

종 설(Review)

글루카곤양펩티드-1의 췌장 외 효과

경희대학교 의과대학 내분비대사내과학교실

정 인 경

Extrapancreatic Effect of Glucagon like Peptide-1

In-Kyung Jeong

Department of Endocrinology & Metabolism, Kyung Hee University School of Medicine, Seoul, Korea

Glucagon like peptide-1 (GLP-1) is an intestinal L cell derived incretin hormone which stimulates insulin secretion of beta cell and inhibits glucagon secretion of alpha cell of pancreatic islets. GLP-1 receptors are located in pancreas as well as in a wide variety of tissue such as gastrointestinal tract, heart, blood vessel, lung, brain, kidney, and bone. Therefore GLP-1 and GLP-1 based treatment have multiple extrapancreatic effects which are inhibition of gastrointestinal motility, reduction of appetite, weight loss, increase of cardiac output, cardiovascular protection, neuroprotection, renoprotection, and increase of bone mineral density. Recently, besides GLP-1 receptor dependent pathway, GLP-1 receptor independent pathway has been identified in the extrapancreatic effect of GLP-1 in liver, adipose tissue, muscle, cardiovascular system. This review provides an overview of the pleiotropic effect of GLP-1 in the extrapancreatic organ through review of animal and clinical research. (Korean J Med 2015;89: 404-412)

Keywords: Glucagon-like peptide 1; Cardiovascular system; Gastrointestinal system; Brain; Kidney

서 론

글루카곤양펩티드-1 (glucagon like peptide -1, GLP-1)은 장의 L-세포에서 분비되어 췌장 베타세포의 인슐린 분비를 촉진하고 알파세포의 글루카곤 분비를 억제하여 우리 몸의 혈당을 조절하는 작용이 있다. 하지만 GLP-1 수용체가 췌장 이외의 부위인 위장관, 심장, 혈관, 뇌, 신장, 폐, 뼈 등에 존재하기 때문에 GLP-1이나 GLP-1에 근거한 약물치료는 각 기관마다 다양한 효과들을 나타낼 수 있다. 이를 정리해보면 표 1과

같이 위장 운동 억제(위배출 지연), 내피세포 보호, 심박출 증가 및 허혈에 대한 심장세포 보호, 식욕억제, 체중감소, 뇌신경 보호, 신장 보호, 골밀도 증가 등에 다양한 작용이 있다. 또한 과거에는 간이나 지방, 근육에는 GLP-1 수용체가 없다고 알려져 있었으나, 최근에는 수용체가 존재한다고도 하고 수용체가 아닌 수용체와 무관한 경로로 작용한다는 연구 결과들이 보고되고 있다.

따라서 이 논문에서는 지금까지 보고된 많은 연구결과들을 종합하여 췌장 이외의 각각의 다양한 기관에서 나타나는

Correspondence to In-Kyung Jeong, M.D., Ph.D.

Department of Endocrinology & Metabolism, Kyung Hee University Hospital at Gangdong, Kyung Hee University School of Medicine, 892 Dongnam-ro, Gangdong-gu, Seoul 05278, Korea

Tel: +82-2-440-6126, Fax: +82-2-440-6799, E-mail: jik1016@dreamwiz.com

Copyright © 2015 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Table 1. Extrapancratic effect of GLP-1

Gastrointestinal system	Inhibition of gastric acid secretion Inhibition of gastric emptying
Cardiovascular system	Heart: Positive inotropic and chronotropic effect Increase of reperfusion after ischemia injury Blood vessel: Endothelial cell protection Inhibition of smooth muscle proliferation Inhibition of vascular calcification
Lung	Relaxation of trachea smooth muscle Increase of mucous secretion Stimulation of secretion of surfactant
Brain	Inhibition of food and water intake Neuroprotection, improvement of memory Improvement of neurodegenerative disease (Alzheimer's disease, Parkinson's disease, stroke)
Kidney	Increase of natriuresis Inhibition of angiotensin II Increase of renal blood flow Renoprotection: Improvement of diabetic nephropathy (decrease of proteinuria and oxidative stress, improvement of pathologic change)
Bone	Increase of bone formation
Liver, muscle, adipose tissue	Inhibition of hepatic insulin resistance Improvement of nonalcoholic fatty liver disease Decrease of insulin resistance in muscle Decrease of mitochondrial injury of muscle Increase of glucose uptake in adipose tissue Decrease of postprandial hypertriglyceridemia

GLP-1, glucagon like peptide-1.

GLP-1의 체장 외 효과에 대해 정리해보고자 한다.

본 론

위장에 대한 작용

GLP-1의 위장에 대한 작용은 잘 알려져 있다. 위산분비를 억제하고 위장의 음식 배출을 지연시킨다. 쥐에서는 가스트린 분비를 억제하고 위장의 소마토스타틴 분비를 증가시키는 것과 연관되어 있다고 한다[1]. 하지만 돼지나 사람에서는 가스트린이나 소마토스타틴 분비와의 관련성은 적고, 중추 신경계에 위치한 수용체나 미주신경이 관여할 것으로 보고되고 있다[2]. 또한 위장의 음식 배출을 지연시키고 소장의 움직임을 멈추는 일명 'ileal brake' 작용을 통해 식후 혈당의 증가를 낮춰주는 작용을 한다[3].

심혈관계에 대한 작용

GLP-1 수용체 길항제나 dipeptidyl peptidase-4 (DPP4) inhibitor

는 많은 임상연구에서도 혈당과 무관하게 심혈관계에 좋은 효과가 있음이 보고되고 있다. 심혈관계에서 GLP-1의 수용체 발현은 심근세포, 혈관의 내피세포, 혈관평활근세포에서 발현된다.

GLP-1은 심장에 positive inotropic & chronotropic 효과가 있으며, 혈관에서는 내피세포의 기능을 향상시키는 것으로 알려져 있다[4]. 이런 GLP-1의 효과는 GLP-1 수용체가 없는 생쥐 연구에서 밝혀지기 시작하였는데, 이 동물에서는 생후 2달째 안정 시의 심박수가 감소되어 있고, 좌심실의 end-diastolic pressure가 증가되어 있었으며, 생후 5달째 좌심실 두께가 증가되어 있으나 좌심실 수축기능과 이완기능이 손상되어 있어 GLP-1이 심장 기능에 매우 중요한 역할을 하리라 생각되었다[5]. 또한 GLP-1을 투여하면 혈관 및 심장세포에서 당섭취를 증가시키고, cAMP, cGMP 분비가 증가되며, 좌심실압의 증가 및 관상동맥의 혈류가 증가된다. 그런데 이런 효과는 GLP-1 수용체가 없는 *Glp1r*^{-/-} 생쥐에서도 관찰이 되기 때문에, GLP-1 수용체와 무관한 다른 경로가 있을 것으로 생각되

며 아마도 활성형인 GLP-1 (7-36)의 불활성화된 대사체라고 생각되었던 GLP-1 (9-36)과 같은 대사물질이 GLP-1의 수용체와 무관한 경로를 통해 일부 심혈관 보호작용에 관여할 것으로 생각된다[6].

최근에는 심장에 허혈자극을 준 후 GLP-1 (9-36)이나 GLP-1 수용체 길항제인 EX-4를 투여하면 재관류가 증가되며 심근 경색의 범위를 줄여 줌이 확인되었다. 이는 exendin (9-39)에 의해 효과가 상쇄되었으며, GLP-1 수용체가 없는 *Glp1r*^{-/-} 생쥐에서도 여전히 관찰되었다[7]. 허혈-재관류 손상의 동물모델에서 GLP-1에 의한 심기능 호전 연구를 바탕으로 최근에는 사람에게 임상연구가 시행되었는데, 급성심근경색과 좌심실 심박출률이 40% 미만인 사람에게 72시간 GLP-1을 주사한 결과 대조군에 비해 유의한 좌심실 기능향상이 관찰되었다[8]. 또한 같은 연구자들은 12명의 심부전 환자에게 5주간 GLP-1을 주입한 결과 좌심실 기능 및 심근의 산소섭취율, 6 분 걷는 거리, 및 삶의 질 향상이 보고되었다[9].

또한 GLP-1의 혈관에 대한 효과는 혈관내피세포의 기능 및 생존을 향상시키고 중막의 혈관평활근 세포의 증식을 억제하며, 혈관의 석회화를 예방하는 것으로 알려져 있다[10]. 사람의 대동맥 내피세포에 허혈손상을 유발한 후 GLP-1 (9-36)이나 GLP-1 수용체 길항제인 EX-4를 처리하면 GLP-1 (9-36)만 세포의 생존을 증가시키는 것이 확인되었다[11]. 이 연구결과 역시 GLP-1의 혈관보호효과에 있어서 GLP-1 수용체 이외의 다른 경로가 존재함을 시사한다. GLP-1의 혈관평활근세포에 대한 효과는 안지오텐신 II에 의해 증가된 증식 및 이주를 ERK1/2와 JNK 신호를 통해 억제 또는 예방함이 보고되었다[12]. 죽상경화증 및 혈관석회화에 대한 GLP-1의 연구도 많이 진행되고 있으며, GLP-1의 수용체 작용제(agonist)인 exenatide는 혈관평활근세포의 석회화를 억제하며, 여기에는 NF- κ B/RANKL 신호체계가 관련이 있다고 알려져 있다[13].

따라서 GLP-1의 심장 및 혈관에 대한 효과는 수용체 의존적인 경로뿐 아니라 수용체 비의존적인 경로, 즉 GLP-1의 그 대사체를 통해서 심장의 수축기능향상 및 혈관의 동맥경화에 방에 대한 작용이 있다.

폐에 대한 작용

쥐의 폐포막에서는 GLP-1 수용체가 매우 높게 발현되고 있으며, 쥐의 기관지와 폐동맥에 GLP-1을 처리하면 점액 분비를 증가시키고 기관지의 평활근세포의 이완을 자극하였다[14]. 폐표면활성제를 분비하는 type II pneumocyte에서도 GLP-1 수용체의 발현이 매우 높게 보고되고 있으며 GLP-1이

폐표면활성제의 분비를 자극한다는 보고가 있다[15]. 폐에서 GLP-1의 수용체 발현이 높은 것을 보면, GLP-1이 중요한 역할을 할 것으로 생각되나, 아직 연구 결과들이 많지 않아서 더 많은 연구들이 진행되기를 기대하고 있다.

뇌에 대한 작용

GLP-1의 뇌에 대한 작용은 비교적 최근에 밝혀졌는데, 시상하부에 작용해서 음식과 물의 섭취를 억제한다. 동물연구에서 GLP-1을 제3뇌실에 투여하면 식욕이 현저히 감소하였고, 시상하부의 신경세포에서 c-fos의 발현이 증가되었으며, GLP-1 수용체 길항제(antagonist)인 exendin 9-39를 같이 투여하면 그 효과가 상쇄되었다[16]. GLP-1은 렉틴처럼 식욕을 억제하며, 식욕을 촉진하는 CRF, neuropeptide Y와 같은 호르몬을 억제하여 식욕을 억제하는 작용을 한다. 동물실험을 통해 GLP-1 수용체가 시상하부와 arcuate 핵, paraventricular 핵, supraoptic 핵, subfornical organ, organum vasculum, laminae terminus, 그리고 area postrema와 같은 sensory circumventricular 기관에 많이 존재함을 확인하였다[17]. 그런데 GLP-1 수용체가 없는 *Glp1r*^{-/-} 생쥐는 비록 혈당은 높은 편이지만 정상적인 섭식 상태를 보이므로 좀 더 연구가 필요하다[18]. 또한 GLP-1은 소장의 L-세포뿐 아니라, 뇌에서도 직접 합성 및 분비를 할 수 있기 때문에 어느 부위에서 생성된 GLP-1에 의해 식욕이 조절 되는지에 대해서도 더 연구되어야 한다. 하지만 사람에서는 정상인이든 아니면 제2형 당뇨병 환자인지간에 GLP-1을 투여하고 2, 6, 8, 48시간째 포만감이 증가하고 식욕이 억제됨이 확인되었다[19,20]. 따라서 음식을 섭취하면 소장의 L-세포에서 분비된 GLP-1은 혈액을 통해서 또는 미주신경을 통해서 뇌의 식욕중추에 작용하여 식욕을 억제시키는 것으로 생각된다.

최근에는 수많은 전임상 연구를 통해서 GLP-1이 신경세포에 대해 보호효과가 있음이 알려지고 있다. 또한 Alzheimer 병과 같이 신경퇴행성 질환에서 제2형 당뇨병과 같이 인슐린 신호전달의 장애가 보고되고 있어서, GLP-1은 뇌신경의 퇴행성 질환에 있어서 새로운 치료약제로 연구가 진행되고 있다. 뇌졸중, 파킨슨병이나 Alzheimer (알츠하이머)병의 동물모델에서 GLP-1이 항-염증, 항-산화, 항-자연세포사 작용이 보고되고 있으며, 아밀로이드 형성을 줄이고 기억력을 향상시키는 등 좋은 효과가 보고되고 있다[21,22]. 따라서 최근에는 알츠하이머병이 있는 환자에게 liraglutide [23,24]나 exenatide [25]를 투여하였을 때 효과를 연구하는 임상연구들이 현재 진행 중에 있다. 따라서 GLP-1은 장-뇌의 축에 있어 중요한

역할을 하는 호르몬으로 식욕억제 효과 이외에도 신경세포 보호효과가 기대되는 바이다[26].

신장에서의 작용

신장에서 GLP-1 수용체의 발현이 확인되었지만 아직 정확한 위치 및 기능에 대해서는 많이 알려지지 않았다. 대부분의 연구에서는 GLP-1 수용체는 신장의 혈관에서 발견된다고 하며, 원위세뇨관에서는 발현되지 않고, 근위세뇨관이나 사구체에서 발견이 된다는 보고도 있다. 하지만 사람에서는 중간 이상의 큰 신장 동맥에서 발견되며 세뇨관이나 사구체에서는 발견되지 않는다고 보고되고 있다[27]. 신장에 대한 GLP-1의 효과는 크게 3가지 측면에서 볼 수 있는데, 나트륨 노배설작용(natriuresis), 신장의 혈류증가, 사구체여과율 증가이다.

2002년에 처음으로 GLP-1의 신장에 대한 이뇨작용이 보고[28]된 이후로 GLP-1, exendin-4, liraglutide, DPP4 억제제 모두에서 나트륨노배설 촉진작용 및 이뇨작용이 있음이 보고되었다[29]. 그 기전은 신장의 근위세뇨관에서 Na-H ion exchanger isoform 3의 억제를 통해 나트륨의 재흡수를 억제함으로써 natriuresis (나트륨노배설)를 증가시킨다는 것이 확인되었다[30]. 이는 대규모 임상연구에서 GLP-1 수용체 작용제 투여 후 관찰되는 혈압 강하효과를 일부 설명할 수 있다. GLP-1을 마취된 쥐에 투여하면 신장의 혈류를 22%가량 증가시킨다는 연구[31]가 있으나, 건강한 성인 남성에서는 신장 혈류에 전혀 변화가 없다(95% confidence interval [CI] -3.6~8.8%)는 보고도 있다[32]. 사구체여과율에 대한 GLP-1의 효과는 정상 당대사인 쥐에서는 GFR을 증가시키는 것으로 알려져 있으나, 건강한 성인에서는 GFR을 증가시키는 효과가 거의 미미하며, 당뇨병 모델에서는 근위부세뇨관의 나트륨 및 전해질 재흡수를 억제시켜 근위부 수압차가 증가되므로 GFR이 감소된다는 보고가 있다. 따라서 사구체여과율에 대한 GLP-1의 효과는 동물인지 사람인지에 따라, 당대사 이상 여부에 따라, GLP-1의 투여 기간이나 투여 형태에 따라 다양하게 나타난다.

GLP-1이 신장에 작용하는 데 있어서는 심방의 나트륨이뇨 펩티드(atrial natriuretic peptide, ANP)나 레닌-안지오텐신 시스템이 관여한다고 알려져 있다. 동물에서는 GLP-1을 주사하면 심방의 ANP가 증가하면서 나트륨노배설작용이 증가하나 사람에서는 비록 나트륨노배설작용이 증가하지만 혈액의 ANP에는 변화가 없었다[33]. GLP-1 수용체 작용제는 동물연구에서 안지오텐신 II에 의해 유도되는 고혈압, 산화스트레스

를 차단하였고 사구체 내피세포에서 PKA를 통한 GLP-1 수용체를 자극하면 cRaf에 대한 안지오텐신 II 신호전달체계를 억제함이 확인되었다[34]. 건강한 성인에서도 GLP-1을 주입하면 혈액의 안지오텐신 II 농도가 감소되었고 신장 보호 효과가 관찰되었다[31].

GLP-1은 당뇨병성 신증 모델이나 급성 신손상의 동물모델에서 신장 보호효과가 확인되었다. GLP-1에 의한 신장 보호 효과는 2007년에 처음으로 보고되었으며, 2형 당뇨병 모델인 db/db 생쥐에 exendin-4를 8주간 투여한 후 단백뇨의 감소, 산화스트레스의 감소, 당뇨병성 신증의 병리소견의 호전이 관찰되었다[35]. 이런 신장 보호효과는 그 후 2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 임상연구에서도 exendin-4, liraglutide, vildagliptin, linagliptin, alogliptin 투여 후 단백뇨 개선, 산화스트레스 감소, 사이토카인의 감소, 및 조직병리학적 소견의 호전이 보고되었다[27].

뼈에 대한 작용

일부 당뇨병 약제가 골대사에 좋지 않은 영향을 미쳐 골절 위험을 올리는 경우가 있다고도 알려져 있는데, GLP-1의 뼈에 대한 효과는 어떠한 것인가?

폐경후 여성을 대상으로 DPP4 효소 활성과 골밀도와의 연관성을 조사한 연구 결과를 보면, 혈액에서 DPP4 효소의 활성이 높은 군에서 활성형 GLP-1의 농도가 낮고 골밀도가 낮은 것으로 보고되었으며 homeostatic model-insulin resistance, IL-6, high sensitivity C reactive protein 수치와도 연관이 있었다[36]. 따라서 일부 인슐린 저항성이나 염증에 DPP4 활성도 관여할 수 있으나, DPP4 활성의 증가가 어느 정도 독립적으로 골다공증과도 연관이 있을 것을 시사하는 소견이다.

동물연구에서는 GLP-1 수용체를 장기간 투여하면 섬유주 골(trabecular bone)의 질량 및 구조를 향상시키는 것으로 보고되고 있다. 난소를 절제한 생쥐에서 골소실을 유도하고 liraglutide 0.3 mg/kg/day, exenatide 10 µg/kg/day를 4주간 투여한 결과, 피질골에는 유의한 변화가 없었으나 섬유주골의 질량이 증가하였고, 혈액의 sclerostin은 감소하고 calcitonin은 증가하였다[37].

사람에서는 GLP-1 수용체 작용제를 52주간 투여 후 골대사를 연구한 결과, GLP-1 수용체 작용제를 투여한 군에서 골형성이 16% 증가하였고 골소실을 예방함이 확인되었다[38]. 따라서 GLP-1은 뼈에 직접적으로 좋은 효과가 있을 것으로 기대된다. 하지만 Clinical Practice Research Datalink (2007-2012) 자료를 이용하여 GLP-1 사용자와 비사용자 간의 골절 위험

을 조사한 결과 GLP-1 수용체 작용제의 사용은 골절 위험을 감소시키는 것으로 보이지 않았고(adjusted hazard ratio 0.99, 95 % CI 0.82-1.19), 골다공증성 골절 위험도 감소시키지는 않는 결과를 보였다[39]. 따라서 골대사에 대한 GLP-1의 효과는 좀 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

간, 근육, 지방에 대한 작용

GLP-1 수용체는 간, 근육, 지방에 존재하는가?

GLP-1의 생리적인 작용은 대부분 GLP-1의 수용체를 통해 일어날 수 있는데, GLP-1 수용체가 발현되는 조직은 앞서 언급한 대로 췌도, 위장, 폐, 뇌, 신장, 시상하부, 심혈관계, 그리고 소장이다[40]. 그러나 간, 지방, 근육에서는 GLP-1의 수용체가 확인이 안 된다고 하기도 하고 일부에서는 확인이 된다고도 하여 다소 모호한 상태이다[41]. 하지만 1형이나 2형 당뇨병 동물 연구에서 GLP-1을 투여하면 간에서는 glucose transporter type 2 (GLUT2)의 발현을 증가시키고 근육과 지방에서는 GLUT4의 발현을 증가시켰다[42]. 이와 같이 시험관이나 동물모델에서 GLP-1을 투여하면 간, 지방, 근육에서 인슐린과 무관하면서 인슐린과 비슷한 작용을 통해 혈당을 조절한다는 보고가 있어서 수용체 이외의 다른 경로를 통해 당대사 개선에 대한 효과가 있는지의 연구가 진행되고 있다.

GLP-1은 과연 간, 근육, 지방에서 췌장 외 효과가 있을까?

GLP-1이 췌장의 인슐린이나 글루카곤의 분비와 무관하게 혈당을 조절하는 효과가 있을까? 가장 처음 GLP-1의 췌장 외 효과를 보고한 Gutniak 등[43]은 c-peptide가 전혀 분비되지 않는 제1형 당뇨병 환자에게 GLP-1을 정맥 투여하면서 hyperinsulinemic clamp를 시행한 결과, glucose infusion rate가 증가함을 관찰하였고, 그 후 시험관내 실험을 통해 GLP-1이 근육, 지방, 간에서 당섭취를 증가시킴을 확인하였다[44]. 최근 Prigeon 등[45]도 octreotide를 투여하여 인슐린이나 글루카곤의 분비를 억제한 상태에서 정상 성인에게 GLP-1을 투여하면서 혈당의 변화를 관찰한 결과, 혈액의 인슐린이나 글루카곤의 분비가 억제되어 변화가 없음에도 불구하고, 내인성 당생성이 억제되어 공복혈당이 떨어지는 것을 관찰하였다. 따라서 GLP-1은 췌장의 인슐린이나 글루카곤의 분비와 무관하게 직접적인 혈당 강하효과가 있음을 시사한다.

간에 대한 작용

GLP-1 수용체 발현은 과거 많은 연구에서 거의 발현되지 않는다고 보고되었으나[42], GLP-1이 간의 cAMP 생성을 증가시키지 않고 glycogenolysis에 거의 작용하지 않는다는 보고

도 있으나[46], phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/PKB, PKC의 활성을 통해 쥐의 간세포에서 glycogen synthase 활성을 증가시킨다는 보고도 있고[47], exenitide 투여는 당뇨병 동물 모델에서 간의 당신생을 억제하며 인슐린 저항성을 개선시키는 것으로 보고되었다[48]. 또한 간이나 근육에서의 GLP-1 작용은 GLP-1 수용체가 아닌 inositolphosphoglycan이 GLP-1의 second messenger 역할을 하여 신호전달이 일어난다는 보고도 있다[49]. 따라서 GLP-1의 당대사에 대한 연구는 GLP-1의 직접적인 효과인지, 수용체를 통한 건지 아니면 다른 기전이 있는지에 대해서 좀 더 많은 연구가 필요한 상태이다.

하지만 최근 연구에서는 사람의 간세포나 간암세포주에서 GLP-1의 수용체 발현이 확인되었고[50], 간에서의 지방대사에 중요한 역할을 함이 보고되고 있다[51,52]. Exendin-4를 ob/ob 생쥐에게 투여하였을 때 인슐린 저항성 및 지방간이 호전되었고, 간세포에 투여한 경우 CAMP를 증가시켰다[53]. 또한 최근 비알콜성지방간질환(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 환자의 간에서 DPP-4 mRNA 발현이 건강한 성인에 비해 높게 보고되고 있어서 아마도 GLP-1의 불활성화나 신호전달체계의 이상과 인슐린 저항성, NAFLD 간에 상호연관성이 있을 것을 시사한다[54].

근육에 대한 작용

GLP-1의 근육에 대한 효과는 인슐린 저항성을 개선시키고, 근육의 구조 및 미토콘드리아의 손상을 줄이는 것으로 알려져 있다. 고지방식이에 저용량 스트렙토조토신을 투여하여 만든 2형 당뇨병 동물모델에서는 exenitide를 8주간 투여한 결과 혈당, 중성지방, 저밀도지단백콜레스테롤(low density lipoprotein-cholesterol), 인슐린의 수치가 유의하게 감소하였고 근육에서 당섭취가 증가되었으며 인슐린 저항성이 감소하였고, 근육세포의 세포질세망(endoplasmic reticulum)이나 미토콘드리아의 손상이 감소됨을 확인하였다[55]. 또한 당뇨병 생쥐인 KKAY에 liraglutide를 투여한 결과에서 역시 근육의 구조나 미토콘드리아의 손상이 대조군에 비해 유의하게 낮았으며, 그 기전으로 protein tyrosine phosphatase 1B 발현의 억제와 PI3K 및 GLUT4 발현의 증가와 관련이 있다는 보고가 있다[56].

지방조직에 대한 작용

GLP-1 수용체는 지방 조직에서 거의 발현되지 않는다고 보고되었으나[57], 지방 세포막에서 GLP-1의 결합 부위가 확인되어 이는 GLP-1 수용체와는 좀 다른 성질인 것으로 보고되고 있다[58]. 비록 GLP-1 수용체의 활성은 관찰되지 않았

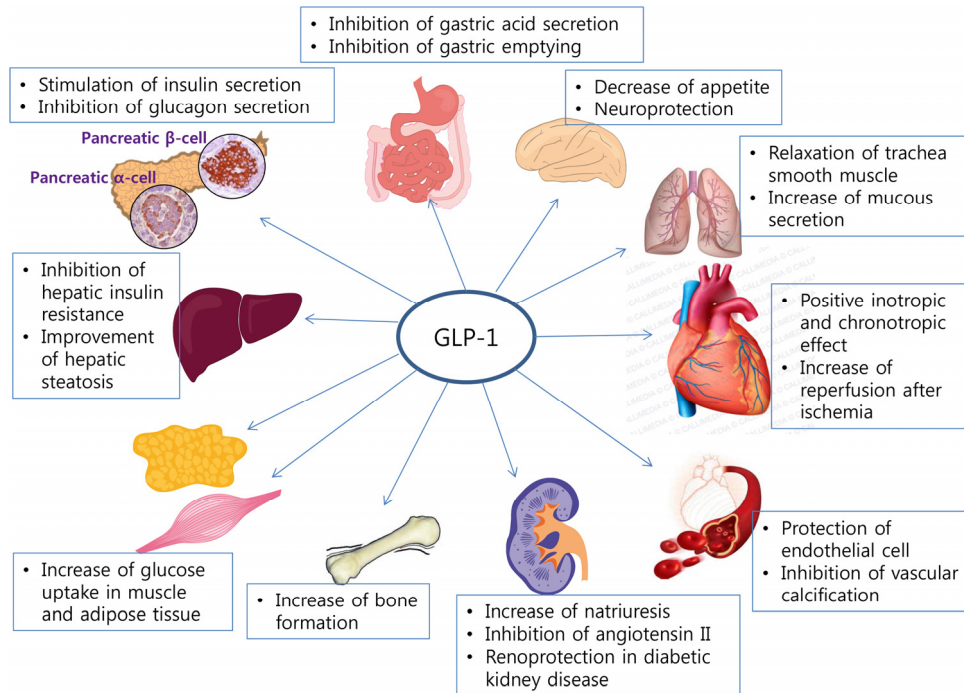


Figure 1. The pancreatic and extrapancreatic effect of GLP-1. GLP-1, glucagon like peptide-1.

더라도 exendin-4 투여나 GLP-1 투여 후 지방세포에서 GLUT4의 활성을 통해 당섭취가 증가됨이 보고되었다[59]. 또한 Tomas 등[60]은 고지방식으로 유도된 비만 생쥐에 GLP-1 (32-36)을 투여한 결과, 갈색지방에서 UCP-1, UCP-3의 발현을 증가시키고, 근육에서는 UCP-3의 발현을 증가시키며 acetylCoA carboxylase를 억제시켜 지방산 산화 및 발열작용을 증가시킴을 보고하였다. 이는 GLP-1 수용체와 무관하게 GLP-1 수용체 길항체가 nonapeptide나 pentapeptide를 통해 수용체와 무관하게 작용할 것을 시사한다.

GLP-1의 지질대사에 대한 효과는 중성지방의 흡수를 억제하는 것으로 알려져 있다. 사람에게 GLP-1을 투여한 결과 식후 중성지방 농도 및 유리지방산 농도가 유의하게 감소하였다. 이런 효과는 GLP-1의 지방조직에 대한 직접적인 효과라기 보다는 위에서 음식 배출을 지연시키고 인슐린에 의한 지방분해를 억제하는 작용 때문으로 분석되고 있다[61].

결 론

GLP-1은 장의 L-세포에서 분비되는 인크레틴 호르몬의 일종으로 췌장의 베타세포에서 인슐린 분비를 촉진하고 알파세포에서 글루카곤의 분비를 억제하는 것이 주작용이다. 하지만 GLP-1의 수용체가 췌장뿐 아니라 다른 여러 조직에서 발

현되므로 GLP-1에 근거한 약물 치료는 다양한 작용을 하리라 생각된다. GLP-1의 췌장 외 효과를 요약해보면 위장 운동 억제(위배출 지연), 내피세포 보호, 심박출 증가 및 허혈에 대한 심장세포 보호, 식욕억제, 체중감소, 뇌신경 보호, 신장 보호, 골밀도 증가 등에 다양한 작용이 있다(Fig. 1).

앞으로도 GLP-1의 새로운 작용들이 더 밝혀지리라 기대된다. 또한 그 기전으로서 이런 다양한 효과가 GLP-1 수용체를 통한 직접적인 효과인지 인슐린이나 글루카곤 조절을 통한 간접적인 효과인지, 만일 직접적인 효과라면 GLP-1 수용체의 의존적인지 아니면 수용체와 무관하게 대사체나 다른 신호 전달체계가 존재하는지 등에 대한 더 추가적인 연구가 필요하다.

중심 단어: 글루카곤양펩티드-1; 심혈관계; 위장관계; 뇌; 신장

REFERENCES

1. Eissele R, Koop H, Arnold R. Effect of glucagon-like peptide-1 on gastric somatostatin and gastrin secretion in the rat. *Scand J Gastroenterol* 1990;25:449-454.
2. Imeryüz N, Yeğen BC, Bozkurt A, Coşkun T, Villanueva-Peñacarrillo ML, Ulusoy NB. Glucagon-like peptide-1 inhibits gastric emptying via vagal afferent-mediated central

- mechanisms. *Am J Physiol* 1997;273(4 Pt 1):G920-G927.
3. Nauck MA. Is glucagon-like peptide 1 an incretin hormone? *Diabetologia* 1999;42:373-379.
4. Poudyal H. Mechanisms for the cardiovascular effects of glucagon-like peptide-1. *Acta Physiol (Oxf)* 2015 Sep 19. [Epub ahead of print]
5. Gros R, You X, Baggio LL, et al. Cardiac function in mice lacking the glucagon-like peptide-1 receptor. *Endocrinology* 2003;144:2242-2252.
6. Ban K, Noyan-Ashraf MH, Hoefer J, Bolz SS, Drucker DJ, Husain M. Cardioprotective and vasodilatory actions of glucagon-like peptide 1 receptor are mediated through both glucagon-like peptide 1 receptor-dependent and -independent pathways. *Circulation* 2008;117:2340-2350.
7. Advani A, Bugyei-Twum A, Connelly KA. Cardiovascular effects of incretins in diabetes. *Can J Diabetes* 2013;37:309-314.
8. Nikolaidis LA, Mankad S, Sokos GG, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion. *Circulation* 2004;109:962-965.
9. Sokos GG, Nikolaidis LA, Mankad S, Elahi D, Shannon RP. Glucagon-like peptide-1 infusion improves left ventricular ejection fraction and functional status in patients with chronic heart failure. *J Card Fail* 2006;12:694-699.
10. Avogaro A, Vigili de Kreutzenberg S, Fadini GP. Cardiovascular actions of GLP-1 and incretin-based pharmacotherapy. *Curr Diab Rep* 2014;14:483.
11. Ban K, Kim KH, Cho CK, et al. Glucagon-like peptide (GLP)-1(9-36)amide-mediated cytoprotection is blocked by exendin(9-39) yet does not require the known GLP-1 receptor. *Endocrinology* 2010;151:1520-1531.
12. Nagayama K, Kyotani Y, Zhao J, et al. Exendin-4 prevents vascular smooth muscle cell proliferation and migration by angiotensin II via the inhibition of ERK1/2 and JNK signaling pathways. *PLoS One* 2015;10:e0137960.
13. Zhan JK, Tan P, Wang YJ, et al. Exenatide can inhibit calcification of human VSMCs through the NF-kappaB/RANKL signaling pathway. *Cardiovasc Diabetol* 2014;13:153.
14. Richter G, Feddersen O, Wagner U, Barth P, Göke R, Göke B. GLP-1 stimulates secretion of macromolecules from airways and relaxes pulmonary artery. *Am J Physiol* 1993;265 (4 Pt 1):L374-L381.
15. Benito E, Blazquez E, Bosch MA. Glucagon-like peptide-1-(7-36)amide increases pulmonary surfactant secretion through a cyclic adenosine 3',5'-monophosphate-dependent protein kinase mechanism in rat type II pneumocytes. *Endocrinology* 1998;139:2363-2368.
16. Turton DD, O'Shea D, Gunn J, et al. A role for glucagon-like peptide-1 in the central regulation of feeding. *Nature* 1996;379:69-72.
17. Navarro M, Rodriguez de Fonseca F, Alvarez E, et al. Colocalization of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptors, glucose transporter GLUT-2, and glucokinase mRNAs in rat hypothalamic cells: evidence for a role of GLP-1 receptor agonists as an inhibitory signal for food and water intake. *J Neurochem* 1996;67:1982-1991.
18. Scrocchi LA, Drucker DJ. Effects of aging and a high fat diet on body weight and glucose tolerance in glucagon-like peptide-1 receptor -/- mice. *Endocrinology* 1998;139:3127-3132.
19. Flint A, Raben A, Astrup A, Holst JJ. Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. *J Clin Invest* 1998;101:515-520.
20. Toft-Nielsen MB, Madsbad S, Holst JJ. Continuous subcutaneous infusion of glucagon-like peptide-1 lowers plasma glucose and reduces appetite in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 1998;22:1137-1143.
21. McClean PL, Hölscher C. Liraglutide can reverse memory impairment, synaptic loss and reduce plaque load in aged APP/PS1 mice, a model of Alzheimer's disease. *Neuropharmacology* 2014;76 Pt A:57-67.
22. McClean PL, Parthasarathy V, Faivre E, Hölscher C. The diabetes drug liraglutide prevents degenerative processes in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2011;31:6587-6594.
23. University of Aarhus. Identifying potential effects of liraglutide on degenerative changes [Internet]. In: ClinicalTrials.gov. Bethesda, MD (USA): National Library of Medicine, c2013 [cited 2015 Sep 28]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01469351?term=NCT01469351&rank=1> NLM Identifier: NCT01469351.
24. Imperial College London. Evaluating liraglutide in Alzheimer's disease (ELAD) [Internet]. In: ClinicalTrials.gov. Bethesda, MD (USA): National Library of Medicine, c2013 [cited 2015 Sep 28]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01843075?term=NCT01843075&rank=1> NLM Identifier: NCT01843075.
25. National Institute on Aging (NIA). A pilot clinical trial of exendin-4 in Alzheimer's Disease [Internet]. In: ClinicalTrials.gov. Bethesda, MD (USA): National Library of Medicine, c2015 [cited 2015 Sep 28]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01255163?term=NCT01255163&rank=1> NLM Identifier: NCT01255163.
26. Candeias EM, Sebastião IC, Cardoso SM, et al. Gut-brain connection: the neuroprotective effects of the anti-diabetic drug liraglutide. *World J Diabetes* 2015;6:807-827.
27. Körner M, Stöckli M, Waser B, Reubi JC. GLP-1 receptor expression in human tumors and human normal tissues: potential for in vivo targeting. *J Nucl Med* 2007;48:736-743.

28. Moreno C, Mistry M, Roman RJ. Renal effects of glucagon-like peptide in rats. *Eur J Pharmacol* 2002;434:163-167.
29. Skov J. Effects of GLP-1 in the kidney. *Rev Endocr Metab Disord* 2014;15:197-207.
30. Crajoinas RO, Oricchio FT, Pessoa TD, et al. Mechanisms mediating the diuretic and natriuretic actions of the incretin hormone glucagon-like peptide-1. *Am J Physiol Ren Physiol* 2011;301:F355-F363.
31. Moreno C, Mistry M, Roman RJ. Renal effects of glucagon-like peptide in rats. *Eur J Pharmacol* 2002;434:163-167.
32. Skov J, Dejgaard A, Frøkiær J, et al. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1): effect on kidney hemodynamics and renin-angiotensin-aldosterone system in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:E664-E671.
33. Skov J, Holst JJ, Gøtze JP, Frøkiær J, Christiansen JS. Glucagonlike peptide-1: effect on pro-atrial natriuretic peptide in healthy males. *Endocr Connect* 2014;3:11-16.
34. Mima A, Hiraoka-Yamamoto J, Li Q, et al. Protective effects of GLP-1 on glomerular endothelium and its inhibition by PKC β activation in diabetes. *Diabetes* 2012;61:2967-2979.
35. Park CW, Kim HW, Ko SH, et al. Long-term treatment of glucagon-like peptide-1 analog exendin-4 ameliorates diabetic nephropathy through improving metabolic anomalies in db/db mice. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1227-1238.
36. Zheng T, Yang L, Liu Y, et al. Increased plasma dipeptidyl peptidase-4 activities are associated with high prevalence of osteoporosis in postmenopausal women with normal glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab* 2015 Aug 10. [Epub ahead of print]
37. Pereira M, Jeyabalan J, Jørgensen CS, et al. Chronic administration of glucagon-like peptide-1 receptor agonists improves trabecular bone mass and architecture in ovariectomized mice. *Bone* 2015;81:459-467.
38. Iepsen EW, Lundgren JR, Hartmann B, et al. GLP-1 receptor agonist treatment increases bone formation and prevents bone loss in weight-reduced obese women. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:2909-2917.
39. Driessen JH, Henry RM, van Onzenoort HA, et al. Bone fracture risk is not associated with the use of glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a population-based cohort analysis. *Calcif Tissue Int* 2015;97:104-112.
40. Bullock BP, Heller RS, Habener JF. Tissue distribution of messenger ribonucleic acid encoding the rat glucagon-like peptide-1 receptor. *Endocrinology* 1996;137:2968-2978.
41. Yamato E, Ikegami H, Takekawa K, et al. Tissue-specific and glucose-dependent expression of receptor genes for glucagon and glucagon-like peptide-1 (GLP-1). *Horm Metab Res* 1997;29:56-59.
42. Villanueva-Peñacarrillo ML, Puente J, Redondo A, Clemente F, Valverde I. Effect of GLP-1 treatment on GLUT2 and GLUT4 expression in type 1 and type 2 rat diabetic models. *Endocrine* 2001;15:241-248.
43. Gutniak M, Orskov C, Holst JJ, Ahrén B, Efendic S. Antidiabetogenic effect of glucagon-like peptide-1 (7-36)amide in normal subjects and patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1992;326:1316-1322.
44. Hansen BF, Jensen P, Nepper-Christensen E, Skjølstrup B. Effects of glucagon-like peptide-1 (7-36)amide on insulin stimulated rat skeletal muscle glucose transport. *Acta Diabetol* 1998;35:101-103.
45. Prigeon RL, Quddusi S, Paty B, D'Alessio DA. Suppression of glucose production by GLP-1 independent of islet hormones: a novel extrapancreatic effect. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;285:E701-E707.
46. Murayama Y, Kawai K, Suzuki S, Ohashi S, Yamashita K. Glucagon-like peptide-1(7-37) does not stimulate either hepatic glycogenolysis or ketogenesis. *Endocrinol Jpn* 1990;37:293-297.
47. Redondo A, Trigo MV, Acitores A, Valverde I, Villanueva-Peñacarrillo ML. Cell signalling of the GLP-1 action in rat liver. *Mol Cell Endocrinol* 2003;204:43-50.
48. Wu H, Sui C, Xu H, et al. The GLP-1 analogue exenatide improves hepatic and muscle insulin sensitivity in diabetic rats: tracer studies in the basal state and during hyperinsulinemic-euglycemic clamp. *J Diabetes Res* 2014;2014:524517.
49. Valverde I, Villanueva-Peñacarrillo ML, Malaisse WJ. Pancreatic and extrapancreatic effects of GLP-1. *Diabetes Metab* 2002;28(6 Pt 2):3S85-3S89; discussion 3S108-3S112.
50. Gupta NA, Mells J, Dunham RM, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor is present on human hepatocytes and has a direct role in decreasing hepatic steatosis in vitro by modulating elements of the insulin signaling pathway. *Hepatology* 2010;51:1584-1592.
51. Svegliati-Baroni G, Saccomanno S, Rychlicki C, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor activation stimulates hepatic lipid oxidation and restores hepatic signalling alteration induced by a high-fat diet in nonalcoholic steatohepatitis. *Liver Int* 2011;31:1285-1297.
52. Lee J, Hong SW, Rhee EJ, Lee WY. GLP-1 receptor agonist and non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes Metab J* 2012;36:262-267.
53. Ding X, Saxena NK, Lin S, Gupta NA, Anania FA. Exendin-4, a glucagon-like protein-1 (GLP-1) receptor agonist, reverses hepatic steatosis in ob/ob mice. *Hepatology* 2006;43:173-181.
54. Miyazaki M, Kato M, Tanaka K, et al. Increased hepatic expression of dipeptidyl peptidase-4 in non-alcoholic fatty liver disease and its association with insulin resistance and glucose metabolism. *Mol Med Rep* 2012;5:729-733.

55. Wu H, Sui C, Xia F, et al. Effects of exenatide therapy on insulin resistance in the skeletal muscles of high-fat diet and low-dose streptozotocin-induced diabetic rats. *Endocr Res* 2015 Sep 11. [Epub ahead of print]
56. Ji W, Chen X, Lv J, et al. Liraglutide exerts antidiabetic effect via PTP1B and PI3K/Akt2 signaling pathway in skeletal muscle of KKAY mice. *Int J Endocrinol* 2014;2014: 312452.
57. Bullock BP, Heller RS, Habener JF. Tissue distribution of messenger ribonucleic acid encoding the rat glucagon-like peptide-1 receptor. *Endocrinology* 1996;137:2968-2978.
58. Montrose-Rafizadeh C, Yang H, Wang Y, Roth J, Montrose MH, Adams LG. Novel signal transduction and peptide specificity of glucagon-like peptide receptor in 3T3-L1 adipocytes. *J Cell Physiol* 1997;172:275-283.
59. Gao H, Wang X, Zhang Z, et al. GLP-1 amplifies insulin signaling by up-regulation of IRbeta, IRS-1 and Glut4 in 3T3-L1 adipocytes. *Endocrine* 2007;32:90-95.
60. Tomas E, Stanojevic V, McManus K, et al. GLP-1(32-36) amide pentapeptide increases basal energy expenditure and inhibits weight gain in obese mice. *Diabetes* 2015;64:2409-2419.
61. Meier JJ, Gethmann A, Götze O, et al. Glucagon-like peptide 1 abolishes the postprandial rise in triglyceride concentrations and lowers levels of non-esterified fatty acids in humans. *Diabetologia* 2006;49:452-458.