

Medicinski fakultet, Beograd
 Institut za patološku fiziologiju¹
 Institut za medicinska istraživanja, Beograd²

Pregledni članak
 Review article
 UDK 612.343.063/.064

MEHANIZMI REGULACIJE SEKRECIJE INSULINA

INSULIN SECRETION: MECHANISMS OF REGULATION

Tatjana RADOSAVLJEVIĆ¹, Vera TODOROVIĆ² i Branka ŠIKIĆ¹

Sažetak - Proučavanje mehanizama regulacije lučenja insulina je izuzetno značajna u patogenezi hiperglikemija, odnosno diabetes mellitusa. U ovom preglednom članku dat je prikaz brojnih stimulatornih i inhibitornih faktora i njihovih posrednika, odnosno sekundarnih glasnika koji su uključeni u regulaciju insulinske sekrecije. Ova regulacija se ostvaruje posredstvom enteroinsularne osovine koja predstavlja mrežu endokrine i neuralne komunikacije između gastrointestinalnog trakta i endokrinog pankreasa i omogućava oslobađanje hormona pankreasa u odgovoru na unos hrane. Insulinotropni hormoni, naročito glukagonu sličan peptid-1, parasimpatički, simpatički i peptidergički nervni sistem su ključni faktori ove komunikacije. Takođe, izneta su i savremena saznanja o uticaju centralnog nervnog sistema u regulaciji sekrecije insulina.

Ključne reči: Insulin + sekrecija; Jonski kanali; Somatostatin; Glukagon; Peptidi

Regulacija sekrecije insulina

Beta ćelije (β -ćelije) endokrinog pankreasa su jedinstvene endokrine ćelije. Promena koncentracije glikoze u krvi nije jedini put stimulacije sekrecije insulina, već se ta stimulacija ostvaruje putem aktivacije fosfatidilinozitol-specifične fosfolipaze (holecistokinin-CCK i acetilholin) [1], kao i adenilciklaze (glukagonu sličan peptid-1 - GLP-1, glukagon i drugi faktori) [2]. Sekrecija insulina je bifazična. Inicijalna faza sekrecije nastaje odmah nakon unošenja obroka brzim povećanjem nivoa insulina u krvi, dok druga faza nastaje kasnije, pri čemu se sekrecija insulina blago povećava dostižući plato. Osnova za ovakav bifazičan način lučenja je stvaranje glikozo-zavisnih intraćelijskih signala za mobilizaciju dva različita pula insulina i/ili kontrola obe faze sekrecije insulina različitim, ali kalcijum-povezanim signalnim putevima [3].

U lučenju insulina iz β -ćelija, kalcijum (Ca^{2+}) ima imperativnu ulogu kao inicijator sekrecije. Oslobađanje insulina je pulsatilno, kako u bazalnim uslovima, tako i postprandijalno. Paralelno, oscilacije u koncentraciji jona Ca^{2+} i odnosa adenozin trifosfat/adenozin difosfat (ATP/ADP) deluju sinergistički na stimulaciju pulsatile sekrecije insulina. Ovakva sekrecija insulina ne zavisi od oscilacija Ca^{2+} , već oscilacije odnosa ATP/ADP objašnjavaju ponašanje Ca^{2+} i imaju direktan efekat na energetski zavisnu sekreciju insulina. Mada je Ca^{2+} značajan faktor za lučenje insulina, pulsatilna sekrecija ne zavisi uvek od oscilacija ovog jona. Pulsatilnu sekreciju insulina omogućava ciklično stvaranje ATP i pod uslovom kada je koncentracija Ca^{2+} nepromenjena [4].

U regulaciji sekrecije insulina u odgovoru na unos hrane uključuju se brojni neurohumoralni signali koji sa glikozom regulišu ovu sekreciju. Glikoza ima permisivnu ulogu pri dejstvu drugih agonista

u sekreciji insulina. Dakle, nivo glikoze u krvi deluje putem negativne povratne sprege regulišući sekreciju insulina direktno ili indirektno putem velikog broja hormona, neurotransmitera i nutrijenata, dok hronična hiperglikemija oštećuje glikostimulatorni efekat na sekreciju insulina poznat kao "toksičnost glikoze" [5].

Mehanizmi stimulacije sekrecije insulina

Glavni sekundarni glasnici koji posreduju dejstvo glikoze na β -ćelije su ATP, diacilglicerol (DAG) i Ca^{2+} . Na shemi 1 prikazana su 4 glavna puta stimulacije lučenja insulina [6]. Ti mehanizmi su detaljnije dati u tekstu koji sledi.

Povećana koncentracija glikoze u krvi i metabolizam u β -ćeliji dovodi do promena u intraćelijskom odnosu ATP/ADP, što predstavlja bitan faktor u zatvaranju ATP-zavisnih kalijumovih (K^+)-kanala, depolarizaciji membrane β -ćelije i otvaranju voltažno-zavisnih Ca^{2+} -kanala L-tipa sa povećanim ulaskom Ca^{2+} u ćeliju, odnosno povećanjem intraćelijske koncentracije Ca^{2+} i stimulacijom lučenja insulina.

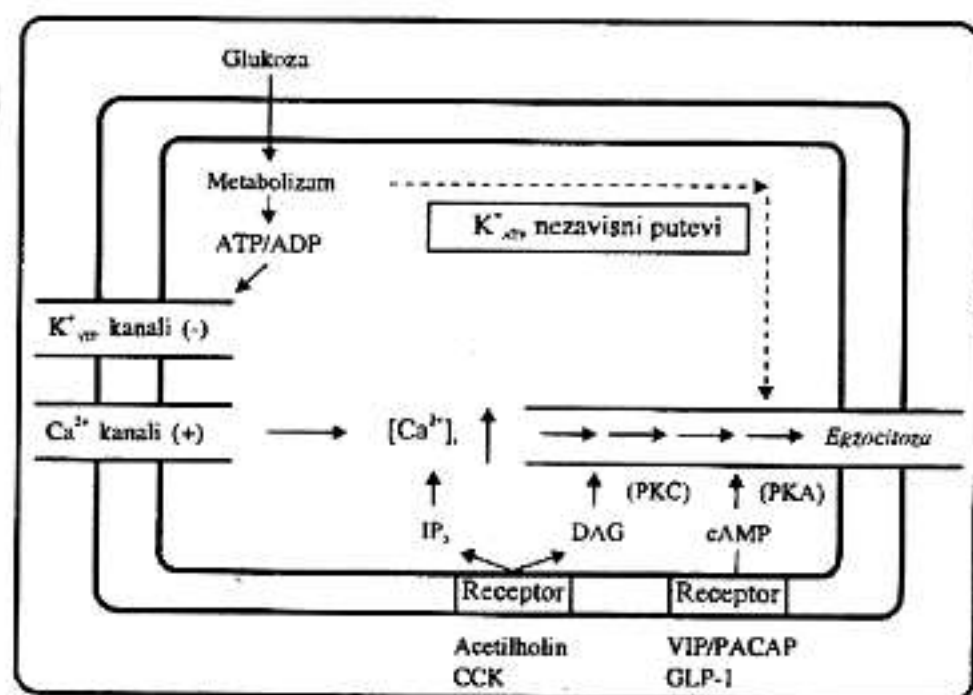
Takođe su značajni i ATP-nezavisni K^+ -kanali koji stimulišu sekreciju insulina preko povećane koncentracije Ca^{2+} u ćeliji.

Brojni hormoni i neurotransmiteri stimulišu sekreciju insulina preko receptora koji su povezani sa adenil-ciklazom. Na ovaj način deluju vazoaktivni intestinalni polipeptid (VIP) [7] i GLP-1 [2], jer je dokazano postojanje receptora na β -ćeliji za ove faktore. Aktivacijom adenil-ciklaze povećava se koncentracija cikličnog adenozin monofosfata (cAMP) koji aktivira protein-kinazu A i fosforilaciju Ca^{2+} -kanala L-tipa što dovodi do povećanja intraćelijske koncentracije Ca^{2+} .

Acetilholin i holecistokinin vezuju se za receptore koji su povezani sa fosfolipazom C pri čemu

Skraćenice

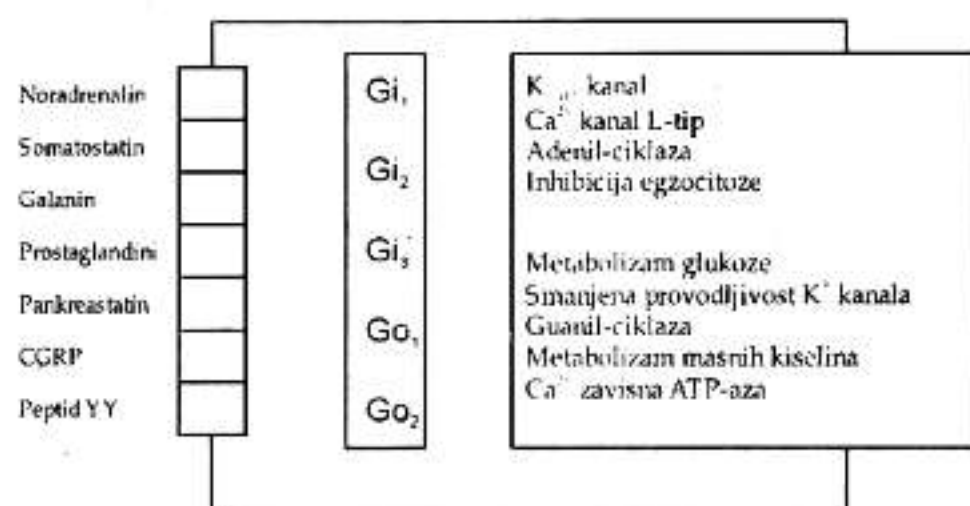
GIS	- gastrointestinalni sistem
GLP	- l-glukagonu sličan peptid-1
GIP	- glikozozavisni insulinotropni polipeptid
ATP	- adenzin-trifosfat
ADP	- adenzin-difosfat
VIP	- vazoaktivni intestinalni polipeptid
PIP ₂	- fosfatidilinozitol difosfat
DAG	- diacilglicerol
IP ₃	- inozitol trifosfat
CCK	- holecistokinin
PKA	- protein-kinaza A
CGRP	- peptid povezan sa genom za kalcitonin
PDE3B	- fosfodiesteraza 3B
Ca ²⁺	- kalcijumov jon
K ⁺	- kalijumov jon
CNS	- centralni nervni sistem
S-28	- somatostatin-28
PP	- pankreasni polipeptid
GRP	- peptid koji oslobađa gastrin
cAMP	- ciklični adenzin monofosfat

**Shema 1.** Glavni putevi stimulacije lučenja insulina**Fig. 1.** Major pathways of stimulation of insulin release

dolazi do hidrolize fosfatidilinozitol difosfata (PIP₂) na DAG i inozitol trifosfat (IP₃). Ovi sekundarni glasnici povećavaju intraćelijsku koncentraciju Ca²⁺ i stimulišu oslobađanje insulina aktivacijom protein-kinaze C. Međutim, signalni put fosfolipaza C - protein-kinaza C nije jedini ćelijski mehanizam stimulacije sekrecije insulina preko CCK, jer inhibicija ovog puta samo delimično smanjuje sekreciju insulina. Drugi mehanizam je signalni put fosfolipaza A₂ - arahidonska kiselina, jer je dokazano da arahidonska kiselina povećava preuzimanje ekstraćelijskog Ca²⁺ i oslobađanje intraćelijskog Ca²⁺, reguliše aktivnost protein-kinaze C značajne za egzocitozu i olakšava fuziju sekretornih granula sa membranom β-ćelija omogućivši egzocitozu. Dakle, dva signalna puta, fosfolipaza C-protein kinaza C i fosfolipaza A₂-arahidonska kiselina su od izuzetnog značaja za insulinotropnu aktivnost CCK [1].

Mehanizmi inhibicije sekrecije insulina

Fiziološku inhibiciju sekrecije insulina iz β-ćelija uzrokuju različiti hormoni i peptidi kao što su noradrenalin, galanin [8], somatostatin [9], pankreastatin, peptid YY i peptid vezan sa genom za kalcitonin (CGRP) [10] pri čemu svaki reaguje sa svojim specifičnim receptorom na β-ćeliji, a svi inhibicioni efekti su uslovljeni aktivacijom pertusis-toksin senzitivnih Gi/Go proteina [6]. Kao što se vidi, na ovoj shemi su prikazani inhibitori, medijatori G-proteina i efektni sistemi u inhibiciji oslobađanja insulina (Shema 2).

**Shema 2.** Inhibitori, medijatori G-proteina i efektni sistemi u inhibiciji sekrecije insulina**Fig. 2.** Inhibitory agonists, G-protein mediators, and effector systems in inhibition of insulin release**Regulacija sekrecije insulina hormonima**

Najznačajnija humoralna regulacija sekrecije insulina se odvija preko insulinotropnih hormona gastrointestinalnog sistema (GIS). Među ovim hormonima, GLP-1 i glikozozavisni insulinotropni polipeptid (GIP) su glavni inkretini enteroinsularne osovine, odnosno ključni hormoni u regulaciji sekrecije insulina [2,11-15].

GLP-1 je najpotentniji insulinotropni hormon koji stimuliše glikozozavisnu sekreciju insulina i pri euglikemiji [16], odnosno GLP-1 igra glavnu ulogu u enteroinsularnoj osovini [11,12,14,15,17]. GLP-1 smanjuje nivo glukoze postprandijalno na taj način što povećava sekreciju insulina, smanjuje oslobađanje glukagona, i stimuliše iskorišćavanje glukoze nezavisno od insulina od strane perifernih tkiva. Naime, GLP-1 koordiniše sekreciju hormona endokrinog pankreasa (insulina i glukagona) pospešujući anabolizam glukoze [18]. Uloga GLP-1 podrazumeva da je fiziološko povećanje koncentracije ovog hormona u plazmi udruženo sa stimulisanjem lučenja insulina u postprandijalnoj fazi fiziološke hiperglikemije. U ranom postprandijalnom periodu, početak ulaska hrane u tanko crevo stimuliše lučenje GLP-1 koji uzrokuje oslobađanje insulina,

jer je visoka vrednost insulina neophodna u ovom periodu da bi se sprečila hiperglikemija. Međutim, u kasnom postprandijalnom periodu nastaje izrazito smanjenje lučenja GLP-1 čime se obezbeđuje zaštita od hipoglikemije [18].

Peptid koji oslobađa gastrin (engl. *gastrin "releasing" peptide*, GRP) je intrapankreatični neurotransmitter koji stimuliše oslobađanje insulina direktnim dejstvom na β -ćelije i indirektno putem aktivacije postganglijskih holinergičnih nerava prvenstveno na nivou ganglija [19].

Motilin, važan gastrointestinalni hormon u kontroli kontraktilnih aktivnosti želuca između obroka, stimuliše lučenje insulina, pankreasnog polipeptida (PP), a verovatno i glukagona, preko vagusnih holinergičnih muskarinskih puteva [20].

Somatostatin-28 je snažan inhibitor oslobađanja insulina sa visokim afinitetom vezivanja za β -ćelije endokrinog pankreasa, tako da svoje dejstvo ispoljava utičući direktno na vezivanje za β -ćelije. S-28 učestvuje u enteroinsularnoj osovini kao dekretin, ne dozvoljavajući povećano oslobađanje insulina kao odgovor na apsorpciju nutritivnih i sledstvenu sekreciju inkretina u toku rane faze unosa hrane, te na taj način reguliše opadanje vrednosti insulina kako bi se izbegla neželjena hipoglikemija [9].

Galanin, koji je prisutan u adrenergičnim (kolokalizuje sa noradrenalinom) i peptidergičnim nervnim vlaknima ostrvaca pankreasa, inhibira sekreciju insulina zavisnu od glukoze na parakrini način i/ili povratnim neuroendokrinim vezama u samom ostrvcu pankreasa [8,21]. Takođe, galanin se nalazi i u postganglijskim simpatičkim nervima jetre kolokalizovan sa noradrenalinom i funkcioniše kao simpatički neurotransmitter jetre. Nervnom stimulacijom jetre nastaje povećanje galanina u cirkulaciji koji inhibira sekreciju insulina što ukazuje na neuroendokrinu ulogu galanina sekretovanog iz jetre [22].

CGRP i amilin inhibiraju bazalno i insulin-zavisno iskorišćavanje glukoze na periferiji, inhibiraju sintezu glikogena u skeletnoj muskulaturi i aktiviraju adenil-ciklazu, enzim uključen u metabolizam glukoze [10,23].

Amilin se sintetise u β -ćelijama gde kolokalizuje sa insulinom i njegovo lučenje stimulišu isti faktori koji deluju na oslobađanje insulina. Pored ove lokalizacije, njegovo prisustvo je dokazano u crevima (kao parakrini regulator funkcija creva), mada je najviše zastupljen u pilorusu i u nervnom sistemu gde deluje kao neuropeptid. Dokazano je postojanje amilin/ CGRP receptora na β -ćelijama za koje se amilin vezuje i dovodi do hiperpolarizacije ćelijske membrane i smanjenja sekrecije insulina iz β -ćelija koje su osetljive na glikozu [23].

Leptin, peptid koji se oslobađa iz adipocita i ima centralnu ulogu u hipotalamičkoj regulaciji unosa hrane, utiče i na dejstva insulina u perifernim tkivima - masnom tkivu i jetri. U β -ćelijama pankre-

asa, leptin aktivira fosfodiesterazu 3B (PDE3B) dovodeći do inhibicije sekrecije insulina [24]. Inhibitorno dejstvo leptina na sekreciju insulina predstavlja homeostatsku kontrolu preko primarnih *target* tkiva za insulin kao što je masno tkivo. Sem direktnog dejstva na β -ćelije, leptin i na indirektnan način utiče na funkciju endokrinog pankreasa, stimulacijom simpatičkog nervnog sistema [25]. Leptin, deluje suprotno od GLP-1 na β -ćelije. Povratna sprega između leptina (masti) i insulina (β -ćelije) čini adipoinsularnu osovinu koja funkcioniše paralelno sa enteroinsularnom osovinom, povratna sprega GLP-1 (crevo) i insulin [26]. Poremećaj funkcionisanja ovih osovina dovodi do poremećaja tolerancije na glikozu.

Uloga nervnog sistema u regulaciji sekrecije insulina

Novija istraživanja o uticaju centralnog nervnog sistema (CNS) u regulaciji sekrecije i dejstva insulina pokazuju da se ova kontrola odvija preko neadrenergičkih, neholinergičkih nitrinergičkih neuralnih i/ili endokrinih puteva. To je novi koncept koji ukazuje na ulogu centralne azot-oksida sintaze u kontroli sekrecije i aktivnosti insulina, što je od izuzetnog značaja, jer se smatra da ovi mehanizmi mogu biti uključeni u patogenezu insulinske rezistencije i insulin nezavisnog *diabetes mellitus* [27]. CNS održava homeostazu glukoze i putem direktne inervacije jetre i/ili pankreasa. Parasimpatički nervni sistem reguliše lučenje insulina i glukagona u toku unosa, varenja hrane i apsorpcije glukoze i amino kiselina, kao i lučenje GIT hormona. Parasimpatički nervi oslobađaju acetilholin koji deluje na PIP_2 pri čemu nastaje IP_3 i DAG koji aktivira Ca^{2+} zavisnu protein-kinazu praćenu stimulacijom sekrecije insulina. Na ovaj način parasimpatikus povećava osetljivost β -ćelija na glikozu, odnosno omogućava "memoriju" β -ćeliju za glikozu [28]. Simpatikus inhibira sekreciju insulina putem noradrenalina (oslobađa se na završecima postsinaptičkih nervnih vlakana) koji aktivira α_2 -adrenergične receptore [28]. Pored klasične vegetativne inervacije, pankreas je inervisan peptidergičnim i serotoninergičnim nervnim sistemom koji učestvuju u kontroli simpatikusa i parasimpatikusa [29].

Peptidergični nervi pankreasa svojim insulotropnim ili inhibitornim dejstvom utiču na postprandijalno lučenje insulina. To su: CCK, gastrin, enkefalin, VIP i peptid histidin izoleucin (PHI) kao stimulatori, a neurotensin, somatostatin, supstancija P i galanin kao inhibitori sekrecije insulina [1,7-9].

Zaključak

Beta ćelije endokrinog pankreasa su jedinstvene endokrine ćelije. Stimulus za sekreciju insulina ne dešava se samo putem promene koncentracije gliko-

ze u krvi, već i putem aktivacije fosfatidilinozitol-specifične fosfolipaze (holecistokinin i acetilholin), kao i adenil-ciklaze (glukagonu-sličan peptid-1, glukagon i drugi faktori). Glavni sekundarni glasnici koji posreduju u dejstvu glikoze na β -ćelije su adenozin trifosfat, diacilglicerol i kalcijum.

U regulaciji sekrecije insulina u odgovoru na unos hrane uključuju se brojni neurohumoralni signali koji sa glikozom regulišu ovu sekreciju. Glikoza ima "permisivnu" ulogu pri dejstvu drugih agonista u sekreciji insulina.

Najznačajnija humoralna regulacija sekrecije insulina se odvija preko insulinotropnih hormona gastrointestinalnog sistema. Među ovim hormonima,

GLP-1 i glikozozavisni insulinotropni polipeptid su glavni hormoni enteroinsularne osovine, odnosno ključni hormoni u regulaciji sekrecije insulina.

Novija istraživanja o uticaju centralnog nervnog sistema u regulaciji sekrecije i dejstva insulina pokazuju da se ova kontrola odvija preko neadrenergičkih, neholinergičkih nitrinergičkih neuralnih i/ili endokrinih puteva. To je novi koncept koji ukazuje na ulogu centralne azot-oksida sintaze u kontroli sekrecije i aktivnosti insulina, što je od izuzetnog značaja, jer se smatra da ovi mehanizmi mogu biti uključeni u patogenezu insulinske rezistencije i *diabetes mellitus* nezavisnog od insulina.

Literatura

1. Liddle RA. Cholecystokinin cells. *Annu Rev Physiol* 1997;59:221-42.
2. Fehmann HC, Goke R, Goke B. Cell and molecular biology of the incretin hormones glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulin releasing polypeptide. *Endocr Rev* 1995;16:390-410.
3. Zawulich WS, Rasmussen H. Control of insulin secretion: a model involving Ca^{2+} , cAMP and diacylglycerol. In: Funder JW, eds. *Molecular and cellular endocrinology*. Amsterdam: Elsevier; 1991:123-41.
4. Westerlund J, Gylfe E, Bergsten P. Pulsatile insulin release from pancreatic islets with nonoscillatory elevation of cytoplasmic Ca^{2+} . *J Clin Invest* 1997;100:2547-51.
5. Berghofer P, Peterson RG, Schneider K, Fehmann HC, Goke B. Incretin hormone expression in the gut of diabetic mice and rats. *Metabolism* 1997;46:261-7.
6. Sharp GW. Mechanism of inhibition of insulin release. *Am J Physiol* 1996;271:1781-99.
7. Straub SG, Sharp WG. A wortmannin-sensitive signal transduction pathway is involved in the stimulation of insulin release by VIP and PACAP. *J Biol Chem* 1996;271:1660-8.
8. Crawley JN. Biological actions of galanin. *Regul Pept* 1995;59:1-16.
9. Ensink JW, Vogel R, Laschansky E, Koerker D, Prigeon R, Kahn SE, et al. Endogenous somatostatin-28 modulates postprandial insulin secretion: immunoneutralization studies in baboons. *J Clin Invest* 1997;100:2295-302.
10. Wimalawansa SJ. Calcitonin gene-related peptide and its receptors: molecular genetics, physiology, pathophysiology, and therapeutic potentials. *Endocr Rev* 1996;17:533-83.
11. Orskov C. Glucagon-like peptide-1, a new hormone of the entero-insular axis. *Diabetologia* 1992;35:701-11.
12. Thorens B. Glucagon-like peptide-1 and control of insulin secretion. *Diabete Metab* 1995;21:311-8.
13. Doyle ME, Egan JM. Glucagon-like peptide-1. *Recent Prog Horm Res* 2001;56:377-99.
14. Radosavljević T, Todorović V, Nikolić JA, Šikić B. The enteroinsular axis. *Arch Gastroenterohepatol* 2001;21:93-6.
15. Radosavljević T, Todorović V, Šikić B. Uloga glukagonu-sličnog peptida-1 u regulaciji sekrecije insulina. *Srp Arh Celok Lek* 2002;130:416-9.
16. Nauck MA, Holst JJ, Willms B, Schmiegel. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) as a new therapeutic approach for type 2-diabetes. *Exp Clin Endocrin Diabet* 1997;105:187-97.
17. Wang Z, Wang RM, Owji AA, Smith DM, Ghatti MA, Bloom SR. Glucagon-like peptide -1 is a physiological incretin in rat. *J Clin Invest* 1995;1:417-21.
18. Schirra J, Katschinski M, Weldmann C, Schafer T, Wank U, Arnold R, et al. Gastric emptying and release of incretin hormones after glucose ingestion in humans. *J Clin Invest* 1996;97:92-103.
19. Karlsson S, Sundler F, Ahren B. Insulin secretion by gastrin-releasing peptide in mice: ganglionic versus direct islet effect. *Am J Physiol* 1998;274:124-9.
20. Suzuki H, Mochiki E, Haga N, Satoh M, Mizumoto A, Itoh Z. Motilin controls cyclic release of insulin through vagal cholinergic muscarinic pathways in fasted dogs. *Am J Physiol* 1998;274:87-95.
21. Wang Z, Kulkarni RN, Wang RM, Smith DM, Ghatti MA, Byfield PG, et al. Possible evidence for endogenous production of a novel galanin-like peptide. *J Clin Invest* 1997;100:189-96.
22. Munding TO, Verchere BC, Baskin DG, Boyle MR, Kowalyk S, Taborsky GJ. Galanin is localized in sympathetic neurons of the dog liver. *Am J Physiol* 1997;273:1194-202.
23. Cooper GJ. Amylin compared with calcitonin gene-related peptide: structure, biology, and relevance to metabolic disease. *Endocr Rev* 1994;15:163-201.
24. Zhao AZ, Bornfeldt KE, Beavo JA. Leptin inhibits insulin secretion by activation of phosphodiesterase 3B. *J Clin Invest* 1998;102:869-73.
25. Mizuno A, Murakami T, Otani S, Kuwajima M, Shima K. Leptin affects pancreatic endocrine functions through the sympathetic nervous system. *Endocrinology* 1998;139:3863-70.
26. Mueller WM, Gregorie FM, Stahope KL, Mobbs CV, Mizuno TM, Warden CH, et al. Evidence that glucose metabolism regulates leptin secretion from cultured rat adipocytes. *Endocrinology* 1998;139:551-8.
27. Shankar R, Zhu JS, Ladd B, Henry D, Shen HQ, Baron AD. Central nervous system nitric oxide synthase activity regulates insulin secretion and insulin action. *J Clin Invest* 1998;102:1403-12.

28. N'Guyen JM, Baron AD, N'Guyen JM, Magnan C, Lavery MC, Thibault C, et al. Involvement of the autonomic nervous system in the in vivo memory to glucose of pancreatic b cell in rats. J Clin Invest 1994;94:1456-62.

29. Strubbe JH, Steffens AB. Neural control of insulin secretion. Horm Metab Res 1993;25:507-12.

Summary

Regulation of insulin secretion

Beta cells are unique endocrine cells. They respond positively, in terms of insulin secretion, not only to changes in the extracellular glucose concentration, but also to activators of the phospholipase C (cholecystokinin or acetylcholine), and to activators of adenylate cyclase (glucagon, glucagon-like peptide-1, or gastric inhibitory polypeptide). Major messengers which mediate glucose action for insulin release are Ca^{2+} , adenosine triphosphate (ATP) and diacylglycerol (DAG).

Major pathways of insulin release stimulation

There are four major pathways involved in stimulation of insulin release. The first pathway is KATP channel-dependent pathway in which increased blood glucose concentrations and increased b-cell metabolism result in a change in intracellular ATP/ADP ratio. This is a contributory factor in closure of ATP-

dependent K^{+} channels, depolarization of b-cell membrane, in increased voltage-dependent L-type Ca^{2+} channel activity. Increased Ca^{2+} influx results in increased intracellular Ca^{2+} and stimulated insulin release. KATP channel-independent pathway augments Ca^{2+} -stimulated insulin secretion of KATP channel-dependent pathway. Major potentiation of release results from hormonal and peptidergic activation of receptors linked to adenylate cyclase. Adenylate cyclase activity is stimulated by hormones such as vasoactive intestinal peptide (VIP), glucagon-like peptide-1 (GLP-1), and so on. These hormones, acting via G protein, stimulate adenylate cyclase, thus causing a rise in cyclic adenosine monophosphate (cAMP) and activation of protein kinase A (PKA). Increased activity of PKA results in potentiation of insulin secretion.

Key words: Insulin + secretion; Ion Channels; Somatostatin; Glucagon; Peptides

Rad je primljen 3. VI 2003.

Prihvaćen za štampu 5. VII 2003.

BIBLID.0025-8105:(2004):LVII:5-6:249-253.