

文章编号: 1004-0374(2010)10-0965-06

# 胰高血糖素样肽-1及其类似物抗胰岛 $\beta$ 细胞凋亡作用及机制的研究进展

高炜炜, 王明伟\*

(中国科学院上海药物研究所, 国家新药筛选中心, 上海201203)

**摘要** 胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)及其类似物通过提高增殖、减少凋亡, 从而有效地保护 $\beta$ 细胞数量及功能。该文综述了GLP-1及其类似物能够对抗引起 $\beta$ 细胞凋亡的多种有害因素——如细胞因子(IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 和IFN- $\gamma$ 等)、高游离脂肪酸血症、高血糖或低血糖等——进而降低胰岛 $\beta$ 细胞的凋亡率, 并探讨了相关的作用机制。

**关键词:** 胰高血糖素样肽1; 胰岛 $\beta$ 细胞; 凋亡

**中图分类号:** R587.1; R977.15 **文献标识码:** A

## Effects and mechanisms of glucagon like peptide-1(GLP-1) and its mimetics on the apoptosis of $\beta$ cells

GAO Wei-wei, WANG Ming-wei\*

(The National Center for Drug Screening, Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201203, China)

**Abstract:** Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and its mimetic exhibit positive effects on  $\beta$  cell mass by both increasing proliferation and decreasing apoptosis. Here we review the effects of GLP-1 and its mimetics on apoptosis caused by increased cytokines, glucose imbalance and lipotoxicity shown in both type 1 and type 2 diabetes. Studies in rodents, cell lines and isolated  $\beta$  cells are also analyzed in order to understand the mechanisms associated with the effects.

**Key words:** glucagon like peptide-1;  $\beta$ -cells; apoptosis

糖尿病是一种多病因的代谢性疾病, 特点是慢性高血糖, 伴随因胰岛素分泌和(或)作用缺陷引起的糖、脂肪和蛋白质代谢紊乱。无论是1型还是2型糖尿病, 胰岛 $\beta$ 细胞数量和功能都对其临床进程起着重要作用。

胰岛 $\beta$ 细胞数量是由其复制、新生和凋亡共同决定的。糖尿病患者 $\beta$ 细胞复制和新生与非糖尿病患者相比并无显著差异, 但凋亡率显著升高<sup>[1]</sup>。所以, 凋亡在糖尿病的发病机制中显得尤为重要。

胰高血糖素样肽-1(glucagonlike peptide-1, GLP-1)是肠道L细胞分泌的一种肽类激素, 因其具有血糖依赖性的促胰岛素分泌、抑制胰高血糖素生成、延

迟胃排空、抑制食欲等生理功能, 从而在2型糖尿病的治疗中显示了较好的疗效。

现有的糖尿病治疗方法多以控制血糖为主, 而未以胰岛 $\beta$ 细胞保护作为主要方向。如果我们能够逆转 $\beta$ 细胞的衰退, 那么就能从根本上转变2型糖

收稿日期: 2010-04-07; 修回日期: 2010-04-23

基金项目: 中国科学院知识创新工程重大项目(KSCX1-02-2); 国家科技重大专项(2009ZX09302-001)

\*通讯作者: E-mail: wangmw@mail.shnc.ac.cn; Tel: 021-50801313-201

尿病的临床进程。目前已有大量的研究表明, GLP-1 及其类似物除了具有血糖依赖性的促胰岛素分泌作用(降糖)外, 还能对胰岛的功能状态和细胞数量产生直接影响, 如刺激胰岛  $\beta$  细胞增殖和新生、抑制凋亡、诱导前胰岛素基因的转录、促进胰岛素的成熟和分泌等。GLP-1 及其类似物对胰岛  $\beta$  细胞数量的调节是学术领域的研究热点, 以下就 GLP-1 抗凋亡作用及相关机制的研究情况做一综述。

在糖尿病状态下, 由于胰岛  $\beta$  细胞长期暴露在高糖、高游离脂肪酸以及高细胞因子的环境中, 导致凋亡加剧。目前已有大量证据表明, 激活 GLP-1 受体不但能产生保护胰岛生存环境(如降低血糖、降低血脂、降低细胞因子等)的积极作用, 而且还可直接对抗有害因子对  $\beta$  细胞产生的损伤, 抑制凋亡。

## 1 在整体动物模型上的作用

$\beta$  细胞凋亡率在正常情况下非常低, 所以要评价 GLP-1 受体激动剂的抗  $\beta$  细胞凋亡作用必须选用合适的胰腺内分泌损伤模型。

在自发性2型糖尿病ZDF(strepto-zotocin)模型鼠上, Farilla 等<sup>[2]</sup>使用 GLP-1 治疗鼠 2 d 后, 发现治疗使  $\beta$  细胞凋亡降低 72.2%, Ki-67 阳性细胞提高了 1.4 倍, 细胞量增加了 1.6 倍。

Li 等<sup>[3]</sup>用低剂量 STZ 造成的  $\beta$  细胞损伤模型来检验 Exendin-4 (Ex-4) 对于  $\beta$  细胞凋亡的效果, 发现 STZ+Ex-4 组糖耐量明显优于对照组。而敲除了 GLP-1 受体的小鼠, 即使未用 STZ, 胰岛  $\beta$  细胞凋亡水平也要高于 STZ/野生型, 说明内源性 GLP-1 是一个非常重要的保护因子。

近期, Maida 等<sup>[4]</sup>也在 STZ 模型小鼠上证实使用 Ex-4 能够控制血糖、提高胰岛素水平并降低  $\beta$  细胞凋亡, 效果明显优于 GIP 受体激动剂。

## 2 在细胞模型上的作用及相关机制

迄今为止, 有大量的体外实验模拟体内糖尿病状态, 将胰岛  $\beta$  细胞暴露在活性氧簇、高糖、高游离脂肪酸以及高细胞因子等环境下, 观察 GLP-1 受体激活后对凋亡过程产生的干预作用, 并研究可能参与其中的机制。

### 2.1 对抗氧化剂诱导的凋亡

氧化应激与糖尿病的发生、发展密切相关。各种因素导致的活性氧簇(ROS)的过度表达, 可使  $\beta$  细胞内出现化学反应, 从而诱导 DNA 和蛋白质损伤修复以及脂质过氧化, 导致  $\beta$  细胞凋亡和坏死。

Hui 等<sup>[5]</sup>用 MIN6 细胞系研究了 GLP-1 对抗活性氧自由基致凋亡的作用: 将细胞提前与 GLP-1 孵育 16 h,  $H_2O_2$  导致的凋亡减少。经过对此现象的机制研究发现, GLP-1 介导的抗活性氧簇作用均需通过 PI3K 和 cAMP 途径, 但与 MAPK 途径无关: PI3K 的抑制剂 LY294002 及 cAMP 抑制剂 Rp-cAMP 都能显著减少 GLP-1 的效应, 但 MAPK 抑制剂 PD098059 则无此作用。Farilla 等<sup>[6]</sup>另一项研究发现, 在孵育 3~5 d 的人类胰岛中, GLP-1 能降低 Caspase 3 活性并增加 Bcl-2 表达, 同时增强单个  $\beta$  细胞对胰岛素的反应性, 以及提高胰岛素 mRNA 水平和促进糖刺激胰岛素分泌。

刘礼斌等<sup>[7]</sup>发现 Ex-4 可抑制叔丁基过氧化氢(t-BHP)诱导的  $\beta$  细胞凋亡, Ex-4 预处理较单独 t-BHP 处理, 其凋亡率减少约 67%。Ex-4 同时减少 NO 水平的增高, 并抑制 t-BHP 诱导的 NF- $\kappa$ B p65 活化及 iNOS 蛋白表达水平。推测 Ex-4 可能通过抑制细胞内 NF- $\kappa$ B 活化和胞浆 iNOS 表达来抑制 NO 水平, 最终减轻氧化损伤诱导的  $\beta$  细胞凋亡。

### 2.2 对抗糖脂毒性诱导的凋亡

糖尿病患者体内存在糖脂代谢紊乱, 胰岛细胞长期暴露在高糖和高游离脂肪酸的环境中, 通过改变葡萄糖、游离脂肪酸代谢过程中的关键酶的活性或表达水平, 使胰岛甘油三酯含量增加, GLUT-2 表达下降,  $\beta$  细胞分泌功能缺陷, 最终凋亡。

Buteau 等<sup>[8]</sup>研究了高糖高脂状态下 GLP-1 对人类胰岛的保护作用。将人胰岛细胞在高糖和高饱和脂肪酸条件下孵育 24 h, 如果同时与 GLP-1 孵育, 则 GLP-1 能完全对抗糖脂毒性。在此实验中, 他们着重研究了 PI3K/PKB 途径在 GLP-1 抗 INS832/13 细胞凋亡中的机制: PKB 显性失活的 INS832/13 细胞完全失去了 GLP-1 介导的抗糖脂诱导凋亡的作用, 相反, 如 PKB 活性形式过表达, 则可完全对抗糖脂毒性。PKB 的下游目标靶点是 NF- $\kappa$ B/Rel 转录因子家族, NF- $\kappa$ B 被磷酸化而激活, 随后进入细胞核内作为转录因子调节 Bcl-2 和 Bcl-xL 等相关基因的转录<sup>[9]</sup>。NF- $\kappa$ B 抑制剂 BAY 11-7082 能提高葡萄糖和棕榈酸诱导的凋亡<sup>[8]</sup>, 也能阻断 GLP-1 保护胰岛素分泌细胞的功效。

因此, Buteau 等<sup>[8]</sup>得出结论: NF- $\kappa$ B 在胰岛素分泌过程中起了很重要的作用。然而, NF- $\kappa$ B 究竟是介导还是防止细胞因子导致的  $\beta$  细胞死亡还有待于进一步的考证。Cnop 等<sup>[10]</sup>提出营养物质和细胞因子是通过两种不同的途径发动凋亡的, 营养物质

(如葡萄糖与FFA)是通过引起内质网应激诱发凋亡,此途径并不依赖于NF-κB。Cunha等<sup>[11]</sup>从高游离脂肪酸导致内质网应激这个角度考察了GLP-1受体激动剂抗β细胞凋亡的作用,Ex-4和Forskolin都能通过上调ER监护蛋白BiP和抗凋亡蛋白JunB保护β细胞免受FFA所致的脂毒性伤害,同时Ex-4和Forskolin也能使Caspase-12失活并上调Bcl-2和XIAP蛋白,从而抑制由内质网应激引发的经线粒体途径介导的细胞凋亡。

### 2.3 对抗氨基葡萄糖诱导的凋亡

近来, Kim等<sup>[12]</sup>在INS-1细胞和原代大鼠胰岛细胞上发现高剂量的氨基葡萄糖可以导致β细胞凋亡。氨基葡萄糖能够抑制由AMPK激活的糖摄取,与此同时,P70S6K磷酸化和S6核糖体蛋白亦随之降低。而用GLP-1预处理可以减轻氨基葡萄糖抑制的糖摄取、磷酸化P70S6K和S6核糖体蛋白减少。使用腺苷酸环化酶抑制剂MDL12330A会阻断GLP-1的这种保护作用,而使用PKA抑制剂H89不会影响GLP-1保护作用的发挥。这些数据说明,GLP-1能够以cAMP依赖的方式恢复糖摄取能力,从而阻断氨基葡萄糖的毒性。

### 2.4 对抗细胞因子诱导的凋亡

细胞因子水平升高与1型及2型糖尿病发生和发展密切相关。IL-1β和TNF-α这两个细胞因子在免疫应答过程中由T细胞和巨噬细胞释放,已证实能导致β细胞损伤。

Tews等<sup>[13]</sup>研究发现,INS-1细胞与IFN-γ+IL-1β共育后,Caspase-3的活性提高3倍,而Ex-4可以令此增长降低60%。细胞因子诱导后活性氧簇(ROS)大量产生,而经Ex-4预孵,可以将ROS的升高完全抑制。线粒体蛋白质组学研究发现:细胞因子会损伤电子传递链蛋白,如将细胞色素bc1复合亚基I以及ATP合酶β亚基水平下调30%~40%。经Ex-4预孵的线粒体蛋白质图谱与对照组有很大的差异。推测是由于Ex-4能阻止蛋白的减少,减轻氧化压力,从而发挥抗凋亡作用。

Natalicchio等<sup>[14]</sup>报道Ex-4可以阻止TNF-α诱导的INS-1细胞和MIN6细胞凋亡。TNF-α诱导激活JNK,并使胰岛素分泌细胞的IRS/Akt信号通路受阻。而当用Ex-4预处理细胞后,降低了JNK和IRS-1/2的丝氨酸磷酸化水平,使Caspase-3和Bcl-2蛋白水平恢复正常,导致TNF-α诱导的凋亡减少50%。当使用PKA抑制剂H89时,Ex-4的保护作用消失。推测Ex-4抑制TNF-α诱导的JNK磷酸化

是以PKA依赖的方式进行的,并通过逆转TNF-α对IRS/Akt信号通路产生的损伤而发挥抗凋亡作用。

### 2.5 对抗免疫抑制剂诱导的凋亡

胰岛细胞移植目前已经被公认为是治疗1型糖尿病的临床选择,成功的胰岛移植可以达到正常或接近正常的血糖控制和糖化血红蛋白水平。不足之处是单纯胰岛移植使接受者因服用免疫抑制剂而承受许多不良反应。已经证实免疫抑制剂,如Sirolimus、Mycophenolate及FK506等可引起胰岛细胞凋亡,其对胰岛细胞的毒性具体表现在:细胞质膨胀、空泡化以及分泌泡的丧失等。D'Amico等<sup>[15]</sup>在MIN6细胞中用前胰高血糖素基因片段转染使之表达GLP-1,从而对抗三联免疫抑制剂诱导的β细胞凋亡:在不表达GLP-1的MIN6细胞中,观察到坏死、凋亡、Caspase-3水平和前凋亡标志物PARP和Smac/Diablo的水平等等都随着三联免疫抑制剂的使用而提高,而表达GLP-1的细胞也高表达Bcl-2,从而抵抗了免疫抑制药物的作用。Froud等<sup>[16]</sup>临床试验发现,胰岛移植前用Ex-4处理或移植后持续使用Ex-4,可以抵抗免疫抑制剂导致的糖刺激胰岛素释放的减少,减少凋亡,提高胰岛移植的成功率。

### 2.6 对抗糖皮质激素诱导的凋亡

糖皮质激素是另一类众所周知的影响胰岛素分泌的药物,它会升高血糖,导致类固醇性糖尿病。以前并不知道这类药物是否能引起急性β细胞死亡,Ranta等<sup>[17]</sup>的研究显示地塞米松作用于INS-1细胞导致凋亡增加。而Ex-4能够对抗地塞米松引起的凋亡,同时,Forskolin也能够抑制地塞米松的致凋亡作用,说明cAMP在其保护机制中起了很重要的作用。实验使用H89和KT5720抑制PKA,证实Ex-4抗细胞凋亡必须依赖PKA。Epac激活剂8CPT-Me-cAMP没能模拟出Ex-4的效果。这表明起作用的是cAMP/PKA途径,而非Epac2。

综上所述,已证实GLP-1及其类似物能够在整体动物和细胞水平,对抗引起β细胞凋亡的多种因素——如细胞因子(IL-1β、TNF-α和IFN-γ等)、高游离脂肪酸血症、活性氧自由基、高血糖或低血糖、免疫抑制剂以及糖皮质激素等——进而降低胰岛β细胞的凋亡率。

## 3 GLP-1及其类似物抗凋亡机制

细胞的抗凋亡作用是机体为了适应环境变化,维持生理平衡的一种主动的自我保护行为,凋亡或抗凋亡均是多样性、耦联性、多途径的信号转导过

程。目前, GLP-1 抑制  $\beta$  细胞凋亡的机制尚不完全清楚, 根据已有的报道推测, GLP-1 可能是通过 cAMP/PKA 通路, 以及 PI3K/PKB/Akt 和 PI3K/PKC $\zeta$ /PDX-1 等信号转导途径来介导其抗凋亡作用的, 如图 1。其中有一些关键的因子, 如 cAMP 反应元件结合蛋白(CREB)、胰腺十二指肠同源异型盒基因(PDX-1)、胰岛素受体底物 2(IRS2) 硫氧还蛋白作用蛋白(TXNIP)等, 与 GLP-1 的抗凋亡效应密切相关, 现分述如下:

### 3.1 CREB

GLP-1 以 PKA 依赖的方式激活 CREB, 从而影响胰岛  $\beta$  细胞的凋亡。Jhala 等<sup>[18]</sup>用  $\beta$  细胞转基因 CREB 阴性鼠证实了 GLP-1 受体和 Forskolin 激活 AC 后, 下游 cAMP/CREB 对  $\beta$  细胞存活的重要性。最初他们用 CREB 阴性的 MIN6 细胞证明了 GLP-1 受体激活上调 IRS2 转录必须依靠 CREB。他们发现 IRS2 启动子包含 CREB 的结合域(TGACG)。此外, 体内研究发现, cAMP/CREB 对细胞存活十分必要,

CREB 阴性转基因小鼠出现  $\beta$  细胞面积下降, 胰岛中  $\beta$  细胞以外部分的 Caspase-3 和 -6 的染色增多。

### 3.2 PDX-1

它对胰腺发育和胰岛素转录的调节具有重要作用。PDX-1 的表达、它在细胞内的位置并与 DNA 的结合都与葡萄糖在  $\beta$  细胞内的代谢相关。PDX-1 关键的作用是介导 GLP-1 受体激动剂在  $\beta$  细胞中的增殖、分化、新生等效应, 同时与凋亡也密切相关。PDX-1 杂合基因表达小鼠的细胞凋亡程度提高, Caspase-3 活性增加<sup>[19]</sup>。Li 等<sup>[20]</sup>研究发现, GLP-1 受体激动剂 Ex-4 可以刺激 PDX-1<sup>+/+</sup> 小鼠  $\beta$  细胞的增殖 BrdU 标记阳性的细胞数明显增多, 而  $\beta$  细胞凋亡数则无明显变化。这种情况在 PDX-1<sup>-/-</sup> 小鼠中没有发现, 但  $\beta$  细胞凋亡数明显增加, 用 Ex-4 治疗并不能发挥其抗凋亡作用, 进一步证实了 PDX-1 基因在胰岛细胞的增生和凋亡中至关重要。

### 3.3 IRS2

IRS2<sup>-/-</sup> 小鼠在生长过程中呈现渐进的胰岛素抵

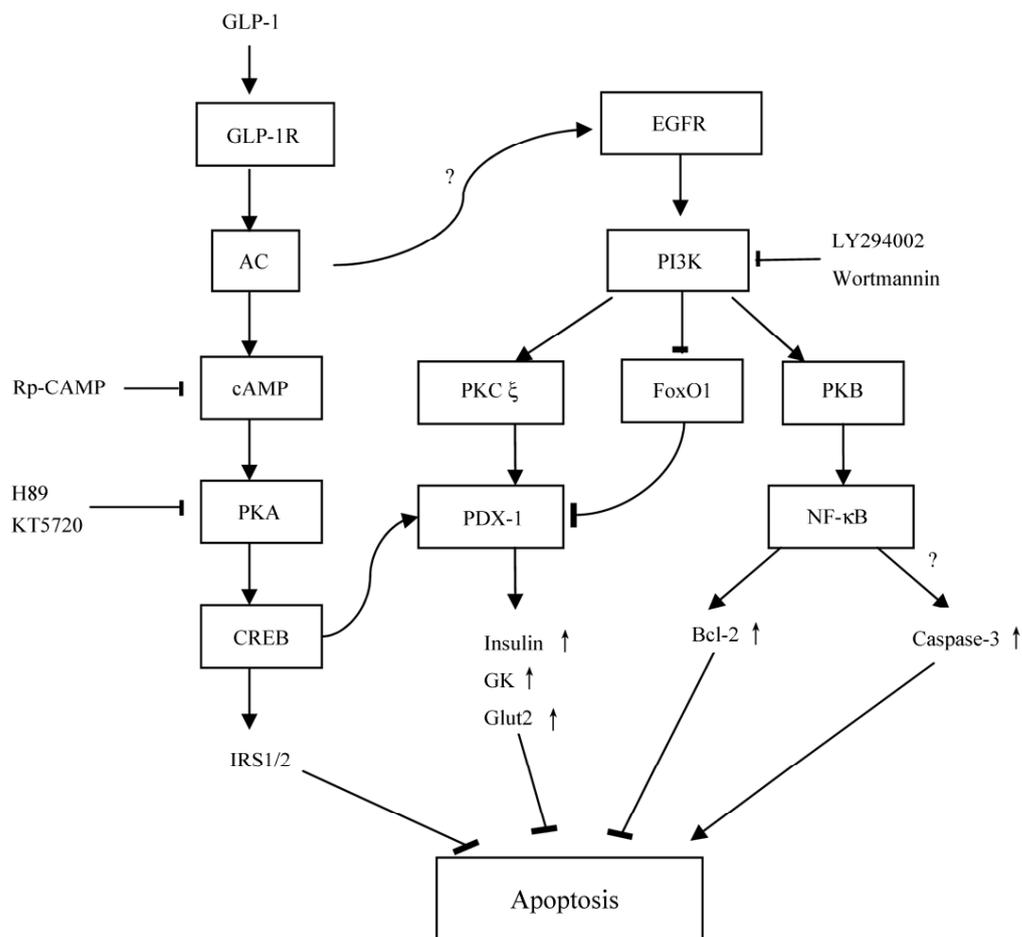


图1 GLP-1抗凋亡机制

抗、代偿性  $\beta$  细胞增生减少、凋亡升高, 从而发展为糖尿病。Kushner 等<sup>[21]</sup>研究发现 PDX-1 在 IRS2<sup>-/-</sup> 小鼠严重减少, 推测这是  $\beta$  细胞量减少的关键因素。当 IRS2<sup>-/-</sup> 小鼠与表达多拷贝 PDX-1 启动子的小鼠杂交后, PDX-1 表达增加,  $\beta$  细胞面积恢复, 糖尿病减轻。Park 等<sup>[22]</sup>认为 IRS2 在 Ex-4 介导的抗凋亡作用中起关键作用。给予敲除了 IRS2 基因的小鼠 Ex-4 并未阻止  $\beta$  细胞进行性丧失。这个实验提示必须依靠一个完整的 IRS2 信号级联才能发挥 GLP-1 受体介导的  $\beta$  细胞保护作用。

### 3.4 FoxO1

GLP-1 诱导的 PDX-1 的核移位机理与叉头转录因子 (Fox) 家族中 O 亚类中被称为 FoxO1 的蛋白相关。FoxO1 通过与 PDX-1 启动子中的 Foxa2 结合位点结合来抑制 PDX-1 启动子的活性。 $\beta$  细胞内 FoxO1 经 PI3K/PKB 途径被磷酸化而失活, FoxO1 磷酸化状态存在于细胞质中, PDX-1 与 FoxO1 在细胞核中互相排斥。Buteau 等<sup>[23]</sup>研究发现, GLP-1 通过反式激活表皮生长因子, 使 FoxO1 被 PI3K 磷酸化失活, 不再抑制 PDX-1 转录或核转位。

### 3.5 TXNIP

TXNIP 是一个已被证实的  $\beta$  细胞前凋亡因子<sup>[24]</sup>, Chen 等<sup>[25]</sup>报道 Ex-4 下调 TXNIP。INS-1 细胞用 Ex-4 处理后能够降低 TXNIP mRNA, 同时降低 caspase-3 和 Bax 转录水平。另外, 用病毒介导 TXNIP 在 INS-1 细胞中过表达, 降低了 Ex-4 对双氧水诱导的凋亡的保护作用。经过 Ex-4 一周治疗, 小鼠胰岛中 TXNIP 转录量显著降低。

### 3.6 胰岛素样生长因子 1 受体 IGF-2/IGF-1R 的自分泌环

Cornu 等<sup>[26]</sup>发现 GLP-1 抗凋亡作用是通过激活 IGF-2/IGF-1R 自分泌环而发挥的。通过对机制的研究发现: GLP-1 通过 PKA 依赖的翻译控制机制上调了 IGF-1R 的表达, 另外, 当使用异丁基甲基黄嘌呤导致更高的 cAMP 胞内聚集, 也能提高 IGF-1R 转录与翻译<sup>[27]</sup>。说明 GLP-1 诱导 IGF-1R 表达和 IGF-2/IGF-1R 自分泌环激活是 cAMP/PKA 依赖性的。且当 Igf-1r 基因失活或敲除时, GLP-1 诱导的原代胰岛细胞增殖被抑制。

综上所述, GLP-1 受体激活不但发挥保护胰岛生存环境的间接作用, 而且还能够直接对抗有害因子对  $\beta$  细胞的损伤, 抑制凋亡。GLP-1 抗凋亡的机制非常复杂, 目前尚有许多疑问需要解答, 深入研

究 GLP-1 及其类似物的抗胰岛  $\beta$  细胞凋亡作用及其机制, 无疑对糖尿病的治疗有着极其重要的意义。

### [参 考 文 献]

- [1] Rhodes CJ. Type 2 diabetes—a matter of  $\beta$ -cell life and death? *Science*, 2005, 307 (5708): 380–4
- [2] Farilla L, Hui H, Bertolotto C, et al. Glucagon-like peptide-1 promotes islet cell growth and inhibits apoptosis in Zucker diabetic rats. *Endocrinology*, 2002, 143 (11): 4397–408
- [3] Li Y, Hansotia T, Yusta B, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor signaling modulates  $\beta$  cell apoptosis. *J Biol Chem*, 2003, 278 (1): 471–8
- [4] Maida A, Hansotia T, Longuet C, et al. Differential importance of glucose-dependent insulinotropic polypeptide vs glucagon-like peptide 1 receptor signaling for  $\beta$  cell survival in mice. *Gastroenterology*, 2009, 137 (6): 2146–57
- [5] Hui H, Nourparvar A, Zhao X, et al. Glucagon-like peptide-1 inhibits apoptosis of insulin-secreting cells via a cyclic 5'-adenosine monophosphate-dependent protein kinase A- and a phosphatidylinositol 3-kinase-dependent pathway. *Endocrinology*, 2003, 144 (4): 1444–55
- [6] Farilla L, Bulotta A, Hirshberg B, et al. Glucagon-like peptide 1 inhibits cell apoptosis and improves glucose responsiveness of freshly isolated human islets. *Endocrinology*, 2003, 144 (12): 5149–58
- [7] Liu LB, Wang YP, Pan XD, et al. Exendin-4 protected murine MIN6 pancreatic  $\beta$ -cells from oxidative stress-induced apoptosis via down-regulation of NF- $\kappa$ B-iNOS-NO pathway. *Acta Pharm Sin*, 2008, 43 (7): 690–4
- [8] Buteau J, El-Assaad W, Rhodes CJ, et al. Glucagon-like peptide-1 prevents  $\beta$  cell glucolipotoxicity. *Diabetologia*, 2004, 47 (5): 806–15
- [9] Mattson MP. NF- $\kappa$ B in the survival and plasticity of neurons. *Neurochem Res*, 2005, 30 (6–7): 883–93
- [10] Cnop M, Welsh N, Jonas JC, et al. Mechanisms of pancreatic  $\beta$ -cell death in type 1 and type 2 diabetes: many differences, few similarities. *Diabetes*, 2005, Suppl 2: S97–107
- [11] Cunha DA, Ladriere L, Ortis F, et al. Glucagon-like peptide-1 agonists protect pancreatic  $\beta$ -cells from lipotoxic endoplasmic reticulum stress through upregulation of BiP and JunB. *Diabetes*, 2009, 58 (12): 2851–62
- [12] Kim YK, Park JH, Park SH, et al. Protective role of glucagon-like peptide-1 against glucosamine-induced cytotoxicity in pancreatic  $\beta$  cells. *Cell Physiol Biochem*, 2010, 25 (2–3): 211–20
- [13] Tews D, Lehr S, Hartwig S, et al. Anti-apoptotic action of exendin-4 in INS-1  $\beta$  cells: comparative protein pattern analysis of isolated mitochondria. *Horm Metab Res*, 2009, 41 (4): 294–301
- [14] Natalicchio A, De Stefano F, Orlando MR, et al. Exendin-4 prevents c-Jun N-terminal protein kinase activation by tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) and inhibits TNF $\alpha$ -induced apoptosis in insulin-secreting cells. *Endocrinology*, 2010, 151 (5): 2019–29
- [15] D'Amico E, Hui H, Khoury N, et al. Pancreatic  $\beta$ -cells

- expressing GLP-1 are resistant to the toxic effects of immunosuppressive drugs. *J Mol Endocrinol*, 2005, 34(2): 377-90
- [16] Froud T, Faradji RN, Pileggi A, et al. The use of exenatide in islet transplant recipients with chronic allograft dysfunction: safety, efficacy, and metabolic effects. *Transplantation*, 2008, 86(1): 36-45
- [17] Ranta F, Avram D, Berchtold S, et al. Dexamethasone induces cell death in insulin-secreting cells, an effect reversed by exenatide-4. *Diabetes*, 2006, 55(5): 1380-90
- [18] Jhala US, Canettieri G, Screaton RA, et al. cAMP promotes pancreatic  $\beta$ -cell survival via CREB-mediated induction of IRS2. *Genes Dev*, 2003, 17(13): 1575-80
- [19] Johnson JD, Ahmed NT, Luciani DS, et al. Increased islet apoptosis in Pdx1<sup>-/-</sup> mice. *J Clin Invest*, 2003, 111(8): 1147-60
- [20] Li Y, Cao X, Li LX, et al.  $\beta$ -Cell Pdx1 expression is essential for the gluco-regulatory, proliferative, and cytoprotective actions of glucagon-like peptide-1. *Diabetes*, 2005, 54(2): 482-91
- [21] Kushner JA, Ciemerych MA, Sicinska E, et al. Cyclins D2 and D1 are essential for postnatal pancreatic  $\beta$ -cell growth. *Mol Cell Biol*, 2005, 25(9): 3752-62
- [22] Park S, Dong X, Fisher TL, et al. Exenatide-4 uses Irs2 signaling to mediate pancreatic  $\beta$  cell growth and function. *J Biol Chem*, 2006, 281(2): 1159-68
- [23] Buteau J, Spatz ML, Accili D, et al. Transcription factor FoxO1 mediates glucagon-like peptide-1 effects on pancreatic  $\beta$ -cell mass. *Diabetes*, 2006, 55(5): 1190-6
- [24] Minn AH, Hafele C, Shalev A. Thioredoxin-interacting protein is stimulated by glucose through a carbohydrate response element and induces  $\beta$ -cell apoptosis. *Endocrinology*, 2005, 146(5): 2397-405
- [25] Chen J, Couto FM, Minn AH, et al. Exenatide inhibits  $\beta$ -cell apoptosis by decreasing thioredoxin-interacting protein. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 346(3): 1067-74
- [26] Cornu M, Yang JY, Jaccard E, et al. Glucagon-like peptide-1 protects  $\beta$ -cells against apoptosis by increasing the activity of an IGF-2/IGF-1 receptor autocrine loop. *Diabetes*, 2009, 58(8): 1816-25
- [27] Cornu M, Modi H, Kawamori D, et al. Glucagon-like peptide-1 increases  $\beta$ -cell glucose competence and proliferation by translational induction of insulin-like growth factor-1 receptor expression. *J Biol Chem*, 2010, 285(14): 10538-45