



مروری بر مکانیسم و عملکرد پپتید شبه گلوکاگون-۱ و آگونیست‌های گیرنده آن در بهبود دیابت نوع دو

سیده آیدا نیک کار: کارشناسی ارشد، گروه زیست فناوری سامانه‌های پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک و زیست‌فناوری، تهران، ایران

عرفان فریدونی: کارشناسی ارشد، گروه ژنتیک دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات، تهران، ایران

علی اصغر کارخانه: دانشیار، گروه زیست فناوری سامانه‌های پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک و زیست‌فناوری، تهران، ایران

نجف اله یاری فرد: استادیار، گروه زیست فناوری سامانه‌های پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک و زیست‌فناوری، تهران، ایران (* نویسنده مسئول) allahyar@nigeb.ac.ir

چکیده

کلیدواژه‌ها

دیابت نوع دو،

پپتید شبه گلوکاگون-۱،

آگونیست‌های گیرنده GLP-1

زمینه و هدف: دیابت نوع دو یک مشکل عمده بهداشت عمومی جهانی است که یک بار جهانی سنگین بر سلامت عمومی و هزینه‌های اقتصادی قابل توجه بر جامعه تحمیل می‌کند. دیابت نوع دو شایع‌ترین نوع دیابت هست. GLP-1 یا پپتید شبه گلوکاگون-۱ یکی از انواع اینکرتین‌ها یا هورمون‌های گوارشی است که فعالیت آن در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو کاهش یافته است. تجویز GLP-1 به بیماران مبتلا به دیابت نوع دو منجر به طبیعی شدن شرایط هائپرگلیسمی می‌شود. بنابراین استراتژی‌های مبتنی بر افزایش GLP-1 و نیز استفاده از آگونیست‌های گیرنده GLP-1 اهداف مناسبی برای درمان دیابت نوع دو به نظر می‌رسند. در این مقاله مروری بر ارتباط بین پپتید GLP-1 و دیابت نوع دو خواهیم داشت و هدف از این مطالعه مرور عملکرد، مکانیسم‌های مولکولی، توالی و ساختار، گیرنده و آگونیست‌های گیرنده این پپتید موثر بر دیابت نوع دو می‌باشد.

روش کار: در این مقاله با کلیدواژه‌های دیابت نوع دو و GLP-1 یا پپتید شبه گلوکاگون-۱، آخرین یافته‌های علمی منتشر شده در پنج سال اخیر منتهی به سال ۲۰۲۱ در پایگاه‌های داده PubMed, Web of Science, Scopus, ScienceDirect, Google Scholar مورد بررسی قرار گرفت و نتایج بصورت مکانیسم عملکرد، چگونگی فعالیت، توالی، ساختار، اندام‌های متاثر از GLP-1 و معرفی آگونیست‌های گیرنده GLP-1 ارائه شده است.

یافته‌ها و نتیجه‌گیری: نتایج نشان داد نقش GLP-1 در متابولیسم شامل ترشح انسولین، مهار گلوکاگون، حفظ سلول β ، سرکوب تخلیه معده، بی‌اشتهایی، کاهش وزن بدن، تشکیل استخوان و محافظت از برخی اندام‌ها (مغز، قلب و کلیه) است. فعال‌سازی گیرنده GLP-1، منجر به تولید cAMP و فعال‌سازی وابسته به cAMP مسیرهای پیام‌رسان دوم، مانند مسیرهای پروتئین کیناز A (PKA) و Epac2 می‌شود. این مسیرها نیز در انواع رویدادهای درون سلولی، از جمله تغییر فعالیت کانال یونی، افزایش سطح کلسیم سیستولیک و افزایش آگزوسیتوز گرانول‌های حاوی انسولین که همگی در تحریک ترشح انسولین به روش وابسته به گلوکز شرکت می‌کنند، درگیر هستند. آگونیست‌های گیرنده پپتید شبه گلوکاگون-۱ به‌عنوان مقلدهای اینکرتین نیز شناخته می‌شوند. با توجه به عدم کفایت روش‌های درمانی موجود جهت کنترل افزایش روزافزون بیماری دیابت نوع دو در سراسر جهان، آگونیست‌های گیرنده GLP-1 به‌عنوان رویکرد درمانی جدیدی جهت بهبود بیماران مبتلا به دیابت نوع دو توسعه یافته‌اند. آگونیست‌های گیرنده GLP-1 تأیید شده عبارت‌اند از: Lixisenatide, Liraglutide, Exenatide, Semaglutide, Dulaglutide, Albiglutide.

تعارض منافع: گزارش نشده است.

منبع حمایت‌کننده: حامی مالی ندارد.

شیوه استناد به این مقاله:

Nikkar A, Fereidooni E, Karkhane AA, Allahyari Fard N. Review of the Mechanism and Function of Glucagon-Like Peptide 1 (GLP-1) and GLP-1 Receptor Agonists in the Improvement of Type 2 Diabetes. Razi J Med Sci. 2023;29(12): 222-239.

*انتشار این مقاله به‌صورت دسترسی آزاد مطابق با CC BY-NC-SA 3.0 صورت گرفته است.



Review Article

Review of the Mechanism and Function of Glucagon-Like Peptide 1 (GLP-1) and GLP-1 Receptor Agonists in the Improvement of Type 2 Diabetes

Aida Nikkar: National Institute of Genetic Engineering and Biotechnology (NIGEB), Tehran, Iran

Erfan Fereidooni: Islamic Azad University, Science and Research Branch, Tehran, Iran

Ali asghar Karkhane: National Institute of Genetic Engineering and Biotechnology (NIGEB), Tehran, Iran

Najaf Allahyari Fard: National Institute of Genetic Engineering and Biotechnology (NIGEB), Tehran, Iran (* Corresponding author) allahyar@nigeb.ac.ir

Abstract

In 2019, the prevalence of diabetes was estimated at 463 million people, and it is predicted that its prevalence will reach 548 million people by 2045. The most common type of diabetes is type 2 diabetes (T2DM), which accounts for more than 90% of all diabetes cases and is the fifth leading cause of death in people aged 50 to 74 years (1). T2DM is a metabolic disorder that is associated with elevated blood glucose levels, insulin resistance, or relative insulin deficiency, and (2) is on the rise around the world due to progressive damage to beta cells (4). A combination of non-pharmacological measures (such as exercise and diet modification) and anti-diabetic drugs are commonly needed to improve glycemic control and slow disease progression (5). Incretin hormones are insulin-stimulating agents that are released from the gastrointestinal tract within minutes after eating (6,7). Intestinal function and incretin secretion have been reported to directly regulate pancreatic health (4). glucagon-like peptide 1 (GLP-1) is one of the types of incretins (7) that contains 42 amino acids and is synthesized in the L cells of the intestine by post-translational modifications of proglucagon by prohormone convertase 1 (PC1) (8,9). Recent evidences have shown that GLP-1 plays an important role in the regulation of glucose homeostasis (10-12). In several clinical trials, it has been observed that the adverse effects of incretin loss in patients with T2DM have improved after treatment with incretins or incretin agonists (13-15). In addition, evidences suggest that incretin-based therapies may have a positive effect on inflammation, cardiovascular and liver health, sleep, and the central nervous system (16). Intact GLP-1 is rapidly degraded by the enzyme dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) (20) and the resulting metabolite lacks insulinotropic activity (21). Therefore, less than 10% of the secreted GLP-1 is delivered to its target organs (23). using DPP-4 inhibitors (sitagliptin, vildagliptin) which prevent degradation of natural GLP-1, and synthesizing DPP-4 resistant GLP-1 analogs (exenatide, liraglutide, exenatide LAR, albiglutide, D lixisenatide) are Two methods to overcome the short half-life defect of endogenous GLP-1 and achieve therapeutic benefits (25). The general effects of GLP-1 on metabolism include insulin secretion, glucagon inhibition, β cell preservation, suppression of gastric emptying, anorexia, weight loss, bone formation, and protection of certain organs (brain, heart, and kidney) (31). GLP-1 increases insulin sensitivity through several molecular mechanisms. These pathways are: 1- Reduction of oxidative stress through several molecular pathways (34-40), 2- Induction of insulin expression/secretion through various molecular mechanisms (40-42), 3- Improving insulin resistance due to inflammation by reducing pro-inflammatory mediators (43-45), 4- Increasing expression/localization of GLUT-4 in insulin-dependent tissues (46-49), 5- Improving the profile of plasma lipids, which leads to a decrease in insulin resistance due to dyslipidemia (50-54), 6- Improving the function of pancreatic beta cells through several molecular pathways (55-58), 7- Amplify insulin signal transmission in different stages (59-61), 8- Reducing endoplasmic reticulum stress (62,63). GLP-1 causes long-term glucose-lowering activity in a glucose-dependent manner, due to its insulinotropic action in pancreatic β cells (64). This activity of GLP-1 is partly mediated by interaction with β cells membrane GLP-1 receptors (65). In contrast, its non-insulinotropic function has been shown to have extra-pancreatic effects that may be useful in the prevention and treatment of diabetes-related complications and diseases independent of glycemic control (64). The results of studies have shown that exercise leads to the stimulation of GLP-1 secretion from intestinal L cells and α cells through an increase in IL-6 levels (71-73). GLP-1 (7-36) amide and GLP-1 (7-37) are two different biologically active isoforms of GLP-1 that are synthesized and

Keywords

Type 2 diabetes,
Glucagon-like peptide 1 (GLP-1),
GLP-1 receptor agonists

Received: 07/01/2023

Published: 04/03/2023

secreted simultaneously in the body (74). Glucagon-like peptide 1 receptor (GLP1R) is a member of the GPCR (G protein-coupled receptor) glucagon receptor family found in pancreatic beta cells and brain neurons and is involved in controlling blood sugar levels by increasing insulin secretion (76-78). Glucagon-like peptide-1 receptor agonists are also known as incretin mimetics. These drugs are used to treat type 2 diabetes (85) and One of their advantages over older insulin-secreting stimulants, such as sulfonylureas or meglitinides, is that they have a lower risk of developing hypoglycemia (86). to overcome GLP-1 short duration of activity limitation, several modifications to the drug or its formulation are being developed. Approved GLP-1 receptor agonists are exenatide, liraglutide, lixisenatide, albiglutide, dulaglutide, semaglutide, and the GLP-1 receptor agonists under study are taspoglutide, efglenatide, and tirzepatide (87). GLP-1 analogs have a broad polytropic effect on metabolism. beneficial effects of GLP1R agonists consist of blood glucose regulation, weight loss through inhibition of food intake and gastric motility, stimulation of cell proliferation, reduction of inflammation and apoptosis, improvement of cardiovascular function, and neuroprotection (88). Liraglutide is an acyl GLP-1 agonist derived from the human GLP-1- (7-37), a less common form of endogenous GLP-1. It is a drug used to treat type 2 diabetes or obesity (90) and reduces meal-related hyperglycemia by increasing insulin secretion, delaying gastric emptying, and suppressing glucagon secretion during the meal. Liraglutide is resistant to metabolic degradation by peptidases with a plasma half-life of 13 hours (91,92). Exenatide is a 39 amino acid peptide with 50% amino acid homology with GLP-1 which has a longer half-life in vivo. It binds to the intact human GLP-1R in a manner similar to the human GLP-1 peptide (93,94). Lixisenatide is a 44 amino acids peptide with an amide group at its C terminal which is a GLP-1 receptor agonist used as a diet and exercise supplement to treat type 2 diabetes (95). Albiglutide is another GLP-1 agonist that can be used alone or in combination with other anti-diabetic drugs, including insulin, to treat type 2 diabetes in adults. According to an analysis in 2015, Albiglutide is less effective than other GLP-1 agonists in reducing glycated hemoglobin (HbA1c, an indicator of long-term blood glucose control) and weight loss (96). Dulaglutide is an adult diet supplement and exercise supplement for improving blood sugar control in adults with type 2 diabetes which can be used alone or in combination with other medicines for type 2 diabetes, especially metformin, sulfonylureas, thiazolidinediones, and insulin is taken with food. Dulaglutide is not recommended for the treatment of people with type 1 diabetes or patients with diabetic ketoacidosis, as these problems are due to the inability of islet cells to produce insulin, and one of the actions of Dulaglutide is to stimulate islet cells to produce more insulin (97). Semaglutide is chemically similar to human GLP-1 with 94% similarity and acts like GLP-1 because it increases insulin secretion and sugar metabolism. It is administered by subcutaneous injection in a pre-filled pen or orally. One of its advantages over other anti-diabetic drugs is that it has a long-lasting effect, so a once-weekly injection is sufficient. It has been shown to supplement diet and exercise to improve blood sugar control in adults with type 2 diabetes (98,99). Finally, GLP-1R activation leads to cAMP production and cAMP-dependent activation of protein kinase A (PKA) and Epac2 messenger pathways. These pathways are involved in a variety of intracellular events, including increased systolic calcium levels, altered ion channel activity, and increased exocytosis of insulin-containing granules, all of which participate in the stimulation of insulin secretion in a glucose-dependent manner. Current therapeutic approaches, including drastic lifestyle modifications and dietary and pharmacological interventions to control the global increase in metabolic disorders, including type 2 diabetes, are not sufficient. Therefore, a new method is needed to combat metabolic disorders. Although GLP-1 has several potentially beneficial effects on type 2 diabetes, it is not a suitable treatment for type 2 diabetes due to its short half-life. Therefore, due to the reduction of GLP-1 incretin hormone activity in patients with type 2 diabetes, incretin mimics have been developed as new therapeutic agents for the treatment of type 2 diabetes.

Conflicts of interest: None

Funding: None

Cite this article as:

Nikkar A, Fereidooni E, Karkhane AA, Allahyari Fard N. Review of the Mechanism and Function of Glucagon-Like Peptide 1 (GLP-1) and GLP-1 Receptor Agonists in the Improvement of Type 2 Diabetes. *Razi J Med Sci.* 2023;29(12): 222-239.

*This work is published under CC BY-NC-SA 3.0 licence.

مقدمه

در سال ۲۰۱۹ شیوع دیابت ۴۶۳ میلیون نفر برآورد شده بود و پیش بینی شده است که شیوع آن تا سال ۲۰۴۵ به ۵۴۸ میلیون نفر برسد. دیابت نوع ۲ (T2DM) شایع ترین نوع دیابت است که بیش از ۹۰ درصد از کل موارد را شامل می شود و پنجمین علت مرگ و میر در افراد ۵۰ تا ۷۴ ساله است (۱). آسیا یک منطقه اصلی از همه گیری جهانی دیابت نوع ۲ است و این بیماری در آسیا به سرعت در حال ظهور می باشد. دیابت نوع دو اختلال متابولیکی است که با افزایش سطوح گلوکز خون، مقاومت انسولین و یا کمبود نسبی انسولین همراه است (۲). بالا بودن قند خون در دراز مدت باعث بروز عوارض در سیستم قلب و عروق، کلیه ها، چشم و سلسله اعصاب می گردد. دیابت و اختلال در عدم تحمل گلوکز با چاقی نیز ارتباط دارد (۳). دیابت در سراسر جهان به طور مرتب در حال افزایش است که به دلیل آسیب پیش رونده به سلول های بتا می باشد (۴). برای بهبود کنترل قند خون و پیشرفت کند بیماری، ترکیبی از اقدامات غیر دارویی (به عنوان مثال رژیم غذایی و اصلاح ورزش) و داروهای ضد دیابت معمولاً مورد نیاز است (۵). محققان بیش از ۱۰۰ سال به دنبال عوامل تحریک کننده انسولین بودند و در دهه ۱۹۶۰ به طور قطعی اثبات شد که دستگاه گوارش فاکتورهای مهم انسولینوتروپیک را در اثر مصرف گلوکز خوراکی آزاد می کند که هورمون های اینکرتین نامیده شدند (۶). اینکرتینها، هورمون های گوارشی می باشند که در اثر مصرف گلوکز، از سلول های روده ترشح می شوند. گزارش شده است که عملکرد روده و ترشح اینکرتین مستقیماً سلامت پانکراس را تنظیم می کند. GLP-1 یا glucagon-like peptide 1 یکی از انواع اینکرتینها می باشد (۴، ۷). GLP-1 دارای ۴۲ اسید آمینه است و از تغییرات پس از ترجمه ای پروگلوکاگون توسط پروهورمون کانونرتاز یک (PC1) در سلول های L روده سنتز می شود. PC1 مخصوص تولید GLP-1 در سلول های L می باشد (۸، ۹). شواهد اخیر نشان داده است که پپتید شبه گلوکاگون 1 (GLP-1) در تنظیم هموستاز گلوکز نقش مهمی را ایفا می کند (۱۰-۱۲). در چندین آزمایش بالینی، مشاهده شده است که اثرات نامطلوب ناشی از دست دادن اینکرتین در بیماران چاق

و همچنین پیش دیابتی و بیماران مبتلا به دیابت نوع دو پس از درمان با اینکرتین ها یا آگونیست اینکرتین بهبود یافته است (۱۵-۱۳). علاوه بر این، شواهد موجود نشان می دهد که درمان های مبتنی بر اینکرتین ممکن است تأثیر مثبتی بر التهاب، سلامت قلب و عروق و کبد، خواب و سیستم عصبی مرکزی داشته باشد (۱۶). به طور خاص، نشان داده شده است که میکروبیای روده نقش مهمی را در تعدیل هورمون های روده، از جمله GLP-1 ایفا می کند (۱۷). پروبیوتیک ها میکروارگانیسم های غیربیماریزایی هستند که در صورت مصرف آن ها به میزان کافی و به صورت زنده، از راه ایجاد تعادل میکروبی در روده، اثرات مفیدی بر سلامت میزبان خود می گذارند (۱۸). تجویز پروبیوتیک ها که باعث تحریک رشد ارگانیسم های خاص میکروبی می شوند، غلظت GLP-1 را که با اشتها، توده چربی و مقاومت به انسولین کبدی در ارتباط است را افزایش می دهند (۱۹). GLP-1 دست نخورده به سرعت توسط آنزیم دی پپتیدیل پپتیداز-4 (DPP-4) که دو اسید آمینه اول را در انتهای N می شکافد، تخریب می شود (۲۰). متابولیت حاصل شده یعنی NH₂ (9-36) GLP-1 دیگر فاقد فعالیت انسولینوتروپیک می باشد (۲۱). همچنین هر دو فرم NH₂ (7-36) GLP-1 و NH₂ (9-36) GLP-1 توسط اندوپپتیداز خنثی 24.11 (NEP) تجزیه می شوند (۲۲). در نتیجه این تخریب سریع، کمتر از ۱۰٪ از GLP-1 ترشح شده دست نخورده به اندام های هدف خود می رسد (۲۳). پاک سازی هورمون دست نخورده و متابولیت های آن در کلیه ها نیز، هم از طریق استخراج کلیه و هم با فیلتراسیون گلومرولی اتفاق می افتد (۲۴). برای غلبه بر نقص نیمه عمر کوتاه GLP-1 درونزا (endogenous) و دستیابی به مزایای درمانی، دو روش در حال انجام است. روش اول استفاده از مهارکننده های DPP-4 (sitagliptin, vildagliptin) است که از تجزیه GLP-1 طبیعی جلوگیری می کند و روش دوم، سنتز آنالوگ های GLP-1 مقاوم در برابر DPP-4 (exenatide, liraglutide, exenatide LAR, albiglutide, Dulaglutide, lixisenatide) می باشد (۲۵).

اثرات زیستی GLP-1

GLP-1 یکی از قوی ترین محرک های آزادسازی

انسولین در پاسخ به گلوکز خوراکی است (۲۶) و ترشح آن به‌طور ویژه‌ای با افزایش غلظت گلوکز روده (۲۷) و اسیدهای چرب بلند زنجیره مرتبط است (۲۸). تأثیرات کلی GLP-1 در متابولیسم شامل ترشح انسولین، مهار گلوکاگون، حفظ سلول β ، سرکوب تخلیه معده، بی‌اشتهایی، کاهش وزن بدن، تشکیل استخوان و محافظت از برخی اندام‌ها (مغز، قلب و کلیه) است (۲۹). GLP-1 با اتصال به گیرنده‌های GLP-1 بر روی سلول‌های β پانکراس، منجر به القای تقویت ترشح انسولین می‌شود. GLP-1 از طریق چند مکانیسم مولکولی منجر به افزایش حساسیت انسولین می‌شود (۳۰، ۳۱).

مکانیسم مولکولی و عملکرد GLP-1

GLP-1 به دلیل فعالیت انسولینوتروپیک خود در سلول‌های β پانکراس، منجر به کاهش طولانی مدت گلوکز به یک روش وابسته به گلوکز می‌شود. در مقابل، عملکرد غیر انسولینوتروپیک آن با اثرات خارج لوزالمعده‌ای مشخص شده است که ممکن است برای پیشگیری و درمان عوارض و بیماری‌های مرتبط با دیابت مستقل از کنترل قند خون مفید باشد (۶۲).

الف- مکانیسم عمل انسولینوتروپیک GLP-1

فعالیت انسولینوتروپیک GLP-1 تا حدی از طریق تعامل با گیرنده‌های GLP-1 واقع در غشای سلولی سلول‌های β انجام می‌شود. مکانیسم‌های مولکولی زمینه‌ساز اثرات انسولینوتروپیک GLP-1 عبارت‌اند از: ۱- اتصال گیرنده‌های GLP-1 به GLP-1 منجر به فعال شدن آدنیلات سیکلاز و بالا رفتن سطح cAMP (cyclic adenosine monophosphate) داخل سلولی می‌شود. افزایش سطوح cAMP متعاقباً PKA (protein kinase A) و فاکتور II تبادل نوکلئوتید گوانین تنظیم شده توسط cAMP (GEFII- cAMP) که همچنین به‌عنوان Epac2 نیز شناخته می‌شود) را فعال می‌کند. فعال‌سازی PKA منجر به بسته شدن کانال‌های K_{ATP} می‌شود و بدین ترتیب دپولاریزاسیون غشا را تسهیل می‌کند. ۲- فعال‌سازی PKA همچنین منجر به مهار کانال‌های $(K_v) + K$ اصلاح‌کننده تأخیر که یک تنظیم‌کننده منفی ترشح انسولین در سلول‌های β پانکراس است، می‌شود و در نتیجه باعث طولانی شدن پتانسیل‌های عمل می‌شود. ۳- دپولاریزاسیون باعث باز شدن کانال‌های Ca^{2+} ولتاژدار می‌شود که منجر به افزایش غلظت Ca^{2+} داخل سلولی می‌شود. ۴- افزایش

مسیرهای مولکولی مؤثر GLP-1

مسیرهای مولکولی GLP-1 که منجر به افزایش حساسیت انسولین می‌شوند عبارت‌اند از: ۱- کاهش استرس اکسیداتیو از طریق چندین مسیر مولکولی مانند Nrf2 (Nuclear factor erythroid 2-related factor 2)، HO-1 (heme oxygenase-1) و انفعالات AGE- (AGE= Advanced glycation end product; RAGE (AGE= receptor for AGE) و کاهش تولید رادیکال‌های آزاد (۳۸-۳۲)، ۲- القا بیان / ترشح انسولین از طریق مکانیسم‌های مختلف مولکولی مانند تولید cAMP، کانال‌های ولتاژ دار وابسته به Ca^{2+} ، به‌کارگیری گرانول پروانسولین و ارتقا داکینگ وزیکول (۴۰-۳۸)، ۳- بهبود مقاومت انسولین ناشی از التهاب از طریق کاهش واسطه‌های پیش التهابی مانند Nf-kb (Nfkb=nuclear factor kappa b)، ICAM-1، TNF- α و مسیرهای سیگنالینگ مانند AMPK / mTOR (۴۱-۴۳)، ۴- افزایش بیان / محلی سازی GLUT-4 در بافت‌های وابسته به انسولین (۴۷-۴۴)، ۵- بهبود پروفایل لیپیدهای پلاسما که منجر به کاهش مقاومت به انسولین ناشی از دیس لیپیدمی می‌شود (۵۲-۴۸)، ۶- بهبود عملکرد سلول‌های بتا پانکراس از طریق چندین مسیر مولکولی مانند القای نئوتنز و مهار آپوپتوز (۵۶-۵۳)، ۷- تقویت انتقال سیگنال انسولین در مراحل مختلف مانند فسفوریلاسیون Akt و IRS-1 (IRS-)

اسیدی ناشی از وعده‌های غذایی، تخلیه معده، تحرک دستگاه گوارش (GI) و ترشحات لوزالمعده را مهار می‌کند. اثرات GLP-1 بر عملکردهای معده از طریق مسیرهای واگ واسطه‌گری می‌شود (۶۶).

این پپتید از طریق مسیرهای مستقیم (با ورود به مغز از طریق گردش سامانه‌ای و با عبور از سد خونی-مغزی) و غیرمستقیم (از طریق آوران عصبی) بر رفتار تغذیه‌ای و وزن بدن تأثیر می‌گذارد که تا حد زیادی توسط سیستم عصبی مرکزی واسطه‌گری می‌شوند (۶۲). شواهد حاصل از داده‌های پیش بالینی نشان می‌دهد که GLP-1 مرکزی با تأثیر بر مصرف غذایی هموستاتیک و مرتبط با پاداش، سیری ایجاد می‌کند و به نظر می‌رسد چنین اثراتی به واسطه گیرنده GLP-1 باشد (۶۶). GLP-1 به تکثیر و بقای سلول β کمک می‌کند. افزایش در توده سلول‌های β و کاهش در سلول‌های آپوپتوتیک β در چندین مطالعه حیوانی نشان داده شده است (۶۷، ۶۸).

تأثیر ورزش بر GLP-1

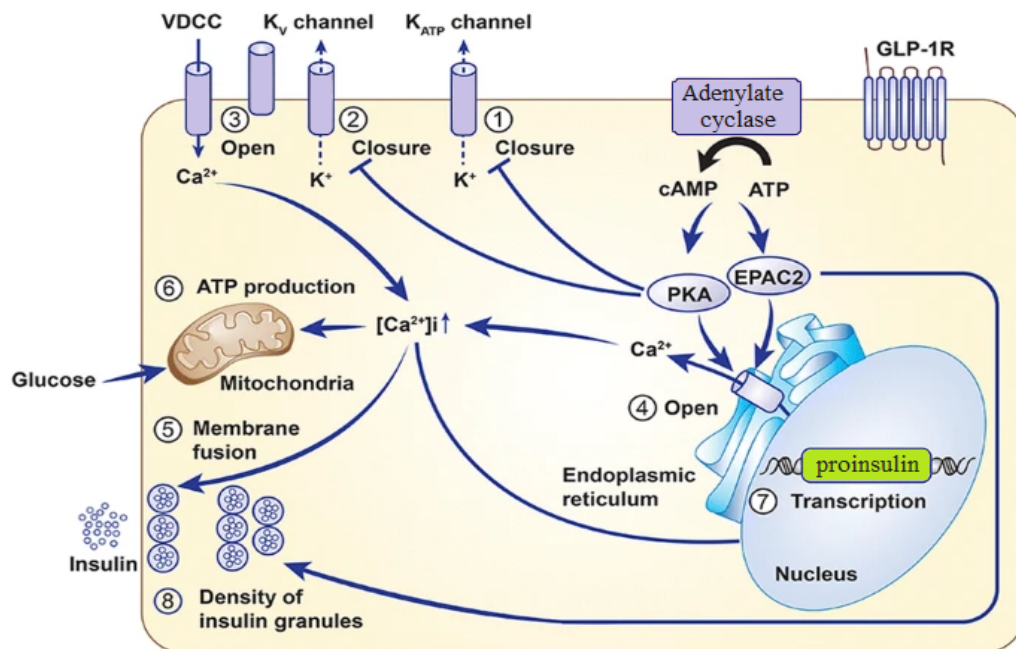
یافته‌های حاصل از چندین مطالعه، مزایای ورزش بر

غلظت Ca^{2+} داخل سلولی، را از ذخایر داخل سلولی از طریق مکانیسم‌های وابسته به PKA و Epac2 قادر به حرکت می‌کند. افزایش غلظت Ca^{2+} نیز منجر به وقایع زیر می‌شود:

۵- گرانول‌های حاوی انسولین با غشای پلازما ترکیب شده و انسولین از سلول‌های β ترشح می‌شود؛ ۶- Ca^{2+} ناشی از تحرک Ca^{2+} از ذخایر داخل سلولی سنتز ATP در میتوکندری را تحریک می‌کند که بعداً باعث افزایش دپولاریزاسیون غشا از طریق بسته شدن کانال K_{ATP} می‌شود؛ ۷- رونویسی ژن پروانسولین افزایش می‌یابد؛ ۸- و همچنین فعال‌سازی EPAC2، تراکم گرانول‌های حاوی انسولین در نزدیکی غشای پلازما را افزایش می‌دهد تا ترشح انسولین از سلول‌های β را تقویت کند (شکل ۱) (۶۳).

ب- عملکردهای غیر انسولینوتروپیک GLP-1

سرکوب بیان گلوکاگون توسط GLP-1 از نظر بالینی مهم تلقی می‌شود، زیرا GLP-1 اثر بازدارندگی خود بر ترشح گلوکاگون را در سطوح هیپوگلیسمیک از دست می‌دهد. با این حال، عدم اطمینان در مورد مکانیسم ایجاد این امر وجود دارد (۶۴، ۶۵). GLP-1 ترشحات



شکل ۱- مکانیسم‌های مولکولی زمینه‌ساز اثرات انسولینوتروپیک GLP-1 (۶۲)

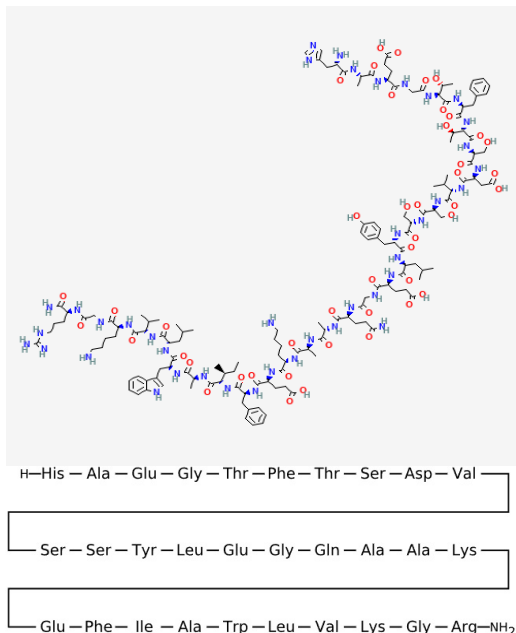
مکانیسم‌های مولکولی در بندهای ۱ تا ۸ در توضیحات فوق مطرح شده است.

گیرنده GLP-1

گیرنده پپتید ۱ شبه گلوکاگون (GLP1R) یک پروتئین گیرنده است که در سلول‌های بتا پانکراس و نورون‌های مغز یافت می‌شود. GLP1R با افزایش ترشح انسولین در کنترل سطح قند خون نقش دارد. در انسان توسط ژن GLP1R که در کروموزوم ۶ وجود دارد، سنتز می‌شود (۷۴، ۷۵). GLP1R عضوی از خانواده گیرنده‌های گلوکاگون GPCR (گیرنده‌های جفت شده با پروتئین G) است (۷۶) و از دو دومین تشکیل شده است، یکی خارج سلولی (ECD) که به هلیکس C ترمینال GLP-1 متصل می‌شود (۷۷) و یکی دومین غشایی (TMD) (۷۸) که به ناحیه N ترمینال GLP-1 متصل می‌شود (۸۱-۷۹). در دومین TMD بخش رزیدوهای قطبی وجود دارد که سیگنال دهی خاص گیرنده را تنظیم می‌کند (۸۲).

نحوه فعال‌سازی مسیرهای سیگنال دهی توسط GLP-1

اعمال سیگنال دهی GLP-1 به دو دسته که واکنش‌های حاد اولیه، مانند تقویت ترشح انسولین، و



شکل ۲- ساختار دویمندی و توالی GLP-1 برگرفته از PubChem

آزادسازی GLP-1 را گزارش کرده اند (۷۱-۶۹). تجزیه و تحلیل‌های *in vivo* و *in vitro* نشان داده است که IL-6 یا سطوح افزایش یافته آن در طول ورزش باعث تحریک ترشح GLP-1 از سلول‌های L روده و سلول‌های α از طریق افزایش بیان پروگلوکاگون و پروهورمون کانورتاز ۳/۱ می‌شود (۶۹). دو مطالعه بالینی جدید وجود دارد که نقش ورزش در ترشح GLP-1 را نشان می‌دهد. اول، Islam و همکاران (۷۰) نشان دادند که ورزش شدید در داوطلبان سالم اشتها را از طریق لاکتات و IL-6 تنظیم می‌کند که منجر به ترشح GLP-1 جهت هموستاز انرژی می‌شود. ثانیاً، Eshghi و همکاران (۷۱) تأثیر تمرینات ورزشی طولانی مدت (۹۰ دقیقه) با شدت متوسط بر غلظت IL-6 و GLP-1 در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو را نشان دادند. نتایج نشان داده است که سطوح IL-6 بعد از ورزش افزایش می‌یابد و سطوح GLP-1 حتی پس از ۲۴ ساعت از ورزش همچنان افزایش می‌یابد، در حالی که هیچ تغییری در سطوح انسولین یا گلوکاگون خوراکی بدون تأثیر بر سطوح گلوکز غذا وجود ندارد. اگرچه مطالعات کمی ارتباط بین ورزش و ترشح GLP-1 را مورد بررسی قرار داده‌اند، ورزش بیش از ۳۰ دقیقه با شدت بالا (بیش از ۷۰ درصد آستانه ونتیلاتور) برای افزایش غلظت GLP-1 مورد نیاز می‌باشد.

توالی و ساختار GLP-1

اساساً دو ایزوفرم فعال بیولوژیکی مختلف از GLP-1 وجود دارد که به طور همزمان در بدن سنتز و ترشح می‌شوند. فرم اول، amide GLP1(7-36) فرم پپتیدی امید شده GLP-1 است. فرم دوم، پپتید گسترش یافته با گلیسین GLP-1 (7-37) است. باین حال، amide 36 بیشتر در روده انسان و موش وجود دارد و غالب‌ترین ایزوفرم در مغز است. به طور قابل توجهی ساختار GLP-1 در تمام حیوانات مورد مطالعه حفظ شده است که نقش بیولوژیکی حیاتی آن را نشان می‌دهد (۷۲).

جدول ۱- ویژگی‌های (7-36) GLP-1 انسانی

توالی	HAEGTFTSDVSSVLEGQAAKEFIAWLKGR
تعداد اسید آمینه‌ها	۳۰
وزن مولکولی	۳۲۹۷/۵
Theoretical pI	۵/۵۳
نیمه عمر تخمینی	1-3 min (mammalian plasma, in vivo)
شاخص بی‌ثباتی (II)	۱۷/۶۹
شاخص الیفاتیکی	۸۱/۳۳
میانگین کل hydrophaticity	-۰/۰۴۷



شکل ۳- ساختار کمپلکس و سه‌بعدی پپتید GLP-1- گیرنده GLP-1 با کد بانک داده پروتئینی 3IOL (۷۳).
سبز: ساختار گیرنده GLP-1، قرمز: پپتید GLP-1

می‌گذارند (۸۸). پروتئین IQGAP1 نیز با Ca^{2+} /calmodulin binding protein IQGAP1) همزمان رسوب ایمنی (co- PKA و AKAP79 همزمان رسوب ایمنی (immunoprecipitates) می‌کند (۸۹). سطوح cAMP در نتیجه فعال شدن آدنیلایل سیکلاز در نتیجه متابولیسم گلوکز افزایش می‌یابد. اتصال cAMP به واحدهای تنظیم کننده PKA منجر به آزاد شدن واحدهای کاتالیزوری از PKA و فعال شدن آن می‌شود. افزایش نوسانی پایدار در cAMP توسط فعال‌سازی GLP-1R منجر به انتقال PKA به هسته می‌شود که فعال‌سازی PDX-1 و CREB و متعاقباً رونویسی انسولین را در هسته تنظیم می‌کند (۸۵، ۹۳-۹۰). اهداف پایین دستی PKA و Epac در ترشح حاد انسولین، شامل کانال‌های K_{ATP} و K_v ، وزیکول‌های ترشحی انسولین و کانال‌های Ca^{2+} IP3 روی شبکه اندوپلاسمی (ER) است (۹۴). فعال‌سازی مسیر MEK/ERK از طریق هر دو بخش‌های Epac و PKA Ca^{2+} /calmodulin هم‌ماهنگ می‌شود (۹۵، ۹۶). اثر

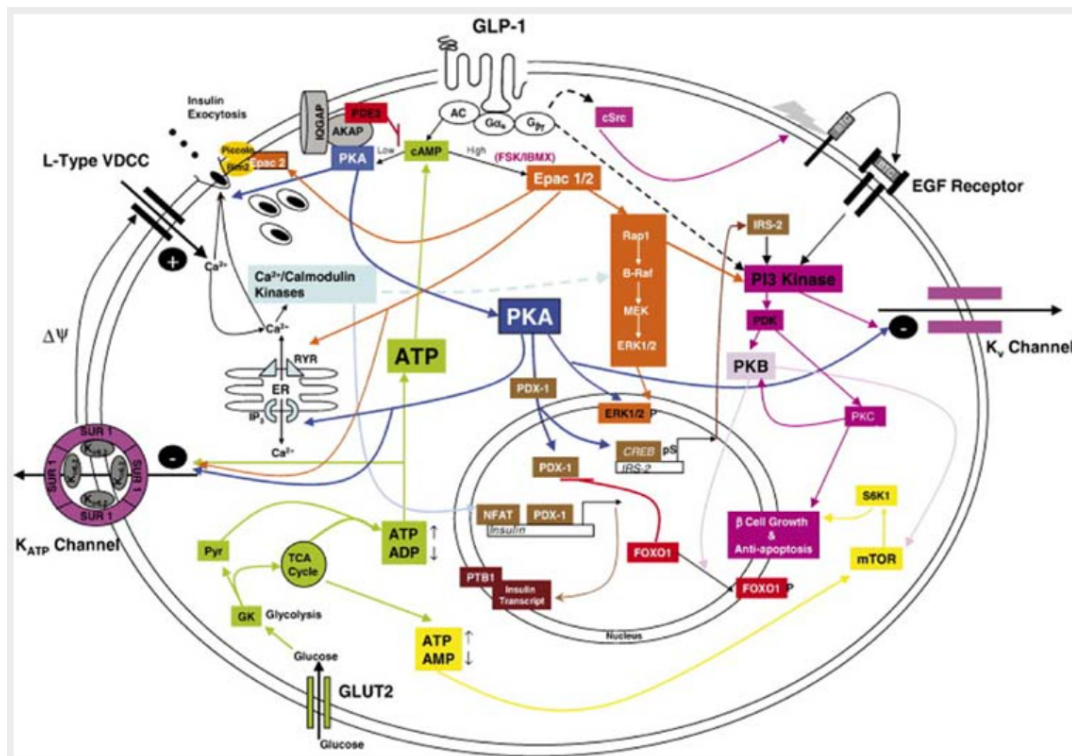
واکنش‌های مزمن، مانند رونویسی ژن و تکثیر سلولی را میانجی‌گری می‌کنند، تقسیم شده است. اگرچه می‌توان تمایز کلی بین اثرات حاد و مزمن ایجاد کرد، اما در جاتی از همپوشانی و تعامل بین این مسیرهای سیگنال دهی وجود دارد (۸۳). مسیرهای سیگنال دهی اصلی فعال شده در پاسخ به درگیری لیگاند با GLP-1R وابسته به گلوکز هستند و بنابراین متابولیسم گلوکز را شامل می‌شوند. اتصال GLP-1 به GLP-1R باعث افزایش cAMP می‌شود (۸۴)؛ این افزایش نیز منجر به فعال شدن PKA (۸۵) و EPAC (۸۶) می‌شود. غلظت‌های محلی کم cAMP منجر به فعال‌سازی ترجیحی PKA می‌شود. افزایش بیشتر cAMP در سطح سلولی توسط محرک AC فورسکولین (FSK) یا مهارکننده فسفودی استراز IBMX (PDE) به نفع مسیر EPAC است. cAMP توسط PDE ها به ویژه ایزوفرم PDE3B تقسیم می‌شود (۸۷). پروتئین‌های لنگرانداز PKA (AKAPs) با لنگر انداختن PKA به مکان‌های خاص داخل سلولی، بر اختصاصیت پاسخ cAMP تأثیر

جابه‌جایی نوکلئوسومیتوپلاسمی پروتئین جابجایی‌کننده پلی‌پیریمیدین تراکت (PTB) منجر به تثبیت رونوشت انسولین می‌شود که به قطعه پلی‌پیریمیدین غنی از U از سولین و رونوشت‌های mRNA و زیکول ترشحی انسولین متصل می‌شود و در نتیجه آنها را تثبیت می‌کند (شکل ۴) (۱۰۳).

آگونیست‌های گیرنده GLP-1

آگونیست‌های گیرنده پپتید-۱ شبه گلوکاگون به‌عنوان مقلدهای اینکرتین نیز شناخته می‌شوند. این دسته از داروها برای درمان دیابت نوع ۲ استفاده می‌شود (۱۰۴). یکی از مزایای آنها نسبت به محرک‌های ترشح انسولین قدیمی، مانند sulfonylureas یا meglitinides، این است که خطر کمتری برای ایجاد هیپوگلیسمی دارند (۱۰۵). GLP-1 مدت اثر کوتاهی دارد، بنابراین برای غلبه بر این محدودیت، اصلاحات متعددی در دارو یا فرمولاسیون آن در حال توسعه است.

PKA بر القای ژن IRS2 با واسطه CREB، این یک اثر طولانی مدت فعال‌سازی GLP-1R است (۹۷). کیناز نیز طور حاد با فعال شدن گیرنده EGF توسط بتا سولولین فعال شده با cSrc تحریک می‌شود (۹۸). PKB و PKC پایین دست PI3 کیناز هستند که هر دو در تکثیر سلول‌های β نقش دارند. PKB پیشگیری از مرگ سلول‌های β نیز نقش دارد (۹۹). FoxO1 توسط فسفوریلاسیون بواسطه PKB تنظیم می‌شود که منجر به حذف آن از هسته می‌شود و بنابراین امکان جابجایی هسته ای PDX-1 را فراهم می‌کند (۱۰۱). در نهایت افزایش تولید ATP به دلیل افزایش تحرک Ca^{2+} که به نوبه خود باعث تنظیم افزایشی دهیدروژنازهای میتوکندری می‌شود منجر به تنظیم افزایشی فعالیت mTOR و عامل پایین دستی آن S6K1 می‌شود (۱۰۲). mTOR در افزایش میتوز سلول β نقش دارد و همچنین ممکن است توسط PKB فعال شود. فعال‌سازی GLP-1R همچنین با تحریک

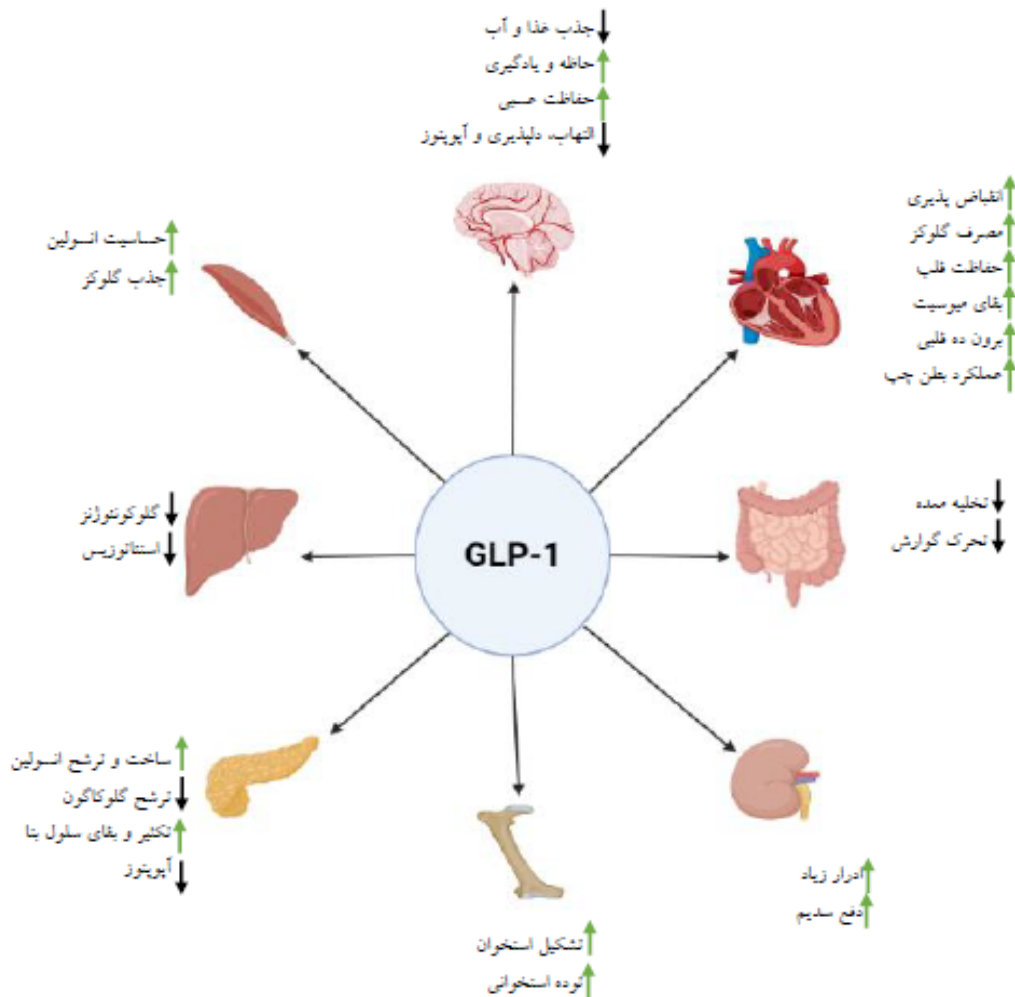


شکل ۴- تصویر شماتیک مسیرهای سیگنال دهی اصلی فعال شده در پاسخ به درگیری لیگاند با GLP-1R و اثرات اصلی پایین دستی آنها بر ترشح حاد انسولین، سنتز انسولین، حفظ عملکرد و توده سلول β و تنظیم تکثیر را مشخص می‌کند.

می‌شود، تنظیم گلوکز خون، کاهش وزن بدن از طریق مهار دریافت غذا و کاهش تحرک معده، تحریک تکثیر سلولی، کاهش التهاب و آپوپتوز، بهبود عملکرد قلبی عروقی و محافظت عصبی است (۱۰۷). آنالوگ‌های نوترکیب GLP1R با فارماکوکینتیک بهبود یافته و عملکرد پایدار در درمان دیابت نوع دو موفق هستند و تلاش قابل توجه و مداومی برای بهینه‌سازی بیشتر مشخصات عملکرد آنها برای بهبود نتیجه درمانی و موافقت بیمار وجود دارد (۱۰۸). در شکل زیر اثرات GLP-1 و آگونیست‌های گیرنده GLP-1 در بافت‌های مختلف ارائه شده است.

این عوامل با فعال کردن GLP1R، به جای مهار تجزیه GLP-1 مانند مهارکننده‌های DPP-4، کار می‌کنند و عموماً قوی‌تر در نظر گرفته می‌شوند. آگونیست‌های گیرنده GLP-1 تأیید شده عبارت‌اند از: exenatide، liraglutide، lixisenatide، albiglutide، semaglutide، dulaglutide و آگونیست‌های گیرنده GLP-1 تحت بررسی، taspoglutide، efpeglenatide و tirzepatide می‌باشند (۱۰۶).

آنالوگ‌های GLP-1 دارای اثر چند نمودی (پلیوتروپی) گسترده بر متابولیسم هستند. از جمله اثرات مفید متعددی که توسط آگونیست‌های GLP1R انجام



شکل ۵- اثرات متابولیکی GLP-1. اثرات نشان داده شده شامل اثرات مستقیم و غیرمستقیم GLP-1 بر متابولیسم است (۶۸).

دیابت نوع ۲ در بزرگ‌سالان استفاده کرد. بر اساس یک تجزیه و تحلیل در سال ۲۰۱۵، Albiglutide نسبت به سایر آگونیست‌های GLP-1 برای کاهش glycated hemoglobin (HbA1c)، شاخصی برای کنترل طولانی مدت گلوکز خون) و کاهش وزن کمتر مؤثر است (۱۱۵).

Dulaglutide

این ترکیب برای بزرگ‌سالان مبتلا به دیابت نوع ۲ به‌عنوان مکمل رژیم غذایی و ورزش برای بهبود کنترل قند خون است. Dulaglutide در درمان افراد مبتلا به دیابت نوع ۱ یا بیماران مبتلا به کتواسیدوز دیابتی توصیه نمی‌شود، زیرا این مشکلات در نتیجه ناتوانی سلول‌های جزایر لانگرهانس در تولید انسولین است و یکی از اعمال Dulaglutide تحریک سلول‌های دارای عملکرد جزایر برای تولید بیشتر انسولین است. Dulaglutide می‌تواند به‌تنهایی یا در ترکیب با سایر داروها برای دیابت نوع ۲، به‌ویژه متفورمین، thiazolidinediones و sulfonylureas انسولین که همزمان با غذا مصرف می‌شود، استفاده شود (۱۱۶).

Semaglutide

Semaglutide مانند GLP-1 عمل می‌کند، زیرا ترشح انسولین را افزایش می‌دهد و در نتیجه متابولیسم قند را نیز افزایش می‌دهد. این دارو به صورت تزریق زیر جلدی در یک قلم از پیش پر شده یا به‌صورت خوراکی توزیع می‌شود. یکی از مزایای آن نسبت به سایر داروهای ضد دیابت این است که اثر طولانی‌مدت دارد، بنابراین تزریق یک‌بار در هفته آن کافی است (۱۱۷). Semaglutide از نظر شیمیایی شبیه به GLP-1 انسانی با ۹۴ درصد شباهت است. Semaglutide به‌عنوان مکمل رژیم غذایی و ورزش برای بهبود کنترل قند خون در بزرگ‌سالان مبتلا به دیابت نوع دو نشان داده شده است (۱۱۸).

نتیجه‌گیری

شیوع دیابت نوع دو در قرن اخیر به‌سرعت در حال

Liraglutide

لیراگلوتاید یک آگونیست GLP-1 آسیله است که از GLP-1-(7-37) انسانی، شکل کمتر رایج GLP-1 درون رز، مشتق شده است. لیراگلوتاید دارویی است که برای درمان دیابت نوع ۲ یا چاقی استفاده می‌شود (۱۰۹) و هیپرگلیسمی مربوط به وعده غذایی را (به مدت ۲۴ ساعت پس از مصرف) با افزایش ترشح انسولین در صورت افزایش سطح گلوکز، تأخیر در تخلیه معده و سرکوب ترشح گلوکاگون در حین وعده غذایی، کاهش می‌دهد. لیراگلوتاید در برابر تخریب متابولیک توسط پپتیدازها با نیمه‌عمر پلاسمایی ۱۳ ساعت پایدار است. (۱۱۰، ۱۱۱).

Exenatide

Exenatide یک پپتید ۳۹ اسیدآمینه‌ای است و یک نسخه مصنوعی از Exendin-4، هورمونی که در بزاق Gila monster یافت می‌شود، است (۱۱۲). Exenatide به گیرنده پپتید-۱ شبه گلوکاگون دست نخورده انسانی (GLP-1R) به روشی مشابه با پپتید انسانی GLP-1 متصل می‌شود. Exenatide دارای ۵۰٪ همولوژی اسیدآمینه با GLP-1 است و نیمه‌عمر بیشتری در داخل بدن دارد (۱۱۳).

Lixisenatide

Lixisenatide (با نام تجاری Lyxumia در اتحادیه اروپا و Adlyxin در ایالات متحده و ساخت شرکت Sanofi) یک آگونیست گیرنده GLP-1 با تزریق یک بار در روز برای درمان دیابت نوع ۲ است. Lixisenatide به‌عنوان مکمل رژیم غذایی و ورزش برای درمان دیابت نوع ۲ استفاده می‌شود که یک پپتید ساخته شده از ۴۴ اسیدآمینه، با یک گروه آمید در C ترمینال آن است (۱۱۴).

Albiglutide

Albiglutide را می‌توان به تنهایی (در صورت بی‌اثر بودن یا عدم تحمل متفورمین درمانی) یا همراه با سایر داروهای ضد دیابت، از جمله انسولین، برای درمان

نتیجه درگیری آگونیست های GLP-1 با گیرنده است. بیشترین سلولی که توسط GLP-1 فعال می شود، سلول بتا ترشح کننده انسولین است که عملکرد تعیین کننده آن افزایش ترشح انسولین ناشی از گلوکز است. پس از فعال شدن GLP-1R، آدنیلیل سیکلاز (AC) فعال می شود و cAMP تولید می شود که به نوبه خود منجر به فعال سازی وابسته به cAMP مسیرهای پیام رسان ثانویه، مانند مسیرهای پروتئین کیناز A (PKA) و Epac می شود. Epac2 و PKA در انواع مختلفی از وقایع درون سلولی شامل فعالیت کانال یونی تغییر یافته، سطوح سیستولیک کلسیم افزایش یافته و آگروسیتوز افزایش یافته گرانول های حاوی انسولین که همگی در تحریک ترشح انسولین به یک روش وابسته به گلوکز شرکت می کنند، دخیل هستند. علاوه بر اثرات کوتاه مدت افزایش ترشح انسولین ناشی از گلوکز، فعال سازی مداوم GLP-1R باعث افزایش سنتز انسولین، تکثیر سلول های بتا و نئوژنز می شود. GLP-1 مقدار انسولین ترشح شده توسط سلول های β در پاسخ به گلوکز و تعداد سلول های β پاسخگو به گلوکز را افزایش می دهد که هر دو اثر در نتیجه ی توانایی آن در افزایش تولید cAMP می باشد. برخی از اثرات خاص GLP-1 بر روی سلول های β در نتیجه ی ادغام چندین مسیر فعال شده توسط این پپتید می باشد و برخی دیگر به طور خاص به یک مسیر اصلی وابسته است. وابستگی زیاد مسیرهای متعدد برای تقویت عملکرد سلول β ، و الگوی مکانی و زمانی تولید cAMP در سلول β ، دو جنبه مهم تنظیم عملکرد سلول β توسط GLP-1 هستند. رویکردهای درمانی فعلی، از جمله اصلاحات شدید سبک زندگی و مداخلات رژیم غذایی و دارویی در کنترل افزایش جهانی اختلالات متابولیکی از جمله دیابت نوع دو کاملاً موفق نبوده اند؛ بنابراین، یک روش جدید برای مبارزه با اختلالات متابولیکی مورد نیاز است. اگر چه GLP-1 دارای اثرات بالقوه سودمند متعددی در دیابت نوع دو است، اما به دلیل نیمه عمر کوتاه، به عنوان درمان مناسبی در دیابت نوع دو نیست. بنابراین با توجه به کاهش فعالیت هورمون اینکرتین GLP-1 در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو، مقلدهای

افزایش است و مرگومیر ناشی از این همه گیری، مشکلات عظیم بهداشتی درمانی برای جوامع بشری ایجاد کرده است و پیش بینی می شود شیوع جهانی دیابت نوع دو تا سال ۲۰۳۰ به ۷۰۷۹ نفر در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر افزایش یابد که نشان دهنده افزایش مداوم در تمام مناطق جهان است (۱۱۹). بنابراین یک روش جدید برای مبارزه با اختلالات متابولیکی ناشی از دیابت نوع دو مورد نیاز است. اخیراً تعدادی از گروه های تحقیقاتی نقش میکروبیوتای روده انسان را در متابولیسم و بیماری های متابولیکی نشان داده اند که منجر به تلاش برای تولید داروهای میکروبی می شود. میکروبیوتای روده نقش مهمی در تعدیل هورمون های روده، از جمله GLP-1 دارد (۱۷). GLP-1 یک هورمون اینکرتین است که دارای تأثیر اثبات شده ای بر سیری، هایپرگلیسمی و هموستاز گلوکز می باشد و تجویز آن به بیماران مبتلا به دیابت نوع دو منجر به طبیعی شدن شرایط هایپرگلیسمی می شود. به دلیل کاهش فعالیت GLP-1 در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو، این هورمون دارای اثرات درمانی بالقوه در این بیماران می باشد (۱۲۰). غلظت های فعال این هورمون به دلیل تخریب و حذف بسیار سریع آن، به صورت طولانی مدت حفظ نمی شود (۱۲۱، ۱۲۲). بنابراین، آنالوگ های GLP-1 با نیمه عمر طولانی مدت نسبت به هورمون طبیعی ایجاد شده اند. نمونه های آگونیست های گیرنده GLP-1 شامل Liraglutide, Exenatide, Lixisenatide, Lixisenatide, Albiglutide, Dulaglutide, Semaglutide می باشند که دارای توانایی کنترل طولانی مدت هایپرگلیسمی و بهبود وضعیت کاردیومتابولیک بیماران T2DM هستند (۱۲۳، ۱۲۴). GLP-1 یک گیرنده جفت شده با پروتئین (G-protein) خاص متصل به نوکلئوتید گوانین (GPCR) یعنی GLP-1R را درگیر می کند که غیر از پانکراس، در بافت های مغز، کلیه، ریه، قلب و رگ های خونی اصلی وجود دارد. فعال سازی GLP-1R اثرات مفید بسیاری بر ترشح حاد انسولین و حفظ احساس صحیح گلوکز توسط سلول β ، سنتز در مرحله رونویسی، تکثیر و بقا دارد که به احتمال زیاد به دلیل فعال شدن و ادغام مسیرهای متعدد در

Diabetologia. 2011;54(1):10-8.

12. Muscelli E, Mari A, Casolaro A, Camastra S, Seghieri G, Gastaldelli A, et al. Separate impact of obesity and glucose tolerance on the incretin effect in normal subjects and type 2 diabetic patients. *Diabetes*. 2008;57(5):1340-8.

13. Toft-Nielsen M-B, Damholt MB, Madsbad S, Hilsted LM, Hughes TE, Michelsen BK, et al. Determinants of the impaired secretion of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(8):3717-23.

14. Carr RD, Larsen MO, Jelic K, Lindgren O, Vikman J, Holst JJ, et al. Secretion and dipeptidyl peptidase-4-mediated metabolism of incretin hormones after a mixed meal or glucose ingestion in obese compared to lean, nondiabetic men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(2):872-8.

15. Hussein MS, Abushady MM, Refaat S, Ibrahim R. Plasma level of glucagon-like peptide 1 in obese Egyptians with normal and impaired glucose tolerance. *Arch Med Res*. 2014;45(1):58-62.

16. Stonehouse AH, Darsow T, Maggs DG. Incretin-based therapies. *Journal of diabetes*. 2012;4(1):55-67.

17. Delzenne NM, Neyrinck AM, Bäckhed F, Cani PD. Targeting gut microbiota in obesity: effects of prebiotics and probiotics. *Nature Rev Endocrinol*. 2011;7(11):639-46.

18. Markowiak P, Śliżewska K. Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on human health. *Nutrients*. 2017;9(9):1021.

19. Aida Nikkar EF, Najaf Allahyari Fard. Comparative identification of GspA in the proteome and genome of probiotic and non-probiotic bacteria for the treatment of type 2 diabetes. 21th National & 9th International Congress on Biology; Iran2020.

20. Hansen L, Deacon CF, Ørskov C, Holst JJ. Glucagon-like peptide-1-(7-36) amide is transformed to glucagon-like peptide-1-(9-36) amide by dipeptidyl peptidase IV in the capillaries supplying the L cells of the porcine intestine. *Endocrinology*. 1999;140(11):5356-63.

21. Deacon CF, Plamboeck A, Møller S, Holst JJ. GLP-1-(9-36) amide reduces blood glucose in anesthetized pigs by a mechanism that does not involve insulin secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2002;282(4):E873-E9.

22. Plamboeck A, Holst J, Carr R, Deacon C. Neutral endopeptidase 24.11 and dipeptidyl peptidase IV are both mediators of the degradation of glucagon-like peptide 1 in the anaesthetized pig. *Diabetologia*. 2005;48(9):1882-90.

23. Hjøllund K, Deacon C, Holst J. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition increases portal concentrations of intact glucagon-like peptide-1 (GLP-1) to a greater extent than peripheral concentrations in anaesthetized

اینکرتین به عنوان عوامل در مانی مهمی برای در مان دیابت نوع دو توسعه یافته‌اند.

References

1. Wu Y, Fu R, Lei C, Deng Y, Lou W, Wang L, et al. Estimates of Type 2 Diabetes Mellitus Burden Attributable to Particulate Matter Pollution and Its 30-Year Change Patterns: A Systematic Analysis of Data From the Global Burden of Disease Study 2019. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:689079. Epub 2021/09/07.

2. Ruggiero L, Castillo A, Quinn L, Hochwert M. Translation of the diabetes prevention program's lifestyle intervention: role of community health workers. *Current diabetes reports*. 2012;12(2):127-37.

3. Papadopoulos AA, Kontodimopoulos N, Frydas A, Ikonomakis E, Niakas D. Predictors of health-related quality of life in type II diabetic patients in Greece. *BMC Public Health*. 2007;7(1):1-9.

4. Srivastava S, Pandey H, Singh SK, Tripathi YB. GLP 1 Regulated Intestinal Cell's Insulin Expression and Selfadaptation before the Onset of Type 2 Diabetes. 2019;9(2):325-30.

5. Tomlinson B, Hu M, Zhang Y, Chan P, Liu Z-M. An overview of new GLP-1 receptor agonists for type 2 diabetes. *Expert opinion on investigational drugs*. 2016;25(2):145-58.

6. Holst JJ. From the incretin concept and the discovery of GLP-1 to today's diabetes therapy. *Frontiers in endocrinology*. 2019;10:260.

7. Knop FK, Vilsboll T, Holst JJ. Incretin-based therapy of type 2 diabetes mellitus. *Current Protein and Peptide Science*. 2009;10(1):46-55.

8. Dhanvantari S, Izzo A, Jansen E, Brubaker PL. Coregulation of glucagon-like peptide-1 synthesis with proglucagon and prohormone convertase 1 gene expression in enteroendocrine GLUTag cells. *Endocrinology*. 2001;142(1):37-42.

9. Mojsov S, Heinrich G, Wilson IB, Ravazzola M, Orci L, Habener JF. Preproglucagon gene expression in pancreas and intestine diversifies at the level of post-translational processing. *Journal of Biological Chemistry*. 1986;261(25):11880-9.

10. Færch K, Torekov SS, Vistisen D, Johansen NB, Witte DR, Jonsson A, et al. GLP-1 response to oral glucose is reduced in prediabetes, screen-detected type 2 diabetes, and obesity and influenced by sex: the ADDITION-PRO study. *Diabetes*. 2015;64(7):2513-25.

11. Nauck M, Vardarli I, Deacon C, Holst J, Meier J. Secretion of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in type 2 diabetes: what is up, what is down?

- pigs. *Diabetologia*. 2011;54(8):2206-8.
24. Asmar A, Simonsen L, Asmar M, Madsbad S, Holst JJ, Frandsen E, et al. Renal extraction and acute effects of glucagon-like peptide-1 on central and renal hemodynamics in healthy men. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2015;308(8):E641-E9.
 25. Sharma D, Verma S, Vaidya S, Kalia K, Tiwari V. Recent updates on GLP-1 agonists: Current advancements & challenges. *Biomed Pharmacother*. 2018;108:952-62.
 26. Kjems LL, Holst JJ, Vølund A, Madsbad S. The influence of GLP-1 on glucose-stimulated insulin secretion: effects on β -cell sensitivity in type 2 and nondiabetic subjects. *Diabetes*. 2003;52(2):380-6.
 27. Reimann F, Habib AM, Tolhurst G, Parker HE, Rogers GJ, Gribble FM. Glucose sensing in L cells: a primary cell study. *Cell metabolism*. 2008;8(6):532-9.
 28. Hirasawa A, Tsumaya K, Awaji T, Katsuma S, Adachi T, Yamada M, et al. Free fatty acids regulate gut incretin glucagon-like peptide-1 secretion through GPR120. *Nature medicine*. 2005;11(1):90-4.
 29. Campbell JE, Drucker DJ. Pharmacology, physiology, and mechanisms of incretin hormone action. *Cell metabolism*. 2013;17(6):819-37.
 30. Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiological reviews*. 2007;87(4):1409-39.
 31. Meier JJ. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*. 2012;8(12):728-42.
 32. Oh YS, Jun H-S. Effects of glucagon-like peptide-1 on oxidative stress and Nrf2 signaling. *International journal of molecular sciences*. 2018;19(1):26.
 33. Deng C, Cao J, Han J, Li J, Li Z, Shi N, et al. Liraglutide activates the Nrf2/HO-1 antioxidant pathway and protects brain nerve cells against cerebral ischemia in diabetic rats. *Computational intelligence and neuroscience*. 2018;2018.
 34. Puddu A, Mach F, Nencioni A, Viviani GL, Montecucco F. An emerging role of glucagon-like peptide-1 in preventing advanced-glycation-end-product-mediated damages in diabetes. *Mediators of inflammation*. 2013;2013.
 35. Tomas E, Stanojevic V, Habener JF. GLP-1-derived nonapeptide GLP-1 (28–36) amide targets to mitochondria and suppresses glucose production and oxidative stress in isolated mouse hepatocytes. *Regulatory peptides*. 2011;167(2-3):177-84.
 36. Patel V, Joharapurkar A, Dhanesha N, Kshirsagar S, Detroja J, Patel K, et al. Combination of omeprazole with GLP-1 agonist therapy improves insulin sensitivity and antioxidant activity in liver in type 1 diabetic mice. *Pharmacological Reports*. 2013;65(4):927-36.
 37. Okada K, Kotani K, Yagyu H, Ando A, Osuga J-i, Ishibashi S. Effects of treatment with liraglutide on oxidative stress and cardiac natriuretic peptide levels in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocrine*. 2014;47(3):962-4.
 38. Rizzo M, Abate N, Chandalia M, Rizvi AA, Giglio RV, Nikolic D, et al. Liraglutide reduces oxidative stress and restores heme oxygenase-1 and ghrelin levels in patients with type 2 diabetes: a prospective pilot study. *The journal of clinical endocrinology & metabolism*. 2015;100(2):603-6.
 39. Jones B, Bloom SR, Buenaventura T, Tomas A, Rutter GA. Control of insulin secretion by GLP-1. *Peptides*. 2018;100:75-84.
 40. Kirk RK, Pyke C, von Herrath MG, Hasselby JP, Pedersen L, Mortensen PG, et al. Immunohistochemical assessment of glucagon-like peptide 1 receptor (GLP-1R) expression in the pancreas of patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2017;19(5):705-12.
 41. Guo C, Huang T, Chen A, Chen X, Wang L, Shen F, et al. Glucagon-like peptide 1 improves insulin resistance in vitro through anti-inflammation of macrophages. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2016;49.
 42. Zheng W, Zhou J, Song S, Kong W, Xia W, Chen L, et al. Dipeptidyl-peptidase 4 inhibitor sitagliptin ameliorates hepatic insulin resistance by modulating inflammation and autophagy in ob/ob mice. *International journal of endocrinology*. 2018;2018.
 43. Zhuge F, Ni Y, Nagashimada M, Nagata N, Xu L, Mukaida N, et al. DPP-4 inhibition by linagliptin attenuates obesity-related inflammation and insulin resistance by regulating M1/M2 macrophage polarization. *Diabetes*. 2016;65(10):2966-79.
 44. Green CJ, Henriksen TI, Pedersen BK, Solomon TP. Glucagon like peptide-1-induced glucose metabolism in differentiated human muscle satellite cells is attenuated by hyperglycemia. 2012.
 45. Andreozzi F, Raciti GA, Nigro C, Mannino GC, Procopio T, Davalli AM, et al. The GLP-1 receptor agonists exenatide and liraglutide activate Glucose transport by an AMPK-dependent mechanism. *Journal of translational medicine*. 2016;14(1):1-13.
 46. Li Z, Ni CL, Yao Z, Chen LM, Niu WY. Liraglutide enhances glucose transporter 4 translocation via regulation of AMP-activated protein kinase signaling pathways in mouse skeletal muscle cells. *Metabolism*. 2014;63(8):1022-30.
 47. Giannocco G, Oliveira KC, Crajoinas RO, Venturini G, Salles TA, Fonseca-Alaniz MH, et al. Dipeptidyl peptidase IV inhibition upregulates GLUT4 translocation and expression in heart and skeletal muscle of spontaneously hypertensive rats. *European journal of pharmacology*. 2013;698(1-3):74-86.
 48. Ejarque M, Guerrero-Pérez F, de la Morena N, Casajoana A, Virgili N, López-Urdiales R, et al. Role of adipose tissue GLP-1R expression in metabolic improvement after bariatric surgery in patients with type 2 diabetes. *Scientific reports*. 2019;9(1):1-9.

49. Cani PD, Knauf C, Iglesias MA, Drucker DJ, Delzenne NM, Burcelin R. Improvement of glucose tolerance and hepatic insulin sensitivity by oligofructose requires a functional glucagon-like peptide 1 receptor. *Diabetes*. 2006;55(5):1484-90.
50. Baumeier C, Schlüter L, Saussenthaler S, Laeger T, Rödiger M, Alaze SA, et al. Elevated hepatic DPP4 activity promotes insulin resistance and non-alcoholic fatty liver disease. *Molecular metabolism*. 2017;6(10):1254-63.
51. Silva Junior WS, Souza MdGC, Nogueira Neto JF, Bouskela E, Kraemer-Aguiar LG. Dipeptidyl peptidase 4 activity is related to body composition, measures of adiposity, and insulin resistance in subjects with excessive adiposity and different degrees of glucose tolerance. *Journal of diabetes research*. 2019;2019.
52. Deacon CF. Physiology and pharmacology of DPP-4 in glucose homeostasis and the treatment of type 2 diabetes. *Frontiers in endocrinology*. 2019;10:80.
53. Tews D, Lehr S, Hartwig S, Osmers A, Passlack W, Eckel J. Anti-apoptotic action of exendin-4 in INS-1 beta cells: comparative protein pattern analysis of isolated mitochondria. *Hormone and metabolic research*. 2009;41(04):294-301.
54. Kim MH, Kim EH, Jung HS, Yang D, Park EY, Jun HS. EX4 stabilizes and activates Nrf2 via PKC δ , contributing to the prevention of oxidative stress-induced pancreatic beta cell damage. *Toxicology and applied pharmacology*. 2017;315:60-9.
55. Shimoda M, Kanda Y, Hamamoto S, Tawaramoto K, Hashiramoto M, Matsuki M, et al. The human glucagon-like peptide-1 analogue liraglutide preserves pancreatic beta cells via regulation of cell kinetics and suppression of oxidative and endoplasmic reticulum stress in a mouse model of diabetes. *Diabetologia*. 2011;54(5):1098-108.
56. Gedulin BR, Nikoulina SE, Smith PA, Gedulin G, Nielsen LL, Baron AD, et al. Exenatide (exendin-4) improves insulin sensitivity and β -cell mass in insulin-resistant obese fa/fa Zucker rats independent of glycemia and body weight. *Endocrinology*. 2005;146(4):2069-76.
57. Wang Y, Kole H, Montrose-Rafizadeh C, Perfetti R, Bernier M, Egan J. Regulation of glucose transporters and hexose uptake in 3T3-L1 adipocytes: glucagon-like peptide-1 and insulin interactions. *Journal of molecular endocrinology*. 1997;19(3):241-8.
58. Gao H, Wang X, Zhang Z, Yang Y, Yang J, Li X, et al. GLP-1 amplifies insulin signaling by up-regulation of IR β , IRS-1 and Glut4 in 3T3-L1 adipocytes. *Endocrine*. 2007;32(1):90-5.
59. Kawamori D, Shirakawa J, Liew CW, Hu J, Morioka T, Duttaroy A, et al. GLP-1 signalling compensates for impaired insulin signalling in regulating beta cell proliferation in β IRKO mice. *Diabetologia*. 2017;60(8):1442-53.
60. Jiang Y, Wang Z, Ma B, Fan L, Yi N, Lu B, et al. GLP-1 improves adipocyte insulin sensitivity following induction of endoplasmic reticulum stress. *Frontiers in pharmacology*. 2018;9:1168.
61. Shimizu S, Hosooka T, Matsuda T, Asahara S-i, Koyanagi-Kimura M, Kanno A, et al. DPP4 inhibitor vildagliptin preserves-cell mass through amelioration of endoplasmic reticulum stress in C/EBP β transgenic mice. *J Mol Endocrinol*. 2012;49(2):125.
62. Aida Nikkar EF, Najaf Allahyari Fard. Evaluation of GPSA Peptide and Proteomic Assessment of Probiotic Bacteria to Determine their Antidiabetic Properties. Iran: National Institute of genetic Engineering and Biotechnology; 2021.
63. Seino Y, Fukushima M, Yabe D. GIP and GLP-1, the two incretin hormones: similarities and differences. *Journal of diabetes investigation*. 2010;1(1-2):8-23.
64. Sandoval DA, D'Alessio DA. Physiology of proglucagon peptides: role of glucagon and GLP-1 in health and disease. *Physiological reviews*. 2015;95(2):513-48.
65. Seino Y, Terauchi Y, Osonoi T, Yabe D, Abe N, Nishida T, et al. Safety and efficacy of semaglutide once weekly vs sitagliptin once daily, both as monotherapy in Japanese people with type 2 diabetes. *Diabetes, obesity and metabolism*. 2018;20(2):378-88.
66. Wettergren A, Petersen H, Ørskov C, Christiansen J, Sheikh S, Holst J. Glucagon-like peptide-1 7-36 amide and peptide YY from the L-cell of the ileal mucosa are potent inhibitors of vagally induced gastric acid secretion in man. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1994;29(6):501-5.
67. Wang Q, Brubaker P. Glucagon-like peptide-1 treatment delays the onset of diabetes in 8 week-old db/db mice. *Diabetologia*. 2002;45(9):1263-73.
68. Farilla L, Hui H, Bertolotto C, Kang E, Bulotta A, Di Mario U, et al. Glucagon-like peptide-1 promotes islet cell growth and inhibits apoptosis in Zucker diabetic rats. *Endocrinology*. 2002;143(11):4397-408.
69. Ellingsgaard H, Hauselmann I, Schuler B, Habib AM, Baggio LL, Meier DT, et al. Interleukin-6 enhances insulin secretion by increasing glucagon-like peptide-1 secretion from L cells and alpha cells. *Nature medicine*. 2011;17(11):1481-9. Epub 2011/11/01.
70. Islam H, Townsend LK, McKie GL, Medeiros PJ, Gurd BJ, Hazell TJ. Potential involvement of lactate and interleukin-6 in the appetite-regulatory hormonal response to an acute exercise bout. *Journal*

of Applied Physiology. 2017;123(3):614-23.

71. Eshghi SR, Fletcher K, Myette-Côté É, Durrer C, Gabr RQ, Little JP, et al. Glycemic and metabolic effects of two long bouts of moderate-intensity exercise in men with normal glucose tolerance or type 2 diabetes. *Frontiers in Endocrinology*. 2017;8:154.

72. Das A, Geetha K, Hazarika I. Contemporary Updates on the Physiology of Glucagon like Peptide-1 and Its Agonist to Treat Type 2 Diabetes Mellitus. *International Journal of Peptide Research and Therapeutics*. 2020;26(3):1211-21.

73. Underwood CR, Garibay P, Knudsen LB, Hastrup S, Peters GH, Rudolph R, et al. Crystal Structure of Glucagon-like Peptide-1 in Complex with the Extracellular Domain of the Glucagon-like Peptide-1 Receptor. *Journal of Biological Chemistry*. 2010;285(1):723-30.

74. Thorens B. Expression cloning of the pancreatic beta cell receptor for the gluco-incretin hormone glucagon-like peptide 1. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1992;89(18):8641-5.

75. Dillon JS, Tanizawa Y, Wheeler M, Leng X-H, Ligon BB, Rabin D, et al. Cloning and functional expression of the human glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor. *Endocrinology*. 1993;133(4):1907-10.

76. Brubaker P, Drucker D. Structure-function of the glucagon receptor family of G protein-coupled receptors: the glucagon, GIP, GLP-1, and GLP-2 receptors. *Receptors and Channels*. 2002;8(3-4):179-88.

77. Underwood CR, Garibay P, Knudsen LB, Hastrup S, Peters GH, Rudolph R, et al. Crystal structure of glucagon-like peptide-1 in complex with the extracellular domain of the glucagon-like peptide-1 receptor. *Journal of Biological Chemistry*. 2010;285(1):723-30.

78. Song G, Yang D, Wang Y, de Graaf C, Zhou Q, Jiang S, et al. Human GLP-1 receptor transmembrane domain structure in complex with allosteric modulators. *Nature*. 2017;546(7657):312-5.

79. Wootten D, Reynolds CA, Koole C, Smith KJ, Mobarec JC, Simms J, et al. A hydrogen-bonded polar network in the core of the glucagon-like peptide-1 receptor is a fulcrum for biased agonism: lessons from class B crystal structures. *Molecular pharmacology*. 2016;89(3):335-47.

80. Wootten D, Reynolds CA, Smith KJ, Mobarec JC, Koole C, Savage EE, et al. The extracellular surface of the GLP-1 receptor is a molecular trigger for biased agonism. *Cell*. 2016;165(7):1632-43.

81. Yang D, de Graaf C, Yang L, Song G, Dai A, Cai X, et al. Structural determinants of binding the seven-transmembrane domain of the glucagon-like peptide-1 receptor (GLP-1R). *Journal of Biological Chemistry*.

2016;291(25):12991-3004.

82. Wootten D, Reynolds CA, Smith KJ, Mobarec JC, Furness SG, Miller LJ, et al. Key interactions by conserved polar amino acids located at the transmembrane helical boundaries in Class B GPCRs modulate activation, effector specificity and biased signalling in the glucagon-like peptide-1 receptor. *Biochemical pharmacology*. 2016;118:68-87.

83. Salehi M, Aulinger B, D'Alessio D. Targeting β -Cell Mass in Type 2 Diabetes: Promise and Limitations of New Drugs Based on Incretins. *Endocrine reviews*. 2008;29:367-79.

84. 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. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1987;84(10):3434-8. Epub 1987/05/01.

85. Wang X, Zhou J, Doyle ME, Egan JM. Glucagon-like peptide-1 causes pancreatic duodenal homeobox-1 protein translocation from the cytoplasm to the nucleus of pancreatic beta-cells by a cyclic adenosine monophosphate/protein kinase A-dependent mechanism. *Endocrinology*. 2001;142(5):1820-7. Epub 2001/04/24.

86. Holz GG. Epac: A new cAMP-binding protein in support of glucagon-like peptide-1 receptor-mediated signal transduction in the pancreatic beta-cell. *Diabetes*. 2004;53(1):5-13. Epub 2003/12/25.

87. Härndahl L, Wierup N, Enerbäck S, Mulder H, Manganiello VC, Sundler F, et al. Beta-cell-targeted overexpression of phosphodiesterase 3B in mice causes impaired insulin secretion, glucose intolerance, and deranged islet morphology. *The Journal of biological chemistry*. 2004;279(15):15214-22. Epub 2004/01/23.

88. Lester LB, Langeberg LK, Scott JD. Anchoring of protein kinase A facilitates hormone-mediated insulin secretion. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1997;94(26):14942-7. Epub 1998/02/07.

89. Nauert JB, Rigas JD, Lester LB. Identification of an IQGAP1/AKAP79 complex in beta-cells. *J Cell Biochem*. 2003;90(1):97-108. Epub 2003/08/26.

90. Dyachok O, Isakov Y, Sâgetorp J, Tengholm A. Oscillations of cyclic AMP in hormone-stimulated insulin-secreting beta-cells. *Nature*. 2006;439(7074):349-52. Epub 2006/01/20.

91. Gao Z, Young RA, Trucco MM, Greene SR, Hewlett EL, Matschinsky FM, et al. Protein kinase A translocation and insulin secretion in pancreatic beta-cells: studies with adenylate cyclase toxin from *Bordetella pertussis*. *The Biochemical journal*. 2002;368(Pt 2):397-404. Epub 2002/08/16.

92. Chepurny OG, Hussain MA, Holz GG. Exendin-

4 as a stimulator of rat insulin I gene promoter activity via bZIP/CRE interactions sensitive to serine/threonine protein kinase inhibitor Ro 31-8220. *Endocrinology*. 2002;143(6):2303-13. Epub 2002/05/22.

93. Hay CW, Sinclair EM, Bermano G, Durward E, Tadayyon M, Docherty K. Glucagon-like peptide-1 stimulates human insulin promoter activity in part through cAMP-responsive elements that lie upstream and downstream of the transcription start site. *The Journal of endocrinology*. 2005;186(2):353-65. Epub 2005/08/05.

94. Montrose-Rafizadeh C, Avdonin P, Garant MJ, Rodgers BD, Kole S, Yang H, et al. Pancreatic glucagon-like peptide-1 receptor couples to multiple G proteins and activates mitogen-activated protein kinase pathways in Chinese hamster ovary cells. *Endocrinology*. 1999;140(3):1132-40. Epub 1999/03/06.

95. Arnette D, Gibson TB, Lawrence MC, January B, Khoo S, McGlynn K, et al. Regulation of ERK1 and ERK2 by glucose and peptide hormones in pancreatic beta cells. *The Journal of biological chemistry*. 2003;278(35):32517-25. Epub 2003/06/05.

96. Gomez E, Pritchard C, Herbert TP. cAMP-dependent protein kinase and Ca²⁺ influx through L-type voltage-gated calcium channels mediate Raf-independent activation of extracellular regulated kinase in response to glucagon-like peptide-1 in pancreatic beta-cells. *The Journal of biological chemistry*. 2002;277(50):48146-51. Epub 2002/10/05.

97. Jhala US, Canettieri G, Sreaton RA, Kulkarni RN, Krajewski S, Reed J, et al. cAMP promotes pancreatic beta-cell survival via CREB-mediated induction of IRS2. *Genes & development*. 2003;17(13):1575-80. Epub 2003/07/05.

98. 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(1):124-32. Epub 2002/12/28.

99. Buteau J, Foisy S, Rhodes CJ, Carpenter L, Biden TJ, Prentki M. Protein kinase Czeta activation mediates glucagon-like peptide-1-induced pancreatic beta-cell proliferation. *Diabetes*. 2001;50(10):2237-43. Epub 2001/09/28.

100. Wang Q, Brubaker PL. Glucagon-like peptide-1 treatment delays the onset of diabetes in 8 week-old db/db mice. *Diabetologia*. 2002;45(9):1263-73. Epub 2002/09/21.

101. Buteau J, Spatz ML, Accili D. Transcription factor FoxO1 mediates glucagon-like peptide-1 effects on pancreatic beta-cell mass. *Diabetes*. 2006;55(5):1190-6. Epub 2006/04/29.

102. Kwon G, Marshall CA, Pappan KL, Remedi

MS, McDaniel ML. Signaling elements involved in the metabolic regulation of mTOR by nutrients, incretins, and growth factors in islets. *Diabetes*. 2004;53 Suppl 3:S225-32. Epub 2004/11/25.

103. Knoch KP, Meisterfeld R, Kersting S, Bergert H, Altkrüger A, Wegbrod C, et al. cAMP-dependent phosphorylation of PTB1 promotes the expression of insulin secretory granule proteins in beta cells. *Cell metabolism*. 2006;3(2):123-34. Epub 2006/02/07.

104. Ali ES, Hua J, Wilson CH, Tallis GA, Zhou FH, Rychkov GY, et al. The glucagon-like peptide-1 analogue exendin-4 reverses impaired intracellular Ca²⁺ signalling in steatotic hepatocytes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*. 2016;1863(9):2135-46.

105. Association AD. Standards of medical care in diabetes: 2012. *Diabetes care*. 2012;35(1):S11-S63.

106. Brunton S. GLP-1 receptor agonists vs. DPP-4 inhibitors for type 2 diabetes: is one approach more successful or preferable than the other? *International journal of clinical practice*. 2014;68(5):557-67.

107. Erfan Fereidoni AN, Najaf Allahyari Fard. Comparative study of YY peptide effective on type 2 diabetes in the proteomes and genomes of probiotic and non-probiotic bacteria, a network and pathway study and its expression in *E. coli*. Iran: National Institute of Genetic Engineering and Biotechnology; 2021.

108. Müller TD, Finan B, Bloom S, D'Alessio D, Drucker DJ, Flatt P, et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Molecular metabolism*. 2019;30:72-130.

109. Al-Anbari HH. Liraglutide: The Promising Weight Reducing Medication. Review. 2020.

110. Goldstein BJ, Müller-Wieland D. Type 2 diabetes: principles and practice: CRC Press; 2016.

111. Beglinger C, Degen L. Gastrointestinal satiety signals in humans—physiologic roles for GLP-1 and PYY? *Physiology & behavior*. 2006;89(4):460-4.

112. Raufman JP. Bioactive peptides from lizard venoms. *Regulatory peptides*. 1996;61(1):1-18.

113. Koole C, Reynolds CA, Mobarec JC, Hick C, Sexton PM, Sakmar TP. Genetically encoded photocross-linkers determine the biological binding site of exendin-4 peptide in the N-terminal domain of the intact human glucagon-like peptide-1 receptor (GLP-1R). *J Biol Chem*. 2017;292(17):7131-44.

114. Shaefer CF. Lixisenatide: a new member of the Glucagon-Like peptide 1 receptor agonist class of incretin therapies. *Clinical Diabetes*. 2016;34(2):81-5.

115. Madsbad S. Review of head-to-head comparisons of glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(4):317-32.

116. Terauchi Y, Sato Y, Takeuchi M, Imaoka T. Monotherapy with the once weekly GLP-1 receptor agonist dulaglutide for 12 weeks in Japanese patients

with type 2 diabetes: dose-dependent effects on glycaemic control in a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Endocrine J.* 2014;EJ14-0147.

117. Kapitza C, Nosek L, Jensen L, Hartvig H, Jensen CB, Flint A. Semaglutide, a once-weekly human GLP-1 analog, does not reduce the bioavailability of the combined oral contraceptive, ethinylestradiol/levonorgestrel. *J Clin Pharmacol.* 2015;55(5):497-504.

118. Lau J, Bloch P, Schäffer L, Pettersson I, Spetzler J, Kofoed J, et al. Discovery of the once-weekly glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogue semaglutide. *J Med Chem.* 2015;58(18):7370-80.

119. Khan MAB, Hashim MJ, King JK, Govender RD, Mustafa H, Al Kaabi J. Epidemiology of type 2 diabetes—global burden of disease and forecasted trends. *J Epidemiol Glob Health.* 2020;10(1):107.

120. Thompson A, Kanamarlapudi V. Type 2 diabetes mellitus and glucagon like peptide-1 receptor signalling. *Clin Exp Pharmacol.* 2013;3(138):2161-1459.1000138.

121. Deacon CF, Nauck MA, Toft-Nielsen M, Pridal L, Willms B, Holst JJ. Both subcutaneously and intravenously administered glucagon-like peptide I are rapidly degraded from the NH₂-terminus in type II diabetic patients and in healthy subjects. *Diabetes.* 1995;44(9):1126-31.

122. Pauly RP, Rosche F, Wermann M, McIntosh CH, Pederson RA, Demuth H-U. Investigation of glucose-dependent insulintropic polypeptide (1-42) and glucagon-like peptide-1-(7-36) degradation in vitro by dipeptidyl peptidase IV using matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight mass spectrometry: a novel kinetic approach. *J Biol Chem.* 1996;271(38):23222-9.

123. Dharmalingam M, Sriram U, Baruah MP. Liraglutide: A review of its therapeutic use as a once daily GLP-1 analog for the management of type 2 diabetes mellitus. *Indian J Endocrinol Metab.* 2011;15(1):9.

124. Wishart DS, Feunang YD, Guo AC, Lo EJ, Marcu A, Grant JR, et al. DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018. *Nucleic Acids Res.* 2018;46(D1):D1074-D82.