

升糖素於糖尿病致病機轉角色探討回顧

李昂澤 林時逸 許惠恆

台中榮民總醫院 內科部內分泌暨新陳代謝科

摘要

血糖控制對減緩糖尿病各種併發症扮演重要的角色。糖尿病的致病機轉相當複雜，目前已知胰島素分泌缺乏與胰島素阻抗為兩項主要的病生理缺陷。胰島素是調節身體血糖最重要的荷爾蒙，也是糖尿病患主要的治療方法之一。升糖素(glucagon)是另一種由胰臟 α 細胞分泌的荷爾蒙，其生理作用多與胰島素作用相反。研究顯示血中胰島素濃度乃調控 α 細胞分泌升糖素之重要因素。在低血糖時，血糖濃度下降而胰島素分泌也因而減少，此一變化會增加 α 細胞升糖素的分泌。相反地，進食之後血糖濃度上升與胰島素分泌增加，則會減少 α 細胞升糖素的分泌。在胰島素極度缺乏的第一型糖尿病或有胰島素分泌障礙的第二型糖尿病病人， β 細胞功能衰退導致胰島素和升糖素之間喪失了互相調控功能，在低血糖時，因無正常狀態下胰島素分泌減少的情形， α 細胞不會隨之增加升糖素的分泌，而減弱其應有使血糖提升之作用。相對的，在血糖濃度上升時， β 細胞也無法製造足夠的胰島素來抑制 α 細胞之作用，使升糖素分泌持續增加與血糖更加上升。但如經由抑制升糖素的方法如給予體抑素(somatostatin)或腸泌素(incretins)等藥物，或利用升糖素受體剔除等技術，都可減緩因胰島素缺乏造成的高血糖與酮酸血症等代謝異常的發生。總而言之，在糖尿病的血糖控制與調控方面，除了考慮使用胰島素外，我們也應思考升糖素所扮演的角色，以助糖尿病血糖之控制。

關鍵詞：糖尿病(Diabetes)
胰島素(Insulin)
升糖素(Glucagon)
體抑素(Somatostatin)
瘦體素(Leptin)
腸泌素(Incretin)

前言

自1921年Banting和Best發現胰島素後¹，目前已知胰島素缺乏或阻抗增加乃是造成糖尿病的兩大主因。升糖素(glucagon)是另一種由胰臟胰島 α 細胞所分泌之荷爾蒙，於1923年由Kimball和Murlin發現與命名²。升糖素的生理

作用主要為增加肝醣分解、葡萄糖新生及酮體生成等³，並且被認為是體內重要的調節葡萄糖代謝荷爾蒙之一。先前多數研究者認為升糖素在糖尿病致病機轉並不如胰島素重要，但隨著近來研究進展，已有許多研究證據指出升糖素之分泌異常也會導致糖尿病葡萄糖代謝障礙產生⁴。本篇文章主要探討升糖素對於糖尿病病因

學所扮演角色，以及如何利用調控升糖素以協助糖尿病血糖的控制⁵。

胰島素與升糖素在糖尿病之角色與相互作用

胰島素是由胰臟 β 細胞所分泌的一種荷爾蒙，它主要的生理作用為增加週邊組織對葡萄糖的吸收、增加肝臟合成肝醣、減少肝臟葡萄糖輸出等。升糖素是由胰臟 α 細胞所分泌的另一種荷爾蒙，它的生理作用為增加肝醣分解、增加肝臟糖質新生、減少肝醣合成⁶、促進肝臟脂肪酸氧化與酮體生成等。胰島素與升糖素在肝臟對於葡萄糖的調控作用正好相反³，藉由彼此的協調而達到血糖的穩定，因此值得我們進一步探討這兩種荷爾蒙在糖尿病的角色。

一、胰島素與升糖素在正常生理的變化(如圖一)

正常生理反應下，當血液中葡萄糖濃度下降，胰臟 β 細胞之胰島素分泌量會減少，以避免血糖過低。此外，血糖濃度下降與胰島素分泌量減少此兩項訊息，會同時傳遞至 α 細胞進

而增加升糖素分泌，使血糖濃度上升⁷。

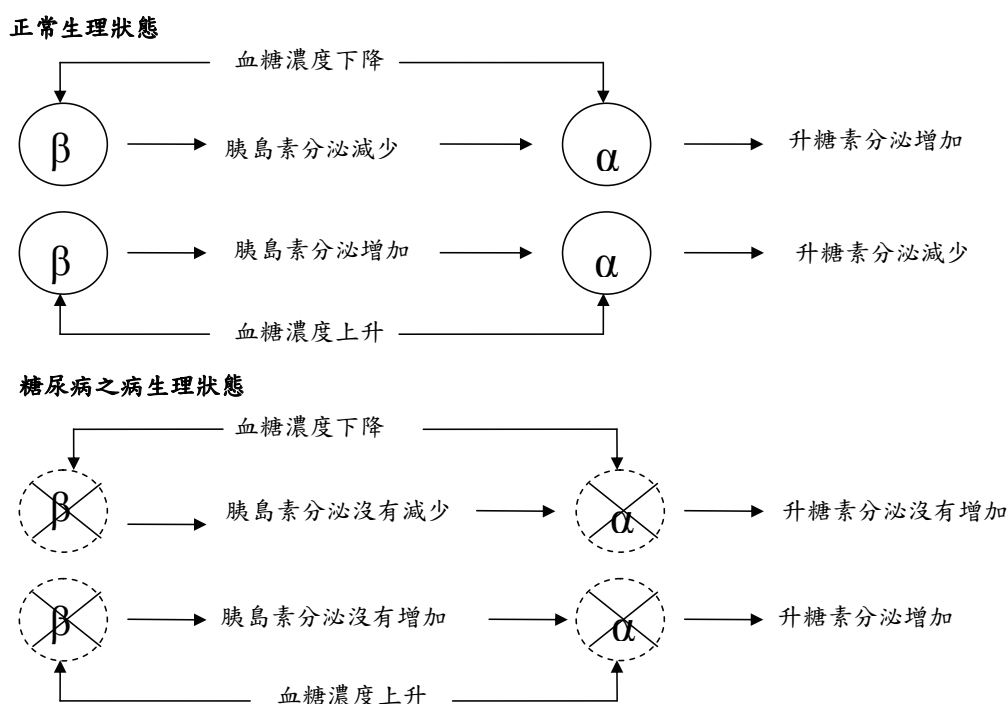
另一方面，當進食後血液中葡萄糖濃度上升時，促使胰臟 β 細胞之胰島素分泌量增加，以維持血糖穩定。而胰島素分泌量增加的訊息會傳遞至 α 細胞，並抑制升糖素分泌。胰島素對於升糖素的調節機制，可視為胰島細胞內之旁分泌調節路徑(intra-islet paracrine regulatory pathway)^{8,9}。此調節機制亦稱為雙荷爾蒙恆定關係(bihormonal homeostatic relationship)¹⁰。

二、胰島素與升糖素分泌在糖尿病的變化(如圖一)

在胰島素極度缺乏之第一型糖尿病，或有胰島素分泌障礙之第二型糖尿病病人，低血糖時因無正常狀態胰島素分泌減少的情形， α 細胞不會隨之增加升糖素的分泌，而使得低血糖更加嚴重。但在血糖濃度上升時， β 細胞也無法製造足夠的胰島素來抑制 α 細胞之作用，最終使得升糖素分泌增加且血糖更加上升。

三、胰島素調控升糖素的機制

針對胰島素調控升糖素分泌的作用，有以



圖一：正常生理及糖尿病狀態時，胰島素與升糖素分泌受血糖濃度高低之變化(修飾自參考文獻5)。

下許多實驗及文獻佐證：

1. 注入胰島素可抑制血液中升糖素的濃度¹¹。

2. 將抗胰島素抗體注入大鼠或人類的胰臟中，會增加升糖素分泌量¹²。

3. 將胰島素受體剔除¹³或將胰島素的訊息阻斷後¹⁴，升糖素隨血糖變化而分泌量增減的效應便會消失。

4. 利用小鼠的特定 α 細胞之胰島素受體剔除技術(α -cell specific insulin receptor knockout, 簡稱 α IRKO), 探討胰島素和血糖濃度對升糖素的調控。此一基因剔除鼠在餵食狀態之後，會產生高升糖素血症與葡萄糖耐受不良(glucose intolerance), 甚至引發高血糖。在高或低血糖時，升糖素亦有不正常的分泌¹⁵。

(一) 胰島素和低血糖濃度對升糖素的調控(如表一)

1. 在正常小鼠以高胰島素血症誘發低血糖的狀態(hyperinsulinemia-hypoglycemia), 高胰島素血症會抑制升糖素分泌; 相對地, 在 α IRKO小鼠的 α 細胞因缺乏胰島素受體, 胰島素無法作用至 α 細胞抑制升糖素分泌, 因而引發升糖素反應增強與分泌增加。

2. 以禁食誘發低血糖(fasting-induced hypoglycemia)的情況下, 正常小鼠的 α 細胞會感受到周圍胰島素濃度下降, 而使升糖素分泌增加(稱為switch-off mechanism)¹⁶。但在 α IRKO小鼠由於缺乏胰島素受體, α 細胞對胰島素下降產生的反應變差, 所以升糖素分泌受到影響且降低分泌之增加量。

由上述動物實驗可得知, 同樣低血糖情況, 升糖素在不同的胰島素濃度會產生不同的

變化。人體研究也發現, 正常人即使在低血糖時, 高胰島素血症仍會抑制升糖素分泌¹⁷; 相對地在糖尿病病人, α 細胞對於低血糖與胰島素減少的反應變差, 致使升糖素分泌上升的效應減弱¹⁸。

另外在高胰島素血症產生低血糖時, 由於體內自主神經的調控, 低血糖也會經由下視丘傳遞訊息至腎上腺髓質而增強交感神經腎上腺作用(sympathoadrenal activity)、增加腎上腺素分泌, 腎上腺素經由 β 交感神經系統作用至胰臟 α 細胞, 而刺激升糖素分泌使血糖升高¹⁹。此外 α 細胞也會釋放麩氨酸(glutamate), 經由autocrine作用在 α 細胞上的麩氨酸受體而刺激升糖素分泌²⁰。上述結果顯示低血糖本身對於刺激 α 細胞分泌升糖素也扮演重要的角色¹⁵。

(二) 胰島素和高血糖濃度對升糖素的調控(如表二)

將正常和 α IRKO的小鼠分別利用鏈佐黴素(streptozotocin, 簡稱STZ)破壞 β 細胞後, 除會造成低胰島素血症(hypoinsulinemia)與高血糖外, 在兩組都觀察到升糖素濃度上升的現象¹⁵。表示在缺乏胰島素情況下, 少了胰島素抑制 α 細胞的訊息, 不論有或無 α IRKO的小鼠都會發生高血糖, 也發現升糖素濃度有一定程度的上升。因此可得知, 注射STZ後的小鼠在胰島素缺乏和高血糖情況都會促使升糖素分泌增加, 表示胰島素對於抑制升糖素作用佔有重要的角色²¹。

另外將注射STZ誘發糖尿病的小鼠再利用phloridzin——一種可阻斷腎小管葡萄糖再吸收的藥物²²——達到降低血糖的效果後, 發現血中升糖素的濃度也因此下降¹⁵。此結果顯示在缺乏胰

表一：正常與 α IRKO的小鼠以不同方式誘發低血糖後之升糖素的變化

| | Glucagon response (正常鼠) | Glucagon response (α IRKO 鼠) |
|---|--|---|
| 以高胰島素血症誘發低血糖狀態(hyperinsulinemia-hypoglycemia) | 1. 胰島素濃度上升 2. 血糖濃度下降 3. 升糖素濃度上升但上升幅度會受到胰島素抑制 | 1. 胰島素濃度上升 2. 血糖濃度下降 3. 升糖素濃度不受胰島素抑制且比正常鼠更高 |
| 禁食36小時誘發低血糖狀態(fasting-induced hypoglycemia) | 1. 胰島素濃度下降 2. 血糖濃度下降 3. 升糖素濃度上升 | 1. 胰島素濃度下降 2. 血糖濃度下降 3. 升糖素濃度下降 |

表二：正常與 α IRKO的小鼠注射 streptozotocin (STZ) 與 phloridzin 後血糖、胰島素及升糖素的變化

| | 正常鼠 | α IRKO 鼠 |
|---|---|---|
| 以 streptozotocin 誘發糖尿病 (STZ-treated) | 1. 胰島素濃度下降 2. 血糖濃度上升 3. 升糖素濃度上升 | 1. 胰島素濃度下降 2. 血糖濃度上升 3. 升糖素濃度上升 |
| 以 streptozotocin 誘發糖尿病後再注射 phloridzin (STZ-treated and then phloridzin treatment) | 1. 血糖濃度下降至注射 STZ 前 2. 胰島素濃度仍偏低 3. 升糖素可下降且回復至注射 STZ 前的濃度 | 1. 血糖濃度下降至注射 STZ 前 2. 胰島素濃度仍偏低 3. 升糖素可下降且回復至注射 STZ 前的濃度 |

島素的情形下，高血糖也是刺激升糖素分泌的一項因素²³⁻²⁵。

以上研究結果顯示，胰島素對 α 細胞的訊息傳遞在調節升糖素分泌扮演著重要的角色。在胰島素缺乏下，高或低血糖濃度都會刺激升糖素分泌。但若比較胰島素與血糖對升糖素的調節作用，一般認為胰島素對升糖素的影響多過於血糖對升糖素影響，在高血糖狀態胰島素濃度上升，會抑制升糖素分泌；低血糖時胰島素濃度下降則刺激升糖素分泌。

四、升糖素對於糖尿病血糖控制的影響

糖尿病的致病成因與胰臟 β 細胞分泌之胰島素有關。在缺乏胰島素情況下，會造成周邊組織對葡萄糖利用減低、脂質和蛋白質分解增加、肝臟肝醣分解增加、酮體生成增加、以及肝醣合成減少等。許多研究顯示升糖素上升也會導致如肝臟肝醣分解增加、肝臟糖質新生增加、酮體生成增加、以及肝醣合成減少^{6, 26}；產生與胰島素缺乏類似的代謝異常，表示胰臟 α 細胞分泌之升糖素對於糖尿病的病生理也扮演重要角色。

(一) 抑制升糖素對高血糖之影響

為了證明升糖素在糖尿病扮演的角色，科學家於1970年代嘗試在缺乏胰島素的情況下，將升糖素抑制後，觀察血糖的反應²⁷。實驗利用體抑素(somatostatin)來抑制升糖素的產生，將之注入缺乏胰島素的狗，發現其血中升糖素濃度與血糖均下降。但重新將升糖素注入後，又會產生高升糖素血症與高血糖的狀態。另外於極度缺乏胰島素之第一型糖尿病患，利用體

抑素亦可降低升糖素與血糖濃度。這些結果顯示升糖素在糖尿病高血糖的病生理扮演了重要角色²⁷⁻²⁹，且降低升糖素濃度可減少因胰島素缺乏產生的代謝異常。

(二) 升糖素抗體與拮抗劑對於高血糖的影響

除了用體抑素抑制升糖素生成使血糖濃度下降外，實驗將升糖素抗體³⁰、升糖素拮抗劑³¹、升糖素受體反譯寡核苷酸(glucagon receptor antisense oligonucleotides)³²注入動物體內，發現也會減少血糖濃度³¹、減少血糖對升糖素的反應³³及減少升糖素對肝臟葡萄糖生成的作用。

(三) 升糖素受體野生型或剔除型(Gcgr^{+/+}或Gcgr^{-/-})對於高血糖濃度的影響

在第一型糖尿病極度缺乏胰島素下， α 細胞的失調造成高升糖素血症並導致後續許多代謝異常。為了證實在缺乏胰島素時抑制升糖素的作用，將升糖素受體野生型(glucagon receptor wild-type, Gcgr^{+/+})與剔除型(glucagon receptor knockout, null-type, Gcgr^{-/-})的小鼠先利用鏈佐黴素將 β 細胞破壞殆盡²⁹，結果發現在升糖素受體野生型小鼠產生嚴重高血糖、酮酸血症等現象。但升糖素受體剔除型小鼠在六週後仍能維持正常空腹及餵食後血糖值，且未觀察到代謝異常的現象，甚至如正常小鼠般的狀態。表示抑制升糖素的作用後，在胰島素缺乏情況下也不會產生與其相關的臨床表徵與併發症。另外經由口服葡萄糖耐受測試後胰島素濃度並未升高，顯示並非因為有殘存的胰島素，而是減少了升糖素的反應達到了血糖改善的效果。

雖然利用拮抗升糖素的作用看似可治療糖

尿病的症狀，但於某些動物實驗卻發現升糖素濃度反常的上升及胰島細胞肥大的現象。所以此一技術對於在人體長期效果仍存有安全上的疑慮，需要進一步相關的研究³⁴。

五、升糖素對於糖尿病低血糖的影響

葡萄糖是大腦重要的能量來源，但因大腦無法合成糖類也無法儲存肝醣，因此需要透過血腦屏障內葡萄糖載體(glucose transporter)將葡萄糖運送至腦部。當血糖下降時，人體會迅速的透過許多機制避免血糖過低³⁵，正常生理反應包括減少胰島素分泌，增加升糖素分泌，或經由腎上腺髓質增加腎上腺素分泌，而達到血糖上升的目的^{19,36}。在上述防禦機制下，除非是糖尿病且使用胰島素注射或刺激胰島素分泌的口服降血糖藥物，一般情況很少發生低血糖³⁵。然而糖尿病患對抗低血糖的防禦機制常受到破壞，減弱了應有的胰島素下降與升糖素上升的程度^{35,37}。此外因腎上腺髓質及交感神經系統受影響，進一步造成血糖失去調控與低血糖不自覺等嚴重併發症，這些統稱為低血糖相關自主神經衰退(hypoglycemia-associated autonomic failure, 簡稱HAAF)³⁵。如前所述， β 細胞之胰島素可調節 α 細胞升糖素的分泌，以維持體內血糖恆定⁷。在第一型糖尿病或控制不良之第二型糖尿病病人身上，因為 β 細胞被破壞且嚴重衰退，當血糖濃度下降時，胰島素無法如預期降低分泌量， α 細胞不會隨之增加升糖素的分泌。簡言之，低血糖時欠缺了胰島素下降的訊息傳到 α 細胞使升糖素分泌增加^{35,37}。這兩種荷爾蒙的失調，在第一型糖尿病患發生的較早且會產生反覆的低血糖，而在第二型糖尿病的病程較緩慢也較晚產生低血糖的併發症。

利用升糖素抑制治療糖尿病之觀點及方法

我們已知升糖素對血糖的影響與在糖尿病致病機轉所扮演的角色，升糖素分泌增加的確導致了糖尿病代謝異常的發生，因此利用升糖素抑制劑控制血糖就成為治療糖尿病的另一項選擇。

一、體抑素(Somatostatin)

在1970年代第一個升糖素抑制劑一體抑素已使用於第一型糖尿病病人²⁷，當升糖素濃度被抑制時，高血糖及尿糖現象都明顯改善，但由於體抑素的副作用，這類藥物未被廣泛使用。

二、胰類澱粉胜肽酶(Amylin)

繼胰島素後，於1987年發現第二個由胰臟 β 細胞分泌的荷爾蒙—Amylin。經食物刺激後amylin會與胰島素一同分泌至血液中，並經由迷走神經作用至中樞神經系統減緩食物吸收與胃排空、降低餐後升糖素分泌、造成飽食感、降低食慾並減少食物攝取。研究發現amylin在糖尿病患分泌量不足³⁸，因此可用Pramlintide(一種人工合成的amylin類似物)³⁹達到降低升糖素分泌、減少血糖波動程度、減少餐後血糖、降低三酸甘油脂等控制糖尿病的效果。

三、瘦體素(Leptin)

瘦體素於1994年發現⁴⁰，在2008年觀察到它可抑制升糖素的分泌。將瘦體素經皮下注射在第一型糖尿病鼠12天後，經由降低升糖素的效應可減少體內代謝異常，包括降低血糖濃度與糖化血色素、改善血糖波動、減少脂肪生成中酵素的表現、降低血中脂肪含量等⁴¹；將瘦體素注入小鼠大腦腦室也可降低升糖素濃度。這些研究顯示瘦體素的作用可經由下視丘的瘦體素受體及抑制胰臟 α 細胞的作用而達到降低升糖素的濃度⁴²，進而改善血糖，目前許多用瘦體素治療糖尿病的研究正陸續進行中⁴³。

四、腸泌素(Incretins)

在1960年代，許多科學家發現食物經由消化道攝取比靜脈給予葡萄糖刺激了更多胰島素分泌，因而發現腸泌素在腸胃道的效應⁴⁴，它包括數種荷爾蒙，其中最主要的是胃抑素(gastric inhibitory polypeptide，或稱 glucose-dependent insulinotropic polypeptide，簡稱GIP)與升糖素類似胜肽(glucagon-like peptide 1，簡稱GLP-1)。GIP可刺激 β 細胞分泌胰島素、調節脂質代謝，但不會抑制升糖素或胃排空⁴⁵。

而GLP-1的生理作用更為廣泛，它除了可刺激β細胞分泌胰島素，也會抑制升糖素分泌、抑制胃排空，且有葡萄糖依賴(glucose-dependent)的特性，也就是當血糖濃度上升時會分泌較多GLP-1，血糖濃度下降時分泌量就減少⁴⁶。由此可知GIP或GLP-1對於血糖調控有一定程度的影響。但GIP與GLP-1於腸道分泌至血液後，隨即被雙基肽酶(dipeptidyl peptidase 4，簡稱DPP-4)快速分解而失去活性。近年來許多研究致力於增加這兩種荷爾蒙於血液中濃度，因而有口服DPP-4抑制劑及皮下注射GLP-1類似物(GLP-1 analogue)等藥物的問世，藉由其增加胰島素或抑制升糖素分泌的作用，以達到降低血糖與治療糖尿病的目的。

結 論

從胰島素被發現以來，糖尿病的致病成因、病生理機轉與治療藥物都著重在胰島素的角色，但我們也知道單用胰島素治療糖尿病並無法達到理想的血糖目標。目前已有愈來愈多研究證據顯示糖尿病致病主因除了與胰島素分泌及作用有關外，升糖素分泌失調也扮演了重要的角色。當β細胞被破壞衰退而胰島素作用異常時，α細胞分泌升糖素的作用失去一旁β細胞的調節，而導致後續高血糖與低血糖的發生。糖尿病乃一多重病因的複雜性疾病，除了以胰島素為主外，也應對升糖素扮演的角色多加探討研究，以利糖尿病血糖治療控制之進一步提升。

參考文獻

- Banting FG, Best CH, Collip JB, Campbell WR, Fletcher AA. Pancreatic Extracts in the Treatment of Diabetes Mellitus. *Can Med Assoc J* 1922; 12: 141-6.
- Kimball CP, Murlin JR. Aqueous extracts of pancreas. III. Some precipitation reactions of insulin. *J Biol Chem* 1923; 58: 337-46.
- Cherrington A, Vranic M. Role of glucagon and insulin in control of glucose turnover. *Metabolism* 1971; 20: 625-8.
- Unger RH, Cherrington AD. Glucagonocentric restructuring of diabetes: a pathophysiologic and therapeutic makeover. *J Clin Invest* 2012; 122: 4-12.
- Cryer PE. Minireview: Glucagon in the pathogenesis of hypoglycemia and hyperglycemia in diabetes. *Endocrinology* 2012; 153: 1039-48.
- Ramnanan CJ, Edgerton DS, Kraft G, Cherrington AD. Physiologic action of glucagon on liver glucose metabolism. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13 Suppl 1: 118-25.
- Cooperberg BA, Cryer PE. Insulin reciprocally regulates glucagon secretion in humans. *Diabetes* 2010; 59: 2936-40.
- Asplin CM, Paquette TL, Palmer JP. In vivo inhibition of glucagon secretion by paracrine beta cell activity in man. *J Clin Invest* 1981; 68: 314-8.
- Bosco D, Armanet M, Morel P, et al. Unique arrangement of alpha- and beta-cells in human islets of Langerhans. *Diabetes* 2010; 59: 1202-10.
- Unger RH. Glucagon physiology and pathophysiology. *N Engl J Med* 1971; 285: 443-9.
- Galassetti P, Davis SN. Effects of insulin per se on neuroendocrine and metabolic counter-regulatory responses to hypoglycaemia. *Clin Sci (Lond)* 2000; 99: 351-62.
- Maruyama H, Hisatomi A, Orci L, Grodsky GM, Unger RH. Insulin within islets is a physiologic glucagon release inhibitor. *J Clin Invest* 1984; 74: 2296-9.
- Diao J, Asghar Z, Chan CB, Wheeler MB. Glucose-regulated glucagon secretion requires insulin receptor expression in pancreatic alpha-cells. *J Biol Chem* 2005; 280: 33487-96.
- Xu E, Kumar M, Zhang Y, et al. Intra-islet insulin suppresses glucagon release via GABA-GABAA receptor system. *Cell Metab* 2006; 3: 47-58.
- Kawamori D, Kurpad AJ, Hu J, et al. Insulin signaling in alpha cells modulates glucagon secretion in vivo. *Cell Metab* 2009; 9: 350-61.
- Zhou H, Tran PO, Yang S, et al. Regulation of alpha-cell function by the beta-cell during hypoglycemia in Wistar rats: the "switch-off" hypothesis. *Diabetes* 2004; 53: 1482-7.
- Banarar S, McGregor VP, Cryer PE. Intra-islet hyperinsulinemia prevents the glucagon response to hypoglycemia despite an intact autonomic response. *Diabetes* 2002; 51: 958-65.
- Raju B, Cryer PE. Loss of the decrement in intra-islet insulin plausibly explains loss of the glucagon response to hypoglycemia in insulin-deficient diabetes: documentation of the intra-islet insulin hypothesis in humans. *Diabetes* 2005; 54: 757-64.
- Cryer PE. The prevention and correction of hypoglycemia. In: Jefferson LS and Cherrington AD, eds. *Handbook of Physiology. Section 7: the endocrine system. Vol II: the endocrine pancreas and regulation of metabolism.* New York: Oxford University Press; 2001; 1057-92.
- Cabrera O, Jacques-Silva MC, Speier S, et al. Glutamate is a positive autocrine signal for glucagon release. *Cell Metab* 2008; 7: 545-54.
- Meier JJ, Kjems LL, Veldhuis JD, Lefebvre P, Butler PC. Postprandial suppression of glucagon secretion depends on intact pulsatile insulin secretion: further evidence for the intra-islet insulin hypothesis. *Diabetes* 2006; 55: 1051-6.
- Starke A, Grundy S, McGarry JD, Unger RH. Correction of hyperglycemia with phloridzin restores the glucagon response to glucose in insulin-deficient dogs: implications for human diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1985; 82: 1544-6.

23. Franklin I, Gromada J, Gjinovci A, Theander S, Wollheim CB. Beta-cell secretory products activate alpha-cell ATP-dependent potassium channels to inhibit glucagon release. *Diabetes* 2005; 54: 1808-15.
24. Salehi A, Vieira E, Gylfe E. Paradoxical stimulation of glucagon secretion by high glucose concentrations. *Diabetes* 2006; 55: 2318-23.
25. Olsen HL, Theander S, Bokvist K, Buschard K, Wollheim CB, Gromada J. Glucose stimulates glucagon release in single rat alpha-cells by mechanisms that mirror the stimulus-secretion coupling in beta-cells. *Endocrinology* 2005; 146: 4861-70.
26. McGarry JD, Foster DW. Regulation of hepatic fatty acid oxidation and ketone body production. *Annu Rev Biochem* 1980; 49: 395-420.
27. Gerich JE, Lorenzi M, Bier DM, et al. Prevention of human diabetic ketoacidosis by somatostatin. Evidence for an essential role of glucagon. *N Engl J Med* 1975; 292: 985-9.
28. Shah P, Basu A, Basu R, Rizza R. Impact of lack of suppression of glucagon on glucose tolerance in humans. *Am J Physiol* 1999; 277: E283-90.
29. Lee Y, Wang MY, Du XQ, Charron MJ, Unger RH. Glucagon receptor knockout prevents insulin-deficient type 1 diabetes in mice. *Diabetes* 2011; 60: 391-7.
30. Brand CL, Jorgensen PN, Svendsen I, Holst JJ. Evidence for a major role for glucagon in regulation of plasma glucose in conscious, nondiabetic, and alloxan-induced diabetic rabbits. *Diabetes* 1996; 45: 1076-83.
31. Lau YY, Ma P, Gibiansky L, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of a monoclonal antibody antagonist of glucagon receptor in male ob/ob mice. *AAPS J* 2009; 11: 700-9.
32. Sloop KW, Cao JX, Siesky AM, et al. Hepatic and glucagon-like peptide-1-mediated reversal of diabetes by glucagon receptor antisense oligonucleotide inhibitors. *J Clin Invest* 2004; 113: 1571-81.
33. Rivera N, Everett-Grueter CA, Edgerton DS, et al. A novel glucagon receptor antagonist, NNC 25-0926, blunts hepatic glucose production in the conscious dog. *J Pharmacol Exp Ther* 2007; 321: 743-52.
34. Kelly RP, Garhyan P, Abu-Raddad EJ, et al. Short-term treatment with glucagon receptor antagonist LY2409021 effectively reduces fasting blood glucose and HbA1c in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2011; 60: A84.
35. Cryer PE. Hypoglycemia in diabetes: pathophysiology, prevalence and prevention. American Diabetes Association. Alexandria, VA; 2009; 45-95.
36. Garber AJ, Cryer PE, Santiago JV, Haymond MW, Pagliara AS, Kipnis DM. The role of adrenergic mechanisms in the substrate and hormonal response to insulin-induced hypoglycemia in man. *J Clin Invest* 1976; 58: 7-15.
37. Dagogo-Jack SE, Craft S, Cryer PE. Hypoglycemia-associated autonomic failure in insulin-dependent diabetes mellitus. Recent antecedent hypoglycemia reduces autonomic responses to, symptoms of, and defense against subsequent hypoglycemia. *J Clin Invest* 1993; 91: 819-28.
38. Aronoff SL, Berkowitz K, Shreiner B, Want L. Glucose Metabolism and Regulation: Beyond Insulin and Glucagon. *Diabetes Spectrum* 2004; 17: 183-90.
39. Buse JB, Weyer C, Maggs DG. Amylin Replacement With Pramlintide in Type 1 and Type 2 Diabetes: A Physiological Approach to Overcome Barriers With Insulin Therapy. *Clin Diabetes* 2002; 20: 137-44.
40. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-32.
41. Wang MY, Chen L, Clark GO, et al. Leptin therapy in insulin-deficient type I diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107: 4813-9.
42. Kalra SP. Central leptin gene therapy ameliorates diabetes type 1 and 2 through two independent hypothalamic relays; a benefit beyond weight and appetite regulation. *Peptides* 2009; 30: 1957-63.
43. Moon HS, Matarese G, Brennan AM, et al. Efficacy of metreleptin in obese patients with type 2 diabetes: cellular and molecular pathways underlying leptin tolerance. *Diabetes* 2011; 60: 1647-56.
44. Perley MJ, Kipnis DM. Plasma insulin responses to oral and intravenous glucose: studies in normal and diabetic subjects. *J Clin Invest* 1967; 46: 1954-62.
45. Yip RG, Wolfe MM. GIP biology and fat metabolism. *Life Sci* 2000; 66: 91-103.
46. Nauck MA, Holst JJ, Willms B, Schmiegel W. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) as a new therapeutic approach for type 2-diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1997; 105: 187-95.

Overview of the Role of Glucagon on the Pathogenesis of Diabetes

Ang-Tse Lee, Shih-Yi Lin, and Wayne H-H Sheu

*Division of Endocrinology & Metabolism, Department of Internal Medicine,
Taichung Veterans General Hospital, Taichung, Taiwan*

Glycemic control plays an important role for prevention of vascular complications in diabetes. The pathogenetic mechanisms of diabetes are complex, and insulin deficiency and resistance are thought to be two main defects. It is well known that insulin is the most important hormone in the regulation of blood glucose and a main therapeutic strategy of glycemic control in diabetes. Glucagon, another important islet hormone secreted by pancreatic cell, has an opposed physiological function to insulin. In experimental studies, insulin is shown to be involved in the regulation of α -cell glucagon secretion. A decrease in the plasma glucose concentration causes a decrease in β -cell insulin secretion that signals an increase in α -cell glucagon secretion during hypoglycemia. In contrast, an increase in the plasma glucose concentration, among other stimuli, causes an increase in β -cell insulin secretion that signals a decrease, or at least no change, in α -cell glucagon secretion after a meal. In type 1 diabetes and advanced type 2 diabetes, however, β -cell failure results in no decrease in β -cell insulin secretion and thus no increase in α -cell glucagon secretion during hypoglycemia and no increase in β -cell insulin secretion and thus an increase in α -cell glucagon secretion after a meal. In animal studies, suppression of glucagon function, such as by somatostatin, incretin-based therapy, or glucagon receptor-knockout technique, can alleviate hyperglycemia or ketoacidosis induced by insulin-deficiency, suggesting an important role of glucagon on diabetes. In summary, the coordinative roles between insulin and glucagon in the regulation of diabetic hyperglycemia should be rethought to achieve the maximal benefits to diabetes control. (J Intern Med Taiwan 2013; 24: 245-252)