

Glukagon Benzeri Peptid-1'in Sinir Sistemi ve İştah Kontrolü Üzerine Etkileri

Hale SAYAN ÖZAÇMAK¹, Taner BAYRAKTAROĞLU²

¹Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Zonguldak

²Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Zonguldak

ÖZET

Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) gıda alımına bağlı olarak ince bağırsaklarda bulunan L hücrelerinden salgılanır ve glukoz bağımlı insülin sekresyonuna neden olur. GLP-1 ayrıca beyin sapındaki nukleus tractus solitariusda bulunan küçük bir nöron topluluğunda nörotransmitter olarak sentezlenmektedir. Şu anda eksendin-4, liraglutid ve liksisenatid gibi GLP-1 reseptör agonistlerinin Tip 2 diabetes mellitus (T2DM) tedavisinde kullanılmaları onaylanmıştır. Beyinde dağılımı nedeniyle GLP-1 reseptörlerinin nöronal aktivitenin kontrolünde santral rol oynadığı ve beyin dokusunda koruyucu etkili olabileceğini öne sürülmüştür. Çeşitli çalışmalarda GLP-1 analoglarının deneysel Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı ve inme modellerinde tedavi edici etkili olduğu bildirilmiştir. GLP-1 beyinde bir büyüme faktörü olarak etki eder ve nörit büyümesini sağlar, oksidatif stres ve apoptozisi azaltıcı etki göstermektedir. GLP-1 reseptör agonistleri kan beyin bariyerini geçebilir ve vagal afferent uyarıdan bağımsız olarak beyin fonksiyonlarını etkiler. Santral GLP-1 sisteminin gıda alımının kontrolünde rol oynadığı açıktır. İnsan ve deney hayvanlarında periferik ve santral GLP-1 uygulamasının gıda alımını azalttığı artan kanıtlarla desteklenmektedir. Üstelik GLP-1 ile iştahın azaltılması ve uzun süreli bu peptid uygulamasının vücut ağırlığında azalmaya neden olması nedeniyle GLP-1 türevi ilaçların obezite tedavisinde kullanılmaları da onaylanmıştır. Bu derlemede GLP-1'in sinir sistemi üzerindeki koruyucu etkileri ve iştah üzerine olan santral etkileri tartışılmıştır.

Anahtar Sözcükler: GLP-1, Sinir sistemi, İştah, Nörokoruma

The Effects of Glucagon Like Peptid-1 on Nervous System and Appetite

ABSTRACT

Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) is a gut hormone secreted from L cells of the small intestine in response to food ingestion, and facilitates glucose-dependent insulin secretion. GLP-1 is also a neurotransmitter synthesized by a small population of neurons in the nucleus of the solitary tract in the caudal brainstem. Currently, the GLP-1 receptor agonists exendin-4, liraglutide and lixisenatide are approved for treatment of Type 2 diabetes mellitus (T2DM). The distribution of GLP-1 receptors in the brain suggests they play a central role in the regulation of neuronal activity and protect the brain tissue. Several studies have demonstrated the therapeutic effect of GLP-1 analog on animal models of Alzheimer disease, Parkinson disease and stroke. GLP-1 acts as a growth factor in the brain, and has been shown to induce neurite outgrowth and to protect against oxidative stress and reduces apoptosis. GLP-1 receptor agonists that cross the blood-brain barrier can directly impact brain function independent of vagal afferent stimulation. It is clear that the central GLP-1 system plays a role in the regulation of food intake. Increasing evidence shows that central or peripheral GLP-1 administration reduces food intake in rodents and man. Furthermore, because of the suppression of appetite also induced by GLP-1 and the subsequent bodyweight loss in response to the prolonged administration of the peptide, GLP-1-derivative drugs have also been approved for the treatment of obesity. In this review, the neuroprotective effects of GLP-1 in the nervous system and central effects on appetite were discussed.

Key Words: GLP-1, Nervous system, Appetite, Neuroprotection

GİRİŞ

Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1), 30 aminoasit içeren inkretin ailesine ait bir peptid hormondur. GLP-1 esas olarak ince bağırsaklardaki enteroendokrin L hücrelerinden, az miktarda pankreas alfa hücrelerinden ve nöronal preproglukagon olarak salgılanmaktadır. Proglukagon farklı organlarda, en son ürün olarak bağırsaklarda GLP-1, GLP-2, glisentin ve oksintomoduline dönüşür. Beyinde preproglukagon nükleus traktus solitarius (NTS)'da yapılmaktadır. Bu alandaki nöronal hücreler GLP-1 sentezleyebilmektedirler ve hipotalamus, bazı talamik ve kortikal alanlara uzanmaktadır. GLP-1 gıda alımı sonrasında glukozu cevap olarak insülin salınımını uyarır ve glukagon salınımını inhibe eder. GLP-1 reseptörleri sadece pankreatik hücrelerde bulunmaz aynı zamanda miyokardial hücreler, vasküler endotel ve santral sinir sisteminde bulunmaktadır. Gastrointestinal sistemde doyumluk ve gıda alınımını kontrol eder, pankreas beta hücre proliferasyonu ve yaşamasını sağlarken glukagon salınımını inhibe eder (1, 2). 1992 yılında ilk defa GLP-1 infüzyonunun Tip 2 diyabet mellitus (T2DM) hastalarında yemek sonrası kan glukozunu düşürdüğü gösterilmiştir (3).

İnsanlarda gıda alınımına cevap olarak GLP-1 salgılanması erken (30-45 dk sonra) ve geç (60-90 dk sonra) olmak üzere bifazikdir. Erken fazda salınım L hücrelerinden gıdalara cevap olarak vagusun uyarılması sonrasında muskarinik reseptörler aracılığı ile gerçekleşir. Geç dönem ise ince bağırsaklarda bulunan glukoz, aminoasit, uzun zincirli ve kısa zincirli yağ asitlerinin direk olarak uyarılması ile gerçekleşmektedir (4).

GLP-1'in dolaşımdaki yarılanma ömrü 1-2 dk'dır. Dolaşımda GLP-1 dipeptidil peptidaz IV(DPP-IV) enzimi aracılığı ile inaktive olmaktadır ve oluşan metabolit GLP-1 reseptörü ile etkileşmemektedir. Bununla birlikte, Güneybatı ABD ve Meksika'ya özgü zehirli bir kertenkele olan Gila canavarının (Heloderma suspectum) tükürüğünde eksendin-4 olarak adlandırılan, DPP-IV yıkımına dirençli doğal olarak bulunan bir GLP-1 agonistinin keşfedilmesi, araştırmacıların bu engeli aşmalarına izin vermiştir. Sonuç olarak exendin-4'ün sentetik türevleri ve diğer GLP-1 analogları (eksenatid, liraglutid, liksisenatid ve dulaglutid) insülinotropik etkileri ile diyabette kullanımı onaylanmıştır. GLP-1 analogları kısa etkili (eksenatid ve liksisenatid) ve uzun etkili (albiglutid, dulaglutid, eksenatid uzun etkili salınan ve liraglutid) olmak üzere kategorize edilebilirler. Aminoasit dizilimi açısından eksenatid endojen GLP-1 ile %53 homologdur. Liraglutid ise %97 homolog özellikler gösterir. Kısa etkili olanlar gastrik boşalmayı inhibe ederek yemek sonrası kan glukoz düzeyi yükselmesini inhibe ederler. Uzun etkili olanlar ise açlık glukoz seviyesi üzerinde insülinotropik ve glukagonostatik güçlü etkilere sahiptirler

(5). GLP-1 analogları (dulaglutid dışındakiler) deneysel modellerde kan beyin bariyerini kolaylıkla geçerek etkilerini göstermektedirler (6). Kısa etkili eksenatidin kullanımı için 2005 yılında Amerikan İlaç ve Gıda Kurumu ("Federal Drug and Administration", FDA) tarafından, 2006 yılında Avrupa İlaç Ajansı ("European Medical Association", EMA) tarafından, uzun etkili olanların kullanımı için ise 2012 yılında izin verilmiştir. Liraglutid 2009 yılında EMA, 2010 yılında FDA tarafından onaylanmıştır. 2013 yılında ise Liksisenatid onaylanarak kullanıma başlanmıştır (5).

GLP-1 reseptör agonistleri kan glukoz düzeyini düşürmenin yanı sıra vücut ağırlığının azaltılmasında da etkilidirler. 21 klinik deneme sonrasında plasebo, insülin ve GLP-1 reseptör agonistlerinin kullanımı vücut ağırlığı açısından karşılaştırıldığında vücut ağırlığının azaltılmasında GLP-1 reseptör agonistlerinin diyabetik ve diyabetik olmayan-obez bireylerde daha etkili olduğu gösterilmiştir. Prediyabetik ve diyabetiklerde gıda ile oluşan GLP-1 sekresyonu bozulmaktadır ve pankreatik beta hücreleri de endojen fizyolojik seviyelerdeki GLP-1'e dirençlidir. Ancak yüksek seviyelerdeki GLP-1 bu direncin üstesinden gelerek insülin sekresyonuna neden olmaktadır. Deney hayvanlarında hipergliseminin beta hücre GLP-1 reseptör yapımını azalttığı ve sonuçta GLP-1 direncine neden olduğu bildirilmektedir. Çoğu T2DM hastasında GLP-1 sekresyonu normaldir. Ancak insülin sekresyonu bozukluğu ile GLP-1'e direnç gözlenmektedir (1).

GLP-1 reseptörü G proteini ile eşleniktir ve reseptöre bağlanması sonrasında adenil siklaz aktivasyonu ile hücre içi cAMP düzeyi artar ve protein kinaz A aktivasyonu ile sonuçlanır. Daha sonra Ca⁺⁺ kanallarının açılması ve hücre içinde artan Ca⁺⁺ ile nörotransmitter salınımı artar. Ayrıca fosfatidilinositol 3 kinaz (PI3K) ve mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) yollarının aktivasyonu ile hücre büyüme, tamir ve farklılaşma ile ilgili genlerin yapımı etkilenir (1).

Beyinde GLP-1 NTS içindeki nöronlardan salgılanmaktadır ve bu nöronlar paraventricüler nükleusa uzanarak reseptörleri ile etkileşmeleri sonucunda doyumluk ve anoreksiye neden olmaktadır. Bu nöronlar ayrıca arkuat nükleusa da uzanarak pankreasa olan vagal motor bilgiyi etkilemektedir. Böylece insülin salınımı artmakta ve glukagon salınımının azalması ile kan glukozu düşürülmektedir. GLP-1'in intravenöz uygulaması obez ve normal insanlarda doza bağımlı olarak gıda alınımını azalttığı ve mide boşalmasını inhibe ettiği gösterilmiştir (7). GLP-1'in iştahı azaltması nedeniyle GLP-1 türevi ilaçlar obezite tedavisinde kullanılmasına izin verilmiştir (4).

Son zamanlarda GLP-1'in beyin metabolizması ve fonksiyonları üzerine olan etkilerine odaklanmıştır. Kontrol edilmeyen Tip 2 ve Tip 1 diyabetik hastalarda sıklıkla periferik

nöropati gelişmektedir. Ayrıca somatosensoriel algılama ile ilgili beyin alanlarında gri cevher azalması gözlenmektedir. T2DM hastalarında çeşitli kortikal ve subkortikal beyin alanlarında atrofiler gözlenmektedir. HBA1c ve kognitif fonksiyon bozuklukları arasındaki ilişki ortaya konmuştur. T2D hastalarında Alzheimer hastalığı (AD) ve Parkinson hastalığı (PD) gibi nörodejeneratif hastalıkların görülme oranı artmaktadır. Ayrıca endotel harabiyeti, ventriküler disfonksiyon, ateroskleroz gibi kardiovasküler değişiklikler de kognitif fonksiyonların bozulmasında etkili olmaktadır. GLP-1 reseptörleri santral ve periferel sinir sisteminde tespit edilmiştir (1).

GLP-1'in Santral Sinir Sistemindeki Etkileri

GLP-1 reseptörleri insan beyninde ilk defa 1995 yılında gösterilmiştir. Serebral korteks, hipotalamusta (ventromedial hipotalamus, arkuat nukleus, paraventriküler nukleus), hipokampus, talamus, amigdala ve bazal ganglionlar GLP-1 reseptörlerinin bulunduğu alanlardır. GLP-1 reseptörleri ayrıca NTS, lateral genikulat nukleus, dorsal vagal kompleks ve area postrema da bulunmaktadır (2). Bu kadar yaygın serebral reseptör dağılımı olan GLP-1'in glukoz metabolizmasını düzenleyici etkisinin yanı sıra nörolojik ve kognitif fonksiyonları etkilediği düşünülmektedir.

Kronik hiperglisemi kognitif bozukluklara neden olmaktadır. Kognitif bozukluk için ortaya konan mekanizmalar: serebral insülin sinyalinde bozukluk, amiloid metabolizmasında değişim, ileri glikasyon son ürünlerinin birikimi ve oksidatif stresdir (1). T2DM mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarından dolayı morbitide ve mortalite ile global bir sağlık problemi haline gelmiştir. Epidemik çalışmalar T2DM'ün obezite ile yani dokulardaki yağ birikimi ve lipotoksisite ile paralel olduğunu ortaya koymuştur. Santral sinir sistemi komplikasyonları ve kognitif fonksiyon bozuklukları özellikle yaşlı T2DM hastalarında diyabetik olmayanlara göre daha fazla gözlenmektedir (1,2). Epidemiyolojik ve patofizyolojik çalışmalarla AD ve diyabet arasında bir ilişki olduğunu ve insülin direncinin nöronal fonksiyonları bozduğu hatta AD Tip 3 diabetes mellitus olarak tanımlanmaktadır (1). GLP-1 reseptör agonistlerinin kullanımı glukoz homeostazisinden bağımsız olarak çeşitli ekstrapankreatik etkiler göstermektedir. GLP-1 kolaylıkla kan-beyin bariyerinden geçmekte santral sinir sisteminde nöroinflamasyon, mitokondrial fonksiyon ve hücre proliferasyon gibi çeşitli hücre yolları etkilemektedir (6). GLP-1 reseptörleri hipokampus ve neokorteksdeki piramidal nöron dendrit ve hücre gövdesinde bulunmaktadır ve bu reseptörlerin nöronal aktivite ve sinaptik iletide önemli rol oynadığı bildirilmektedir (8). Glial hücrelerde GLP-1 reseptörleri glial hücre aktivasyonu sonrasında gözlenmektedir. Deneysel AD fare modellerinde

GLP-1 analoglarının sinaptik aktiviteyi artırdığı, β -amiloid yapımını, nöroinflamasyonu ve santral insülin direncini azalttığı gösterilirken, GLP-1 yapımını arttırıldığı fare modellerinde ise öğrenme ve hafızanın korunduğu ve nörit büyümesinin arttığı gösterilmiştir (9). GLP-1'in amiloid protein oluşturmasını azaltıcı etkisi AD ve diğer nörodejeneratif hastalıklarda gözlenen nöroinflamasyonu azaltıcı etkisinden kaynaklandığı vurgulanmaktadır. Kronik inflamasyonu amiloid protein oluşumunu artırdığı bildirilmektedir. Aktive olan mikroglialar GLP-1 reseptörlerini sahiptiler ve bu reseptörler amiloid proteinin ortadan kaldırılmasında etkili bir rol oynamaktadır (10). GLP-1 analoglarının mikroglial fonksiyonları etkileme mekanizması hala tartışmalıdır ancak mikroglial hücrelerde proinflamatuvar cevabın ve bununla ilgili genlerin yapımını kontrol eden GLP-1R/PI3K/AKT yolunun hedefi olan bir transkripsiyon faktörü olan nuklear faktor (NF)- κ B (NF- κ B) önemlidir. Bu transkripsiyon faktörü çeşitli nörodejeneratif hastalıkların patogeneğinde yer almaktadır. Parkinson hastalarında ve deneysel modellerinde substantia nigra dopaminerjik nöronlarda, mikroglia ve astrositlerde NF- κ B aktivitesinde artış gözlenmiştir. GLP-1 analoglarının PD, renal hasar ve obezite deneysel modellerinde NF- κ B inhibisyonu ile inflamatuvar cevabı azalttığı gösterilmiştir (6).

GLP-1'in antiinflamatuvar etkileri arasında aktive olan astrositler ve mikroglialarda proinflamatuvar sitokin yapımını azalttığı yer almaktadır (11). GLP-1'in nörokoruyucu etkisinin gözlendiği diğer bir nörolojik hastalık modeli serebral iskemidir. Serebral iske mi sonrasında GLP-1 analoglarının kullanımının inflamatuvar cevabı, apoptoz, mikroglial aktivasyonu, nöronal hipereksitabiliteyi, infarkt alanını ve oksidatif stresi azalttığı tespit edilmiştir (12, 13). Ayrıca GLP- reseptör aktivasyonunun arttığı ve GLP-1 reseptörlerinin astrositlerde ve GABAerjik internöronlarda belirgin olarak gözlendiği de saptanmıştır (14). T2DM AD için bir risk faktörü olarak görülmektedir. Her iki hastalık özellikle santral ve periferel insülin etkilerindeki yetersizliklerle beraber metabolik bozuklukların ortak biyokimyasal özelliklerine sahiptir. T2DM inme gibi çeşitli kardiyovasküler olaylar için majör risk faktörüdür. Ayrıca T2DM hastalarında şiddetli inme için riski 2-6 kat artırmakta ve diyabeti olmayan hastalardan prognozu daha kötüdür (12).

Deneysel Alzheimer modellerinde GLP-1 analoglarının kullanımının kognitif fonksiyonları iyileştirdiği, amiloid plak birikimi ve tau hiperfosforilasyonu azalttığı gösterilmiştir. Özellikle hipokampüste GLP-1 reseptörlerinin yapımının arttırıldığı farelerde öğrenme ve hafıza performansı ile uzun dönem potensiyasyon oluşumunun arttığı gözlenmiştir. GLP-1 analogları ile ortaya çıkan bu etkide özellikle hücre içinde AKT sinyal sisteminin aktivasyonu ile tau fosforilasyonunda rol oynayan glikojen sentaz kinaz-3 β (GSK-3 β)'ın

inhibisyonu ile gerçekleştiği çıktığı ortaya konmuştur (15). Ayrıca GLP-1 analogları fare beyinde nöronal progenitor hücrelerin proliferasyonunu sağladığı bildirilmektedir. Hücre proliferasyonu üzerindeki bu etkisiyle GLP-1 analogları kortikal alanlarda nöronal bağlantıları tamirini artırabileceği düşünülmektedir. Bu etkilerinden dolayı GLP-1 analoglarının AD hastalarında klinik test denemeleri başlatılmıştır (16). Deneysel serebral iskemi modelinde ayrıca GLP-1 agonistlerinin nörit büyümesini sağladığı ve sinaptik plastisiteyi koruduğu gösterilmiştir (17, 18). GLP-1 reseptör agonistlerinin kullanımı iskemi ile oluşan oksidatif stres, nöronal hasar, apoptoz, serebral infarkt alanı ve nörolojik hasarı azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir (19, 20). Ayrıca diğer çalışmalarda da orta serebral arter oklüzyonu sonrasında kan dolaşımını antioksidant etkisiyle artırdığı gösterilmiştir. Bu yararlı etkiler serbest oksijen radikallerinin azaltılması ve PI3K/Akt ve MAPK yolu ile ortaya çıktığı bildirilmektedir (21). Ob/ob, db/db farelerde ve yüksek yağ ile beslenen farelerde dentat girusdaki projentör hücre çoğalmasını artırarak nörogenezisi sağladığı gösterilmiştir (22).

Parkinson hastalığının deneysel modellerinde ise eksendin-4 uygulamasının nörogenezisi, substantia nigradaki dopaminerjik nöron miktarını artırdığı gösterilmiştir (23). Bu koruyucu etkilerden dolayı ekstendin-4'ün PD'da kullanımını ile klinik çalışmalar başlamıştır.

GLP-1 reseptör aktivasyonu ile oluşturulan koruyucu etki periferik sinir sisteminde ve kranial sinirlerde de gösterilmiştir. Optik sinir harabiyeti sonrasında retinal hücre yaşayabilirliğini GLP-1 reseptör agonistleriyle artırılmıştır (24). Ayrıca deneysel diyabet modelinde diyabet nedeniyle oluşan periferik sinir dejenerasyonunu önlediği bildirilmektedir (25).

Periferik nöropati ile ilgili diğer bir çalışmada aşırı vitamin B6 ile nöropati oluşturulan sıçanlarda aksonal dejenerasyonun GLP-1 uygulaması ile engellendiği gösterilmiştir (26). Periferik nöropati diyabetin önemli komplikasyonlarından biridir. Streptozotosin ile diyabet oluşturulan farelerde GLP-1 analoglarının sinir azalmış sinir ileti hızı ve hipoaljeziyi azaltılırken ve nörit büyümesinin arttığı gözlenmiştir (27). Periferik sinir harabiyeti sonrasında medulla spinalisde GLP-1 reseptör sayısının arttığı da saptanmıştır (28).

GLP-1 ve GLP-1 Reseptör Agonistlerinin Serebral Glukoz Metabolizması Üzerine Etkileri

Çoğu GLP-1 reseptör agonistlerinin (eksenatid, liraglutid, liksisenatid) kan beyin bariyerini geçtiği ve böylece beyin fonksiyonlarını vagal affarent uyarı olmadan etkilediği bildirilmektedir. İnsanlarda GLP-1'in intravenöz infüzyonu sonrasında beyinin çeşitli alanlarında glukoz alım miktarını azalttığı gösterilmiştir. GLP-1 infüzyonu yapılan benzer bir

çalışmada da GLP-1'in periferik glukoz klirensini artırarak serebral glukoz artışını ve hiperglisemi koşullarında beyin aşırı glukoz alımını engellediği saptanmıştır. Eksenatid'nin uygulaması sonrasında beyinde gıda alımı, iştah, gıda ödüllendirilmesi, glukoz homeostazisi ile ilgili alanlarda glukoz metabolizmasının arttığı gösterilmiştir. Ancak bu etkileri doğrudan mı yoksa dolaylı mı gerçekleştiği bilinmemektedir (2).

GLP-1 ve GLP-1 Reseptör Agonistlerinin Gıda Alımı ve İştah Kontrolündeki Rolü

Beyinde NTS'da GLP-1 sentezleyen nöronlar paraventriküler nükleus nöronlarına uzanırlar ve bu alanda GLP-1 reseptör aktivasyonu ile doyumluk ve anoreksiye neden olurlar. NTS'daki nöronlar aynı zamanda arkuat nükleusa uzanarak pankreasa vagal affarent liflerin etkisini kontrol etmektedir. İntravenöz olarak uygulanan GLP-1 analogları doza bağımlı olarak obez ve normal insanlarda gıda alımını ve mide boşalmasını azaltmaktadır. Bu etkilerin vagal ve beyin sapı yolları ile iştah ve doyumluk ile ilgili nöronların GLP-1 aracılığı ile uyarılmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (7, 29). İntraserebroventriküler GLP-1 uygulamasının gıda alımını azalttığı, hatta GLP-1 etkisinin beyinde engellenmesinin ağırlık artışına neden olduğunu gösterilmiştir (2). Bu deneysel çalışmalar sonucunda GLP-1'in bu etkilerini beyin sapı ve hipotalamik döngüler aracılığı ile gerçekleştiği ve beyinde lokal olarak oluşan GLP-1 aktivitesinden kaynaklandığı düşünülmektedir (30).

GLP-1 intestinal L hücrelerinden salgılandıktan sonra lamina propriyaya difüze olarak lenf veya kapillerlere girmektedir. Kapillerlere girdikten sonra GLP-1 kapiller endotelinde bulunan DPP-IV ile hızlıca yıkılmaktadır. Absorbe edilen GLP-1'in %25 kadarı portal ven aracılığı karaciğere ulaşmaktadır. GLP-1 kapillerlere girmeden önce lamina propriadaki vagal affarentlerde veya enterik sinir sisteminde reseptörü aracılığı etki etmektedir. GLP-1'in iştah üzerindeki etkisi ile bir mekanizma gastrointestinal fonksiyonu değiştirmesi ile ilgilidir. GLP-1 gastrik boşalma ve intestinal motiliteyi azaltır. Bu inhibitör etki gıdaların sindirimi ve absorpsiyonu için uygun zamanı sağlar. GLP-1'in gastrointestinal motor fonksiyonları azaltıcı etkisi hem periferik hem de santral sinir sistemi aracılığı ile gerçekleşmektedir. Vagus ile oluşan yol gastrik boşalma ve intestinal motilite azalmasında etkili olduğu insan çalışmalarında da gösterilmiştir (31).

GLP-1'in periferik etki ile gıda alımını azaltmasını destekeleyen çalışmalar da bulunmaktadır. Örneğin santral olarak uygulanan GLP-1 reseptör antagonisti periferik olarak uygulanan GLP-1'i gıda alımını azaltıcı etkisini engellemezken, santral olarak uygulanan GLP-1'in gıda alımını azaltıcı etkisini engellememiştir. Bu bilgiler gastrointestinal kanalda oluşan GLP-1 periferik reseptörleri

aracılığı ile doyumluk etkisi yarattığını desteklemektedir (32). GLP-1 ile ortaya çıkan anoreksijenik etkinin vagus veya enterik sinirler aracılığı ile iştah kontrolünde rol oynayan hipotalamik alanlara ulaşması ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir. GLP-1 pozitif hücreler aynı zamanda serebral korteks ve hipokampüsde de bulunmaktadır ve bu hücreler ob/ob obez farelerde azaldığı gösterilmiştir. İlginç olarak mikroglialar santral sinir sistemindeki GLP-1 kaynağından birisidir. İnflamasyon ve insülin direncinin olduğu koşullarda mikroglialardan GLP-1 salınımı azalmaktadır (2).

Gerek endojen GLP-1 gerekse GLP-1 reseptör agonistleri ile beyin sapındaki GLP-1 reseptörlerinin aktivasyonu gıda alımı ve vücut ağırlığını azaltmakta da etkili olduğu bildirilmektedir. Eksentin-4 uygulaması sonrasında NTS nöronlarında nöronal aktivasyonu gösteren c-fos yapımının arttığı gösterilmiştir (32).

GLP-1'in santral etkilerini hipotalamik arkuat nükleusda göstermektedir. GLP-1 reseptörleri oroksijenik nöropeptid Y/agouti ile ilişkili peptid ve anoreksijenik proopiomelanokortin (POMC) nöronlarında bulunmaktadır. NTS'un GLP-1 uzantılarının arkuat nükleusda hem oroksijenik hem de anoreksijenik sinyalleri etkileyerek doyumluğa neden olduğu bildirilmektedir. Arkuat nükleusdaki POMC içeren hücreler paraventriküler nükleusdaki melanokortin reseptörleri içeren hücrelere uzanmaktadır. GLP-1'in buradaki etkisiyle gıda alımı azaltılabilmektedir. GLP-1 içeren nöronların bu bağlantıları nedeniyle doyumluk yaratıcı etkisinin hipotalamik arkuat ve paraventriküler nükleuslar aracılığı ile gerçekleştiğini desteklemektedir (31).

NTS içindeki GLP-1 nöronları direkt olarak kortikal gıda ödül merkezi olan ventral tegmental alana (VTA) ve nükleus akkumbense (NA) de uzanmaktadır. Eksentin-4'ün veya GLP-1'in VTA veya NA'ya infüzyonu gıda alımını azaltmaktadır (2, 31).

SONUÇ

GLP-1 reseptör agonistleri HbA1C düzeylerini ve glukagon sekresyonunu azaltması, insülin sekresyonunu uyarması ve kilo kaybını etkilemesi nedeniyle T2DM hastalarında bir tedavi seçeneğidir. Son zamanlarda kardiovasküler sistemde yararlı etkilerinin olduğu gösterilmiştir. GLP-1 agonistlerinin AD, PD ve inme gibi nörodejeneratif hastalıklarda nörokoruyucu etkilerinin gösterildiği deneysel çalışmalar her geçen gün artmaktadır. Daha da ötesinde GLP-1 reseptör agonistlerinin klinikte diyabet ile ilişkili serebrovasküler olayları azaltmada ve korunmada etkili oldukları bildirilmektedir. Nörolojik hastalıkların tedavisinde GLP-1 reseptör agonistlerinin etkinliğinin değerlendirildiği büyük klinik denemelere ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Calsolaro V, Edison P. Novel GLP-1 (Glucagon-Like Peptide-1) Analogues and Insulin in the Treatment for Alzheimer's Disease and Other Neurodegenerative Diseases. *CNS Drugs* 2015; 29(12):1023-39.
2. Muscogiuri G, DeFronzo RA, Gastaldelli A, Holst JJ. Glucagon-like Peptide-1 and the Central/Peripheral Nervous System: Crosstalk in Diabetes. *Trends Endocrinol Metab* 2017; 28(2):88-103.
3. 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):262-74.
4. Brubaker PL, Gil-Lozano M. Glucagon-like peptide-1: The missing link in the metabolic clock? *J Diabetes Investig* 2016; Suppl 1:70-5.
5. Meier JJ. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology* 2012; 8:728-742.
6. Athauda D, Foltynie T. The glucagon-like peptide 1 (GLP) receptor as a therapeutic target in Parkinson's disease: mechanisms of action. *Drug Discov Today* 2016; 21(5):802-18.
7. Sobrino Crespo C, Perianes Cachero A, Puebla Jiménez L, Barrios V, Arilla Ferreiro E. Peptides and food intake. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2014; 5:1-13.
8. Hölscher C. Potential role of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in neuroprotection. *CNS Drugs* 2012; 26(10):871-82.
9. 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(9): 1173-9.
10. McClean PL, Hölscher C. Lixisenatide, a drug developed to treat type 2 diabetes, shows neuroprotective effects in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neuropharmacology* 2014; 86:241-58.
11. Iwai T, Ito S, Tanimitsu K, Udagawa S, Oka J. Glucagon-like peptide-1 inhibits LPS-induced IL-1beta production in cultured rat astrocytes. *Neurosci Res* 2006; 55(4): 352-60.
12. Teramoto S, Miyamoto N, Yatomi K, Tanaka Y, Oishi H, Arai H, Hattori N, Urabe T. Exendin-4, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, provides neuroprotection in mice transient focal cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 2011; 31(8): 1696-1705.
13. Briyal S, Shah S, Gulati A. Neuroprotective and anti-apoptotic effects of liraglutide in the rat brain following focal cerebral ischemia. *Neuroscience*. 2014; 281:269-81.
14. Lee CH, Yan B, Yoo KY, Choi JH, Kwon SH, Her S, Sohn Y, Hwang IK, Cho JH, Kim YM, Won MH. Ischemia-induced changes in glucagon-like peptide-1 receptor and neuroprotective effect of its agonist, exendin-4, in experimental transient cerebral ischemia. *J Neurosci Res* 2011; 89(7): 1103-13.

15. Hansen HH, Fabricius K, Barkholt P, Niehoff ML, Morley JE, Jelsing J, Pyke C, Knudsen LB, Farr SA, Vrang N. The GLP-1 Receptor Agonist Liraglutide Improves Memory Function and Increases Hippocampal CA1 Neuronal Numbers in a Senescence-Accelerated Mouse Model of Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis* 2015; 46(4):877-88.
16. Qi L, Ke L, Liu X, Liao L, Ke S, Liu X, Wang Y, Lin X, Zhou Y, Wu L, Chen Z, Liu L. Subcutaneous administration of liraglutide ameliorates learning and memory impairment by modulating tau hyperphosphorylation via the glycogen synthase kinase-3 β pathway in an amyloid β protein induced alzheimer disease mouse model. *Eur J Pharmacol* 2016; 783:23-32.
17. Darsalia V, Larsson M, Nathanson D, Klein T, Nyström T, Patrone C. Glucagon-like receptor 1 agonists and DPP-4 inhibitors: potential therapies for the treatment of stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 2015; 35(5):718-23.
18. Dong W, Miao Y, Chen A, Cheng M, Ye X, Song F, Zheng G. Delayed administration of the GLP-1 receptor agonist liraglutide improves metabolic and functional recovery after cerebral ischemia in rats. *Neurosci Lett* 2017; 641:1-7.
19. Teramoto S, Miyamoto N, Yatomi K, Tanaka Y, Oishi H, Arai H, Hattori N, Urabe T. Exendin-4, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, provides neuroprotection in mice transient focal cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 2011; 31(8):1696-705.
20. Han L, Hölscher C, Xue GF, Li G, Li D. A novel dual-glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor agonist is neuroprotective in transient focal cerebral ischemia in the rat. *Neuroreport* 2016; 27(1):23-32.
21. Zhu H, Zhang Y, Shi Z, Lu D, Li T, Ding Y, Ruan Y, Xu A. The neuroprotection of liraglutide against ischaemia-induced apoptosis through the activation of the PI3K/ AKT and MAPK pathways. *Sci Rep* 2016; 6:1-11.
22. Hamilton A, Patterson S, Porter D, Gault VA, Holscher C. Novel GLP-1 mimetics developed to treat type 2 diabetes promote progenitor cell proliferation in the brain. *J Neurosci Res* 2011; 89: 481-489.
23. Bertilsson G, Patrone C, Zachrisson O, Andersson A, Dannaeus K, Heidrich J, Kortessmaa J, Mercer A, Nielsen E, Rönnholm H, Wikström L. Peptide hormone exendin-4 stimulates subventricular zone neurogenesis in the adult rodent brain and induces recovery in an animal model of Parkinson's disease. *J Neurosci Res* 2008; 86(2): 326-38
24. Zhang R, Zhang H, Xu L, Ma K, Wallrapp C, Jonas JB. Neuroprotective effect of intravitreal cell-based glucagon-like peptide-1 production in the optic nerve crush model. *Acta Ophthalmol* 2011; 89:e320-e326.
25. Liu WJ, Jin HY, Lee KA, Xie SH, Baek HS, Park TS. Neuroprotective effect of the glucagon-like peptide-1 receptor. Agonist, synthetic exendin-4, in streptozotocin-induced diabetic rats. *Br J Pharmacol* 2011;164:1410-1420.
26. Perry T, Holloway HW, Weerasuriya A, Mouton PR, Duffy K, Mattison JA, Greig NH. Evidence of GLP-1-mediated neuroprotection in an animal model of pyridoxine-induced peripheral sensory neuropathy. *Exp Neurol* 2007; 203(2): 293-301.
27. Himeno T, Kamiya H, Naruse K, Harada N, Ozaki N, Seino Y, Shibata T, Kondo M, Kato J, Okawa T, Fukami A, Hamada Y, Inagaki N, Seino Y, Drucker DJ, Oiso Y, Nakamura J. Beneficial effects of exendin-4 on experimental polyneuropathy in diabetic mice. *Diabetes* 2011; 60(9): 2397-2406.
28. Gong N, Xiao Q, Zhu B, Zhang CY, Wang YC, Fan H, Ma AN, Wang YX. Activation of spinal glucagon-like peptide-1 receptors specifically suppresses pain hypersensitivity. *J Neurosci* 2014; 34:5322-5334.
29. 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.
30. Van Bloemendaal L, Ten Kulve JS, la Fleur SE, Ijzerman RG, Diamant M. Effects of glucagon-like peptide 1 on appetite and body weight: focus on the CNS. *J Endocrinol* 2014; 221(1):T1-16.
31. Dailey MJ, Moran T. Glucagon-like peptide 1 and appetite. *Trends Endocrinol Metab* 2013; 24(2):85-91.
32. Williams DL, Baskin DG, Schwartz MW. Evidence that intestinal glucagon-like peptide-1 plays a physiological role in satiety. *Endocrinology* 2009; 150:1680-1687.