

Η γλυκαγόνη και η ρύθμιση του μεταβολισμού της γλυκόζης

Glucagon and regulation of glucose metabolism

Αθ.Κ. Παπαζαφειροπούλου, Ιφ. Παπαγεωργίου,
Δ.Φ. Σφαντού, Στ.Ι. Παππάς

Ath.K. Papazafiropoulou, If. Papageorgiou,
D.F. Sfadou, St.I. Pappas

Γ' Παθολογικό Τμήμα & Διαβητολογικό Κέντρο,
ΓΝ Νίκαιας «Άγιος Παντελεήμων», Πειραιάς

3rd Department of Internal Medicine & Center of Diabetes,
General Hospital of Nikaia "Ag. Panteleimon", Piraeus, Greece

ΠΕΡΙΛΗΨΗ: Η γλυκαγόνη εκκρίνεται από τα α-κύτταρα των νησιδίων του παγκρέατος και ρυθμίζει την ομοιόσταση της γλυκόζης επιδρώντας στην ηπατική παραγωγή της. Η μείωση της δραστηριότητας του γονιδίου που κωδικοποιεί τον υποδοχέα της γλυκαγόνης αποτελεί έναν δυνητικό στόχο της θεραπείας του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, καθώς τα υψηλά επίπεδα γλυκαγόνης πλάσματος συμμετέχουν στην παθοφυσιολογία της υπεργλυκαιμίας στα διαβητικά άτομα. Στην παρούσα ανασκόπηση, συνοψίζουμε τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με τον ρόλο της γλυκαγόνης και του υποδοχέα της στην παθογένεια καθώς και τη θεραπευτική αντιμετώπιση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

ABSTRACT: Glucagon is secreted from the α-cells of the pancreatic islets and regulates glucose homeostasis through modulation of hepatic glucose production. As elevated glucagon levels contribute to the pathophysiology of hyperglycemia in subjects with type 2 diabetes, reduction of glucagon receptor gene activity represents a potential target for the treatment of type 2 diabetes. Herein, we review literature data of glucagon in the pathogenesis of type 2 diabetes and evaluate its therapeutic potential mechanisms of action for the treatment of type 2 diabetes.

Λέξεις ευρετηρίου: Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, γλυκαγόνη, υποδοχέας της γλυκαγόνης.

Key words: Type 2 diabetes, glucagon, glucagon receptor.

1. Εισαγωγή

Όπως είναι γνωστό η ινσουλίνη και η γλυκαγόνη είναι οι κύριες ρυθμιστικές ορμόνες της ομοιόστασης της γλυκόζης. Επίσης, σύμφωνα με τα αποτελέσματα μελετών, η γλυκαγόνη κατέχει σημαντικό ρόλο στην παθογένεια του σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ). Τα επίπεδα γλυκαγόνης, και κυρίως ο λόγος γλυκαγόνης προς ιν-

σουλίνη πλάσματος, εξαρτώνται από τη διατροφική κατάσταση του οργανισμού με τον λόγο γλυκαγόνη προς ινσουλίνη πλάσματος να είναι αυξημένος στον ΣΔ.¹⁻³ Επιπλέον, ο ΣΔ συσχετίζεται με το γλυκαγόνωμα, έναν όγκο που προέρχεται από τα α-κύτταρα των παγκρεατικών νησιδίων και εκκρίνει γλυκαγόνη.⁴ Επίσης, τα αυξημένα επίπεδα γλυκαγόνης πλάσματος συσχετίζονται με την αυξημένη ηπατική παραγωγή

Αθανασία Κ. Παπαζαφειροπούλου, MD, PhD

Γ' Παθολογικό Τμήμα & Διαβητολογικό Κέντρο, ΓΝ, Νίκαιας
«Άγιος Παντελεήμων», Δ. Μαντούβαλου 3,
184 54 Νίκαια, Πειραιάς
Τηλ.: 213-20 77 662, Fax.: 213-20 76 404
e-mail: pathan@ath.forthnet.gr

Athanasia K. Papazafiropoulou, MD, PhD

3rd Department of Internal Medicine & Center of Diabetes,
General Hospital of Nikaia "Ag. Panteleimon",
3 D. Mantouvalou street, GR-184 54 Nikaia, Piraeus, Greece
Tel.: (+30) 213-20 77 662, Fax.: (+30) 213-20 76 404
e-mail: pathan@ath.forthnet.gr

γλυκόζης και την υπεργλυκαιμία που παρατηρείται στον ΣΔ τύπου 2.⁵

Στον άνθρωπο τα επίπεδα της ινσουλίνης πλάσματος αυξάνονται μετά από κάθε γεύμα, ενώ τα επίπεδα της γλυκαγόνης μειώνονται. Αντίθετα, στα άτομα με ΣΔ τύπου 2, η έκκριση της ινσουλίνης μετά από κάθε γεύμα καθυστερεί ή/και είναι μειωμένη, ενώ η έκκριση της γλυκαγόνης δεν καταστέλλεται ή είναι αυξημένη.⁶⁻⁹ Η ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ υπεργλυκαγοναιμίας και υπεργλυκαιμίας φάνηκε σε μελέτες στις οποίες η μεταγευματική καταστολή της υπεργλυκαγοναιμίας διόρθωσε τη μεταγευματική υπεργλυκαιμία σε άτομα με ΣΔ τύπου 2.¹⁰ Η απουσία καταστολής της υπεργλυκαγοναιμίας φαίνεται επίσης να συμμετέχει και στη μεταγευματική υπεργλυκαιμία στον ΣΔ τύπου 1.¹¹

Επιπρόσθετα, ο πολυμορφισμός του γονιδίου του υποδοχέα της γλυκαγόνης αναφέρεται ότι σχετίζεται με τον ΣΔ τύπου 2. Μία μελέτη που πραγματοποιήθηκε στη Γαλλία έδειξε ότι η σημειακή μετάλλαξη στο γονίδιο του υποδοχέα της γλυκαγόνης, με την οποία η γλυκίνη αντικαθίσταται από σερίνη (Gly40Ser), έχει βρεθεί ότι σχετίζεται με την εμφάνιση ΣΔ τύπου 2. Ο υποδοχέας, του οποίου το γονίδιο έχει υποστεί μετάλλαξη, παρουσιάζει μειωμένη συγγένεια δέσμευσης με τη γλυκαγόνη με τελικό αποτέλεσμα τη μειωμένη παραγωγή cAMP.¹² Ωστόσο, η σημασία της μετάλλαξης αυτής στον ΣΔ είναι περιορισμένη καθώς δεν επαληθεύθηκε η συσχέτισή της με την εμφάνιση ΣΔ σε άλλες μελέτες σε διαφορετικούς πληθυσμούς.^{13,14}

Στην παρούσα ανασκόπηση, συνοψίζουμε τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με τον ρόλο της γλυκαγόνης και του υποδοχέα της στην παθογένεια καθώς και τη θεραπευτική αντιμετώπιση του ΣΔ τύπου 2.

2. Σύνθεση και έκκριση της γλυκαγόνης

Η γλυκαγόνη είναι μια πεπτιδική ορμόνη αποτελούμενη από 29 αμινοξέα η οποία παράγεται μαζί με μια πρόδρομη ουσία την προγλυκαγόνη, η οποία περιέχει αλληλουχίες αμινοξέων για τα προσομοιάζοντα στη γλυκαγόνη (glucagon-like peptide) πεπτίδια GLP-1, GLP-2 και την οξυνοτομοντουλίνη. Με τη μεσολάβηση μίας κονβερτάσης στα α-κύτταρα του παγκρέατος γίνεται η διάσπαση της προγλυκαγόνης σε γλυκαγόνη. Αντίθετα, στα L-κύτταρα του εντέρου και τα κύτταρα του εγκεφάλου από τη διάσπαση της προγλυκαγόνης ελευθερώνονται τα GLP-1, GLP-2 και η οξυνοτομοντουλίνη.¹⁵

Η έκκριση της γλυκαγόνης από τα α-κύτταρα του παγκρέατος ρυθμίζεται από πολλούς παράγοντες εκ των οποίων οι πιο σημαντικοί είναι η γλυκόζη και η ινσουλίνη.¹⁶ Τα χαμηλά επίπεδα γλυκόζης πλάσματος ενεργ-

γοποιούν τους K⁺-ATP διαύλους στα α-κύτταρα του παγκρέατος οδηγώντας στην έκκριση της γλυκαγόνης. Ωστόσο, παραμένει αδιευκρίνιστο εάν η ρυθμιστική επίδραση της γλυκόζης στην έκκριση της γλυκαγόνης είναι άμεση ή έμμεση. Μελέτες οι οποίες έγιναν σε α-κύτταρα από το πάγκρεας αρουραίων και ανθρώπων, έδειξαν ότι η γλυκόζη αναστέλλει άμεσα την έκκριση γλυκαγόνης. Αντίθετα, άλλες μελέτες, πάλι σε α-κύτταρα από το πάγκρεας αρουραίων, έδειξαν ότι η γλυκόζη ρυθμίζει την έκκριση της γλυκαγόνης με παρακρινή τρόπο.¹⁷

Η ινσουλίνη, το γ-αμινοβουτυρικό οξύ (gamma-aminobutyric acid, GABA) και ο ψευδάργυρος, επίσης, αναστέλλουν την έκκριση γλυκαγόνης.¹⁸ Οι υπεύθυνοι μηχανισμοί για τη μεσολαβούμενη από την ινσουλίνη αναστολή της έκκρισης γλυκαγόνης από τα α-κύτταρα του παγκρέατος πιθανόν περιλαμβάνουν την ενεργοποίηση των υποδοχέων του GABA.¹⁹ Όμοια, η έκκριση ψευδαργύρου από τα β-κύτταρα του παγκρέατος φαίνεται να συμμετέχει στην καταστολή της έκκρισης γλυκαγόνης, ενώ αντίθετα, η μειωμένη έκκριση ψευδαργύρου προάγει την έκκρισή της όπως συμβαίνει στην υπογλυκαιμία.²⁰ Παρόλ' αυτά, ερευνητές χρησιμοποιώντας νησίδια προερχόμενα από αρουραίους και ανθρώπους έδειξαν ότι η διαμεσολαβούμενη από τη γλυκόζη καταστολή της έκκρισης γλυκαγόνης πιθανόν να συμβαίνει ανεξάρτητα από τα επίπεδα του GABA και του ψευδαργύρου και απαιτεί μόνο λειτουργικούς K⁺-ATP διαύλους.²¹

Επίσης, η σωματοστατίνη αναστέλλει την έκκριση γλυκαγόνης μέσω αναστολής της παραγωγής του cAMP.²² Όμοια, το GLP-1 αναστέλλει την έκκριση της γλυκαγόνης κατά τρόπο γλυκοζοεξαρτώμενο μέσω μηχανισμών στους οποίους συμπεριλαμβάνεται ο υποδοχέας της σωματοστατίνης.²³

3. Η δράση της γλυκαγόνης και ο υποδοχέας της

Η βιολογική δράση της γλυκαγόνης είναι η διατήρηση γλυκαιμίας κατά τη διάρκεια νηστείας μέσω επαγωγής της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης. Η γλυκαγόνη ασκεί τη δράση της στους ιστούς στόχους μέσω ενεργοποίησης του υποδοχέα της, ο οποίος είναι συζευγμένος με μία G-πρωτεΐνη.²⁴ Η ενεργοποίηση του υποδοχέα της γλυκαγόνης οδηγεί στη μεταγωγή του σήματος από τις G-πρωτεΐνες, στην ενεργοποίηση της αδενυλικής κυκλάσης, στην παραγωγή cAMP με αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων της πρωτεϊνικής κινάσης A.

Στο ήπαρ, η ενεργοποίηση του υποδοχέα της γλυκαγόνης έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της ηπατικής

παραγωγής γλυκόζης μέσω επαγωγής της γλυκογονόλυσης και της γλυκονογένεσης και αναστολής της γλυκονογένεσης.²⁵ Η επίδραση της γλυκαγόνης στην αύξηση της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης είναι ταχύτατη και αντανακλά μεταβολές στη δραστηριότητα των ενζύμων που ρυθμίζουν τη γλυκονογένεση και τη γλυκογονόλυση.²⁶

Ο υποδοχέας της γλυκαγόνης εκφράζεται επίσης σε εξωηπατικούς ιστούς συμπεριλαμβανομένων της καρδιάς, των λείων μυϊκών ινών του εντέρου, των νεφρών, του εγκεφάλου και του λιπώδους ιστού.²⁷ Ωστόσο, πολύ λίγα είναι γνωστά σχετικά με τη δράση της γλυκαγόνης σε αυτούς τους ιστούς.

4. Γλυκαγόνη και καρδιαγγειακό σύστημα

Έχει βρεθεί ότι στο μυοκάρδιο φαρμακολογικές δόσεις της γλυκαγόνης ενεργοποιούν την αδενυλική κυκλάση κατά τρόπο ανεξάρτητο από τους β-αδρενεργικούς υποδοχείς, οδηγώντας σε παραγωγή cAMP με θετική ινότροπο και χρονότροπο δράση. Για τον λόγο αυτόν η γλυκαγόνη χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της δηλητηρίασης από φάρμακα, όπως οι β-αδρενεργικοί ανταγωνιστές και οι ανταγωνιστές των διαύλων ασβεστίου.²⁸ Εδώ, πρέπει να σημειωθεί ότι η θετική ινότροπη δράση που ασκεί η γλυκαγόνη στο καρδιαγγειακό σύστημα εντοπίζεται εκλεκτικά στο μυοκάρδιο των κοιλιών.²⁹

Έχει βρεθεί ότι η έγχυση γλυκαγόνης σε καρδιές αρουραίων οδηγεί σε επαγωγή της γλυκόλυσης και της οξειδωσης της γλυκόζης, δράσεις παρόμοιες με τις αντίστοιχες της ινσουλίνης στην καρδιά.³⁰ Ως εκ τούτου, σε αντίθεση με τις επιδράσεις της γλυκαγόνης στο ήπαρ, στην καρδιά η δράση της γλυκαγόνης και της ινσουλίνης αλληλεπικαλύπτεται.

4. Γλυκαγόνη, νεφροί και γαστρεντερική οδός

Παρόλο που ο ρόλος της γλυκαγόνης στον έλεγχο της παραγωγής γλυκόζης στους νεφρούς παραμένει αδιευκρίνιστος, έχει βρεθεί ότι η γλυκαγόνη καθορίζει τον ρυθμό της νεφρικής διήθησης, την έκκριση της ουρίας και την επαναρόφηση του ύδατος από τους νεφρούς.^{31,32} Παραδόξως, η μακροχρόνια χορήγηση γλυκαγόνης σε αρουραίους οδήγησε σε νεφρική βλάβη μέσω εμφάνισης υπέρτασης, υπερτροφίας και υπερπλασίας των μεσαγγειακών κυττάρων.³³

Ο υποδοχέας της γλυκαγόνης εκφράζεται επίσης και στο έντερο όπου ρυθμίζει την κινητικότητα,^{34,35} ωστόσο, ελάχιστα είναι γνωστά σχετικά με τον ρόλο της γλυκαγόνης στη γαστρεντερική οδό.

5. Η δράση της γλυκαγόνης στον εγκέφαλο και τον λιπώδη ιστό

Είναι γνωστό ότι προγλυκαγόνη παράγεται στο εγκεφαλικό στέλεχος και σε μικρότερο βαθμό στον υποθάλαμο.^{36,37} Επίσης, η χορήγηση γλυκαγόνης εντός των εγκεφαλικών ημισφαιρίων σε δόσεις ικανές να παράγουν φαρμακολογικά επίπεδα γλυκαγόνης στον εγκέφαλο προκαλεί δοσοεξαρτώμενη υπεργλυκαιμία σε αρουραίους.³⁸ Η έγχυση γλυκαγόνης στο κεντρικό νευρικό σύστημα αναστέλλει την πρόσληψη τροφής, μέσω της συμμετοχής του πνευμονογαστρικού νεύρου.^{39,40} Επιπλέον, η εξουδετέρωση της ενδογενούς παραγόμενης γλυκαγόνης με τη χορήγηση αντισωμάτων μέσω της πυλαίας φλέβας αυξάνει το μέγεθος του γεύματος σε αρουραίους, επίδραση η οποία δεν παρατηρείται σε αρουραίους με εκλεκτική βαγοτομή.⁴¹ Η επίδραση της γλυκαγόνης στον κορεσμό πιθανόν να περιλαμβάνει την καταστολή της έκκρισης γκρελίνης, ενός πεπτιδίου που ρυθμίζει τη διατροφική συμπεριφορά.⁴²

Παρόλο που έχει βρεθεί έκφραση του υποδοχέα της γλυκαγόνης στον λιπώδη ιστό, ο ρόλος του στη λιπόλυση είναι αμφιλεγόμενος. Αν και η γλυκαγόνη αυξάνει τη λιπόλυση σε λιποκύτταρα αρουραίων και ανθρώπων, η υποδόρια χορήγηση γλυκαγόνης σε υγιείς άνδρες δεν είχε καμία επίδραση στη λιπόλυση.^{43,44} Συνεπώς, ο ακριβής ρόλος της γλυκαγόνης στον έλεγχο της λιπόλυσης παραμένει υπό διερεύνηση.

6. Η γλυκαγόνη και ο υποδοχέας της ως θεραπευτικοί στόχοι στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2

Η γλυκαγόνη και ο υποδοχέας της αποτελούν δυνητικούς στόχους για τη θεραπεία του ΣΔ.⁴⁵ Τις δύο τελευταίες δεκαετίες έχουν συντελεστεί ενθαρρυντικά βήματα στην προσπάθεια επίτευξης ευγλυκαιμίας με τη χρήση αντισωμάτων έναντι της γλυκαγόνης, πεπτιδίων-anáλογων της γλυκαγόνης και ανταγωνιστών του υποδοχέα της γλυκαγόνης.

- *Αντισώματα έναντι της γλυκαγόνης.* Μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν ότι τα υψηλής συγγένειας αντισώματα έναντι της γλυκαγόνης προκαλούν σημαντική μείωση της γλυκαγόνης πλάσματος και βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου.⁴⁶⁻⁴⁸
- *Πεπτιδικά ανάλογα γλυκαγόνης.* Δεδομένα από *in vivo* πειράματα σε αρουραίους με ΣΔ έδειξαν ότι η χρήση ενός αναλόγου της γλυκαγόνης μείωσε σημαντικά την υπεργλυκαιμία.⁴⁹ Ανάλογα ήταν τα αποτελέσματα από τη χρήση ενός άλλου αναλόγου της γλυκαγόνης που βρέθηκε ότι εμποδίζει την εμφάνιση υπεργλυκαι-

μίας μετά από εξωγενή χορήγηση γλυκαγόνης σε μη διαβητικά κουνέλια.⁵⁰

- **Ανταγωνιστές του υποδοχέα της γλυκαγόνης.** Μελέτες σε πειραματόζωα *in vivo* έδειξαν ότι οι ανταγωνιστές του υποδοχέα της γλυκαγόνης φαίνεται ότι μειώνουν τη γλυκόζη πλάσματος νηστείας και εμποδίζουν την αύξησή της που προκαλείται από την εξωγενή χορήγηση γλυκαγόνης.^{51,52} Μια μελέτη έδειξε ότι η χρήση ενός ισχυρού ανταγωνιστή του υποδοχέα της γλυκαγόνης, που απορροφάται από το στόμα, εμποδίζει την αύξηση της γλυκόζης πλάσματος που επάγεται από τη γλυκαγόνη στους ανθρώπους.⁵³

Συμπερασματικά, τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα ενισχύουν τον ρόλο της γλυκαγόνης στην παθογένεια του ΣΔ τύπου 2 και ιδίως του υποδοχέα της που ενδέχεται να αποτελέσει μελλοντικό θεραπευτικό στόχο.

Βιβλιογραφία

- Burcelin R, Katz EB, Charron MJ. Molecular and cellular aspects of the glucagon receptor: role in diabetes and metabolism. *Diabet Metab* 1996, 22:373–396
- Unger RH. Glucagon physiology and pathophysiology in the light of new advances. *Diabetologia* 1985, 28:574–578
- Unger RH. Role of glucagon in the pathogenesis of diabetes: the status of the controversy. *Metabolism* 1978, 27:1691–709
- Chastain MA. The glucagonoma syndrome: a review of its features and discussion of new perspectives. *Am J Med Sci* 2001, 321:306–320
- Consoli A. Role of liver in pathophysiology of NIDDM. *Diabet Care* 1992, 15:430–441
- Butler PC, Rizza RA. Contribution to postprandial hyperglycemia and effect on initial splanchnic glucose clearance of hepatic glucose cycling in glucose intolerant or NIDDM patients. *Diabetes* 1991, 40:73–81
- Basu A, Alzaid A, Dinneen S et al. Effects of a change in the pattern of insulin delivery on carbohydrate tolerance in diabetic and nondiabetic humans in the presence of differing degrees of insulin resistance. *J Clin Invest* 1996, 97:2351–2361
- Larsson H, Ahren B. Islet dysfunction in insulin resistance involves impaired insulin secretion and increased glucagon secretion in postmenopausal women with impaired glucose tolerance. *Diabet Care* 2000, 23:650–657
- Mitrakou A, Kelley D, Veneman T et al. Contribution of abnormal muscle and liver glucose metabolism to postprandial hyperglycemia in NIDDM. *Diabetes* 1990, 39:1381–1390
- Shah P, Vella A, Basu A et al. Lack of suppression of glucagon contributes to postprandial hyperglycemia in subjects with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85:4053–9
- Dinneen S, Alzaid A, Turk D et al. Failure of glucagon suppression contributes to postprandial hyperglycaemia in IDDM. *Diabetologia* 1995, 38:337–343
- Hansen LH, Abrahamsen N, Hager J et al. The Gly40Ser mutation in the human glucagon receptor gene associated with NIDDM results in a receptor with reduced sensitivity to glucagon. *Diabetes* 1996, 45:725–730
- Huang CN, Lee KC, Wu HP et al. Screening for the Gly40Ser mutation in the glucagon receptor gene among patients with type 2 diabetes or essential hypertension in Taiwan. *Pancreas* 1999, 18:151–155
- Shiota D, Kasamatsu T, Dib SA et al. Role of the Gly40Ser mutation in the glucagon receptor gene in Brazilian patients with type 2 diabetes mellitus. *Pancreas* 2002, 24:86–390
- Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* 2007, 132:2131–2157
- Dunning BE, Gerich JE. The role of alpha-cell dysregulation in fasting and postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2007, 28:253–283
- Quesada I, Tuduri E, Ripoll C et al. Physiology of the pancreatic alpha-cell and glucagon secretion: role in glucose homeostasis and diabetes. *J Endocrinol* 2008, 199:5–19
- Bansal P, Wang Q. Insulin as a physiological modulator of glucagon secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008, 295:E751–E761
- Xu E, Kumar M, Zhang Y et al. Intra-islet insulin suppresses glucagon release via GABA-GABA(A) receptor system. *Cell Metab* 2006, 3:47–58
- Zhou H, Zhang T, Harmon JS et al. Zinc, not insulin, regulates the rat alpha-cell response to hypoglycemia *in vivo*. *Diabetes* 2007, 56:1107–1112
- MacDonald PE, De Marinis YZ, Ramracheya R et al. A K ATP channel dependent pathway within alpha cells regulates glucagon release from both rodent and human islets of Langerhans. *PLoS Biol* 2007, 5:143
- Singh V, Grotzinger C, Nowak KW et al. Somatostatin receptor subtype-2-deficient mice with diet-induced obesity have hyperglycemia, nonfasting hyperglucagonemia, and decreased hepatic glycogen deposition. *Endocrinology* 2007, 148:3887–3899
- de Heer J, Rasmussen C, Coy DH 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, 51:2263–70
- Jelinek LJ, Lok S, Rosenberg GB et al. Expression cloning and signaling properties of the rat glucagon receptor. *Science* 1993, 259:1614–1616
- Jiang G, Zhang BB. Glucagon and regulation of glucose metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003, 284:E671–E678
- Liu Y, Dentin R, Chen D et al. A fasting inducible switch modulates gluconeogenesis via activator/coactivator exchange. *Nature* 2008, 456:269–273
- Hansen LH, Abrahamsen N, Nishimura E. Glucagon receptor mRNA distribution in rat tissues. *Peptides* 1995, 16:1163–1166
- White CM. A review of potential cardiovascular uses of intravenous glucagon administration. *J Clin Pharmacol* 1999, 39:442–447
- Gonzalez-Munoz C, Nieto-Ceron S, Cabezas-Herrera J et al. Glucagon increases contractility in ventricle but not in atrium of the rat heart. *Eur J Pharmacol* 2008, 587:243–247
- Harney JA, Rodgers RL. Insulin-like stimulation of cardiac fuel metabolism by physiological levels of glucagon: involvement of PI3K but not cAMP. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008, 295:155–161
- Bankir L, Ahloulay M, Devreotes PN et al. Extracellular cAMP inhibits its proximal reabsorption: are plasma membrane cAMP receptors involved? *Am J Physiol Renal Physiol* 2002, 282:376–392

32. Gustavson SM, Chu CA, Nishizawa M et al. Effects of hyperglycemia, glucagon and epinephrine on renal glucose release in the conscious dog. *Metabolism* 2004, 53:933–941
33. Li XC, Liao TD, Zhuo JL. Long-term hyperglucagonaemia induces early metabolic and renal phenotypes of type 2 diabetes in mice. *Clin Sci (Lond)* 2008, 114:591–601
34. Patel GK, Whalen GE, Soergel KH et al. Glucagon effects on the human small intestine. *Dig Dis Sci* 1979, 24:501–508
35. Taylor I, Duthie HL, Cumberland DC, Smallwood R. Glucagon and the colon. *Gut* 1975, 16:973–978
36. Drucker DJ, Asa S. Glucagon gene expression in vertebrate brain. *J Biol Chem* 1988, 263:13475–13478
37. Jin SL, Han VK, Simmons JG et al. Distribution of glucagonlike peptide I (GLP-I), glucagon, and glicentin in the rat brain: an immunocytochemical study. *J Comp Neurol* 1988, 271:519–532
38. Marubashi S, Tominaga M, Katagiri T et al. Hyperglycemic effect of glucagon administered intracerebroventricularly in the rat. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1985, 108:6–10
39. Inokuchi A, Oomura Y, Nishimura H. Effect of intracerebroventricularly infused glucagon on feeding behavior. *Physiol Behav* 1984, 33:397–400
40. Weatherford SC, Ritter S. Lesion of vagal afferent terminals impairs glucagon-induced suppression of food intake. *Physiol Behav* 1988, 43:645–650
41. Geary N, Le Sauter J, Noh U. Glucagon acts in the liver to control spontaneous meal size in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 1993, 264:116–122
42. Arafat AM, Perschel FH, Otto B et al. Glucagon suppression of ghrelin secretion is exerted at hypothalamus-pituitary level. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, 91:3528–3533
43. Gravholt CH, Moller N, Jensen MD et al. Physiological levels of glucagon do not influence lipolysis in abdominal adipose tissue as assessed by microdialysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86:2085–2089
44. Heckemeyer CM, Barker J, Duckworth WC et al. Studies of the biological effect and degradation of glucagon in the rat perfused isolated adipose cell. *Endocrinology* 1983, 113:270–276
45. Zhang BB, Moller DE. New approaches in the treatment of type 2 diabetes. *Curr Opin Chem Biol* 2000, 4:461–467
46. Brand CL, Jorgensen PN, Knigge U et al. Role of glucagon in maintenance of euglycemia in fed and fasted rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 1995, 269:469–477
47. Brand CL, Jorgensen PN, Svendsen I et al. Evidence for a major role for glucagon in regulation of plasma glucose in conscious, nondiabetic, and alloxan-induced diabetic rabbits. *Diabetes* 1996, 45:1076–1083
48. Brand CL, Rolin B, Jorgensen PN et al. Immunoneutralization of endogenous glucagon with monoclonal glucagon antibody normalizes hyperglycaemia in moderately streptozotocin-diabetic rats. *Diabetologia* 1994, 37:985–993
49. Johnson DG, Goebel CU, Hruby VJ et al. Hyperglycemia of diabetic rats decreased by a glucagon receptor antagonist. *Science* 1982, 215:1115–1116
50. Unson CG, Gurzenda EM, Merrifield RB. Biological activities of des-His1[Glu9]glucagon amide, a glucagon antagonist. *Peptides* 1989, 10:1171–1177
51. Ling A, Hong Y, Gonzalez J et al. Identification of alkylidene hydrazides as glucagon receptor antagonists. *J Med Chem* 2001, 44:3141–3149
52. Ling A, Plewe M, Gonzalez J et al. Human glucagon receptor antagonists based on alkylidene hydrazides. *Bioorg Med Chem* 2002, 12:663–666
53. Petersen KF, Sullivan JT. Effects of a novel glucagon receptor antagonist (Bay 27–9955) on glucagon-stimulated glucose production in humans. *Diabetologia* 2001, 44:2018–2024

Ημερομηνία Υποβολής 05/09/2012
Ημερομηνία Έγκρισης 24/10/2012