

Role of incretin hormones  
in the regulation of insulin  
homeostasis and  
carbohydrate metabolism

Literature review

Mátis Gábor\*  
Mackei Máté  
Neogrády Zsuzsanna

G. Mátis\*  
M. Mackei  
Zs. Neogrády

Állatorvostudományi Egyetem  
Élettani és Biokémiai Tanszék  
1078 Budapest, István utca 2.

\* e-mail: [Matis.Gabor@univet.hu](mailto:Matis.Gabor@univet.hu)

# Az incretin hormonok szerepe az inzulin-homeosztázis és a szén- hidrát-anyagcsere szabályozásában

## Irodalmi összefoglaló

### ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők irodalmi összefoglalásukban bemutatják, hogy a bélfal által termelt incretin hormonok – a GIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide) és a GLP-1 (glucagon-like peptide 1) – központi szerepet töltenek be a hasnyálmirigy inzulinelválasztásának szabályozásában. A szerzők áttekintik az incretinek hatásai mögött álló mechanizmusokat, és foglalkoznak az emlősök és madarak közötti eltérések tárgyalásával. A szerzők rámutatnak, hogy az incretinek takarmányozással vagy gyógyszeresen történő befolyásolása a gazdasági haszonállatok termelékenységének javítása és a diabetes mellitusban szenvedő betegek gyógykezelése szempontjából is nagy jelentőséggel bírhat.

### SUMMARY

In the present literature review, the authors discuss the central role of the gut-driven incretin hormones, namely GIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide) and GLP-1 (glucagon-like peptide 1), as members of the enteroinsular axis, with regard on the pancreatic insulin production. The GIP, produced by K cells of the small intestines after feed intake, stimulates the insulin secretion of  $\beta$  cells mostly by the mediation of cAMP as a second messenger. Further, GLP-1, released from L cells, being presented in both small and large intestines, increases insulin synthesis by affecting insulin gene expression, enhances pancreatic insulin exocytosis and stimulates proliferation as well as differentiation of  $\beta$  cells. In addition, glucagon production of  $\alpha$  cells can be inhibited by GLP-1, while GIP is capable to increase pancreatic glucagon secretion. Concerning the incretin effects in further tissues, lipogenesis and proliferation of osteoblasts can be also stimulated by GIP, leading to enhanced lipid storage in adipose tissue and to faster bone formation of growing animals, respectively. The way of incretin action is partly differing in birds from that of mammals, increasing pancreatic insulin release more likely by influencing the somatostatin production of  $\delta$  cells rather than by direct stimulation of  $\beta$  cells. However, their anorexigenic effect, similarly to mammalian species, was stated in chicken, as well. Based on the available literature data, the authors declare that special emphasis should be taken on the role of incretin hormones in the complex regulation of insulin secretion. Influencing incretin and insulin homeostasis by nutrition or certain drugs can be of special relevance in the treatment of diabetic patients, and, based on insulin's anabolic action, in improving the growth performance of food-producing animals.

ÉLETTAN

Ismert, hogy szájon át történő glükózfelvétel esetén lényegesen több inzulin kerül a vérkeringésbe, mint azonos mennyiségű glükóz intravénás beadását követően (30). Ez az eltérés az ún. bél–inzulin–tengely működésével magyarázható, amely magában foglalja a hasnyálmirigy szubsztrátellátásának takarmányfelvételt követő változását, a vékonybél proximális szakaszában található glükózérzékeny neuronok által közvetített reflexeket (31) és a bélfalban termelődő hormonok hatását is (5). Mai ismereteink szerint ezen elemek közül az inzulintermelést befolyásoló bél eredetű hormonok, az inkretinek szerepe a legfontosabb, amelyek központi jelentőségűek a szénhidrát-anyagcsere és az inzulin-homeosztázis szabályozásában (16), és a takarmányfogyasztást követő inzulinfelszabadulás legnagyobb hányadéért felelősek (17). Az alábbiakban az inkretin hormonokról jelenleg rendelkezésünkre álló, elsősorban rágcsálókon végzett kísérletekből származó, az emlőállatokra és az emberre vonatkozó legfontosabb ismereteket foglaljuk össze, majd bemutatjuk a madarakra jellemző sajátosságokat.

## AZ INKRETIN HORMONOK JELLEMZŐI EMLŐSÖKBEN

*Az inkretinek közé két peptidhormon tartozik, a glükózfüggő inzulinotróp polipeptid (GIP) és a glükagon-szerű peptid (GLP-1)*

Az inkretinek közé két peptidhormon tartozik, amelyek elválasztása elsősorban a bélcsatornába jutó glükóz hatására fokozódik: a GIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide, glükózfüggő inzulinotróp polipeptid, korábban gastric inhibitory polypeptide) és a GLP-1 (glucagon-like peptide 1, glükagonszerű peptid 1) (39). Tágabb értelemben az inkretinekhez sorolható a hasnyálmirigy inzulinelválasztását ugyancsak serkentő szekretin is, amely azonban jellemzően nem a vékonybélbe jutó glükóz, hanem egyéb takarmány-összetevők hatására szabadul fel (12). Az inkretin hormonok termelődéséért a bélnyálkahártya enteroendokrin K- és L-sejtjei felelősek, amelyek már a vércukorszint emelkedése előtt, a glükóz bélben való megjelenésével és annak felszívódásával egyidejűleg fokozzák az inkretinelválasztást. Ennek következtében már a glükóz teljes felszívódását megelőzően emelkedik a vérplazma inzulinszintje, amely biztosítja, hogy jelentős felvétel esetén se nőjön olyan mértékben a vér glükózkoncentrációja, hogy az a vizelettel kiválasztásra kerüljön.

### A GIP ELVÁLASZTÁSA ÉS $\beta$ -SEJTEKRE GYAKOROLT HATÁSAI

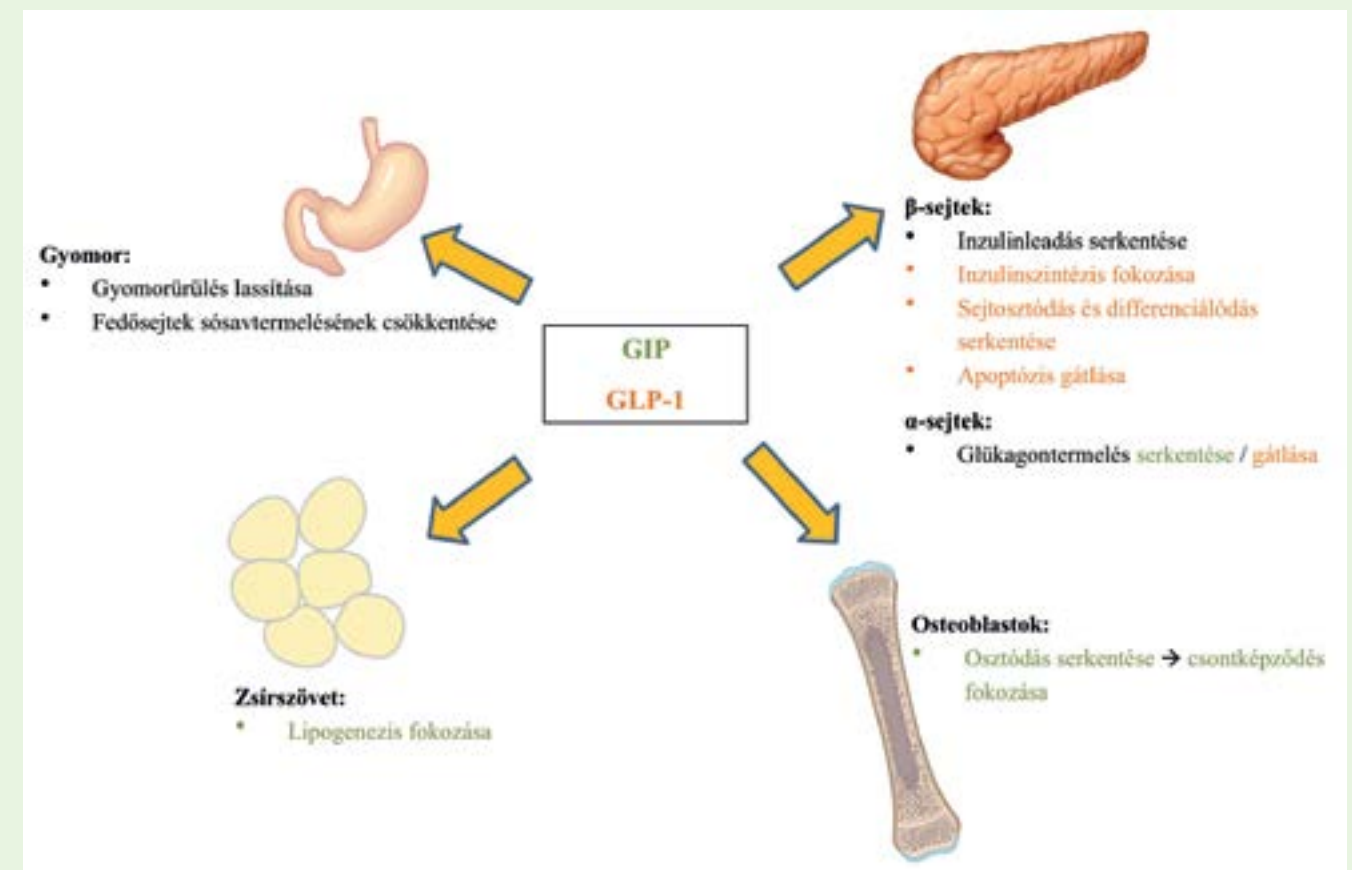
*A GIP egy 42 aminosavból álló peptidhormon, amelyet elsősorban a duodenumban és a jejunumban megtalálható K-sejtek termelnek*

A GIP egy 42 aminosavból álló peptidhormon, amely a K-sejtben termelődő, 153 aminosavat tartalmazó inaktív előalakból keletkezik (37). Elsőként a gyomor sósavszekrécióját csökkentő hatása vált ismertté, majd leírták az inzulintermelést fokozó aktivitását is (11). A GIP elválasztásáért felelős K-sejtek a vékonybél nyálkahártyájában helyeződnek, elsősorban a duodenumban és a jejunumban, de kisebb mennyiségben az ileumban is megtalálhatók (20, 29). A hormon termelődését és leadását elsősorban a takarmány glükóz- és lipidtartalma váltja ki, ezzel magyarázható, hogy takarmányfelvételt követően az éhezési koncentráció 10–20-szorosa mérhető a vérplazmában (16). A GIP specifikus receptora a Langerhans-szigeteken (elsősorban a  $\beta$ -, ill.  $\alpha$ -sejteken) kívül megtalálható számos további szövetben, így a bélfalban, a zsírszövetben, a szívizomzatban, a mellékvese kéregállományában és az agyvelőben is, de az egyes szervekben betöltött szerepe mai ismereteink szerint nem minden esetben ismert. A GIP-receptor a G-protein-kapcsolt receptorok családjába, azon belül a szekretin–glükagon csoport által aktivált II. típusba sorolható (26).

*A GIP legfőbb hatása, hogy fokozza a hasnyálmirigy  $\beta$ -sejtjeiből történő inzulinleadást*

A GIP legfőbb hatása, hogy fokozza a hasnyálmirigy  $\beta$ -sejtjeiből történő inzulinleadást (Ábra). Ez a GIP-receptor ligandkötését követően az adenilát-cikláz aktiválódása és az intracelluláris cAMP-, valamint a kalciumkoncentráció következményes emelkedése révén valósul meg, ami serkenti az inzulin tartalmú hólyagocskák excitációját (7). A GIP inzulinotróp hatását különféle antagonisták,

*Szájon át történő glükózfelvétel esetén több inzulin kerül a vérkeringésbe, mint azonos mennyiségű glükóz intravénás beadását követően*



**ÁBRA.** Az inkretin hormonok különböző szövetekre gyakorolt hatásainak összefoglalása

Az elsősorban a GIP-re jellemző hatásokat zöld színnel, a GLP-1 sajátosságait pedig narancs színnel jelöltük. A feketén szedett hatások mindkét hormonra egyaránt jellemzők.

Az illusztrációk forrásai: ocv.unican.es, pancreaspictures.org, openclipart.org, www.bbc.co.uk

**FIGURE.** Overview of the effects of incretin hormones on various tissues

The specific effects of GIP are marked by green, while the activities of GLP-1 are indicated by orange colour. Effects related to both hormones are written with black colour.

Source of illustrations: ocv.unican.es, pancreaspictures.org, openclipart.org, www.bbc.co.uk

receptorblokkolók alkalmazásával (14), valamint a GIP-receptor génjének deléciójával is igazolták (28); a gátlás mindegyik esetében a szájon át adott glükóz által kiváltott inzulinválasz jelentősen, akár 80%-kal csökkent.

### A GLP-1 ELVÁLASZTÁSA ÉS $\beta$ -SEJTEKRE GYAKOROLT HATÁSAI

*A GLP-1 peptidhormont a bélnyálkahártya L-sejtjei termelik, amelyek nemcsak a vékonybélben, hanem a vastagbélben, elsősorban a colonban is kifejeződnek*

A GLP-1 peptidhormont a bélnyálkahártya L-sejtjei termelik, amelyek nemcsak a vékonybélben, hanem a vastagbélben, elsősorban a colonban is kifejeződnek (9), ezek közül a distalis bélcsatorna L-sejtjei a PYY (Peptide YY) elválasztásáért is felelnek. Az L-sejtek által termelt GLP-1-et a glükagonhoz hasonlóan a proglükagon génje kódolja; a fehérje csak később, a poszttranszlációs módosítások során nyeri majd el végleges, aktív formáját (20). A hasnyálmirigy glükagontermelő  $\alpha$ -sejtjeivel ellentétben ugyanis a bél L-sejtjeiben a proglükagon C-terminális régiójából két glükagonszerű peptid, a GLP-1 és a GLP-2 hasad le (32), melyek közül mindkettő kb. 50%-os homológiát mutat a glükagon aminosav-szekvenciájával. A proglükagon fennmaradó, N-terminális szakasza a glicentin

(vagy gut glucagon, „bélgükagon”) elnevezésű, szerkezetében a glükagonnal igen nagyfokú hasonlóságot mutató peptidet képezi, amely mai ismereteink szerint biológiailag inaktívna tekinthető. A glicentin további hasításával keletkezik az oxintomodulin, amelynek – a GIP-hez és a GLP-1-hez hasonlóan – inzulintrop aktivitása van (2), valamint takarmányfelvételt csökkentő, anorexigén hatású is (4).

A GLP-1 elválasztása a takarmányfelvételt követően, számos takarmányösszetevő hatására fokozódik (16). A GLP-1 különösen hatékonyan, már kis koncentrációban is stimulálja a  $\beta$ -sejtek inzulintermelését, kulcsfontosságú szerepét számos, a GIP esetében már említett kísérlettel, így antagonisták (21) és GLP-1-receptor knock-out egérmodell alkalmazásával (34) egyaránt igazolták. A poszttranszlációs hasítások során keletkező másik peptid, a GLP-2 nem rendelkezik az inkretin hormonokhoz hasonló biológiai funkcióval, nincs inzulinfel szabadulást serkentő és vérglükózszint-csökkentő hatása (20).

A GIP-hez hasonlóan a GLP-1 is – az elsősorban a  $\beta$ -sejteken kifejeződő – specifikus G-protein-kapcsolt receptor közvetítésével fejt ki aktivitását. Annak ellenére, hogy ugyanazon gén kódolja a glükagont, a GLP-1-et és a GLP-2-t, valamint jelentős a köztük megfigyelhető szerkezeti homológia, gyakorlatilag nem kötődnek egymás receptoraihoz azok kifejezett specifikusa miatt (20). A GLP-1 elsősorban a GIP hormonnal nagyrészt megegyező, közös jelátviteli utakat aktivál, így a GLP-1 receptor aktiválódását követően elsődlegesen a citoplazmatikus cAMP-koncentráció emelésével és egyes ioncsatornák működésének befolyásolásával járul hozzá az inzulintartalmú granulumok leadásához (16). Emellett a GLP-1 – többek között az inzulín génexpressziójának fokozásával – stimulálja az inzulín szintézisét (13). A hormon fokozza továbbá a  $\beta$ -sejtek osztódását (35) és a progenitor sejtekből történő differenciálódását (40), valamint gátolja a  $\beta$ -sejtek apoptózisát (22), e hatásokkal is jelentősen hozzájárulva az inzulintermelés fenntartásához, ill. a vérplazma inzulínkoncentrációjának emeléséhez (vö. Ábra).

A közvetlen endokrin hatásokon kívül a bélcsatornából felszívódó GLP-1 egy reflexív aktiválásán keresztül is befolyásolja a hasnyálmirigy inzulintermelését. A GLP-1 a portális keringésbe jutva stimulálja a májkaput beidegző afferens n. vagus rostokban található GLP-1 receptorokat, így a központi idegrendszer közvetítésével a hasnyálmirigyhez térő efferens rostokon keresztül serkenti az inzulín elválasztását (10).

#### A GIP ÉS A GLP-1 EGYÉB SEJTEKRE, SZÖVETEKRE GYAKOROLT HATÁSAI

A GIP és a GLP-1  $\beta$ -sejtekre kifejtett hatásait összevetve megállapítható, hogy a két inkretin hormon a nagyrészt közös hatásmechanizmus révén, együttesen vesz részt a felvett takarmány által kiváltott inzulínválasz létrehozásában. A különféle egyéb sejtekre és szövetekre kifejtett hatások esetében viszont jelentős különbségek vannak a két hormon között. A GLP-1 az  $\alpha$ -sejtekre hatva gátolja a glükagon elválasztását (33), míg a GIP kismértékben serkenti a glükagontermelést (27) (vö. Ábra). Ez utóbbi hatás részben ellentmond annak, hogy mindkét inkretin serkenti az inzulín és a szomatostatint termelődését, amelyek parakrin módon gátolják a glükagonszekréciót (16). Mind a GIP, mind a GLP-1 növeli ugyanakkor az intracelluláris kalciumkoncentrációt az  $\alpha$ -sejtekben is, amely a glükagontermelés fokozódásához vezethet (8).

Mindezekon túl a GIP fokozza a zsírraktározást, ill. az osteoblastok osztódásának elősegítésével serkenti a csontképződést. A GLP-1 és GIP közös hatásai közé tartozik a gyomor kiürülésének lassítása, a fedősejtek sósavszekréciójának csökkentése (vö. Ábra), a jóllakottság érzetének kialakítása és a glükóz glükagonfelszabadulást gátló tevékenységének elősegítése (1).

Az inkretinek gyors inaktiválásáért a legtöbb sejt felületén expresszáldó dipeptidil-peptidáz-4 (DPP4) enzim felelős. A K- és L-sejtekhez közeli kapillá-

risendothel felszínén is jelen lévő enzim a termelődő inkretin mennyiségének mintegy felét a szekréció pillanatában, parakrin módon bontja (10). A DPP-4 számos szubsztátot képes hasítani, ennek eredményeképpen több biológiai folyamatban is részt vesz, így az inkretinek inaktiválásán túl szerepe van például a gyulladáshoz- és immunfolyamatokban, valamint a fájdalom szabályozásában is (15).

Számos vizsgálatban feltárták, hogy a nem inzulindependens (2-es típusú) diabetes mellitus esetén az inzulín-homeosztázis zavarának hátterében részben az inkretinek hatásának kiesése vagy károsodása áll. Leírták, hogy ebben az esetben a GLP-1 elválasztása jelentősen csökken, míg a GIP termelődése nem mutat szignifikáns eltérést, ugyanakkor a GLP-1 megtartja inzulintrop hatását, a GIP inzulintermelést fokozó aktivitása azonban lecsökken. Emiatt az inkretin mimetikumok és a DPP-4 enzim gátlóként szolgáló gliptinek (19) terápiás alkalmazása – helyreállítva a glükózindukálta inzulínválaszt és a  $\beta$ -sejtek csökkent glükózérzékenységét – biztató eredményekkel jár a diabetes mellitusban szenvedő emberek és társállatok kezelésében egyaránt.

**A 2-es típusú diabetes mellitus hátterében részben az inkretinek hatásának kiesése vagy károsodása áll**

#### AZ INKRETIN HORMONOK SAJÁTOSÁGAI MADARAKBAN

Az inkretinek szerepéről rendelkezésünkre álló ismereteink túlnyomó része emlősökre, elsősorban kísérleti modellként szolgáló rágcsálókra, sertésre és emberre vonatkozik. A madarak szénhidrát-anyagcsereje és annak endokrin szabályozása jelentősen eltér az emlősökétől, elsősorban a vérplazma kis inzulínkoncentrációja, a szövetek csökkent inzulínérzékenysége és a következményesen nagy élettani vérglükóz-koncentráció tekintetében (3, 25). Ennek ellenére az inzulín madarakban is – a szénhidrát-anyagcsere endokrin szabályozásában betöltött szerepe mellett – a növekedés egyik fő szabályozójának számít. Az inkretinek madarakban kifejtett hatásai jóval kevésbé ismertek, ezek vizsgálata az inzulín-homeosztázis eltérései miatt különösen érdekes lehet.

A GLP-1 takarmányfelvételt gátló anorexigén hatását – a begy ürülésének elhúzódnásával együtt – madarakban is igazolták (18, 36), a hasnyálmirigy  $\beta$ -sejteinek inzulintermelésére kifejtett aktivitása azonban nem pontosan ismert (18). Az emlősállatokhoz képest jelentős eltérés, hogy csirkében a GLP-1 receptorok elsősorban nem a  $\beta$ -sejteken expresszáldnak, hanem a hasnyálmirigy szigeteinek szomatostatint termelő  $\delta$ -sejtjein fejeződnek ki. Ez alapján feltételezhető, hogy a GLP-1 inzulínfelszabadulást serkentő hatása csirke esetében eltérő receptorális úton keresztül valósul meg (38). Valószínű, hogy a GLP-1 hatására fokozódó szomatostatint-termelés gátolja az  $\alpha$ -sejtek glükagonszekrécióját, ami nagyban hozzájárul a vércukorszint csökkentéséhez (6, 38).

Madarokban eltérések mutatkoznak az inkretintermelés takarmányozás segítségével történő befolyásolhatóságának tekintetében is. Munkacsoportunk kísérleti eredményei szerint az egyszeri, szájon át bolusban adott butirát szignifikánsan csökkentette a GIP plazmakoncentrációját, ugyanakkor nem befolyásolta a vérplazma inzulín- és GLP-1-szintjét csirkében (24), az inzulín és az inkretinek koncentrációinak változásai tehát részben eltérő mintázatot követtek. Ez jelentősen különbözik az egéren végzett hasonló vizsgálatok eredményeitől, amelyek esetében a butirát szignifikánsan növelte a vér inzulín-, GIP- és GLP-1-koncentrációját is (23). Emiatt feltételezhető, hogy az inkretinek csirkében az emlősöktől részben eltérő szerepet játszanak az inzulínfelszabadulás szabályozásában.

A rendelkezésünkre álló irodalmi adatok alapján az inkretinháztartás és az inzulín-homeosztázis összefüggéseinek vizsgálata és annak gyógyszeresen, ill. takarmányozással történő befolyásolása nagy jelentőségű lehet, mind – az inzulín növekedést serkentő hatása révén – az élelmiszertermelő használlatok

**A GLP-1 szintén fokozza a hasnyálmirigy  $\beta$ -sejtjeinek inzulínleadását és -szintézisét**

**A hormon fokozza továbbá a  $\beta$ -sejtek osztódását, differenciálódását, valamint gátolja a  $\beta$ -sejtek apoptózisát**

**A két inkretin hormon a nagyrészt közös hatásmechanizmus révén, együttesen vesz részt a felvett takarmány által kiváltott inzulínválasz létrehozásában**

**Csirkében a GLP-1 receptorok elsősorban nem a  $\beta$ -sejteken expresszáldnak, hanem a hasnyálmirigy szigeteinek szomatostatint termelő  $\delta$ -sejtjein**

**Az inkretinek csirkében az emlősöktől részben eltérő szerepet játszanak az inzulínfelszabadulás szabályozásában**

termelési mutatóinak javítása, mind – az emberben gyakori, de társállatoknál viszonylag ritkán előforduló – nem inzulindependens diabetes mellitusban szenvedő betegek gyógyítása szempontjából.

## KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Az irodalmi összefoglaló az Emberi Erőforrások Minisztérium 9877-3/2015/FEKUT azonosítószámú támogatási szerződésének keretében megvalósult új kutatási téma részeként készült.

## IRODALOM

- BAGGIO, L. L. – DRUCKER, D. J.: Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology*, 2007. 132. 2131–2157.
- BALDISSERA, F. G. – HOLST, J. J. et al.: Oxyntomodulin [glicentin-(33–69)]: pharmacokinetics, binding to liver cell membranes, effects on isolated perfused pig pancreas, and secretion from isolated perfused lower small intestine of pigs. *Regul. Pept.*, 1998. 21. 151–166.
- BRAUN, E. J. – SWEAZEA, K. L.: Glucose regulation in birds. *Comp. Biochem. Phys. B*, 2008. 151. 1–9.
- COHEN, M. A. – ELLIS, S. M. et al.: Oxyntomodulin suppresses appetite and reduces food intake in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2003. 88. 4696–4701.
- CREUTZFELDT, W.: Entero-insular axis and diabetes mellitus. *Horm. Metab. Res. Suppl.*, 1992. 26. 13–18.
- DE HEER, J. – RASMUSSEN, C. et al.: Glucagon-like peptide-1, but not glucose-dependent insulinotropic peptide, inhibits glucagon secretion via somatostatin (receptor subtype 2) in the perfused rat pancreas. *Diabetologia*, 2008. 51. 2263–2270.
- DING, W. G. – GROMADA, J.: Protein kinase A-dependent stimulation of exocytosis in mouse pancreatic beta-cells by glucose-dependent insulinotropic polypeptide. *Diabetes*, 1997. 46. 615–621.
- DING, W. G. – RENSTROM, E. et al.: Glucagon-like peptide 1 and glucose-dependent insulinotropic polypeptide stimulate Ca<sup>2+</sup>-induced secretion in rat alpha-cells by a protein kinase A-mediated mechanism. *Diabetes*, 1997. 46. 792–800.
- DOYLE, M. E. – EGAN, J. M.: Mechanisms of action of glucagon-like peptide 1 in the pancreas. *Pharmacol. Ther.*, 2007. 113. 546–593.
- DRUCKER, D. J.: The biology of incretin hormones. *Cell. Metab.*, 2006. 3. 153–165.
- DUPRE, J. – ROSS, S. A. et al.: Stimulation of insulin secretion by gastric inhibitory polypeptide in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1973. 37. 826–828.
- FAHRENKRUG, J. – SCHAFFALITZKY DE MUCKADELL, O. B. – KUHL, C.: Effect of secretin on basal- and glucose-stimulated insulin secretion in man. *Diabetologia*, 1978. 14. 229–234.
- FEHMANN, H. C. – HABENER, J. F.: Insulinotropic hormone glucagon-like peptide-1 (7–37) stimulation of proinsulin gene expression and proinsulin biosynthesis in insulinoma beta TC-1 cells. *Endocrinology*, 1992. 130. 159–166.
- GAULT, V. A. – O'HARTE, F. P. et al.: Characterization of the cellular and metabolic effects of a novel enzyme-resistant antagonist of glucose-dependent insulinotropic polypeptide. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2002. 290. 1420–1426.
- GORELL, M. D.: Dipeptidyl peptidase IV and related enzymes in cell biology and liver disorders. *Clin. Sci.*, 2005. 108. 277–292.
- 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. E199–E206.
- HOLST, J. J. – VILSBOLL, T. – DEACON, C. F.: The incretin system and its role in type 2 diabetes mellitus. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 2009. 297. 127–136.
- HUANG, G. – LI, J. et al.: Characterization of glucagon-like peptide 1 receptor (GLP1R) gene in chickens: functional analysis, tissue distribution, and identification of its transcript variants. *Domest. Anim. Endocrinol.*, 2012. 43. 1–15.
- KAZAFEOS, K.: Incretin effect: GLP-1, GIP, DPP4. *Diabetes Res. Clin. Pr.*, 2011. 93. 32–36.
- KIM, W. – EGAN, J. M.: The role of incretins in glucose homeostasis and diabetes treatment. *Pharmacol. Rev.*, 2008. 60. 470–512.
- KOLLIGS, F. – FEHMANN, H. C. et al.: Reduction of the incretin effect in rats by the glucagon-like peptide 1 receptor antagonist exendin (9–39) amide. *Diabetes*, 1995. 44. 16–19.
- LI, Y. – HANSOTIA, T. et al.: Glucagon-like peptide-1 receptor signaling modulates beta cell apoptosis. *J. Biol. Chem.*, 2003. 278. 471–478.
- LIN, H. V. – FRASSETTO, A. et al.: Butyrate and propionate protect against diet-induced obesity and regulate gut hormones via Free Fatty Acid Receptor 3-independent mechanisms. *PLoS ONE*, 2012. 7. e35240.
- MÁTIS, G. – KULCSÁR, A. – MACKEI, M. – PETRILLA, J. – NEOGRÁDY, Zs.: Comparative study on the modulation of insulin and incretin homeostasis by butyrate in chickens and rabbits. *Domest. Anim. Endocrinol.*, 2016. submitted.
- MÁTIS G. – LENGYEL P. – KULCSÁR A. – KULCSÁRNÉ PETRILLA J. – NEOGRÁDY Zs.: A szénhidrát-anyagcsere és az inzulin-homeosztázis sajátosságai csirkében. Special characteristics of carbohydrate metabolism and insulin homeostasis in chicken. *Magy. Allatorv. Lapja*, 2014. 136. 342–349.
- MAYO, K. E. – MILLER L. J. et al.: The glucagon receptor family. *Pharmacol. Rev.*, 2003. 55. 167–194.
- MEIER, J. J. – GALLWITZ, B. et al.: Gastric inhibitory polypeptide (GIP) dose-dependently stimulates glucagon secretion in healthy human subjects at euglycaemia. *Diabetologia*, 2003. 46. 798–801.
- MIYAWAKI, K. – YAMADA, Y. et al.: Glucose intolerance caused by a defect in the entero-insular axis: a study in gastric inhibitory polypeptide receptor knockout mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1999. 96. 14843–14847.
- MORTENSEN, K. – CHRISTENSEN, L. L. et al.: GLP-1 and GIP are colocalized in a subset of endocrine cells in the small intestine. *Regul. Pept.*, 2003. 114. 189–196.
- NAUCK, M. – SCHMIDT, W. E. et al.: Insulinotropic properties of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in man: interactions with glucose, phenylalanine, and cholecystokinin-8. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1989. 69. 654–662.
- NIJIMA, A.: Neural mechanisms in the control of blood glucose concentration. *J. Nutr.*, 1989. 119. 833–840.
- ORSKOV, C. – HOLST, J. J. et al.: Glucagon-like peptides GLP-1 and GLP-2, predicted products of the glucagon gene, are secreted separately from pig small intestine but not pancreas. *Endocrinology*, 1986. 119. 1467–1475.
- 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.
- SCROCCHI, L. A. – BROWN, T. J. et al.: Glucose intolerance but normal satiety in mice with a null mutation in the glucagon-like peptide 1 receptor gene. *Nat. Med.*, 1996. 2. 1254–1258.
- STOFFERS, D. A. – KIEFFER, T. J. et al.: Insulinotropic glucagon-like peptide 1 agonists stimulate expression of homeodomain protein IDX-1 and increase islet size in mouse pancreas. *Diabetes*, 2000. 49. 741–748.
- TACHIBANA, T. – MATSUMOTO, M. et al.: Central, but not peripheral, glucagon-like peptide-1 inhibits crop emptying in chicks. *Comp. Biochem. Physiol. A Mol. Integr. Physiol.*, 2003. 134. 777–781.
- TAKEDA, J. – SEINO, Y. et al.: Sequence of an intestinal cDNA encoding human gastric inhibitory polypeptide precursor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1987. 84. 7005–7008.
- WATANABE, T. – NISHIMURA, K. et al.: Histological analysis of glucagon-like peptide-1 receptor expression in chicken pancreas. *Cell. Tissue Res.*, 2014. 357. 55–61.
- WINKLER, G.: The physiology of incretins. *Orvosi Hetilap*, 2011. 152. 1922–1930.
- ZHOU, J. – WANG, X. et al.: Glucagon-like peptide 1 and exendin-4 convert pancreatic AR42J cells into glucagon- and insulin-producing cells. *Diabetes*, 1990. 48. 2358–2366.

Közlésre érk.: 2016. júl. 4.