

УДК 616.4.(39)

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ИНКРЕТИНОВ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА

Л.В.Никонова¹, И.П.Дорошкевич²¹-УО " Гродненский государственный медицинский университет", Гродно, Беларусь² - УЗ " Гродненская областная клиническая больница", Гродно, Беларусь

Целью обзора литературы является изучение нового класса препаратов, участвующих в регуляции углеводного обмена. В статье обобщены данные о положительных эффектах инкретиннов у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Данные литературы свидетельствуют о том, что инкретины обладают широким спектром позитивных влияний на углеводный обмен, что позволяет их использовать в терапии сахарного диабета 2 типа.

Ключевые слова: инкретины, глюкагоноподобный пептид, глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид, сахарный диабет 2 типа.

В общей структуре заболеваний сахарный диабет (СД) 2 типа составляет 90-95%. Высокая и постоянно растущая распространенность СД 2 типа послужила основанием для определения этого заболевания экспертами ВОЗ как эпидемии, развивающейся среди взрослого населения.

Отсутствие идеального препарата для лечения больных СД 2 типа заставило ученых продолжить поиски новых возможностей воздействия на причину возникновения и прогрессирования этой болезни. В поисках оптимального метода лечения СД 2 типа научные исследования были направлены на изучение принципиально нового механизма регуляции гомеостаза глюкозы посредством гормонов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), называемых инкретинами [11].

Инкретины - это гормоны, вырабатываемые в ответ на прием пищи и вызывающие стимуляцию секреции инсулина. В последние годы большой научно-практический интерес вызывает изучение роли инкретиннов в регуляции секреции инсулина, а, следовательно, и в регуляции гомеостаза глюкозы в организме человека. Из них наиболее известна роль глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулиноотропного полипептида (ГИП) [1, 4, 11, 13].

История открытия и исследования этих гормонов связана с именами Бэйлис и Старлинг, которые в 1902г. обнаружили, что кишечная слизь содержит гормон, стимулирующий экзокринную секрецию поджелудочной железы, и назвали его "секретин". В 1906 году В.Море опубликовал статью под названием "Лечение сахарного диабета при помощи экстракта слизистой двенадцатиперстной кишки". В статье ученый предположил, что "секретин" может воздействовать не только на экзокринную, но и на эндокринную часть поджелудочной железы. Он выделил экстракт слизистой двенадцатиперстной кишки и использовал его в практике лечения пациентов с глюкозурией. Ла Барре предложил в 1932 году использовать термин "инкретин" для гормона, выделенного из слизи верхнего отдела кишечника и способного вызывать гипогликемию. Однако взаимосвязь между гастроинтестинальным трактом и эндокринным отделом поджелудочной железы была подтверждена лишь в 1960 году, когда стало возможным определение инсулина в плазме. Исследование секреторного ответа поджелудочной железы путем проведения перорального и внутривенного теста с нагрузкой глюкозой показало, что при одинаковом повышении уровня гликемии секреция инсулина значительно выше при пероральном приеме глюкозы. Эти результаты доказали, что не только взаимодействие глюко-

зы с бета-клеткой островков Лангерганса, но и интерстициальные факторы участвуют в стимуляции секреции инсулина. Вещества, секретирующиеся в кишечнике, могут быть вовлечены в постпрандиальную регуляцию секреции инсулина [5, 6, 7, 11].

Первый гормон с инкретиновой активностью выделили из экстракта дуоденальной слизи свиньи. Благодаря свойству ингибировать секрецию соляной кислоты желудка, пептид был назван желудочным ингибиторным полипептидом и отнесен к классу энтерогастронов. Позже выяснилось, что главным биологическим эффектом этого вновь открытого пептида является глюкозозависимая стимуляция секреции инсулина. Поэтому в 1973 году учеными Дж. Броун и Дж. Дюпре было предложено переименовать его в ГИП [6, 13].

В 1983 году Белл и соавт. из гена проглюкагона хомьяка выделили последовательность двух глюкагоноподобных пептидов, которые впоследствии были названы "глюкагоноподобный пептид-1" и "глюкагоноподобный пептид-2". ГПП и ГИП относятся к семейству глюкагоновых белков, имеющих значительную аминокислотную гомологичность. ГИП секретируется в виде одной биологически активной формы К-клетками, расположенными в верхних отделах тонкого кишечника (двенадцатиперстной и тощей кишках) в ответ на пероральный прием углеводов и жиров. Ген проглюкагона несет ответственность не только за экспрессию ГПП-1, но и ГПП-2 и других проглюкагоновых пептидов. Глюкагон является основным продуктом транскрипции и процессинга в эндокринной части поджелудочной железы. ГПП-1, ГПП-2 и глицентин (интерстициальная форма глюкагона) вырабатываются L-клетками эндокринной части преимущественно дистального отдела (тощей и подвздошной кишок). ГПП-1 секретируется в виде двух биологически активных изоформ: ГПП-1 (7-36)амид и ГПП-1 (7-37), первая составляет практически 80% циркулирующего ГПП-1; обладающих одинаковой выраженностью биологической активности, одинаковым периодом полужизни и идентичной гомологичностью в отношении рецепторов. Инкретины высвобождаются в кровеносное русло из клеток кишечника в течение всего дня, их уровни возрастают в ответ на прием пищи. После приема пищи ГИП циркулирует в крови в концентрациях, в 10 раз превышающих концентрации ГПП-1 [2, 5, 12, 13].

Как ГПП-1, так и ГИП после секреции подвергаются расщеплению ферментом дипептидилпептидазой (ДПП)-4 в позиции 2(аланин). ГПП-1 разрушается, еще не покинув кишечник, так как ДПП-4 присутствует на поверхности эндотелиальных клеток капилляров слизистой. ГИП

более устойчив к действию ДПП-4, поэтому покидает кишечник в неизменном виде. Назначение внутривенных инфузий ГИП и ГПП-1 здоровым добровольцам и больным с сахарным диабетом показало, что период полужизни ГИП достигает 5-7 минут, в то время как ГПП-1 составляет 1-2 минуты [7, 11, 12].

Секреция инкретинов зависит от пищевых, неврогенных, гормональных факторов и происходит сразу после приема пищи. Рецепторы к ГПП-1 и к ГИП находятся в ряде тканей. Так, рецепторы к ГПП-1 обнаружены в островках поджелудочной железы (альфа- и бета-клетки), почках, сердце, желудке, легких, периферической и центральной нервной системе. Соединение ГПП-1 и рецептора вызывает изменения в молекуле рецептора с активацией G-белка и способствует увеличению уровня циклического АМФ. Рецептор к ГИП находится не только в островковых клетках, но и в жировой ткани и головном мозге [2, 7, 14, 20].

Функциональная связь в рамках гормональной регуляции "кишечник - поджелудочная железа" носит название энтероинсулярной оси. Проведены обширные экспериментальные исследования энтероинсулярной оси в норме и при таких патофизиологических состояниях, как ожирение и СД 2-го типа, в которых показано, что инкретины вызывают увеличение секреции инсулина как при нормальном уровне глюкозы, так и, в особенности, при гипергликемии [4, 6, 7]. В физиологических условиях прием небольшого объема пищи или быстро усваиваемых нутриентов преимущественно активирует ГИП, в то время как переваривание большего количества сложных по составу продуктов активирует как ГИП, так и ГПП-1 [5, 6].

Оба гормона стимулируют глюкозозависимое выделение инсулина. Увеличение секреции инсулина под действием ГИП и ГПП-1, выделяемых в ответ на прием пищи, названо инкретиновым эффектом. "Инкретиновый эффект" приводит к усиленной глюкозозависимой секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы. Согласно оценкам M. Nauck et al., приблизительно 60 % инсулина, секретлируемого в ответ на прием пищи, является следствием данного эффекта [2, 7, 13, 19]. В 1986 г. обнаружено снижение эффекта инкретина при СД 2-го типа. Нарушение данного эффекта у пациентов с СД 2 типа связано либо с уменьшением секреции ГПП-1, либо со сниженным ответом β -клеток (возможно, на пострецепторном уровне), на ГПП-1. Отсутствие инкретинового эффекта ведет за собой снижение инсулинового ответа на прием углеводов и увеличение уровня глюкозы в крови. Оба инкретина имеют сходные инсулинотропные эффекты при концентрациях глюкозы 6,0 ммоль/л, но при уровне глюкозы выше 7,8 ммоль/л ГИП оказывает незначительное влияние на секрецию инсулина [6, 7]. Поскольку степень влияния ГПП-1 на секрецию инсулина зависит от концентрации глюкозы в плазме крови, то по мере приближения уровня гликемии к нормальным значениям стимуляция ГПП-1 секреции инсулина уменьшается. Говоря о нарушении инкретинового эффекта при СД 2 типа, важно подчеркнуть, что при этом заболевании секреция ГПП-1 снижена на 20-30% при сохранении в целом его инсулиностимулирующего действия [1, 8, 9, 20].

Многочисленные исследования, посвященные изучению секреторной активности инкретинов, показали, что уровень ГИП у больных СД 2 типа находится в пределах нормальных значений как натощак, так и после приема пищи, но при этом у больных с СД 2 типа имеет место снижение ответа на ГИП. Уровень ГПП-1 плазмы снижен как у пациентов с СД, так и у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе. При пероральном приеме

только глюкозы или глюкозы с экзогенно введенным ГИП у пациентов с СД 2 типа было показано отсутствие инсулинотропного действия ГИП, однако назначение ГПП-1 оказывало существенное инсулинотропное действие [6, 7, 11, 14].

Следовательно, при СД 2 типа инкретиновый эффект усиления секреции инсулина снижен или даже отсутствует. Это происходит вследствие специфического снижения выработки ГПП-1 в ответ на прием пищи и падения чувствительности островкового аппарата к физиологическому уровню ГПП-1, а также редуцированного инсулинотропного эффекта ГИП. Действие ГПП-1 (в отличие от действия ГИП) у пациентов с СД 2 типа не нарушено, одним из направлений по разработке медикаментозного воздействия стало создание агонистов к рецепторам ГПП-1 [1, 2].

Инсулинотропные эффекты ГПП-1 были подробно изучены в опытах на животных. Так, у мышей с нарушенной толерантностью к глюкозе ГПП-1 повышает способность β -клеток отвечать на гипергликемию. Аналогичным образом при обработке ГПП-1, изолированных β -клеток поджелудочной железы крыс, клетки становятся чувствительными к уровню глюкозы и отвечают секрецией инсулина. Инфузия антагонистов ГПП-1 бабуинам и грызунам приводила к повышению концентрации глюкозы в плазме крови натощак и к снижению концентрации инсулина после перорального введения глюкозы. Последнее наблюдение свидетельствует о том, что результатом нарушения действия ГПП-1 является снижение секреции инсулина и повышение уровня гликемии [6, 7, 8].

Минимальным пороговым значением гликемии, при котором отсутствует действие ГПП-1 на секрецию инсулина, является значение около 4,5 ммоль/л. В ответ на снижение концентрации глюкозы в плазме крови, имеющее место при голодании, α -клетками поджелудочной железы синтезируется глюкагон. Это способствует повышению поступления глюкозы в кровь (глюкоза образуется в печени путем глюконеогенеза и гликогенолиза), что поддерживает концентрацию глюкозы в плазме крови в пределах узкого физиологического диапазона. Инсулин регулирует постпрандиальный уровень глюкозы, стимулируя поглощение глюкозы инсулиночувствительными тканями (печень, мышцы, жировая ткань), и таким образом обеспечивает элиминацию глюкозы. Кроме того, секреция инсулина подавляет секрецию глюкагона, приводя к снижению отношения "инсулин/глюкагон" и снижая продукцию глюкозы печенью. Таким образом, ГПП-1 способствует поддержанию гомеостаза глюкозы и выполняет функции регулятора потребления пищи и поддержания β -клеток в здоровом состоянии. Инсулинотропное действие ГПП-1 ослабевает по мере снижения уровня глюкозы и приближения его к нормальным значениям. Это означает, что ГПП-1 не влияет на контринсулярный ответ α -клеток во время гипогликемии [5, 7, 12].

Важной функцией ГПП-1 является ингибирование секреторной и моторной функции ЖКТ. Он контролирует скорость опорожнения желудка, влияя на колебания уровня постпрандиальной глюкозы. Предполагается, что регуляция процесса опорожнения желудка под действием ГПП-1 осуществляется путем связывания ГПП-1 с рецепторами ГПП-1 в головном мозге, что ведет к парасимпатической стимуляции ветвями блуждающего нерва и регуляции желудочной моторики. Это замедляет опорожнение желудка, снижает желудочную (стимулированную пентагастрином и пищевыми стимулами) и панкреатическую секрецию. Таким образом, ГПП-1 спо-

способствует регуляции переваривания содержимого желудка и уменьшает объем внутреннего просвета желудка [12, 18]. ГИП обладает минимальным эффектом в отношении опорожнения желудка [7].

Инкретин, ГПП-1 играет определенную роль в центральной регуляции потребления пищи. По результатам последних исследований, ГПП-1 является сильным анорексигенным гормоном, схожим по действию с лептином, и антагонистом таких орексигенных гормонов, как нейропептид Y и кортиколиберин. У здоровых лиц внутривенное назначение ГПП-1 приводило к повышенному чувству насыщения и снижению потребления пищевых продуктов [1, 3]. ГПП-1 участвует в процессах регуляции пищевого поведения, действуя через центральные механизмы, и способствует развитию чувства насыщения [3]. С использованием различных моделей на животных было показано, что рецепторы ГПП-1, обнаруженные в различных отделах центральной нервной системы, в том числе в ядрах гипоталамуса и *area postrema*, вовлечены в процесс контроля потребления пищи. Важно подчеркнуть, что для гипоталамических ядер и *area postrema* отсутствует гематоэнцефалический барьер, что позволяет ГПП-1 достигать этих областей из циркуляторного русла. Исследования показали, что введение ГПП-1 непосредственно в желудочки мозга грызунов приводит к дозозависимому снижению потребления пищи. Интравентрикулярное введение антагонистов ГПП-1, напротив, повышает потребление пищи, что приводит к увеличению массы тела [7, 8, 18].

Относительно недавно было показано, что ГПП-1 способен приостанавливать естественную гибель β -клеток. В связи с тем, что нормальное количество β -клеток поддерживается равновесием процессов апоптоза и пролиферации, эти данные представляют огромный интерес. Они открывают возможность использования в дальнейшем инкретинных препаратов при патологических состояниях, связанных с усиленной гибелью β -клеток поджелудочной железы. В моделях на животных как *in vivo*, так и *in vitro* показано, что, помимо стимуляции пролиферации β -клеток у животных, ГПП-1 способствует образованию функционально активных β -клеток из недифференцированных панкреатических клеток-предшественников. Можно предполагать, что ГПП-1 способен стимулировать образование новых β -клеток (неогенез) у пациентов с СД 2 типа и недостаточным количеством функционирующих клеток [1, 3, 9, 17, 20].

Механизм действия ГИП на панкреатические β -клетки изучен на различных моделях (в изолированных β -клетках, в перфузируемой поджелудочной железе, на интактных лабораторных животных), выявлен еще один механизм, посредством которого ГИП может участвовать в регуляции дифференциации и митогенезе островковых клеток. Наряду с общеизвестным фактом нарушения секреции инсулина при ожирении и СД 2 типа выявлено также снижение экспрессии рецепторов ГИП в β -клетках поджелудочной железы и соответствующее подавление передачи инкретинного сигнала [8,9,12,15,].

Таким образом, исходя из имеющихся данных исследований, инкретины обладают широким спектром позитивных влияний на углеводный обмен. Изучение инкретинных препаратов позволило появиться новому классу препаратов для лечения СД 2 типа. Учитывая более благоприятный спектр действия ГПП-1 по сравнению с ГИП и его экономный инсулинотропный эффект у больных СД 2 типа, фармацевтические компании направили свои усилия на создание препаратов, поддерживающих или имитирую-

щих действие именно ГПП-01, с целью оказания безопасного сахароснижающего эффекта.

Литература

1. Аметов, А.С. Инкретиномиметики - новый этап в лечении сахарного диабета / А.С. Аметов, Е.В. Карпова // Русский медицинский журнал. - 2011. - № 23.-С.41-43.
2. Аметов, А.С. Клиническое использование ингибитора ДПП-4 - вилдаглиптина при сахарном диабете 2 типа / А.С. Аметов, Е.В. Карпова // Русский медицинский журнал. - С. 12-13.
3. Аметов, А.С. Новая возможность достижения цели лечения пациентов с сахарным диабетом 2-го типа / А.С. Аметов, Е.В. Карпова // Международный эндокринологический журнал. - 2011. - № 8(40). - С.10-15.
4. Анциферов, М.Б. Глюкоагоноподобный пептид - 1: от физиологии к эффективному управлению сахарным диабетом / М.Б. Анциферов // Фарматека.- 2012. - №3. - С. 7-12.
5. Галастян, Г.Р. Физиологическая роль инкретинных гормонов: перспективы лечения больных сахарным диабетом 2 типа / Г.Р. Галастян // Сахарный диабет. - 2006. - №4. - С.14-19.
6. Галастян, Г.Р. Клинические аспекты использования первого аналога человеческого ГПП - 1 длительного действия - лираглутида при СД 2 типа / Галастян, Г.Р. // Сахарный диабет. - 2010. - Спецвыпуск. - С. 7-10.
7. Корпачев, В.В. Онглиза™ (саксаглиптин) - ингибитор дипептидилпептидазы-4: "инкретинный эффект" и клиническое применение / В.В. Корпачев, Н.М. Гурин // Международный эндокринологический журнал. - 2011. - № 1 (33). - С.24-36.
8. Корпачев, В.В. Механизмы действия, безопасность и переносимость глиптинов - нового класса противодиабетических препаратов с инкретинным эффектом / В.В.Корпачев, Н.М.Гурина // Международный эндокринологический журнал. - 2011. - № 7(39). - С. 17-22.
9. Кравчун, Н.А. Роль инкретинных гормонов в регуляции углеводного обмена (обзор) / Н.А. Кравчун // Международный эндокринологический журнал. - 2011. - №7(39). -С.4-9.
10. Мохорт, Т.В. Инкретины и лечение сахарного диабета 2-го типа / Т.В. Мохорт // Наука и инновации. - 2011. - № 5(99) - С. 13-16.
11. Мэдсбэд, С. Исследование эффекта и действия лираглутида при сахарном диабете (LEAD™) / С. Мэдсбэд// Сахарный диабет. - 2010. - Спецвыпуск.- С.11 - 20.
12. Панькив, В.И. Инкретины: новая веха в лечении сахарного диабета 2-го типа. Возможности ситаглиптина в достижении компенсации сахарного диабета 2-го типа / В.И. Панькив // Международный эндокринологический журнал. - 2011. - №6(38). - С.6- 12.
13. Романцова, Т.И. Ингибитор дипептидилпептидазы-4 - ситаглиптин: новые возможности терапии сахарного диабета 2 типа / Т.И. Романцова // Ожирение и метаболизм. - 2006. - №4(9). - С. 3-8.
14. Холст, И.Дж. Физиология и фармакология инкретинных гормонов при лечении сахарного диабета 2 типа / И.Дж. Холст // Сахарный диабет. - 2009. - №7. - С. 13-16.
15. Шестакова, М.В. Инкретины в лечении сахарного диабета 2 типа / М.В. Шестакова // Клиническая фармакология и терапия. - 2012. - №2. - С. 59-65.
16. Шестакова, М.В. Лираглутид - возможности комплексного терапевтического подхода в терапии СД 2 типа / М.В. Шестакова // Сахарный диабет. - 2010. - Спецвыпуск. - С. 3-6.
17. Ehses, J.A. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide promotes beta-cell survival via cyclic adenosine monophosphate-mediated caspase-3 inhibition and regulation of p-38 mitogen-activated protein kinase / J.A. Ehses // Endocrinology. - 2003. - №144. - P. 4433-4445.
18. GLP-1: physiological effects and potential therapeutic applications / K. Aaboe [et al.] // Diabetes, Obesity and Metabolism. - 2008. - №10. - P. 994-1003.
19. Improved meal-related (beta)-cell function and insulin sensitivity by the dipeptidyl peptidase-iv inhibitor vildagliptin in

metformin-treated patients with type 2 diabetes over 1 year / B.Ahren
// Diabetes Care. - 2005. - №28 (8). - P. 1936-1940.
20. Williams-Herman, D. Safety of sitagliptin in clinical studies:

a pooled analysis of data from 10,246 patients with type 2 diabetes /
D.Williams-Herman [et al.] // BMC Endocrine disorders. - 2010. - №
7. - P. 1-22.

PHYSIOLOGICAL EFFECTS OF INCRETINS IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2

L.V. Nikonova¹, I.P. Doroshkevich²

¹ - Educational Establishment "Grodno State Medical University", Grodno, Belarus

² - Health Institution "Grodno Regional Clinical Hospital", Grodno, Belarus

The review purpose is to study a new class of drugs involved in the regulation of carbohydrate metabolism. The report summarizes data on the positive effects of incretins in patients with diabetes mellitus type 2. It is known that incretins have a wide range of positive effects on carbohydrate metabolism, which allows to use them in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus.

Key words: *incretins, glucagon-like peptide, glucose-insulinotropic polypeptide, diabetes mellitus type 2.*

Адрес для корреспонденции: e-mail: pyrochkin@grsmu.by

Поступила 21.01.2013