

Panu Profesorowi Lechowi Wojtczakowi z wyrazami szacunku

MARIUSZ R. WIĘCKOWSKI

*Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN
Pasteura 3, 02-093 Warszawa*

BIOLOGICZNA FUNKCJA AMYLINY

WSTĘP

Gromadzenie się agregatów amyloidowych w tkankach jest określane mianem amyloidozy. Odkrywcą złogów amyloidowych i twórcą terminu amyloid (podobny do skrobi) jest Virchow, który zidentyfikował w organizmach zwierzęcych depozyty barwiące się jodem (VIRCHOW 1851). Pomimo, iż później stwierdzono, że głównym składnikiem złogów jest białko, termin amyloid do dzisiaj pozostał w użyciu. Znanych jest wiele chorób, którym towarzyszy tworzenie się złogów amyloidowych. Są to choroby prionowe, cukrzyca insulinozależna, polineuropatie, choroby reumatyczne wieku młodzieńczego, chroniczne stany zapalne, niektóre nowotwory oraz choroba Alzheimera. Prekursory zdolne do tworzenia złogów amyloidowych są wyszczególnione w tabeli 1. Amyloidozy mają kilka cech wspólnych. Z reguły są to choroby nieuleczalne, charakterystyczne dla wieku starczego (z wyjątkiem choroby reumatycznej wieku młodzieńczego). Złogi prawie zawsze powstają zewnątrzkomórkowo, a filamenty wchodzące w skład włókienek amyloidowych są zbudowane z peptydów o strukturze β . Monomery będące prekursorami złogów amyloidowych są niewielkie

(3–30 kDa) i zawierają dużo aminokwasów o charakterze kwaśnym (SIPE 1992).

Agregaty amyloidowe powstają z normalnie nieszkodliwych, rozpuszczalnych białek, które w warunkach patologicznych mogą agregować tworząc nierozpuszczalne włókienka. Rozrastający się agregat amyloidowy wiąże się z białkami wewnątrz- i zewnątrzkomórkowymi oraz z proteoglikanami tworząc złogi amyloidowe, które wypełniając przestrzeń międzykomórkową niszczą prawidłową strukturę i funkcje tkanek. Dotychczas nie uzyskano jeszcze odpowiedzi na pytanie, jakie zdarzenie rozpoczyna formowanie się włókienek amyloidowych. W procesie tym może mieć znaczenie podwyższone stężenie białka, siła jonowa, obecność proteoglikanów lub innych komponentów komórkowych (CORNWELL i współaut. 1995). Tworzenie się złogów amyloidowych jest powszechne także w świecie zwierząt, jednakże poza niektórymi amyloidozami ogólnoustrojowymi nie ma dobrych modeli zwierzęcych ułatwiających lepsze poznanie tej patologii.

Białkiem tworzącym złogi amyloidowe w trzustce jest amyлина IAPP (islet amyloid polypeptide). U ponad 50% ludzi w wieku powyżej

Tabela 1. Białka prekursorowe i miejsce odkładanie się złogów amyloidowych

Miejsce odkładania się złogów amyloidowych	Białka prekursorowe
Cały organizm	lipoproteiny
Tarczycza	kalcytonina
Serce	przedsionkowy czynnik natiuretyczny
Mięśnie szkieletowe	β -2-mikroglobulina
Skóra	keratyna
Trzustka	amyлина
Mózg	β -białko

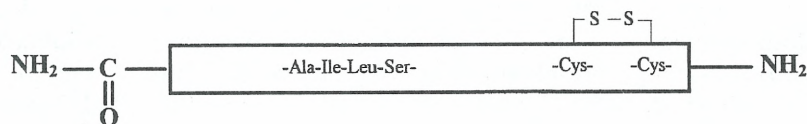
60 roku życia obserwuje się występowanie agregatów amyloidowych w trzustce. U osób chorych na cukrzycę typu drugiego złoży amyloidowe występują u ponad 95% pacjentów (CORNWELL i współaut. 1995). Procesami odpowiedzialnymi za inicjację tworzenia się agregatów amyloidowych w trzustce mogą być: nadmierna produkcja amyliny oraz defekt lub nienormalne

funkcjonowanie komórek B trzustki. Postępujące odkładanie się złogów amyloidowych w wysepkach trzustkowych doprowadza do spadku liczby komórek B, odpowiedzialnych za syntezę insuliny i amyliny, co w rezultacie prowadzi do poważnych zaburzeń metabolicznych (CASTILLO i współaut. 1995).

AMYLINA

Amylina, tak jak insulina, jest produkowana przez komórki B trzustki. Jednakże nie tylko komórki B wysp trzustkowych mają zdolność do produkcji amyliny. Niewielkie jej ilości są bowiem odnajdywane w komórkach A i D znanych z produkcji przede wszystkim odpowiednio: glukagonu i somatostatyny. Amylina jest małym peptydem o masie 3 905 daltonów zbudowanym z 37 aminokwasów. Po raz pierwszy została oczyszczona i scharakteryzowana w 1987 roku (COOPER i współaut. 1987). Po przeprowadzeniu wielu badań potwierdzono, że amyлина jest nowym hormonem trzustkowym. Koniec C- amyliny zawiera grupę amidową, natomiast przy N- końcu tego peptydu, pomiędzy dwiema cysteinami jest utworzony mostek dwusiarczkowy (ryc. 1). Obecność zarówno gru-

współaut. 1989). Ekspresja genu ludzkiej amyliny w komórkach B trzustki prowadzi do powstania pre-pro-amyliny złożonej z 89 aminokwasów, z których 22 tworzą sekwencję sygnałową umożliwiającą transport tego peptydu do siateczki śródplazmatycznej (SANKE i współaut. 1988). Po usunięciu sekwencji sygnałowej powstaje pro-amyлина charakteryzująca się obecnością na C- i N- końcach krótkich odcinków „ograniczających” (flanking peptides). W takiej postaci peptyd ten nie wykazuje aktywności biologicznej. Pro-amyлина jest transportowana wraz z pro-insuliną do pęcherzyków sekrecyjnych, gdzie ulega działaniu enzymów proteolitycznych, nadających jej ostateczną aktywną biologicznie formę. Interesujące jest to, iż wykazano metodami immunohistochemicznymi obe-



Ryc. 1. Budowa ludzkiej amyliny.

-Ala-Ile-Leu-Ser- — region odpowiedzialny za tworzenie złogów amyloidowych.

py amidowej, jak i mostka dwusiarczkowego jest niezbędna do wykazywania przez amylinę aktywności biologicznej. Fragmenty N- i C- końcowe amyliny wyizolowanej z różnych gatunków zwierząt okazały się obszarami silnie konserwowanymi. Dotychczas poznano sekwencję aminokwasową amyliny występującej u człowieka oraz myszy, szczura, małpy, kota i wielu innych ssaków. Odcinkiem odpowiedzialnym za tworzenie agregatów amyloidowych jest region pomiędzy 25 a 28 aminokwasem. Wiadomo na przykład, że w amylinie produkowanej w trzustce człowieka obszar ten ma sekwencję -Ala-Ile-Leu-Ser- (JOHNSON i współaut. 1992). Ludzka amyлина w wysokich stężeniach (5 μ M) jest toksyczna dla ludzkich, jak i szczurzych komórek B. Natomiast śmierć komórek B następuje już przy 20 μ M stężeniu amyliny. Co ciekawe, amyлина z innych gatunków zwierząt nie indukuje tworzenia się złogów amyloidowych i nie jest toksyczna dla ludzkich komórek wysp Langerhansa.

Gen kodujący amylinę ludzką znajduje się na krótkim ramieniu chromosomu 12 (NISHI i

wność odcinka „ograniczającego” na N- końcu amyliny wchodzącej w skład złogów amyloidowych. Jak dotąd nie ma jednak jednoznacznych dowodów na to, iż upośledzona obróbka pro-amyliny może przyczyniać się do powstawania złogów amyloidowych w trzustce. Amylina jest wydzielana wraz z insuliną do krwiobiegu w odpowiedzi na czynniki uwalniające (HARTER i współaut. 1991). Jednakże, jak wykazano na kulturach szczurzych wysepek trzustkowych, przy odpowiednio wysokim stężeniu adrenaliny lub w przypadku braku jonów wapnia, jedynie amyлина była wydzielana konstytutywnie, a nie obserwowano wydzielania insuliny. Prawdopodobne jest więc, że w pewnych warunkach amyлина może być wydzielana z komórek B trzustki niezależnie od insuliny (KAHN i współaut. 1993). Wydzielona amyлина działając na komórki B trzustki przyczynia się do hiperpolaryzacji ich błony komórkowej, spadku wewnątrzkomórkowego poziomu cAMP oraz, działając poprzez białka G_i , doprowadza do obniżenia wydzielania insuliny (SUZUKI i współaut. 1992).

BIOLOGICZNA FUNKCJA AMYLINY

U zdrowego człowieka stężenie amyliny we krwi waha się w zakresie od 1 do 10 pM, wzrastając do około 15–20 pM bezpośrednio po spożyciu posiłku. Biologiczne działanie amyliny *in vivo* jest różnorodne i obejmuje regulację metabolizmu wielu tkanek.

Mięśnie szkieletowe

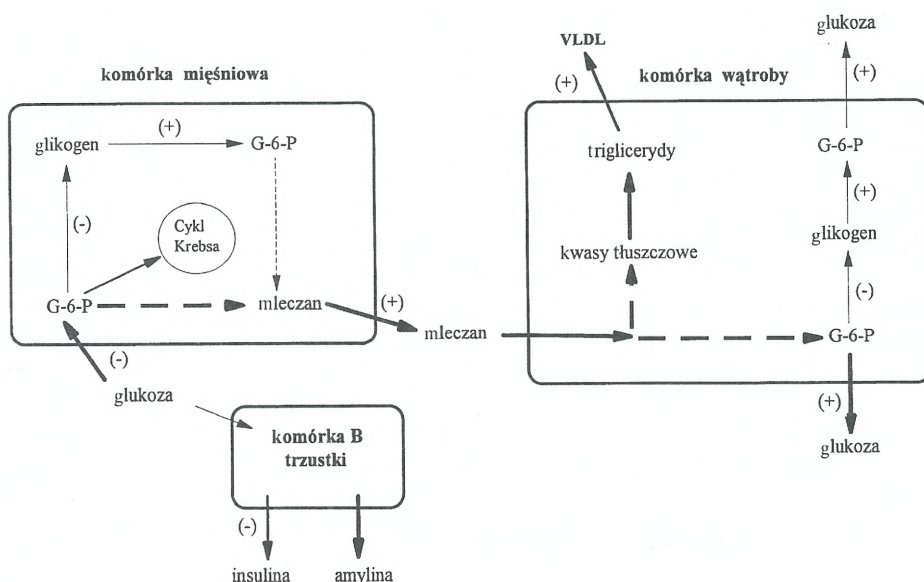
W mięśniach szkieletowych amylna, w przeciwieństwie do insuliny, hamuje syntezę glikogenu z glukozy poprzez inhibicję kluczowego w tym procesie enzymu — syntazy glikogenu (COOPER i współaut. 1988) (ryc. 2). Uważa się, że w mięśniach szkieletowych amylna nie działa poprzez błonowy receptor insuliny a najprawdopodobniej za pośrednictwem receptora CGRP (calcitonin gene-related peptide). Wiadomo, że amylna wiąże się z tym receptorem od 100 do 1000 razy słabiej niż CGRP. Pomimo tak stosunkowo słabego wiązania z tym receptorem wielu badaczy uważa, że IAPP może działać za pośrednictwem receptora dla CGRP. Amylna ponadto może stymulować glikogenolizę. Aktywuje ona przemianę nieaktywnej formy fosforylasy glikogenu w formę aktywną. Aktywacja ta zachodzi w wyniku fosforylacji nieaktywnej formy tego enzymu przez kinazę fosforylasy. Wcześniejsze badania nad wpływem amyliny na metabolizm mięśni wykazały, że zarówno aktywacja fosforylasy glikogenu, jak i inhibicja syntazy glikogenu, zachodzi przy stałym poziomie cAMP. Dlatego też wysunięto hipotezę, że amylna w mięśniach szkieletowych moduluje metabolizm glikogenu poprzez kinazę białkową niezależną od cAMP (DEEMS i współaut. 1991).

Jednak najnowsze dane wskazują, iż w mięśniach szkieletowych amylna aktywuje cyklazę adenylową oraz kinazę białkową A. Obecnie uważa się więc, że amylna moduluje metabolizm mięśni szkieletowych poprzez mechanizmy zależne od cAMP (WEIEL i współaut. 1993).

Hamowanie syntezy glikogenu i aktywacja glikogenolizy wywołana obecnością amyliny prowadzi do zwiększenia się wewnątrzkomórkowej zawartości glukozy-6-fosforanu. Powoduje to obniżenie aktywności heksokinazy oraz aktywowanego przez insulinę pobierania glukozy (YOUNG i współaut. 1990). Hamowane przez amylinę pobieranie glukozy jest całkowicie znoszone przez toksynę cholery. Sugeruje to, że amylna może wpływać na pobieranie glukozy przez komórki mięśni szkieletowych za pośrednictwem białek G_s (SHERIFF i współaut. 1992). Obserwuje się także aktywację glikolizy i zwiększenie produkcji mleczanu w mięśniach szkieletowych pod wpływem amyliny.

Wątroba

Zwiększenie poziomu syntezy glukozy w wątrobie pod wpływem amyliny nie zachodzi w wyniku fosforolizy zapasów glikogenu zgromadzonego w tej tkance. Wydaje się, że dużą rolę w tym procesie odgrywają zmiany stężenia substratów glukoneogenezy (np. mleczanu dostarczanego z mięśni do wątroby). Mleczan powstaje w mięśniach w wyniku przemian metabolicznych glukozy (aktywowanych przez amylinę) (YOUNG i współaut. 1991) (ryc. 2). Wpływ amyliny na produkcję glukozy w wątrobie nie jest modulowany przez insulinę. Amylna bowiem zwiększa poziom produkowanej glukozy nawet w obecności maksymalnie efektywnej ilości insuliny (KOOPMANS i współaut. 1991). W przypadku otyłości,



Ryc. 2. Wpływ amyliny na metabolizm wątroby i mięśni.

(+) aktywacja; (-) inhibicja; G-6-P — glukozy-6-fosforan; VLDL — lipoproteiny o bardzo małej gęstości

amylina zwiększając ilość mleczanu dostarczającego do wątroby przyczynia się do wzmożonej produkcji triglicerydów i zwiększenia syntezy glukozy w tej tkance (FREEDLAND i CARMONA 1989). Nadwyżka triacyloglicerolu, będąca zarówno wynikiem lipogenezy, jak i zwiększonej podaży wolnych kwasów tłuszczowych, jest wydzielana do krwi w postaci lipoprotein o bardzo małej gęstości — VLDL (very low density lipoprotein).

Wydaje się więc, że fizjologiczna funkcja amyliny polega na ochronie organizmu przed hipoglikemią — nadmiernym obniżeniem zawartości glukozy we krwi wywołwanym przez insulinę. U zdrowego człowieka zwiększony poziom glukozy we krwi (zazwyczaj po posiłku) aktywuje wydzielanie insuliny i amyliny. Insulina zwiększając w wątrobie syntezę glikogenu z glukozy oraz ułatwiając transport glukozy do komórek mięśni, komórek tkanki tłuszczowej i wielu innych tkanek przyczynia się do obniżenia stężenia glukozy we krwi. Amylina działając na zasadzie sprzężenia zwrotnego, obniża wydzielanie insuliny przez komórki B trzustki oraz podobnie jak adrenalina, noradrenalina i glukagon — (hormony których wydzielanie jest wyzwalane przy obniżonym poziomie glukozy we krwi) aktywuje w wątrobie glikogenezę przyczyniając się tym samym do zwiększonego uwalniania glukozy z wątroby. Dzięki temu hormony te zapobiegają nadmiernemu obniżeniu się glukozy we krwi.

ROLA AMYLINY W PRZEBIEGU CUKRZYCY

Cukrzyca typu pierwszego

Rozwija się zwykle przed 40 rokiem życia, choć może pojawić się i w starszym wieku. Inaczej określa się ją mianem cukrzycy młodzieńczej lub cukrzycy insulinozależnej (IDDM, insulin-dependent diabetes mellitus). Obecnie uważa się, że ten typ cukrzycy jest chorobą autoimmunizacyjną, w której ustrojowe przeciwciała są skierowane przeciwko komórkom B trzustki. Prowadzi to do wyniszczenia wysp Langerhansa, a po kilku latach do całkowitej utraty komórek B i w rezultacie do zaprzestania wytwarzania insuliny i amyliny (GANONG 1994). Pacjentom chorym na cukrzycę tego typu podaje się insulinę w celu unormowania poziomu glukozy we krwi. W przypadku gdy czystą insulinę podaje się w formie zastrzyków, we krwi brakuje endogennej amyliny. Wiadomo, że insulina działając na komórki wątroby obniża glikogenezę oraz aktywuje syntezę wolnych kwasów tłuszczowych z glukozy i mleczanu.

Zwiększa ona także pobieranie glukozy przez komórki mięśniowe. A zatem нефизjologiczny brak amyliny w organizmie może przyczyniać się do zmniejszonego wydzielania mleczanu przez komórki mięśniowe i w rezultacie spada udział tego związku w glikogenezie w wątrobie. Tak więc próba przywrócenia poziomu glukozy do stanu fizjologicznego poprzez podanie insuliny może być utrudniona z powodu braku amyliny w organizmie (CASTILLO i współaut. 1995). W przypadku cukrzycy typu pierwszego po podaniu insuliny (gdy brakuje endogennej amyliny) często dochodzi do hipoglikemii poadulinowej.

Cukrzyca typu drugiego

Rozwija się zwykle po 40 roku życia i nie jest związana z zanikiem zdolności wydzielania insuliny. Jest to cukrzyca insulinozależna (NIDDM, non insulin-dependent diabetes mellitus). U pacjentów z cukrzycą drugiego typu budowa i funkcjonowanie komórek B są prawidłowe. Stężenie insuliny we krwi jest zwykle normalne, lecz wydzielanie tego hormonu w odpowiedzi na glukozę jest zwiększone i nieco wydłużone w czasie. U chorych obserwuje się zmniejszoną liczbę receptorów insulinowych w komórkach docelowych jakimi są adipocyty, hepatocyty i miocyty (GANONG 1994). We wczesnym stadium tej choroby zwiększony poziom glukozy we krwi pobudza komórki B trzustki do wzmożonego wydzielania insuliny i amyliny. Znacznie podwyższony poziom amyliny w organizmie hamuje wydzielanie przez komórki B insuliny i może być czynnikiem inicjującym odkładanie się w trzustce złogów amyloidowych, co w rezultacie może prowadzić do degeneracji komórek B. Komórki mięśniowe w odpowiedzi na podwyższony poziom amyliny odpowiadają zwiększeniem produkcji mleczanu z glukozy (CASTILLO i współaut. 1995). We krwi utrzymuje się wysoki poziom wolnych kwasów tłuszczowych będących substratem do produkcji acylo-CoA, który hamując aktywność dehydrogenazy pirogronianowej dodatkowo przyczynia się do zwiększenia produkcji mleczanu. Wysokie stężenie glukozy i mleczanu we krwi sprawia, że synteza triglicerydów w wątrobie ulega intensyfikacji.

Aby uniknąć zaburzeń związanych z brakiem amyliny w organizmie chorych na cukrzycę typu pierwszego, planuje się w przyszłości podawanie amyliny wraz z insuliną. Natomiast w przypadku cukrzycy typu drugiego planuje się podawanie antagonistów amyliny oraz inhibitorów syntezy tego hormonu.

ODKŁADANIE SIĘ ZŁOGÓW AMYLOIDOWYCH W TRZUSTCE

Wysepkowe amyloidy są bezpostaciową masą włókienek amyloidowych. Z badań przeprowadzonych metodami mikroskopii elektronowej, dyfrakcji promieni X oraz widm w podczerwieni wynika, że włókienko amyloidowe jest tworzone przez dwie lub więcej ułożonych równolegle jednostek filamentowych o średnicy około 3 nm, które okręcają się wokół siebie. Dokładniejsze badania wykazały, że każdy filament jest zbudowany z przylegających do siebie łańcuchów peptydowych, ułożonych antyrównolegle i zorganizowanych w strukturę β (cross-beta-pleated), zorientowaną prostopadle do głównej osi filamentu amyloidowego. Takie przestrzenne uporządkowanie jest stabilizowane przez wiązania wodorowe. Budowa ta sprawia, że złogi amyloidowe są nierozpuszczalne. Wysepkowe amyloidy są z reguły związane z błoną komórkową komórek B. W przypadku mało rozwiniętej amyloidozy złogi te nakreślają niejako granicę wysepek Langerhansa. Natomiast w bardzo zaawansowanej amyloidozie struktura większości wysepek może być zniszczona. Jak dotąd nie ma jednoznacznych danych czy włókienka amyloidowe powstają wewnątrz, czy na zewnątrz komórek B. Badania z użyciem mikroskopu elektronowego wskazują,

że włókienka amyloidowe najprawdopodobniej są tworzone po zewnętrznej stronie błony plazmatycznej komórki B. Obecnie nie znamy dokładnego mechanizmu tworzenia się złogów amyloidowych w trzustce *in vivo*. Wiadomo jednak, że czynnikami, które mogą wpływać na tworzenie się agregatów amyloidowych w trzustce są: nadprodukcja amyliny, błędna obróbka posttranslacyjna pro-amyliny, zaburzenia w jej składowaniu lub uwalnianiu oraz oddziaływanie z innymi białkami, na przykład proinsuliną.

Istnieją dwie teorie starające się wytłumaczyć zależności pomiędzy odkładaniem się złogów amyloidowych w trzustce a cukrzycą. Pierwsza zakłada, że nadprodukcja amyliny prowadzi do amyloidozy trzustkowej (towarzyszącej cukrzycy drugiego typu), która pogłębiając się, doprowadza do cukrzycy typu pierwszego. Towarzyszy temu zjawisku zmniejszanie się ilości komórek B. Inna teoria zakłada, że amyloidoza nie jest przyczyną, ale wczesnym skutkiem rozwoju tej choroby. W każdym jednak przypadku istnieje zależność między podwyższonym poziomem anilyny a występowaniem cukrzycy typu drugiego.

BIOLOGICAL FUNCTION OF AMYLIN

Summary

Amylin (IAPP-an islet amyloid polypeptide) was initially isolated from pancreatic islet amyloids. It is a 37 amino-acid peptide produced mainly by islet B cells. Amylin is encoded by a gene of chromosome 12. IAPP is packed in B cells granules and is cosecreted with insulin and may act as an autocrine factor inhibiting insulin secretion. Amylin is believed to be involved in protection against abnormal lowering of serum glucose level. In muscle, amylin inhibits glycogen synthesis and activates glycogenolysis and glyco-

lysis. Consequently, amylin increases lactate output by muscle. Higher levels of amylin are found in patients with insulin resistance and in some patients with NIDDM (non insulin-dependent diabetes mellitus). Low levels are found in IDDM (insulin-dependent diabetes mellitus). Aggregation of amylin is partly responsible for extracellular (and probably intracellular) amyloid formation which may contribute to B cells degeneration and impaired insulin secretion.

LITERATURA

- CASTILLO M. J., LEFEBVE A. J., LEFEBVRE P. J., 1995. *Amylin/Islet amyloid polypeptide: biochemistry, physiology, patho-physiology*. Diabete & Metabolism (Paris), 21, 3-25.
- COOPER G. J. S., LEIGHTON B., DIMITRIADIS G. D., PARRY-BILLINGS M., KOWALCHUK J. M., HOWLAND K., ROTHBARD J. B., WILLIS A. C., REID K. B., 1988. *Amylin found in amyloid deposits in human type 2 diabetes mellitus may be a hormone that regulates glycogen metabolism in skeletal muscle*. Proc Natl Acad Sci USA, 85, 7763-7766.
- COOPER G. J. S., WILLIS A. C., CLARK A., TURNER R. C., SIM R. B., REID K. B., 1987. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 84, 8628-8632.
- CORNWELL G. G., JOHNSON K. H., WESTERMAK P., 1995. *The age related amyloids: a growing family of unique biochemical substances*. J Clin Pathol, 48, 984-989.
- DEEMS R. O., DEACON R. W., YOUNG D. A., 1991. *Amylin activates glycogen phosphorylase and inactivates glycogen synthase via a cAMP-independent mechanism*. Biochem Biophys Res Commun, 174, 716-7204.
- FREEDLAND R. A., CARMONA A., 1989. *Effect of glycerol and dihydroxyacetone on hepatic lipogenesis*. Arch Biochem Biophys, 271, 130-138.
- GANONG W. F., 1994. *Fizjologia. Podstawy fizjologii lekarskiej*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 431-434.

- HARTER E., SVOBODA T., LUDVIK B., SCHULLER M., LELL B., KUENBURG E., BRUNNBAUER M., WOLOSZCZOUK W., PRAGER R., 1991. *Basal and stimulated plasma levels of pancreatic amylin indicate its cosecretion with insulin in humans*. *Diabetologia*, 34, 52–54.
- JOHNSON K. H., OBRIEN T. D., BETSHOLTZ C., WESTERMARK P., 1992. *Islet amyloid polypeptide: mechanisms of amyloidogenesis in the pancreatic islets and potential roles in diabetes mellitus*. *Lab-Invest.*, 66, 522–535.
- KAHN S. E., VERCHERE C. B., DALESIO D. A., COOK D. L., FUJIMOTO W. Y., 1993. *Evidence for selective release of rodent islet amyloid polypeptide through the constitutive secretory pathway*. *Diabetologia*, 36, 570–573.
- KOOPMANS S. J., VAN MAMSFELD A. D. M., JANSZ H. S., KRANS H. M. M. J., RADDER J. K., FRÖLICH M., DE BOER S. F., KREUTTER D. K., ANDREWS G. C., MAASSEN J. A., 1991. *Amylin-induced in vivo resistance in conscious rats, the liver is more sensitive to amylin than peripheral tissues*. *Diabetologia*, 34, 218–224.
- NISHI M., SANKE T., SEINO S., EDDY R. L., FAN Y. S., BYERS M. G., SHOWS T. B., BELL G. I., STEINER D. F., 1989. *Human islet amyloid polypeptide gene, complete nucleotide sequence, chromosomal localization, and evolutionary history*. *Mol Endocrinol*, 3, 1775–1781.
- SANKE T., BELL G., SAMPLE C., RUBENSTEIN A. H., STEINER D. F., 1988. *An islet amyloid peptide is derived from an 89-amino acid precursor by proteolytic processing*. *J Biol Chem*, 263, 17243–17246.
- SHERIFF S., FISHER J. E., BALASUBRAMANIAM A., 1992. *Amylin inhibits insulin-stimulated glucose uptake in C2C12 muscle cell line through a cholera-toxin-sensitive mechanism*. *Biochem Biophys Acta*, 1136, 219–222.
- SIPPE J. D., 1992. *Amyloidosis*. *Annu. Rev. Biochem.*, 61, 947–975.
- SUZUKI S., MURAKAMI M., ABE S., SATOH Y., SHINTANI S., ISHIZUKA J., SUZUKI K., THOMPSON J. C., TOYOTA T., 1992. *The effects of amylin on insulin secretion from Rin m5F cells and glycogen synthesis and lipogenesis in rat primary cultured hepatocytes*. *Diabetes Res Clin Pract*, 15, 77–84.
- VIRCHOW R., 1851, *Verh. Phys. Med. Ges. Würzburg*, 2, 51–54.
- WEIEL J., HULL-RYDE E., IRSULA O., FRANGAKIS C., 1993. *Diabetes*, 42, 129A.
- YOUNG A. A., DEEMS R. O., DEACON R.W., MC INTOSH R. H., FOLEY J. E., 1990. *Effects of amylin on glucose metabolism and glycogenolysis in vivo and in vitro*. *Am J Physiol*, 259, 457–461.
- YOUNG A. A., WANG M. W., COOPER G. J. S., 1991. *Amylin injection causes elevated plasma lactate and glucose in rat*. *FEBS Lett*, 291, 101–104.