συνδρόμου αντοχής της ινσουλίνης είναι η δυσλιπιδαιμία με υψηλές συγκεντρώσεις τριγλυκεριδίων και χαμηλή συγκέντρωση HDL χοληστερόλης, η οποία συχνά συνδέεται με τη μεταγευματική γλυκαιμία. Μία από τις πρώτες μελέτες [253] που συνέδεσε την αντίσταση στην ινσουλίνη με τη μεταγευματική λιπαιμία κατέδειξε ότι στα άτομα με αντίσταση στην ινσουλίνη, η καταστολή των ελεύθερων λιπαρών οξέων, τόσο στη βασική όσο και σε καταστάσεις επαγωγής της ινσουλινοέκκρισης, είναι ανεπαρκής.

Εκτός του ότι οδηγεί σε υπερτριγλυκεριδαμία νηστείας, αυτή η ανεπάρκεια έχει προταθεί ότι έχει σημαντικές επιπτώσεις στο μεταβολισμό των μεταγευματικών τριγλυκεριδίων [254]. Σε άλλες μελέτες [255][256] διερευνήθηκαν οι απαντήσεις των τριγλυκεριδίων σε υγιείς άνδρες έπειτα από φόρτιση με λίπος από του στόματος και βρέθηκε ότι τα άτομα με υπέρμετρη μεταγευματική λιπαιμία παρουσιάζουν υψηλά επίπεδα ινσουλίνης νηστείας.

Οι Jeppesen et al. [257] ήταν οι πρώτοι που κατέδειξαν τη μεταγευματική λιπαιμία στην ινσουλινοαντίσταση με την τεχνική των clamps. Σε υγιείς, μη διαβητικούς μάρτυρες, η γλυκόζη πλάσματος σταθερής κατάστασης κατά την έγχυση ινσουλίνης σχετιζότο ανεξάρτητα με τα μεταγευματικά τριγλυκερίδια και τις συγκεντρώσεις του ρετινυλ-παλμιτικού οξέος. Η μεταγευματική λιπαιμία μειούται όταν η ευαισθησία στην ινσουλίνη βελτιώνεται με τη χορήγηση μετφορμίνης [258].

Οι μεταβολικές διαταραχές που οδηγούν σε μεταγευματική λιπαιμία σε καταστάσεις αντίστασης στην ινσουλίνη περιλαμβάνουν: διαταραγμένο μεταβολισμό των ελεύθερων λιπαρών οξέων [259], εστεροποίηση των απομακρυνθέντων υπολειμμάτων των τριγλυκεριδίων και διαταραχή της ρύθμισης της ηπατικής παραγωγής VLDL [260]. Υπάρχουν επίσης σημαντικά στοιχεία [261][262] που δεικνύουν ότι η οξεία υπερινσουλιναμία καταστέλλει την ηπατική παραγωγή VLDL1 apoB σε υγιείς άνδρες, αλλά όχι σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Επίσης, οι Τεντολούρης et al. έδειξαν τη συσχέτιση μεταξύ μικροαλβουμινουρίας και αυξημένης μεταγευματικής λιπαιμίας σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 [263].

5.4 Σωματική σύσταση, ηλικία και άσκηση

Η παχυσαρκία, και ιδιαίτερα η συσσώρευση σπλαγχνικού λίπους, σχετίζεται με τη μεταγευματική λιπαιμία ακόμη και σε νορμολιπιδικά άτομα [264][265]. Η βασική ανεπάρκεια είναι πιθανώς η μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη στο λιπώδη ιστό και στο ήπαρ, τις κυριότερες θέσεις μεταβολισμού των τριγλυκεριδίων. Έχει βρεθεί [266] ότι οι παχύσαρκοι ασθενείς εμφανίζουν αυξημένο αριθμό μεταγευματικών VLDL1 και μειωμένο αριθμό μεταγευματικών VLDL2, σωματιδίων τα οποία σε ασθενείς με φυσιολογικό βάρος εμφανίζουν παρόμοιες συγκεντρώσεις. Η υπερπαραγωγή των VLDL1 μπορεί να εξηγηθεί από την επίδραση της αντοχής στην ινσουλίνη στην ηπατική παραγωγή VLDL, όπως προαναφέρθηκε. Στο λιπώδη ιστό, η παχυσαρκία

οδηγεί σε διαταραχή της λιπόλυσης των πλούσιων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών [267] και διαταραχή της καταστολής της απελευθέρωσης των ελεύθερων λιπαρών οξέων [268][269].

Οι συγκεντρώσεις των τριγλυκεριδίων στο πλάσμα τόσο στη νηστεία, όσο και μεταγευματικά αυξάνουν με την ηλικία. Η πρώτη παρατήρηση ότι η ποσότητα των χυλομικρών έπειτα από φόρτιση με λίπος είναι υψηλότερη σε γηραιότερα παρά σε νεότερα άτομα έγινε στη δεκαετία του '40 [270] και έχει από τότε επιβεβαιωθεί σε πιο λεπτομερείς μελέτες. Η μεγαλύτερη ηλικία έχει προταθεί ότι σχετίζεται με παρατεταμένο χρόνο παραμονής των υπολειμμάτων των χυλομικρών στην κυκλοφορία [246] και επίσης σε αυξημένο ρυθμό παραγωγής VLDL [271].

Η μεταγευματική απάντηση σε ένα λιπώδες γεύμα είναι μειωμένη έπειτα από εκσεσημασμένη άσκηση [272]. Μετρίου βαθμού σωματική άσκηση συνδέεται με κάτω του μέσου όρου απάντηση μεταγευματικών τριγλυκεριδίων [272]. Η συστηματική άσκηση φαίνεται ότι δρα προστατευτικά στη μεταγευματική λιπαιμία που επάγεται από την καθημερινή κατανάλωση οινοπνεύματος επί 3 εβδομάδες [273]. Σε άρρενες νορμολιπιδικούς δρομείς, οι οποίοι συνήθως διανύουν 30-40 μίλια την εβδομάδα, παρατηρήθηκε αύξηση στη μεταγευματική απάντηση ρετινυλικού εστέρα έπειτα από 14-22 ημέρες αποχής από την άσκηση σε σύγκριση με την περίοδο όπου ασκούσαν [274]. Σε άτομα που δεν εμφανίζουν ιδιαίτερη φυσική δραστηριότητα, τα ευεργετικά αποτελέσματα της άσκησης στη μεταγευματική λιπαιμία δεν είναι ιδιαίτερα εμφανή, καθώς σε μελέτη που έγινε σε ασθενείς σε εμφραγματίες ασθενείς που βρίσκονταν στο στάδιο της αποκατάστασης, δεν απεδείχθη βελτίωση με τη άσκηση της μεταγευματικής απάντησης μετά από λιπαρό γεύμα [275]. Παρομοίως, σε μελέτη σύγκρισης ανάμεσα σε μεσήλικες γυναίκες που προηγούμενα ασκούσαν συστηματικά και σε μάρτυρες που δεν παρουσίαζαν συστηματική δραστηριότητα, δεν παρατηρήθηκε διαφορά στη μεταγευματική λιπαιμία έπειτα από 12 εβδομάδες άσκησης μέσω γρήγορου βηματισμού [276].

5.5 Δίαιτα και οινοπνευμα

Όσον αφορά στη δίαιτα, η επίδρασή της στη μεταγευματική απάντηση εξαρτάται από την ποσότητα του λίπους που καταναλώνεται, η οποία τροποποιεί την απάντηση αυτή

με δοσοεξαρτώμενο τρόπο [277]. Ωστόσο, ο τύπος του λίπους που καταναλώνεται, μπορεί να έχει μακροπρόθεσμες ή οξείες συνέπειες στη μεταγευματική λιπαιμία.

Η επίδραση της μακροπρόθεσμης σύνθεσης της δίαιτας στη μεταγευματική λιπαιμία είναι ένα ζήτημα υπό συζήτηση. Το πηλίκο των πολυακόρεστων έναντι των κορεσμένων λιπαρών οξέων σε μακροπρόθεσμη δίαιτα δεν φάνηκε να έχει επίδραση στη μεταγευματική απάντηση [278], αλλά υπάρχει μελέτη που αναφέρει συσσώρευση των ηπατικών TRL έπειτα από δίαιτα πλούσια σε κορεσμένα λίπη [279]. Από την άλλη πλευρά, η σύγκριση μεταξύ δίαιτας πλούσιας σε πολυακόρεστα λίπη και δίαιτας πλούσιας σε κορεσμένα λίπη, [280] έδειξε χαμηλότερες συγκεντρώσεις apoB-48 για την πρώτη δίαιτα έπειτα από φόρτιση με λίπος. Ποικίλα φυτικά έλαια στη δίαιτα είχαν παρόμοια επίδραση στα μεταγευματικά επίπεδα τριγλυκεριδίων [281].

Ωστόσο η πλούσια σε ιχθυέλαια δίαιτα, τα οποία περιέχουν ω-3 πολυακόρεστα λίπη, φαίνεται ότι μειώνει τη μεταγευματική λιπαιμία, το πιθανότερο μέσω μειωμένης παραγωγής VLDL ή αυξημένης δράσης της LPL. Μία μελέτη [282] έδειξε υψηλότερη απάντηση ρετινυλ-παλμιτικού οξέος έπειτα από δίαιτα με κορεσμένα λίπη σε σύγκριση με δίαιτα πλούσια σε ω-6 πολυακόρεστα και ιδιαίτερα σε ω-3 πολυακόρεστα.

Επιπρόσθετα, ο ρυθμός της λιπόλυσης *in vitro* των χυλομικρών που περιέχουν ω-3 πολυακόρεστα και ειδικά ω-6 πολυακόρεστα ήταν υψηλότερος από αυτόν των χυλομικρών που περιέχουν κορεσμένα λίπη. Τα αναγνωρισμένα οφέλη της δίαιτας μεσογειακού τύπου, που είναι πούσια σε μονοακόρεστα λιπαρά οξέα, μπορεί εν μέρει να οφείλονται στη μειωμένη απάντηση τριγλυκεριδίων και apoB-48 σε σύγκριση με τη δίαιτα πλούσια σε κορεσμένα λίπη [283].

Επίσης, τα φυτικά έλαια και το φυσικό γαλακτοκομικό λίπος σε ένα μόνο γεύμα επηρεάζουν τη μεταγευματική απάντηση μόνο οριακά. Αυτό έχει δειχθεί μελετώντας ποικίλα φυτικά έλαια [284] και διαφορετικά ποσοστά μονοακόρεστων και κορεσμένων λιπών στο γεύμα [285]. Ωστόσο, τα ιχθυέλαια μειώνουν τη μεταγευματική απάντηση τριγλυκεριδίων σε μία και μόνη φόρτιση με λίπος με σύγχρονη αύξηση στη δραστηριότητα της LPL [286].

Επιδημιολογικές μελέτες καταγράφουν ότι μέτρια κατανάλωση οινοπνεύματος σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο ανάπτυξης στεφανιαίας νόσου. Ένα μέρος αυτής της ευεργετικής επίδρασης εξηγείται από την αύξηση της συγκέντρωσης της HDL χοληστερόλης νηστείας [287].

Η επίδραση της από του στόματος φόρτισης με λίπος σε συνδυασμό με κατανάλωση οιοπνεύματος στη μεταγευματική σύνθεση HDL δεν έχει διευκρινισθεί πλήρως [288]. Επιπρόσθετα, συγκρινόμενη με χορήγηση μόνο λίπους, η σύγχρονη κατανάλωση αιθανόλης και λίπους ενισχύει επιπρόσθετα τα μεταγευματικά επίπεδα τριγλυκεριδίων του πλάσματος [289]. Επομένως, οι ευεργετικές επιδράσεις μέτριας κατανάλωσης οιοπνεύματος φαίνεται ότι δεν διαμεσολαβούνται από τον μεταγευματικό μεταβολισμό των τριγλυκεριδίων και της HDL.

5.6 Φάρμακα και ορμόνες

Το αντιδιαβητικό φάρμακο μετφορμίνη μειώνει τα τριγλυκερίδια και τα ελεύθερα λιπαρά οξέα τόσο κατά τη νηστεία, όσο και μεταγευματικά και είναι πιθανό ότι αυξάνει τη συγκέντρωση της υψηλής πυκνότητας σε λιποπρωτεΐνη χοληστερόλης. Οι σουλφονουλουρίες, μία άλλη ομάδα αντιδιαβητικών δισκίων μειώνουν επίσης τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων κατά τη νηστεία και μεταγευματικά [290]. Ειδικά η γλιβενκλαμίδα, που ανήκει στην παραπάνω κατηγορία μείωσε σημαντικά τα μεταγευματικά τριγλυκερίδια μετά από θεραπεία επτά ημερών [291]. Ωστόσο, το ινσουλινοεκκριτικό φάρμακο ρεπαγλινίδη, που ανήκει στην κατηγορία των γλινιδών, δεν παρουσίασε σημαντικά αποτελέσματα όσον αφορά στη μεταγευματική λιπαιμία σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο [292]. Η νατεγλινίδη, που ανήκει στην ίδια κατηγορία, εμφάνισε παρόμοια αποτελέσματα με το εικονικό φάρμακο, όσον αφορά στη μεταγευματική λιπαιμία [293].

Οι φιβράτες, υπολιπιδαιμικά φάρμακα ενεργοποιούν τους υποδοχείς PPAR (peroxisome proliferator-activated receptors), γεγονός που οδηγεί σε αυξημένη σύνθεση LPL, μειωμένη σύνθεση VLDL και επιτάχυνση της κάθαρσης τους [294]. Η θεραπεία με φιβράτες μειώνει τα επίπεδα τριγλυκεριδίων του πλάσματος και αυξάνει τα επίπεδα της HDL-χοληστερόλης υποδεικνύοντας πιθανά οφέλη στη μεταγευματική λιπιδιακή απάντηση [295]. Έχουν αναφερθεί ευεργετικά αποτελέσματα της θεραπείας με φιβράτη στη μεταγευματική λιπαιμία σε ασθενείς με υπερλιπιδαιμία τύπου IV [296], σε ασθενείς με μόνο χαμηλή HDL χοληστερόλη [297] και σε ασθενείς με υπερτριγλυκεριδαμία [298]. Μετά τη θεραπεία με φαινοφιβράτη η μεταγευματική απάντηση των τριγλυκεριδίων στο κλάσμα των χυλομικρών μειώθηκε σε στεφανιαίους ασθενείς και υγείς μάρτυρες, αλλά η απάντηση όσον αφορά στο

ρετινυλ-παλμιτικό οξύ παρέμεινε αμετάβλητη. Το γεγονός αυτό εξηγήθηκε ως εξαρτώμενο από την ανεπηρέαστη απομάκρυνση από το ήπαρ των υπολειμμάτων TRL και από την αύξηση κατά 20% της δραστηριότητας της LPL από τη θεραπεία με φαινοφιμπράτη και επομένως αυξημένη λιπόλυση των τριγλυκεριδίων από τα χυλομικρά [299]. Σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και μέτρια υπερτριγλυκεριδαμία, η γεμφιπροζίλη μείωσε τη μεταγευματική απάντηση TRL σε σύγκριση με το placebo [300].

Οι στατίνες αναστέλλουν τη δράση της υδροξυ-μεθυλ-γλουταρυλ - CoA ρεδουκτάσης, του ένζυμου που είναι κομβικά υπεύθυνο για το ρυθμό σύνθεσης της χοληστερόλης [301]. Αυτά τα φάρμακα έχουν αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματικά στη μείωση της μεταγευματικής λιπαιμίας σε δυσλιπιδαιμικούς ασθενείς [302], αλλά δεν παρατηρήθηκε διαφορά σε ασθενείς με φυσιολογικά επίπεδα λιπιδίων [303]. Πιθανοί μηχανισμοί περιλαμβάνουν την βελτίωση της κάθαρσης των TRL μέσω του υποδοχέα των LDL και τη μείωση των επιπέδων της VLDL και επομένως μικρότερο ανταγωνισμό για τους κοινούς μηχανισμούς απομάκρυνσης.

Τα φάρμακα που επηρεάζουν τα επίπεδα των λιπιδίων και των λιποπρωτεϊνών πιθανώς τροποποιούν το μεταγευματικό λιπιδικό μεταβολισμό. Ένα ανάλογο του νικοτινικού οξέος, το acipimox, μειώνει τη μεταγευματική απάντηση των τριγλυκεριδίων έπειτα από φόρτιση με λίπος από του στόματος [304]. Η μετοπρολόλη αυξάνει τα επίπεδα VLDL τόσο στη νηστεία, όσο και μεταγευματικά και τις συγκεντρώσεις υπολειπόμενων VLDL [305]. Στους ασθενείς με αυξημένη χοληστερόλη η χολεστουραμίνη αυξάνει τα μεταγευματικά τριγλυκερίδια και τις απαντήσεις ρετινυλ-παλμιτικού οξέος [306].

Τα οιστρογόνα επηρεάζουν το μεταβολισμό των λιπιδίων και των λιποπρωτεϊνών μέσω πολλαπλών μηχανισμών, συμπεριλαμβανομένης της αυξημένης έκφρασης των υποδοχέων LDL [307]. Η εμπλοκή αυτού του υποδοχέα στην ηπατική πρόσληψη των κλασμάτων TRL προκύπτει από μελέτη σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που ετέθησαν σε θεραπεία υποκατάστασης με οιστρογόνα και στις οποίες παρατηρήθηκε βελτιωμένη κάθαρση του ρετινυλ-παλμιτικού οξέος έπειτα από φόρτιση με λίπος από του στόματος [308]. Επίσης στην ίδια σειρά ασθενών φάνηκε ότι η θεραπεία υποκατάστασης με οιστρογόνα ελάττωσε τη μεταγευματική μείωση της συγκέντρωσης της HDL χοληστερόλης κατά 66% [309].

Επιπλέον, η αυξητική ορμόνη επάγει την έκκριση VLDL και από την άλλη πλευρά αυξάνει την έκφραση των υποδοχέων LDL [310]. Τέλος μελέτη σε υποϋποφυσιακούς ασθενείς αποκάλυψε αυξημένη μεταγευματική απάντηση των τριγλυκεριδίων σε γυναίκες ασθενείς με ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης συγκρινόμενη με υγιείς μάρτυρες [311].

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

A. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η σύγκριση των δύο περισσότερο χρησιμοποιούμενων GLP-1 αναλόγων όσον αφορά τη διατήρηση της επίδρασής τους στη μεταγευματική γλυκαιμία, λαμβάνοντας υπ'όψιν τα νέα δεδομένα που υπάρχουν και αφορούν το φαινόμενο της ταχυφυλαξίας της γαστρικής κένωσης. Τα δύο φάρμακα, εξενατίδη και λιραγλουτίδη παρουσιάζουν διαφορές όσον αφορά τη διατήρηση του ρυθμού της γαστρικής κένωσης, που οφείλονται στις φαρμακοκινητικές τους ιδιότητες. Η λιραγλουτίδη, ως ένας μακράς δράσης αγωνιστής GLP-1 φαίνεται πως παρουσιάζει μείωση της αναστολής της γαστρικής κένωσης κατά τη συνεχή χορήγηση της δηλ. υπόκειται στο φαινόμενο της ταχυφυλαξίας. Σε αυτή την εργασία προσπαθήσαμε να διερευνήσουμε κατά πόσο το γεγονός αυτό επηρεάζει τη διατήρηση των επιδράσεων των δύο φαρμάκων όσον αφορά τη μεταγευματική λιπαιμία.

B. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

1. Ασθενείς και σχεδιασμός της μελέτης

Ο πληθυσμός της παρούσας μελέτης αντλήθηκε από το Διαβητολογικό Ιατρείο και το Ιατρείο Παχυσαρκίας του Κωνσταντοπούλειου Γενικού Νοσοκομείου Νέας Ιωνίας κατά το χρονικό διάστημα μεταξύ Απριλίου –Νοεμβρίου 2013.

Οι προϋποθέσεις για ένταξη στη μελέτη ήταν:

- α) Ηλικία 18-80 ετών
- β) Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 χωρίς φαρμακευτική αγωγή ή υπό σταθερή δόση μετφορμίνης επί τουλάχιστον 30 ημέρες προ της έναρξης της μελέτης
- γ) Παχυσαρκία ήτοι BMI > 30 kg/m²
- δ) HbA1c < 7,8%

Τα κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη ήταν:

1. Θεραπεία με άλλο αντιδιαβητικό σκεύασμα (ενέσιμο ή από του στόματος) πλην μετφορμίνης ή κάθε είδους ινσουλίνη κατά το τελευταίο τρίμηνο
2. Διαταραγμένη νεφρική λειτουργία (GFR < 60 ml/min)
3. Γνωστή σοβαρή καρδιαγγειακή νόσος
4. Κατάχρηση οινόπνευματος ή ψυχοτρόπων φαρμάκων
5. Θεραπεία με κορτικοστεροειδή κατά τους προηγούμενους 2 μήνες
6. Σύγχρονη θεραπεία με φάρμακα που επηρεάζουν τη γαστρεντερική κινητικότητα
7. Αρρυθμιστη νόσος του θυρεοειδούς
8. Ενεργή νεοπλασματική νόσος
9. Αναιμία (Hb < 7%)
10. Χρόνια ή ενεργός ηπατική νόσος ή αύξηση των ηπατικών ενζύμων δύο φορές πάνω από την ανώτερη φυσιολογική τιμή
11. Γυναίκες σε εγκυμοσύνη ή γαλουχία ή γυναίκες που σχεδίαζαν να μείνουν έγκυοι
12. Χρήση υπολιπιδαιμικών σκευασμάτων ή σκευασμάτων που βοηθούν στην απώλεια βάρους κατά το τελευταίο δίμηνο.
13. Ενεργή νόσος γαστρεντερικού συστήματος
14. Ιστορικό χειρουργικής επέμβασης του γαστρεντερικού συστήματος που θα μπορούσε να επηρεάσει τη γαστρεντερική κινητικότητα (π.χ. γαστρεκτομή, βαριατρικές επεμβάσεις)
15. Κάθε ενεργή κλινικά σημαντική νόσος

Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε πλήρη αντικειμενική εξέταση.

Επίσης ελήφθη πλήρες ιστορικό όπου κατεγράφησαν τα δημογραφικά στοιχεία όλων των ασθενών (φύλο, ηλικία) καθώς και τα παρακάτω στοιχεία:

1. Ύψος
2. Βάρος
3. Περίμετρος μέσης
4. Περίμετρος ισχίων
5. HbA1c

6. Κάπνισμα
7. Συνοδά νοσήματα
8. Χρήση οινοπνεύματος
9. Ημερομηνία αρχικής διάγνωσης σακχαρώδη διαβήτη
10. Πλήρης φαρμακευτική αγωγή

Με βάση τις ανωτέρω μετρήσεις υπολογίστηκε ο δείκτης μάζας σώματος (Body Mass Index- BMI σε kg/m^2) και ο λόγος της περιμέτρου μέσης προς αυτή των ισχίων (Waist-to- Hip Ratio, WHR).

Στη μελέτη συμμετείχαν 20 άνδρες και γυναίκες Ελληνικής καταγωγής 32-78 ετών. Κανένας από τους συμμετέχοντες δεν είχε λάβει αγωγή με GLP-1 ανάλογα ή αναστολείς του DPP-4 σε κανένα στάδιο πριν από τη μελέτη. Επίσης όλοι οι συμμετέχοντες ήταν μη καπνίζοντες και κανένας δεν ασκείτο συστηματικά.

Για τη δοκιμασία χρησιμοποιήθηκε το πρότυπο γεύμα LIPOTEST® (D.GENOMERES Medical Research, Athens, Greece) το οποίο αποτελείται από 75g (65,2%) λίπους, 25g (21,7%) υδατάνθρακες και 10g (8,7%) πρωτεΐνης. Το γεύμα αποτελείται από 110gr σκόνης που διαλυόμενα σε 150ml νερού δίνουν 265gr παχύρευστου μίγματος. Η πρώτη ομάδα ασθενών (n=10) έλαβαν για 1 εβδομάδα λιραγλουτίδη 0.6mg x1 και στην συνέχεια 1.2 mg x 1 υποδορίως πριν το μεσημεριανό γεύμα. Έγινε δοκιμασία με το πρότυπο γεύμα LIPOTEST κατά την 1^η ημέρα της θεραπείας και κατά την 15^η μέρα της θεραπείας. Το γεύμα καταναλώθηκε εφάπαξ εντός 20 λεπτών. Η δοκιμασία και τις δύο φορές πραγματοποιήθηκε πρωινές ώρες (προ 10:00 π.μ.) μετά από 10ωρη ολονύκτια νηστεία του ασθενούς. Ενδιαμέσως των αιμοληψιών μετά την κατανάλωση του πρότυπου γεύματος (0-120-240 λεπτά) οι ασθενείς δεν έλαβαν κανενός είδους τροφή. Η κατανάλωση νερού ήταν ελεύθερη τόσο κατά τη νηστεία πριν από τη χορήγηση του πρότυπου γεύματος, όσο και ενδιαμέσως των αιμοληψιών. Επίσης απαγορεύτηκε το κάπνισμα, καθώς και η εργώδης σωματική άσκηση τόσο κατά την προηγούμενη της δοκιμασίας, όσο και κατά τη διάρκεια της. Η δεύτερη ομάδα ασθενών (n=10) ξεκίνησαν θεραπεία με εξενατίδη 5μg x 2 πριν το πρωινό και το βραδινό γεύμα με αύξηση μετά από μια εβδομάδα σε 10μg x 2. Η δοκιμασία με το πρότυπο γεύμα πραγματοποιήθηκε την πρώτη ημέρα της θεραπείας 1 ώρα μετά την πρωινή ένεση και κατά την 15^η ημέρα θεραπείας επίσης κατά τον ίδιο τρόπο και σύμφωνα με όσα αναφέρθηκαν παραπάνω για την ομάδα 1.

Πριν την δοκιμασία και ανά δίωρο (0-120-240 λεπτά) κατά τη διάρκεια της πραγματοποιήθηκαν μετρήσεις στο αίμα των παρακάτω παραμέτρων: γλυκόζη, ινσουλίνη, τριγλυκερίδια, ολ. χοληστερόλη, LDL, HDL σε κάθε μία από τις δύο επισκέψεις. Στη δεύτερη επίσκεψη δεν έγινε επαναξιολόγηση των κλινικών χαρακτηριστικών του σωματικού βάρους και της περιμέτρου μέσης και ισχίων, καθώς και της HbA1c, διότι θεωρήθηκε ότι το χρονικό διάστημα της παρέμβασης δεν είναι επαρκές, ώστε να υπάρχει σημαντική μεταβολή των ανωτέρω παραμέτρων. Έπειτα υπολογίστηκαν για κάθε παράμετρο που μετρήθηκε οι δείκτες AUC (Area under the curve) και iAUC (incremental AUC).

Όλες οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν εντός μίας ώρας από την αιμοληψία στο αιματολογικό και βιοχημικό εργαστήριο του Κωνσταντοπούλειου Νοσοκομείου Νέας Ιωνίας. Τα πρωτόκολλα που ακολουθούνται στο εργαστήριο είναι πιστοποιημένα κατά το πρότυπο ISO 9001:2000.

2. Υπολογισμός AUC και iAUC

Για τη σύγκριση των μεταγευματικών παραμέτρων (λιπιδαιμικών και μη) χρησιμοποιήσαμε τη μέθοδο του τραπεζοειδούς κανόνα για τον υπολογισμό του ολικού εμβαδού υπό την καμπύλη (Area under the curve, AUC) **(Σχήμα 1 και 2)**. Σύμφωνα με τον τραπεζοειδή κανόνα το εμβαδό υπό την καμπύλη μιας μετρούμενης παραμέτρου μπορεί να προσεγγιστεί από το άθροισμα των τραπεζίων που σχηματίζονται μεταξύ του άξονα χ και της εφαπτομένης στην καμπύλη, αν ο άξονας χ χωριστεί σε μη πεπερασμένο αριθμό ίσων τμημάτων ($\chi_0 \dots \chi_n$).

Ο υπολογισμός γίνεται με τη χρήση του μαθηματικού τύπου για τον υπολογισμό του ολοκληρώματος των εμβαδών:

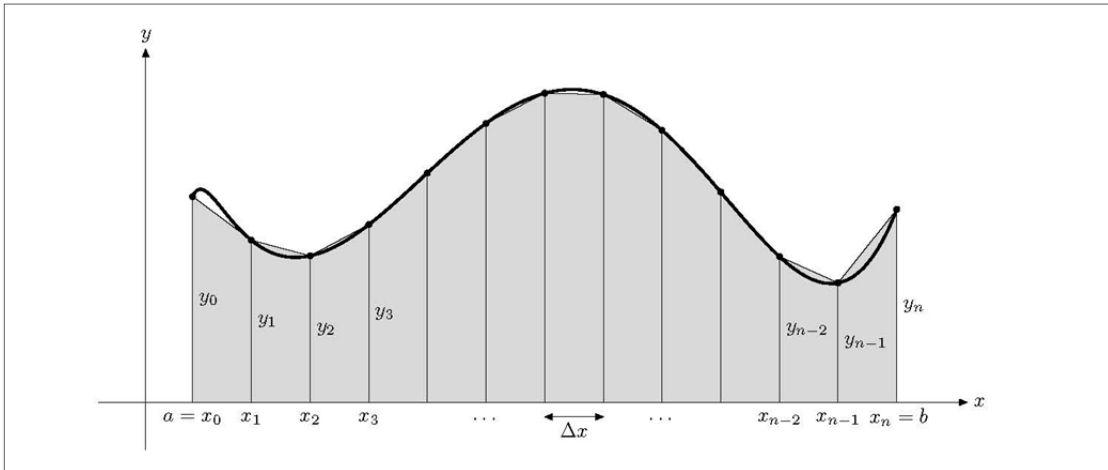
$$\int_a^b f(x) dx \approx \frac{\Delta x}{2} (y_0 + 2y_1 + 2y_2 + \dots + 2y_{n-1} + y_n)$$

ο οποίος στην περίπτωση της μελέτης μας (Σχήμα 2) μετατρέπεται σε:

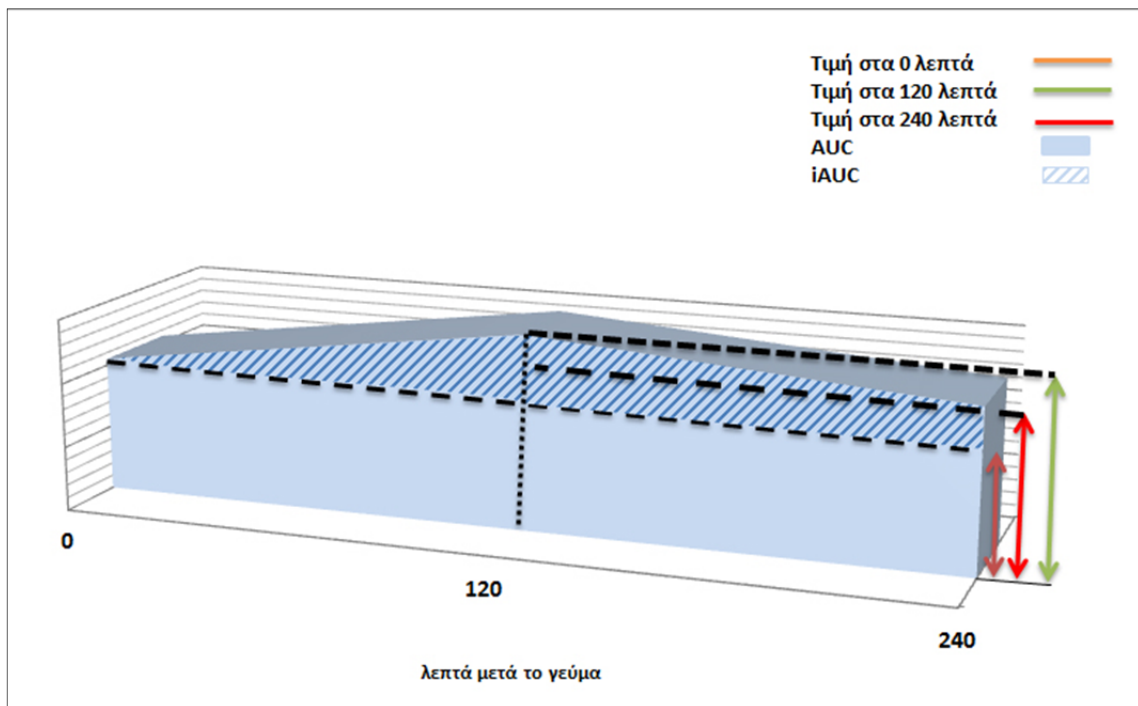
$$AUC = \frac{\Delta t}{2} [\text{τιμή στα 0 λεπτά} + 2(\text{τιμή στα 120 λεπτά}) + \text{τιμή στα 240 λεπτά}]$$

Η

$$AUC = 60[\text{τιμή στα 0 λεπτά} + 2(\text{τιμή στα 120 λεπτά}) + \text{τιμή στα 240 λεπτά}]$$



Σχήμα 1. Σχηματική απεικόνιση του τραπεζοειδούς κανόνα για τον υπολογισμό του εμβαδού υπό την καμπύλη.



Σχήμα 2. Εφαρμογή του τραπεζοειδούς κανόνα για τις παραμέτρους του πρωτοκόλλου.

Το incremental AUC (iAUC) υπολογίζεται ως η διαφορά του ολικού AUC, από το παραλληλόγραμμο που ορίζεται από την τιμή νήστεως της παραμέτρου ως εξής:

$$iAUC = AUC - (\text{ολικός χρόνος} \times \text{τιμή νήστεως})$$

που στην περίπτωση της μελέτης μας μετατρέπεται σε:

$$iAUC = 60[\text{τιμή στα 0 λεπτά} + 2(\text{τιμή στα 120 λεπτά}) + \text{τιμή στα 240 λεπτά}] - 240(\text{τιμή στα 0 λεπτά})$$

Ή

$$iAUC = -180(\text{τιμή στα } 0 \text{ λεπτά}) + 120(\text{τιμή στα } 120 \text{ λεπτά}) \\ + 60(\text{τιμή στα } 240 \text{ λεπτά})$$

Η κατανομή των ασθενών στις δύο ομάδες έγινε με τυχαίο τρόπο με βάση πίνακα τυχαιοποίησης. Η μελέτη πληρούσε τις αρχές διακήρυξης του Ελσίνκι και είχε εγκριθεί από το Επιστημονικό Συμβούλιο του Κωνσταντοπούλειου Γενικού Νοσοκομείου. Όλοι οι εξεταζόμενοι συμμετείχαν εθελοντικά. Σε όλους εξηγήθηκε με λεπτομέρεια το πρωτόκολλο της μελέτης και έδωσαν τη γραπτή συγκατάθεσή τους για τη συμμετοχή τους σε αυτή.

3. Στατιστική ανάλυση αποτελεσμάτων

Για τη στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πακέτο SPSS 18.0 (SPSS Inc. Chicago, Illinois). Όλες οι τιμές αναφέρονται ως μέση τιμή ± σταθερή απόκλιση. Ο έλεγχος της κανονικότητας της κατανομής των διαφόρων παραμέτρων στο δείγμα πραγματοποιήθηκε με τη δοκιμασία Shapiro-Wilk. Για τη μελέτη των διαφορών ανάμεσα στις υποομάδες κατά την αρχή της μελέτης και για τη μελέτη των διαφορών των AUC μεταξύ εξενατίδης και λιραγλουτίδης χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία Mann-Whitney U για ανεξάρτητες μεταβλητές. Για την εξέταση των ποιοτικών διαφορών ανάμεσα στις υποομάδες του πληθυσμού κατά την αρχική επίσκεψη χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία Fisher's exact. Για την εξέταση της μεταβολής των μέσων τιμών των παραμέτρων στα διαφορετικά χρονικά σημεία των μετρήσεων εφαρμόστηκε η δοκιμασία ANOVA για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις. Ως στατιστικά σημαντικές θεωρήθηκαν οι τιμές με p ίσο ή μικρότερο του 0,05.

Γ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα βασικά δημογραφικά, κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά των ασθενών που συμμετείχαν στις δύο ομάδες που μελετήθηκαν παρουσιάζονται στους **Πίνακες 2** και **3**. Στην ομάδα της εξενατίδης συμμετείχαν 10 ασθενείς με μέση ηλικία $45 \pm 11,4$ έτη,

διάρκεια διαβήτη $2,40 \pm 2,17$ έτη, HbA1c $41,53 \pm 10,17$ mmol/mol, BMI $37,18 \pm 5,82$ kg/m² και WHR $1,01 \pm 0,13$. Από τους ασθενείς της ομάδας αυτής οι 3 (30%) παρουσίαζαν αρτηριακή υπέρταση και οι 9 (90%) ελάμβαναν μετφορμίνη. Κατά την έναρξη της μελέτης η μέση τιμή γλυκόζης νηστείας στην ομάδα της εξενατίδης ήταν $7,34 \pm 2,73$ mmol/l, η μέση τιμή ολικής χοληστερόλης $5,05 \pm 1,42$ mmol/l, τριγλυκεριδίων $3,03 \pm 4,69$ mmol/l, HDL $1,03 \pm 0,33$ mmol/l, LDL $3,00 \pm 1,26$ mmol/l και ινσουλίνης $159,86 \pm 84,58$ pmol/l.

Στην ομάδα της λιραγλουτίδης συμμετείχαν 10 άτομα με μέση ηλικία $54,6 \pm 12,9$ έτη, διάρκεια διαβήτη $2,50 \pm 2,32$ έτη, HbA1c $42,74 \pm 6,97$ mmol/mol, BMI $37,11 \pm 5,09$ kg/m² και WHR $0,98 \pm 0,08$. Από τους ασθενείς της ομάδας αυτής οι 4 (40%) παρουσίαζαν αρτηριακή υπέρταση και όλοι (100%) ελάμβαναν μετφορμίνη. Κατά την έναρξη της μελέτης η μέση τιμή γλυκόζης νηστείας στην ομάδα της λιραγλουτίδης ήταν $6,69 \pm 0,94$ mmol/l, η μέση τιμή ολικής χοληστερόλης $5,15 \pm 1,19$ mmol/l, τριγλυκεριδίων $2,42 \pm 2,97$ mmol/l, HDL $1,19 \pm 0,45$ mmol/l, LDL $2,87 \pm 0,71$ mmol/l και ινσουλίνης $152,07 \pm 49,74$ pmol/l. Από τους πίνακες αυτούς φαίνεται ότι οι δύο ομάδες λιραγλουτίδης και εξενατίδης ήταν συγκρίσιμες όσον αφορά στην ηλικία ($p = 0,143$), στη διάρκεια σακχαρώδους διαβήτη ($p = 0,922$), στην τιμή της HbA1c ($p = 0,912$), στη συννοδό χρήση μετφορμίνης ($p = 1,000$), στη συννοδό υπέρταση ($p = 1,000$), στην τιμή του BMI ($p = 1,000$), του WHR ($p = 0,393$) των τριγλυκεριδίων ($p = 0,853$), της ολικής χοληστερόλης ($p = 0,853$), καθώς και των υπολοίπων βιοχημικών παραμέτρων

Η μελέτη ολοκληρώθηκε από το σύνολο των συμμετεχόντων. Το λιπαρό γεύμα έγινε καλώς ανεκτό από τους συμμετέχοντες και των δύο ομάδων. Ένας ασθενής από την ομάδα της εξενατίδης ανέφερε ήπιο διαρροϊκό σύνδρομο μετά την κατανάλωση του γεύματος κατά την πρώτη επίσκεψη, κάτι που δεν επαναλήφθηκε στη δεύτερη επίσκεψη. Ένας ασθενής από την ομάδα της εξενατίδης ανέφερε ήπια συμπτώματα ναυτίας κατά τις τρεις πρώτες ημέρες χορήγησης του φαρμάκου, τα οποία υφέθηκαν χωρίς τροποποίηση της δόσης του φαρμάκου ή άλλου είδους φαρμακευτική αγωγή. Κανένας από τους συμμετέχοντες δεν διέκοψε την αγωγή, έστω και προσωρινά, κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Στον **Πίνακα 4** φαίνονται οι μεταβολές των βιοχημικών παραμέτρων 120 και 240 λεπτά μετά το λιπαρό γεύμα κατά την πρώτη επίσκεψη μετά από μία δόση φαρμάκου, τόσο στην ομάδα της λιραγλουτίδης όσο και της εξενατίδης.

Όπως δείχνει ο **Πίνακας 4**, παρατηρείται αύξηση των τιμών της μεταγευματικής ολικής χοληστερόλης τόσο στους ασθενείς που έλαβαν εξενατίδη, όσο και στους ασθενείς που έλαβαν λιραγλουτίδη, κατά την επίσκεψη 1, αύξηση η οποία ήταν στατιστικά σημαντική ($p=0,048$ και $p=0,016$ αντίστοιχα)

Πίνακας 2. Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών καταναμημένα με βάση τη θεραπεία.

Χαρακτηριστικά	Εξενατίδη (n=10)	Λιραγλουτίδη (n=10)	p
Ηλικία (έτη)	45,2±11,4	54,6±12,9	0,143
Διάρκεια διαβήτη (έτη)	2,40±2,17	2,50±2,32	0,922
Υπέρταση	3(ναι)/7(όχι)	4(ναι)/6(όχι)	1,000*
Χρήση μετφορμίνης	9(ναι)/1(όχι)	10(ναι)/0(όχι)	1,000*
HbA1c (mmol/mol)	41,53±10,17	42,74±6,97	0,912
WHR (waist-to-hip ratio)	1,01±0,13	0,98±0,08	0,393
BMI (kg/m ²)	37,18±5,82	37,11±5,09	1,000

Τα μεγέθη αναφέρονται σε μέσους όρους ± σταθερά απόκλιση (Το p αναφέρεται στο αποτέλεσμα του τεστ Mann Whitney για δύο υποομάδες, Ο * αναφέρεται στο αποτέλεσμα της δοκιμασίας Fisher's exact για διαφορές ανάμεσα σε δύο υποομάδες).

Πίνακας 3. Χαρακτηριστικά των ασθενών στην αρχή της μελέτης καταναμημένα με βάση τη θεραπεία.

Χαρακτηριστικά	Εξενατίδη (n=10)	Λιραγλουτίδη (n=10)	p
Γλυκόζη (mmol/l)	7,34±2,73	6,69±0,94	0,971
Ολική Χοληστερόλη (mmol/l)	5,05±1,42	5,15±1,19	0,853
Τριγλυκερίδια (mmol/l)	3,03±4,69	2,42±2,97	0,853
HDL (mmol/l)	1,03±0,33	1,19±0,45	0,481
LDL (mmol/l)	3,00±1,26	2,87±0,71	1,000
Ινσουλίνη (pmol/l)	159,86±84,58	152,07±49,74	0,739

Τα μεγέθη αναφέρονται σε μέσους όρους ± σταθερά απόκλιση (Το p αναφέρεται στο αποτέλεσμα της δοκιμασίας Mann Whitney για δύο υποομάδες).

Τα μεταγευματικά τριγλυκερίδια επίσης παρουσίασαν αύξηση και στις δύο ομάδες κατά την πρώτη επίσκεψη, η οποία όμως δεν ήταν στατιστικά σημαντική.

Τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης παρέμειναν σταθερά και στις δύο ομάδες και στις δύο μετρήσεις μετά το γεύμα κατά την επίσκεψη 1.

Τα επίπεδα γλυκόζης παρουσίασαν μείωση μεταγευματικά και στις δύο ομάδες κατά την πρώτη επίσκεψη, η οποία ήταν στατιστικά σημαντική ($p=0,032$ για την εξενατίδη και $p< 0,0001$ για τη λιραγλουτίδη).

Επίσης στην ομάδα της λιραγλουτίδης υπήρξε τάση μείωσης της LDL μεταγευματικά κατά την πρώτη επίσκεψη, που τελικά δεν αναδείχθηκε στατιστικά σημαντική.

Αντιθέτως, η μεταγευματική LDL στη ομάδα της εξενατίδης παρουσίασε αύξηση, η οποία ήταν στατιστικά σημαντική ($p=0,041$).

Οι μεταγευματικές τιμές ινσουλίνης έφθασαν στο μέγιστο επίπεδο 120 λεπτά έπειτα από την κατανάλωση του πρότυπου γεύματος και προσέγγισαν τιμές χαμηλότερες από αυτές της νηστείας 240 λεπτά μετά το γεύμα και στις δύο ομάδες, κατά την επίσκεψη 1. Η συνολική μεταβολή ήταν στατιστικά σημαντική και για τις δύο ομάδες ($p= 0,006$ για την εξενατίδη και $p=0,002$ για τη λιραγλουτίδη).

Δεν αναδείχθηκε σημαντικά στατιστική διαφορά για καμία από τις παραμέτρους μεταξύ των δύο ομάδων εξενατίδης και λιραγλουτίδης.

Πίνακας 4. Προφίλ νήστεως και μεταγευματικά προφίλ των μετρηθεισών παραμέτρων σε ασθενείς που λάμβαναν Εξενατίδη και Λιραγλουτίδη κατά την 1^η επίσκεψη

Παράμετροι	0	120	240	p	p*
Τριγλυκερίδια (mmol/l)					
Εξενατίδη	3.03±4.69	3.18±4.24	3.48±4.23	0.185	0.147
Λιραγλουτίδη	2.42±2.97	2.47±2.47	2.53±2.59	0.628	
Ολική Χοληστερόλη (mmol/l)					
Εξενατίδη	5.05±1.42	5.06±1.41	5.20±1.50	0.048	0.232
Λιραγλουτίδη	5.15±1.19	5.00±1.00	5.24±1.16	0.016	
HDL (mmol/l)					
Εξενατίδη	1.03±0.33	1.04±0.30	1.03±0.33	0.622	0.392
Λιραγλουτίδη	1.19±0.45	1.17±0.44	1.19±0.45	0.597	
LDL (mmol/l)					
Εξενατίδη	3.00±1.26	3.00±1.23	3.04±1.29	0.041	0.461
Λιραγλουτίδη	2.87±0.71	2.80±0.63	2.85±0.63	0.187	
Γλυκόζη (mmol/l)					
Εξενατίδη	7.33±2.73	6.50±1.44	5.91±1.84	0.032	0.803
Λιραγλουτίδη	6.69±0.93	6.06±1.20	5.08±0.53	<0.0001	
Ινσουλίνη (pmol/l)					
Εξενατίδη	159.86±84.58	232.67±131.82	153.00±117.10	0.006	0.424
Λιραγλουτίδη	152.07±49.74	208.39±111.16	105.07±63.80	0.002	

Τα μεγέθη αναφέρονται σε μέσους όρους ± σταθερά απόκλιση. Το p αναφέρεται στο αποτέλεσμα της δοκιμασίας ANOVA για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις σε κάθε υποομάδα (η τιμή p αναφέρεται στην επίδραση του χρόνου. Το p* αναφέρεται στο αποτέλεσμα της δοκιμασίας ANOVA για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις μεταξύ δύο υποομάδων (Εξενατίδη εναντίον Λιραγλουτίδης) (Αλληλεπίδραση χρόνου X υποομάδα)

Στον **Πίνακα 5** φαίνονται οι μεταβολές των βιοχημικών παραμέτρων 120 και 240 λεπτά μετά το λιπαρό γεύμα κατά την δεύτερη επίσκεψη, μετά από δύο εβδομάδες αγωγής με το φάρμακο, τόσο στην ομάδα της λιραγλουτίδης όσο και της εξενατίδης. Όπως δείχνει ο **Πίνακας 5**, στη δεύτερη επίσκεψη, παρατηρείται αύξηση των τιμών τριγλυκεριδίων μεταγευματικά τόσο στην ομάδα της εξενατίδης, όσο και στην ομάδα της λιραγλουτίδης, η οποία είναι στατιστικά σημαντική ($p=0,040$ και $p=0,030$ αντίστοιχα).

Όσον αφορά στην ολική χοληστερόλη, αυτή έδειξε τάση μείωσης μεταγευματικά στην ομάδα της εξενατίδης και αύξησης μεταγευματικά στην ομάδα της λιραγλουτίδης, καμία όμως από τις δύο μεταβολές δεν είναι στατιστικά σημαντική.

Η HDL μεταγευματικά αυξήθηκε και στις δύο ομάδες, με τη μεταβολή στην ομάδα της εξενατίδης να παρουσιάζεται στατιστικά σημαντική ($p=0,017$).

Η LDL μεταγευματικά παρουσίασε τάση αύξησης και στις δύο ομάδες, όμως μόνο στην ομάδα της εξενατίδης αυτή ήταν στατιστικά σημαντική ($p=0,002$).

Τα επίπεδα γλυκόζης παρουσίασαν την ίδια πορεία και στις δύο ομάδες, με οριακή αύξηση στα 120 λεπτά και μείωση σε επίπεδα κατώτερα των αρχικών (0 λεπτά) στην τελευταία μέτρηση (240 λεπτά). Ωστόσο η συνολική μεταβολή δεν αναδείχθηκε στατιστικά σημαντική σε καμία από τις δύο ομάδες.

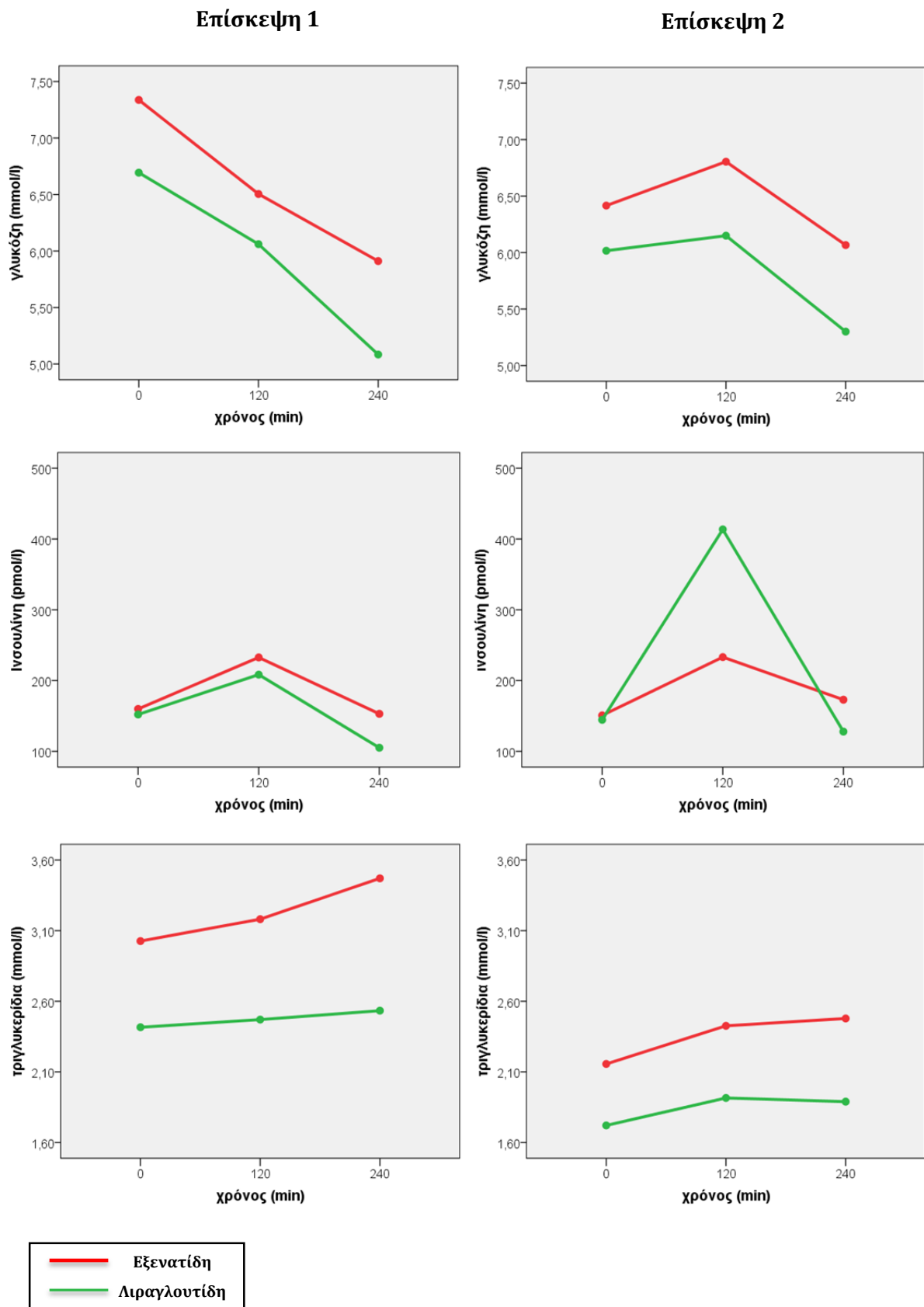
Τα επίπεδα της ινσουλίνης έφτασαν στις ανώτερες τιμές τους στα 120 λεπτά και στις δύο ομάδες, για να μειωθούν σε επίπεδα χαμηλότερα των αρχικών τιμών στα 240 λεπτά έπειτα από το λιπαρό γεύμα στην ομάδα της λιραγλουτίδης, αλλά υψηλότερα των αρχικών τιμών στην ομάδα της εξενατίδης. Η συνολική μεταβολή ήταν στατιστικά σημαντική για την ομάδα της λιραγλουτίδης ($p=0,026$).

Δεν αναδείχθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά για καμία από τις παραμέτρους μεταξύ των δύο ομάδων εξενατίδης και λιραγλουτίδης. Στα **Σχήματα 3** και **4** απεικονίζεται η πορεία των μέσων τιμών κάθε παραμέτρου στο χρόνο σε κάθε επίσκεψη τόσο στην ομάδα της λιραγλουτίδης, όσα και σε αυτήν της εξενατίδης.

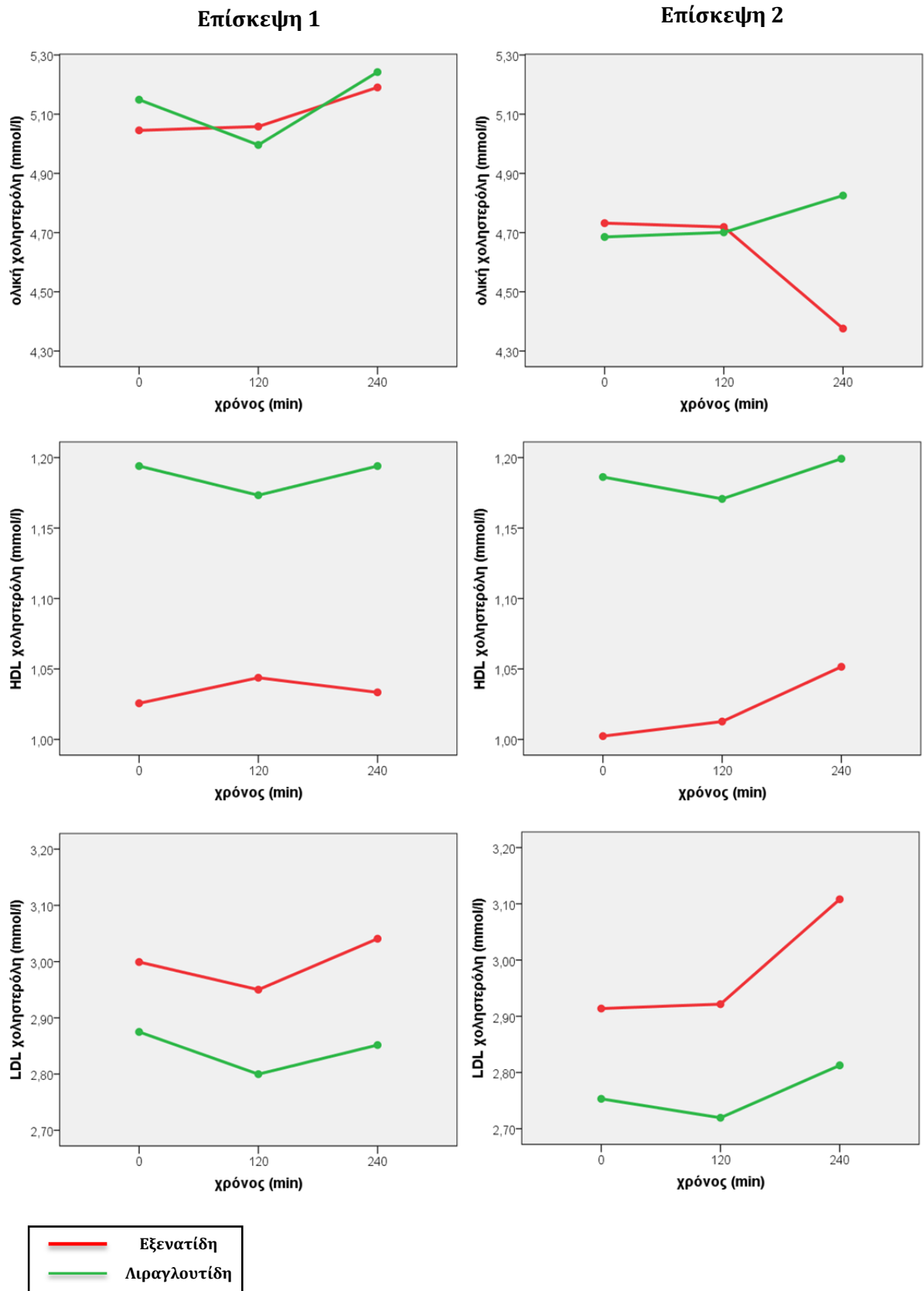
Πίνακας 5. Προφίλ νήστεως και μεταγευματικά προφίλ των μετρηθεισών παραμέτρων σε ασθενείς που λάμβαναν εξενατίδη και λιραγλουτίδη κατά την 2^η επίσκεψη

Παράμετροι	0	120	240	p	p*
Τριγλυκερίδια (mmol/l)					
Εξενατίδη	2.16±2.42	2.42±2.37	2.50±2.13	0.040	0.523
Λιραγλουτίδη	1.72±1.00	1.92±0.94	1.89±0.88	0.030	
Ολική Χοληστερόλη(mmol/l)					
Εξενατίδη	4.73±1.22	4.72±1.22	4.38±1.87	0.594	0.464
Λιραγλουτίδη	4.69±1.13	4.70±0.01	4.82±1.03	0.161	
HDL (mmol/l)					
Εξενατίδη	1.00±0.28	1.01±0.28	1.05±0.28	0.017	0.493
Λιραγλουτίδη	1.19±0.41	1.17±0.42	1.20±0.43	0.572	
LDL (mmol/l)					
Εξενατίδη	2.91±1.13	2.92±1.17	3.10±1.29	0.002	0.105
Λιραγλουτίδη	2.75±0.97	2.71±0.92	2.81±0.90	0.150	
Γλυκόζη (mmol/l)					
Εξενατίδη	6.42±1.46	6.80±2.36	6.07±1.88	0.069	0.710
Λιραγλουτίδη	6.02±1.15	6.15±1.50	5.30±0.61	0.066	
Ινσουλίνη (pmol/l)					
Εξενατίδη	150.75±87.46	233.15±182.40	172.93±175.63	0.143	0.081
Λιραγλουτίδη	144.53±72.94	413.56±350.00	127.91±84.20	0.026	

Τα μεγέθη αναφέρονται σε μέσους όρους ± σταθερά απόκλιση .Το p αναφέρεται στο αποτέλεσμα της δοκιμασίας ANOVA για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις σε κάθε υποομάδα (η τιμή p αναφέρεται στην επίδραση του χρόνου. Το p* αναφέρεται στο αποτέλεσμα της δοκιμασίας ANOVA για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις μεταξύ δύο υποομάδων (Εξενατίδη εναντίον Λιραγλουτίδης) (Αλληλεπίδραση χρόνου X υποομάδα)



Σχήμα 3. Γραφική αναπαράσταση της πορείας των μέσων τιμών στο χρόνο για τις παραμέτρους της γλυκόζης, ινσουλίνης και τριγλυκεριδίων στην πρώτη επίσκεψη (σχήματα αριστερά) και στη δεύτερη επίσκεψη (σχήματα δεξιά)



Σχήμα 4. Γραφική αναπαράσταση της πορείας των μέσων τιμών στο χρόνο για τις παραμέτρους της ολικής, HDL και LDL χοληστερόλης στην πρώτη επίσκεψη (σχήματα αριστερά) και στη δεύτερη επίσκεψη (σχήματα δεξιά)

Πίνακας 6. Ολικό AUC βιοχημικών παραμέτρων σε ασθενείς που λάμβαναν Εξενατίδη και Λιραγλουτίδη κατά την 1^η και 2^η επίσκεψη

Παράμετροι	Εξενατίδη	Λιραγλουτίδη	p
1 ^η επίσκεψη			
Τριγλυκερίδια (mmol/l· min)	771,50±1041,54	593,39±628,76	0,290
Ολική Χοληστερόλη(mmol/l· min)	1221,13±343,35	1223,00±258,93	0,140
HDL (mmol/l· min)	248,80±74,93	284,07±106,98	0,306
LDL (mmol/l· min)	716,39±300,32	679,56±155,12	0,472
Γλυκόζη (mmol/l· min)	1575,42±408,90	1433,90±206,56	0,364
Ινσουλίνη (pmol/l· min)	46692,36±26383,91	40435,20±19466,77	0,151
2 ^η επίσκεψη			
Τριγλυκερίδια (mmol/l· min)	569,18±556,38	446,46±224,27	0,307
Ολική Χοληστερόλη(mmol/l· min)	1112,75±266,78	1134,73±249,96	0,850
HDL (mmol/l· min)	244,76±67,94	283,61±100,85	0,305
LDL (mmol/l· min)	711,89±280,85	660,29±221,26	0,089
Γλυκόζη (mmol/l· min)	1565,43±477,52	1416,92±252,87	0,762
Ινσουλίνη (pmol/l· min)	47399,76±35383,95	65973,24±45256,94	0,174

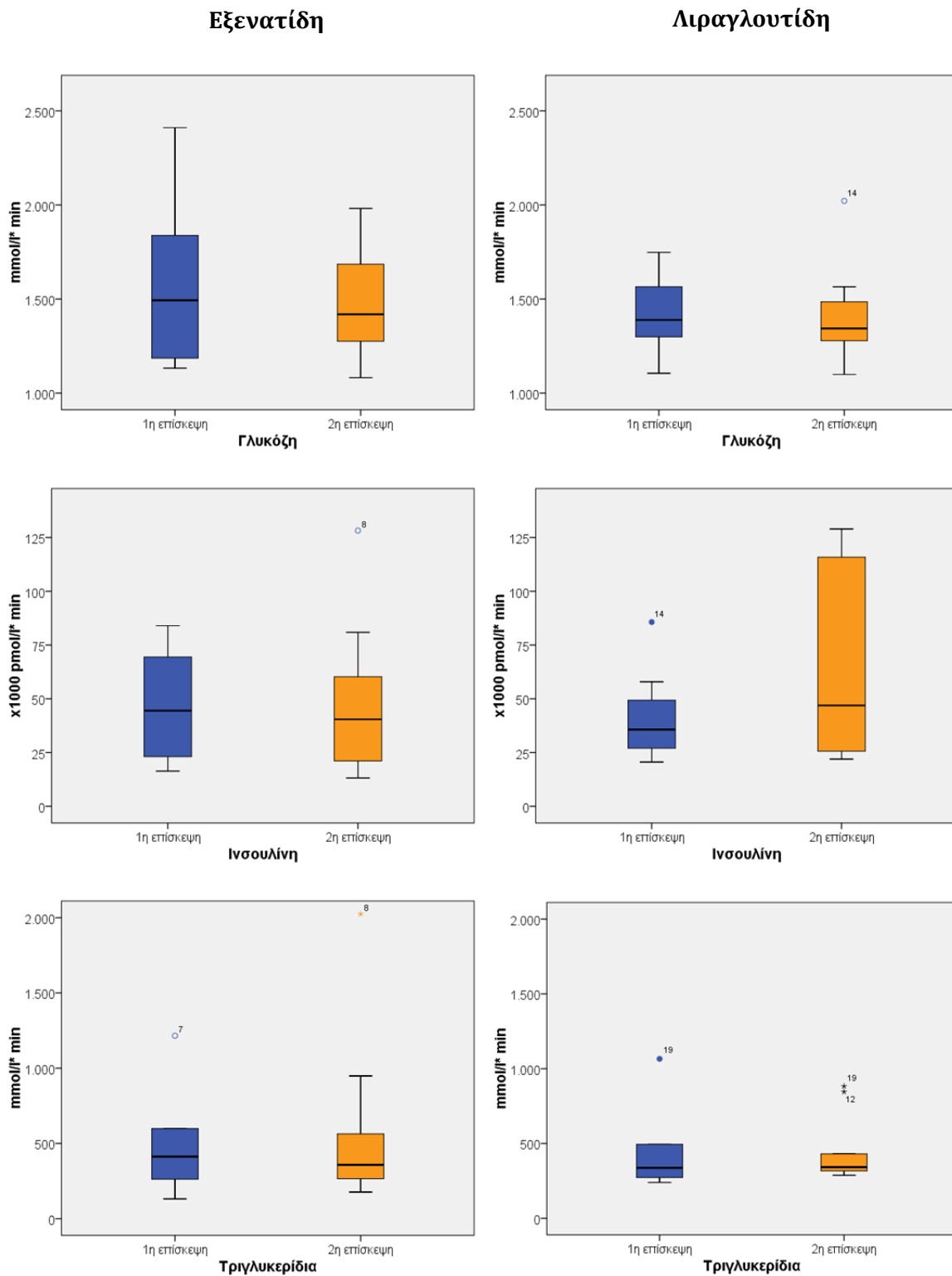
Τα μεγέθη αναφέρονται σε μέσους όρους ± σταθερά απόκλιση (Το p αναφέρεται στο αποτέλεσμα της δοκιμασίας Mann Whitney για δύο υποομάδες).

Πίνακας 7. iAUC βιοχημικών παραμέτρων σε ασθενείς που λάμβαναν Εξενατίδη και Λιραγλουτίδη κατά την 1^η και 2^η επίσκεψη

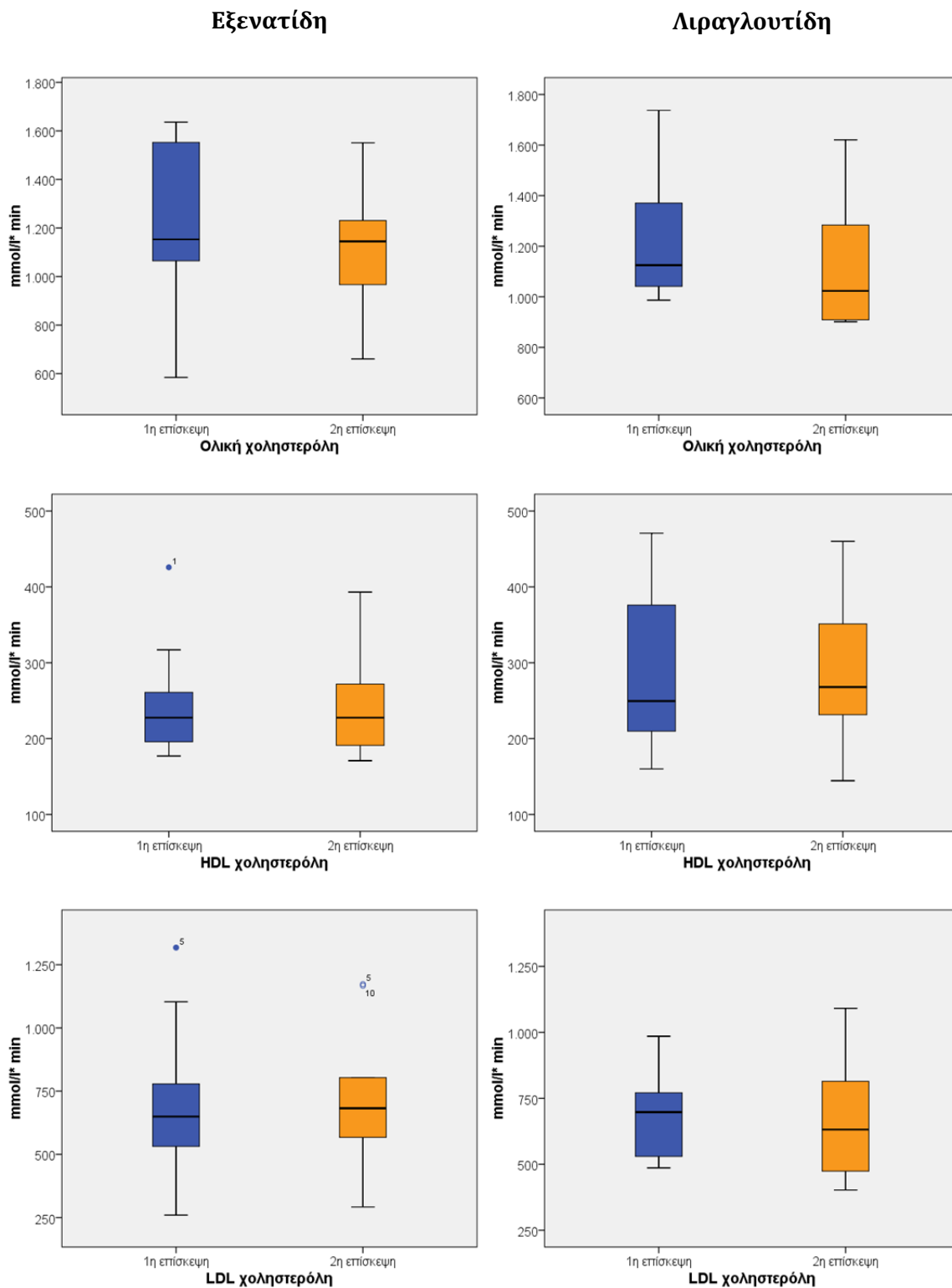
Παράμετροι	Εξενατίδη	Λιραγλουτίδη	p
1 ^η επίσκεψη			
Τριγλυκερίδια (mmol/l· min)	45,22±121,60	13,56±107,93	0,290
Ολική Χοληστερόλη(mmol/l· min)	10,26±19,51	-12,74±40,14	0,140
HDL (mmol/l· min)	2,64±9,91	-2,49±10,31	0,306
LDL (mmol/l· min)	-3,42±15,55	-10,41±23,88	0,472
Γλυκόζη (mmol/l· min)	-185,48±271,88	-172,49±105,68	0,364
Ινσουλίνη (pmol/l· min)	8325,00±8474,09	3938,40±11732,48	0,151
2 ^η επίσκεψη			
Τριγλυκερίδια (mmol/l· min)	51,73±46,17	33,43±35,02	0,307
Ολική Χοληστερόλη(mmol/l· min)	-22,92±113,59	10,26±42,80	0,850
HDL (mmol/l· min)	4,20±5,23	-1,09±11,01	0,305
LDL (mmol/l· min)	12,59±16,50	-0,47±27,12	0,089
Γλυκόζη (mmol/l· min)	25,64±171,43	-26,97±147,59	0,762
Ινσουλίνη (pmol/l· min)	11218,32±25553,13	31286,52±38291,43	0,174

Τα μεγέθη αναφέρονται σε μέσους όρους ± σταθερά απόκλιση (Το p αναφέρεται στο αποτέλεσμα της δοκιμασίας Mann Whitney για δύο υποομάδες).

Οι τιμές των AUC και iAUC για κάθε παράμετρο στις δύο ομάδες ασθενών λιραγλουτίδης και εξενατίδης στις επισκέψεις 1 και 2 φαίνονται στους **Πίνακες 6** και **7**. Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά για καμία παράμετρο μεταξύ λιραγλουτίδης και εξενατίδης. Τα αποτελέσματα παρέμειναν τα ίδια ακόμα και έπειτα από διόρθωση των πιθανών συγχυτικών παραγόντων (ηλικία, WHR, HbA1c και BMI). Στα **Σχήματα 5** και **6** απεικονίζεται το ολικό AUC κάθε παραμέτρου στην πρώτη και δεύτερη επίσκεψη για κάθε θεραπευτική ομάδα.



Σχήμα 5. Γραφική αναπαράσταση του ολικού AUC για τις παραμέτρους της γλυκόζης, ινσουλίνης και τριγλυκεριδίων στην πρώτη και στη δεύτερη επίσκεψη για την εξενατίδη (αριστερά) και τη λιραγλουτίδη (δεξιά)



Σχήμα 6. Γραφική αναπαράσταση του ολικού AUC για τις παραμέτρους της ολικής, HDL και LDL χοληστερόλης στην πρώτη και στη δεύτερη επίσκεψη για την εξενατίδη (αριστερά) και τη λιραγλουτίδη (δεξιά)

Δ. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη που συγκρίνει τις επιδράσεις της λιραγλουτίδης και της εξενατίδης στη μεταγευματική λιπαιμία σε παχύσαρκους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

Οι μελέτες οι οποίες διερευνούν το θέμα της επίδρασης της λιραγλουτίδης και της εξενατίδης στη μεταγευματική λιπαιμία είναι σχετικά περιορισμένες. Οι περισσότερες αφορούν κυρίως στη σύγκριση ξεχωριστά της λιραγλουτίδης ή της εξενατίδης με εικονικό φάρμακο ή στη σύγκριση μεταξύ GLP-1 αναλόγου και ινσουλίνης ή αντιδιαβητικής *per os* αγωγής. Υπάρχουν, ωστόσο, μελέτες άμεσης σύγκρισης της εξενατίδης και της λιραγλουτίδης (LEAD-6) ^[312], καθώς και μελέτες μετανάλυσης ^[313] που δείχνουν σημαντικές επιδράσεις στα μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης, καθώς και σε διάφορους καρδιαγγειακούς δείκτες. Στις μελέτες αυτές έχει πραγματοποιηθεί σύγκριση της λιραγλουτίδης και της εξενατίδης όσον αφορά το λιπιδαιμικό προφίλ νηστείας. Από τις μελέτες αυτές, φάνηκε ότι υπάρχουν μικρές μειώσεις της ολικής και LDL χοληστερόλης, αύξηση της HDL χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων, με τα τελευταία να αυξάνονται σε επίπεδα στατιστικώς σημαντικά, ιδιαιτέρως με τη λιραγλουτίδη. Ωστόσο οι μελέτες αυτές σπανίως υπεισέρχονται στο θέμα της μεταγευματικής λιπαιμίας, παρόλο που υπάρχουν ενδείξεις για σημαντική δράση των αγωνιστών του GLP-1 που αφορούν στη μείωση της μεταγευματικής λιπαιμίας. Επίσης, η μικρής διάρκειας θεραπεία με βιλνταγλιπτίνη και σιταγλιπτίνη, εκλεκτικών αναστολέων του ενζύμου DPP-4, έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τη μεταγευματική λιπαιμία σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ^[314,315], πιθανώς μέσω παρεμπόδισης της απενεργοποίησης του ενδογενούς GLP-1 από το DPP-4.

Οι μελέτες οι οποίες αναφέρονται στα αποτελέσματα μετά από χορήγηση μίας μόνο δόσης εξενατίδης ή λιραγλουτίδης στη μεταγευματική γλυκόζη, ινσουλίνη και λιπίδια είναι ελάχιστες.

Η οξεία ενδοφλέβια χορήγηση της ινκρετινικής ορμόνης GLP-1 έχει δειχθεί ότι μειώνει τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων μεταγευματικά σε υγιείς εθελοντές ^[316]. Ο ακριβής μηχανισμός μέσω του οποίου επιτυγχάνεται αυτό μένει να καθοριστεί, καθώς πολλοί παράγοντες μπορούν να επηρεάσουν τις συγκεντρώσεις των κυκλοφορούντων τριγλυκεριδίων ^[317, 318].

Στην παρούσα μελέτη φάνηκε τάση μείωσης της γλυκόζης μεταγευματικά, κατά την πρώτη επίσκεψη, τόσο στην ομάδα της λιραγλουτίδης, όσο και στη ομάδα της εξενατίδης, η οποία ήταν στατιστικά σημαντική και για τις δύο ομάδες. Η μοναδική μελέτη ^[319] για την πορεία της γλυκόζης έπειτα από μία μόνο δόση λιραγλουτίδης αναφέρει οριακή μείωση της γλυκόζης για το διάστημα της παρακολούθησης. Στη μελέτη όμως αυτή συμμετείχαν υγιείς άρρενες στους οποίους χορηγήθηκε λιραγλουτίδη, σε σύγκριση με παρόμοια ομάδα ελέγχου που δεν έγινε χορήγηση, συνεπώς τα αποτελέσματα δεν είναι άμεσα συγκρίσιμα με αυτά της παρούσας μελέτης, όπου συμμετείχαν παχύσαρκοι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

Η ινσουλίνη κατά την πρώτη επίσκεψη ακολουθεί αυξητική πορεία και στις δύο ομάδες στα 120 λεπτά για να μειωθεί στα 240 λεπτά σε μέση τιμή χαμηλότερη από την αρχική, μεταβολή στατιστικά σημαντική και στις δύο ομάδες. Η παρούσα μελέτη συμφωνεί με παλαιότερες ^{[319][320]}, όπου φαίνεται ισχυρή τάση έκκρισης ινσουλίνης έπειτα από μία μόνο δόση λιραγλουτίδης. Δεν υπάρχει μελέτη που αφορά στη μεταγευματική πορεία της ινσουλίνης έπειτα από μία δόση εξενατίδης.

Στην πρώτη επίσκεψη φάνηκε επίσης αύξηση των τριγλυκεριδίων μεταγευματικά και στις δύο ομάδες, που όμως δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Υπάρχουν μελέτες ^{[5][321]}, κατά την οποία με μία μόνο δόση εξενατίδης επιτεύχθηκε μείωση των μεταγευματικών τριγλυκεριδίων σε πληθυσμό με διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης ή πρόσφατη έναρξη διαβήτη και ικανοποιητική γλυκαιμική ρύθμιση, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου μετά από πρωινό γεύμα. Το εύρημα αυτό δεν επιβεβαιώθηκε στην παρούσα μελέτη, παρά τον παρόμοιο σχεδιασμό της μελέτης και τις ομοιότητες των συμμετεχόντων στις δύο μελέτες. Σε άλλη μελέτη ^[322] ωστόσο, που πραγματοποιήθηκε σε υγιείς εθελοντές μία δόση εξενατίδης δεν επηρέασε σημαντικά τα μεταγευματικά τριγλυκερίδια, συγκρινόμενη με εικονικό φάρμακο. Δεν υπάρχουν μελέτες σχετικά με την μεταγευματική πορεία των τριγλυκεριδίων έπειτα από μία δόση λιραγλουτίδης.

Όσον αφορά την ολική χοληστερόλη, παρουσιάστηκε τάση αύξησης τόσο στην ομάδα της εξενατίδης, όσο και στην ομάδα της λιραγλουτίδης, μεταβολή στατιστικά σημαντική και για τις δύο ομάδες. Στην προαναφερόμενη μελέτη ωστόσο, χορήγησης μίας δόσης εξενατίδης ^[322] σε υγιείς εθελοντές, δεν επηρεάστηκαν τα μεταγευματικά επίπεδα της ολικής χοληστερόλης.

Όσον αφορά στην HDL, αυτή παραμένει πρακτικά αμετάβλητη μεταγευματικά και στις δύο ομάδες κατά την πρώτη επίσκεψη.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει η πορεία της LDL μεταγευματικά κατά την πρώτη επίσκεψη, η οποία στην ομάδα της εξενατίδης παραμένει σταθερή στα 120 λεπτά, για να αυξηθεί στα 240 λεπτά, μεταβολή που είναι στατιστικά σημαντική, ενώ στην ομάδα της λιραγλουτίδης μειώνεται στα 120 λεπτά, για να αυξηθεί και πάλι στα 240 λεπτά, μεταβολή όμως που δεν είναι στατιστικά σημαντική. Δεν ανευρέθησαν στη βιβλιογραφία μελέτες που να παρουσιάζουν τη μεταγευματική πορεία της HDL και LDL χοληστερόλης έπειτα από μία και μόνο χορήγηση λιραγλουτίδης ή εξενατίδης.

Κατά τη δεύτερη επίσκεψη, φάνηκε ότι η γλυκόζη εμφανίζει τάση μείωσης μεταγευματικά, τόσο στην ομάδα της εξενατίδης, όσο και στην ομάδα της λιραγλουτίδης, χωρίς όμως η μεταβολή αυτή να είναι στατιστικά σημαντική σε καμία από τις δύο ομάδες, αν και στις δύο ομάδες προσέγγισε το όριο της στατιστικής σημαντικότητας. Από τη βιβλιογραφία ωστόσο προκύπτει υπεροχή της εξενατίδης έναντι της λιραγλουτίδης όσον αφορά στη μεταγευματική γλυκαιμία, γεγονός που έχει αποδοθεί στη μεγαλύτερη επιβράδυνση της γαστρικής κένωσης από την εξενατίδη έναντι της λιραγλουτίδης [312].

Η ινσουλίνη κατά τη δεύτερη επίσκεψη αυξάνεται στα 120 λεπτά, τόσο στην ομάδα της εξενατίδης, όσο και στην ομάδα της λιραγλουτίδης ενώ ακολουθεί μείωση στα 240 λεπτά, η οποία στην ομάδα της λιραγλουτίδης φτάνει σε επίπεδα χαμηλότερα των αρχικών. Η μεταβολή είναι στατιστικά σημαντική μόνο στην ομάδα της λιραγλουτίδης. Έχει αποδειχθεί η ισχυρή δράση της λιραγλουτίδης στην αύξηση της μεταγευματικής ινσουλίνης [323]. Έχει επίσης αποδειχτεί η ενίσχυση της έκκρισης ινσουλίνης μεταγευματικά από την εξενατίδη [324].

Τα τριγλυκερίδια κατά τη δεύτερη επίσκεψη παρουσιάζουν τάση αύξησης στην ομάδα της εξενατίδης, μεταβολή που είναι στατιστικά σημαντική. Στην ομάδα της λιραγλουτίδης παρουσιάζεται τάση αύξησης στα 120 λεπτά και εν συνεχεία μικρή τάση μείωσης στα 240 λεπτά. Η συνολική αυξητική μεταβολή είναι στατιστικά σημαντική.

Η ολική χοληστερόλη κατά τη δεύτερη επίσκεψη παρουσιάζει τάση μείωσης για την ομάδα της εξενατίδης, αλλά τάση αύξησης μεταγευματικά για την ομάδα της λιραγλουτίδης, όμως οι μεταβολές αυτές δεν είναι στατιστικά σημαντικές.

Η HDL παρουσιάζει αύξηση μεταγευματικά στην ομάδα της εξενατίδης, μεταβολή η οποία είναι στατιστικά σημαντική. Στην ομάδα της λιραγλουτίδης παρουσιάζει μείωση

στα 120 λεπτά και εν συνεχεία αύξηση στα 240 λεπτά σε επίπεδα ελαφρώς ανώτερα των αρχικών, χωρίς όμως η συνολική μεταβολή να είναι στατιστικά σημαντική.

Όσον αφορά την LDL εμφανίζεται συνολική τάση αύξησης μεταγευματικά στην ομάδα της εξενατίδης η οποία είναι στατιστικά σημαντική. Στην ομάδα της λιραγλουτίδης εμφανίζεται μείωση στα 120 λεπτά και εν συνεχεία αύξηση στα 240 λεπτά σε τιμές ανώτερες των αρχικών, χωρίς όμως η συνολική μεταβολή να είναι στατιστικά σημαντική.

Σε προοπτική μελέτη ενός έτους έγινε σύγκριση μεταξύ των επιδράσεων της εξενατίδης και της ινσουλίνης glargine όσον αφορά, μεταξύ άλλων και στο μεταγευματικό λιπιδαιμικό προφίλ ^[325]. Από τη μελέτη αυτή φάνηκε σημαντική διαφορά της μείωσης της LDL χοληστερόλης στην ομάδα που ελάμβανε θεραπεία με εξενατίδη. Η επίδραση της εξενατίδης στη μεταγευματική λιπαιμία μπορεί να επηρεάζεται από πλείστους μηχανισμούς που διαμεσολαβούνται από τη σηματοδότηση μέσω του υποδοχέα GLP-1, όπως επίσης και μέσω της επιβράδυνσης της γαστρικής κένωσης ^[326].

Πρόσφατα, οι Hermansen et. al. ^[323] ερεύνησαν τις επιδράσεις σταθερής θεραπείας με λιραγλουτίδη 1,8 mg έναντι εικονικού φαρμάκου (placebo) στις μεταγευματικές συγκεντρώσεις λιπιδίων πλάσματος έπειτα από 3 εβδομάδες θεραπεία ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Το συμπέρασμα αυτής της μελέτης ήταν ότι η θεραπεία με λιραγλουτίδη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 μείωσε σημαντικά τις μεταγευματικές συγκεντρώσεις τριγλυκεριδίων και απολιποπρωτεΐνης B48 έπειτα από γεύμα πλούσιο σε λίπος.

Επίσης, μειωμένη απάντηση όσον αφορά στη μεταγευματική γλυκόζη και γλυκαγόνη, καθώς και όσον αφορά στη διαφορά των συγκεντρώσεων της LDL και της ολικής χοληστερόλης από την κατάσταση νηστείας, παρατηρήθηκαν με τη χορήγηση λιραγλουτίδης, ενώ η HDL δεν παρουσίασε σημαντική μεταβολή ^[323]. Οι επιδράσεις της θεραπείας με λιραγλουτίδη στη μεταγευματική λιπαιμία φαίνεται πως είναι ανεξάρτητες από τη γαστρική κένωση ^[322]. Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης είναι σύμφωνα με τα παραπάνω.

Ωστόσο παρά τις παρατηρούμενες μεταβολές δεν αναδείχθηκε στατιστικά σημαντική μεταβολή μεταξύ των δύο φαρμάκων για καμία από τις μελετώμενες παραμέτρους, ούτε στην πρώτη, ούτε στη δεύτερη επίσκεψη. Η ανάλυση των αποτελεσμάτων με τη τους δείκτες AUC και iAUC επίσης δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ

των δύο φαρμάκων για καμία παράμετρο, ούτε στη πρώτη, αλλά ούτε και στη δεύτερη επίσκεψη.

Παρόλο που η εξενατίδη και η λιραγλουτίδη μοιράζονται τους ίδιους βασικούς μηχανισμούς δράσης, οι διαφορές τους σε φαρμακοκινητικά και φαρμακοδυναμικά χαρακτηριστικά μεταφράζεται σε διαφοροποιημένες επιδράσεις όσον αφορά στις παραμέτρους της γλυκαιμίας νηστείας όσο και της μεταγευματικής ^[327] και πιθανώς όσον αφορά στη μεταγευματική λιπαιμία.

Η επιβράδυνση της γαστρικής κένωσης από το GLP-1 έχει δειχθεί τόσο σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, όσο και σε υγιείς μάρτυρες ^{[328][329][330]}. Έχει επίσης αναφερθεί ότι η επαγόμενη από το GLP-1 επιβράδυνση της γαστρικής κένωσης μειώνεται σημαντικά έπειτα από συνεχή έγχυση 5 ωρών. Ακόμα έχει περιγραφεί ότι ο έλεγχος της μεταγευματικής γλυκαιμίας από το GLP-1 μετριάζεται έπειτα από τη χρόνια χορήγησή του ^[331].

Το GLP-1 φαίνεται ότι παρεμποδίζει τη γαστρική κένωση μέσω αναστολής του πνευμονογαστρικού νεύρου ^[332], αλλά ο μηχανισμός αυτός υπόκειται σύντομα στο φαινόμενο της ταχυφυλαξίας έπειτα από χρόνια έκθεση στο GLP-1^[333].

Η διαφορά στη διάρκεια δράσης μεταξύ της εξενατίδης δις ημερησίως και της λιραγλουτίδης επηρεάζει τη γαστρική κένωση. Συνεπώς, η επιβράδυνση της γαστρικής κένωσης μπορεί να μετριάζεται με μακράς διάρκειας GLP-1 ανάλογα, όπως η λιραγλουτίδη, σε σύγκριση με τα σύντομης διάρκειας GLP-1 ανάλογα, όπως η εξενατίδη ^[333].

Πράγματι, ο χρόνος της γαστρικής κένωσης ήταν παρατεταμένος μετά τη χορήγηση εξενατίδης σε σύγκριση με την εξενατίδη μακράς δράσης (LAR), η οποία χορηγείται άπαξ εβδομαδιαίως σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ^[334].

Επιπρόσθετα της διαφορετικής διάρκειας δράσης τα διαφορετικά προφίλ ανοσογονικότητας των διαφορετικών GLP-1 αναλόγων μπορούν να επηρεάσουν τα προφίλ αποτελεσματικότητας και ασφάλειας ^[335].

Σε μία πρόσφατη μελέτη, οι οξείες και χρόνιες επιδράσεις της εξενατίδης δις ημερησίως και της λιραγλουτίδης στη γαστρική κένωση διερευνήθηκαν σε ποντίκια. Η γαστρική κένωση εκτιμήθηκε χρησιμοποιώντας ένα σύνηθες πρότυπο απελευθέρωσης ακεταμινοφαίνης. Έπειτα από την οξεία δοκιμασία χορηγήθηκε στα πειραματόζωα είτε εξενατίδη δις ημερησίως είτε λιραγλουτίδη, επί 14 ημέρες.

Κατά τη 14^η ημέρα επανεκτιμήθηκε η γαστρική κένωση. Παρόλο που και τα δύο σκευάσματα προκάλεσαν κατά την οξεία χορήγηση ιδιαίτερα εμφανή επιβράδυνση της γαστρικής κένωσης, το αποτέλεσμα ήταν σημαντικά περιορισμένο έπειτα από χορήγηση λιραγλουτίδης επί 14 ημέρες. Αντιθέτως, τα πειραματόζωα στα οποία χορηγήθηκε εξενατίδη συνέχισαν να εμφανίζουν σημαντική επιβράδυνση της γαστρικής κένωσης έπειτα από χορήγηση 14 ημερών ^[336].

Τα στοιχεία αυτά υποδηλώνουν ότι οι GLP-1 υποδοχείς στα ποντίκια που επιδρούν στη γαστρική κένωση είναι υπόκεινται σε απευαισθητοποίηση - ταχυφυλαξία, αλλά το φαινόμενο αυτό φαίνεται πως εξαρτάται από συνεχή 24-ωρη έκθεση, όπως αυτή επιτυγχάνεται από τη λιραγλουτίδη.

Άλλες μελέτες δείχνουν ισότιμη επίδραση στη γαστρική κένωση μεταξύ της λιραγλουτίδης και εικονικού φαρμάκου (placebo) κατά τη διάρκεια της συνολικής μεταγευματικής περιόδου έπειτα από μικρής διάρκειας χορήγηση ^[337], αλλά μικρότερης ταχύτητας γαστρική κένωση με τη λιραγλουτίδη κατά την πρώτη ώρα ^[338].

Οι Qin et. al. έδειξαν ότι το GLP-1 μειώνει τη λεμφική κυκλοφορία και την απορρόφηση των τριγλυκεριδίων στα ποντίκια ^[339]. Προσφάτως τα ανωτέρω αποτελέσματα επιβεβαιώθηκαν σε μοντέλα χάμστερ και ποντικίων που διατρέφονταν με φρουκτόζη και τα οποία έδειξαν σημαντικά χαμηλότερη εντερική συγκέντρωση χυλομικρών έπειτα από θεραπεία δύο εβδομάδων με αναστολέα DPP-4 (σιταγλιπτίνη) ή με εξενδίνη – έναν αγωνιστή των GLP-1 υποδοχέων, σε σύγκριση με τους μάρτυρες ^[340].

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σε ανθρώπινα μοντέλα που να διερευνούν τα χρόνια αποτελέσματα του GLP-1, των αγωνιστών του GLP-1 υποδοχέα και των αναστολέων του DPP-4 στη μεταγευματική συγκέντρωση των τριγλυκεριδίων και των λιποπρωτεϊνών. Σε δύο ανεξάρτητες μελέτες, θεραπεία δύο εβδομάδων με εξενατίδη σε ασθενείς πάσχοντες από σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 είχε ως αποτέλεσμα σημαντική μείωση στη μεταγευματική συγκέντρωση τριγλυκεριδίων ^[326, 341]. Τέσσερις εβδομάδες θεραπείας με βιλνταγλιπτίνη, έναν αναστολέα του ενζύμου DPP-4, μείωσε την αύξηση της μεταγευματικής συγκέντρωσης της apoB-48 και των τριγλυκεριδίων σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ^[315]. Οι Meier et. al. μελέτησαν τις οξείες επιδράσεις εγχύσεως συνθετικού GLP-1 μετά από κατανάλωση προτύπου γεύματος τις συγκεντρώσεις των τριγλυκεριδίων σε υγιείς εθελοντές. Η έγχυση του GLP-1 ακριβώς πριν την πρόσληψη ενός μικτού γεύματος παρεμπόδισε εντελώς την φυσιολογικά αναμενόμενη μεταγευματική αύξηση της συγκεντρώσεως των

τριγλυκεριδίων του πλάσματος σε αυτά τα άτομα [316]. Επίσης, οι Schwartz et. al., σε μελέτη τους που αφορούσε τις οξείες επιδράσεις χορήγησης εξενατίδης σε άτομα με διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη (IGT) και πρόσφατη έναρξη σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 έδειξαν μείωση στη μεταγευματική συγκέντρωση των τριγλυκεριδίων και των απολιποπρωτεϊνών [5].

Το πλεονέκτημα των μελετών όπως οι προηγούμενες είναι ότι η δευτερογενής μείωση των λιπιδίων και των απολιποπρωτεϊνών λόγω της μείωσης του σωματικού βάρους και του γλυκαιμικού ελέγχου εκμηδενίζεται. Ένας συνολικός αριθμός 35 ατόμων με διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη ή πρόσφατη έναρξη σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 μελετήθηκαν σε δύο χρόνους, με χορήγηση μία δόσης 10g εξενατίδης ή φυσιολογικού ορού. Ο σχεδιασμός της μελέτης αυτής είναι παρόμοιος με την προηγούμενη μελέτη των Meier et. al. με την εξενατίδη να ενίεται στους ασθενείς πριν τη χορήγηση υπερθερμιδικού, εμπλουτισμένου σε λίπος γεύματος. Ελήφθησαν δείγματα αίματος κατά τη διάρκεια συνολικά 8 ωρών μετά την κατανάλωση του μικτού γεύματος. Ενώ στους ασθενείς που έλαβαν placebo θεραπεία οι συγκεντρώσεις των λιπιδίων και των απολιποπρωτεϊνών αυξήθηκαν μετά το μικτό γεύμα, με τις μεγαλύτερες συγκεντρώσεις μετά 4-6 ώρες από τη λήψη του γεύματος, η εξενατίδη μείωσε σημαντικά τα μεταγευματικά τριγλυκερίδια, apoB-48, apoC3 και την υπολειπόμενη έκκριση των λιποπρωτεϊνών, χοληστερίνης και τριγλυκεριδίων και καθυστέρησε την αποκατάσταση των ελεύθερων λιπαρών οξέων από την μεταγευματική αδρανοποιημένη κατάστασή τους πίσω στα συνήθη επίπεδα. Εφόσον υπάρχει μόνο μία απολιποπρωτεΐνη apoB-48 για κάθε χυλομικρό και για κάθε υπολειπόμενο κλάσμα χυλομικρού, η αύξηση των επιπέδων της apoB-48 στην ομάδα ελέγχου και η έλλειψη αυτής στην ομάδα όσων έλαβαν εξενατίδη υποδηλώνει ότι η εξενατίδη μειώνει όχι μόνο το λιπιδιακό φορτίο, αλλά και τον αριθμό των εντερικώς παραγόμενων λιποπρωτεϊνικών κλασμάτων.

Η καμπύλη της συγκέντρωσης της apoB-48 σε συνάρτηση με το χρόνο έπειτα από την κατανάλωση γεύματος αντανακλά την ισορροπία μεταξύ του ρυθμού παραγωγής των κλασμάτων (ή της εντερικής έκκρισης στην κυκλοφορία του αίματος) και του ρυθμού της κάθαρσης των κλασμάτων από την κυκλοφορία. Επομένως τα αποτελέσματα της ανωτέρω μελέτης θα μπορούσαν να εξηγηθούν θεωρητικά είτε από ενίσχυση της κάθαρσης του λιποπρωτεϊνικού κλάσματος της apoB-48 από την θεραπεία με εξενατίδη ή από μείωση της εντερικής έκκρισης των μερών προς την κυκλοφορία.

Η μελέτη των Schwartz et. al. δεν μας προτείνει με κάποιον μηχανισμό για την επίδραση του GLP-1 στο μεταβολισμό της μεταγευματικής λιπαιμίας. Όπως δείχνουν στοιχεία από ανθρώπινα και ζωικά μοντέλα, το GLP-1 καθυστερεί εντόνως τη γαστρική κένωση και επιβραδύνει την εντερική ανταλλαγή στους ανθρώπους [328][342]. Πειράματα *ex vivo* που διενεργήθηκαν σε άωρα εντεροκύτταρα χάμστερ έδειξαν ξεκάθαρη μείωση της έκκρισης apoB-48 έπειτα από εμποτισμό με exendin-4, εύρημα δηλωτικό του ότι τουλάχιστον μέρος του φαινομένου δεν συνδέεται με διαφορές στη γαστρεντερική κινητικότητα.

Παρόμοια *in vivo* δεδομένα σε ανθρώπους που αδιαμφισβήτητα θα καταδεικνύουν έναν απευθείας ρόλο του GLP-1 στη απορρόφηση των εντερικών τριγλυκεριδίων ή στο σχηματισμό των χυλομικρών ελλείπουν. Η απότομη αύξηση των μεταγευματικών τριγλυκεριδίων με ένα μικτό γεύμα έπειτα από χορήγηση ενός αγωνιστή των υποδοχέων του GLP-1 συνέπεσε με ξεκάθαρη καθυστέρηση της γαστρικής κένωσης στη μελέτη των Meier et al. [316]. Επιπρόσθετα, εναλλακτικές εξηγήσεις για τις δράσεις του GLP-1 που αφορούν τη μεταγευματική μείωση των λιπιδίων μπορούν να διατυπωθούν σαν υπόθεση.

Τα στοιχεία που έχουν δημοσιευθεί μέχρι στιγμής δεν αποκλείουν κάποια δράση στην κάθαρση των πλούσιων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών ως εξήγηση για την παρατηρούμενη μείωση των μεταγευματικών τριγλυκεριδίων από την εξενατίδη. Η ενίσχυση της μεταγευματικής έκκρισης ινσουλίνης, η οποία είναι γνωστό ότι ενεργοποιεί τη λιποπρωτεϊνική λιπάση, μέσω της θεραπείας με αγωνιστή των υποδοχέων του GLP-1, θα μπορούσε να περιμένει κανείς να οδηγήσει σε επιταχυνόμενη κάθαρση των πλούσιων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών. Είναι αξιοπερίεργο ότι οι πρώιμες μεταγευματικές συγκεντρώσεις ινσουλίνης ήταν τελικά υψηλότερες μετά το φάρμακο placebo παρά μετά την εξενατίδη στη μελέτη των Schwartz et. al. [5], παρόλο που σε μεταγενέστερους χρόνους η ινσουλίνη ήταν υψηλότερη μετά από τη θεραπεία με εξενατίδη, όπως θα ήταν αναμενόμενο μετά από θεραπεία με ινκρετινικό ανάλογο.

Αν η έκκριση VLDL επηρεάζεται από το GLP-1 απομένει να καθοριστεί, παρόλο που στη μελέτη των Schwartz et al. [5] δεν υπήρχε ανιχνεύσιμη διαφορά στις συγκεντρώσεις apo100 μεταξύ της χορήγησης εξενατίδης και φυσιολογικού ορού, κάτι που υποδηλώνει ότι η εξενατίδη δεν παρουσιάζει ισχυρή δράση στο μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών που περιέχουν apo-B. Πρόσφατα, βρέθηκε ότι η χρόνια χορήγηση ενός

καινούριου αγωνιστή των υποδοχέων του GLP-1 παρεμποδίζει την έκκριση VLDL σε ποντίκια διατρεφόμενα με υψηλό ποσοστό λίπους, ενώ η οξεία χορήγηση δεν φάνηκε να επηρεάζει αυτό το μεταβολικό μονοπάτι [343].

Τέλος, η ινσουλίνη έχει δείχθει ότι παρεμποδίζει την έκκριση χυλομικρών [344]. Τα επίπεδα ινσουλίνης δεν ελέγχθηκαν με παγκρεατικό clamp στη μελέτη των Schwartz et al., ώστε να εξαλειφθεί εντελώς μία δευτερογενής δράση της ινσουλίνης στο μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών.

Στην παρούσα μελέτη δεν αναδείχθηκε διαφορά μεταξύ των δύο θεραπειών (εξενατίδης δις ημερησίως και λιραγλουτίδης), όσον αφορά τη μεταγευματική λιπαιμία, τόσο κατά την πρώτη χορήγηση όσο και έπειτα από συνεχή θεραπεία δύο εβδομάδων.

Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι υπάρχουν μηχανισμοί που συμμετέχουν στη ρύθμιση του μεταγευματικού λιπιδικού μεταβολισμού, έπειτα από θεραπεία με εξενατίδη και λιραγλουτίδη, οι οποίοι είναι ανεξάρτητοι από την αναστολή της γαστρικής κένωσης.

E. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η παρούσα μελέτη έδειξε για πρώτη φορά ότι δεν υπάρχει διαφορά μεταξύ των δύο GLP-1 αναλόγων, εξενατίδης δις ημερησίως και λιραγλουτίδης, όσον αφορά τη μεταγευματική λιπαιμία, τόσο κατά την πρώτη χορήγηση όσο και έπειτα από συνεχή θεραπεία δύο εβδομάδων, με απευθείας σύγκριση των δύο φαρμάκων. Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι υπάρχουν μηχανισμοί πέρα από την αναστολή της γαστρικής κένωσης που συμμετέχουν στη ρύθμιση του μεταγευματικού λιπιδικού μεταβολισμού, έπειτα από θεραπεία με εξενατίδη και λιραγλουτίδη. Οι μηχανισμοί αυτοί αφορούν πιθανώς σε απευθείας επίδραση των GLP-1 αναλόγων στην εντερική παραγωγή λιποπρωτεϊνών.

Η μελέτη αυτή υπόκειται σε περιορισμούς, όπως ο μικρός αριθμός των ασθενών και η μικρή διάρκεια παρακολούθησης. Ωστόσο, η ομοιότητα των δύο εξεταζόμενων ομάδων όσον αφορά τα βασικά τους χαρακτηριστικά αποτελεί ένα από τα πλεονεκτήματα της μελέτης.

Συμπερασματικά, η εξενατίδη και η λιραγλουτίδη εμφανίζονται να είναι ισότιμες όσον αφορά τη μεταγευματική λιπαιμία έπειτα από την πρώτη χορήγηση και ύστερα από θεραπεία δύο εβδομάδων. Δεδομένων των διαφορών των δύο φαρμάκων στη φαρμακοκινητική και στην επίδρασή τους στη γαστρική κένωση, μεταξύ άλλων, που οδηγούν σε διαφορετική συμπεριφορά των δύο φαρμάκων όσον αφορά τη μεταγευματική και τη γλυκόζη νηστείας, θα περίμενε κανείς διαφορετικά αποτελέσματα όσον αφορά στη μεταγευματική λιπαιμία, χωρίς όμως αυτό να επιβεβαιώνεται από την παρούσα μελέτη. Θα χρειαστούν ενδεχομένως περαιτέρω μελέτες, προκειμένου να διαλευκανθούν οι μηχανισμοί που οδηγούν σε αυτό το φαινόμενο. Για το σκοπό αυτό, μεγαλύτερου εύρους μελέτες, που αφορούν στις επιδράσεις της λιραγλουτίδης και της εξενατίδης, αλλά και γενικότερα όλων των αναλόγων του GLP-1, στο λιπιδαιμικό προφίλ και σε άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, θα ήταν χρήσιμο να σχεδιαστούν και να πραγματοποιηθούν.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το GLP-1 ανήκει στην ομάδα των ορμονών που ονομάζονται ινκρετίνες. Παράγεται στο λεπτό και παχύ έντερο και ευοδώνει την ινσουλινο-εκκριτική απάντηση των παγκρεατικών κυττάρων στη γλυκόζη, ενώ επιπλέον χαρακτηρίζεται από ποικιλία άλλων μεταβολικών δράσεων. Επίσης, το GLP-1 συμβάλλει σημαντικά στην επαγόμενη από τη γλυκόζη ινσουλινοεκκριτική απάντηση κατά την πέψη των τροφών σε υγιή ενήλικα άτομα ενώ η δράση του είναι διαταραγμένη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

Τα προηγούμενα έτη σημαντική ερευνητική προσπάθεια έχει επικεντρωθεί στην ανάπτυξη θεραπειών βασιζόμενων στη δράση του GLP-1 για την αντιμετώπιση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Σημαντικό ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι πολύ λιγότερη ερευνητική δραστηριότητα είχε σαν στόχο τη διερεύνηση του ρόλου του GLP-1 στο μεταβολισμό των λιπιδίων και ιδιαιτέρως στη μεταγευματική λιπαιμία, παρόλο που προκλινικά μοντέλα έχουν αποδώσει κάποια αρχικά στοιχεία προς αυτή την κατεύθυνση.

Ο σκοπός της παρούσας διατριβής ήταν η σύγκριση των δύο περισσότερο χρησιμοποιούμενων GLP-1 αναλόγων όσον αφορά τη διατήρηση της επιδράσεώς τους στη μεταγευματική γλυκαιμία, λαμβάνοντας υπ' όψιν τα νέα δεδομένα που υπάρχουν και αφορούν το φαινόμενο της ταχυφυλαξίας της γαστρικής κένωσης.

Η παρούσα εργασία αποτελεί μία μονοκεντρική τυχαιοποιημένη προοπτική μελέτη παρέμβασης, που πραγματοποιήθηκε σε δύο παράλληλα σκέλη. Σε αυτήν συμμετείχαν 20 παχύσαρκοι ασθενείς με διαγνωσμένο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Οι ασθενείς αυτοί τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν οι μισοί από αυτούς εξενατίδη δις ημερησίως και οι υπόλοιποι λιραγλουτίδη. Οι ασθενείς μετά από φόρτιση με συγκεκριμένο γεύμα εμπλουτισμένο σε λίπος κατά την έναρξη της θεραπείας (πρώτη επίσκεψη) και έπειτα από δύο εβδομάδες θεραπείας (δεύτερη επίσκεψη), υπεβλήθησαν σε μέτρηση των εργαστηριακών παραμέτρων της γλυκόζης, ινσουλίνης, τριγλυκεριδίων, ολικής-LDL-HDL χοληστερόλης κατά τη νηστεία, όσο και σε προκαθορισμένα διαστήματα μετά το γεύμα (120-240 λεπτά).

Η συγκεκριμένη μελέτη είναι η πρώτη που συγκρίνει τις επιδράσεις της λιραγλουτίδης και της εξενατίδης στη μεταγευματική λιπαιμία σε παχύσαρκους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

Στην παρούσα μελέτη δεν αναδείχθηκε διαφορά μεταξύ των δύο θεραπειών (εξενατίδης δις ημερησίως και λιραγλουτίδης), όσον αφορά τη μεταγευματική λιπαιμία, τόσο κατά την πρώτη χορήγηση όσο και έπειτα από συνεχή θεραπεία δύο εβδομάδων.

Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι υπάρχουν μηχανισμοί που συμμετέχουν στη ρύθμιση του μεταγευματικού λιπιδικού μεταβολισμού, έπειτα από θεραπεία με εξενατίδη και λιραγλουτίδη, οι οποίοι είναι ανεξάρτητοι από την επιβράδυνση της γαστρικής κένωσης.

ABSTRACT

Glucagon like peptide-1 (GLP-1) is a gut incretin hormone secreted in response to nutrient ingestion. It has several physiological effects mediated by the widely expressed GLP-1 receptor. Following binding to and activation of the GLP-1 receptor in pancreatic β cells, insulin secretion is elicited in a glucose dependent manner. The effects of GLP-1 are impaired in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM).

Therapeutic approaches based on the actions of the incretin hormone GLP-1 have been widely established in the management of T2DM.

Nevertheless, less research has been aimed at elucidating the role of GLP-1 on lipid metabolism and in particular postprandial dyslipidaemia. Exenatide and liraglutide are two GLP-1 receptor agonists which are currently available as subcutaneously administered treatment for T2DM but their chronic effects on postprandial lipaemia have not been well investigated.

The aim of this study was to compare the effect of treatment with either liraglutide or exenatide for two weeks on postprandial lipaemia in obese subjects with T2DM. Although exenatide and liraglutide share the same basic mechanisms of action, differences in pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics, such as differences in gastric emptying, translate into differential effects on parameters of fasting and postprandial glycaemia and presumably of postprandial lipaemia.

This study was a single-center, two-armed, randomized, controlled 2-week prospective intervention trial in 20 obese subjects with T2DM. Patients were randomized to receive either liraglutide or exenatide treatment and underwent a standardized meal tolerance test early in the morning after a 10-h fast at baseline (visit 1– beginning of treatment) and after a two week treatment period (visit 2). At each of the two visits the following parameters were recorded for each patient: serum cholesterol, high density lipoproteins (HDL), low density lipoproteins (LDL), triglycerides, insulin and glucose. Each parameter was measured at 0 (fasting), 120 and 240 minutes after the ingestion of the lipid meal.

The present study is the first to compare the effects of exenatide and liraglutide on postprandial lipaemia in obese patients with T2DM.

Exenatide and liraglutide both appear to be equally effective in lowering postprandial lipaemia after the first administration and after a two week treatment. The

mechanisms which lead to this phenomenon, which seem to be independent of gastric emptying, are yet to be studied.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Lewis GF. Postprandial lipoprotein metabolism in diabetes mellitus and obesity. *J Atheroscler Thromb* 1995; 2(Suppl.1): S34–5.
2. Adeli K, Lewis GF. Intestinal lipoprotein overproduction in insulin-resistant states. *Curr Opin Lipidol* 2008; 19: 221–8.
3. Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell Metab* 2006; 3: 153–65.
4. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidylpeptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006; 368: 1696–705.
5. Schwartz EA, Koska J, Mullin MP, Syoufi I, Schwenke DC, Reaven PD. Exenatide suppresses postprandial elevations in lipids and lipoproteins in individuals with impaired glucose tolerance and recent onset type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 2010; 212: 217–222.
6. Smyth S., Heron A. Diabetes and obesity: the twin epidemics, *Nat Med* 2006; 12: 75-80.
7. World Health Organization (WHO), Diabetes Programme - Fact Sheet, (<http://www.who.int/diabetes/en/>).
8. International Diabetes Federation (IDF) (2013), Diabetes Atlas 4th edition.
9. American Diabetes Association. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26 Suppl 1: S5-20.
10. Kahn SE, Prigeon RL, McCulloch DK, Boyko EJ, Bergman RN, Schwartz MW, Neifing JL, Ward WK, Beard JC, Palmer JP, et al. Quantification of the relationship between insulin sensitivity and beta-cell function in human subjects. Evidence for a hyperbolic function. *Diabetes*. 1993; 42(11): 1663-72.
11. Goldney RD, Phillips PJ, Fisher LJ, Wilson DH. Diabetes, depression, and quality of life: a population study. *Diabetes Care*. 2004; 27(5): 1066-70.
12. Neel J. V. Diabetes mellitus: a "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"? *Am J Hum Genet*. 1962; 14: 353-362.
13. Gregor M. F., Hotamisligil G. S. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu Rev Immunol* 2011; 29: 415-445.
14. Hotamisligil G. S. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006; 444: 860-867.

15. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications, *Nature* 2001; 414: 813-820.
16. Saltiel A. R., Kahn C. R. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism, *Nature* 2001; 414: 799-806.
17. Steinthorsdottir V, Thorleifsson G, Reynisdottir I, Benediktsson R, Jonsdottir T, Walters GB, Styrkarsdottir U, Gretarsdottir S, Emilsson V, Ghosh S, Baker A, Snorraddottir S, Bjarnason H, Ng MC, Hansen T, Bagger Y, Wilensky RL, Reilly MP, Adeyemo A, Chen Y, Zhou J, Gudnason V, Chen G, Huang H, Lashley K, Doumatey A, So WY, Ma RC, Andersen G, Borch-Johnsen K, Jorgensen T, van Vliet-Ostaptchouk JV, Hofker MH, Wijmenga C, Christiansen C, Rader DJ, Rotimi C, Gurney M, Chan JC, Pedersen O, Sigurdsson G, Gulcher JR, Thorsteinsdottir U, Kong A, Stefansson K. A variant in CDKAL1 influences insulin response and risk of type 2 diabetes. *Nat Genet.* 2007; 39(6): 770-5.
18. Diabetes Genetics Initiative of Broad Institute of Harvard and MIT, Lund University, and Novartis Institutes of BioMedical Research, Saxena R, Voight BF, Lyssenko V, Burtt NP, de Bakker PI, Chen H, Roix JJ, Kathiresan S, Hirschhorn JN, Daly MJ, Hughes TE, Groop L, Altshuler D, Almgren P, Florez JC, Meyer J, Ardlie K, Bengtsson Boström K, Isomaa B, Lettre G, Lindblad U, Lyon HN, Melander O, Newton-Cheh C, Nilsson P, Orho-Melander M, Råstam L, Speliotes EK, Taskinen MR, Tuomi T, Guiducci C, Berglund A, Carlson J, Gianniny L, Hackett R, Hall L, Holmkvist J, Laurila E, Sjögren M, Sterner M, Surti A, Svensson M, Svensson M, Tewhey R, Blumenstiel B, Parkin M, Defelice M, Barry R, Brodeur W, Camarata J, Chia N, Fava M, Gibbons J, Handsaker B, Healy C, Nguyen K, Gates C, Sougnez C, Gage D, Nizzari M, Gabriel SB, Chirn GW, Ma Q, Parikh H, Richardson D, Ricke D, Purcell S. Genome-wide association analysis identifies loci for type 2 diabetes and triglyceride levels. *Science.* 2007; 316(5829): 1331-6.
19. World Health Organization (WHO) (2003), Obesity and Overweight – Fact sheet, (http://www.who.int/hpr/NPH/docs/gs_obesity.pdf).
20. World Health Organization (WHO). Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep* 2000; Ser 894: i-xii, 1-253.
21. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature.* 2006; 444(7121): 840-6.

22. Després JP, Lemieux I, Prud'homme D. Treatment of obesity: need to focus on high risk abdominally obese patients. *BMJ*. 2001; 322(7288): 716-20.
23. National Institutes of Health. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults - the evidence report. *Obesity* 1998; Res 6: 51S-209S.
24. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Mizuno K, Matsuzawa Y, Matsubara K. Analysis of an expression profile of genes in the human adipose tissue. *Gene*. 1997; 190(2): 227-35.
25. Montague C. T., O'Rahilly S. The perils of portliness: causes and consequences of visceral adiposity. *Diabetes* 2000; 49: 883-888.
26. Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. *Clin Invest* 2000; 106:453-458
27. Mero N, Syvanne M, Taskinen MR. Postprandial lipid metabolism in diabetes. *Atherosclerosis* 1998; 141(Suppl 1): S53-S55
28. Ohnishi H, Saitoh S, Takagi S, Ohata J, Isobe T, Kikuchi Y, Takeuchi H, Shimamoto K. Relationship between insulin-resistance and remnant-like particle cholesterol. *Atherosclerosis* 2000; 164: 167-170
29. Schaefer EJ, McNamara JR, Shah PK, Nakajima K, Cupples LA, Ordovas JM, Wilson PW; Framingham Offspring Study. Elevated remnant-like particle cholesterol and triglyceride levels in diabetic men and women in the Framingham Offspring Study. *Diabetes Care* 2002; 25: 989-994
30. Ebert R, Unger H, Creutzfeld W. Preservation of incretin activity after removal of gastric inhibitory polypeptide (GIP) from rat gut extracts by immunoadsorption. *Diabetologia* 1983; 24: 449-454.
31. Drucker DJ, Philippe J, Mojsov S, Chick WL, Habener JF. Glucagon-like peptide I stimulates insulin gene expression and increases cyclic AMP levels in a rat islet cell line. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 3434-3438.
32. Kreymann B, Ghatgei MA, Williams G, Bloom SR. Glucagon like peptide-1 7-36: A physiological incretin in man. *Lancet* 1987; 2: 1300-1304.
33. Nyberg J, Anderson MF, Meister B, Alborn AM, Ström AK, Brederlau A, Illerskog AC, Nilsson O, Kieffer TJ, Hietala MA, Ricksten A, Eriksson PS. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide is expressed in adult hippocampus and induces progenitor cell proliferation. *J Neurosci* 2005; 25: 1816-1825.

34. Kieffer TJ, McIntosh CH, Pederson RA. Degradation of glucose-dependent insulinotropic polypeptide and truncated glucagon-like peptide 1 in vitro and in vivo by dipeptidyl peptidase IV. *Endocrinology* 1995; 136: 3585–3596.
35. Orskov C, Rabenhøj L, Wettergren A, Kofod H, Holst JJ. Tissue and plasma concentrations of amidated and glycine-extended glucagon-like peptide I in humans. *Diabetes* 1994; 43: 535–539.
36. Holz GG. Epac: A new cAMP-binding protein in support of glucagon like peptide-1 receptor-mediated signal transduction in the pancreatic betacell. *Diabetes* 2004; 53: 5–13.
37. Ozaki N, Shibasaki T, Kashima Y, Miki T, Takahashi K, Ueno H, Sunaga Y, Yano H, Matsuura Y, Iwanaga T, Takai Y, Seino S. cAMP-GEFII is a direct target of cAMP in regulated exocytosis. *Nat Cell Biol* 2000; 2: 805–811.
38. Kashima Y, Miki T, Shibasaki T, Ozaki N, Miyazaki M, Yano H, Seino S. Critical role of cAMP-GEFII/Rim2 complex in incretin-potentiated insulin secretion. *J Biol Chem* 2001; 276: 46046–46053.
39. Wang, X., Cahill, C.M., Pineyro, M.A., Zhou, J., Doyle, M.E., and Egan, J.M. Glucagon-like peptide-1 regulates the beta cell transcription factor, PDX-1, in insulinoma cells. *Endocrinology* 1999; 140: 4904–4907.
40. Li Y, Cao X, Li LX, Brubaker PL, Edlund H, Drucker DJ. B cell Pdx1 expression is essential for the gluco-regulatory proliferative and cytoprotective actions of glucagon-like peptide-1. *Diabetes* 2005; 54: 482–491.
41. Wang H, Iezzi M, Theander S, Antinozzi PA, Gauthier BR, Halban PA, Wollheim CB. Suppression of Pdx-1 perturbs proinsulin processing, insulin secretion and GLP-1 signalling in INS-1 cells. *Diabetologia* 2005; 48: 720–731.
42. Degn KB, Brock B, Juhl CB, Djurhuus CB, Grubert J, Kim D, Han J, Taylor K, Fineman M, Schmitz O. Effect of intravenous infusion of exenatide (synthetic exendin-4) on glucose-dependent insulin secretion and counterregulation during hypoglycemia. *Diabetes* 2004; 53: 2397–2403.
43. Nauck MA, Heimesaat MM, Behle K, Holst JJ, Nauck MS, Ritzel R, Hufner M, Schmiegel WH. Effects of glucagon-like peptide 1 on counterregulatory hormone responses, cognitive functions, and insulin secretion during hyperinsulinemic, stepped hypoglycemic clamp experiments. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 Mar; 87(3):1239-46.

44. Zhou J, Pineyro MA, Wang X, Doyle ME, Egan JM. Exendin-4 differentiation of a human pancreatic duct cell line into endocrine cells: Involvement of PDX-1 and HNF3beta transcription factors. *J Cell Physiol* 2002; 192: 304–314.
45. Hui H, Wright C, Perfetti R. Glucagon-like peptide 1 induces differentiation of islet duodenal homeobox-1-positive pancreatic ductal cells into insulin-secreting cells. *Diabetes* 2001; 50: 785–796.
46. Edvell A, Lindstrom P. Initiation of increased pancreatic islet growth in young normoglycemic mice (Umea +/-). *Endocrinology* 1999; 140: 778–783.
47. Kim JG, Baggio LL, Bridon DP, Castaigne JP, Robitaille MF, Jette L, Benquet C, Drucker DJ. Development and characterization of a glucagon-like peptide 1-albumin conjugate: the ability to activate the glucagon-like peptide 1 receptor in vivo. *Diabetes* 2003; 52: 751–759.
48. 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: 2270–2276.
49. Turrel C, Bailbe D, Meile MJ, Kergoat M, Portha B. Glucagon-like peptide-1 and exendin-4 stimulate b-cell neogenesis in streptozotocin-treated newborn rats resulting in persistently improved glucose homeostasis at adult age. *Diabetes* 2001; 50: 1562–1570.
50. Stoffers DA, Desai BM, DeLeon DD, Simmons RA. Neonatal exendin-4 prevents the development of diabetes in the intrauterine growth retarded rat. *Diabetes* 2003; 52: 734–740.
51. Stoffers DA, Kieffer TJ, Hussain MA, Drucker DJ, Bonner-Weir S, Habener JF, Egan JM. Insulinotropic glucagon-like peptide 1 agonists stimulate expression of homeodomain protein IDX-1 and increase islet size in mouse pancreas. *Diabetes*. 2000 May; 49(5): 741-8.
52. Wang Q, Brubaker PL. Glucagon-like peptide-1 treatment delays the onset of diabetes in 8 week-old db/db mice. *Diabetologia* 2002; 45: 1263–1273.
53. Li Y, Hansotia T, Yusta B, Ris F, Halban PA, Drucker DJ. Glucagon-like peptide-1 receptor signaling modulates beta cell apoptosis. *J Biol Chem* 2003; 278: 471–478.
54. Hui H, Nourparvar A, Zhao X, Perfetti R. Glucagon-like peptide- 1 inhibits apoptosis of insulin-secreting cells via a cyclic 50-adenosine monophosphate-

- dependent protein kinase A- and a phosphatidylinositol 3-kinase-dependent pathway. *Endocrinology* 2003; 144: 1444–1455.
55. Kwon G, Pappan KL, Marshall CA, Schaffer JE, McDaniel ML. Cyclic AMP dose-dependently prevents palmitate-induced apoptosis by both PKA- and cAMP-GEF-dependent pathways in beta-cells. *J Biol Chem* 2003; 279: 8938–8945.
56. Jhala US, Canettieri G, Screatton RA, Kulkarni RN, Krajewski S, Reed J, Walker J, Lin X., Whit, M., Montminy M. cAMP promotes pancreatic beta-cell survival via CREB-mediated induction of IRS2. *Genes Dev* 2003; 17: 1575–1580.
57. Li L, El-Kholy W, Rhodes CJ, Brubaker PL. Glucagon-like peptide-1 protects beta cells from cytokine-induced apoptosis and necrosis: role of protein kinase B. *Diabetologia* 2005; 48: 1339–1349.
58. Buteau J, Foisy S, Joly E, Prentki M. Glucagon-like peptide 1 induces pancreatic beta-cell proliferation via transactivation of the epidermal growth factor receptor. *Diabetes* 2003; 52: 124–132.
59. Park S, Dong X, Fisher TL, Dunn SL, Omer AK, Weir G, White MF. Exendin-4 promotes IRS2 signaling to mediate pancreatic betacell growth and function. *J. Biol. Chem* 2005; 281: 1159–1168.
60. King A, Lock J, Xu G, Bonner-Weir S, Weir GC. Islet transplantation outcomes in mice are better with fresh islets and exendin-4 treatment. *Diabetologia* 2005; 48: 2074–2079.
61. Gromada J, Bokvist K, Ding WG, Holst JJ, Nielsen JH, Rorsman P. Glucagon-like peptide 1 (7–36) amide stimulates exocytosis in human pancreatic beta-cells by both proximal and distal regulatory steps in stimulus-secretion coupling. *Diabetes* 1998; 47: 57–65.
62. Holz GG, Leech CA, Heller RS, Castonguay M, Habener JF. cAMP-dependent mobilization of intracellular Ca²⁺ stores by activation of ryanodine receptors in pancreatic beta-cells. A Ca²⁺ signaling system stimulated by the insulinotropic hormone glucagon-like peptide-1- (7–37). *J Biol Chem* 1999; 274: 14147–14156.
63. Trumper J, Ross D, Jahr H, Brendel MD, Goke R, Horsch D. The Rap-B-Raf signalling pathway is activated by glucose and glucagon- like peptide-1 in human islet cells. *Diabetologia* 2005; 48: 1534–1540.
64. Farilla L, Bulotta A, Hirshberg B, Li Calzi S, Khoury N, Noushmehr H, Bertolotto C, Di Mario U, Harlan DM, Perfetti R. Glucagon like peptide 1 inhibits cell

- apoptosis and improves glucose responsiveness of freshly isolated human islets. *Endocrinology* 2003; 144: 5149–5158.
65. Buteau J, El-Assaad W, Rhodes CJ, Rosenberg L, Joly E, Prentki M. Glucagon-like peptide-1 prevents beta cell glucolipotoxicity. *Diabetologia* 2004; 47: 806–815.
66. Ehses JA, Casilla VR, Doty T, Pospisilik JA, Winter KD, Demuth HU, Pederson RA, McIntosh CH. Glucose-dependent insulintropic polypeptide promotes beta-(INS-1) cell survival via cyclic adenosine monophosphate-mediated caspase-3 inhibition and regulation of p38 mitogen-activated protein kinase. *Endocrinology* 2003; 144: 4433–4445.
67. Kim SJ, Winter K, Nian C, Tsuneoka M, Koda Y, McIntosh CH. Glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP) stimulation of pancreatic beta-cell survival is dependent upon phosphatidylinositol 3-kinase (PI3-K)/protein kinase B (PKB) signaling, inactivation of the forkhead transcription factor Foxo1 and downregulation of bax expression. *J Biol Chem* 2005; 280: 22297–22307.
68. Lynn FC, Pamir N, Ng EH, McIntosh CH, Kieffer TJ, Pederson RA. Defective glucose-dependent insulintropic polypeptide receptor expression in diabetic fatty Zucker rats. *Diabetes* 2001; 50: 1004–1011.
69. Vrang N, Phifer C.B., Corkern M.M., Berthoud H.R. Gastric distension induces c-Fos in medullary GLP1/2 containing neurons. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2003; 285: R470–R478.
70. Imeryuz N, Yegen BC, Bozkurt A, Coskun T, Villanueva-Pennacarrillo ML, Ulusoy NB. Glucagon-like peptide-1 inhibits gastric emptying via vagal afferent-mediated central mechanisms. *Am J Physiol* 1997; 273: G920–G927.
71. Baggio LL, Huang Q, Brown TJ, Drucker DJ. A recombinant human glucagon-like peptide (GLP)-1-albumin protein (albugon) mimics peptidergic activation of GLP-1 receptor-dependent pathways coupled with satiety, gastrointestinal motility, and glucose homeostasis. *Diabetes* 2004; 53: 2492–2500.
72. Meier JJ, Kemmeries G, Holst JJ, Nauck MA. Erythromycin antagonizes the deceleration of gastric emptying by glucagon-like peptide 1 and unmasks its insulintropic effect in healthy subjects. *Diabetes* 2005; 54: 2212–2218.
73. Schmidtler J, Dehne K, Allescher H-D, Schusdziarra V, Classen M, Holst JJ, Polack A, Schepp W. Rat parietal cell receptors for GLP-1-(7–36) amide: Northern blot, cross-linking, and radioligand binding. *Am. J. Physiol* 1994; 267: G423–G432.

74. Wettergren A, Wojdemann M, Meisner S, Stadil F, Holst JJ. The inhibitory effect of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) 7-36 amide on gastric acid secretion in humans depends on an intact vagal innervation. *Gut* 1997; 40: 597–601.
75. Tang-Christensen M, Larsen P.J., Goke R., Fink-Jensen, A., Jessop, D.S., Moller, M., Sheikh, S.P. Central administration of GLP-1(7-36) amide inhibits food and water intake in rats. *Am J Physiol* 1996; 271: R848–R856.
76. Turton MD, O'Shea D, Gunn I, Beak SA, Edwards CM, Meeran K, Choi SJ, Taylor GM, Heath MM, Lambert PD, Wilding JP, Smith DM, Ghatei MA, Herbert J, Bloom SR. A role for glucagon-like peptide-1 in the central regulation of feeding. *Nature* 1996; 379: 69–72.
77. Meeran K, O'Shea D, Edwards CM, Turton MD, Heath MM, Gunn I, Abusnana S, Rossi M, Small CJ, Goldstone AP, Taylor GM, Sunter D, Steere J, Choi SJ, Ghatei MA, Bloom SR. Repeated intracerebroventricular administration of glucagon-like peptide-1-(7–36) amide or exendin-(9–39) alters body weight in the rat. *Endocrinology* 1999; 140: 244–250.
78. Szayna M, Doyle ME, Betkey JA, Holloway HW, Spencer RG, Greig NH, Egan JM. Exendin-4 decelerates food intake, weight gain, and fat deposition in Zucker rats. *Endocrinology* 2000; 141: 1936–1941.
79. Young AA, Gedulin BR, Bhavsar S, Bodkin N, Jodka C, Hansen B, Denaro M. Glucose-lowering and insulin-sensitizing actions of exendin-4: studies in obese diabetic (ob/ob, db/db) mice, diabetic fatty Zucker rats, and diabetic rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). *Diabetes* 1999; 48: 1026–1034.
80. Thiele TE, Van Dijk G, Campfield LA, Smith FJ, Burn P, Woods SC, Bernstein H, Seeley RJ. Central infusion of GLP-1, but not leptin, produces conditioned taste aversion in rats. *Am J Physiol* 1997; 272: R726–R730.
81. Rinaman L. A functional role for central glucagon-like peptide-1 receptors in lithium chloride-induced anorexia. *Am J Physiol* 1999; 277: R1537–R1540.
82. Thiele TE, Seeley RJ, D'Alessio D, Eng J, Bernstein IL, Woods SC, van Dijk G. Central infusion of glucagon-like peptide-1-(7-36) amide (GLP-1) receptor antagonist attenuates lithium chloride-induced c-Fos induction in rat brainstem. *Brain Res* 1998; 801: 164–170.

83. Tang-Christensen M, Vrang N, Larsen PJ. Glucagon-like peptide 1 (7-36) amide's central inhibition of feeding and peripheral inhibition of drinking are abolished by neonatal monosodium glutamate treatment. *Diabetes* 1998; 47: 530–537.
84. Kinzig K.P, D'Alessio DA, Seeley RJ. The diverse roles of specific GLP-1 receptors in the control of food intake and the response to visceral illness. *J Neurosci* 2002; 22: 10470–10476.
85. Nakabayashi H, Nishizawa M, Nakagawa A, Takeda R, Niiijima A. Vagal hepatopancreatic reflex effect evoked by intraportal appearance of tGLP-1. *Am. J. Physiol.* 271, E808–E813. in healthy volunteers. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 87: 1239–1246.
86. Balkan B, Li X. Portal GLP-1 administration in rats augments the insulin response to glucose via neuronal mechanisms. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000; 279: R1449–R1454.
87. Burcelin R, Da Costa A, Drucker D, Thorens B. Glucose competence of the hepatoportal vein sensor requires the presence of an activated glucagon-like peptide-1 receptor. *Diabetes* 2001; 50: 1720–1728.
88. Knauf C, Cani PD, Perrin C, Iglesias MA, Maury JF, Bernard E, Benhamed F, Grémeaux T, Drucker DJ, Kahn CR, Girard J, Tanti JF, Delzenne NM, Postic C, Burcelin R. Brain glucagon-like peptide-1 increases insulin secretion and muscle insulin resistance to favor hepatic glycogen storage. *J Clin Invest* 2005; 115: 3554–3563.
89. Barragan JM, Rodriguez RE, Blazquez E. Changes in arterial blood pressure and heart rate induced by glucagon-like peptide-1-(7–36 amide) in rats. *Am J Physiol* 1994; 266: E459–E466.
90. Barragan JM, Eng J, Rodriguez R, Blazquez E. Neural contribution to the effect of glucagon-like peptide-1-(7–36) amide on arterial blood pressure in rats. *Am J Physiol* 1999; 277: E784–E791.
91. Yamamoto H, Lee CE, Marcus JN, Williams TD, Overton JM, Lopez ME, Hollenberg AN, Baggio L, Saper CB, Drucker DJ, Elmquist JK. Glucagon-like peptide-1 receptor stimulation increases blood pressure and heart rate and activates autonomic regulatory neurons. *J Clin Invest* 2002; 110: 43–52.

92. Vila Petroff MG, Egan JM, Wang X, Sollott SJ. Glucagon-like peptide-1 increases cAMP but fails to augment contraction in adult rat cardiac myocytes. *Circ Res* 2001; 89: 445–452.
93. Nystrom T, Gutniak MK, Zhang Q, Zhang F, Holst JJ, Ahren B, Sjöholm A. 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–E1215.
94. Nikolaidis LA, Elahi D, Hentosz T, Doverspike A, Huerbin R, Zourelas L, Stolarski C, Shen YT, Shannon RP. Recombinant glucagon-like peptide-1 increases myocardial glucose uptake and improves left ventricular performance in conscious dogs with pacing-induced dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2004; 110: 955–961.
95. Bose AK, Mocanu MM, Carr RD, Brand CL, Yellon DM. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) can directly protect the heart against ischemia/ reperfusion injury. *Diabetes* 2005; 54: 146–151.
96. Nikolaidis LA, Doverspike A, Hentosz T, Zourelas L, Shen YT, Elahi D, Shannon RP. Glucagon-like peptide-1 limits myocardial stunning following brief coronary occlusion and reperfusion in conscious canines. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 31: 303–308.
97. Nikolaidis LA, Mankad S, Sokos GG, Miske G, Shah A, Elahi D, Shannon RP. Effects of glucagon-like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion. *Circulation* 2004; 109: 962–965.
98. Nikolaidis LA, Elahi D, Shen YT, Shannon RP. Active Metabolite of GLP-1 Mediates Myocardial Glucose Uptake and Improves Left Ventricular Performance in Conscious Dogs with Dilated Cardiomyopathy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 289: H2401–H2408.
99. Baggio L, Kieffer TJ, Drucker DJ. Glucagon-like peptide-1, but not glucose-dependent insulintropic peptide, regulates fasting glycemia and nonenteral glucose clearance in mice. *Endocrinology* 2000; 141: 3703–3709.
100. Schirra J, Nicolaus M, Roggel R, Katschinski M, Storr M, Woerle HJ, Goke B. (2005). Endogenous GLP-1 controls endocrine pancreatic secretion and antropyloro-duodenal motility in humans. *Gut*; 55: 2243–2251.

101. Schirra J, Sturm K, Leicht P, Arnold R, Goke B, Katschinski M. Exendin(9–39)amide is an antagonist of glucagon-like peptide-1 (7-36)amide in humans. *J Clin Invest* 1998; 101: 1421–1430.
102. Lewis JT, Dayanandan B, Habener JF, Kieffer TJ. Glucosedependent insulinotropic polypeptide confers early phase insulin release to oral glucose in rats: demonstration by a receptor antagonist. *Endocrinology* 2000; 141: 3710–3716.
103. Tseng CC, Kieffer TJ, Jarboe LA, Usdin TB, Wolfe MM. Postprandial stimulation of insulin release by glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP). Effect of a specific glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor antagonist in the rat. *J Clin Invest* 1996; 98: 2440–2445.
104. Scrocchi LA, Brown TJ, MacLusky N, Brubaker PL, Auerbach AB, Joyner AL, Drucker DJ. Glucose intolerance but normal satiety in mice with a null mutation in the glucagon-like peptide receptor gene. *Nat Med*. 1996; 2: 1254–1258.
105. Scrocchi LA, Marshall BA, Cook SM, Brubaker PL, Drucker DJ. Glucose homeostasis in mice with disruption of GLP-1 receptor signaling. *Diabetes* 1998; 47: 632–639.
106. Pederson RA, Satkunarajah M, McIntosh CH, Scrocchi LA, Flamez D, Schuit F, Drucker DJ, Wheeler MB. Enhanced glucose dependent insulinotropic polypeptide secretion and insulinotropic action in glucagon-like peptide 1 receptor2/2 mice. *Diabetes* 1998; 47: 1046–1052.
107. MacLusky NJ, Cook S, Scrocchi L, Shin J, Kim J, Vaccarino F, Asa SL, Drucker DJ. Neuroendocrine function and response to stress in mice with complete disruption of glucagon-like peptide-1 receptor signaling. *Endocrinology* 2000; 141: 752–762.
108. During MJ, Cao L, Zuzga DS, Francis JS, Fitzsimons HL, Jiao X, Bland RJ, Klugmann M, Banks WA, Drucker DJ, Haile CN. Glucagon-like peptide-1 receptor is involved in learning and neuroprotection. *Nat Med* 2003; 9: 1173–1179.
109. Gros R, You X, Baggio LL, Kabir MG, Sadi AM, Mungrue I.N, Parker T.G, Huang Q, Drucker DJ, Husain M. Cardiac function in mice lacking the glucagon-like peptide-1 receptor. *Endocrinology* 2003; 144: 2242–2252.
110. Miyawaki K, Yamada Y, Ban N, Ihara Y, Tsukiyama K, Zhou H, Fujimoto S, Oku A, Tsuda K, Toyokuni S, Hiai H, Mizunoya W, Fushiki T, Holst JJ, Makino M, Tashita

- A, Kobara Y, Tsubamoto Y, Jinnouchi T, Jomori T, Seino Y. Inhibition of gastric inhibitory polypeptide signaling prevents obesity. *Nat Med* 2002; 8: 738–742.
111. Miyawaki K, Yamada Y, Yano H, Niwa H, Ban N, Ihara Y, Kubota A, Fujimoto S, Kajikawa M, Kuroe A, Tsuda K, Hashimoto H, Yamashita T, Jomori T, Tashiro F, Miyazaki J, Seino Y. Glucose intolerance caused by a defect in the entero-insular axis: A study in gastric inhibitory polypeptide receptor knockout mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 14843–14847.
112. Irwin N, Gault VA, Green BD, Greer B, McCluskey JT, Harriott P, O'Harte FP, Flatt PR. Effects of short-term chemical ablation of the GIP receptor on insulin secretion, islet morphology and glucose homeostasis in mice. *Biol Chem* 2004; 385: 845–852.
113. Gault VA, Irwin N, Green BD, McCluskey JT, Greer B, Bailey CJ, Harriott P, O'Harte FP, Flatt PR. Chemical ablation of gastric inhibitory polypeptide receptor action by daily (Pro3)GIP administration improves glucose tolerance and ameliorates insulin resistance and abnormalities of islet structure in obesity-related diabetes. *Diabetes* 2005; 54: 2436–2446.
114. Xie D, Cheng H, Hamrick M, Zhong Q, Ding KH, Correa D, Williams S, Mulloy A, Bollag W, Bollag RJ, Runner RR, McPherson JC, Insogna K, Isaacs CM. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor knockout mice have altered bone turnover. *Bone* 2005; 37: 759–769.
115. Hansotia T, Baggio LL, Delmeire D, Hinke SA, Yamada Y, Tsukiyama K, Seino Y, Holst JJ, Schuit F, Drucker DJ. Double incretin receptor knockout (DIRKO) mice reveal an essential role for the enteroinsular axis in transducing the glucoregulatory actions of DPP-IV inhibitors. *Diabetes* 2004; 53: 1326–1335.
116. Preitner F, Ibberson M, Franklin I, Binnert C, Pende M, Gjinovci A, Hansotia T, Drucker DJ, Wollheim C, Burcelin R, Thorens B. Gluco-incretins control insulin secretion at multiple levels as revealed in mice lacking GLP-1 and GIP receptors. *J Clin Invest* 2004; 113: 635–645.
117. Rachman J, Barrow BA, Levy JC, Turner RC. Near normalization of diurnal glucose concentrations by continuous administration of glucagon-like peptide 1 (GLP-1) in subjects with NIDDM. *Diabetologia* 1997; 40: 205–211.

118. 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: 1137–1143.
119. Nauck MA, Niedereichholz U, Ettler R, Holst JJ, Orskov C, Ritzel R, Schmiegel WH. Glucagon-like peptide 1 inhibition of gastric emptying outweighs its insulinotropic effects in healthy humans. *Am J Physiol* 1997; 27: E981–E988.
120. Todd JF, Wilding JP, Edwards CM, Ghatei MA, Bloom SR. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1): a trial of treatment in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest* 1997; 27: 533–536.
121. Dupre J, Behme MT, Hramiak IM, McFarlane P, Williamson MP, Zabel P, McDonald TJ. Glucagon-like peptide I reduces postprandial glycaemic excursions in IDDM. *Diabetes* 1995; 44: 626–630.
122. Gutniak M, Orskov C, Holst JJ, Ahren B, Efendic S. Antidiabetogenic effect of glucagon-like peptide-1 (7–36)amide in normal subjects and patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1992; 326: 1316–1322.
123. 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: 824–830.
124. Eng J, Kleinman WA, Singh L, Singh G, Raufman JP. Isolation and characterization of exendin 4, an exendin 3 analogue from *Heloderma suspectum* venom. *J Biol Chem* 1992; 267: 7402–7405.
125. Chen YE, Drucker DJ. Tissue-specific expression of unique mRNAs that encode proglucagon-derived peptides or exendin 4 in the lizard. *J Biol Chem* 1997; 272: 4108–4115.
126. Fineman MS, Bicsak TA, Shen LZ, Taylor K, Gaines E, Varns A, Kim DW, Baron AD. Effect on glycaemic control of synthetic exendin-(AC2993) additive to existing metformin and/or sulfonylurea treatment in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 27: 2370–2377.
127. Buse JB, Henry RR, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of Exenatide (Exendin-4) on Glycaemic Control Over 30 Weeks in Sulfonylurea-Treated Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 2628–2635.
128. DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of Exenatide (Exendin-4) on Glycaemic Control and Weight Over 30 Weeks in

- Metformin-Treated Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 1092–1100.
129. Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, Zhuang D, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. 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: 1083–1091.
130. Hein RJ, VanGaal LF, Johns D, Mihm MJ, Widel MH, Brodows RG. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005; 143: 559– 569.
131. Juhl CB, Hollingdal M, Sturis J, Jakobsen G, Agerso H, Veldhuis J, Porksen N, Schmitz O. Bedtime administration of NN2211, a long-acting GLP-1 derivative, substantially reduces fasting and postprandial glycemia in type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 424–429.
132. Madsbad S, Schmitz O, Ranstam J, Jakobsen G, Matthews DR. Improved glycemic control with no weight increase in patients with type 2 diabetes after once-daily treatment with the long-acting glucagon-like peptide 1 analog liraglutide (NN2211): a 12-week, double-blind, randomized, controlled trial. *Diabetes Care* 2004; 27: 1335–1342.
133. Unger JR, Parkin CG. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists: Differentiating the new medications. *Diabetes Ther* 2011 Mar; 2(1):29-39.
134. Cho YM, Wideman RD, Kieffer TJ. Clinical application of glucagon-like Peptide 1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2013 Dec; 28(4): 262-74.
135. Gedulin BR, Smith P, Prickett KS, Tryon M., Barnhill S., Reynolds J, Nielsen LL, Parkes DG, Young AA. Dose-response for glycaemic and metabolic changes 28 days after single injection of long-acting release exenatide in diabetic fatty Zucker rats. *Diabetologia* 2005; 48: 1380–1385.
136. 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. *Eur J Biochem* 1993; 214: 829–835.

137. Kruschinski C, Skripuletz T, Bedoui S, Tschernig T, Pabst R, Nassenstein C, Braun A, von Horsten S. CD26 (dipeptidyl-peptidase IV)-dependent recruitment of T cells in a rat asthma model. *Clin Exp Immunol* 2005; 139: 17–24.
138. Yan S, Marguet D, Dobers J, Reutter W, Fan H. Deficiency of CD26 results in a change of cytokine and immunoglobulin secretion after stimulation by pokeweed mitogen. *Eur J Immunol* 2003; 33: 1519–1527.
139. Guieu R, Fenouillet E, Devaux C, Fajloun Z, Carrega L, Sabatier JM, Sauze N, Marguet D. CD26 modulates nociception in mice via its dipeptidyl-peptidase IV activity. *Behav Brain Res* 2005; 166: 230–235.
140. Busso, N., Wagtmann, N., Herling, C., Chobaz-Peclat, V., Bischof-Delaloye, A., So, A., and Grouzmann, E. Circulating CD26 is negatively associated with inflammation in human and experimental arthritis. *Am. J. Pathol.* 2005; 166: 433–442.
141. Nagakura T, Yasuda N, Yamazaki K, Ikuta H, Yoshikawa S, Asano O, Tanaka I Improved glucose tolerance via enhanced glucosedependent insulin secretion in dipeptidyl peptidase IV-deficient Fischer rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 284: 501–506.
142. Conarello SL, Li Z, Ronan J, Roy RS, Zhu L, Jiang G, Liu F, Woods J, Zycband E, Moller DE, Thornberry NA, Zhang BB. Mice lacking dipeptidyl peptidase IV are protected against obesity and insulin resistance. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 6825–6830.
143. Marguet D, Baggio L, Kobayashi T, Bernard AM, Pierres M, Nielsen PF, Ribet U, Watanabe T, Drucker DJ, Wagtmann N. Enhanced insulin secretion and improved glucose tolerance in mice lacking CD26. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 6874–6879.
144. Deacon CF. Therapeutic strategies based on glucagon-like peptide. *Diabetes* 2004; 53: 2181–2189.
145. Deacon CF, Hughes TE, Holst JJ. Dipeptidyl peptidase IV inhibition potentiates the insulinotropic effect of glucagon-like peptide 1 in the anesthetized pig. *Diabetes* 1998; 47: 764–769.
146. 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: 2874–2880.

147. Ahren B, Simonsson E, Larsson H, Landin-Olsson M, Torgeirsson H, Jansson PA, Sandqvist M, Båvenholm P, Efendic S, Eriksson JW, Dickinson S, Holmes D. Inhibition of dipeptidyl peptidase IV improves metabolic control over a 4-week study period in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 869–875.
148. Ahren B, Landin-Olsson M, Jansson PA, Svensso M, Holmes D, Schweizer A. Inhibition of dipeptidyl peptidase-4 reduces glycemia, sustains insulin levels, and reduces glucagon levels in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2078–2084.
149. Ahren B, Pacini G, Foley JE, Schweizer A. Improved Meal-Related β -Cell Function and Insulin Sensitivity by the Dipeptidyl Peptidase-IV Inhibitor Vildagliptin in Metformin-Treated Patients With Type 2 Diabetes Over 1 Year. *Diabetes Care* 2005; 28: 1936–1940.
150. Lankas GR, Leiting B, Roy RS, Eiermann GJ, Beconi MG, Biftu T, Chan CC, Edmondson S, Feeney WP, He H, Ippolito DE, Kim D, Lyons KA, Ok HO, Patel RA, Petrov AN, Pryor KA, Qian X, Reigle L, Woods A, Wu JK, Zaller D, Zhang X, Zhu L, Weber AE, Thornberry NA. Dipeptidyl Peptidase IV Inhibition for the Treatment of Type 2 Diabetes: Potential Importance of Selectivity Over Dipeptidyl Peptidases 8 and 9. *Diabetes* 2005; 54: 2988– 2994.
151. Zhu L, Tamvakopoulos C, Xie D, Dragovic J, Shen X, Fenyk-Melody JE, Schmidt K, Bagchi A, Griffin PR, Thornberry NA, Sinha Roy R. The role of dipeptidyl peptidase IV in the cleavage of glucagon family peptides: in vivo metabolism of pituitary adenylate cyclase activating polypeptide-(1-38). *J Biol Chem* 2003; 278: 22418–22423.
152. Kirchmair R, Ebenbichler CF, Patsch JR. Post-prandial lipaemia. *Baillieres Clin Endoc* 1995; 9:705-719.
153. Moreton JR. Chylomicronemia, fat tolerance, and atherosclerosis. *J Lab Clin Inv* 1950; 35: 373-384.
154. Zilversmit DB. Atherogenesis: a postprandial phenomenon. *Circulation*. 1979 Sep; 60(3): 473-85.
155. Kane JP, Hardman DA, Paulus HE. Heterogeneity of apolipoprotein B: isolation of a new species from human chylomicrons. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980; 77: 2465-2469.

156. Barter PJ, Brewer Jr HB, Chapman MJ, Hennekens CH, Rader DJ, Tall AR. Cholesteryl ester transfer protein: a novel target for raising HDL and inhibiting atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 160–67
157. Kawamura M, Heinecke JW, Chait A. Pathophysiological concentrations of glucose promote oxidative modification of low density lipoprotein by a superoxide-dependent pathway. *J Clin Invest* 1994; 94: 771–778
158. Sniderman AD, Lamarche B, Tilley J, Secombe D, Frohlich J. Hypertriglyceridemic hyperapoB in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 579–582
159. Taskinen MR. Diabetic dyslipidaemia: from basic research to clinical practice. *Diabetologia* 2003; 46: 733–749
160. Castro Cabezas M, Halkes CJ, Meijssen S, van Oostrom AJ, Erkelens DW. Diurnal triglyceride profiles: a novel approach to study triglyceride changes. *Atherosclerosis* 2001; 155: 219–228
161. van Wijk JP, Castro Cabezas M, Halkes CJ, Erkelens DW. Effects of different nutrient intakes on daytime triacylglycerolemia in healthy, normolipemic, free-living men. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 171–178
162. McGarry JD. Banting lecture 2001: dysregulation of fatty acid metabolism in the etiology of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 7–18
163. Lewis GF, O'Meara NM, Soltys PA, Blackman JD, Iverius PH, Pugh WL, Getz GS, Polonsky KS. Fasting hypertriglyceridemia in noninsulin-dependent diabetes mellitus is an important predictor of postprandial lipid and lipoprotein abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 934–944
164. Genest JJ, McNamara JR, Salem DN, Schafer EJ. Prevalence of risk factors in men with premature coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1991; 67: 1185–1189
165. Halkes CJM, van Dijk H, de Jaegere PP, Plokker HW, van der Helm Y, Erkelens DW, Castro Cabezas M. Postprandial increase of complement component 3 in normolipidemic patients with coronary artery disease: effects of expanded-dose simvastatin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1526–1530
166. Weintraub MS, Grosskopf I, Rassin T, Miller H, Charach G, Rotmensch HH, Lipron M, Rubinstein A, Iaina A. Clearance of chylomicron remnants in normolipidaemic patients with coronary artery disease: case control study over three years. *BMJ* 1996; 312: 936–939

167. Castro Cabezas M, Erkelens D.W. The direct way from gut to vessel wall: atheroinitiation. *Eur J Clin Invest* 1998; 28: 504–505
168. Zilversmit DB. Atherogenesis: a postprandial phenomenon. *Circulation* 1979; 60: 473-485
169. Siddiqi SA, Mahan J, Siddiqi S, Gorelick FS, Mansbach CM 2nd. Vesicle-associated membrane protein 7 is expressed in intestinal ER. *J Cell Sci* 2006; 119:943–950.
170. Siddiqi SA, Siddiqi S, Mahan J, Peggs K, Gorelick FS, Mansbach CM 2nd. The identification of a novel endoplasmic reticulum to Golgi SNARE complex used by the prechylomicron transport vesicle. *J Biol Chem* 2006; 281:20974–20982.
171. Neeli I, Siddiqi SA, Siddiqi S, Mahan J, Lagakos WS, Binas B, Gheyi T, Storch J, Mansbach CM 2nd. Liver fatty acid-binding protein initiates budding of prechylomicron transport vesicles from intestinal endoplasmic reticulum. *J Biol Chem* 2007; 282:17974–17984.
172. Hussain MM. A proposed model for the assembly of chylomicrons. *Atherosclerosis* 2000; 148:1–15.
173. Cartwright IJ, Plonne D, Higgins JA. Intracellular events in the assembly of chylomicrons in rabbit enterocytes. *J Lipid Res* 2000; 41:1728–1739.
174. Kumar NS, Mansbach CM 2nd. Prechylomicron transport vesicle: isolation and partial characterization. *Am J Physiol* 1999; 276:G378–G386.
175. Siddiqi SA, Gorelick FS, Mahan JT, Mansbach CM 2nd. COPII proteins are required for Golgi fusion but not for endoplasmic reticulum budding of the prechylomicron transport vesicle. *J Cell Sci* 2003; 116:415–427.
176. Levy E, Stan S, Delvin E, Menard D, Shoulders C, Garofalo C, Slight I, Seidman E, Mayer G, Bendayan M.. Localization of microsomal triglyceride transfer protein in the Golgi: possible role in the assembly of chylomicrons. *J Biol Chem* 2002; 277: 16470–16477.
177. Jones B, Jones EL, Bonney SA, Patel HN, Mensenkamp AR, Eichenbaum-Voline S, Rudling M, Myrdal U, Annesi G, Naik S, Meadows N, Quattrone A, Islam SA, Naoumova RP, Angelin B, Infante R, Levy E, Roy CC, Freemont PS, Scott J, Shoulders CC.. Mutations in a Sar1 GTPase of COPII vesicles are associated with lipid absorption disorders. *Nat Genet* 2003; 34: 29–31.
178. Adiels M, Olofsson SO, Taskinen MR, Boren J. Diabetic dyslipidaemia. *Curr Opin Lipidol* 2006; 17: 238–246.

179. Cohn JS. Postprandial lipemia and remnant lipoproteins. *Clin Lab Med* 2006; 26: 773- 786.
180. Arbeeny CM, Meyers DS, Bergquist KE, Gregg RE. Inhibition of fatty acid synthesis decreases very low density lipoprotein secretion in the hamster. *J Lipid Res* 1992; 33: 843–851.
181. Liu GL, Fan LM, Redinger RN. The association of hepatic apoprotein and lipid metabolism in hamsters and rats. *Comp Biochem Physiol A* 1991; 99:223–228.
182. Taghibiglou C, Rudy D, Van Iderstine SC, Aiton A, Cavallo D, Cheung R, Adeli K. Intracellular mechanisms regulating apoB-containing lipoprotein assembly and secretion in primary hamster hepatocytes. *J Lipid Res* 2000; 41:499–513.
183. Taghibiglou C, Carpentier A, Van Iderstine SC, Chen B, Rudy D, Aiton A, Lewis GF, Adeli K. Mechanisms of hepatic very low density lipoprotein overproduction in insulin resistance. Evidence for enhanced lipoprotein assembly, reduced intracellular ApoB degradation, and increased microsomal triglyceride transfer protein in a fructose-fed hamster model. *J Biol Chem* 2000; 275:8416–8425.
184. Leung N, Naples M, Uffelman K, Szeto L, Adeli K, Lewis GF. Rosiglitazone improves intestinal lipoprotein overproduction in the fat-fed Syrian Golden hamster, an animal model of nutritionally-induced insulin resistance. *Atherosclerosis* 2004; 174:235–241.
185. Haidari M, Leung N, Mahbub F, Uffelman KD, Kohen-Avramoglu R, Lewis GF, Adeli K. Fasting and postprandial overproduction of intestinally derived lipoproteins in an animal model of insulin resistance. Evidence that chronic fructose feeding in the hamster is accompanied by enhanced intestinal de novo lipogenesis and ApoB-48- containing lipoprotein overproduction. *J Biol Chem* 2002; 277:31646–31655.
186. Lewis GF, Uffelman K, Naples M, Szeto L, Haidari M, Adeli K. Intestinal lipoprotein overproduction, a newly recognized component of insulin resistance, is ameliorated by the insulin sensitizer rosiglitazone: studies in the fructose-fed Syrian golden hamster. *Endocrinology* 2005; 146: 247–255.
187. Lewis GF, Naples M, Uffelman K, Leung N, Szeto L, Adeli K. Intestinal lipoprotein production is stimulated by an acute elevation of plasma free fatty acids in the fasting state: studies in insulin-resistant and insulin-sensitized Syrian golden hamsters. *Endocrinology* 2004; 145:5006–5012.

188. Risser TR, Reaven GM, Reaven EP. Intestinal very low density lipoprotein secretion in insulin-deficient rats. *Diabetes* 1978; 27:902–908.
189. Alipour A, Elte JW, van Zaanen HC, Rietveld AP, Cabezas MC. Postprandial inflammation and endothelial dysfunction. *Biochem Soc Trans.* 2007 Jun; 35(Pt 3): 466-9.
190. Stifel FB, Herman RH, Rosensweig NS. Dietary regulation of glycolytic enzymes. 3. Adaptive changes in rat jejunal pyruvate kinase, phosphofructokinase, fructosediphosphatase and glycerol-3-phosphate dehydrogenase. *Biochim Biophys Acta* 1969; 184:29–34.
191. Field FJ, Born E, Murthy S, Mathur SN. Regulation of sterol regulatory element-binding proteins by cholesterol flux in CaCo-2 cells. *J Lipid Res* 2001; 42: 1687–1698.
192. Field FJ, Born E, Murthy S, Mathur SN. Polyunsaturated fatty acids decrease the expression of sterol regulatory element-binding protein-1 in CaCo-2 cells: effect on fatty acid synthesis and triacylglycerol transport. *Biochem J* 2002; 368:855–864.
193. Field FJ, Born E, Mathur SN. Fatty acid flux suppresses fatty acid synthesis in hamster intestine independently of SREBP-1 expression. *J Lipid Res* 2003; 44:1199–1208.
194. Federico LM, Naples M, Taylor D, Adeli K. Intestinal insulin resistance and aberrant production of apolipoprotein B48 lipoproteins in an animal model of insulin resistance and metabolic dyslipidemia: evidence for activation of protein tyrosine phosphatase-1B, extracellular signal-related kinase, and sterol regulatory element-binding protein-1c in the fructose-fed hamster intestine. *Diabetes* 2006; 55:1316–1326.
195. Zoltowska M, Ziv E, Delvin E, Lambert M, Seidman E, Levy E. Both insulin resistance and diabetes in *Psammomys obesus* upregulate the hepatic machinery involved in intracellular VLDL assembly. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24:118–123.
196. Zoltowska M, Ziv E, Delvin E, Sinnott D, Kalman R, Garofalo C, Seidman E, Levy E. Cellular aspects of intestinal lipoprotein assembly in *Psammomys obesus*: a model of insulin resistance and type 2 diabetes. *Diabetes* 2003; 52:2539–2545.

197. Shafrir E, Ziv E, Kalman R. Nutritionally induced diabetes in desert rodents as models of type 2 diabetes: *Acomys cahirinus* (spiny mice) and *Psammomys obesus* (desert gerbil). *Ilar J* 2006; 47:212–224.
198. Levy E, Spahis S, Ziv E, Marette A, Elchebly M, Lambert M, Delvin E. Overproduction of intestinal lipoprotein containing apolipoprotein B-48 in *Psammomys obesus*: impact of dietary n-3 fatty acids. *Diabetologia* 2006; 49: 1937–1945.
199. Vine DF, Takechi R, Russell JC, Proctor SD. Impaired postprandial apolipoprotein-B48 metabolism in the obese, insulin-resistant JCR:LA-cp rat: increased atherogenicity for the metabolic syndrome. *Atherosclerosis* 2007; 190: 282–290.
200. Lally S, Owens D, Tomkin GH. Genes that affect cholesterol synthesis, cholesterol absorption, and chylomicron assembly: the relationship between the liver and intestine in control and streptozotocin diabetic rats. *Metabolism* 2007; 56: 430–438.
201. Lally S, Owens D, Tomkin GH. The different effect of pioglitazone as compared to insulin on expression of hepatic and intestinal genes regulating postprandial lipo proteins in diabetes. *Atherosclerosis* 2007; 193: 343–351.
202. Sasase T, Morinaga H, Yamamoto H, Ogawa N, Matsui K, Miyajima K, Kawai T, Mera Y, Masuyama T, Shinohara M, Ohta T, Matsushita M. Increased fat absorption and impaired fat clearance cause postprandial hypertriglyceridemia in Spontaneously Diabetic Torii rat. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 78:8–15.
203. Qin B, Qiu W, Avramoglu RK, Adeli K. Tumor necrosis factor- α induces intestinal insulin resistance and stimulates the overproduction of intestinal apolipoprotein B48-containing lipoproteins. *Diabetes* 2007; 56:450–461.
204. Duez H, Lamarche B, Uffelman KD, Valero R, Cohn JS, Lewis GF. Hyperinsulinemia is associated with increased production rate of intestinal apolipoprotein B-48-containing lipoproteins in humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26:1357–1363.
205. Hogue JC, Lamarche B, Tremblay AJ, Bergeron J, Gagné C, Couture P. Evidence of increased secretion of apolipoprotein B-48-containing lipoproteins in subjects with type 2 diabetes. *J Lipid Res* 2007; 48:1336–1342.

206. Duez H, Lamarche B, Uffelman KD, Valéro R, Szeto L, Lemieux S, Cohn JS, Lewis GF. Dissociation between the insulin-sensitizing effect of rosiglitazone and its effect on hepatic and intestinal lipoprotein production. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 May; 93(5): 1722-9.
207. Kovacs P, Stumvoll M. Fatty acids and insulin resistance in muscle and liver. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005; 19:625–635.
208. Lewis GF, Carpentier A, Adeli K, Giacca A. Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Endocr Rev* 2002; 23:201–229.
209. Steiner G, Poapst M, Davidson JK. Production of chylomicron-like lipoproteins from endogenous lipid by the intestine and liver of diabetic dogs. *Diabetes* 1975; 24:263–271.
210. Duez H, Lamarche B, Valéro R, Pavlic M, Proctor S, Xiao C, Szeto L, Patterson BW, Lewis GF. Intestinal as well as hepatic lipoprotein production is stimulated by an acute elevation of plasma FFAs in humans. *Circulation* 2008 May 6; 117(18): 2369-76.
211. Lewis GF, Uffelman KD, Szeto LW, Weller B, Steiner G. Interaction between free fatty acids and insulin in the acute control of very low density lipoprotein production in humans. *J Clin Invest* 1995; 95:158–166.
212. Guo Q, Avramoglu RK, Adeli K. Intestinal assembly and secretion of highly dense/lipid-poor apolipoprotein B48-containing lipoprotein particles in the fasting state: evidence for induction by insulin resistance and exogenous fatty acids. *Metabolism* 2005; 54:689–697.
213. Cummings DE, Overduin J. Gastrointestinal regulation of food intake. *J Clin Invest* 2007; 117:13–23.
214. Murphy KG, Dhillo WS, Bloom SR. Gut peptides in the regulation of food intake and energy homeostasis. *Endocr Rev* 2006; 27:719–727.
215. Estall JL, Drucker DJ. Glucagon-like peptide-2. *Annu Rev Nutr* 2006; 26: 391–411.
216. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* 2007; 132:2131–2157.
217. Poreba MA, Dong CX, Li SK, Stahl A, Miner JH, Brubaker PL. Role of fatty acid transport protein 4 in oleic acid-induced glucagon-like peptide-1 secretion from

- murine intestinal L cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2012 Oct 1;303(7):E899-907.
218. Thomsen C, Rasmussen O, Lousen T, Holst JJ, Fenselau S, Schrezenmeir J, Hermansen K. Differential effects of saturated and monounsaturated fatty acids on postprandial lipemia and incretin responses in healthy subjects. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 1135–1143.
219. Bulotta A, Perfetti R, Hui H, Boros LG. GLP-1 stimulates glucose-derived de novo fatty acid synthesis and chain elongation during cell differentiation and insulin release. *J Lipid Res* 2003; 44: 1559–1565.
220. Meier JJ, Gethmann A, Götze O, Gallwitz B, Holst JJ, Schmidt WE, Nauck MA. Glucagon-like peptide 1 abolishes the postprandial rise in triglyceride concentrations and lowers levels of nonesterified fatty acids in humans. *Diabetologia* 2006; 49: 452–458.
221. Qin X, Shen H, Liu M, Yang Q, Zheng S, Sabo M, D'Alessio DA, Tso P. GLP-1 reduces intestinal lymph flow, triglyceride absorption, and apolipoprotein production in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 288:G943–G949.
222. Matikainen N, Mänttari S, Schweizer A, Ulvestad A, Mills D, Dunning BE, Foley JE, Taskinen MR. Vildagliptin therapy reduces postprandial intestinal triglyceride-rich lipoprotein particles in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2006; 49:2049–2057.
223. Hirotsu Y, Ikeda T, Ikeda K, Yamamoto K, Onda M, Arakawa Y, Li J, Kitamura K, Kurokawa N. Effects of Hachimi-jio-gan (Ba-Wei-Di- Huang-Wan) on intestinal function in streptozotocin-induced diabetic rats. *Yakugaku Zasshi* 2007; 127:1509–1513.
224. Meier JJ, Nauck MA, Pott A, Heinze K, Goetze O, Bulut K, Schmidt WE, Gallwitz B, Holst JJ. Glucagon-like peptide 2 stimulates glucagon secretion, enhances lipid absorption, and inhibits gastric acid secretion in humans. *Gastroenterology* 2006; 130:44–54.
225. Brunzell JD. In “The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease” (C. R. Scriver, A.L. Beaudet, W. S. Sly, and D. Valle, eds.), 1995. pp. 1913-1932. McGraw-Hill, New York.
226. Murthy V, Julien P, Gagne C. Molecular pathobiology of the human lipoprotein lipase gene. *Pharmacol Ther* 1996; 70:101-135.

227. Julien P, Bergeron J, Gaudet D, Le A, Cadelis F, Gagné C, Brun D, Murthy VRV. "Expression of hypertriglyceridemia is exacerbated in the postprandial state in heterozygous lipoprotein lipase (LPL) deficiency." In "71st Congress of the European Atherosclerosis Society," *Atherosclerosis* 1999; 144 (Suppl 1):89.
228. Benlian P, de Gennes JL, Foubert L, Zhang H, Gagné SE, Hayden M. Premature atherosclerosis in patients with familial chylomicronemia caused by mutations in the lipoprotein lipase gene. *N Engl J Med* 1996; 335: 848-854.
229. Kastelein JJ, Groenemeyer BE, Hallman DM, Henderson H, Reymer PW, Gagne SE, Jansen H, Seidell JC, Kromhout D, Jukema JW, Bruschke AV, Boerwinkle E, Hayden MR. The Asn9 variant of lipoprotein lipase is associated with the -93G promoter mutation and an increased risk of coronary artery disease. The Regress Study Group. *Clin Genet* 1998; 53:27-33.
230. Nordestgaard BG, Wittrup HH, Tybjaerg-Hansen A. "Lipoprotein lipase mutations, plasma lipids and lipoproteins and risk of ischemic heart disease. A meta-analysis." In "71st Congress of the European Atherosclerosis Society," *Atherosclerosis* 1999; 144 (Suppl 1):88.
231. Henderson HE, Kastelein JJP, Zwinderman AH, Gagné E, Jukema JW, Reymer PWA, Groenemeyer BE, Lie KI, Bruschke AVG, Hayden MR, Jansen H. Lipoprotein lipase activity is decreased in a large cohort of patients with coronary artery disease and is associated with changes in lipids and lipoproteins. *J Lipid Res* 1999; 40: 735-743.
232. Schaefer EJ, Gregg RE, Ghiselli G, Forte TM, Ordovas JM, Zech LA, Brewer HB, Jr. Familial apolipoprotein E deficiency. *J Clin Invest* 1986; 78: 1206-1219.
233. Brenninkmeijer BJ, Stuyt PM, Demacker PN, Stalenhoef AF, van't Laar A. Catabolism of chylomicron remnants in normolipidemic subjects in relation to the apoprotein E phenotype. *J Lipid Res* 1987; 28: 361-370.
234. Bergeron N, Havel RJ. Prolonged postprandial responses of lipids and apolipoproteins in triglyceride-rich lipoproteins of individuals expressing an apolipoprotein epsilon 4 allele. *J Clin Invest* 1996; 97: 65-72.
235. Kuusi T, Nieminen MS, Ehnholm C, Yki-Järvinen H, Valle M, Nikkilä EA, Taskinen MR. Apoprotein E polymorphism and coronary artery disease. Increased prevalence of apolipoprotein E-4 in angiographically verified coronary patients. *Arteriosclerosis* 1989; 9: 237-241.

236. Wilson PWF, Schaefer EJ, Larson MG, Ordovas JM. Apolipoprotein E alleles and risk of coronary disease: A meta-analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16:1250-1255.
237. Byrne CD, Wareham NJ, Mistry PK, Phillips DI, Martensz ND, Halsall D, Talmud PJ, Humphries SE, Hales CN. The association between free fatty acid concentrations and triglyceride rich lipoproteins in the post-prandial state is altered by a common deletion polymorphism of the apo B signal peptide. *Atherosclerosis* 1996; 127: 35-42.
238. Peacock RE, Karpe F, Talmud PJ, Hamsten A, Humphries SE. Common variation in the gene for apolipoprotein B modulates postprandial lipoprotein metabolism: a hypothesis generating study. *Atherosclerosis* 1995; 116: 135-145.
239. Ostos MA, Lopez-Miranda J, Ordovas JM, Marin C, Blanco A, Castro P, Lopez-Segura F, Jimenez-Pereperez J, Perez-Jimenez F. Dietary fat clearance is modulated by genetic variation in apolipoprotein A-IV gene locus. *J Lipid Res* 1998; 39: 2493-2500.
240. Ng DS, Vezina C, Wolever TS, Kuksis A, Hegele RA, Connelly PW. Apolipoprotein A-I deficiency. Biochemical and metabolic characteristics. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 2157-2164.
241. Windler E, Havel RJ. Inhibitory effects of C apolipoproteins from rats and humans on the uptake of triglyceride-rich lipoproteins by the perfused rat liver. *J Lipid Res* 1985; 26: 556-565.
242. Maeda N, Li H, Lee D, Oliver P, Quarfordt SH, Osada J. Targeted disruption of the apolipoprotein C-III gene in mice results in hypotriglyceridemia and protection from postprandial hypertriglyceridemia. *J Biol Chem* 1994; 269: 23610-23616.
243. Jansen H, Chu G, Ehnholm C, Dallongeville J, Nicaud V, Talmud PJ. The T allele of the hepatic lipase promoter variant C-480T is associated with increased fasting lipids and HDL and increased preprandial and postprandial LpCIII:B : European Atherosclerosis Research Study (EARS) II. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 303-308.
244. O'Meara NM, Lewis GF, Cabana VG, Iverius PH, Getz GS, Polonsky KS. Role of basal triglyceride and high density lipoprotein in determination of postprandial lipid and lipoprotein responses. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 465-471.

245. Ooi TC, Simo IE, Yakichuk JA. Delayed clearance of postprandial chylomicrons and their remnants in the hypoalphalipoproteinemia and mild hypertriglyceridemia syndrome. *Arterioscler Thromb* 1992; 12: 1184-1190.
246. Brunzell JD, Hazzard WR, Porte Jr D, Bierman EL. Evidence for a common, saturable, triglyceride removal mechanism for chylomicrons and very low density lipoproteins in man. *J Clin Invest* 1973; 52: 1578-1585.
247. Cohn JS, McNamara JR, Cohn SD, Ordovas JM, Schaefer EJ. Postprandial plasma lipoprotein changes in human subjects of different ages. *J Lipid Res* 1988; 29:469-479.
248. Kashyap ML, Barnhart RL, Srivastava LS, Perisutti G, Allen C, Hogg E, Glueck CJ, Jackson RL. Alimentary lipemia: plasma high-density lipoproteins and apolipoproteins CII and CIII in healthy subjects. *Am J Clin Nutr* 1983; 37: 233-243.
249. Cohen JC, Grundy SM. Normal postprandial lipemia in men with low plasma HDL concentrations. *Arterioscler Thromb* 1992; 12: 972-975.
250. Patsch JR, Karlin JB, Scott LW, Smith LC, Gotto AM. Inverse relationship between blood levels of high density lipoprotein subfraction 2 and magnitude of postprandial lipemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983; 80: 1449-1453.
251. Cohen JC, Stray-Gundersen J, Grundy SM. Dissociation between postprandial lipemia and high density lipoprotein cholesterol concentrations in endurance-trained men. *Arterioscler Thromb* 1991; 11: 838-843.
252. Patsch J, Miesenböck G, Hopferwieser T, Mühlberger V, Knapp E, Dunn J, Gotto Jr. A, Patsch W. Relation of triglyceride metabolism and coronary artery disease. Studies in the postprandial state. *Arterioscler Thromb* 1992; 12: 1336-1345.
253. Barboriak JJ, Meade RC, Owenby J, Stiglitz RA. Blockers of free fatty acid release and postprandial lipemia. *Arch Int Pharmacodyn Ther.* 1968 Dec; 176(2): 249-54.
254. Katsilambros N. Postprandial triglyceridaemia. *Diabet Med* 1995; 12: 451-2.
255. Baynes C, Henderson AD, Hughes CL, Richmond W, Johnston DG, Elkeles RS. Determinants of mild fasting hypertriglyceridaemia in non-insulin-dependent diabetes. *J Inter Med* 1991; 229: 267-273.
256. Schrezenmeir J, Keppler I, Fenselau S, Weber P, Biesalski HK, Probst R, Laue C, Zuchhold HD, Prellwitz W, Beyer J. The phenomenon of a high triglyceride

- response to an oral lipid load in healthy subjects and its link to the metabolic syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 1993; 683: 302-314.
257. Jeppesen J, Hollenbeck CB, Zhou MY, Coulston AM, Jones C, Chen YD, Reaven GM. Relation between insulin resistance, hyperinsulinemia, postheparin plasma lipoprotein lipase activity, and postprandial lipemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 320-324.
258. Weintraub MS, Charach G, Grosskopf I. Effects of fibric acid derivatives and metformin on postprandial lipemia. *Atherosclerosis* 1998; 141: S71-75.
259. Groop LC, Bonadonna RC, DelPrato S, Ratheiser K, Zyck K, Ferrannini E, DeFronzo RA. Glucose and free fatty acid metabolism in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Evidence for multiple sites of insulin resistance. *J Clin Invest* 1989; 84: 205-213.
260. Frayn KN, Williams CM, Arner P. Are increased plasma non-esterified fatty acid concentrations a risk marker for coronary heart disease and other chronic diseases? *Clin Sci* 1996; 90: 243-253.
261. Malmström R, Packard CJ, Caslake M, Bedford D, Stewart P, Yki-Järvinen H, Shepherd J, Taskinen M-R. Defective regulation of triglyceride metabolism by insulin in the liver in NIDDM. *Diabetologia* 1997; 40: 454-462.
262. Malmström R, Packard CJ, Watson TDG, Rannikko S, Caslake M, Bedford M, Stewart P, Yki-Järvinen H, Shepherd J, Taskinen M-R. Metabolic basis of hypertriglyceridemic effects of insulin in normal men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 1454-1464.
263. Tentolouris N, Stylianou A, Lourida E, Perrea D, Kyriaki D, Papavasiliou E. C., Tselepis A. D., Katsilambros N. High postprandial triglyceridemia in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *J Lipid Res.* 2007. 48: 218-225.
264. Mekki N, Christofilis MA, Charbonnier M, Atlan-Gepner C, Defoort C, Juhel C, Borel P, Portugal H, Pauli AM, Vialettes B, Lairon D. Influence of obesity and body fat distribution on postprandial lipemia and triglyceride-rich lipoproteins in adult women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 184-191.
265. Taira K, Hikita M, Kobayashi J, Bujo H, Takahashi K, Murano S, Morisaki N, Saito Y. Delayed post-prandial lipid metabolism in subjects with intra-abdominal visceral fat accumulation. *Eur J Clin Invest* 1999; 29: 301-308.

266. Fisher RM, Coppack SW, Gibbons GF, Frayn KN. Post-prandial VLDL subfraction metabolism in normal and obese subjects. *Int J Obesity* 1993; 17: 263-269.
267. Potts JL, Coppack SW, Fisher RM, Humphreys SM, Gibbons GF, Frayn KN. Impaired postprandial clearance of triacylglycerol-rich lipoproteins in adipose tissue in obese subjects. *Am J Physiol* 1995; 268: E588-E594.
268. Coppack SW, Evans RD, Fisher RM, Frayn KN, Gibbons GF, Humphreys SM, Kirk ML, Potts JL, Hockaday TD. Adipose tissue metabolism in obesity: lipase action in vivo before and after a mixed meal. *Metabolism* 1992; 41: 264-272.
269. Roust LR, Jensen MD. Postprandial free fatty acid kinetics are abnormal in upper body obesity. *Diabetes* 1993; 42: 1567-1573.
270. Becker GH, Meyer J, Necheles H. Fat absorption and atherosclerosis. *Science* 1949; 110: 529-530.
271. Millar JS, Lichtenstein AH, Cuchel M, Dolnikowski GG, Hachey DL, Cohn JS, Schaefer EJ. Impact of age on the metabolism of VLDL, IDL, and LDL apolipoprotein B-100 in men. *J Lipid Res* 1995; 36: 1155-1167.
272. Schlierf G, Dinsenbacher A, Kather H, Kohlmeier M, Haberbosch W. Mitigation of alimentary lipemia by postprandial exercise--phenomena and mechanisms. *Metabolism* 1987; 36: 726-730.
273. Hartung GH, Lawrence SJ, Reeves RS, Foreyt JP. Effect of alcohol and exercise on postprandial lipemia and triglyceride clearance in men. *Atherosclerosis* 1993; 100: 33-40.
274. Mankowitz K, Seip R, Semenkovich CF, Daugherty A, Schonfeld G. Short-term interruption of training affects both fasting and post-prandial lipoproteins. *Atherosclerosis* 1992; 95: 181-189.
275. Yanes AM, Holly RG, Schneeman BO, Amsterdam EA. Effect of cardiac rehabilitation on postprandial response to a high fat meal in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis* 1989; 78: 1-8.
276. Aldred HE, Hardman AE, Taylor S. Influence of 12 weeks of training by brisk walking on postprandial lipemia and insulinemia in sedentary middle-aged women. *Metabolism* 1995; 44: 390-397.
277. Dubois C, Armand M, Azais-Braesco V, Portugal H, Pauli AM, Bernard PM, Latge C, Lafont H, Borel P, Lairon D. Effects of moderate amounts of emulsified dietary

- fat on postprandial lipemia and lipoproteins in normolipidemic adults. *Am J Clin Nutr* 1994; 60: 374-382.
278. Salomaa V, Rasi V, Pekkanen J, Jauhiainen M, Vahtera E, Pietinen P, Korhonen H, Kuulasmaa K, Ehnholm C. The effects of saturated fat and n-6 polyunsaturated fat on postprandial lipemia and hemostatic activity. *Atherosclerosis* 1993; 103: 1-11.
279. Bergeron N, Havel RJ. Influence of diets rich in saturated and omega-6 polyunsaturated fatty acids on the postprandial responses of apolipoproteins B-48, B-100, E, and lipids in triglyceride-rich lipoproteins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 2111-2121.
280. Demacker PN, Reijnen IG, Katan MB, Stuyt PM, Stalenhoef AF. Increased removal of remnants of triglyceride-rich lipoproteins on a diet rich in polyunsaturated fatty acids. *Eur J Clin Invest* 1991; 21: 197-203.
281. Lichtenstein AH, Ausman LM, Carrasco W, Jenner JL, Gualtieri LJ, Goldin BR, Ordovas JM, Schaefer EJ. Effects of canola, corn, and olive oils on fasting and postprandial plasma lipoproteins in humans as part of a National Cholesterol Education Program Step 2 diet. *Arterioscler Thromb* 1993; 13: 1533-1542.
282. Weintraub MS, Zechner R, Brown A, Eisenberg S, Breslow JL. Dietary polyunsaturated fats of the W-6 and W-3 series reduce postprandial lipoprotein levels. Chronic and acute effects of fat saturation on postprandial lipoprotein metabolism. *J Clin Invest* 1988; 82: 1884-1893.
283. Zampelas A, Roche H, Knapper JME, Jackson KG, Tornaritis M, Hatzis C, Gibney MJ, Kafatos A, Gould BJ, Wright J, Williams CM. Differences in postprandial lipaemic response between Northern and Southern Europeans. *Atherosclerosis* 1998; 139: 83-93.
284. De Bruin TWA, Brouwer CB, van Linde-Sibenius Trip M, Jansen H, Erkelens DW. Different postprandial metabolism of olive oil and soybean oil: a possible mechanism of the high density lipoprotein conserving effect of olive oil. *Am J Clin Nutr* 1993; 58: 477-483.
285. Roche HM, Zampelas A, Jackson KG, Williams CM, Gibney MJ. The effect of test meal monounsaturated fatty acid: saturated fatty acid ratio on postprandial lipid metabolism. *Br J Nutr* 1998; 79: 419-424.

286. Zampelas A, Murphy M, Morgan LM, Williams CM. Postprandial lipoprotein lipase, insulin and gastric inhibitory polypeptide responses to test meals of different fatty acid composition: comparison of saturated, n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids. *Eur J Clin Nutr* 1994; 48: 849-858.
287. Chick J. Alcohol, health, and the heart: implications for clinicians. *Alcohol Alcoholism* 1998; 33: 576-591.
288. Hendriks HF, Veenstra J, van Tol A, Groener JE, Schaafsma G. Moderate doses of alcoholic beverages with dinner and postprandial high density lipoprotein composition. *Alcohol Alcoholism* 1998; 33: 403-410.
289. Superko HR. Effects of acute and chronic alcohol consumption on postprandial lipemia in healthy normotriglyceridemic men. *Am J Cardiol* 1992; 69: 701-704.
290. Eleftheriadou I, Grigoropoulou P, Katsilambros N, Tentolouris N. The Effects of Medications Used for the Management of Diabetes and Obesity on Postprandial Lipid Metabolism. *Current Diabetes Reviews* 2008; 4: 340-356.
291. Skrapari I, Perrea D, Ioannidis I, Karabina SA, Elisaf M, Tselepis AD, Karagiannacos P, Katsilambros N. Glibenclamide improves postprandial hypertriglyceridaemia in type 2 diabetic patients by reducing chylomicrons but not the very low-density lipoprotein subfraction levels. *Diabet Med.* 2001 Oct; 18(10): 781-5.
292. Tentolouris N, Kolia M, Tselepis AD, Perea D, Kitsou E, Kyriaki D, Tambaki AP, Karabina SP, Sala C, Fragoulopoulos E, Katsilambros N. Lack of effect of acute repaglinide administration on postprandial lipaemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2003; 111(6): 370-3.
293. Tentolouris N, Boutati E, Karambakalis N, Perrea D, Tselepis AD, Tsoukala C, Kyriaki D, Lourida E, Anastasopoulou I, Karafoullidou A, Raptis SA, Katsilambros N. Acute nateglinide administration in subjects with type 2 diabetes: effects on postprandial metabolism, coagulation, and fibrinolysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2005; 15(1): 6-12.
294. Staels B, Dallongeville J, Auwerx J, Schoonjans K, Leitersdorf E, Fruchart JC. Mechanism of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism. *Circulation* 1998; 98: 2088-2093.

295. Tentolouris N, Eleftheriadou I, Katsilambros N. The effects of medications used for the management of dyslipidemia on postprandial lipemia. *Curr Med Chem*. 2009; 16(2): 203-17.
296. Weintraub MS, Eisenberg S, Breslow JL. Different patterns of postprandial lipoprotein metabolism in normal, type IIa, type III, and type IV hyperlipoproteinemic individuals. Effects of treatment with cholestyramine and gemfibrozil. *J Clin Invest* 1987; 79: 1110-1119.
297. Weintraub MS, Grosskopf I, Charach G, Mor R, Rubinstein A, Wollman Y, Judevices R, Iaina A. Bezafibrate therapy in patients with isolated low high-density lipoprotein cholesterol levels may have a beneficial effect in prevention of atherosclerosis. *Metabolism* 1995; 44: 1401-1409.
298. Weintraub MS, Charach G, and Grosskopf I. Effects of fibric acid derivatives and metformin on postprandial lipemia. *Atherosclerosis* 1998; 141: S71-75.
299. Simpson HS, Williamson CM, Olivecrona T, Pringle S, Maclean J, Lorimer AR, Bonnefous F, Bogaievsky Y, Packard CJ, Shepherd J. Postprandial lipemia, fenofibrate and coronary artery disease. *Atherosclerosis* 1990; 85: 193-202.
300. Syväne M, Vuorinen-Markkola H, Hilden H, Taskinen MR. Gemfibrozil reduces postprandial lipemia in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb* 1993; 13: 286-295.
301. Kolovou G.D., Anagnostopoulou K.K., Salpea K.D., Daskalopoulou S.S., Mikhailidis D.P. The effect of statins on postprandial lipemia. *Curr Drug Targets* 2007; 8: 551-60.
302. Cabezas MC, de Bruin TW, Kock LA, Kortlandt W, van Linde-Sibenius Trip M, Jansen H, Erkelens DW. Simvastatin improves chylomicron remnant removal in familial combined hyperlipidemia without changing chylomicron conversion. *Metabolism* 1993; 42: 497-503.
303. Weintraub MS, Eisenberg S, Breslow JL. Lovastatin reduces postprandial lipoprotein levels in hypercholesterolaemic patients with mild hypertriglyceridaemia. *Eur J Clin Invest* 1989; 19: 480-485.
304. Pazzucconi F, Franceschini G, Gianfranceschi G, Brambilla E, Sirtori CR. Lipoprotein structure in male subjects during in vivo lipolysis: effect of an anti-lipolytic treatment with acipimox. *J Lipid Res* 1993; 34: 1465-1472.

305. Boquist S, Ruotolo G, Hellenius ML, Danell-Toverud K, Karpe F, Hamsten A. Effects of a cardioselective beta-blocker on postprandial triglyceride-rich lipoproteins, low density lipoprotein particle size and glucose-insulin homeostasis in middle-aged men with modestly increased cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 1998; 137: 391-400.
306. Weintraub MS, Eisenberg S, Breslow JL. Different patterns of postprandial lipoprotein metabolism in normal, type IIa, type III, and type IV hyperlipoproteinemic individuals. Effects of treatment with cholestyramine and gemfibrozil. *J Clin Invest* 1987; 79: 1110-1119.
307. Westerveld HT, Kock LA, van Rijn HJ, Erkelens DW, de Bruin TW. 17 beta-Estradiol improves postprandial lipid metabolism in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 249-253.
308. Nathan L, Chaudhuri G. Estrogens and atherosclerosis. *Annu Rev Pharmacol* 1997; 37: 477-515.
309. Westerveld HT, Meijer E, Erkelens DW, de Bruin TW. Postprandial reduction in highdensity lipoprotein cholesterol concentrations in postmenopausal women: improvement by 17 beta-estradiol. *Metabolism* 1996; 45: 827-832.
310. Angelin B, Rudling M. Growth hormone and lipoprotein metabolism. *Curr Opin Lipidol* 1994; 5: 160-165.
311. Al-Shoumer KA, Cox KH, Hughes CL, Richmond W, Johnston DG. Fasting and postprandial lipid abnormalities in hypopituitary women receiving conventional replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2653-2659.
312. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, Schmidt WE, Montanya E, Brett JH, Zychma M, Blonde L; LEAD-6 Study Group. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet* 2009; 374(9683): 39-47.
313. Plutzky J, Garber A, Falahati A, Taft AD, Paultzer NR. Reductions in lipids and CV risk markers in patients with type 2 diabetes treated with liraglutide: a meta-analysis. Paper presented at: 20th World Diabetes Congress; October 18-22, 2009; Montreal, Canada. Abstract O-0542. Available at: www.diabetes.ca.

314. Tremblay AJ, Lamarche B, Deacon CF, Weisnagel SJ, Couture P. Effect of sitagliptin therapy on postprandial lipoprotein levels in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13: 366–373.
315. Matikainen N, Mänttari S, Schweizer A, Ulvestad A, Mills D, Dunning BE, Foley JE, Taskinen MR. Vildagliptin therapy reduces postprandial intestinal triglyceride-rich lipoprotein particles in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2006; 49: 2049–2057.
316. Meier JJ, Gethmann A, Götze O, Gallwitz B, Holst JJ, Schmidt WE, Nauck MA. Glucagon-like peptide 1 abolishes the postprandial rise in triglyceride concentrations and lowers levels of non-esterified fatty acids in humans. *Diabetologia* 2006; 49: 452–458.
317. Karpe F. Postprandial lipoprotein metabolism and atherosclerosis. *J Intern Med* 1999; 246: 341–355.
318. Mortensen LS, Hartvigsen ML, Brader LJ, Astrup A, Schrezenmeir J, Holst JJ, Thomsen C, Hermansen K. Differential effects of protein quality on postprandial lipemia in response to a fat-rich meal in type 2 diabetes: comparison of whey, casein, gluten, and cod protein. *Am J Clin Nutr* 2009; 90: 41–48.
319. Elbrønd B, Jakobsen G, Larsen S, Agersø H, Jensen LB, Rolan P, Sturis J, Hatorp V, Zdravkovic M. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and tolerability of a single-dose of NN2211, a long-acting glucagon-like peptide 1 derivative, in healthy male subjects. *Diabetes Care* 2002; 25(8): 1398-404.
320. Chang AM, Jakobsen G, Sturis J, Smith MJ, Bloem CJ, An B, Galecki A, Halter JB. The GLP-1 derivative NN2211 restores beta-cell sensitivity to glucose in type 2 diabetic patients after a single dose. *Diabetes* 2003; 52(7): 1786-91.
321. Schwartz EA, Koska J, Mullin MP, Syoufi I, Schwenke DC, Reaven PD. Exenatide suppresses postprandial elevations in lipids and lipoproteins in individuals with impaired glucose tolerance and recent onset type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 2010; 212: 217–222.
322. Xiao C, Bandsma RH, Dash S, Szeto L, Lewis GF. Exenatide, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, acutely inhibits intestinal lipoprotein production in healthy humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32(6): 1513-9.
323. Hermansen K, Baekdal TA, Düring M, Pietraszek A, Mortensen LS, Jørgensen H, Flint A. Liraglutide suppresses postprandial triglyceride and apolipoprotein B48

- elevations after a fat-rich meal in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over trial. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15(11): 1040-8.
324. Fehse F, Trautmann M, Holst JJ, Halseth AE, Nanayakkara N, Nielsen LL, Fineman MS, Kim DD, Nauck MA. Exenatide augments first- and second-phase insulin secretion in response to intravenous glucose in subjects with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(11): 5991-7.
325. Bunck MC, Cornér A, Eliasson B, Heine RJ, Shaginian RM, Wu Y, Yan P, Smith U, Yki-Järvinen H, Diamant M, Taskinen MR. One-year treatment with exenatide vs. insulin glargine: effects on postprandial glycemia, lipid profiles, and oxidative stress. *Atherosclerosis*. 2010; 212(1): 223-9.
326. Schwartz SL, Ratner RE, Kim DD, Qu Y, Fechner LL, Lenox SM, Holcombe JH. Effect of exenatide on 24-hour blood glucose profile compared with placebo in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, two-arm, parallel-group, placebo-controlled, 2-week study. *Clin Ther* 2008; 30: 858–67.
327. Owens DR, Monnier L, Bolli GB. Differential effects of GLP-1 receptor agonists on components of dysglycaemia in individuals with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab* 2013; 39(6): 485-96.
328. Meier JJ, Gallwitz B, Salmen S, Goetze O, Holst JJ, Schmidt WE, Nauck MA. Normalization of glucose concentrations and deceleration of gastric emptying after solid meals during intravenous glucagon-like peptide 1 in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2719–2725.
329. Wettergren A, Schjoldager B, Mortensen PE, Myhre J, Christiansen J, Holst JJ. Truncated GLP-1 (proglucagon 78-107-amide) inhibits gastric and pancreatic functions in man. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 665–673.
330. Nauck MA, Niedereichholz U, Ettler R, Holst JJ, Orskov C, Ritzel R, Schmiegel WH. Glucagon-like peptide 1 inhibition of gastric emptying outweighs its insulinotropic effects in healthy humans. *Am J Physiol* 1997; 273: E981–E988.
331. Nauck MA, Kemmeries G, Holst JJ, Meier JJ. Rapid tachyphylaxis of the glucagon-like peptide 1-induced deceleration of gastric emptying in humans. *Diabetes* 2011; 60 (5): 1561-5.

332. Wettergren A, Wøjdemann M, Holst JJ. Glucagon-like peptide-1 inhibits gastropancreatic function by inhibiting central parasympathetic outflow. *Am J Physiol* 1998; 275: G984–G992.
333. Cho YM, Wideman RD, Kieffer TJ. Clinical Application of Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2013; 28(4): 262-274.
334. Drucker DJ, Buse JB, Taylor K, Kendall DM, Trautmann M, Zhuang D, Porter L. DURATION-1 Study Group. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study. *Lancet* 2008; 372: 1240–1250.
335. Buse JB, Garber A, Rosenstock J, Schmidt WE, Brett JH, Videbaek N, Holst J, Nauck M. Liraglutide treatment is associated with a low frequency and magnitude of antibody formation with no apparent impact on glycemic response or increased frequency of adverse events: results from the Liraglutide Effect and Action in Diabetes (LEAD) trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1695–1702.
336. Jelsing J, Vrang N, Hansen G, Raun K, Tang-Christensen M, Knudsen LB. Liraglutide: short-lived effect on gastric emptying -- long lasting effects on body weight. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14(6): 531-8.
337. Kapitza C, Zdravkovic M, Hindsberger C, Flint A. The effect of the once-daily human glucagon-like peptide 1 analog liraglutide on the pharmacokinetics of acetaminophen. *Adv Ther* 2011; 28: 650–660.
338. Horowitz M, Flint A, Jones KL, Hindsberger C, Rasmussen MF, Kapitza C, Doran S, Jax T, Zdravkovic M, Chapman IM. Effect of the once-daily human GLP-1 analogue liraglutide on appetite, energy intake, energy expenditure and gastric emptying in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2012; 97: 258–266.
339. Qin X, Shen H, Liu M, Yang Q, Zheng S, Sabo M, D'Alessio DA, Tso P. GLP-1 reduces intestinal lymph flow, triglyceride absorption, and apolipoprotein production in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 288: G943–9.
340. Hsieh J, Longuet C, Baker CL, Qin B, Federico LM, Drucker DJ, Adeli K. The glucagon-like peptide 1 receptor is essential for postprandial lipoprotein synthesis and secretion in hamsters and mice. *Diabetologia* 2010; 53: 552–61.

341. DeFronzo RA, Okerson T, Viswanathan P, Guan X, Holcombe JH, MacConell L. Effects of exenatide versus sitagliptin on postprandial glucose, insulin and glucagon secretion, gastric emptying, and caloric intake: a randomized, cross-over study. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 2943–52.
342. Tolessa T, Gutniak M, Holst JJ, Efendic S, Hellström PM. Glucagon-like peptide-1 retards gastric emptying and small bowel transit in the rat: effect mediated through central or enteric nervous mechanisms. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 2284–90.
343. Parlevliet ET, Schröder-van der Elst JP, Corssmit EP, Picha K, O'Neil K, Stojanovic-Susulic V, Ort T, Havekes LM, Romijn JA, Pijl H. CNT0736, a novel glucagon-like peptide-1 receptor agonist, ameliorates insulin resistance and inhibits very low density lipoprotein production in high-fat fed mice. *J Pharmacol Exp Ther* 2009; 328: 240–8.
344. Pavlic M, Xiao C, Szeto L, Patterson BW, Lewis GF. Insulin acutely inhibits intestinal lipoprotein secretion in humans in part by suppressing plasma free fatty acids. *Diabetes* 2010; 59: 580–7