

Marcin Nylec, Magdalena Olszanecka-Glinianowicz

Zakład Promocji Zdrowia i Leczenia Otyłości Katedry Patofizjologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Rola glukagonu w patogenezie cukrzycy typu 2

The role of glucagon in the pathogenesis of type 2 diabetes

STRESZCZENIE

Cukrzyca typu 2 jest chorobą metaboliczną spowodowaną opornością tkanek obwodowych na działanie insuliny. Obecnie znana jest rola aktywnych metabolicznie substancji wydzielanych przez tkankę tłuszczową (adipokin) w rozwoju insulinooporności tkanki tłuszczowej, mięśniowej i hepatocytów. Początkowo hiperinsulinemia kompensuje insulinooporność, ale stopniowe zmniejszanie się liczby komórek β trzustki z powodu zmian inwolucyjnych, w których również uczestniczą adipokiny, powoduje wystąpienie klinicznie jawnej cukrzycy typu 2. Upośledzenie poposiłkowego wydzielania insuliny jest efektem dysfunkcji układu inkretynowego (zmniejszone poposiłkowe wydzielanie glukagonopodobnego peptydu-1). Najmniej poznane ogniwo patogenezy tej choroby stanowi glukagon, główny antagonist insuliny. Celem niniejszego opracowania było podsumowanie dotychczasowej wiedzy dotyczącej roli glukagonu w rozwoju nietolerancji węglowodanów i cukrzycy typu 2.

Słowa kluczowe: glukagon, insulina, patogeneza, cukrzyca typu 2

Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii 2010, tom 6, nr 3, 136-140

ABSTRACT

Type 2 diabetes is a metabolic disease caused by the resistance of peripheral tissues to insulin action. Currently of the role of metabolically active agents secreted by adipose tissue (adipokines) in

the development of insulin resistance of adipose tissue, myocytes and hepatocytes is growing is known initially in the course of type 2 diabetes the insulin resistance is compensated by hyperinsulinemia, however a gradual involution of beta-cells in the pancreas with some contribution of adipokines, followed by the decrease of their number is leading to the appearance of type 2 diabetes. Impaired postprandial secretion of insulin is related to the abnormal function of incretin system (decreased secretion of glucagon like peptide-1). Although the participation of glucagon a main insulin antagonist is hardly comprehensible. The aim of this review is to summarize the current knowledge concerning the role of glucagon in the development of impaired carbohydrate tolerance and type 2 diabetes.

Key words: glucagon, insulin, pathogenesis, type 2 diabetes

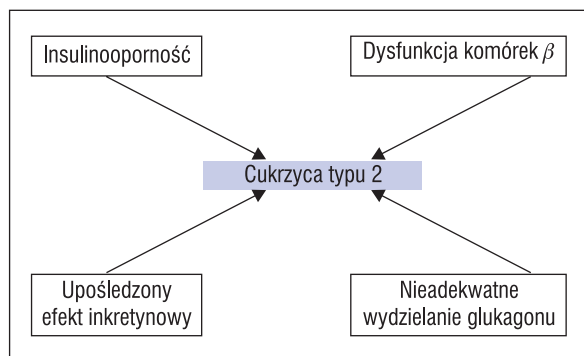
Endocrinology, Obesity and Metabolic Disorders 2010, vol. 6, No 3, 136-140

Wstęp

Cukrzycę typu 2 zalicza się do epidemii XXI wieku. Szacuje się, że na świecie choruje na nią około 250 mln osób i liczba ta stale rośnie. W Polsce cukrzycę typu 2 rozpoznano u ponad 2 mln osób. Jednak liczba ta może być znacznie większa, ponieważ uważa się, że około 25% przypadków tego schorzenia nie zostało rozpoznanych [1]. Rosnąca liczba chorych na cukrzycę typu 2 wiąże się ze wzrostem częstości występowania otyłości we wszystkich krajach świata [2]. Wydaje się, że patogenezę tej choroby dobrze poznano, jednak poza głównym mechanizmem, jakim jest insulinooporność, coraz większą uwagę zwraca się na dodatkowe czynniki uczestniczące w rozwoju cukrzycy typu 2 [3].

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Magdalena Olszanecka-Glinianowicz
Zakład Promocji Zdrowia i Leczenia Otyłości Katedry Patofizjologii SUM
ul. Medyków 18, 40-752 Katowice
tel./faks: 32 252 60 91
e-mail: magols@esculap.pl
Copyright © 2010 Via Medica
Nadesłano: 26.04.2010 Przyjęto do druku: 31.08.2010



Rycina 1. Ogniwa patogenezy cukrzycy typu 2

Poznanie funkcji układu inkretynowego w regulacji poziomu wydzielania insuliny przyczyniło się do wprowadzenia do praktyki klinicznej dwóch nowych grup leków — inhibitorów dipeptydylopeptydazy IV i analogów glukagonopodobnego peptydu typu 1 (GLP-1, *glucagon-like peptide 1*) [4]. Jednak poza insulinoopornością oraz upośledzeniem funkcji komórek β wysp trzustkowych i układu inkretynowego w patogenezie cukrzycy typu 2 dochodzi również do zwiększenia produkcji glukagonu [5]. Udział tego hormonu w zaburzeniu tolerancji węglowodanów i rozwoju cukrzycy typu 2 uwzględnia się rzadko, dlatego celem niniejszego opracowania było zwrócenie uwagi na czwarte ogniwo patogenezy tych zaburzeń metabolicznych (ryc. 1).

Homeostaza stężenia glukozy

Głównymi hormonami zaangażowanymi w regulację stężenia glukozy w surowicy są peptydy wydzielane przez komórki endokryne trzustki: insulina i glukagon. Wydzielanie obu tych hormonów jest regulowane przede wszystkim poprzez zmiany stężenia glukozy w płynie pozakomórkowym. Wzrost stężenia glukozy hamuje sekrecję glukagonu i równocześnie stymuluje uwalnianie insuliny. Jednak w ostatnim okresie zaobserwowano, że istotne znaczenie w regulacji stężenia glukozy odgrywają hormony układu pokarmowego, tak zwane hormony osi inkretynowej GLP-1 i glukozozależny peptyd insulinotropowy (GIP, *glucose-dependent insulinotropic peptide*). Glukagonopodobny peptyd typu 1 jest syntezowany głównie przez komórki L zlokalizowane w dystalnej części jelita cienkiego i okrężnicy, a w mniejszych ilościach przez komórki α wysp trzustkowych oraz w ośrodkowym układzie nerwowym [6]. Czas półtrwania GLP-1 wynosi około 2 minut, ponieważ ulega on degradacji pod wpływem dipeptydylopeptydazy IV (DPP-IV). Po przyjęciu posiłku, zważasz-

cza wysokowęglowodanowego i wysokotłuszczowego, wydzielanie GLP-1 szybko rośnie [7–9]. Drugi z hormonów osi inkretynowej, GIP, jest syntezowany i wydzielany przez komórki K błony śluzowej dwunastnicy i jelita cienkiego. Receptory dla tego hormonu występują w komórkach β wysp trzustki. Oba hormony stymulują wydzielanie insuliny w czasie hiperglikemii i hamują sekrecję glukagonu [10].

Regulacja wydzielania glukagonu

Gen kodujący glukagon jest zlokalizowany na chromosomie 2. Hormon ten produkują komórki α wysp trzustkowych, gdzie z prekursorowej cząsteczki proglukagonu powstaje glukagon oraz glicentyno-zależny polipeptyd trzustkowy (GRPP, *glicentin-related pancreatic peptide*), GLP-1 i glukagonopodobny peptyd typu 2 (GLP 2, *glucagon-like peptide 2*). Glukagon jest wydzielany do krążenia w postaci 29-aminokwasowego polipeptydu [11].

Stężenie glukagonu w surowicy jest najwyższe na czczo i obniża się po spożyciu posiłku. Głównymi czynnikami regulującymi wydzielanie glukagonu są: glukoza i insulina [12]. Obniżenie stężenia glukozy w surowicy powoduje aktywację ATP zależnych kanałów potasowych w mózgu (KATP), a w komórkach α wysp trzustkowych wywołuje zmiany potencjałów kanałów sodowych i wapniowych, co z kolei nasila produkcję glukagonu [13]. Mechanizm hamowania wydzielania glukagonu przez insulinę obejmuje aktywację przemieszczania się receptorów GABA do błony komórkowej, a proces ten jest zależny od kinazy białkowej B (Akt) [14]. Natomiast wzrost stężenia glukozy w surowicy hamuje wydzielanie glukagonu przez aktywację KATP, niezależnie od GABA [15]. Innymi czynnikami hamującymi wydzielanie tego hormonu są: somatostatyna i GLP-1. Ich działanie odbywa się poprzez receptory somatostatynowe typu 2 i jest zależne od stężenia glukozy; polega na hamowaniu aktywności cykazy adenylowej i produkcji cAMP [16, 17]. Głównym miejscem biodegradacji glukagonu są nerki.

Fizjologiczne działania glukagonu

Jak już wspomniano, główne fizjologiczne działania glukagonu polega na antagonizowaniu działania insuliny i utrzymaniu prawidłowego stężenia glukozy w surowicy podczas głodzenia przez zwiększenie jej wątrobowej produkcji (hamowanie glikogenezy, stymulacja glikogenolizy i glukoneogenezy) [18].

W badaniach przeprowadzonych *in vitro* na szczurzych i w ludzkich adipocytach wykazano, że glukagon stymuluje lipolizę. Jednak podskórne podawanie tego hormonu zdrowym ochotnikom nie powodowało nasilenia lipolizy w tkance tłuszczowej w miejscu jego podania [19–21].

Wydaje się, że wpływ glukagonu na układ sercowo-naczyniowy pokrywa się częściowo z działaniem insuliny. W badaniach doświadczalnych wykazano, że infuzja glukagonu w stężeniach zbliżonych do fizjologicznych do mięśnia sercowego szczurów indukuje glikolizę i stymuluje oksydację glukozy [22]. Ponadto glukagon wykazuje działanie inotropowe i chronotropowe dodatnie niezależne od aktywacji receptorów β -adrenergicznych [23].

Nie wyjaśniono roli glukagonu w stymulacji nerkowej produkcji glukozy. Stwierdzono, że hormon ten zwiększa filtrację kłębuszkową, wydalanie mocznika i reabsorpcję wody [24].

Glukagon może również uczestniczyć w regulacji poboru pokarmu, powodując zwiększone odczuwanie sytości i tym samym wcześniejsze zakończenie posiłku. Wydaje się, że jednym z potencjalnych mechanizmów tego działania glukagonu jest hamowanie produkcji i uwalniania greliny oraz hamowanie perystaltyki jelit [25–30].

Rola glukagonu w patogenezie cukrzycy typu 2

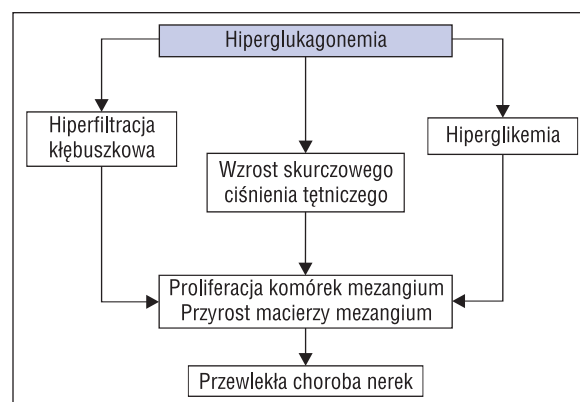
Zwiększenie wydzielania glukagonu obserwuje się u osób z upośledzoną tolerancją glukozy. Wydaje się, że może to być związane z upośledzoną supresją poposiłkowego wydzielania tego hormonu przez insulinę, co może wynikać z rozwijającej się insulinooporności komórek α wysp trzustkowych [31, 32]. U chorych na cukrzycę typu 2 stężenie krążącego glukagonu jest znacznie podwyższone, a jego wydzielanie po podaniu glukozy zmniejsza się [33–35]. Brak supresji wydzielania glukagonu, insulinooporność tkanek i upośledzenie funkcji osi inkretynowej powodują poposiłkową hiperglikemię [35, 36].

Hiperglukagonemia i hiperglikemia przyczyniają się także do nasilenia insulinooporności oraz narastającej z czasem trwania cukrzycy dysfunkcji komórek β wysp trzustkowych [33, 34, 36]. W badaniach doświadczalnych wykazano, że zastosowanie antagonisty receptora glukagonu zwiększa insulinowrażliwość tkanek obwodowych i poprawia funkcję komórek β wysp trzustkowych, prawdopodobnie poprzez wyeliminowanie niekorzystnego działania podwyższonego stężenia glukagonu na te komórki [33]. U myszy pozbawionych

genu kodującego receptor dla glukagonu obserwowano niższe stężenia glukozy, zarówno na czczo, jak i po posiłku [37, 38]. Podobnie podawanie antagonisty receptora glukagonowego myszom db/db powodowało obniżenie stężeń glukozy, triglicerydów i wolnych kwasów tłuszczowych w surowicy, a także poprawiało funkcję układu inkretynowego, co przejawiało się wzrostem stężenia krążącego GLP-1 [39, 40]. Wydaje się zatem, że zastosowanie w praktyce klinicznej antagonistów receptora glukagonu może stanowić kolejny ważny element w leczeniu cukrzycy typu 2 ukierunkowany na jej przyczynę.

Rola hiperglukagonemii w rozwoju powikłań narządowych w cukrzycy typu 2

Zwiększona produkcja i wydzielanie glukagonu mogą wiązać się zarówno pośrednio, jak i bezpośrednio ze zwiększonym ryzykiem rozwoju powikłań cukrzycy typu 2. Najlepiej udokumentowano wpływ hiperglukagonemii na rozwój nefropatii cukrzycowej [36, 41]. Zwiększone stężenie glukagonu może oddziaływać pośrednio — poprzez wpływ na nasilenie hiperglikemii, zwłaszcza poposiłkowej [42, 43], jak również bezpośrednio — przez zwiększenie filtracji kłębuszkowej (hiperfiltrację), wydalania albumin z moczem i reabsorpcji wody (hiperwolemia i nadciśnienie tętnicze). Brakuje danych dotyczących wpływu glukagonu na resorpcję nerkową sodu. Obserwowano, że glukagon powoduje przede wszystkim wzrost ciśnienia skurczowego [33]. Hiperfiltracja kłębuszkowa, hiperglikemia i nadciśnienie tętnicze są czynnikami stymulującymi proliferację komórek mezangium i przyrost macierzy pozakomórkowej w kłębuszkach i progresję cukrzycowej choroby nerek (ryc. 2). W badaniach doświadczalnych wykazano, że zastosowanie antagonisty re-



Rycina 2. Udział zwiększonego stężenia glukagonu w rozwoju przewlekłej choroby nerek u chorych z cukrzycą typu 2

ceptora glukagonu powoduje znaczne obniżenie ciśnienia skurczowego i hamuje rozwój zmian nerkowych [33, 39, 44].

Podsumowanie

Reasumując, zaburzenia sekrecji glukagonu odgrywają istotną rolę w patogenezie cukrzyca typu 2 oraz jej powikłań narządowych. Badania doświadczalne sugerują, że blokowanie receptorów glukagonowych

może poprawiać kontrolę glikemii i zapobiegać rozwojowi powikłań cukrzyca typu 2. Obecnie istnieją możliwości interwencji terapeutycznej w zakresie trzech ogniw patogenezy cukrzyca typu 2: insulinooporności (metformina) i upośledzenia wydzielania insuliny przez komórki β wysp trzustkowych (pochodne sulfonylomocznika) i układu inkretynowego (inhibitory DPP-IV i analogii GLP-1). Być może w przyszłości leki blokujące receptory dla glukagonu pozwolą na jeszcze skuteczniejsze leczenie i zapobieganie powikłaniom tej choroby.

Piśmiennictwo

- Wild S., Roglic G., Green A., Sicree R., King H.: Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27: 1047–1053.
- Mensah G.A., Mokdad A.H., Ford E. i wsp.: Obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes: emerging epidemics and their cardiovascular implications. *Cardiol. Clin.* 2004; 22: 485–504.
- Porte D. Jr., Kahn S.E.: The key role of islet dysfunction in type II diabetes mellitus. *Clin. Invest. Med.* 1995; 18: 247–254.
- Drucker D.J.: Enhancing incretin action for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 2929–2940.
- Müller W.A., Faloona G.R., Aguilar-Parada E., Unger R.H.: Abnormal alpha-cell function in diabetes. Response to carbohydrate and protein ingestion. *N. Engl. J. Med.* 1970; 283: 109–115.
- Han V.K., Hynes M.A., Jin C., Towle A.C., Lauder J.M., Lund P.K.: Cellular localization of proglucagon/glucagon-like peptide I messenger RNAs in rat brain. *J. Neurosci. Res.* 1986; 16: 97–107.
- Drucker D.J., Lovshin J., Baggio L. i wsp.: New developments in the biology of the glucagon-like peptides GLP-1 and GLP-2. *Ann. NY Acad. Sci.* 2000; 921: 226–232.
- Drucker D.J.: Minireview: the glucagon-like peptides. *Endocrinology* 2001; 142: 521–527.
- Ensinck J.W., D'Alessio D.A.: The enteroinsular axis revisited. A novel role for an incretin N. *Engl. J. Med.* 1992; 326: 1352–1353.
- Deacon C.F.: Therapeutic strategies based on glucagon-like peptide 1. *Diabetes* 2004; 53: 2181–2189.
- Baggio L.L., Drucker D.J.: Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* 2007; 132: 2131–157.
- Dunning B.E., Gerich J.E.: The role of alpha-cell dysregulation in fasting and postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes and therapeutic implications. *Endocr. Rev.* 2007; 28: 253–283.
- Miki T., Liss B., Minami K. i wsp.: ATP-sensitive K^+ channels in the hypothalamus are essential for the maintenance of glucose homeostasis. *Nat. Neurosci.* 2001; 4: 507–512.
- Xu E., Kumar M., Zhang Y. i wsp.: Intra-islet insulin suppresses glucagon release via GABA-GABA(A) receptor system. *Cell Metab.* 2006; 3: 47–58.
- MacDonald P.E., De Marinis Y.Z., Ramracheya R. i wsp.: A K ATP channel-dependent pathway within alpha cells regulates glucagon release from both rodent and human islets of Langerhans. *PLoS Biol.* 2007; 5: e143.
- De Heer J., Rasmussen C., Coy D.H., Holst J.J.: 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.
- Singh V., Grotzinger C., Nowak K.W. i wsp.: Somatostatin receptor subtype-2-deficient mice with diet-induced obesity have hyperglycemia, nonfasting hyperglucagonemia, and decreased hepatic glucagon deposition. *Endocrinology* 2007; 148: 3887–3899.
- Jelinek L.J., Lok S., Rosenberg G.B. i wsp.: Expression cloning and signaling properties of the rat glucagon receptor. *Science* 1993; 259: 1614–1616.
- Gravholt C.H., Moller N., Jensen M.D., Christiansen J.S., Smitz O.: Physiological levels of glucagon do not influence lipolysis in abdominal adipose tissue as assessed by micro dialysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 2085–2089.
- Heckemeyer C.M., Barker J., Duckworth W.C., Solomon S.S.: Studies of the biological effect and degradation of glucagon in the rat perfused isolated adipose cell. *Endocrinology* 1983; 113: 270–276.
- Perea A., Clemente F., Martinell J., Villanueva-Penacarrillo M.L., Valverde I.: Physiological effect of glucagon in human isolated adipocytes. *Horm. Metab. Res.* 1995; 27: 372–375.
- Harney J.A., Rodgers R.L.: Insulin-like stimulation of cardiac fuel metabolism by physiological levels of glucagon: involvement of PI3K but not cAMP. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2008; 295: E155–E161.
- White C.M.: A review of potential cardiovascular uses of intravenous glucagon administration. *J. Clin. Pharmacol.* 1999; 39: 442–447.
- Gustavson S.M., Chu C.A., Nishizawa M. i wsp.: Effects of hyperglycemia, glucagon, and epinephrine on renal glucose release in the conscious dog. *Metabolism* 2004; 53: 933–941.
- Geary N.: Pancreatic glucagon signals postprandial satiety. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 1990; 14: 323–338.
- Geary N., Asarian L., Langhans W.: The satiating potency of hepatic portal glucagon in rats is not affected by [corrected] insulin or insulin antibodies. *Physiol. Behav.* 1997; 61: 199–208.
- Langhans W., Zeiger U., Scharrer E., Geary N.: Stimulation of feeding in rats by intraperitoneal injection of antibodies to glucagon. *Science* 1982; 218: 894–896.
- Le Sauter J., Geary N.: Pancreatic glucagon: physiological signal of postprandial satiety. *Ann. Endocrinol. (Paris)* 1993; 54: 149–161.
- Geary N., Asarian L.: Estradiol increases glucagon's satiating potency in ovariectomized rats. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2001; 281: R1290–R1294.
- Arafat M.A., Otto B., Rochlitz H. i wsp.: Glucagon inhibits ghrelin secretion in humans. *Eur. J. Endocrinol.* 2005; 153: 397–402.
- Ahrén B., Larsson H.: Impaired glucose tolerance (IGT) is associated with reduced insulin-induced suppression of glucagon concentrations. *Diabetologia* 2001; 44: 1998–2003.
- Larsson H., Ahrén B.: Glucose intolerance is predicted by low insulin secretion and high glucagon secretion: outcome of a prospective study in postmenopausal caucasian women. *Diabetologia* 2001; 43: 194–202.
- Li X.C., Liao T.D., Zhuo J.L.: Long-term hyperglucagonaemia induces early metabolic and renal phenotypes of Type 2 diabetes in mice. *Clin. Sci. (Lond.)* 2008; 114: 591–601.
- Jiang G., Zhang B.B.: Glucagon and regulation of glucose metabolism. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2003; 284: 671–678.
- Shah P., Vella A., Basu A., Basu R., Schwenk W.F., Rizza R.A.: Lack of suppression of glucagon contributes to postprandial hyperglycemia in subjects with type 2 diabetes mellitus. *J.*

- Clin. Endocrinol. Metab. 2000; 85: 4053–4059.
36. Li X.C., Zhuo J.L.: Targeting glucagon receptor signaling in treating metabolic syndrome and renal injury in Type 2 diabetes: theory versus promise. Clin. Sci. (Lond.) 2007; 113: 183–193.
37. Parker J.C., Andrews K.M., Allen M.R., Stock J.L., McNeish J.D.: Glycemic control in mice with targeted disruption of the glucagon receptor gene. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2002; 290: 839–843.
38. Gelling R.W., Du X.Q., Dichmann D.S., i wsp.: Lower blood glucose, hyperglucagonemia, and pancreatic alpha cell hyperplasia in glucagon receptor knockout mice. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A 2003; 100: 1438–1443.
39. Liang Y., Osborne M.C., Monia B.P. i wsp.: Reduction in glucagon receptor expression by an antisense oligonucleotide ameliorates diabetic syndrome in db/db mice. Diabetes 2004; 53: 410–417.
40. Sloop K.W., Cao J.X., Siesky A.M. i wsp.: Hepatic and glucagon-like peptide-1-mediated reversal of diabetes by glucagon receptor antisense oligonucleotide inhibitors. J. Clin. Invest. 2004; 113: 1571–1581.
41. Breyer M.D., Böttinger E., Brosius F.C. 3rd i wsp.: Mouse models of diabetic nephropathy. J. Am. Soc. Nephrol. 2005; 16: 27–45.
42. Gromada J., Franklin I., Wollheim C.B.: Alpha-cells of the endocrine pancreas: 35 years of research but the enigma remains. Endocr. Rev. 2007; 28: 84–116.
43. Matthaei S., Stumvoll M., Kellerer M., Häring H.U.: Pathophysiology and pharmacological treatment of insulin resistance. Endocr. Rev. 2000; 21: 585–618.
44. Qureshi S.A., Rios Candelore M., Xie D. i wsp.: A novel glucagon receptor antagonist inhibits glucagon-mediated biological effects. Diabetes 2004; 53: 3267–3273.