

ZYGMUNT ZDROJEWICZ<sup>1</sup>, KINGA BELOWSKA-BIEN<sup>2</sup>

## Peptyd glukagonopodobny

### Glucagon-like Peptide

<sup>1</sup> Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami AM we Wrocławiu

<sup>2</sup> Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Zawodowych i Nadciśnienia Tętniczego AM Wrocławiu

#### Streszczenie

Otyłość jest jednym z największych zagrożeń zdrowotnych w krajach rozwiniętych. Jednym z najważniejszych celów współczesnej medycyny jest poznanie fizjologii apetytu i patofizjologii otyłości. Peptyd glukagonopodobny 1 (GLP1) jest produktem proglukagonu wydzielanym po posiłku przez wyspecjalizowane komórki jelitowe wydzielania wewnętrznego. Nasila wydzielanie insuliny, hamuje wydzielanie glukagonu i proces opróżniania żołądka. GLP1 jest zaangażowany w kontrolę uczucia sytości i proces kontroli glikemii, a także wpływa na apetyt i masę ciała. Jest rozkładany przez peptydazę dipeptylową – IV (DDP-IV). GLP1 jest być może będzie lekiem w leczeniu cukrzycy typu 2. Receptor dla GLP1 jest obecny także w neuronach i odgrywa ważną rolę w regulacji metabolizmu komórek nerwowych (*Adv Clin Exp Med 2005, 14, 2, 357–362*).

**Słowa kluczowe:** peptyd glukagonopodobny 1, cukrzyca, otyłość, apetyt.

#### Abstract

Obesity is one of the greatest threats to the health of the developed world. One of the most important aims of today's medicine is to understand the physiology of appetite control and the pathophysiology of obesity. Glucagon-like peptide 1 (GLP1) is a product of proglucagon that is secreted by specialized intestinal endocrine cells after meal, which stimulates insulin secretion, inhibits glucagon secretion and gastric emptying. GLP1 is involved in satiety control and glucose homeostasis and it is also able to regulate appetite and to influence the body weight. It is degraded by the enzyme dipeptidyl peptidase IV (DDP-IV). GLP1 is a promising candidate for treatment of type 2 diabetes mellitus. GLP1 receptor is also present in neurons and it may play an important role in regulating neuronal metabolism (*Adv Clin Exp Med 2005, 14, 2, 357–362*).

**Key words:** glucagon-like peptide, diabetes mellitus, obesity, appetite.

Otyłość jest obecnie jednym z największych zagrożeń zdrowotnych mieszkańców krajów rozwiniętych. Skala tego zjawiska powoduje, że już od dawna można mówić o pandemii otyłości. Ponad miliard ludzi na świecie ma nadwagę, a ponad 300 milionów jest otyłych [1]. Dwie trzecie dorosłych Amerykanów jest otyłych, a tendencję do zbyt dużej masy ciała coraz częściej obserwuje się wśród dzieci [2]. Szacuje się, że otyłość jest przyczyną około 300 000 przedwczesnych zgonów rocznie w samych tylko Stanach Zjednoczonych Ameryki, a koszty związane z leczeniem otyłych pacjentów przekraczają 100 miliardów dolarów rocznie [3, 4]. Otyłość jest ściśle związana z występowaniem innych chorób, przede wszystkim cukrzycy, nadciśnienia tętniczego, choroby wieńcowej i miażdżycy [5].

Poszukiwanie środków farmakologicznych, które mogłyby skutecznie pomóc w zwalczaniu tej epidemii, wymaga dokładnego poznania fizjologicznych mechanizmów kontroli apetytu i patofizjologicznych podstaw otyłości. W ostatnim czasie szczególną uwagę zwraca się na układ przekazników wytwarzanych w komórkach tkanki tłuszczowej, trzustki i w enterocytach, które są integrowane w ośrodkowym układzie nerwowym i mają istotne znaczenie dla podwzgórzowej kontroli uczucia sytości, pobierania pokarmu i kontroli masy ciała [6–8]. Wśród tych substancji są zarówno przekazyki stymulujące apetyt, takie jak grelina, jak i hamujące uczucie głodu i ograniczające ilość pobieranego pokarmu, np.: polipeptyd YY, oksyntomodulina, peptydy trzustkowe (chole-

cystokininą) oraz peptyd glukagonopodobny 1, i inne: melanokortyna, oreksyna, amylin [9]. Potencjalne cele terapeutyczne powinny opierać się na hamowaniu glukoneogenezy wątrobowej, stymulacji uwalniania insuliny, wzmacnianiu działania insuliny i obniżaniu tłuszczowej masy ciała [10]. System kontroli apetytu jest mechanizmem złożonym z licznych elementów, do których należą także peptydy glukagonopodobne, przede wszystkim GLP1. Każda ścieżka przekazywania sygnałów w tym mechanizmie jest potencjalnym miejscem uchwytu dla nowych leków w leczeniu otyłości związanych z GLP1 [11].

Peptydy glukagonopodobne 1 i 2 (GLP1 and 2 – *glucagon-like peptide*), są strukturalnymi fragmentami proglukagonu, który składa się ze 179 aminokwasów: glicyny przy N-końcu peptydu, cząsteczki glukagonu i dwóch peptydów glukagonopodobnych [12]. Glukagon jest polipeptydem złożonym z 29 aminokwasów, syntetyzowanym, przechowywanym i uwalnianym z komórek A trzustki. Należy do rodziny polipeptydów sekretynowych z uwagi na podobieństwo strukturalne do sekretyny jelitowej. Do rodziny tej należy także wazoaktywny peptyd jelitowy (VIP) i peptyd hamujący czynność żołądka (GIP). Działanie biologiczne glukagonu wiąże się z układem receptor–cyklaza adenylowa–cAMP i pobudzaniem aktywności kinazy białkowej A i fosforylacją enzymów. Glukagon może także działać przez cykl inozytolo-fosfolipidowy, z pośrednictwem IP<sub>3</sub>, który mobilizuje uwalnianie jonów wapnia i aktywuje kinazę C. Fizjologiczna rola glukagonu polega na nasilaniu glikogenolizy i glukoneogenezy, a także na zwiększeniu wydzielania ciał ketonowych w wyniku procesu utleniania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych. W komórkach tkanki tłuszczowej glukagon wzmacnia lipolizę.

Enzymatyczna obróbka proglukagonu ma kluczowe znaczenie nie tylko dla powstawania czynnego glukagonu, ale także dla prawidłowego wytwarzania peptydów glukagonopodobnych. Doświadczenia na modelu zwierzęcym pokazują, że niedobór, brak lub nieprawidłowości w działaniu konwertazy 1 i 2 skutkują licznymi nieprawidłowościami w obrębie układu wydzielania wewnętrznego u myszy, wynikającymi z upośledzonego procesu powstawania glukagonu, glicentyny, oksyntomoduliny i peptydów glukagonopodobnych [13].

Celem pracy jest przedstawienie aktualnego stanu wiedzy na podstawie najnowszego piśmiennictwa na temat funkcji i możliwości potencjalnego zastosowania GLP1 w farmakoterapii otyłości, cukrzycy i innych schorzeń.

Peptyd glukagonopodobny 1 jest jelitowym hormonem peptydowym, który pobudza wydzielanie insuliny, ma działanie protekcyjne w stosunku

do komórek  $\beta$  trzustki, hamuje wydzielanie glukagonu, a także opóźnia proces opróżniania żołądka i tłumi uczucie głodu, w związku z czym zmniejsza ilość pobieranego pokarmu i wpływa korzystnie na masę ciała [14].

GLP1 wpływa hamująco na proces apoptozy komórek  $\beta$  trzustki i ma w stosunku do nich działanie ochronne. Agoniści receptora GLP1 stymulują wzrost i różnicowanie komórek  $\beta$ , a także wpływają na proces różnicowania młodych komórek trzustkowych w kierunku komórek  $\beta$  [15–17]. Zdaniem autorów stwarza to nowe możliwości hodowli komórek beta i przeszczepiania ich chorym na cukrzycę typu 1 i niektórym ciężko chorym na cukrzycę typu 2. Buteau et al. [18] potwierdzają cytoprotekcyjne działanie GLP1 w stosunku do komórek  $\beta$  poddanych *in vitro* działaniu dużych stężeń glukozy, kwasu palmitynowego i mieszanki tych dwóch związków, które w dużych stężeniach działają toksycznie w stosunku do badanych komórek. Pobudzenie receptora GLP1 bezpośrednio wpływa na przekazywanie sygnałów w układzie kontrolującym proces proliferacji przez nasilenie ekspresji genu *pdx-1*, a także zaangażowanie układu innych przekazników komórkowych i enzymów, np. kinazy proteinowej c-src [19]. Z punktu widzenia powinowactwa GLP1 do jego receptora, najważniejszym miejscem jest lizyna w pozycji 288 [20]. Jej zamiana na alaninę lub argininę znacznie zmniejsza powinowactwo ligandu do receptora.

Peptydy glukagonopodobne występują nie tylko w wyspach trzustkowych, ale także w komórkach dokrewnych jelit. Rola peptydów glukagonopodobnych nie została do tej pory w pełni jednoznacznie określona. Wiadomo, że GLP1 jest wydzielany przez komórki L jelita cienkiego w odpowiedzi na bodziec chemiczny, jakim są spożywane węglowodany i tłuszcze. GLP1 nasila wydzielanie insuliny, także u pacjentów chorujących na cukrzycę typu 2, u których efekt ten może być szczególnie wyraźny [20]. GLP1 hamuje wydzielanie glukagonu, opóźnia proces opróżniania żołądka, hamuje apetyt i zmniejsza pobieranie pokarmu, a także zwiększa ekspresję genów glukokinazy biorącej udział w wydzielaniu insuliny. Te biologiczne właściwości GLP1 sprawiały, że był od kilku lat brany pod uwagę jako kandydat na nowy lek w leczeniu otyłości, szczególnie u pacjentów chorujących na cukrzycę typu 2 [21]. GLP1 podawany dożylnie podlegał jednak szybkiemu rozkładowi enzymatycznemu, co opóźniało wprowadzenie do fazy badań klinicznych. Nowe możliwości stworzyło opracowanie pochodnych GLP1 niepodlegających rozkładowi enzymatycznemu pod wpływem peptydazy dipeptydylowej IV (DDP-IV), a także inhibitorów DDP-IV oraz ago-

nistów receptora GLP1, które mogą być podawane doustnie i wywierają korzystny wpływ na gospodarkę węglowodanową oraz charakteryzują się niewielką liczbą działań niepożądanych. Do inhibitorów DDP-IV należy K579, który u szczurów hamuje rozwój hiperglikemii poposiłkowej, zwiększa sekrecję insuliny i aktywnych form GLP1 [22], a także dwa nowe analogi GLP1, w których alaninę w pozycji 8 zastąpiono innymi aminokwasami: abu-8-GLP1 i val-8-GLP1 [23]. Miejscem, którego modyfikacja poprawia odporność peptydu na DDP-IV jest także histydyna w pozycji 7 i glutamina w pozycji 9 [24]. Do agonistów receptora GLP1 należy ekstendyna 4 – naturalny peptyd izolowany z jaszczurek *Heloderma* [25]. Badania kliniczne z ekstendyną są prowadzone od ponad sześciu miesięcy, a ich wyniki wydają się bardzo obiecujące, szczególnie u pacjentów chorujących na cukrzycę typu 2 [26].

Pierwsze próby klinicznego zastosowania GLP1 dają obiecujące efekty. Meier et al. przeprowadzili badania GLP1 jako czynnika pozwalającego utrzymać normoglikemię u pacjentów chorujących na cukrzycę typu 2 poddanych dużym zabiegom operacyjnym [27]. W badaniu wzięło udział ośmiu pacjentów (pięciu mężczyzn i trzy kobiety) w wieku  $49 \text{ lat} \pm 15 \text{ lat}$ , otyłych (wskaźnik masy ciała  $28 \pm 3 \text{ kg/m}^2$ ), u których stężenie hemoglobiny glikowanej wynosiło  $8,0 \pm 1,9\%$ . Pacjenci otrzymywali 8-godzinne dożylnie wlewy GLP1 lub placebo od drugiej do ósmej doby po zabiegu operacyjnym, w dawce  $1,2 \text{ pmol/kg/min}$ . U pacjentów, którzy otrzymywali GLP1 zanotowano istotne statystycznie obniżenie stężenia glukozy, bliskie normoglikemii, a także zwiększenie wydzielania insuliny i zahamowanie wydzielania glukagonu. W czasie podawania GLP1 nie obserwowano incydentów hipoglikemii, które są częstym powikłaniem tradycyjnej insulinoterapii. Mimo że grupa poddana terapii GLP1 była nieliczna, wyniki badania wydają się obiecujące. Korzystne działanie hipoglikemizujące GLP1 sugerujące, że czynnik ten może stać się w przyszłości ważnym elementem terapii chorych na cukrzycę typu 2, potwierdzają także doświadczenia Degna et al. [28].

Korzyści wynikające z potencjalnego stosowania GLP1 u chorych na cukrzycę typu II wynikają nie tylko z oddziaływania na gospodarkę węglowodanową, ale także z wpływu na pobieranie pokarmu i obniżenie masy ciała. Naslund et al. stosowali rekombinowany GLP1 (rGLP1) u dwiętnastu zdrowych, ale otyłych ( $\text{BMI} \approx 39 \text{ kg/m}^2$ ) ochotników przez 5 dni w postaci stałego wlewu podskórnego ( $12,7 \text{ mmol/h}$ , dawka dobową –  $304,8 \text{ mmol/24 h}$ ) lub w postaci czterech iniekcji podskórnych przed głównymi posiłkami ( $76 \text{ nmol}$  30 minut przed posiłkiem, cztery razy dziennie)

[29]. Podawanie rGLP1 każdą z badanych metod skutkowało 15% zmniejszeniem ilości pobieranego pokarmu w czasie każdego posiłku, a średnia utrata masy ciała wynosiła  $0,55 \text{ kg}$  po pięciu dniach terapii. Zaobserwowano także zwolnienie procesu opróżniania żołądka, większe po terapii przerywanej niż ciągłej. Autorzy sugerują, że właśnie zwolnienie pasażu żołądkowego leży u podstaw wcześniej występującego i długotrwałego uczucia sytości, które powoduje zmniejszenie apetytu i ilości pobieranego pokarmu oraz obniżenie masy ciała. Nauck et al. sugerują, że GLP1 jest skutecznym lekiem normalizującym glikemię także u chorych żywionych pozajelitowo [30].

Feltrin et al. uważają, że wydzielanie GLP1 pod wpływem działania kwasów tłuszczowych znajdujących się w świetle jelita zależy od długości łańcuchów kwasów tłuszczowych [31]. 12-węglowy łańcuch kwasu laurynowego hamuje apetyt i stymuluje wydzielanie GLP1 i cholecystokininy w stopniu znacząco większym niż 10-węglowy łańcuch kwasu dekanowego.

Osobnym zagadnieniem, któremu poświęca się coraz więcej uwagi, są potencjalne interakcje GLP1 z lekami stosowanymi w leczeniu otyłości i cukrzycy typu 2. Niektórzy autorzy sugerują, że działanie leków ograniczających wchłanianie tłuszczów, np. Orlistatu, może być częściowo oparte na zmianie wydzielania hormonów jelitowych, w tym GLP1 [32]. Niektórzy naukowcy przypuszczają także, że przyszłością leczenia otyłych chorych na cukrzycę typu 2 jest kombinowana terapia biguanidami (np. metforminą) i inhibitorami DDP-IV, która skutkuje zwiększonym stężeniem GLP1 w surowicy krwi i w związku z tym – zmniejszonym apetytem i ilością przyjmowanego pokarmu oraz obniżeniem masy ciała [33].

Badania na modelach zwierzęcych i ludzkich sugerują, że GLP1 może być zaangażowany w regulację gospodarki wodno-elektrolitowej. Gutwiller et al. badali wpływ GLP1 podawanego dożylnie na wydalanie wody i jonów sodu u piętnastu zdrowych i szesnastu otyłych ( $\text{BMI} \approx 36 \text{ kg/m}^2$ ) ochotników obciążonych podaniem  $9,9 \text{ g NaCl}$  [34]. Analizie poddano wydalanie jonów sodu z moczem, wskaźnik GFR (*glomerular filtration rate*) i diurezę. Dożylny wlew GLP1, trwający trzy godziny, spowodował u zdrowych ochotników wzrost wydalania jonów sodu z moczem od  $74 \pm 8 \text{ mmol/180 min}$  do  $143 \pm 18 \text{ mmol/180 min}$ . U otyłych mężczyzn zaobserwowano znaczący wzrost wydalania jonów sodu z moczem od  $59 \text{ mmol/180 min}$  do  $96 \text{ mmol/180 min}$ , zahamowanie wydalania jonów  $\text{H}^+$  od  $1,1 \text{ pmol/180 min}$  do  $0,3 \text{ pmol/180 min}$  i zmniejszenie wartości wskaźnika GFR o 6%. Wyniki te sugerują udział GLP1 w regulacji gospodarki wodno-elektrolito-

wej na poziomie bliższego odcinka cewki moczowej i prawdopodobne właściwości nefroprotektoryczne GLP1.

Nerki mają zasadnicze znaczenie dla procesu wydalania GLP1. Przewlekłe upośledzenie ich funkcji może opóźniać ten proces, co zdaniem Meiera et al. może wpływać na farmakokinetykę i farmakodynamikę potencjalnych leków – pochodnych GLP1 nierozkładanych przez DDP-IV, a będących nadzieją dla osób otyłych chorujących na cukrzycę typu 2 [35].

Badania na modelu zwierzęcym sugerują, że GLP1 może wpływać na czynność układu sercowo-naczyniowego przez receptory nikotynowe i muskarynowe w obrębie ośrodkowego układu nerwowego [36]. Autorzy badania podawali GLP1 w dawkach 100, 500 i 1000 ng/10 µmol do komór mózgu samcom szczurów rasy Wistar, a badane wskaźniki – ciśnienie tętnicze i częstość akcji serca – oceniano przed podaniem leku oraz przez pół godziny trwania infuzji. Jednocześnie podawano także antagonistę receptora nikotynowego i muskarynowego. Zaobserwowano, że GLP1 podnosił wartość ciśnienia tętniczego krwi i częstość akcji serca, a każdy z tych efektów był wywołany działaniem przez inny receptor.

GLP1 okazał się skutecznym lekiem, który w badaniu Nikolaidisa zastąpił tradycyjne dożylnie wlewy glukozy, insuliny i potasu u chorych z przebytym zawałem mięśnia sercowego i upośledzoną funkcją skurczową lewej komory [37]. Terapia GLP1 nie wymaga podawania takich ilości płynów jak wlewy tradycyjne. Badaniu poddano dwudziestu dwóch pacjentów: dziesięciu pacjentów po zawale mięśnia sercowego, z frakcją wyrzutową < 40%, którzy przebyli zabieg reperfuzji naczyń wieńcowych i otrzymywali 72-godzinny wlew GLP1 (1,5 mmol/kg/min), oraz jedenastu pacjentów, którzy stanowili grupę kontrolną, leczoną w sposób tradycyjny. Echokardiograficzną ocenę wskaźników mięśnia serca wykonano u nich po zabiegu reperfuzji i po zakończeniu leczenia GLP1. U chorych grupy badanej zaobserwowano znaczącą poprawę frakcji wyrzutowej ( $z 29 \pm 2\%$  do  $39 \pm 2\%$ ) i parametrów kurczliwości całkowitej i odcinkowej mięśnia lewej komory serca. Korzyści wynikające z leczenia GLP1 nie zależały od miejsca zawału mięśnia sercowego ani od różnic dotyczących wywiadu diabetologicznego, a dzia-

łania niepożądane ograniczyły się do przejściowych dolegliwości żołądkowo-jelitowych.

Gilman et al. sugerują, że GLP1 działa przez receptory związane z cAMP, powodując napływ jonów wapnia nie tylko do komórek trzustki, ale także do neuronów, w których wykazano obecność receptorów dla GLP1 [38]. Autorzy wykazali, że poddając neurony hipokampa wstępnemu działaniu GLP1, a następnie działaniu glutaminianu można osłabić odpowiedź komórek na ten czynnik, osłabiając też proces depolaryzacji błony komórkowej. Na tej podstawie można przypuszczać, że GLP1 odgrywa znaczną rolę w regulacji metabolizmu błon komórkowych i wpływa na przeżywalność komórek.

During et al. donoszą, że GLP1 i jego receptor znajdują się we wszystkich częściach mózgu i są zaangażowane w procesy uczenia i zapamiętywania [39]. Zdaniem naukowców mózgowy receptor GLP1 jest nowym, obiecującym celem dla potencjalnych leków o działaniu neuroprotektorycznym i prokognitywnym.

Badania japońskie prowadzone na modelu zwierzęcym wykazały, że podawanie GLP1 do komór mózgu kurczaków hamuje ich apetyt i ogranicza ilość pobieranego pokarmu, a działanie to jest najprawdopodobniej związane przede wszystkim z obszarem podwzgórza [40]. GLP1 jest syntetyzowany w ośrodkowym układzie nerwowym i według Sarkara et al. jest zaangażowany w proces podwzgórzowo-przysadkowej kontroli apetytu i ilości pobieranego pokarmu nie tylko u zwierząt, ale i u ludzi [41].

Peptydy glukagonopodobne, w tym GLP1, były od dawna znane fizjologom jako „produkty uboczne” procesu aktywacji glukagonu. Obecnie wiadomo, że pełnią ważną rolę w kontroli gospodarki węglowodanowej. Nowe doświadczenia prowadzone na modelach zwierzęcych sugerują, że GLP1 ma szeroki zakres działania, a receptory dla tego peptydu znajdują się w wielu tkankach poza przewodem pokarmowym [42]. Uzyskanie przez GLP1 statusu nowego leku w leczeniu otyłych chorych na cukrzycę typu 2 wydaje się jedynie kwestią czasu, ponieważ w wielu ośrodkach są już prowadzone badania kliniczne z użyciem GLP1. Z dostępnego piśmiennictwa wynika, że GLP1, jego pochodne i czynniki wpływające na DDP-IV stanowią ciekawy kierunek badań, który może przynieść nowe rozwiązania w farmakoterapii otyłości i cukrzycy.

## Piśmiennictwo

- [1] Global strategy for diet, physical activity and health. WHO, Department of Chronic Diseases and Health Promotion, 2004; [http://www.who.int/hpr/gs\\_comments.shtml](http://www.who.int/hpr/gs_comments.shtml)
- [2] Witt L: Why we're losing the war against obesity? *Am Demogr* 2003, 25, 10, 27–31.
- [3] Stein CJ, Colditz GA: The epidemic of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89, 6, 2522–2525.
- [4] Manson JE, Skerrett PJ, Greenland P, VanItallie TB: The escalating pandemics of obesity and sedentary lifestyle. A call to action for clinicians. *Arch Intern Med* 2004, 164, 3, 249–258.



- [5] **Bray GA:** Medical consequences of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89, 6, 2583–2589.
- [6] **Murphy KG, Bloom SR:** Gut hormones in the control of appetite. *Exp Physiol* 2004, 7, 43–51.
- [7] **Wynne K, Stanley S, Bloom S:** The gut and regulation of body weight. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89, 6, 2576–2582.
- [8] **Halford JC, Cooper GD, Dovey TM:** The pharmacology of human appetite expression. *Curr Drug Targets* 2004, 5, 3, 221–240.
- [9] **Druce MR, Small CJ, Bloom SR:** Minireview: Gut peptides regulating satiety. *Endocrinology* 2004, 145, 6, 2660–2665.
- [10] **Stingl H, Roden M:** Future targets in the treatment of type 2 diabetes. *Wien Klin Wochenschr* 2004, 30, 116, 7–8, 217–229.
- [11] **Gutzwiller JP, Degen L, Heuss L, Beglinger C:** Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) and eating. *Physiol Behav* 2004, 82, 1, 17–19.
- [12] **Traczyk WZ, Trzebski A:** *Fizjologia człowieka z elementami fizjologii stosowanej i klinicznej*. Warszawa, PZWL, 2003, 372–377.
- [13] **Ugleholdt R, Zhu X, Deacon CF, Orskov C, Steiner DF, Holst JJ:** Impaired intestinal proglucagon processing in mice lacking prohormone convertase 1. *Endocrinology* 2004, 145, 3, 1349–1355.
- [14] **D'Alessio DA, Vahl TP:** Glucagon-like peptide 1: evolution of an incretin into a treatment for diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004, 286, 6, 882–890.
- [15] **List JF, Habener JF:** Glucagon-like peptide 1 agonists and the development and growth of pancreatic beta-cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004, 286, 6, 875–881.
- [16] **Meier JJ, Nauck MA:** The potential role of glucagon-like peptide 1 in diabetes. *Curr Opin Investig Drugs* 2004, 5, 4, 402–410.
- [17] **Urusova IA, Farilla L, Hui H, D'Amico E, Perfetti R:** GLP-1 inhibition of pancreatic islet cell apoptosis. *Trends Endocrinol Metab* 2004, 15, 1, 27–33.
- [18] **Buteau J, El-Assaad W, Rhodes CJ, Rosenberg L, Joly E, Prentki M:** Glucagon-like peptide-1 prevents beta cell glucolipotoxicity. *Diabetologia* 2004, 47, 5, 806–815.
- [19] **Brubaker PL, Drucker DJ:** Minireview: Glucagon-like peptides regulate cell proliferation and apoptosis in the pancreas, gut, and central nervous system. *Endocrinology* 2004, 145, 6, 2653–2659.
- [20] **Al-Sabah S, Donnelly D:** The positive charge at Lys-288 of the glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor is important for binding the N-terminus of peptide agonists. *FEBS Lett.* 2003, 23, 553, 3, 342–346.
- [21] **Wasada T:** Glucagon-like peptide-1 (GLP-1). *Nippon Rinsho* 2004, 62, 6, 1175–1180.
- [22] **Vahl TP, D'Alessio DA:** Gut peptides in the treatment of diabetes mellitus. *Expert Opin Investig Drugs* 2004, 13, 3, 177–188.
- [23] **Takasaki K, Iwase M, Nakajima T, Ueno K, Nomoto Y, Nakanishi S, Higo K:** K579, a slow-binding inhibitor of dipeptidyl peptidase IV, is a long-acting hypoglycemic agent. *Eur J Pharmacol* 2004, 23, 486, 3, 335–342.
- [24] **Green BD, Gault VA, Mooney MH, Irwin N, Bailey CJ, Harriott P, Greer B, Flatt PR, O'Harte FP:** Novel dipeptidyl peptidase IV resistant analogues of glucagon-like peptide-1(7-36)amide have preserved biological activities in vitro conferring improved glucose-lowering action in vivo. *J Mol Endocrinol* 2003, 31, 3, 529–540.
- [25] **Green BD, Mooney MH, Gault VA, Irwin N, Bailey CJ, Harriott P, Greer B, Flatt PR, O'Harte FP:** Lys9 for Glu9 substitution in glucagon-like peptide-1(7-36)amide confers dipeptidylpeptidase IV resistance with cellular and metabolic actions similar to those of established antagonists glucagon-like peptide-1(9-36)amide and exendin (9-39). *Metabolism* 2004, 53, 2, 252–259.
- [26] **Holst JJ:** Treatment of Type 2 diabetes mellitus with agonists of the GLP-1 receptor or DPP-IV inhibitors. *Expert Opin Emerg Drugs* 2004, 9, 1, 155–166.
- [27] **Holz GG, Chepurny OG:** Glucagon-like peptide-1 synthetic analogs: new therapeutic agents for use in the treatment of diabetes mellitus. *Curr Med Chem* 2003, 10, 22, 2471–2483.
- [28] **Meier JJ, Weyhe D, Michaely M, Senkal M, Zumtobel V, Nauck MA, Holst JJ, Schmidt WE, Gallwitz B:** Intravenous glucagon-like peptide 1 normalizes blood glucose after major surgery in patients with type 2 diabetes. *Crit Care Med* 2004, 32, 3, 848–851.
- [29] **Degn KB, Juhl CB, Sturis J, Jakobsen G, Brock B, Chandramouli V, Rungby J, Landau BR, Schmitz O:** One week's treatment with the long-acting glucagon-like peptide 1 derivative liraglutide (NN2211) markedly improves 24-h glycemia and alpha- and beta-cell function and reduces endogenous glucose release in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2004, 53, 5, 1187–1194.
- [30] **Naslund E, King N, Mansten S, Adner N, Holst JJ, Gutniak M, Hellstrom PM:** Prandial subcutaneous injections of glucagon-like peptide-1 cause weight loss in obese human subjects. *Br J Nutr* 2004, 91, 3, 439–446.
- [31] **Nauck MA, Walberg J, Vethacke A, El-Ouaghli A, Senkal M, Holst JJ, Baptist Gallwitz J, Schmidt WE, Schmiegel W:** Blood glucose control in healthy subject and patients receiving intravenous glucose infusion or total parenteral nutrition using glucagon-like peptide 1. *Regul Pept* 2004, 15, 118, 1–2, 89–97.
- [32] **Feltrin KL, Little TJ, Horowitz M, Smout AJ, Wishart J, Pilichiewicz AN, Rades T, Chapman IM, Feinle-Bisset C:** Effects of intraduodenal fatty acids on appetite, antroduodenal motility and plasma CCK and GLP-1 in humans vary with their chain length. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004, 27.
- [33] **Damci T, Yalin S, Balci H, Osar Z, Korugan U, Ozyazar M, Ilkova H:** Orlistat augments postprandial increases in glucagon-like peptide 1 in obese type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2004, 27, 5, 1077–1080.
- [34] **Yasuda N, Inoue T, Nagakura T, Yamazaki K, Kira K, Saeki T, Tanaka I:** Metformin causes reduction of food intake and body weight gain, and improvement of glucose intolerance in combination with dipeptidyl peptidase IV inhibitor in Zucker fa/fa rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2004, 23, 55–60.

- [35] Gutzwiller JP, Tschopp S, Bock A, Zehnder CE, Huber AR, Kreyenbuehl M, Gutmann H, Drewe J, Henzen C, Goeke B, Beglinger C: Glucagon-like peptide-1 induces natriuresis in healthy subjects and in insulin-resistant obese men. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89, 6, 3055–3061.
- [36] Meier JJ, Nauck MA, Kranz D, Holst JJ, Deacon CF, Gaeckler D, Schmidt WE, Gallwitz B: Secretion, degradation, and elimination of glucagon-like peptide 1 and gastric inhibitory polypeptide in patients with chronic renal insufficiency and healthy control subjects. *Diabetes* 2004, 53, 3, 654–662.
- [37] Isbil-Buyukcoskun N, Gulec G: Effects of intracerebroventricularly injected glucagon-like peptide-1 on cardiovascular parameters; role of central cholinergic system and vasopressin. *Regul Pept* 2004, 15, 118, 1–2, 33–38.
- [38] Nikolaidis LA, Mankad S, Sokos GG, Miske G, Shah A, Elahi D, Shannon RP: Effects of glucagon-like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion. *Circulation* 2004, 2, 109, 8, 962–965.
- [39] Gilman CP, Perry T, Furukawa K, Grieg NH, Egan JM, Mattson MP: Glucagon-like peptide 1 modulates calcium responses to glutamate and membrane depolarization in hippocampal neurons. *J Neurochem* 2003, 87, 5, 1137–1144.
- [40] Knop FK, Vilsboll T, Larsen S, Madsbad S, Holst JJ, Krarup T: No hypoglycemia after subcutaneous administration of glucagon-like peptide-1 in lean type 2 diabetic patients and in patients with diabetes secondary to chronic pancreatitis. *Diabetes Care* 2003, 26, 9, 2581–2587.
- [41] Tachibana T, Hirofuji K, Matsumoto M, Furuse M, Hasegawa S, Yoshizawa F, Sugahara K: The hypothalamus is involved in the anorexic effect of glucagon-like peptide-1 in chicks. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 2004, 137, 1, 183–188.
- [42] Sarkar S, Fekete C, Legradi G, Lechan RM: Glucagon like peptide-1 (7-36) amide (GLP-1) nerve terminals densely innervate corticotropin-releasing hormone neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus. *Brain Res* 2003, 26, 985, 2, 163–168.

### Adres do korespondencji:

Zygmunt Zdrojewicz  
Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami AM  
Wybrzeże L. Pasteura 4  
50-367 Wrocław

Praca wpłynęła do Redakcji: 18.08.2004 r.

Po recenzji: 20.09.2004 r.

Zaakceptowano do druku: 20.09.2004 r.

Received: 18.08.2004

Revised: 20.09.2004

Accepted: 20.09.2004