

인크레틴 계열 약제의 새로운 기전

경희대학교 의과대학 내분비대사내과
오승준

Pleiotropic Effects of an Incretin Hormone

Seungjoon Oh

Division of Endocrinology & Metabolism, Department of Internal Medicine, Kyung Hee University School of Medicine, Seoul, Korea

Abstract

The incretin hormones glucagon like peptide-1 (GLP-1) and glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) have recently received much attention for their roles in type 2 diabetes therapy. GLP-1 stimulated insulin secretion in a glucose-dependent manner and is secreted by intestinal L cells. It also regulates blood glucose concentration, stomach motility, appetite, and body weight. These actions are mediated through G-protein-coupled receptors highly expressed on pancreatic beta cells and also exert indirect metabolic actions. Activation of GLP-1 receptors also produces nonglycemic effects in various tissues. The pleiotropic effects of GLP-1 have been recently reported. The mechanisms identified in preclinical studies have potential translational relevance for the treatment of disease. Here, the nonglycemic effects of GLP-1, especially those on the liver, central nervous system, and bone, were reviewed. (J Korean Diabetes 2013;14:120-124)

Keywords: Glucagon-like peptide 1, Incretins, Incretin/therapeutic use

서론

인크레틴은 식사 후 혈당치에 의존적으로 인슐린 분비를 강력하게 자극하는 장 호르몬이다. 인크레틴에는 크게 글루카곤양 펩티드-1 (GLP-1)과 glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP)가 있는데, 췌도 β세포에서 발현되는 G단백결합수용체를 통해 인슐린 분비 작용이 일어난다. GLP-1과 GIP수용체는 비췌도세포에서도 광범위하게 발현되고 간접적 대사작용을 수행하기 때문에 인크레틴 호르몬의 췌장의 작용에 대한 관심이 크게 증가하고 있다. 제2형 당뇨병 환자의 치료를 위해 인크레틴 수용체에 작용을 강화시키는 방법으로는 크게 두 가지가 가능하다. 첫째로 GLP-1의 N 말단을 잘라 비활성화 시키는 dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) 효소를 억제시키는 방법은 경구로 약제를 투여할 수 있다. 둘째로는 사람 GLP-1과 상동성이 있는 또는 비포유류의 GLP-1 작용제를 주사로 투여하는 것이다. GLP-1과 GIP의 인슐린분비 특성에

대해서 알려지지는 이미 25년이 넘었지만 인크레틴의 새로운 작용에 대해서는 현재 많은 연구들이 진행중이다. 여기에서는 인크레틴, 특히 GLP-1의 최근에 밝혀진 췌장의 작용에 대해서 살펴 보고자 한다.

본론

1. 간

GLP-1 수용체 작용제들은 간에서의 포도당 생성을 억제하고, 간의 지방량을 감소시킨다. 그러나 간세포에서 GLP-1 수용체 (GLP-1R)가 발현되는지의 여부에 대해서는 아직도 논란이 있다. GLP-1 수용체 영역을 코딩하고 있는 프라이머를 사용하여 간 RNA의 PCR 분석을 해 본 결과 전체 길이의 (1.4 kb) GLP1r mRNA 전사물의 발현을 관찰할 수 없을 뿐 아니라[1] GLP-1 작용제에 대한 cAMP의 반응을 관찰 할 수 없었다[2]. 반대로 RT-PCR을 사용하여 GLP1r mRNA 전사물(453

bp)이 검출되었다고도 하고 쥐의 간세포 단백질 추출물을 이용하여 웨스턴블롯 분석을 한 결과 ~56kDa의 GLP-1R 추정 면역반응 단백질이 확인되었다는 보고도 있다[3].

사람 간세포에서 RT-PCR과 웨스턴블롯을 이용하여 GLP-1R 발현 역시 보고되었다. 그러나 수용체 자가조직방사선촬영을 이용하여 사람 간 조직에서 특정 GLP-1R 결합부위가 발견되지는 않았다. 이러한 결과의 차이점은 중간 다양성 그리고/또는 항혈청의 감수성 및 특이성 관련 기술적 문제에 의한 것으로 보인다. 사람 간세포가 GLP-1R을 발현하는지에 관해서는 아직도 불분명하다. GLP-1R 작용제는 내인성 포도당생성을 억제하는데, 그 기전은 아직 밝혀지지 않았다. GLP-1은 인슐린 분비를 자극하거나 뇌를 통한 경로를 이용하여 간접적으로 간에서의 포도당 생성을 조절할 것으로 보고 있다. GLP-1은 수컷 생쥐에게 2시간 동안 고인슐린-정상혈당 클램프 실험을 진행하는 동안 측뇌실로 GLP-1 (0.01 mg/min)으로 투여한 결과 간에서의 포도당 생성을 억제시켰으나 반대로 exendin-9 (Ex-9) (0.01 mg/min)을 투여한 결과 GLP-1 의존적인 간에서 포도당 생성의 억제가 둔화되었다[4]. 내인성 포도당 생성의 억제는 GLP-1을 당뇨병이 없는 쥐의 궁형핵에 투여하였을 경우 관찰할 수 있었지만, 제3 뇌실 또는 뇌실결핵에 투여하였을 경우에는 아무런 효과가 없었다[5]. 그러나 정맥당부하검사를 시행하는 동안 제3 뇌실에 GLP-1을 투여하였을 경우 인슐린 분비가 증가되었다. 반대로 뇌실결핵에 GLP-1을 투여하였을 경우 섭식이 억제되었지만, 궁형핵의 GLP-1 투여는 섭식에 아무런 영향이 없었다[5]. Gp1r-/- 생쥐에서는 간의 Akt와 GSK-3 β 의 인산화와 간에서의 포도당 생성의 억제에 결합이 있었다[6]. 그러므로 약리학적, 생리적 GLP-1R 신호는 동물에서 내인성 포도당생성 억제에 있어 부분적으로 중추 신경계를 통해서 이루어 진다고 볼 수 있다.

내인성 포도당 생성의 억제는 주로 인슐린 및 글루카곤 치의 변화로 인해 이뤄진다. 그러나 임상 연구들 대다수는 GLP-1R 활성화에 따른 혈장 인슐린치의 변화를 조절하지 못하였거나 간포도당배출을 독립적으로 억제할 수 있는 혈중 인슐린치(~150 - 175 pM)를 유지하였다. 이와는 대조적으로 비당뇨병 환자들을 대상으로 2시간 채장 클램프(혈장 인슐린치를 내인성 포도당생성을 억제하지 않을 수치로 유지(~25 pM))를 시행하는 동안 GLP-1 (1.2 pmol/kg/min)을 투여한 결과 내인성 포도당 생성이 억제 되었다. 이는 GLP-1이 인슐린과 글루카곤과는 별개로 간포도당생성을 억제시킬 수 있다는 것을 보여주는 것이다. 이 연구의

조건은 일시적으로 당뇨병 상태(혈장 포도당 농도 상승과 글루카곤/인슐린 비)와 유사하였지만, 당뇨병 환자에서도 췌도 호르몬의 변화와는 독립적으로 GLP-1이 내인성 포도당 생성을 억제할 지에 관해서는 분명치 않다.

GLP-1R 작용제는 고지방 식이 또는 유전적으로 비만한 쥐들에 있어 간의 지방증을 경감시키고 간 효소를 감소시킨다[7,8]. 그러나 간의 지방증의 감소는 체중 감소에 의해서도 흔히 관찰된다. 반대로 GLP-1 작용제인 AC3174 (30 mg/kg/day for 4 weeks)로 치료한 결과 고트랜스지방 식이를 먹인 생쥐에서 간의 무게 감소와 간의 지방량 감소가 관찰되었다[9]. 중추에서 GLP-1R 신호의 급성 활성화는 고지방식이를 먹인 생쥐의 말초 고인슐린혈증인 상태에서 간의 중성지방량의 빠른 속도로 감소시킨다. 그러나 간의 중성지방 분비는 고지방식이를 한 생쥐에게 Ex-4를 뇌실로 주사하였을 때 말초 고인슐린혈증이 없는 상황에서도 간에서의 중성지방 분비는 감소하였다[1]. GLP-1R 활성화는 간의 지방을 감소시킨다는 사실은 명확하다. 이것은 간에서의 지방 합성, 지질 산화에 영향을 주는 것으로 보고 있지만 아직 명확한 기전은 밝혀지지 않았다.

GLP-1R 작용제는 사람의 간지방증 역시 감소시킨다. 혈당조절이 되지 않는(A1c = 8.2%) 제2형 당뇨병 환자들을 대상으로 exenatide (10 μ g, bid) 이용하여 무작위 배정 개방연구로 3년간 진행해 본 결과 ALT치를 감소시켰다[10]. 그러나 체중이 감소된 대상의 84%와 체중이 최고 12.5 kg까지 감량된 대상들에서 ALT가 감소되었지만, 체중 감소가 없었던 대상에서는 ALT의 변화가 없었다. 제2형 당뇨병 환자들을 대상으로 liraglutide (1.8 mg/day)과 메트포르민 (1.5 - 2 g/day)를 26주간 병용투여 하였을 경우 간 지방증의 대리표지자인 간에서 비장의 감쇠비가 증가하였고, ALT 수치가 감소하였다[11]. 그러나 liraglutide 역시 체중 감소를 유발하고(~ 3 kg) 지방증을 감소시키는 역할을 한다. GLP-1R 작용제는 간의 지방증과 체중 감소를 동시에 유발하기 때문에 간의 지방증 감소가 GLP-1R 작용제가 체중감소와는 독립적인 작용에 의한 것인지를 구분하는 것은 어렵다. 제2형 당뇨병 환자들에게 exenatide (10 μ g bid)와 pioglitazone (45 mg/day)를 12 개월간 병용 투여하였을 때, 체중의 변화는 없었지만 간의 중성 지방량은 감소하였고, 간효소 수치 감소, 아디포넥틴 수치는 증가하였다[12]. 그러므로 GLP-1R 활성화는 간에서 지방합성, 분비, 섭취 또는 산화를 조절하여 체중변화와는 독립적으로 간의 지방량을 감소시킬

가능성이 있다.

2. 뇌

GLP-1은 중추신경계 내에서 생산되고 말초에서는 L세포에서 생산된 뒤 혈액뇌장벽을 통과하고 구심성 미주신경을 통해 뇌와 소통한다. 이러한 신호전달경로의 상대적 중요성은 규명하기 어렵다. GLP-1 수용체는 뇌 전반 걸쳐, 즉 혈당의 항상성, 장 운동, 음식 섭취, 혐오 신호, 심혈관 기능을 조절하는 영역에서 발현된다. GLP-1R 신호는 신경보호적, 신경영양적 효과를 수행하기 때문에 신경변성질환의 치료에 적용될 수 있다.

알츠하이머병은 아밀로이드 β (A β)와 미세관관련 단백질 Tau의 침착이 특징으로 노년판(senile plaque), 신경원섬유매듭(neurofibrillary tangle), 진행성 치매를 만든다. 아밀로이드 β 를 뇌실내 급성 대량주입(10-100 nmol)을 하면 고주파 자극에 의해 유도된 장기강화작용(long-term potentiation)이 감소한다. 그러나 GLP-1R 작용제(15 nmol, i.c.v)는 수컷 쥐에서 아밀로이드 β 에 의한 장기강화작용의 감소를 막았다[13]. GLP-1 또는 Ex-4 (3.3-6.6 ng 또는 0.2 ng 각각)을 마른 수컷 생쥐의 측뇌실로 주입하였을 때 내인성 아밀로이드 β 치가 감소되었고, 쥐 해마의 일차배양을 GLP-1 5-20 nM, Ex-4 100-500 nM로 24시간 처리하였을 때 아밀로이드 β 에 의한 신경세포의 사멸을 막을 수 있었다[14]. 외인성 아밀로이드 β 는 JNK/TNF- α 경로도 활성화시켜 배양된 해마 신경세포의 인슐린 작용 장애를 유발한다. Ex-4 (25 nmol/kg/day, 3 주간, 복강내 주입)은 수컷 아밀로이드 전구물질 단백질(amyloid precursor protein, APP)/PS1 유전자주입 생쥐 해마신경세포에서 아밀로이드 β 유도 JNK 활성화를 막고 세린 인산화를 감소시켜 뇌 인슐린 신호전달, 공간 기억, 기억력을 개선시켰다[15]. 반대로 Glp1r-/- 생쥐는 펄스 자극 후 해마에서 손상된 시냅스 형성력과 기억 형성과 둔화된 장기강화작용 소견이 관찰되었다[16]. 내인성 GLP-1R은 기억의 조절과 신경세포의 통합성에 있어 매우 중요하다. Glp1r-/- 생쥐에서 아데노관련 바이러스로 해마에 GLP-1R의 발현을 유도할 경우 학습력 저하를 경감시키고 카이닌산 유발 신경독성을 감소시킬 수 있다[17]. 현재 알츠하이머병 환자들을 대상으로 liraglutide (1.8 mg/day)에 매일 투여하여 그 효과를 확인하기 위한 이중맹검 임상연구가 진행되고 있어, 그 결과가 주목되고 있다.

파킨슨병은 흑질선조체 신경세포(nigrostriatal neuron)에서의 도파민 신호전달의 소실이 특징인 질환

으로 흑질선조체에서도 GLP-1R이 발현된다. GLP-1 또는 Ex-4 (0.1 μ M)은 쥐의 대뇌피질세포로부터 분리된 신경세포의 일차배양 실험에서 저산소 손상 동안의 세포 생존력을 유지시킨다. 이들 작용은 Ex-9 (10 μ M)에 의해 차단되고 Glp1r-/- 생쥐의 신경세포에서는 관찰되지 않는다[18]. 쥐의 일차 복측 중간엽세포를 도파민성 독소 6-수산화도파민에 노출을 시켰을 때 GLP-1 또는 Ex-4 (0.1 μ M)가 세포사멸사를 감소시키고 생존을 유지시켰다[18]. GLP-1의 보호효과는 PKA 또는 PI3K 억제제 의해 소실되었다. 생쥐에게 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine (MPTP)를 노출시켜 화학적으로 유도된 파킨슨병 모델에서 7일간의 지속적인 Ex-4 투여 (20 nM, 0.25 μ l/hr, i.c.v.)는 신경세포 사멸을 막고, 뇌 도파민치를 유지시켰으며, 운동기능을 보존시켰다. 8주령 수컷 C57BL/6 생쥐에게 EX-4 (4x10 μ g/kg, i.p.)의 급속 투여를 하였을 때 복측 중뇌에서 MPTP 유도 미세아교세포 활성을 막고, TNF- α 와 IL- β mRNA를 감소시켰다. 또한 신경세포의 밀도를 유지시켰다[19].

근위축측상경화증(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)은 중추신경계 운동 신경세포의 진행성 퇴행이 특징인 병이다. 척수신경세포와 유사한 NSC19 신경세포주에 과산화수소에 의한 산화스트레스를 준 후 Ex-4 (100 nM)을 투여할 경우 세포 생존성을 개선시키고 과세포사멸사를 줄일 수 있었다[18]. ALS의 유전모델인 SOD1 G93A 생쥐에서 Ex-4 (3.5 pmol/kg/min, s.c.)을 12 주간 투여한 결과 척수 구조를 유지할 수 있었고, 요추에서 caspase-3 양성 신경세포가 감소되었고, 운동 신경세포의 밀도가 유지되었다[20].

뇌에 허혈성 손상을 준 후 GLP-1R을 활성화시키면 세포 사멸을 감소시킨다. 중대뇌동맥 차단 15분 전에 Ex-4 (21 ng, i.c.v.)을 투여한 실험에서 야생형 생쥐에서는 뇌경색의 크기가 감소하였지만 Glp1r-/- 생쥐에서는 예방효과가 없었다[18]. 8 주령 수컷 생쥐에게 중대뇌동맥 손상 후 Ex-4 (10 μ g) 정맥 투여 한 결과, 허혈 경계영역에서의 산화스트레스, 염증, 세포사멸사 세포들의 숫자가 감소하였다[21]. 그러나 이러한 효과들이 GLP-1이 직접 신경보호/신경재생효과를 이끌어 내는 것인지 아니면 뇌에서 간접적인 기전으로 작용하는 것인지는 불분명하다. 9명의 건강한 남성들을 대상으로 체장 클램프를 하는 동안 GLP-1 (1.2 pmol/kg/min)을 주입한 결과 뇌에서 포도당 제거율이 증가하고 뇌내의 포도당 농도가 감소하고, 혈액뇌장벽을 넘는 혈류를 증가시켰다[22]. 뇌에서 포도당 제거율의 개선은 뇌로 가는 혈류가 증가했음을 뜻하지만 뇌혈류는

직접 측정하지는 않았다. GLP-1의 신경보호효과 가능성은 뇌의 혈류의 변화 또는 뇌의 고혈당 감소를 통해 간접적으로 이루어질 가능성을 의미한다고 볼 수 있다. 이 점에 대해서는 보다 많은 연구가 필요한 상태이다.

3. 뼈

GLP-1R 작용제가 직접 골형성 또는 골흡수를 직접 매개하는지에 대한 증거는 많지 않다. 설치류에서 칼시토인을 분비하는 C 세포에서 GLP-1R이 발현되고, 쥐와 생쥐에서 GLP-1R 활성화는 칼시토닌 분비를 빠른 속도로 증가시킨다[23]. 반대로 *Glp1r*^{-/-} 생쥐는 갑상선에서 칼시토닌 mRNA 전사물이 감소되고, 파골세포의 활성도가 증가하여 골감소증, 골흡수가 증가하게 된다. 이런 결과는 칼시토닌 투여에 의해 역전된다[24]. 지속적인 GLP-1R 활성화는 골형성 및 골흡수 표지자에 좋은 변화를 만들지만, GLP-1R 작용제가 사람에서 골강도 또는 골질에 변화를 일으킨다는 보고는 아직 없다.

결론

GLP-1 수용체들은 체장의 조직에 광범위하게 분포되어 있으며, GLP-1 작용제들은 전임상 연구들에서 다양한 세포와 조직에서 다표현형발현 효과를 보여 주었다. 그러나 대부분의 생체내 실험에서는 비슷한 정도의 혈당강하효과를 보이거나 체중감소가 일어나는 활성비교자 없이 진행되었기 때문에 GLP-1의 직접 또는 간접 효과인지, 아니면 체중감소나 혈당 개선 효과에 따른 2차 효과인지를 정확하게 알기가 어렵다는 문제가 있다. 또한 다양한 GLP-1의 효과들 중에는 설치류 및 동물실험에서는 완전히 증명이 되었지만, 동일한 결과가 사람에서 관찰되지 않는 것들도 있다. 예를 들어 쥐에서 증명된 체도 β 세포의 증식과 같은 것이다. 그러므로 인크레틴을 이용한 치료의 증가와 더불어 성공적인 치료제로서의 활용을 위해서 향후 인크레틴의 생물학적 기전뿐 아니라 단일 분자 내의 인크레틴 관련 펩티드 에피토프 등과 같은 다양한 연구가 진행되어야 할 것으로 보인다.

참고문헌

1. Panjwani N, Mulvihill EE, Longuet C, Yusta B, Campbell JE, Brown TJ, Streutker C, Holland D, Cao X, Baggio LL,

- Drucker DJ. GLP-1 receptor activation indirectly reduces hepatic lipid accumulation but does not attenuate development of atherosclerosis in diabetic male ApoE(-/-) mice. *Endocrinology* 2013;154:127-39.
2. Flock G, Baggio LL, Longuet C, Drucker DJ. Incretin receptors for glucagon-like peptide 1 and glucose-dependent insulinotropic polypeptide are essential for the sustained metabolic actions of vildagliptin in mice. *Diabetes* 2007;56:3006-13.
3. Svegliati-Baroni G, Saccomanno S, Rychlicki C, Agostinelli L, De Minicis S, Candelaresi C, Faraci G, Pacetti D, Vivarelli M, Nicolini D, Garelli P, Casini A, Manco M, Mingrone G, Risaliti A, Frega GN, Benedetti A, Gastaldelli A. Glucagon-like peptide-1 receptor activation stimulates hepatic lipid oxidation and restores hepatic signalling alteration induced by a high-fat diet in nonalcoholic steatohepatitis. *Liver Int* 2011;31:1285-97.
4. Burmeister MA, Ferre T, Ayala JE, King EM, Holt RM, Ayala JE. Acute activation of central GLP-1 receptors enhances hepatic insulin action and insulin secretion in high-fat-fed, insulin resistant mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2012;302:E334-43.
5. Sandoval DA, Bagnol D, Woods SC, D'Alessio DA, Seeley RJ. Arcuate glucagon-like peptide 1 receptors regulate glucose homeostasis but not food intake. *Diabetes* 2008;57:2046-54.
6. Ayala JE, Bracy DP, James FD, Julien BM, Wasserman DH, Drucker DJ. The glucagon-like peptide-1 receptor regulates endogenous glucose production and muscle glucose uptake independent of its incretin action. *Endocrinology* 2009;150:1155-64.
7. Ding X, Saxena NK, Lin S, Gupta NA, Anania FA. Exendin-4, a glucagon-like protein-1 (GLP-1) receptor agonist, reverses hepatic steatosis in ob/ob mice. *Hepatology* 2006;43:173-81.
8. Mells JE, Fu PP, Sharma S, Olson D, Cheng L, Handy JA, Saxena NK, Sorescu D, Anania FA. Glp-1 analog, liraglutide, ameliorates hepatic steatosis and cardiac hypertrophy in C57BL/6J mice fed a Western diet. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012;302:G225-35.
9. Trevaskis JL, Griffin PS, Wittmer C, Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Dolman CS, Erickson MR, Napora J, Parkes DG, Roth JD. Glucagon-like peptide-1 receptor agonism improves metabolic, biochemical, and histopathological indices of nonalcoholic steatohepatitis in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012;302:G762-72.
10. Klonoff DC, Buse JB, Nielsen LL, Guan X, Bowlus CL, Holcombe JH, Wintle ME, Maggs DG. Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years. *Curr Med Res Opin*

- 2008;24:275-86.
11. Jendle J, Nauck MA, Matthews DR, Frid A, Hermansen K, Düring M, Zdravkovic M, Strauss BJ, Garber AJ; LEAD-2 and LEAD-3 Study Groups. Weight loss with liraglutide, a once-daily human glucagon-like peptide-1 analogue for type 2 diabetes treatment as monotherapy or added to metformin, is primarily as a result of a reduction in fat tissue. *Diabetes Obes Metab* 2009;11:1163-72.
 12. Sathanarayanan P, Jogi M, Muthupillai R, Krishnamurthy R, Samson SL, Bajaj M. Effects of combined exenatide and pioglitazone therapy on hepatic fat content in type 2 diabetes. *Obesity (Silver Spring)* 2011;19:2310-5.
 13. Gault VA, Hölscher C. GLP-1 agonists facilitate hippocampal LTP and reverse the impairment of LTP induced by beta-amyloid. *Eur J Pharmacol* 2008;587:112-7.
 14. Perry T, Lahiri DK, Sambamurti K, Chen D, Mattson MP, Egan JM, Greig NH. Glucagon-like peptide-1 decreases endogenous amyloid-beta peptide (Abeta) levels and protects hippocampal neurons from death induced by Abeta and iron. *J Neurosci Res* 2003;72:603-12.
 15. Bomfim TR, Forny-Germano L, Sathler LB, Brito-Moreira J, Houzel JC, Decker H, Silverman MA, Kazi H, Melo HM, McClean PL, Holscher C, Arnold SE, Talbot K, Klein WL, Munoz DP, Ferreira ST, De Felice FG. An anti-diabetes agent protects the mouse brain from defective insulin signaling caused by Alzheimer's disease-associated A β oligomers. *J Clin Invest* 2012;122:1339-53.
 16. Abbas T, Faivre E, Hölscher C. Impairment of synaptic plasticity and memory formation in GLP-1 receptor KO mice: Interaction between type 2 diabetes and Alzheimer's disease. *Behav Brain Res* 2009;205:265-71.
 17. During MJ, Cao L, Zuzga DS, Francis JS, Fitzsimons HL, Jiao X, Bland RJ, Klugmann M, Banks WA, Drucker DJ, Haile CN. Glucagon-like peptide-1 receptor is involved in learning and neuroprotection. *Nat Med* 2003;9:1173-9.
 18. Li Y, Perry T, Kindy MS, Harvey BK, Tweedie D, Holloway HW, Powers K, Shen H, Egan JM, Sambamurti K, Brossi A, Lahiri DK, Mattson MP, Hoffer BJ, Wang Y, Greig NH. GLP-1 receptor stimulation preserves primary cortical and dopaminergic neurons in cellular and rodent models of stroke and Parkinsonism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:1285-90.
 19. Kim S, Moon M, Park S. Exendin-4 protects dopaminergic neurons by inhibition of microglial activation and matrix metalloproteinase-3 expression in an animal model of Parkinson's disease. *J Endocrinol* 2009;202:431-9.
 20. Li Y, Chigurupati S, Holloway HW, Mughal M, Tweedie D, Bruestle DA, Mattson MP, Wang Y, Harvey BK, Ray B, Lahiri DK, Greig NH. Exendin-4 ameliorates motor neuron degeneration in cellular and animal models of amyotrophic lateral sclerosis. *PLoS One* 2012;7:e32008.
 21. 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;31:1696-705.
 22. Gejl M, Egefjord L, Lerche S, Vang K, Bibby BM, Holst JJ, Mengel A, Møller N, Rungby J, Brock B, Gjedde A. Glucagon-like peptide-1 decreases intracerebral glucose content by activating hexokinase and changing glucose clearance during hyperglycemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 2012;32:2146-52.
 23. Bjerre Knudsen L, Madsen LW, Andersen S, Almholt K, de Boer AS, Drucker DJ, Gotfredsen C, Egerod FL, Hegelund AC, Jacobsen H, Jacobsen SD, Moses AC, Mølck AM, Nielsen HS, Nowak J, Solberg H, Thi TD, Zdravkovic M, Moerch U. Glucagon-like Peptide-1 receptor agonists activate rodent thyroid C-cells causing calcitonin release and C-cell proliferation. *Endocrinology* 2010;151:1473-86.
 24. Yamada C, Yamada Y, Tsukiyama K, Yamada K, Udagawa N, Takahashi N, Tanaka K, Drucker DJ, Seino Y, Inagaki N. The murine glucagon-like peptide-1 receptor is essential for control of bone resorption. *Endocrinology* 2008;149:574-9.