Występowanie i funkcja peptydu glukagonopodobnego 1 (GLP-1) w przewodzie pokarmowym ssaków oraz zastosowanie kliniczne jego analogów

ALEKSANDRA GÓRSKA, MARCIN B. ARCISZEWSKI

Katedra Anatomii i Histologii Zwierząt, Wydział Medycyny Weterynaryjnej,
Uniwersytet Przyrodniczy w Lublinie, ul. Akademicka 12, 20-033 Lublin

Otrzymano 30.09.2019

Zaakceptowano 20.11.2019

Górska A., Arciszewski M. B.

Distribution and function of glucagon-like peptide 1 (GLP-1) in the digestive tract of mammals and the clinical use of its analogues

Summary

Recently, interest in glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and other peptides derived from proglucagon has increased significantly. GLP-1 is a 30-amino acid peptide hormone produced in L-type enteroendocrine cells as a response to food intake. GLP-1 is rapidly metabolized and inactivated by the dipeptidyl peptidase IV enzyme before the hormone leaves the intestine, which increases the likelihood that GLP-1 action is transmitted through sensory neurons in the intestine and liver through the GLP-1 receptor. The main actions of GLP-1 are to stimulate insulin secretion (i.e. act as incretin hormone) and inhibit glucagon secretion, thus contributing to the reduction of postprandial glucose spikes. GLP-1 also inhibits motility and gastrointestinal secretion, and therefore acts as part of the „small bowel brake” mechanism. GLP-1 also appears to be a physiological regulator of appetite and food intake. Because of these effects, GLP-1 or GLP-1 receptor agonists are now increasingly used to treat type 2 diabetes. Reduced GLP-1 secretion may contribute to the development of obesity, and excessive secretion may be responsible for postprandial reactive hypoglycemia. The use of GLP-1 agonists opens up new possibilities for the treatment of type 2 diabetes and other metabolic diseases. In the last two decades, many interesting studies covering both the physiological and pathophysiological role of GLP-1 have been published, and our understanding of GLP-1 has broadened significantly. In this review article, we have tried to describe our current understanding of how GLP-1 works as both a peripheral hormone and as a central neurotransmitter in health and disease. We focused on its biological effects on the body and the potential clinical application in relation to current research.

Keywords: GLP-1, glucagon-like peptide-1, type 2 diabetes, enteroendocrine cells

Dla odkryć hormonów regulujących poziom glukozy kluczowy był rok 1923, kiedy to w ekstrakcie trzustkowym ssaków wykryto glukagon (56). Kolejne badania wykazały, że substancje hiperglikemiczne były również obecne w ekstraktach z błony śluzowej przewodu pokarmowego, a Sutherland i DeDuve (80) sugerowali w 1948 r., że ekstrakty żołądkowe mogą zawierać glukagon, co zostało potwierdzone w kilku kolejnych badaniach. Ponadto wykazano, że u ssaków komórki endokryne przypominające komórki α trzustki są obecne w błonie śluzowej przewodu pokarmowego (66). Po pojawieniu się testu radioimmunologicznego dla glukagonu, jednego z pierwszych opracowanych testów radioimmunologicznych, potwierdzono, że przewód pokarmowy zawiera substancje o immunoreaktywności glukagonu (85). Ponadto, w badaniach immunohistochemicznych, niektóre jelitowe komór-

ki hormonalne mogły być wybarwione przy użyciu przeciwciał glukagonu (29), ale wykazano również, że komórki te różniły się od komórek α trzustki pod względem morfologii ziarnistości (29). W związku z tą różnicą została wyodrębniona kolejna grupa komórek, określona jako komórki L (9). W drugiej połowie XX w. wykazano, że glukoza podana doustnie powoduje dużo większe wydzielanie insuliny niż ta sama dawka glukozy podana dożylnie. Tę różnicę w odpowiedzi wydzielania insuliny nazwano efektem inkretynowym (59). Efekt inkretynowy jest odpowiedzialny za około 60% poposiłkowej sekrecji insuliny. Wszystkie czynniki metaboliczne, hormonalne i nerwowe, pochodzące z jelita cienkiego i wpływające na trzustkę zdefiniowano jako oś entero-insulinarną (14). W 1983 r. Bell i wsp. (4) zidentyfikowali sekwencję dwóch peptydów związanych z glukagonem z genu

preproglukagonu chomika, które nazwano, odpowiednio, peptydem glukagonopodobnym 1 (GLP-1) i peptydem glukagonopodobnym 2 (GLP-2).

Ekspresja genu proglukagonowego

Proglukagon otrzymano z sekwencji cDNA kodującego gen proglukagonowy chomika i człowieka (4, 5). W dalszej kolejności sklonowano również gen proglukagonowy u myszy i bydła (37). Badania wskazują, że u ssaków tylko jeden gen koduje proglukagon oraz że w trzustce, jelicie cienkim i jelicie grubym występuje identyczne mRNA. Różnice w produktach proglukagonu w tych tkankach wynikają zatem ze specyficznej tkankowo, potranslacyjnej obróbki proglukagonu. Gen proglukagonu ulega także ekspresji w niektórych neuronach w jądrze pasma samotnego w pniu mózgu (50). Ustalono, że czynnik transkrypcyjny pax6 ulega ekspresji w jelitowych komórkach endokrynnych i aktywuje transkrypcję proglukagonu. Mechanizmy regulujące ekspresję genów specyficznych dla tkanek u ludzi wydają się różnić od tych opisanych dla genu szczura (64) i, niestety, niewiele wiadomo na temat regulacji ludzkiego genu.

Dystrybucja proglukagonu

Komórki wydzielania wewnętrznego przypominające komórki α trzustki występują w błonie śluzowej jelita cienkiego i jelita grubego (66). Większość jelitowych peptydów pochodzących od proglukagonu jest wydzielana przez komórki L, które różnią się od komórek α morfologią ziarnistości (65). Peptydy wytwarzane przez komórki α i L zostały zidentyfikowane na poziomie komórkowym metodą immunocytochemiczną. Zgodnie z oczekiwaniami, ze względu na ich wspólne pochodzenie, zarówno GLP-1, jak i GLP-2 wykazują całkowitą kolokalizację z glukagonem w barwieniach immunohistochemicznych (68). Największe skupisko komórek L u większości gatunków znajduje się w jelicie biodrowym (22). U ludzi i innych naczelnych znaczna liczba komórek L występuje w okrężnicy (49), zwłaszcza w części dalszej. W badaniu immunocytochemicznym komórek endokrynnych świni, szczurzego i ludzkiego jelita cienkiego udowodniono, że GLP-1 w sposób dominujący (92%) kolokalizuje się z GIP (zależny od glukozy polipeptyd insulinotropowy, wcześniej znany jako żołądkowy polipeptyd hamujący) lub PYY (peptyd YY) (55). Jest to o tyle istotne, że GIP stymuluje wydzielanie GLP-1, ale działa tylko w stężeniach farmakologicznych, może jednak działać miejscowo w sposób parakrynnny lub autokrynnny (35). Udowodniono, że wydzielanie tych hormonów następuje jednocześnie jako reakcja na poposiłkową stymulację światła przewodu pokarmowego (55). Jak wspomniano, gen proglukagonu ulega również ekspresji w ośrodkowym układzie nerwowym. Komórki immunoreaktywne na GLP-1, glukagon i glicentynę wykryto w jądrze pasma samotnego pnia mózgu szczurów, małp i ludzi (19, 45, 47). Neurony

te występują w wielu obszarach mózgu, w szczególności w jądrze podwzgórza, w tym jądrze łukowym i przykomorowym (50).

Metabolizm GLP-1

W wyniku potranslacyjnego przetwarzania z proglukagonu powstają peptydy wytwarzane w różnych typach komórek. W komórkach trzustki proglukagon ulega konwersji w glukagon i polipeptyd trzustkowy związany z glicentyną (GRPP). W enterocytach powstają: glicentyna, oksyntomodulina, GLP-1 i GLP-2. GLP-1 jest bardzo szybko metabolizowany ze względu na dużą podatność na katalityczne działanie enzymu peptydazy dipeptydylowej IV (DDP-IV) (18). W badaniach wydzielania GLP-1 z izolowanego jelita biodrowego świń wykazano, że bardzo duża część GLP-1, która opuszcza jelito, jest już rozłożona do nieaktywnego metabolitu (33). DDP-IV ulega ekspresji nie tylko w rąbku szczoteczkowym enterocytów, ale także w komórkach śródbłonna wyściełających naczynia włosowate blaszki właściwej enterocytów (33). Metabolity GLP-1 są również szybko usuwane, głównie w nerkach (90). Ze względu na tak szybki metabolizm stężenia nienaruszonego hormonu w osoczu są bardzo niskie i mogą nawet nie wzrosnąć znacząco w odpowiedzi na małe posiłki (91). W celu określenia zdolności wydzielniczej komórek L najlepiej jest oszacować poziom nienaruszonego GLP-1 i jego głównych metabolitów. U ludzi można to osiągnąć oznaczając amidowy koniec COOH cząsteczki, który jest wspólny dla nienaruszonego hormonu i metabolitu, ponieważ u ludzi cały GLP-1 uwalniany z jelita jest amidowany (69). Takie testy określa się jako „całkowite” oznaczenie GLP-1. Oczywiście, w celu oszacowania wpływu krążącego nienaruszonego GLP-1 na wydzielanie insuliny drogą wewnątrzwydzielniczą, konieczne jest zmierzenie stężenia nienaruszonego hormonu, co można osiągnąć za pomocą testów immunoenzymatycznych, czyli tzw. testów ELISA.

Regulowanie sekrecji

Wydzielanie GLP-1 jest ściśle związane z przyjmowaniem posiłków (70). Spożycie posiłku powoduje gwałtowny wzrost aktywności wydzielniczej komórek L w jelitach (90). Udowodniono, że obecność składników odżywczych w świetle jelita i ich interakcja z mikrokosmkami komórek L są odpowiedzialne za zwiększenie wydzielania GLP-1 (22). Reakcja na posiłek zależy od jego wielkości (92) i jest silnie skorelowana ze wskaźnikiem opróżniania żołądka (54). Komórki wytwarzające GLP-1, jak i GIP znajdują się na całej długości jelita cienkiego (55) i spożycie posiłku powoduje uwalnianie obu peptydów równocześnie. U pacjentów, u których występuje przyspieszone opróżnianie żołądka, na przykład po gastrektomii, wydzielanie GLP-1 może być znacznie wzmożone (71) i być przyczyną reaktywnej hipoglikemii (27). U szczurów wykazano, że zależny od glukozy peptyd

insulinotropowy (GIP) stymuluje wydzielanie GLP-1 poprzez aktywację szlaku nerwowego z udziałem nerwu błędnego (76). Podawanie cholinergicznym agonistów muskarynowych do izolowanego perfundowanego jelita biodrowego i okrężnicy szczura spowodowało stymulację wydzielania GLP-1 (38), a badania na znieczulonych szczurach i komórkach jelitowych szczurów sugerowały, że zarówno receptory muskarynowe M1, jak i M2 mogą być zaangażowane w kontrolę wydania GLP-1 (3). U ludzi i świń żaden ze znanych peptydów dwunastnicy w normalnych fizjologicznych stężeniach poposiłkowych nie jest w stanie stymulować wydzielania GLP-1 (35). Sugeruje się, że acetylocholina może być przekaźnikiem w szlaku pobudzającym neurony do wydzielania GLP-1. Potwierdzono, że unerwienie współczulne jelita cienkiego i grubego hamuje wydzielanie GLP-1, podczas gdy zewnątrzpochodne unerwienie nie ma żadnego wpływu na sekrecję GLP-1 (36). Jednym z najpotężniejszych mechanizmów regulacji wydzielania GLP-1 wydaje się lokalna kontrola parakrynną wywierana przez sąsiadujące komórki D produkujące somatostatynę (34). Eliminacja ograniczenia somatostatyny (przez immunoneutralizację) może zwiększyć wydzielanie GLP-1 nawet ośmiokrotnie, znacznie więcej niż obserwowano w przypadku jakiegokolwiek innego bodźca. Należy wspomnieć, że neuropeptydowy polipeptyd uwalniający gastrynę (GRP) silnie stymuluje wydzielanie GLP-1 (33). Lipidy dostarczone w posiłku również dostarczają silny bodziec dla wydzielania GLP-1 (23). Ponadto aktywacja receptora sprzężonego z białkiem G (GPR120) poprzez kwasy tłuszczowe stymuluje wydzielanie GLP-1 zarówno *in vitro*, jak i *in vivo* (39).

Fizjologiczna rola GLP-1

Receptor GLP-1. Jest receptorem sprzężonym z białkami G klasy 2 (52). Receptor GLP-1 należy do tej samej rodziny co receptor GIP i receptory glukagonowe (52). Receptor zazwyczaj łączy się poprzez stymulujące białko G z cykłąz adenylanową (82). Receptor GLP-1 jest szeroko rozpowszechniony w wyspach trzustki, mózgu, sercu, nerkach i przewodzie pokarmowym (1, 10, 93).

Effekt inkretynowy. Jedną z najważniejszych funkcji GLP-1 jest pełnienie funkcji hormonu inkretynowego (42, 89). „Effekt podżegania” oznacza wzmocnienie wydzielania insuliny wywołanej przez hormony wydzielane z przewodu pokarmowego. W najściślejszym tego słowa znaczeniu, jest ona określana ilościowo poprzez porównanie odpowiedzi insuliny na podanie glukozy doustnej i dożylną, gdzie wlew dożylny jest tak dostosowany, aby uzyskać takie same (izoglikemiczne) stężenia glukozy obwodowej w osoczu (72). U osób zdrowych podawanie doustne powoduje dwu- lub trzykrotnie większą odpowiedź insuliny w porównaniu z drogą dożylną. Wzrost wydzielania insuliny wynika głównie z działania insulinotropowych hormonów jelitowych (53). Podejrzewa się, że wiele

hormonów jest odpowiedzialnych za efekt inkretynowy (43), ale obecnie istnieją liczne dowody sugerujące, że dwie najważniejsze z nich to GIP i GLP-1 (89). Obydwa peptydy zostały uznane za ważne hormony inkretynowe w eksperymentach u ludzi, gdzie hormony były podawane razem z glukozą dożylną w stężeniach odpowiadających w przybliżeniu stężeniom obserwowanym podczas testów tolerancji glukozy doustnej. Oba hormony potężnie zwiększały wydzielanie insuliny, a każdy z nich rzeczywiście w stopniu, który może w pełni wyjaśnić odpowiedź na insulinę (58). Podobnie, podawanie gryzoniom antagonistów receptorów GLP-1 i GIP lub immunoneutralizacja wyraźnie wskazywały, że oba hormony odgrywają ważną rolę w powstawaniu efektu inkretynowego (26). Nie ma więc wątpliwości, że efekt inkretynowy odgrywa ważną rolę w sekrecji insuliny poposiłkowej, a co za tym idzie, tolerancji glukozy u ludzi i zwierząt.

Wpływ na komórki β . Aktywność insulinotropowa GLP-1, ściśle zależna od glukozy, jest przynajmniej częściowo indukowana poprzez interakcję z receptorem GLP-1 znajdującym się na błonie komórkowej komórek β (42). Wiązanie GLP-1 z receptorem powoduje aktywację, poprzez stymulujące białko G, cykłąz adenylanowej, co skutkuje powstaniem cAMP. Wiele uwagi poświęcono ustaleniu, że GLP-1 okazała się niezbędna do przekazywania „kompetencji glukozy” do komórek β , tzn. bez sygnalizacji GLP-1 komórki β nie reagowałyby na glukozę (31). GLP-1 ma również wpływ troficzny na komórki β (21). Wykazano, że GLP-1 może hamować apoptozę komórek β , w tym także ludzkich komórek β (11). Fizjologiczna liczba komórek β jest utrzymywana w równowadze pomiędzy apoptozą i proliferacją (7), co powoduje, że GLP-1 potencjalnie może być użyteczny jako środek terapeutyczny w warunkach zwiększonej apoptozy komórek β , która obejmowałaby cukrzycę typu 1 oraz typu 2 u ludzi (12).

Wpływ na wydzielanie glukagonu. GLP-1 silnie hamuje wydzielanie glukagonu (67). Ponieważ u pacjentów z cukrzycą typu 2 występuje hiperglukagonemia na czczo oraz nadmierna reakcja glukagonu na spożycie posiłku (84), a także jest prawdopodobne, że hiperglukagonemia przyczynia się do hiperglikemii pacjentów (79), efekt ten może być równie ważny klinicznie jak efekty insulinotropowe. Mechanizm indukowanego przez GLP-1 hamowania wydzielania glukagonu nie jest całkowicie wyjaśniony. Uważa się, że insulina hamuje wydzielanie glukagonu, a miejscowe podwyższenie poziomu insuliny wokół komórek α może hamować ich wydzielanie w sposób parakrynną. Zachowany i wyraźny efekt hamujący GLP-1 u chorych na cukrzycę typu 1 bez resztkowej funkcji komórek β (15) sugerowałby, że inne mechanizmy również muszą być brane pod uwagę. GLP-1 stymuluje wydzielanie somatostatyny trzustkowej (67), co z kolei może hamować wydzielanie glukagonu poprzez oddziaływanie parakrynną (17, 25).

Wpływ na przewód pokarmowy. Inne efekty GLP-1 to zahamowanie wydzielania żółdkowo-jelitowego i motoryki (63). Po pierwsze zauważono, że GLP-1 hamuje wydzielanie kwasu żółdkowego u ludzi (78), a następnie wykazano, że GLP-1 hamuje również opróżnianie żołądka i czynność wydzielniczą trzustki (95). W pierwszej kolejności podejrzewano, że wpływ na czynność egzokrynną trzustki ma charakter wtórny w stosunku do hamowania opróżniania żołądka, ale w kolejnych badaniach wykazano, że GLP-1 hamuje również wydzielanie trzustki w odpowiedzi na stymulację wewnątrzdwunastniczą (30). Hamujący wpływ GLP-1 na wydzielanie kwasu mógł być wywołany przez fizjologiczne podwyższenia stężeń GLP-1 w osoczu i był, co znamienne, dodatkiem do hamującego działania PYY, który jest uwalniany z komórek L równoległe z GLP-1 (94). Łącznie dwa peptydy niemal zniosły wydzielanie stymulowane przez żołądek, co wskazuje, że te dwa peptydy są prawdopodobnymi mediatorami „efektu hamulca jelita biodrowego”, tj. zahamowania czynności górnego przewodu pokarmowego wywołanego obecnością niezaabsorbowanych składników pokarmowych w jelicie krętym (41).

Wpływ na apetyt. Kiedy wykazano obecność GLP-1 w mózgu (45), istotne było zbadanie możliwych centralnych działań peptydu. Wczesne badania wykazały wpływ na apetyt (77). Receptory GLP-1 są wyrażone w wielu regionach mózgu, a w szczególności w jądrze łukowatym i regionach podwzgórza, o których wiadomo, że są zaangażowane w regulację pobierania pokarmu (28). Zniszczenie jądra łukowatego znosi hamujący wpływ GLP-1 na apetyt (81). Jak wspomniano wcześniej, przetwarzanie proglukagonu w neuronach pnia mózgu prowadzi do powstania GLP-1, jak również GLP-2 i oksyntomoduliny, z których wszystkie posiadają zdolności do zahamowania apetytu po podaniu wewnątrzkomorowym (16). Niektóre badania wykazały, że dożylnie wlewy GLP-1 znacząco zwiększają sytość i zmniejszają apetyt u osób zdrowych (86). Wpływ na apetyt i sytość utrzymuje się u osób otyłych (57), jak również u osób otyłych z cukrzycą typu 2 (99). W związku z tym GLP-1 jest nie tylko fizjologicznym regulatorem przyjmowania pokarmu, ale także ma potencjał terapeutyczny.

Działanie na układ sercowo-naczyniowy. Receptory GLP-1 znajdują się również w sercu i udowodniono, że GLP-1 wpływa na fizjologię pracy tego narządu (10, 97). Wykazano, że GLP-1 zwiększa poziom cAMP w miocytach sercowych dorosłych szczurów (88). W swoich badaniach Bose i wsp. (8) wykazali, że GLP-1 istotnie zmniejszała rozmiar zawału w modelach *in vitro* i *in vivo* uszkodzeń niedokrwienno-reperfuzyjnych. Podsumowując fizjologiczny aspekt oddziaływania GLP-1, można stwierdzić jego hamujący wpływ na kurczliwość mięśnia sercowego oraz na zwiększenie wydajności mięśnia sercowego po urazach.

Działanie neurotropowe. GLP-1 może mieć również działanie neurotropowe (40). Domózgowe

podawanie GLP-1 było związane z poprawą procesów uczenia się u szczurów, a także wykazywało neuroprotekcyjne działanie (20). GLP-1 został zaproponowany jako nowy środek terapeutyczny dla chorób neurodegeneracyjnych, w tym choroby Alzheimera (73). Odnotowano, że stymulacja mózgowego receptora GLP-1 zwiększa ciśnienie krwi i częstość akcji serca oraz aktywuje autonomiczne neurony regulacyjne u szczurów, prowadząc do aktywacji odpowiedzi sercowo-naczyniowych (98).

Znaczenie GLP-1 w patogenezie chorób metabolicznych

Otyłość. Osoby otyłe wykazują zmniejszoną aktywność wydzielniczą GLP-1 (87). Mechanizm, w którym otyłość obniża wydzielanie GLP-1, nie jest znany, ale może być związany z insulinoopornością, która towarzyszy przyrostowi masy ciała (74). W związku z faktem, że GLP-1 reguluje apetyt, jest możliwe, że zmniejszenie wydzielania GLP-1 skutkuje nieadekwatnym nasyceniem i przyczynia się do zwiększenia bilansu energetycznego i rozwijającej się otyłości (46). Dalsze potwierdzenie dla ważnej roli GLP-1 w regulacji apetytu i spożywania pokarmów pochodzi z badań sekrecji GLP-1 po zabiegach bariatrycznych. Zmniejszona pojemność żołądka niewątpliwie przyczynia się do zwiększenia wydzielania GLP-1 i powoduje zmniejszenie apetytu, a tym samym utratę masy ciała (51). Interesujące jest to, że zabiegi operacyjne powodują również dużą poprawę tolerancji glukozy (32).

Hipoglikemia reaktywna. Sekrecja GLP-1 jest silnie zależna od szybkości opróżniania żołądka, a tym samym stężności błony śluzowej jelita cienkiego ze składnikami odżywczymi (54). W związku z tym w sytuacji, gdy występuje przyspieszenie opróżniania żołądka następuje wzrost poziomu GLP-1 (54). Zaproponowano zatem, że wzmożona sekrecja GLP-1 może być odpowiedzialna za reaktywną hipoglikemię poposiłkową, która może być obserwowana zarówno po gastrektomii (54), jak i po operacjach obejścia żołądka (44). Rzeczywiście, jeśli obserwowane u takich pacjentów poposiłkowe reakcje na glukozę i GLP-1 zostały odtworzone u zdrowych osób poprzez infuzję dożylną, możliwe było wywołanie silnej odpowiedzi hipoglikemicznej, częściowo z powodu zwiększonego wydzielania insuliny, a częściowo z powodu tłumionego wydzielania glukagonu (83). U pacjentów z reaktywną hipoglikemią w żołądku stężenie glukagonu w okresie poposiłkowym może być zwiększone w porównaniu z nieoperowanymi osobami (2).

Cukrzyca. Główne zainteresowanie kliniczne GLP-1 koncentruje się na jego roli w rozwoju i leczeniu cukrzycy typu 2 (13). Cukrzyca typu 2 charakteryzuje się znacznie zmniejszonym lub nieistniejącym efektem inkretynowym (59), co niewątpliwie przyczynia się do niewłaściwego wydzielania insuliny charakteryzującego chorobę. W przebiegu cukrzycy typu 2 stwierdza się znaczne zmniejszenie wydzielania

GLP-1 wywołanego posiłkiem, niezależnie od tego, czy jest ono mierzone jako stężenie nienaruszonego hormonu, czy metabolitu GLP-1 (91). Insulintropowy efekt GLP-1 jest zachowany u pacjentów z cukrzycą typu 2 (60) i jest możliwe, aby przy wlewach GLP-1 całkowicie znormalizować wydzielanie insuliny indukowanej glukozą (48). Jednak z badań wynika, że oddziaływanie GLP-1 w odniesieniu do zwiększenia wydzielania insuliny indukowanej glukozą jest znacznie zmniejszona (do ok. 20%) u osób z cukrzycą typu 2 w porównaniu z osobami zdrowymi (48). Fakt, że wydzielanie insuliny może być przywrócone do normalnego poziomu poprzez podanie GLP-1 jest bardzo interesujący klinicznie i stanowi część tła dla klinicznego wykorzystania agonistów receptorów GLP-1 w leczeniu cukrzycy. Jednym z kluczowych mechanizmów działania GLP-1 jest przywrócenie wydzielania insuliny indukowanej glukozą. Po dożylnym wlewie GLP-1 u osób z cukrzycą typu 2 na czczo, najpierw zwiększa się wydzielanie insuliny, a następnie, w miarę obniżania się stężenia glukozy w osoczu, ponownie obniża się do poziomu wyjściowego (60). Innym ważnym czynnikiem jest zahamowanie wydzielania glukagonu. Podczas dożylnego wlewu GLP-1 u osób z cukrzycą typu 2 wydzielanie glukagonu jest tłumione tak długo, jak długo stężenie glukozy w osoczu jest nadal podwyższone, ale w miarę zbliżania się stężenia glukozy do wartości prawidłowych, wydzielanie glukagonu ponownie wzrasta do poziomu wyjściowego (60). Ważną rolę odgrywa również zahamowanie opróżniania żołądka, ponieważ znacznie zmniejsza to poposiłkowe wpływy glukozy na organizm (96). Wyniki badań klinicznych z zastosowaniem aktywatorów receptora GLP-1, obecnie często nazywanych mimetykami inkretyny, są obiecujące i sugerują, że można spodziewać się trwałej poprawy kontroli glikemii, czego dowodem jest znaczna poprawa poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA1c) (6). W algorytmach leczenia cukrzycy typu 2 uwzględniono nową grupę leków hipoglikemizujących – agonistów GLP-1. W 2010 r. zarejestrowano do terapii cukrzycy 2 leki z tej grupy: eksenatyd i liraglutyd. Eksenatyd został wyizolowany z jadu jaszczurki *Heloderma arizonense*, (*Heloderma suspectum*) (24). Liraglutyd jest acylowaną pochodną ludzkiego GLP-1, który jest w 97% homologiczny z atywnym peptydem. Perfekcyjny lek przeciwhiperglykemiczny dla osób z cukrzycą typu 2 powinien charakteryzować się niskim ryzykiem hipoglikemii, długotrwałą skutecznością, korzystnym wpływem na układ sercowo-naczyniowy, na masę ciała i na metabolizm lipidów. Analogi GLP-1 dobrze spełniają te kryteria.

Podsumowując, główne działania GLP-1 polegają na stymulowaniu wydzielania insuliny i hamowaniu wydzielania glukagonu. GLP-1 hamuje motorykę i wydzielanie żołądkowo-jelitowe oraz jest fizjologicznym regulatorem apetytu. Zmniejszone wydzielanie GLP-1 może przyczyniać się do rozwoju otyłości, a nadmierne

wydzielanie może być odpowiedzialne za poposiłkową reaktywną hipoglikemię. Stosowanie agonistów GLP-1 otwiera nowe możliwości terapii cukrzycy typu 2 i innych chorób metabolicznych, które stanowią duże wyzwanie dla klinicystów w obecnych czasach.

Piśmiennictwo

1. Alvarez E., Martinez M. D., Roncero I., Chowen J. A., Garcia-Cuartero B., Gispert J. D., Sanz C., Vazquez P., Maldonado A., de Caceres J., Desco M., Pozo M. A., Blazquez E.: The expression of GLP-1 receptor mRNA and protein allows the effect of GLP-1 on glucose metabolism in the human hypothalamus and brainstem. *J. Neurochem.* 2005, 92, 798-806.
2. Andreasen J. J., Orskov C., Holst J. J.: Secretion of glucagon-like peptide-1 and reactive hypoglycemia after partial gastrectomy. *Digestion* 1994, 55, 221-228.
3. Anini Y., Brubaker P. L.: Muscarinic receptors control glucagon-like peptide 1 secretion by human endocrine L cells. *Endocrinology* 2003, 144, 3244-3250.
4. Bell G. I., Sanchez-Pescador R., Laybourn P. J., Najarian R. C.: Exon duplication and divergence in the human preproglucagon gene. *Nature* 1983, 304, 368-371.
5. Bell G. I., Santerre R. F., Mullenbach G. T.: Hamster preproglucagon contains the sequence of glucagon and two related peptides. *Nature* 1983, 302, 716-718.
6. Blonde L., Klein E. J., Han J., Zhang B., Mac S. M., Poon T. H., Taylor K. L., Trautmann M. E., Kim D. D., Kendall D. M.: Interim analysis of the effects of exenatide treatment on A1C, weight and cardiovascular risk factors over 82 weeks in 314 overweight patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2006, 8, 436-447.
7. Bonner-Weir S.: Beta-cell turnover: its assessment and implications. *Diabetes* 2001, 50 Suppl 1, 20-24.
8. Bose A. K., Mocanu M. M., Carr R. D., Brand C. L., Yellon D. M.: Glucagon-like peptide 1 can directly protect the heart against ischemia/reperfusion injury. *Diabetes* 2005, 54, 146-151.
9. Buffa R., Capella C., Fontana P., Usellini L., Solcia E.: Types of endocrine cells in the human colon and rectum. *Cell Tissue Res.* 1978, 192, 227-240.
10. Bullock B. P., Heller R. S., Habener J. F.: Tissue distribution of messenger ribonucleic acid encoding the rat glucagon-like peptide-1 receptor. *Endocrinology* 1996, 137, 2968-2978.
11. Buteau J., El-Asaad W., Rhodes C. J., Rosenberg L., Joly E., Prentki M.: Glucagon-like peptide-1 prevents beta cell glucolipotoxicity. *Diabetologia* 2004, 47, 806-815.
12. Butler A. E., Janson J., Bonner-Weir S., Ritzel R., Rizza R. A., Butler P. C.: Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes* 2003, 52, 102-110.
13. Cheang J. Y., Moyle P. M.: Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1)-Based Therapeutics: Current Status and Future Opportunities beyond Type 2 Diabetes. *ChemMedChem.* 2018, 13, 662-671.
14. Creutzfeldt W.: Entero-insular axis and diabetes mellitus. *Horm. Metab. Res. Suppl.* 1992, 26, 13-18.
15. Creutzfeldt W. O., Kleine N., Willms B., Orskov C., Holst J. J., Nauck M. A.: Glucagonostatic actions and reduction of fasting hyperglycemia by exogenous glucagon-like peptide I (7-36) amide in type I diabetic patients. *Diabetes Care* 1996, 19, 580-586.
16. Dakin C. L., Gunn I., Small C. J., Edwards C. M., Hay D. L., Smith D. M., Ghatei M. A., Bloom S. R.: Oxyntomodulin inhibits food intake in the rat. *Endocrinology* 2001, 142, 4244-4250.
17. De Heer J., Hoy M., Holst J. J.: GLP-1, but not GIP, inhibits glucagon secretion via somatostatin in the perfused rat pancreas (Abstract). *Diabetologia* 2005, 48 Suppl 1, A64.
18. Deacon C. F., Johnsen A. H., Holst J. J.: Degradation of glucagon-like peptide-1 by human plasma in vitro yields an N-terminally truncated peptide that is a major endogenous metabolite in vivo. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1995, 80, 952-957.
19. Drucker D. J., Asa S.: Glucagon gene expression in vertebrate brain. *J. Biol. Chem.* 1988, 263, 13475-13478.
20. During M. J., Cao L., Zuzga D. S., Francis J. S., Fitzsimons H. L., Jiao X., Bland R. J., Klugmann M., Banks W. A., Drucker D. J., Haile C. N.: Glucagon-like peptide-1 receptor is involved in learning and neuroprotection. *Nat. Med.* 2003, 9, 1173-1179.
21. Egan J. M., Bulotta A., Hui H., Perfetti R.: GLP-1 receptor agonists are growth and differentiation factors for pancreatic islet beta cells. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2003, 19, 115-123.
22. Eissele R., Goke R., Willemer S., Harthus H. P., Vermeer H., Arnold R., Goke B.: Glucagon-like peptide-1 cells in the gastrointestinal tract and pancreas of rat, pig and man. *Eur. J. Clin. Invest.* 1992, 22, 283-291.

23. Elliott R. M., Morgan L. M., Tredger J. A., Deacon S., Wright J., Marks V.: Glucagon-like peptide-1 (7-36) amide and glucose-dependent insulinotropic polypeptide secretion in response to nutrient ingestion in man: acute post-prandial and 24-h secretion patterns. *J. Endocrinol.* 1993, 138, 159-166.
24. Eng J., Kleinman W. A., Singh L., Singh G., Raufman J. P.: Isolation and characterization of exendin-4, an exendin-3 analogue, from *Heloderma suspectum* venom. Further evidence for an exendin receptor on dispersed acini from guinea pig pancreas. *J. Biol. Chem.* 1992, 267, 7402-7405.
25. Fehmann H. C., Goke R., Goke B.: Cell and molecular biology of the incretin hormones glucagon-like peptide-I and glucose-dependent insulin releasing polypeptide. *Endocr. Rev.* 1995, 16, 390-410.
26. Gault V. A., O'Harte F. P., Harriott P., Mooney M. H., Green B. D., Flatt P. R.: Effects of the novel (Pro3)GIP antagonist and exendin-4 (9-39) amide on GIP- and GLP-1-induced cyclic AMP generation, insulin secretion and postprandial insulin release in obese diabetic (ob/ob) mice: evidence that GIP is the major physiological incretin. *Diabetologia* 2003, 46, 222-230.
27. Gebhard B., Holst J. J., Biegelmayer C., Miholic J.: Postprandial GLP-1, norepinephrine, reactive hypoglycemia in dumping syndrome. *Dig. Dis. Sci.* 2001, 46, 1915-1923.
28. Goke R., Larsen P. J., Mikkelsen J. D., Sheikh S. P.: Distribution of GLP-1 binding sites in the rat brain: evidence that exendin-4 is a ligand of brain GLP-1 binding sites. *Eur. J. Neurosci.* 1995, 7, 2294-2300.
29. Grimelius L., Capella C., Buffa R., Polak J. M., Pearse A. G., Solcia E.: Cytochemical and ultrastructural differentiation of enteroglucagon and pancreatic-type glucagon cells of the gastrointestinal tract. *Virchows Arch. B Cell Pathol.* 1976, 20, 217-228.
30. Groger G., Unger A., Holst J. J., Goebell H., Layer P.: Ileal carbohydrates inhibit cholinergically stimulated exocrine pancreatic secretion in humans. *Int. J. Pancreatol.* 1997, 22, 23-29.
31. Gromada J., Holst J. J., Rorsman P.: Cellular regulation of islet hormone secretion by the incretin hormone glucagon-like peptide 1. *Pflügers Arch.* 1998, 435, 583-594.
32. Guidone C., Manco M., Valera-Mora E., Iaconelli A., Gniuli D., Mari A., Nanni G., Castagneto M., Calvani M., Mingrone G.: Mechanisms of recovery from type 2 diabetes after malabsorptive bariatric surgery. *Diabetes* 2006, 55, 2025-2031.
33. Hansen L., Deacon C. F., Orskov C., Holst J. J.: 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, 5356-5363.
34. Hansen L., Hartmann B., Bisgaard T., Mineo H., Jørgensen P. N., Holst J. J.: Somatostatin restrains the secretion of glucagon-like peptide-1 and 2 from isolated perfused porcine ileum. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2000, 278, 1010-1018.
35. Hansen L., Holst J. J.: The effects of duodenal peptides on glucagon-like peptide-1 secretion from the ileum. A duodeno-ileal loop? *Regul. Pept.* 2002, 110, 39-45.
36. Hansen L., Lampert S., Mineo H., Holst J. J.: Neural regulation of glucagon-like peptide-1 secretion in pigs. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2004, 287, 939-947.
37. Heinrich G., Gros P., Habener J. F.: Glucagon gene sequence. Four of six exons encode separate functional domains of rat pre-proglucagon. *J. Biol. Chem.* 1984, 259, 14082-14087.
38. Herrmann-Rinke C., Voge A., Hess M., Goke B.: Regulation of glucagon-like peptide-1 secretion from rat ileum by neurotransmitters and peptides. *J. Endocrinol.* 1995, 147, 25-31.
39. Hirasawa A., Tsumaya K., Awaji T., Katsuma S., Adachi T., Yamada M., Sugimoto Y., Miyazaki S., Tsujimoto G.: Free fatty acids regulate gut incretin glucagon-like peptide-1 secretion through GPR120. *Nat. Med.* 2005, 11, 90-94.
40. Hölscher C.: Central effects of GLP-1: new opportunities for treatments of neurodegenerative diseases. *J. Endocrinol.* 2014, 221, 31-41.
41. Holst J. J.: Enteroglucagon. *Annu. Rev. Physiol.* 1997, 59, 257-271.
42. Holst J. J., Gromada J.: Role of incretin hormones in the regulation of insulin secretion in diabetic and nondiabetic humans. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2004, 287, 199-206.
43. Holst J. J., Orskov C.: Incretin hormones – an update. *Scand. J. Clin. Lab. Invest. Suppl.* 2001, 75-85.
44. Hutch C. R., Sandoval D.: The Role of GLP-1 in the Metabolic Success of Bariatric Surgery. *Endocrinology* 2017, 158, 4139-4151.
45. Jin S. L., Han V. K., Simmons J. G., Towle A. C., Lauder J. M., Lund P. K.: Distribution of glucagonlike peptide I (GLP-I), glucagon, glicentin in the rat brain: an immunocytochemical study. *J. Comp. Neurol.* 1988, 271, 519-532.
46. Kanoski S. E., Hayes M. R., Skibicka K. P.: GLP-1 and weight loss: unraveling the diverse neural circuitry. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2016, 310, 885-895.
47. Kauth T., Metz J.: Immunohistochemical localization of glucagon-like peptide 1. Use of poly- and monoclonal antibodies. *Histochemistry* 1987, 86, 509-515.
48. Kjems L. L., Holst J. J., Volund A., Madsbad S.: The influence of GLP-1 on glucose-stimulated insulin secretion: effects on beta-cell sensitivity in type 2 and nondiabetic subjects. *Diabetes* 2003, 52, 380-386.
49. Knudsen J. B., Holst J. J., Asnaes S., Johansen A.: Identification of cells with pancreatic-type and gut-type glucagon immunoreactivity in the human colon. *Acta Pathol. Microbiol. Scand.* 1975, 83, 741-743.
50. Larsen P. J., Tang-Christensen M., Holst J. J., Orskov C.: Distribution of glucagon-like peptide-1 and other preproglucagon-derived peptides in the rat hypothalamus and brainstem. *Neuroscience* 1997, 77, 257-270.
51. Le Roux C. W., Aylwin S. J., Batterham R. L., Borg C. M., Coyle F., Prasad V., Shurey S., Ghatei M. A., Patel A. G., Bloom S. R.: Gut hormone profiles following bariatric surgery favor an anorectic state, facilitate weight loss, improve metabolic parameters. *Ann. Surg.* 2006, 243, 108-114.
52. Mayo K. E., Miller L. J., Bataille D., Dalle S., Goke B., Thorens B., Drucker D. J.: International Union of Pharmacology. XXXV. The Glucagon Receptor Family. *Pharmacol. Rev.* 2003, 55, 167-194.
53. McIntyre N., Holdsworth C. D., Turner D. S.: Intestinal factors in the control of insulin secretion. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1965, 25, 1317-1324.
54. Miholic J., Orskov C., Holst J. J., Kotzerke J., Meyer H. J.: Emptying of the gastric substitute, glucagon-like peptide-1 (GLP-1), reactive hypoglycemia after total gastrectomy. *Dig. Dis. Sci.* 1991, 36, 1361-1370.
55. Mortensen K., Christensen L. L., Holst J. J., Orskov C.: GLP-1 and GIP are colocalized in a subset of endocrine cells in the small intestine. *Regul. Pept.* 2003, 114, 189-196.
56. Murlin J. R., Clough H. D., Gibbs C. B. F., Stokes A. M.: Aqueous extracts of the pancreas. I. Influence on the carbohydrate metabolism of depancreatized animals. *J. Biol. Chem.* 1923, 56, 253-296.
57. Naslund E., Barkeling B., King N., Gutniak M., Blundell J. E., Holst J. J., Rossner S., Hellstrom P. M.: Energy intake and appetite are suppressed by glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in obese men. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1999, 23, 304-311.
58. Nauck M., Schmidt W. E., Ebert R., Strietzel J., Cantor P., Hoffmann G., Creutzfeldt W.: Insulinotropic properties of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in man: interactions with glucose, phenylalanine, cholecystokinin-8. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1989, 69, 654-662.
59. Nauck M., Stockmann F., Ebert R., Creutzfeldt W.: Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1986, 29, 46-52.
60. Nauck M. A., Heimesaat M. M., Orskov C., Holst J. J., Ebert R., Creutzfeldt W.: Preserved incretin activity of glucagon-like peptide 1 [7-36 amide] but not of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type-2 diabetes mellitus. *J. Clin. Invest.* 1993, 91, 301-307.
61. Nauck M. A., Homberger E., Siegel E. G.: Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1986, 63, 492-498.
62. Nauck M. A., Kleine N., Orskov C., Holst J. J., Willms B., Creutzfeldt W.: Normalization of fasting hyperglycaemia by exogenous glucagon-like peptide 1 (7-36 amide) in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1993, 36, 741-744.
63. Nauck M. A., Niedereichholz U., Ettler R., Holst J. J., Orskov C., Ritzel R., Schmiegel W. H.: Glucagon-like peptide 1 inhibition of gastric emptying outweighs its insulinotropic effects in healthy humans. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 1997, 273, 981-988.
64. Nian M., Gu J., Irwin D. M., Drucker D. J.: Human glucagon gene promoter sequences regulating tissue-specific versus nutrient-regulated gene expression. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2002, 282, 173-183.
65. Orci L., Bordi C., Unger R. H., Perrelet A.: Glucagon- and glicentin-producing cells. *Glucagon* 1983, 66/1, 57-79.
66. Orci L., Pictet R., Forssmann W. G., Renold A. E., Rouiller C.: Structural evidence for glucagon producing cells in the intestinal mucosa of the rat. *Diabetologia* 1968, 4, 56-67.
67. Orskov C., Holst J. J., Nielsen O. V.: Effect of truncated glucagon-like peptide-1 [proglucagon- (78-107) amide] on endocrine secretion from pig pancreas, antrum, and nonantral stomach. *Endocrinology* 1988, 123, 2009-2013.
68. Orskov C., Holst J. J., Poulsen S. S., Kirkegaard P.: Pancreatic and intestinal processing of proglucagon in man. *Diabetologia* 1987, 30, 874-881.
69. Orskov C., Rabenhøj L., Wettergren A., Kofod H., Holst J. J.: Tissue and plasma concentrations of amidated and glycine-extended glucagon-like peptide I in humans. *Diabetes* 1994, 43, 535-539.
70. Orskov C., Wettergren A., Holst J. J.: Secretion of the incretin hormones glucagon-like peptide-1 and gastric inhibitory polypeptide correlates with insulin secretion in normal man throughout the day. *Scand. J. Gastroenterol.* 1996, 31, 665-670.

71. Patti M. E., McMahon G., Mun E. C., Bitton A., Holst J. J., Goldsmith J., Hanto D. W., Callery M., Arky R., Nose V., Bonner-Weir S., Goldfine A. B.: Severe hypoglycaemia post-gastric bypass requiring partial pancreatectomy: evidence for inappropriate insulin secretion and pancreatic islet hyperplasia. *Diabetologia* 2005, 48, 2236-2240.
72. Perley M., Kipnis D. M.: Plasma insulin responses to oral and intravenous glucose: studies in normal and diabetic subjects. *J. Clin. Invest.* 1967, 46, 1954-1962.
73. Perry T. A., Greig N. H.: A new Alzheimer's disease interventional strategy: GLP-1. *Curr. Drug Targets.* 2004, 5, 565-571.
74. Rask E., Olsson T., Soderberg S., Johnson O., Seckl J., Holst J. J., Ahren B.: Impaired incretin response after a mixed meal is associated with insulin resistance in nondiabetic men. *Diabetes Care* 2001, 24, 1640-1645.
75. Read N., French S., Cunningham K.: The role of the gut in regulation food intake in man. *Nutr. Rev.* 1994, 52, 1-10.
76. Rocca A. S., Brubaker P. L.: Role of the vagus nerve in mediating proximal nutrient-induced glucagon-like peptide-1 secretion. *Endocrinology* 1999, 140, 1687-1694.
77. Schick R. R., Walde T., Zimmermann J. P., Schusdziarra V., Classen M.: Glucagon-like peptide 1: a novel brain peptide involved in feeding regulation. *Obesity in Europe 1993*, edited by Ditschuneit H., Gries F. A., Hauner H., Schusdziarra V., Wechsler J. G. Libbey 1994, 363-367.
78. Schjoldager B. T., Mortensen P. E., Christiansen J., Orskov C., Holst J. J.: GLP-1 (glucagon-like peptide 1) and truncated GLP-1, fragments of human proglucagon, inhibit gastric acid secretion in humans. *Dig. Dis. Sci.* 1989, 34, 703-708.
79. Shah P., Vella A., Basu A., Basu R., Schwenk W. F., Rizza R. A.: Lack of suppression of glucagon contributes to postprandial hyperglycemia in subjects with type 2 diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000, 85, 4053-4059.
80. Sutherland E. W., De Duve C.: Origin and distribution of the hyperglycemic-glycogenolytic factor of the pancreas. *J. Biol. Chem.* 1948, 175, 663-674.
81. Tang-Christensen M., Vrang N., Larsen P. J.: Glucagon-like peptide 1 (7-36) amide's central inhibition of feeding and peripheral inhibition of drinking are abolished by neonatal monosodium glutamate treatment. *Diabetes* 1998, 47, 530-537.
82. Thorens B., Widmann C.: Signal transduction and desensitization of the glucagon-like peptide-1 receptor. *Acta Physiol. Scand.* 1996, 157, 317-319.
83. Toft-Nielsen M., Madsbad S., Holst J. J.: Exaggerated secretion of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) could cause reactive hypoglycaemia. *Diabetologia* 1998, 41, 1180-1186.
84. Toft-Nielsen M. B., Madsbad S., Holst J. J.: Determinants of the effectiveness of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001, 86, 3853-3860.
85. Unger R. H., Ketterer H., Eisentraut A. M.: Distribution of immunoassayable glucagon in gastrointestinal tissues. *Metabolism* 1966, 15, 865-867.
86. Verdich C., Flint A., Gutzwiller J. P., Naslund E., Beglinger C., Hellstrom P. M., Long S. J., Morgan L. M., Holst J. J., Astrup A.: A meta-analysis of the effect of glucagon-like peptide-1 (7-36) amide on ad libitum energy intake in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001, 86, 4382-4389.
87. Verdich C., Toubro S., Buemann B., Lyssgard M. J., Juul H. J., Astrup A.: The role of postprandial releases of insulin and incretin hormones in meal-induced satiety-effect of obesity and weight reduction. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2001, 25, 1206-1214.
88. Vila Petroff M. G., Egan J. M., Wang X., Sollott S. J.: Glucagon-like peptide-1 increases cAMP but fails to augment contraction in adult rat cardiac myocytes. *Circ. Res.* 2001, 89, 445-452.
89. Vilsboll T., Holst J. J.: Incretins, insulin secretion and Type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2004, 47, 357-366.
90. Vilsboll T., Knop F. K., Krarup T., Johansen A., Madsbad S., Larsen S., Hansen T., Pedersen O., Holst J. J.: The pathophysiology of diabetes involves a defective amplification of the late-phase insulin response to glucose by glucose-dependent insulinotropic polypeptide-regardless of etiology and phenotype. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003, 88, 4897-4903.
91. Vilsboll T., Krarup T., Deacon C. F., Madsbad S., Holst J. J.: Reduced postprandial concentrations of intact biologically active glucagon-like peptide 1 in type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2001, 50, 609-613.
92. Vilsboll T., Krarup T., Sonne J., Madsbad S., Volund A., Juul A. G., Holst J. J.: Incretin secretion in relation to meal size and body weight in healthy subjects and people with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003, 88, 2706-2713.
93. Wei Y., Moysov S.: Tissue-specific expression of the human receptor for glucagon-like peptide-I: brain, heart and pancreatic forms have the same deduced amino acid sequences. *FEBS Lett.* 1995, 358, 219-224.
94. Wettergren A., Maina P., Boesby S., Holst J. J.: Glucagon-like peptide-1 7-36 amide and peptide YY have additive inhibitory effect on gastric acid secretion in man. *Scand. J. Gastroenterol.* 1997, 32, 552-555.
95. Wettergren A., Schjoldager B., Mortensen P. E., Myhre J., Christiansen J., Holst J. J.: Truncated GLP-1 (proglucagon 78-107-amide) inhibits gastric and pancreatic functions in man. *Dig. Dis. Sci.* 1993, 38, 665-673.
96. Willms B., Werner J., Holst J. J., Orskov C., Creutzfeldt W., Nauck M. A.: Gastric emptying, glucose responses, and insulin secretion after a liquid test meal: effects of exogenous glucagon-like peptide-1 (GLP-1)-(7-36) amide in type 2 (noninsulin-dependent) diabetic patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996, 81, 327-332.
97. Wroge J., Williams N. T.: Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Receptor Agonists in Cardiac Disorders. *Ann. Pharmacother.* 2016, 50, 1041-1050.
98. Yamamoto H., Lee C. E., Marcus J. N., Williams T. D., Overton J. M., Lopez M. E., Hollenberg A. N., Baggio L., Saper C. B., Drucker D. J., Elmquist J. K.: Glucagon-like peptide-1 receptor stimulation increases blood pressure and heart rate and activates autonomic regulatory neurons. *J. Clin. Invest.* 2002, 110, 43-52.
99. Zander M., Madsbad S., Madsen J. L., Holst J. J.: Effect of 6-week course of glucagon-like peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and beta-cell function in type 2 diabetes: a parallel-group study. *Lancet* 2002, 359, 824-830.

Adres autora: lek. wet. Aleksandra Górska, ul. Akademicka 12, 20-950 Lublin; e-mail: a.gorska.up@gmail.com