

Η μόδα των GLP-1

Ορμονική ρύθμιση όρεξης και νέα φάρμακα παχυσαρκίας



Κωστής Γ. Μιχαλάκης

Ενδοκρινολόγος, MD, PhD
SCOPE International Fellow in Obesity

Clinical Fellow, NIH, USA
Consultant in Bariatric Medicine, Imperial College, UK

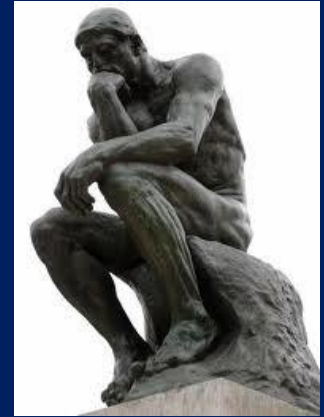
Δήλωση σύγκρουσης συμφερόντων

- Τα τελευταία 3 έτη έχω λάβει τιμητική αμοιβή από τις φαρμακευτικές εταιρείες:

NovoNordisk
Johnson& Johnson
Astra Zeneca

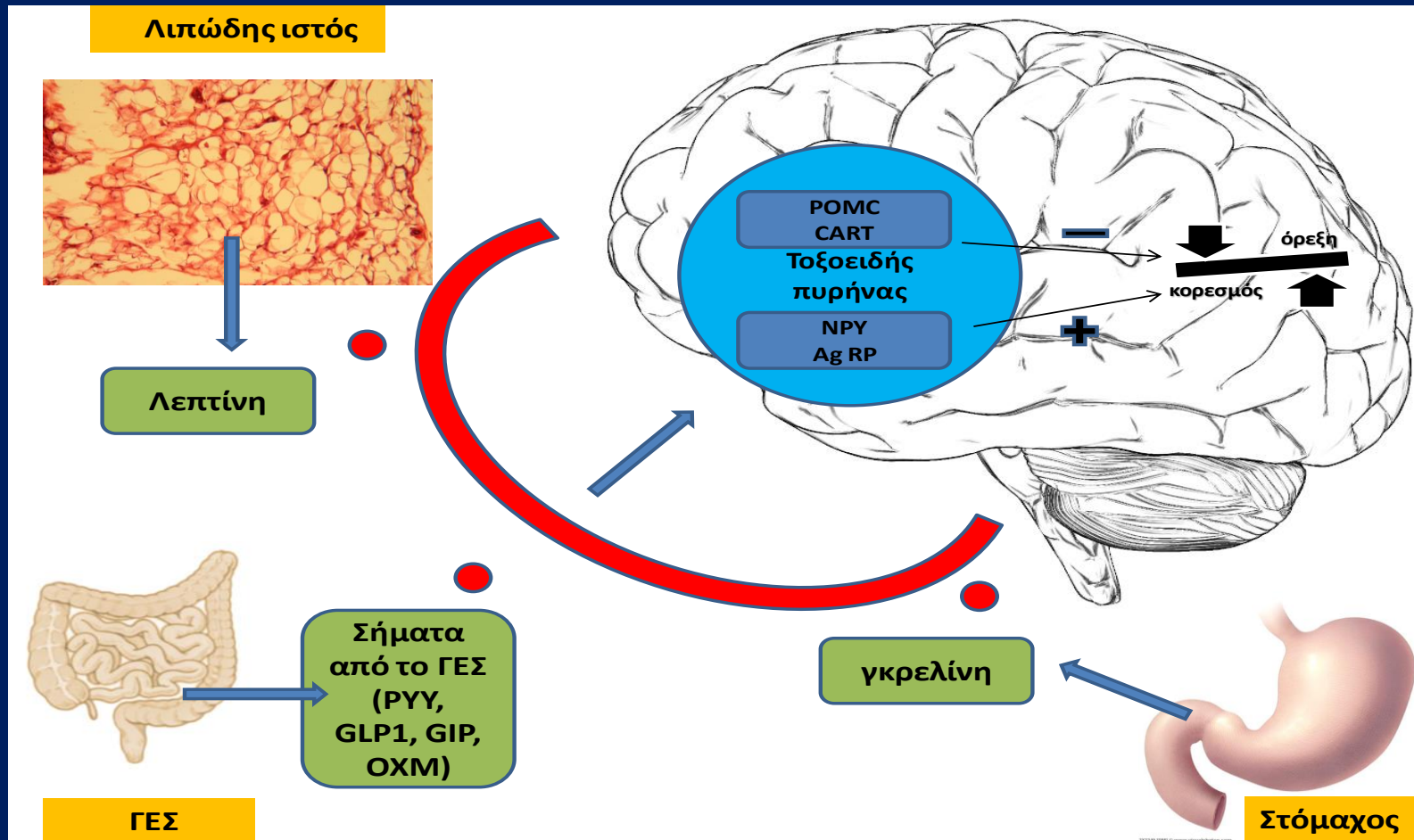
- Η σημερινή ομιλία αντιπροσωπεύει προσωπικές επιστημονικές μου απόψεις.

Δομή ομιλίας



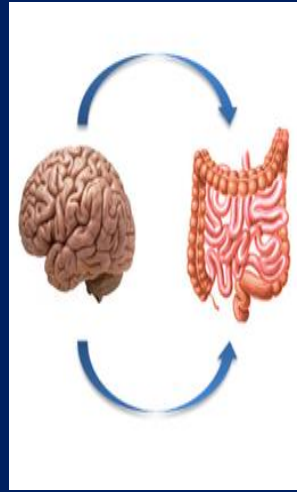
- ▣ Νευροφυσιολογία της όρεξης
- ▣ Λεπτίνη
- ▣ Ινσουλίνη
- ▣ Γκρελίνη
- ▣ Πεπτίδιο PYY-36, PP
- ▣ GLP-1
- ▣ Ανοσοτροποίηση και GLP-1

Νευροφυσιολογία όρεξης



Michalakis & leRoux, Obesity Surgery 2012

Κεντρικός μηχανισμός ΚΝΣ



- Η **όρεξη** ρυθμίζεται από την αλληλεπίδραση ορμονικών και νευρωνικών μηχανισμών
- Ο εγκέφαλος μεταφράζει τα σήματα για τον έλεγχο και την ρύθμιση της ομοιόστασης της ενέργειας και τη διατήρηση μιας ισορροπίας μεταξύ της πρόσληψης τροφής και της κατανάλωσης ενέργειας.
- **Βραχυπρόθεσμα και μακροπρόθεσμα ορμονικά σήματα** από την περιφέρεια αλληλεπιδρούν με νευρωνική ανάδραση.
- Ο **τοξοειδής πυρήνας (ARC)** του υποθαλάμου ενσωματώνει περισσότερες από τις ενέργειες του ομοιοστατικού μηχανισμού ανάδρασης
- Ο τοξοειδής πυρήνας του υποθαλάμου δέχεται την αλληλεπίδραση 2 αντίστροφων νευρωνικών κυκλωμάτων, ενός **ορεξιογόνου** και ενός **ανορεξιογόνου**
- Τα δύο κυκλώματα στέλνουν σήματα, κυρίως στον **παρακοιλιακό πυρήνα (PVN)** 3 αλλά επίσης και σε άλλους πυρήνες του υποθαλάμου, και στη συνέχεια διαμορφώνεται άμεσα η συμπεριφορά σίτισης.
- Τα κυκλώματα επηρεάζονται από περιφερικά ορμονικά σήματα που είναι σε θέση να **διασχίζουν τον αιματο-εγκεφαλικό φραγμό**

Ορεξιογόνο κύκλωμα

- ▣ Το ορεξιογόνο κύκλωμα παράγει δύο νευροδιαβιβαστές, το νευροπεπτιδίο Υ (**NPY**) και το agouti-related peptide (**AGRP**), αμφότερα τα οποία προάγουν την όρεξη.
- ▣ Το **NPY** σηματοδοτεί **άμεσα** στον PVN για την προώθηση της διατροφικής συμπεριφοράς, ενώ το **AGRP** δρα **έμμεσα** με αποκλεισμό του υποδοχέα της μελανοκορτίνης τύπου 4, έναν ανορεξιογόνο υποδοχέα στον PVN.
- ▣ Μεσομεταχιακή περιοχή και φλοιός προσθίου εγκεφάλου (orbitofrontal) συνιστούν ηδονικά κέντρα (ανταμοιβή και decision making)



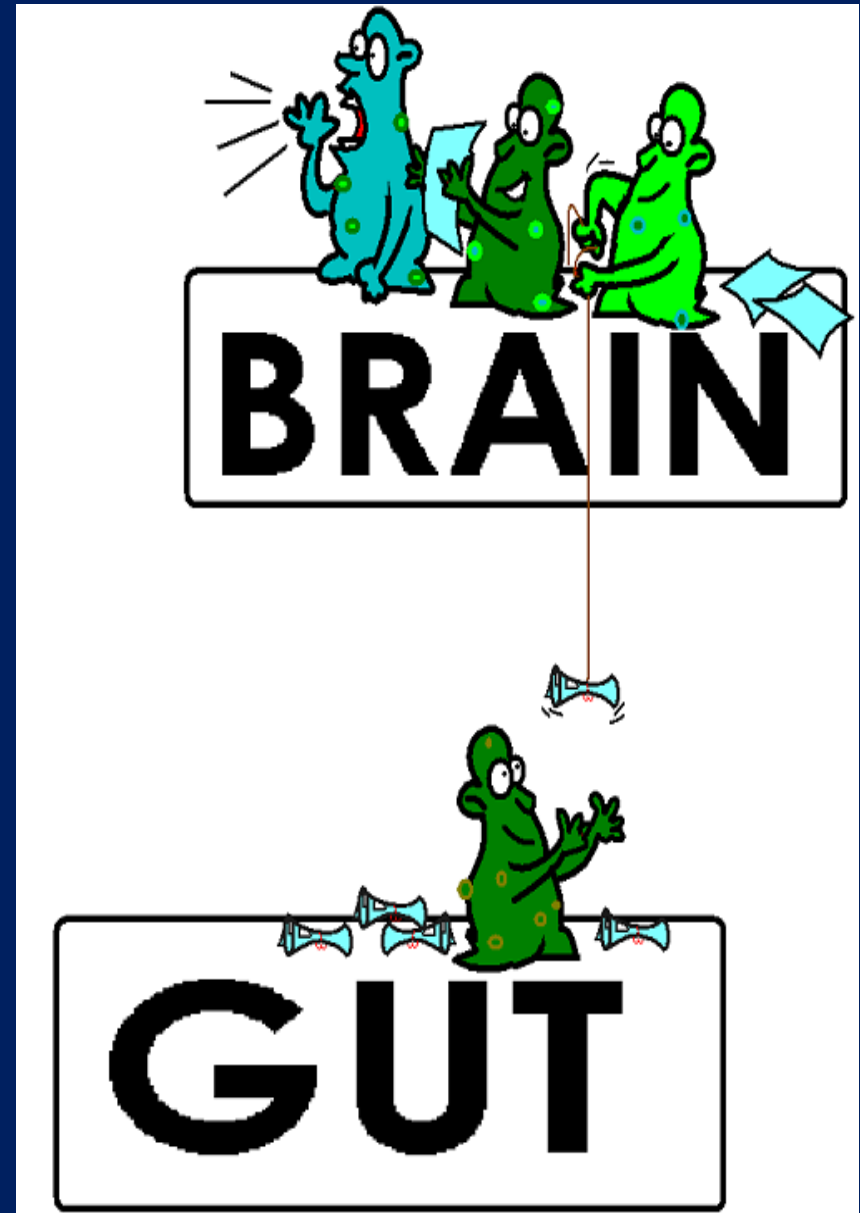
Ανορεξιογόνο κύκλωμα

- ▣ Το ανορεξιογόνο κύκλωμα περιλαμβάνει την cocaine and amphetamine related transcript (**CART**) και κυρίως την proopiomelanocortin (**POMC**), η οποία παράγει την ορμόνη διέγερσης των μελανοκυττάρων (MSH).
- ▣ Η τελευταία λειτουργεί κυρίως μέσω του υποδοχέα της μελανοκορτίνης τύπου 4 και αναστέλλει την όρεξη.





evolution



Νευροφυσιολογία όρεξης

- Οι περιφερικοί παράγοντες μπορούν να χωριστούν σε εκείνους που ρυθμίζουν το καθεστώς ενέργειας :
- Μακροπρόθεσμα (διαθεσιμότητα-παχυσαρκία) και παράγονται
 - από τον λιπώδη ιστό (**λεπτίνη**, **αντιπονεκτίνη**)
 - από το πάγκρεας (**ινσουλίνη**, **PP**)
- Βραχυπρόθεσμα (διαθεσιμότητα ενέργειας), όπως
 - το σήμα για πείνα της **γκρελίνης** (παράγεται στο στομάχι)
 - οι ορμόνες του εντέρου (**πεπτιδίο ΥΥ(3-36)** - **PYY (3-36)** , **χολοκυστοκίνη** και **σεκρετίνη**)
- Οι ινκρετίνες **GLP-1**, το εξαρτώμενο από τη γλυκόζη ινσουλινοτροπικό πεπτιδίο (**GIP**), και ενδεχομένως η **οξυντομοντουλίνη** βελτιώνουν την απόκριση του παγκρέατος να εκκρίνει ινσουλίνη



Το λιποκύτταρο ως ενδοκρινικό όργανο

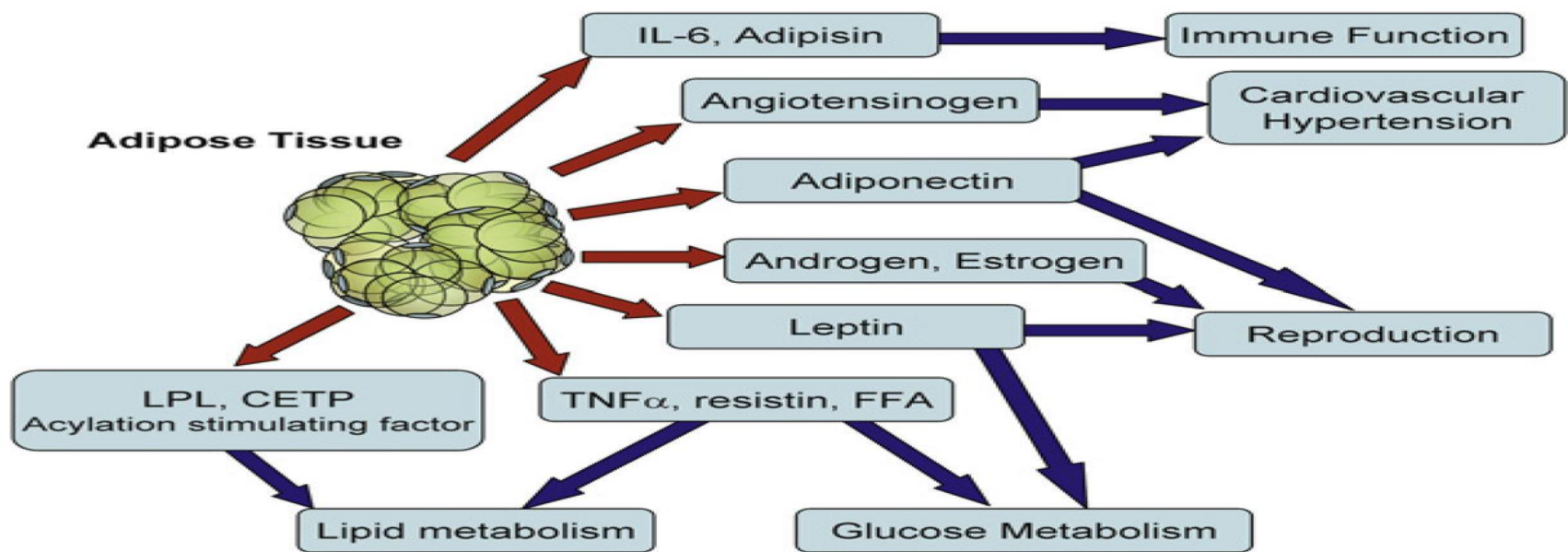
MODERN TRENDS

Edward E. Wallach, M.D.
Associate Editor

The role of adiponectin in reproduction: from polycystic ovary syndrome to assisted reproduction

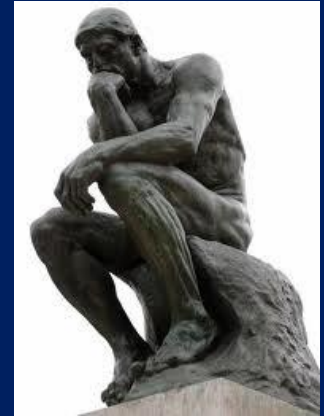
Konstantinos G. Michalakis, M.D., and James H. Segars, M.D.

Reproductive Biology and Medicine Branch, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland



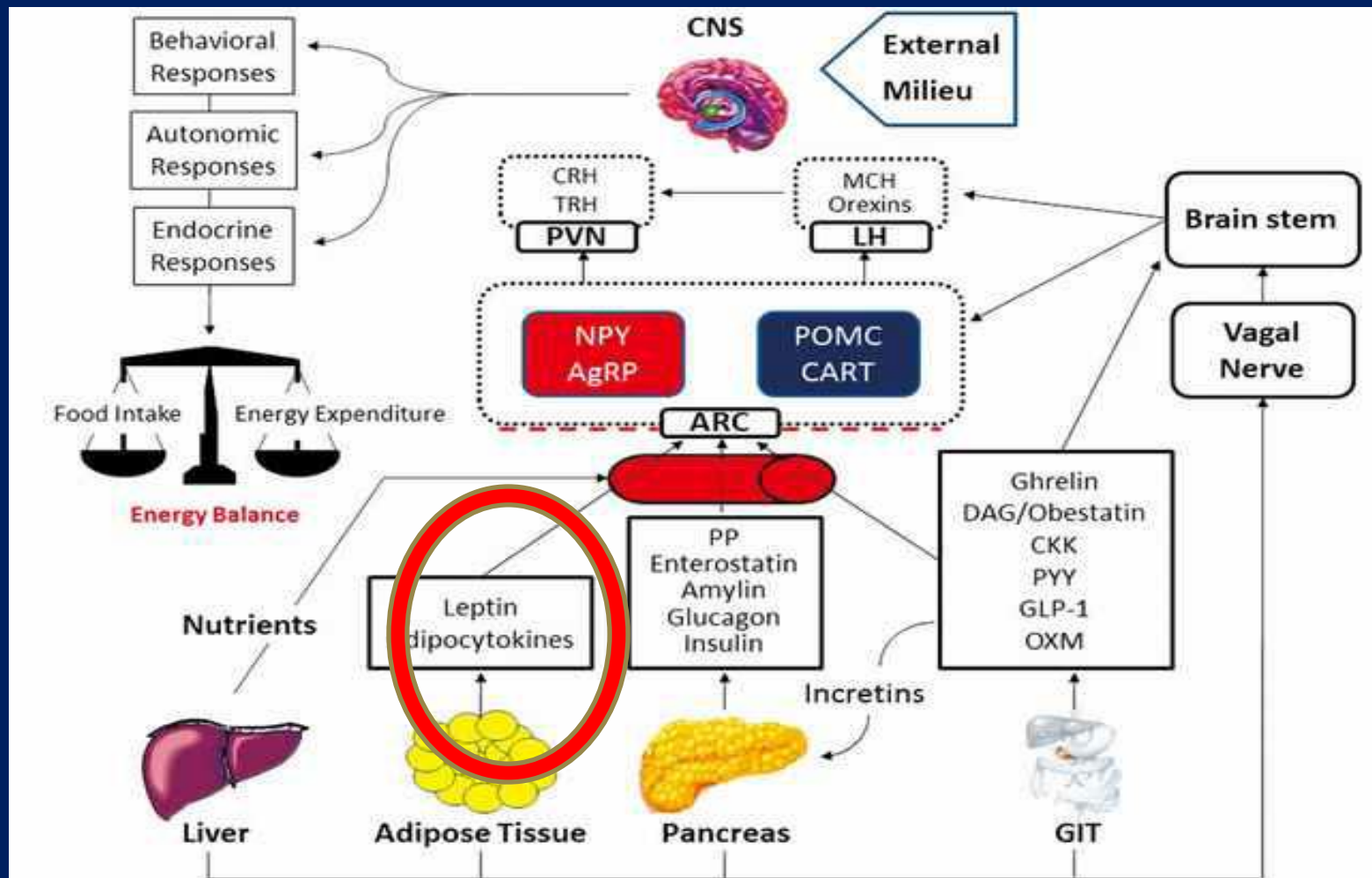
Michalakis & Segars , Adiponectin in Reproduction,
Fertility & sterility Nov 2010

Δομή ομιλίας



- ▣ Νευροφυσιολογία της όρεξης
- ▣ Λεπτίνη
- ▣ Ινσουλίνη
- ▣ Γκρελίνη
- ▣ Πεπτίδιο PYY-36, PP
- ▣ GLP-1
- ▣ Ανοσοτροποίηση και GLP-1

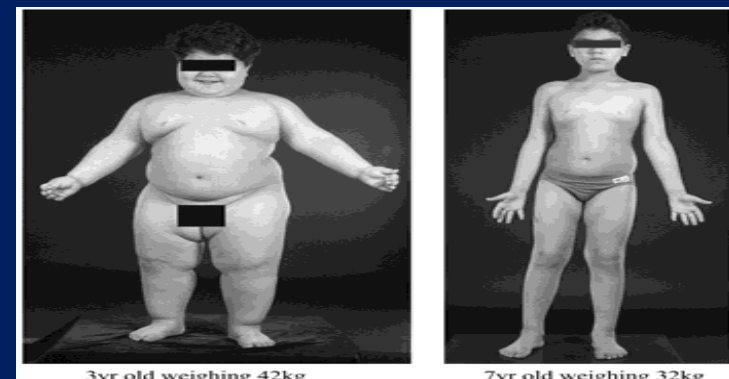
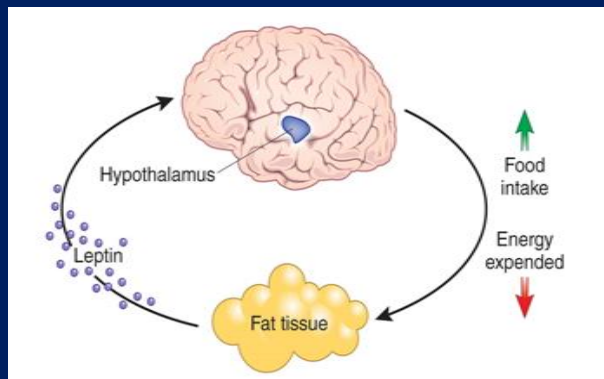
Λεπτίνη στον χάρτη



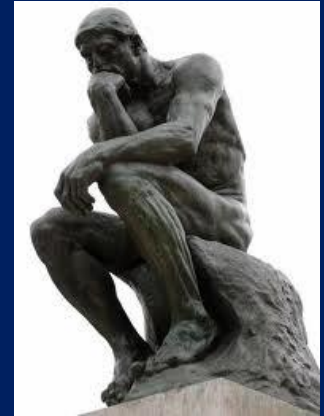
ΛΕΠΤΙΝΗ



- Η λεπτίνη ρυθμίζει τους ανθρώπους με 2 τρόπους:
- **Όταν το βάρος είναι σταθερό** τα επίπεδα λεπτίνης είναι δείκτης της λιπώδους μάζας.
- Πιο σημαντικός είναι ο ρόλος της **σε απώλεια βάρους ή σε πρόσληψη βάρους**, όπου δίνει σήμα για ενεργειακή ανισορροπία.
- Είναι **ένα ξυπνητήρι για τον οργανισμό** για να μειωθεί το βάρος και να σταματήσει το φαγητό, αλλά κυρίως δρα για να προσαρμόζει τον οργανισμό σε ένα στάδιο μειωμένης ενεργειακής πρόσληψης, με μειωμένες αποθήκες λίπους (απόθεμα)
Spiegelman & Flier, Cell 2001
- **Όσο περισσότερο ένα άτομο παίρνει βάρος, τόσο πιο πολλή λεπτίνη εκκρίνεται** (μαζί με την ινσουλίνη) που οδηγεί σε ένα ανασταλτικό κύκλωμα με τον υποθάλαμο, το οποίο με τη σειρά του μειώνει την όρεξη και την κατανάλωση τροφίμων και αυξάνει τις δαπάνες ενέργειας και συμπαθητικό τόνο
Michalakis & leRoux Obesity Surgery 2012

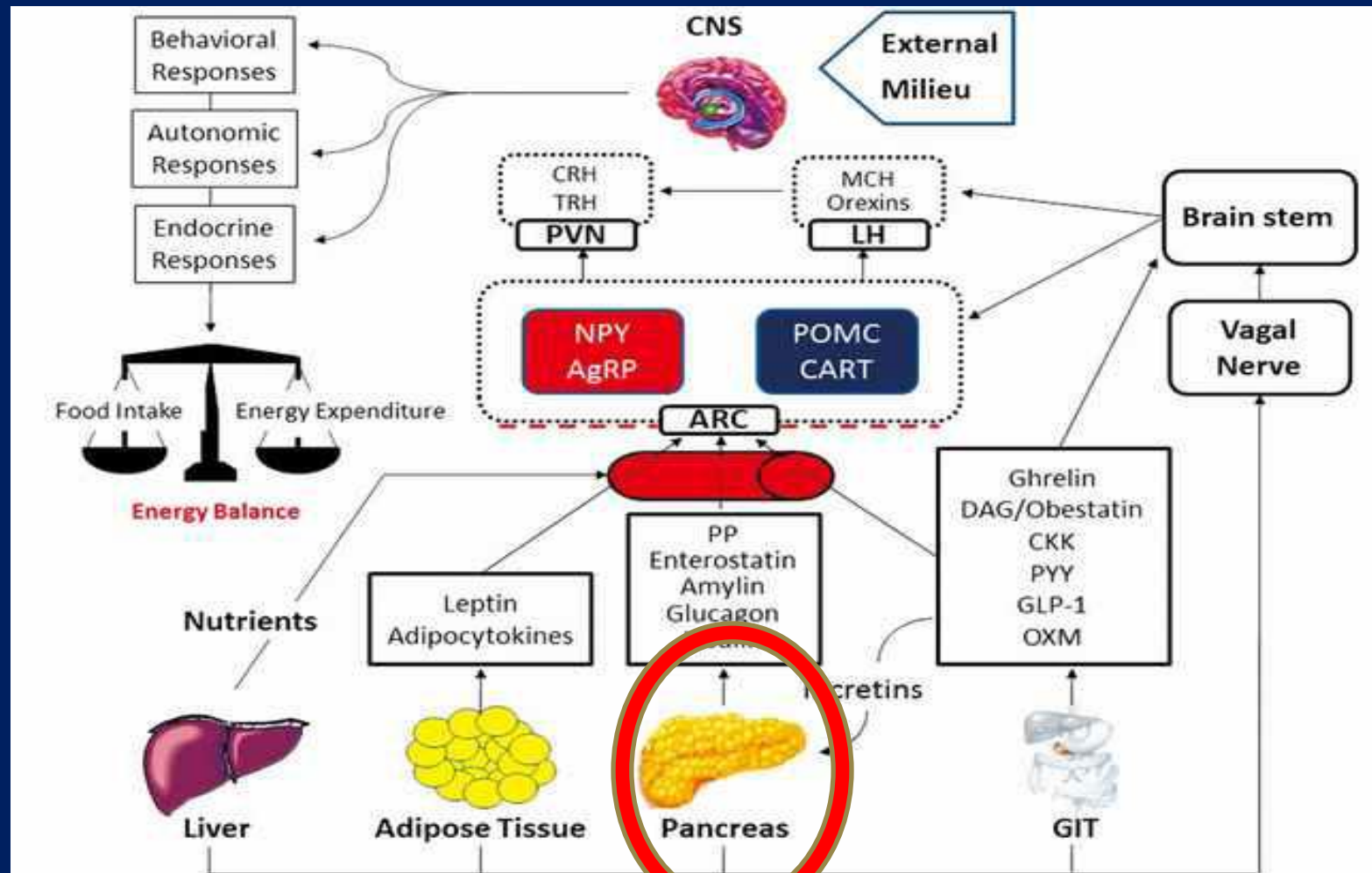


Δομή ομιλίας



- ▣ Νευροφυσιολογία της όρεξης
- ▣ Λεπτίνη
- ▣ **Ινσουλίνη**
- ▣ Γκρελίνη
- ▣ Πεπτίδιο PYY-36, PP
- ▣ GLP-1
- ▣ Αντιπυρεκτίνη
- ▣ Ανοσοτροποίηση και GLP-1

Ινσουλίνη στον χάρτη

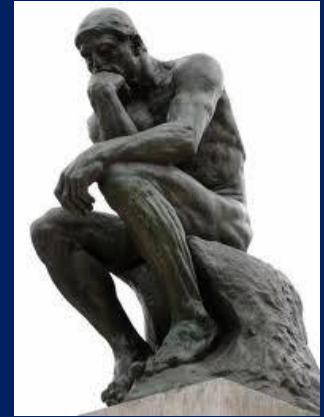


ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ

- Η ινσουλίνη εκκρίνεται από τα **β-κύτταρα του παγκρέατος** σε απάντηση στην αύξηση του σακχάρου του αίματος και πρακτικά στην τροφή
- Η ινσουλίνη έχει επικοινωνία με τον τοξοειδή πυρήνα στον εγκέφαλο
- Η σύνδεσή της με τον τοξοειδή πυρήνα σηματοδοτεί για κορεσμό και εν γένει αναστολή πρόσληψης τροφής
- Η διαφορά της από την λεπτίνη είναι ότι η ανταπόκρισή της είναι σχετικά άμεση στο φαγητό
- Σε παχύσαρκους προφανώς υπάρχει αντίσταση στην ινσουλίνη, με τις γνωστές μεταβολικές παραμέτρους, αλλά και με την **μη ικανότητά της τελικά να σηματοδοτεί για κορεσμό**

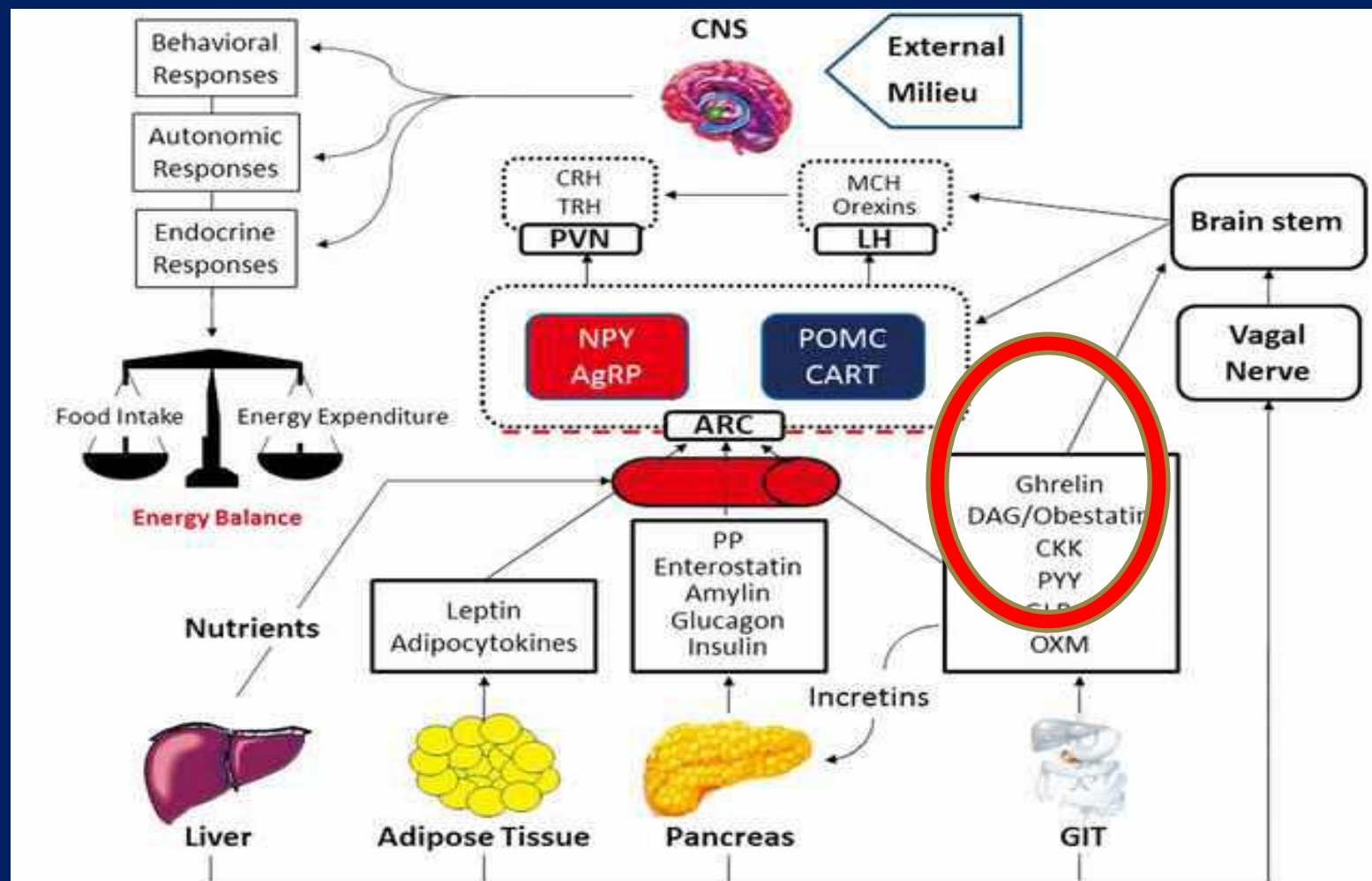


Δομή ομιλίας



- ▣ Νευροφυσιολογία της όρεξης
- ▣ Λεπτίνη
- ▣ Ινσουλίνη
- ▣ Γκρελίνη
- ▣ Πεπτίδιο PYY-36, PP
- ▣ GLP-1
- ▣ Ανοσοτροποίηση και GLP-1

Γκρελίνη στον χάρτη



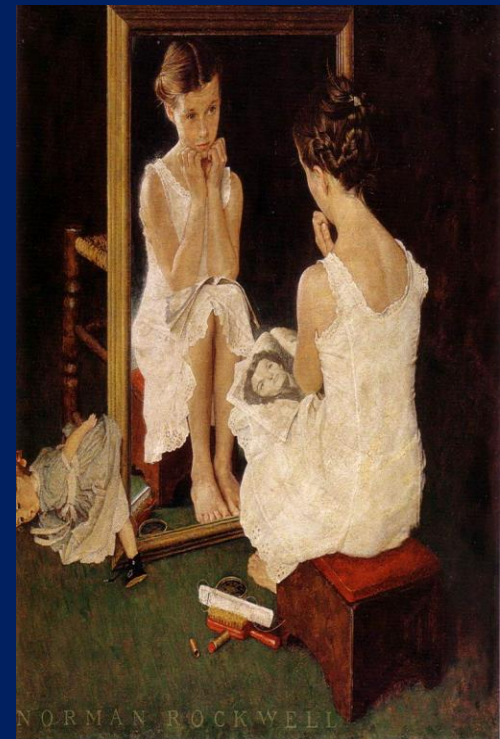
ΓΚΡΕΛΙΝΗ

- Η γκρελίνη είναι ένα πεπτίδιο 28 αμινοξέων και εκκρίνεται από τα **εντεροχρωμαφινικά κύτταρα του στομάχου** σε συνθήκες νηστείας

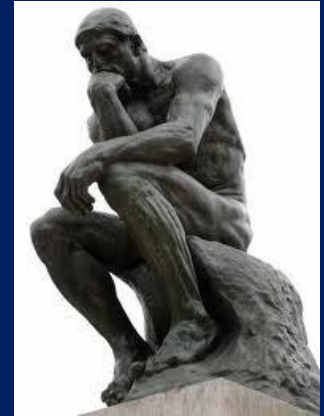
Kojima et al, Nature 1999

- Είναι ένα πρόσδεμα για τον υποδοχέα του εκκριταγωγού της αυξητικής ορμόνης (GHS-R), αλλά πιο κεντρικό ρόλο στον άνθρωπο έχει η σχέση της με την όρεξη (ενεργή ακυλιωμένη μορφή)
- Η γκρελίνη κινητοποιεί για πρόσληψη τροφής (αύξηση 30%), προάγει την χρησιμοποίηση των υδατανθράκων και μειώνει την χρήση των λιπών, αυξάνει την γαστρική κινητικότητα και την έκκριση γαστρικών οξέων (πείνα)
- Γενικά είναι ο **ΚΑΘΡΕΦΤΗΣ** της όρεξης, εκκρίνεται σε συθήκες πείνας και τα επίπεδά της μειώνονται δραστικά με την σίτιση (πολύ σύντομα)

Michalakis & leRoux Obes Surg 2012

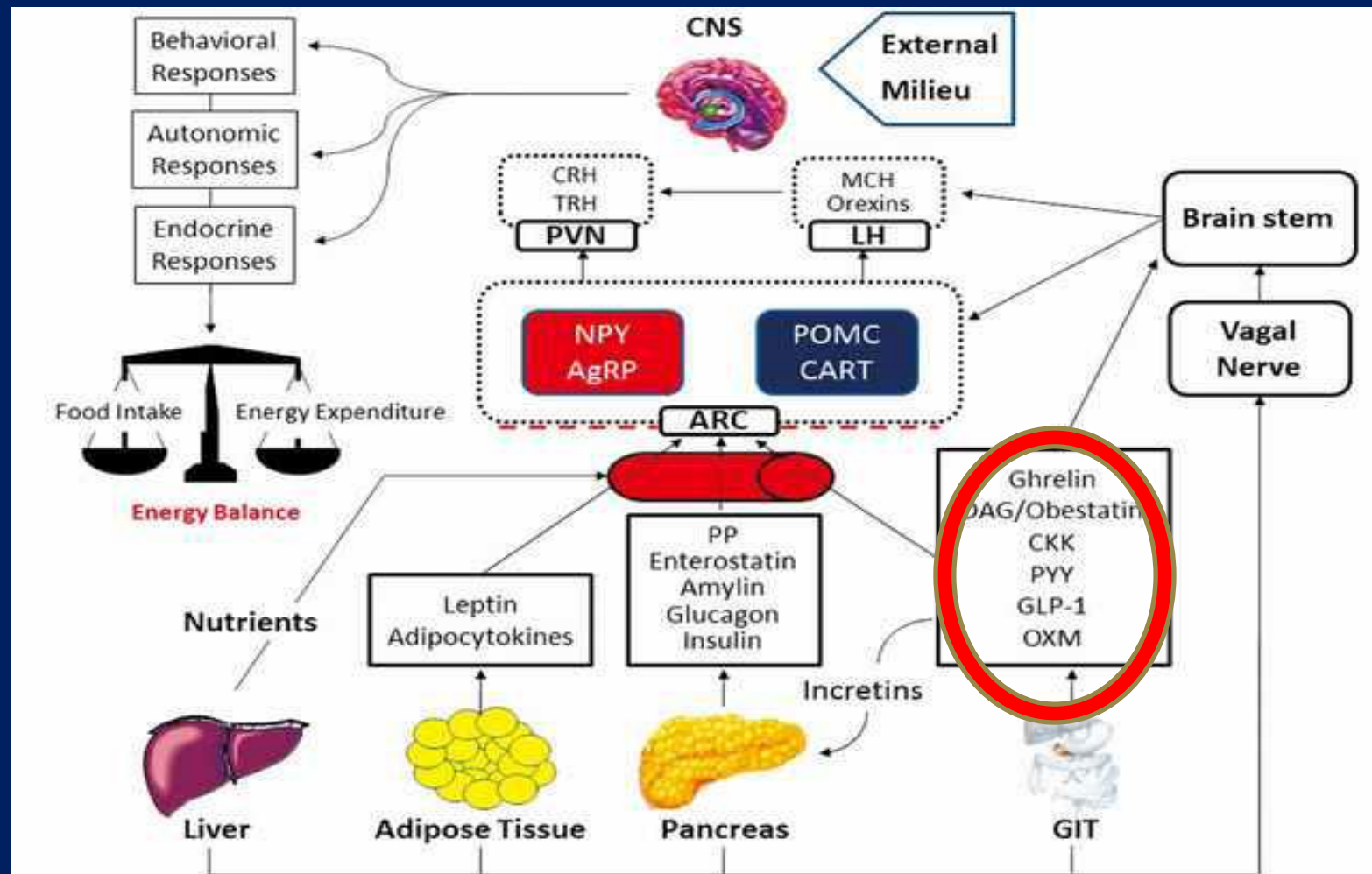


Δομή ομιλίας



- ▣ Νευροφυσιολογία της όρεξης
- ▣ Λεπτίνη
- ▣ Ινσουλίνη
- ▣ Γκρελίνη
- ▣ Πεπτίδιο PYY-36, PP
- ▣ GLP-1
- ▣ Ανοσοτροποίηση και GLP-1

PYY, PP στον χάρτη



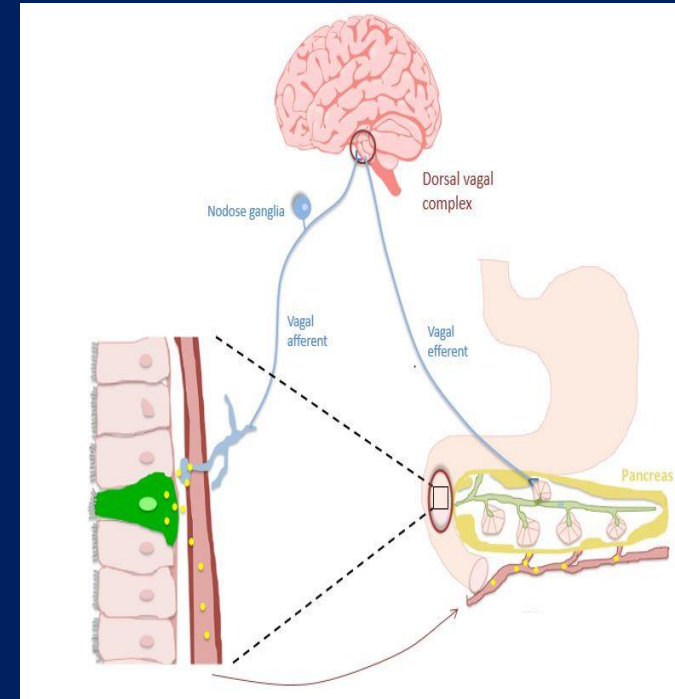
ΠΕΠΤΙΔΙΟ ΥΥ3-36 (1)

- ▣ Πεπτίδιο που εκκρίνεται από το ΓΕΣ (L κύτταρα πεπτικού)
- ▣ Ανακαλύφθηκε το 1980 σαν ορμονικός ρυθμιστής όρεξης
- ▣ Παράγεται με την πρόσληψη τροφής (λίπη) (15-30 min, plateau 1-2h, συνολικά 6h) και μειώνει την κατανάλωσή της
Tatemoto et al, Nature (Lond.) 1980
- ▣ Όπως και η λεπτίνη, διασχίζει τον αιματο-εγκεφαλικό φραγμό και δρα στον τοξοειδή πυρήνα του υποθαλάμου
Tatemoto et al, Nature (Lond.) 1980
- ▣ Το ΡΥΥ **μειώνει** την έκφραση του **NPY** στον τοξοειδή πυρήνα, καθώς και την έκκριση του NPY από τον υποθάλαμο
- ▣ Επίσης, **ενεργοποιεί** νευρώνες του ανορεκτικού **POMC**, μειώνοντας έτσι την κατανάλωση τροφής
- ▣ Μειώνει την ορεξιογόνο γκρελίνη!



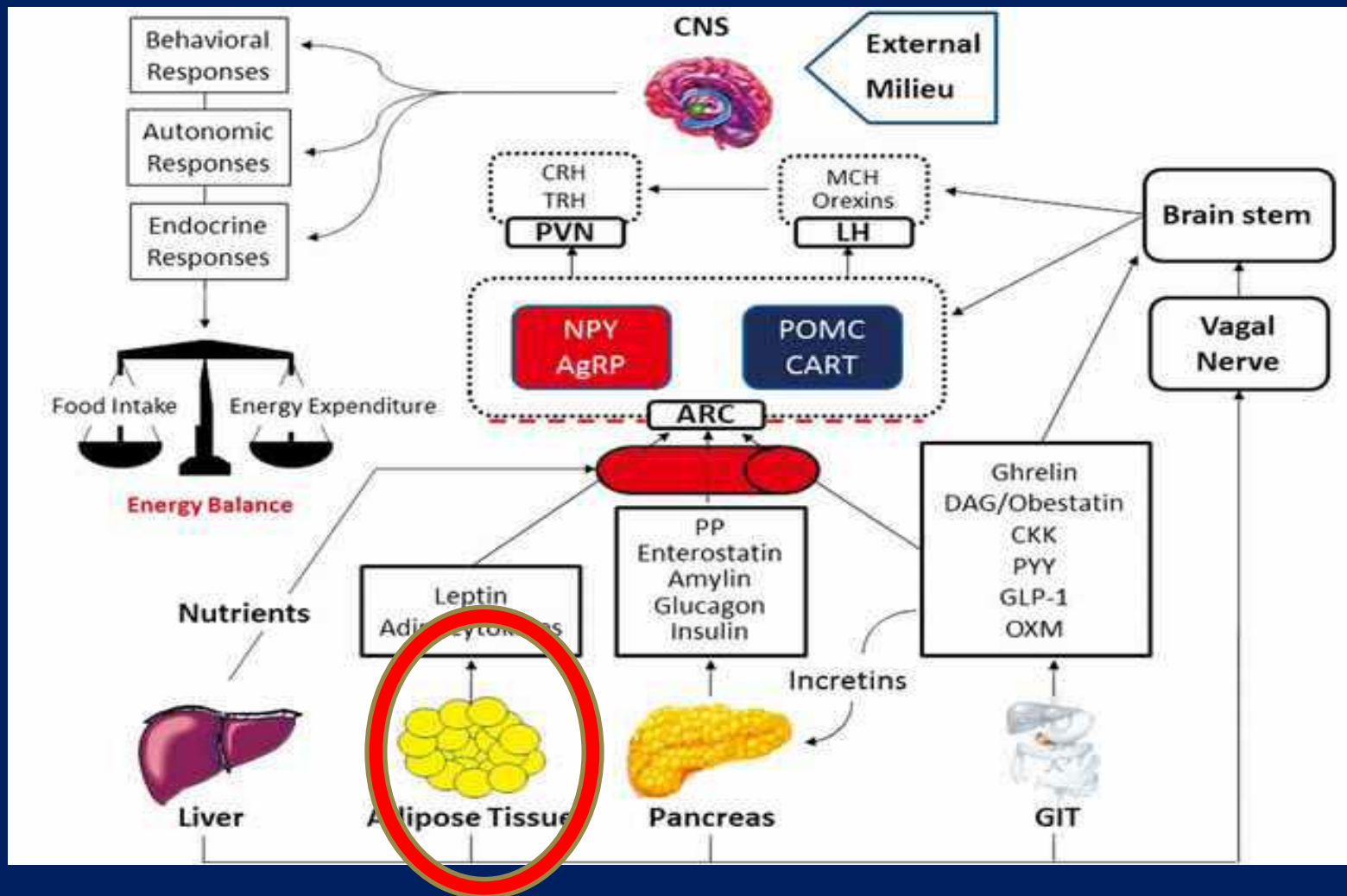
ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΚΟ ΠΕΠΤΙΔΙΟ (PP)

- ▣ Στην ίδια οικογένεια με PYY (36 αμινοξέα)
- ▣ Από νησίδια Langerhans στο πάγκρεας
- ▣ Μειωμένα επίπεδα σε παχύσαρκους
- ▣ Μειωμένη απάντηση στα γεύματα
- ▣ Μειώνει πρόσληψη τροφής μέσω **καταστολής του NPY**
- ▣ Δρα μέσω ραχιαίου πνευμονογαστρικού (βαγοτομή απέκλεισε τις δράσεις του)
- ▣ Μακράς διάρκειας ανάλογα



Tan et al, 2012

Αντιπονεκτίνη και Ρεσιστίνη στον χάρτη



Νεότερα δεδομένα Λιπώδους ιστός, όρεξη και καρκίνος

Serum Adiponectin Concentrations and Tissue Expression of Adiponectin Receptors Are Reduced in Patients with Prostate Cancer: A Case Control Study

Konstantinos Michalakis,¹ Catherine J. Williams,³ Nicholas Mitsiades,³ Jennifer Blakeman,³ Sofia Balafouta-Tselenis,² Aris Giannopoulos,¹ and Christos S. Mantzoros³

¹Laiko University Hospital; ²Department of Pathology, University of Athens Medical School, Athens, Greece; and

³Division of Endocrinology, Diabetes, and Metabolism, Department of Internal Medicine, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts

DOI: 10.1111/eci.12445

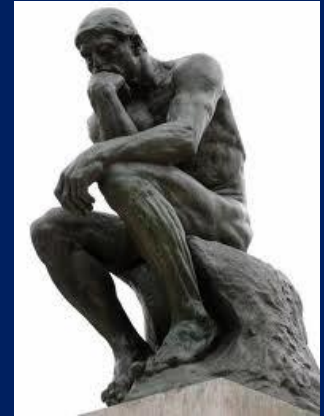
ORIGINAL ARTICLE

In prostate cancer, low adiponectin levels are not associated with insulin resistance

Konstantinos Michalakis^{*†}, Maria Venihaki[†], Christos Mantzoros[‡], Andriani Vazaiou[§], Ioannis Ilias[¶], Alexandros Gryparis^{**} and Andrew N. Margioris[‡]

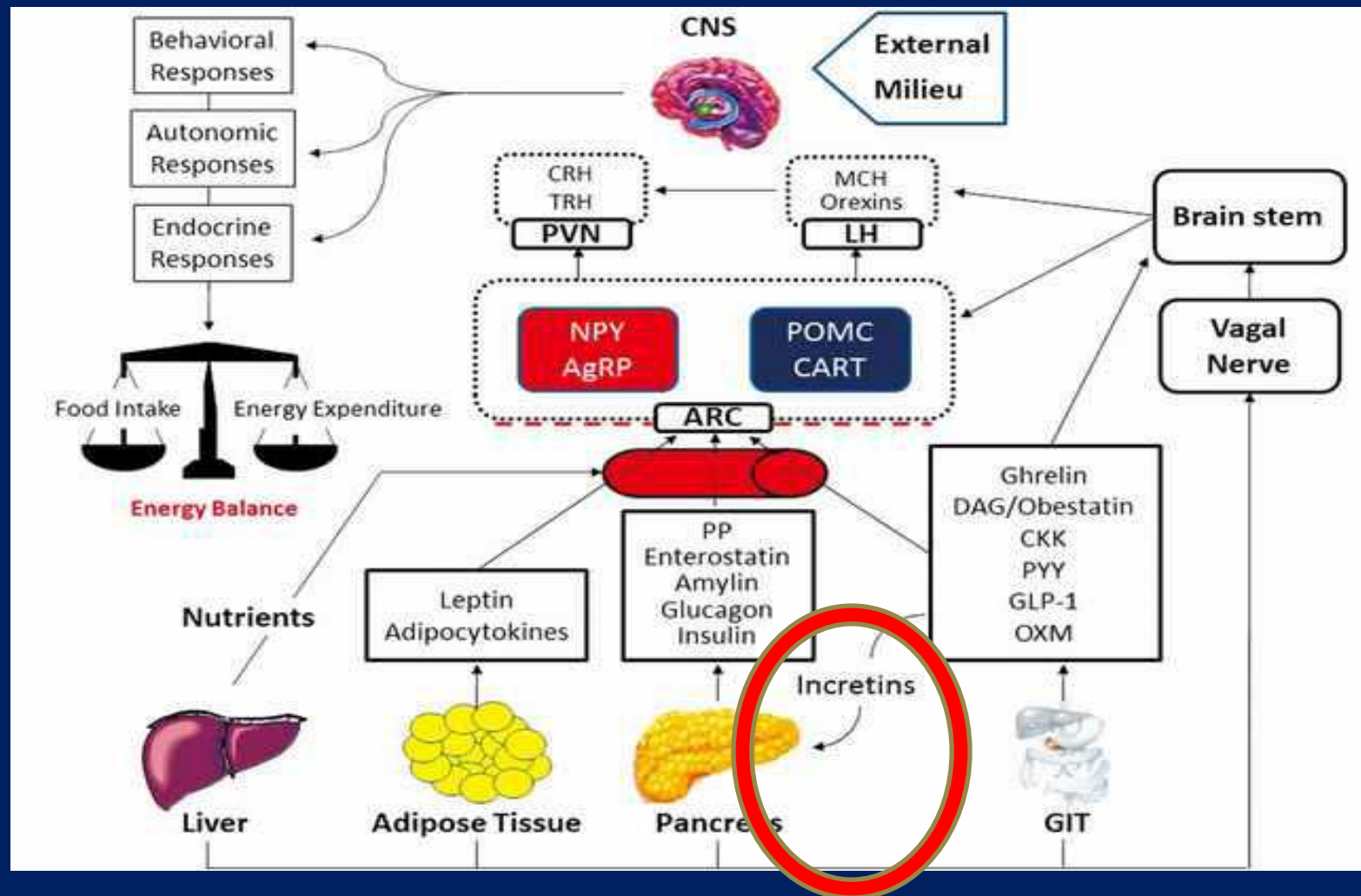
^{*}First Department of Internal Medicine, National and Kapodestrian University of Athens, School of Medicine, 'Laiko' General Hospital, Athens, Greece, [†]Department of Clinical Chemistry, School of Medicine, University of Crete, Heraklion, Crete, Greece, [‡]Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, MA, USA, [§]Second Department of Pediatrics & Diabetes Center, P & A Kyriakou Children's Hospital, Athens, Greece, [¶]Endocrine Department, E. Venizelou Hospital, Athens, Greece, ^{**}Department of Hygiene, Epidemiology and Medical Statistics, National and Kapodistrian University of Athens Medical School, Athens, Greece

Δομή ομιλίας



- ▣ Νευροφυσιολογία της όρεξης
- ▣ Λεπτίνη
- ▣ Ινσουλίνη
- ▣ Γκρελίνη
- ▣ Πεπτίδιο PYY-36, PP
- ▣ **GLP-1**
- ▣ Ανοσοτροποίηση και GLP-1

GLP-1 στον χάρτη



GLP-1 (1)

- Το GLP-1 είναι μία ινκρετίνη που εκκρίνεται από τα ίδια **κύτταρα L** που εκκρίνουν το PYY. Τα κύτταρα L βρίσκονται κυρίως στον **απομακρυσμένο ειλεό και το κόλον** και εκκρίνουν GLP-1, κυρίως ως απάντηση στην πρόσληψη ενέργειας από το στόμα.

Gutzwiller et al, Gut 1999

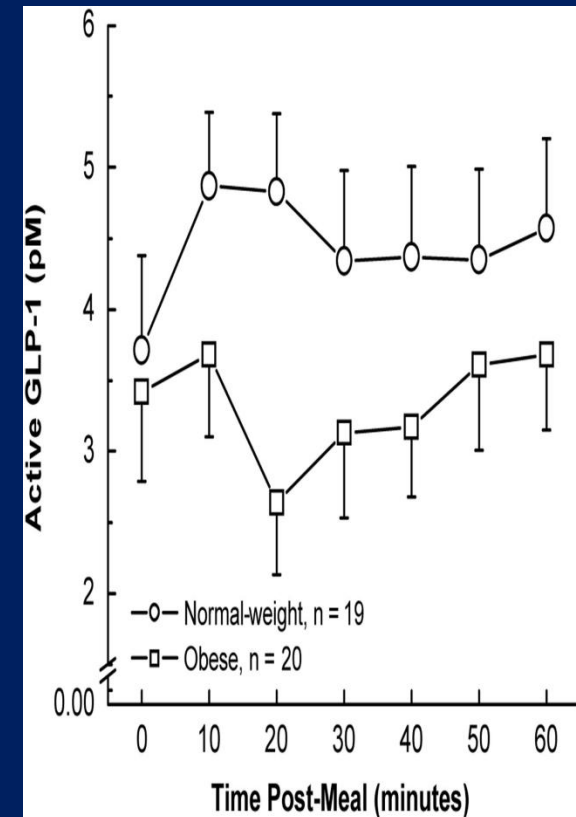
- Το GLP-1 ρυθμίζει την όρεξη μέσω διαφόρων μηχανισμών, που στο τέλος προάγουν τον κορεσμό.
- Καθυστερεί την γαστρική εκκένωση
- Αναστέλλει την έκκριση γαστρικού οξέος
- Ενισχύει την απελευθέρωση ινσουλίνης
- Ελαττώνει την έκκριση γλυκαγόνης
- **Επηρεάζει επίσης το ΚΝΣ για τη μείωση της πρόσληψης τροφής και την πρόκληση κορεσμού, έμμεσα, μέσω διέγερσης του POMC.**



Naslund et al, Int J Obes Relat Metab Disord. 1999

GLP-1 (2)

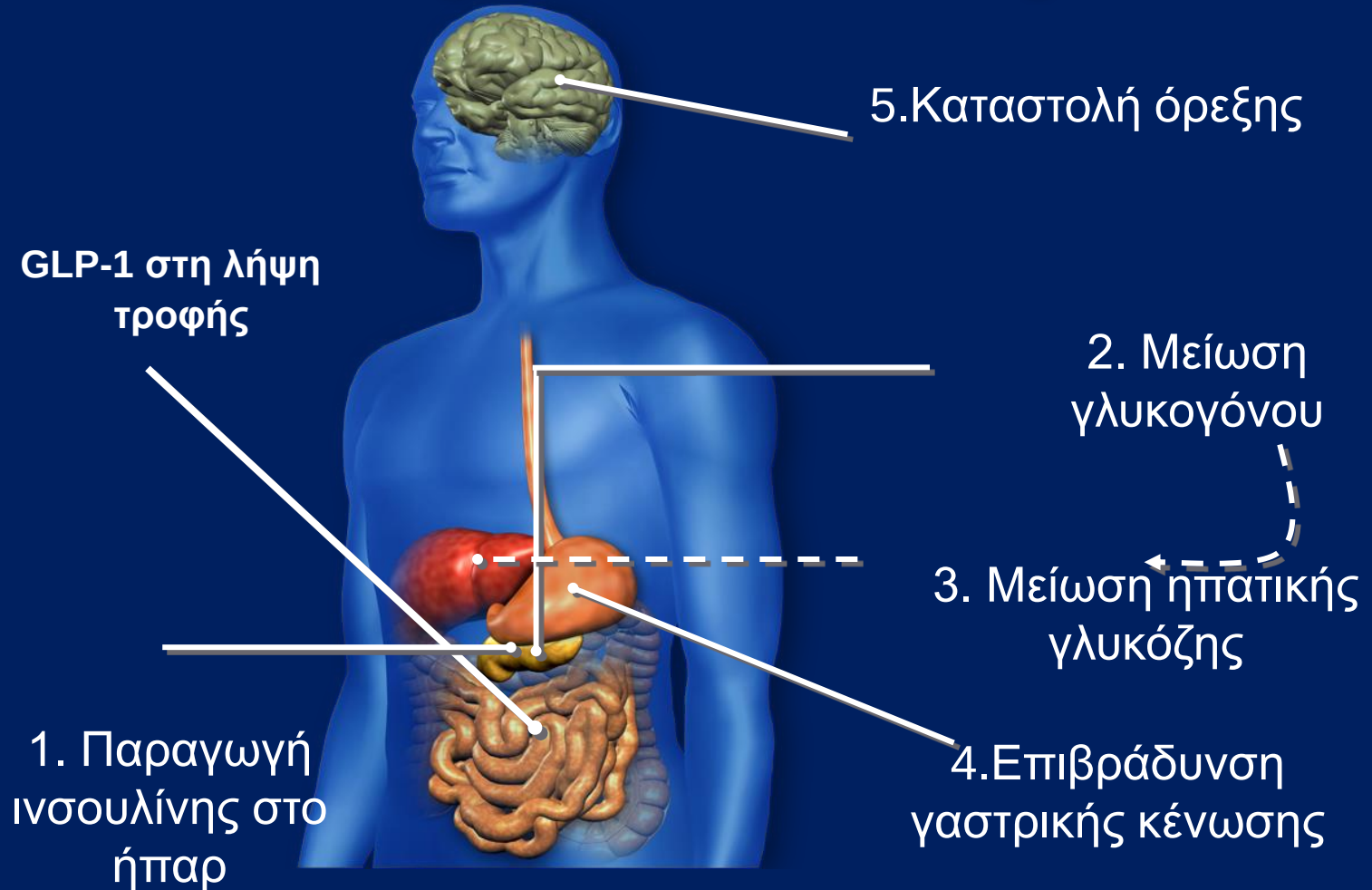
- Εξωγενής χορήγηση GLP-1 μειώνει την όρεξη και την κατανάλωση ενέργειας τόσο υπό κανονικές συνθήκες όσο και σε παχύσαρκα άτομα (δοσοεξαρτώμενη δράση)
- Τα παχύσαρκα άτομα εμφανίζουν μειωμένα επίπεδα GLP-1 (μόνο μετά από γεύμα), που φαίνεται να αποκαθίστανται στο φυσιολογικό μετά την απώλεια βάρους με δίαιτα(αλλά μετά από καιρό ξαναμειώνονται!), ενώ με άσκηση παραμένουν υψηλά!
- Το GLP-1 αυξάνεται 4-20 φορές μετά την κατανάλωση γεύματος (15 min/ 60 min biphasic)
- Αποδομείται από το DPP-IV
- Μελέτες και σε μη διαβητικούς παχύσαρκους (3 mg) με εβδομαδιαίο πλέον σχήμα



Naslund et al, Int J Obes Relat Metab Disord. 1999

GLP-1 (3)

Exenatide / Liraglutide / Semaglutide



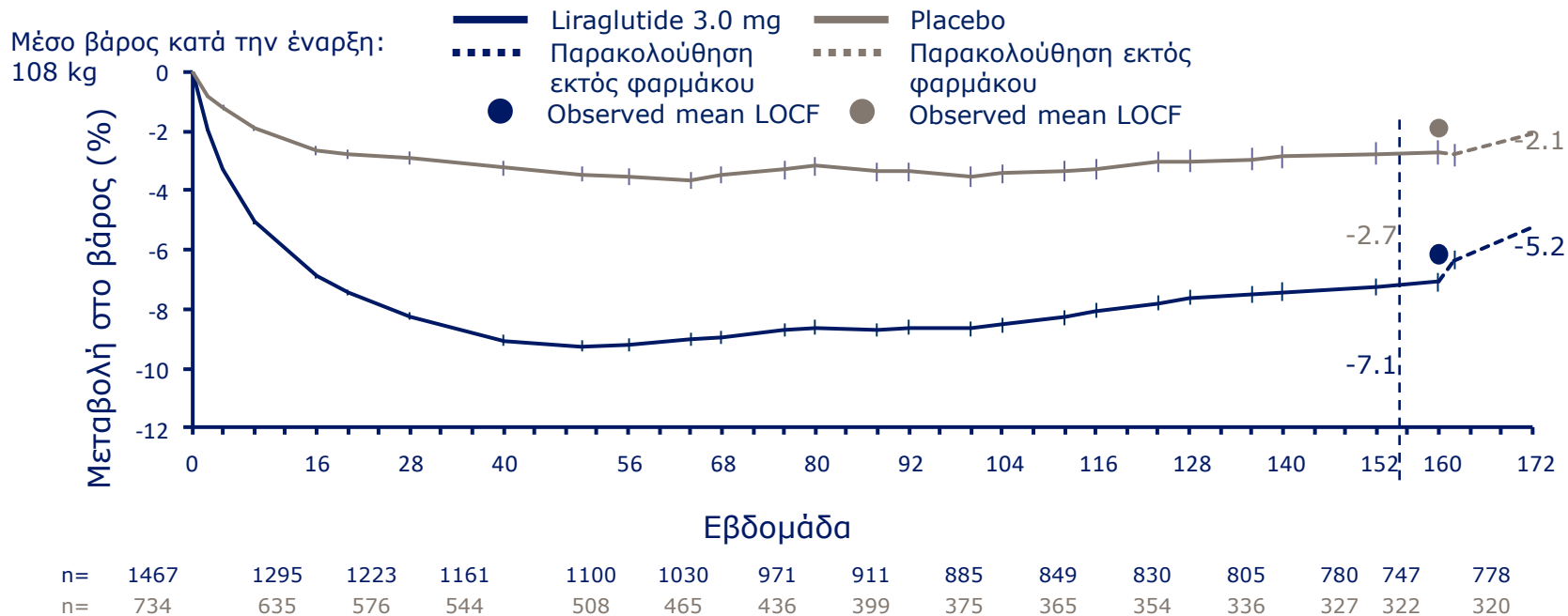
ΛΙΡΑΓΛΟΥΤΙΔΗ



- ▣ GLP1-R agonist
- ▣ Victoza 1,8mg SC –Saxenda 3mg SC
- ▣ 97% ομολογία με ανθρώπινο GLP-1
- ▣ Victoza: εξτρα σε ΣΔ2
- ▣ Saxenda: παχυσαρκία ή BMI >27 + συννοσηρότητα
- ▣ SCALE obesity and diabetes Trial 3mg = εξτρα 5,6 kgr απώλεια ΣΒ σε 56w σε μη διαβητικούς και καλύτερη διατήρηση απώλειας ΣΒ μετά από 56w
- ▣ LEADER Trial in 1,8mg = 13% μείωση κινδύνου σε καρδιαγγειακά συμβάντα σε ασθενείς με ΣΔ2

Αλλαγή στο σωματικό βάρος (%)

0-172 εβδομάδες

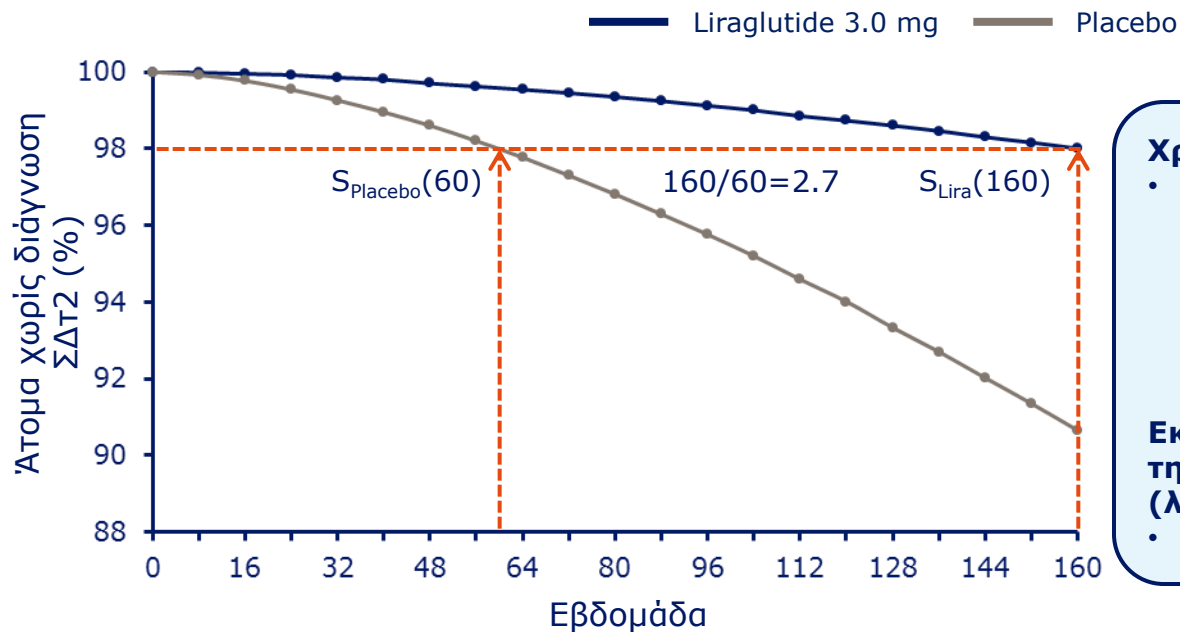


Full analysis set, fasting visit data only. Line graphs are observed means ($\pm$ SE)

Van Gaal et al. *Obes Facts* 2016;9(Suppl 1):182 (Abstract P02.010)

Χρόνος μέχρι την εμφάνιση ΣΔτ2

Πρωτεύον τελικό σημείο: 0-160 εβδομάδες



Χρόνος έως την έναρξη ΣΔτ2:

- Ο εκτιμώμενος χρόνος έως της έναρξης του ΣΔτ2 ήταν 2,7 φορές μεγαλύτερος για τη λιραγλουτιδίνη 3.0 mg έναντι του εικονικού φαρμάκου κατά τη διάρκεια λήψης θεραπείας [95% CI, 1.9 έως 3.9], $p < 0,0001$

Εκτιμώμενη αναλογία κινδύνου (HR) την εβδομάδα 160

(λιραγλουτιδίνη/εικονικό φάρμακο):

- HR = 0,2

Full analysis set. The time of onset of T2DM occurs in between the first of the two required registrations of elevated HbA_{1c} , FPG or 2-hour OGTT plasma glucose, and the diabetes assessment visit prior to the first registration. ΣΔτ2, σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2

Van Gaal et al. *Obes Facts* 2016;9(Suppl 1):182 (Abstract P02.010)

ΣΕΜΑΓΛΟΥΤΙΔΗ

- ▣ GLP1-R agonist με καλύτερη σύνδεση με αλβουμίνες και μειωμένη αποδόμηση από DPP-4
 - ▣ 94% ομολογία με ανθρώπινο GLP-1 and μεγαλύτερο t $\frac{1}{2}$ life
 - ▣ 1/w χορήγηση
 - ▣ Από στόματος = καλύτερη βιοδιαθεσιμότητα μέσω pH
 - ▣ Ozempic – SC Inj once/w in 0,25 / 0,5 / 1mg
- Καλύτερο σε μείωση HbA1c και καλύτερο σε απώλεια ΣΒ σε ΣΔ2 ασθενείς - SUSTAIN trials-
- ▣ Rybelsus – Oral once /d in 3 / 7 / 14 mg δόσεις



Roh & Choi, Int. J Mol. Sci. 2023

ΣΕΜΑΓΛΟΥΤΙΔΗ



- FDA έγκριση 2,4 mg of **Semaglutide** για παχυσαρκία
 - **Wegovy** Inj 1/w
 - STEP trial = απώλεια βάρους 14,9% vs 2,4% με placebo σε 68w
 - Μείωση WBC, BP, λιπιδίων και φλεγμονοδών δεικτών
 - Μεγαλύτερη απώλεια ΣΒ από liraglutide (15,8 vs 6,4%)
 - Semaglutide + Cagrlintide (amylin analog) = ακόμη μεγαλύτερη απώλεια ΣΒ
- (**Cagrisema** = 2,4mg Cagri + 2,4mg Sema)

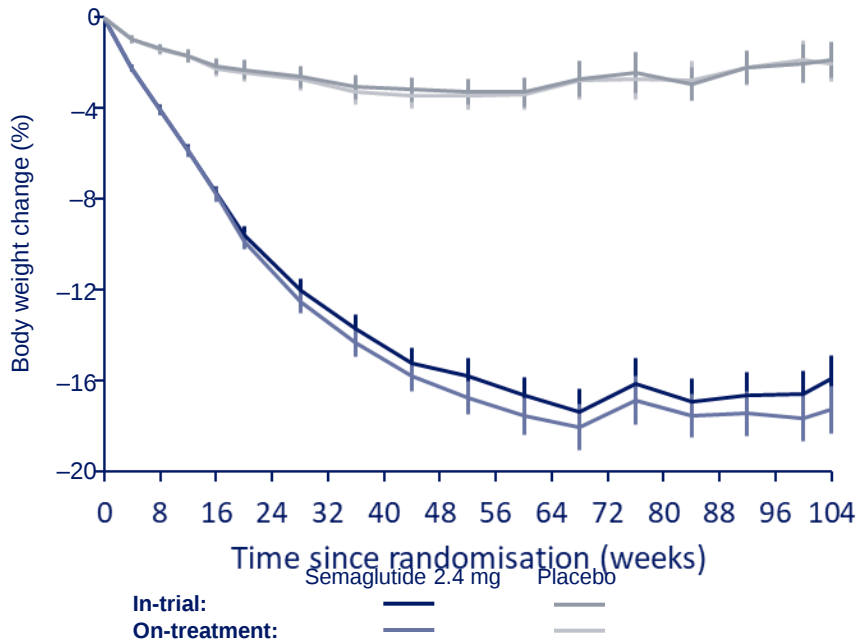


Body weight change

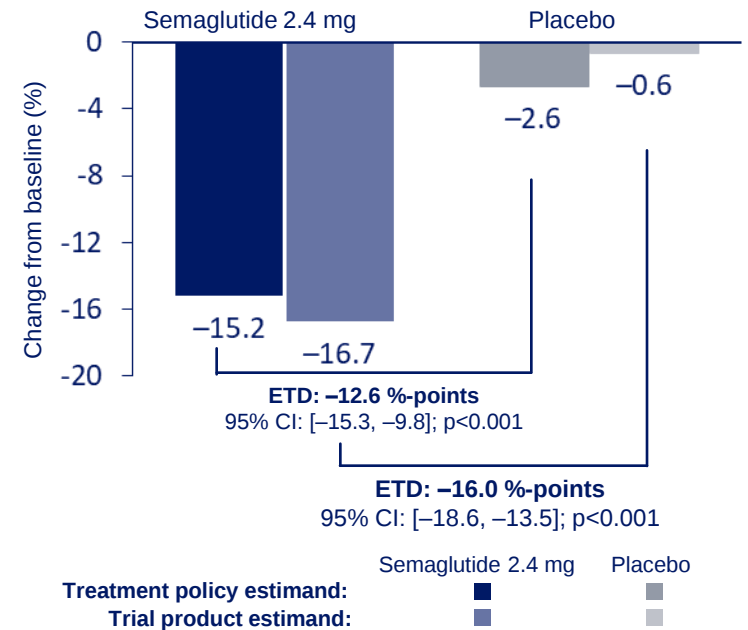
STEP 5

Observed mean change over time

(Mean at baseline: 106.0 kg)

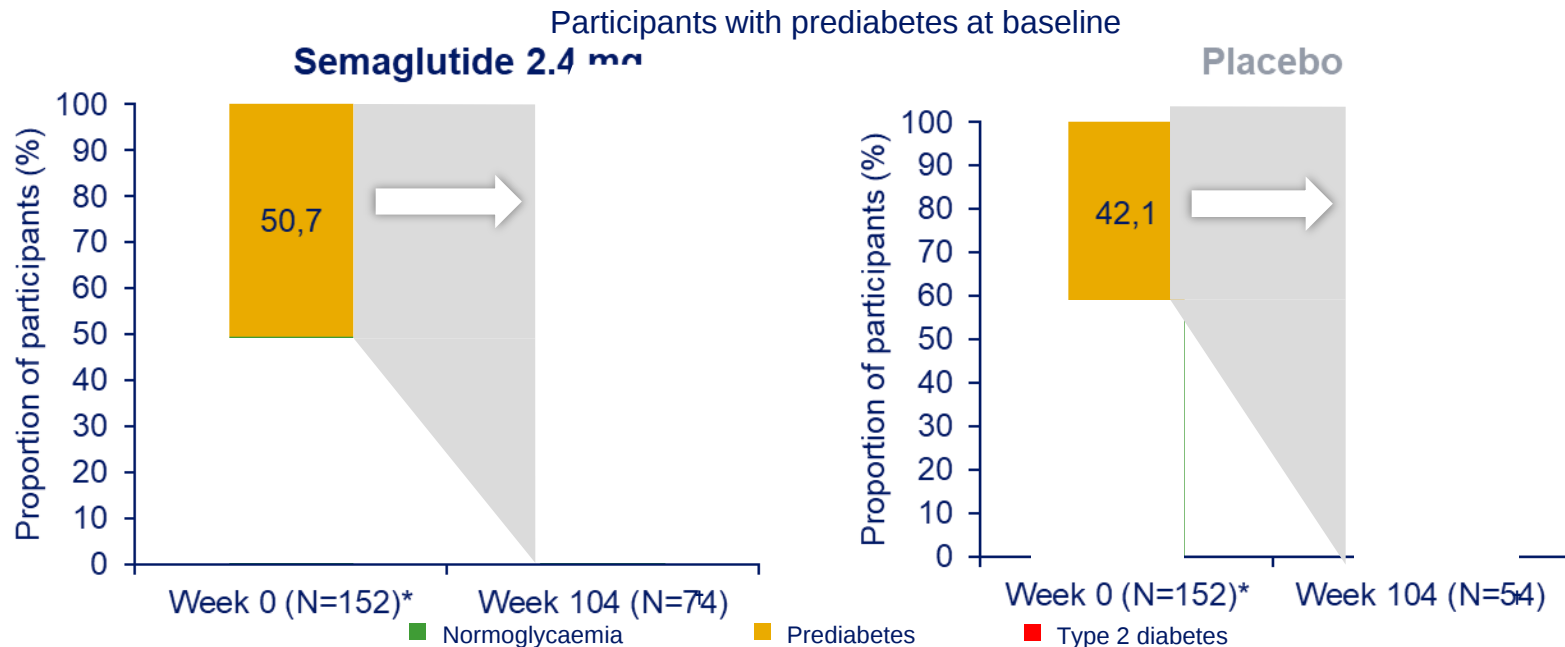


Estimated mean change from baseline to week 104



Shift from baseline to week 104 in glycaemic status

STEP 5



Data are observed data during the in-trial period (regardless of treatment discontinuation or rescue intervention). glycaemic category was evaluated by the investigator based on all available relevant information (e.g. concomitant medication, medical records, and blood glucose parameters) in accordance with American Diabetes Association definitions.

*Number of participants in overall population; *Number of participants with prediabetes at baseline and evaluable data at week 104.
Garvey et al. Nat Med 28, 2083–2091 (2022).

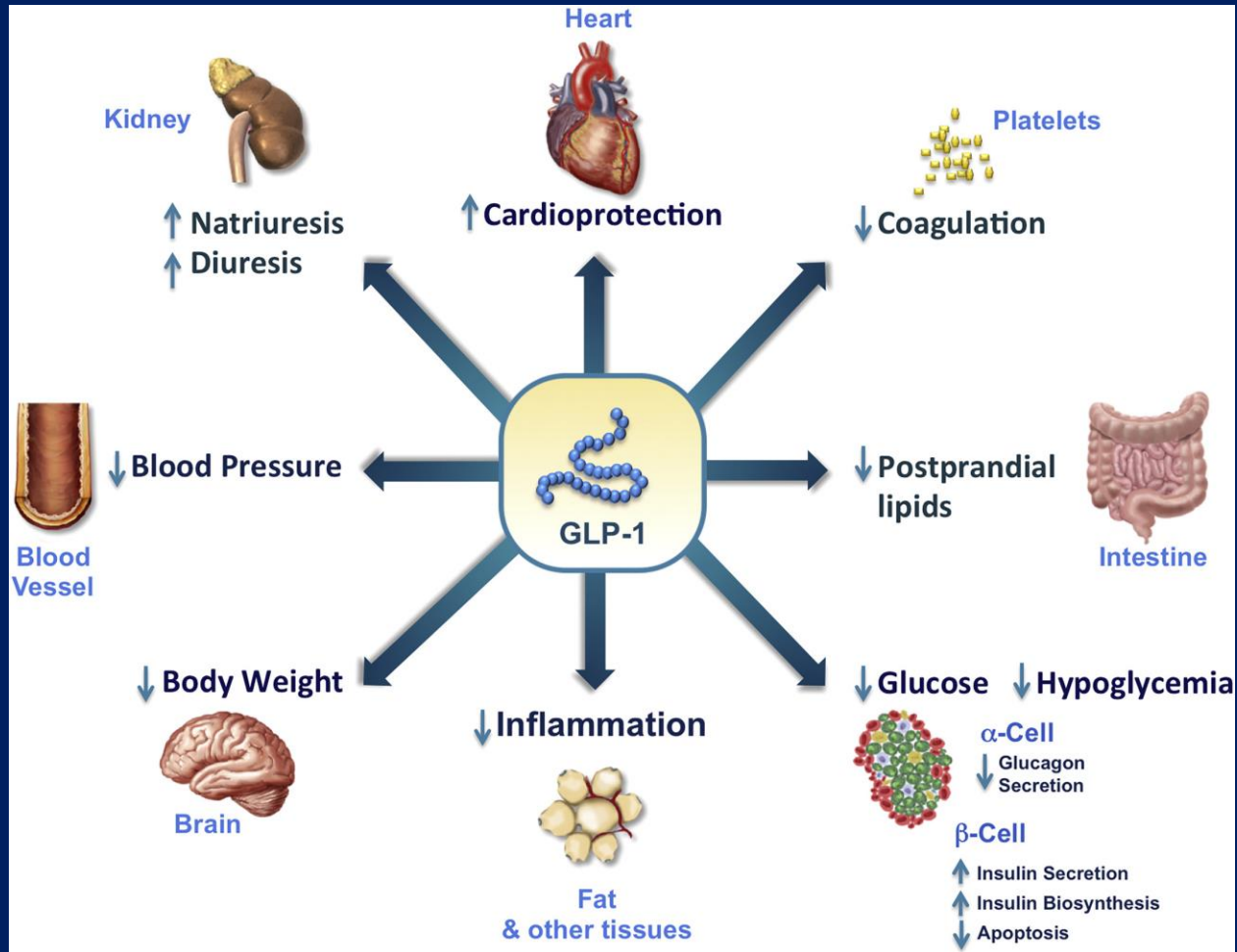
ΤΙΡΖΕΠΑΤΙΔΗ

- ▣ Dual GIP & GLP1-R agonist
- ▣ Ίδια σύνδεση με GIP-R
- ▣ Χ5 μειωμένη σύνδεση με GLP-1 R
- ▣ Μεγαλύτερη μείωση γλυκόζης και ΣΒ
- ▣ Mounjaro Inj σαν εξτρα σε ΣΔ2
- ▣ SURMOUNT-1 study = απώλεια βάρους 15% / 19,5% / 21% σε 5 / 10 / 15mg σε σύγκριση με 3,1 % σε placebo
- ▣ Μείωση WC, λιπιδίων και ΑΠ
- ▣ Orfoglipron per os



Roh & Choi, Int. J Mol. Sci. 2023

Πλειοτροπικές δράσεις



Σε ποιούς

WHO SHOULD USE GLP-1 MEDICATIONS?

PEOPLE WHO SHOULD USE GLP-1 MEDICATIONS? HAVE:

PEOPLE WHO HAVE:

- ✓ BMI ≥ 30
- ✓ BMI ≥ 27 + Weight-Related Issues (e.g., Type 2 diabetes)
- ✓ Tried Other Weight Loss Methods
- ✓ Doctor Approval Based on Health History

VS

WHO SHOULD NOT USE GLP-1 MEDICATIONS?

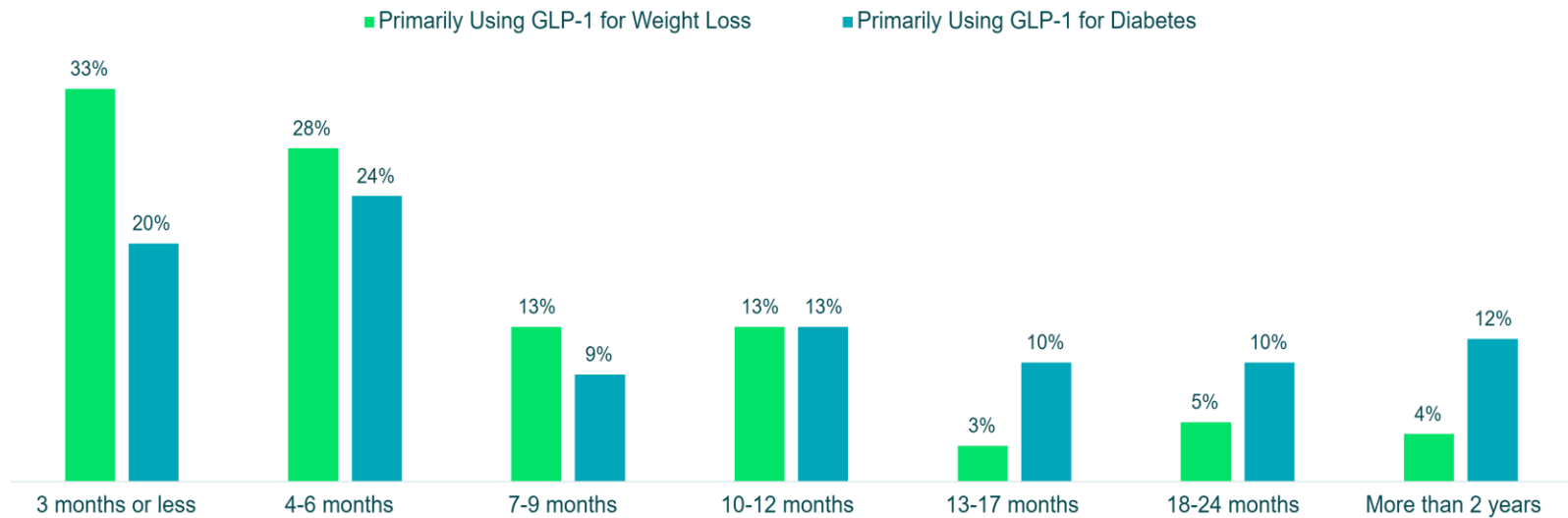
PEOPLE WHO HAVE/ARE:

- ✗ Family History of Thyroid Cancer
- ✗ Adrenal Neoplasia (Disorder 2)
- ✗ Severe Stomach Issues
- ✗ Pregnant or Planning Pregnancy

Για πόσο

LENGTH OF GLP -1 USE

% of past GLP -1 users



Numerator Syndicated GLP -1 Survey November 2023 (n=685 past GLP -1 users) | How long did you use GLP -1 medications in total?

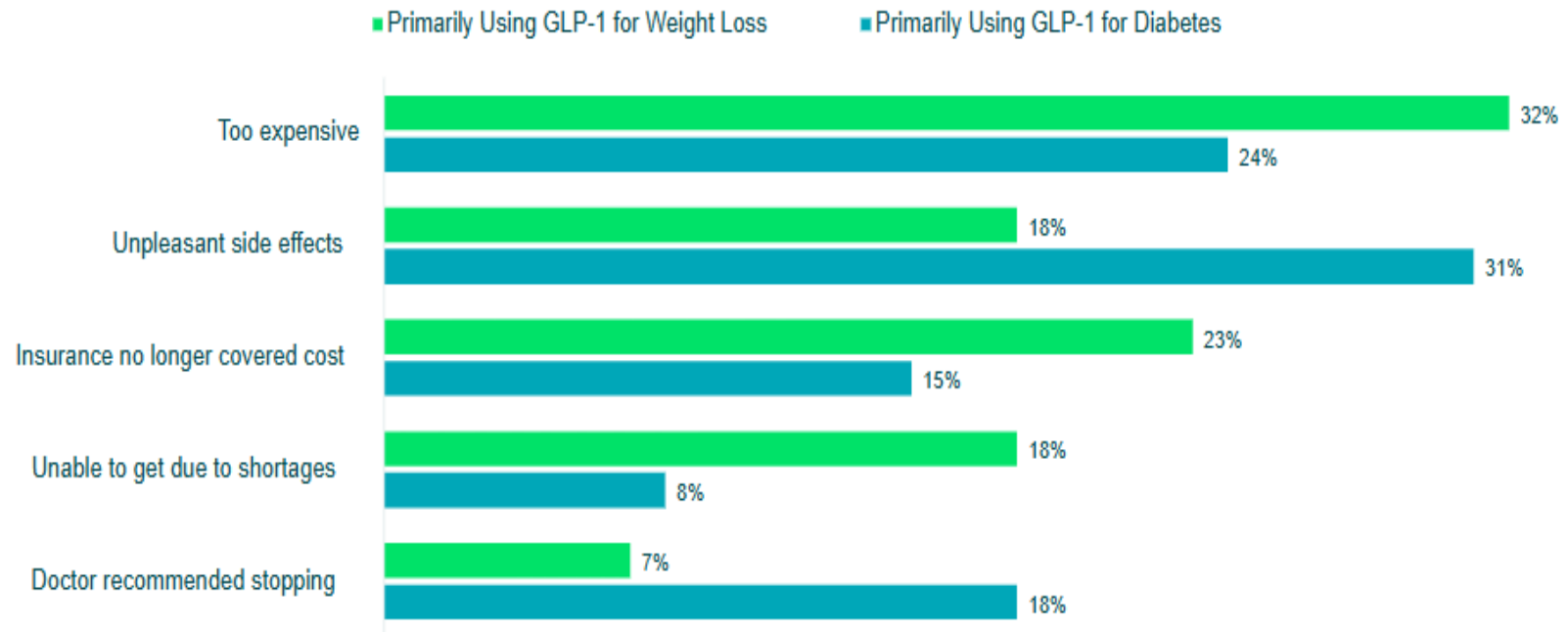
 Numerator

Jain et al, Intern J Clin Pract 2020

Λόγοι διακοπής

REASON FOR STOPPING GLP -1 USE

% of past GLP -1 users | Top 5 reasons shown



Numerator Syndicated GLP -1 Survey November 2023 (n=685 past GLP -1 users) | Why did you stop taking GLP -1 medications?

 Numerator

Numerator, access 2025

Προβληματισμοί

GLP-1 Side Effects



NAUSEA

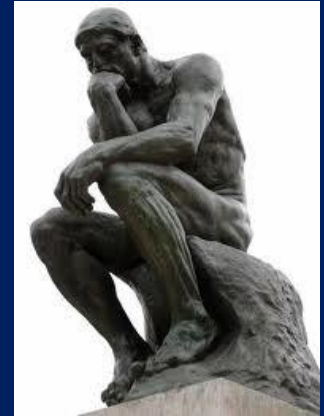


GASTROINTESTINAL
ISSUES



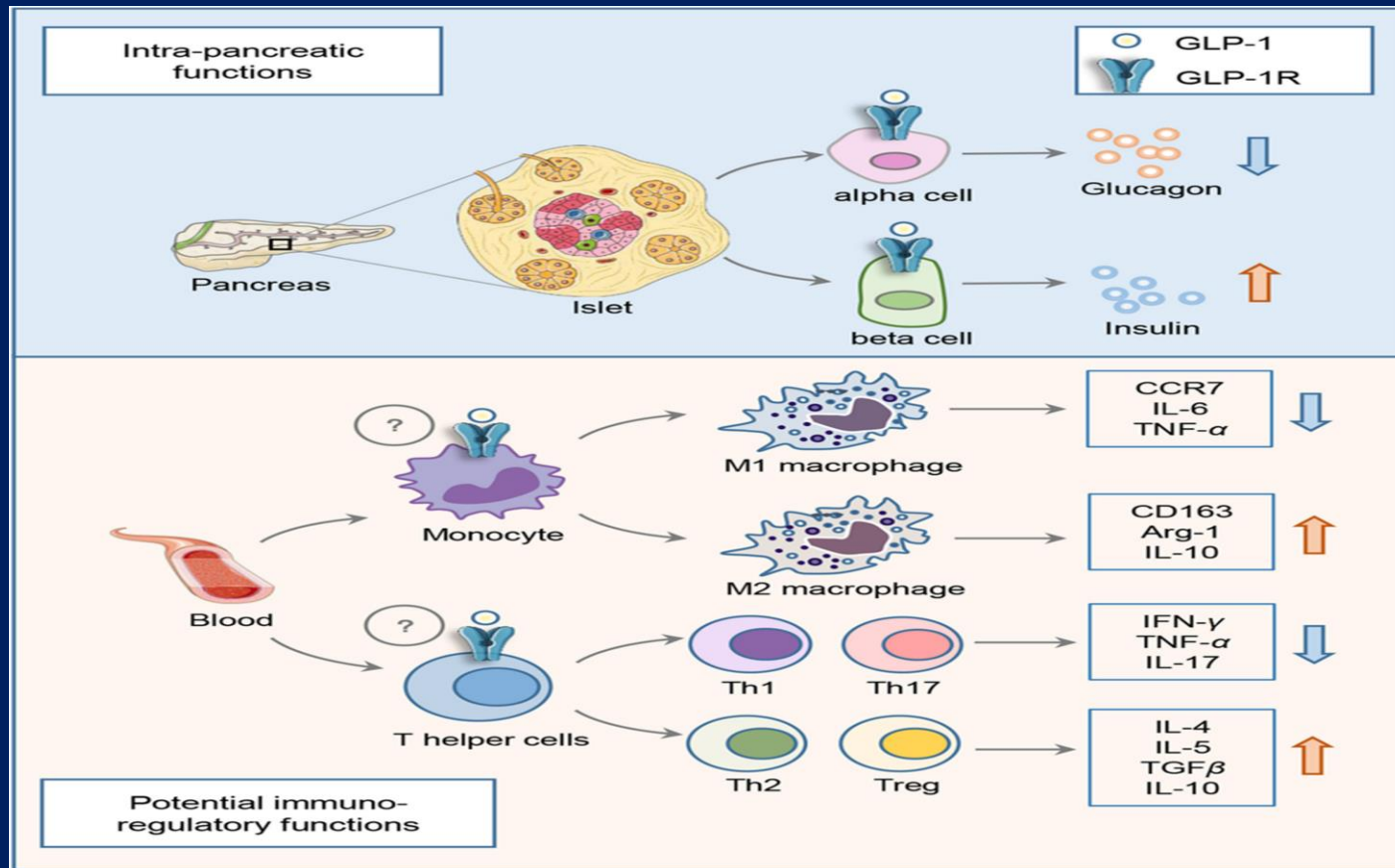
FATIGUE

Δομή ομιλίας



- ▣ Νευροφυσιολογία της όρεξης
- ▣ Λεπτίνη
- ▣ Ινσουλίνη
- ▣ Γκρελίνη
- ▣ Πεπτίδιο PYY-36, PP
- ▣ GLP-1
- ▣ **Ανοσοτροποίηση και GLP-1**

GLP-1 και ανοσοτροποποίηση



Δράση στο ανοσοποιητικό

1. Άμεση Ρύθμιση των Ανοσοποιητικών Κυττάρων

Οι υποδοχείς GLP-1 εκφράζονται σε διάφορα ανοσοκύτταρα, όπως:

Μακροφάγα

T κύτταρα

Δενδριτικά κύτταρα

Επιδράσεις:

Καταστολή προφλεγμονωδών κυτοκινών (π.χ., TNF- α , IL-6, IL-1 β)

Προώθηση αντιφλεγμονωδών κυτοκινών (π.χ., IL-10)

Μετατόπιση μακροφάγων από προφλεγμονώδη φαινότυπο M1 σε αντιφλεγμονώδη φαινότυπο M2



Δράση στο ανοσοποιητικό

2. Αναστολή της οδού NF-κB

Μπορούν να αναστείλουν την οδό σηματοδότησης του πυρηνικού παράγοντα κάππα Β (NF-κB), έναν κεντρικό ρυθμιστή της φλεγμονής. Αυτό οδηγεί σε:

Μειωμένη μεταγραφή φλεγμονωδών γονιδίων

Μειωμένη έκφραση μορίων προσκόλλησης στα ενδοθηλιακά κύτταρα



Key Anti-Inflammatory Biomarkers Affected

Biomarker	Effect of GLP-1 RAs
CRP (C-reactive protein)	↓ Decreased
IL-6	↓ Decreased
TNF-α	↓ Decreased
IL-1β	↓ Decreased
IL-10	↑ Increased
MCP-1	↓ Decreased

Δράση στο ανοσοποιητικό

3. Μείωση του οξειδωτικού στρες

Τα GLP-1 RAs μειώνουν την παραγωγή δραστικών ριζών οξυγόνου (ROS) και βελτιώνουν την αντιοξειδωτική άμυνα, γεγονός που μειώνει περαιτέρω τη φλεγμονή.

4. Εντερική Μικροχλωρίδα και Λειτουργία Φραγμού

Τα GLP-1 RAs μπορούν να επηρεάσουν:

Τη σύνθεση εντερικής μικροχλωρίδας, προωθώντας αντιφλεγμονώδη είδη

Την ακεραιότητα του εντερικού φραγμού, μειώνοντας την ενδοτοξιναιμία και τη συστηματική φλεγμονή



GLP-1 και ανοσοτροποποίηση

Glucagon Like Peptide-1 Receptor Expression



Immune system

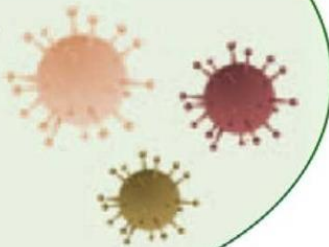
Lymphocytes T and B

Macrophages

iNTK cells

Eosinophils

Neutrophils



Glucagon Like Peptide-1 Receptor Agonists Actions

In vitro



Murine models



Clinical trials



↓ Cytokines production

↓ Pro-inflammatory T-cells

↓ Macrophage infiltration

↑ Regulatory T-cells

Conclusion: Glucagon Like Peptide-1 Receptor Agonists demonstrated to exert anti-inflammatory and immunological proprieties in different experimental models

«όρεξη και εγκέφαλος»...



Ευχαριστώ