Физиологическая роль инкретинов: перспективы лечения больных сахарным диабетом 2 типа

Г.Р. Галстян

ГУ Эндокринологический научный центр (дир.– акад. РАН и РАМН И.И. Дедов) РАМН, Москва

Первое упоминание об участии неких факторов, секретируемых желудочно-кишечным трактом, в регуляции эндокринной секреторной активности относятся к 1906 г. В последующем эти факторы стали называть инкретинами. Взаимосвязь между гастроинтестинальным трактом и эндокринным отделом поджелудочной железы была подтверждена лишь в 1960 г., когда стало возможным определение инсулина в плазме. Исследования секреторного ответа поджелудочной железы путем проведения перорального или внутривенного теста с нагрузкой глюкозой показали, что при одинаковом повышении уровня гликемии секреция инсулина значительно выше при пероральном приеме глюкозы. Эти результаты свидетельствовали о том, что не только взаимодействие глюкозы с бета-клеткой островков Лангерганса, но и интестинальные факторы участвуют в стимуляции секреции инсулина [1]. В последующем были выделены два пептида, имеющих непосредственное отношение к инкреторному эффекту, получившие следующие названия: глюзозависимый инсулин высвобождающий полипетид (ГИП), ранее этот инкретин имел другое название – гастроинтестинальный ингибиторный полипептид и глюкогоноподобный полипетид-1 (ГПП-1). Оба пептида выделяются в ответ на пищевую нагрузку и потенцируют глюкозозависимый инсулиновый секреторный ответ. В последующем было показано, что ГПП-1 обладает не только биологической активностью в отношении секреции инсулина бета-клетками, но и в определенной степени обусловливает трофическое воздействие, благодаря которому осуществляется их воспроизводство.

Глюкогоноподобный пептид и ГИП относятся к семейству глюкагоновых белков, имеющих значительную аминокислотную гомологичость. ГИП секретируется в виде одной биологически активной формы К-клетками, расположенными преимущественно в верхних отделах тонкого кишечника (двенадцатиперстная кишка и проксимальный отдел тонкого кишечника) 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 пепетидов. Глюкагон является основным продуктом транскрипции и процессинга в эндокринной части поджелудочной железы. ГПП-1, ГПП-2 и глицентин (интестинальная форма глюкагона) вырабатываются L-клетками эндокринной части преимущественно дистального отдела. ГПП-1 экспрессируется также альфа-клетками поджелудочной железы, нейронами определенных отделов головного мозга (гипоталамус, гипофиз, ретикулярное ядро). ГПП-1 секре-

Таблица 1

Сравнительная характеристика инкретинов ГПП-1 и ГИП

Показатель	ГИП	ГПП-1
Основные свойства		
Пептид из	42 аминокислоты	30 аминокислот
Секреция	К-клетки двенадцатиперстной кишки	L-клетки подвздошной и толстой кишки
Активная форма	Одна форма	Две формы
Инактивация	ДПП-IV	ДПП-IV
Физилогические свойства		
Секреция инсулина	Стимулирует	Стимулирует
Секреция глюкагона	-	Ингибирует
Прием пищи	-	Снижает
Перистальтика ЖКТ	-	Снижает
Биосинтез инсулина	-	Стимулирует
Пролиферация β-клеток	Способствует	Способствует
При сахарном диабете 2 типа		
Секреция	Нормальная	Снижена
Ответ	Нарушен	Сохранен

тируется L-клетками в виде двух биологически активных изоформ: ГПП-1 (7-37) и доминирующей формы ГПП-1 (6-37). Оба пептида обладают той же степенью выраженности биологической активности с одинаковым периодом полужизни и идентичной гомологичнностью в отношении рецепторов. Несмотря на дистальную локализацию L-клеток в гастроинтестинальном тракте, высвобождение ГПП-1 в циркулирующий кровоток осуществляется в течение нескольких минут от момента приема пищи, что свидетельствует о наличии непрямой нейроэндокринной регуляции секреторного ответа, а не непосредственного влияния нутриентов на L-клетки дистального отдела тонкого кишечника. Данные экспериментальных исследований на животных показали важное значение парасимпатической нервной системы, в частности n. vagus, опосредуемых мускариновыми рецепторами в передаче нейроэндокринного сигнала (табл. 1).

Концентрация ГПП-1 и ГИП в плазме в состоянии натощак крайне низка, в то время как после еды их концентрация в крови значительно повышается. Оба пептида подвергаются деградации ферментом дипептидил-пептидазой IV, экспрессируемым в эндотелиальных клетках капилляров вили. Это означает, что большая часть ГПП-1 и ГИП инактивируется еще до достижения кровотока портальной системы, что определяет достаточно короткий период полужизни биологически активных форм. Назначение внутривенных инфузий ГИП и ГПП-1 здоровым добровольцам и больным сахарным диабетом показало, что период полужизни ГИП достигает 5–7 минут, в то время как t1/2 интактной формы ГПП-1 составляет 1–2 минуты [2].

Экспрессия рецепторов ГИП осуществляется островковыми клетками поджелудочной железы, кишечника, жировой ткани, сердца, гипофиза, коры и других отделов головного мозга. ГПП-1 рецепторы встречаются в гастроинтестинальной системе, эндокринной части поджелудочной железы (альфа- и бета-клетки), легких, почках, сердце и различных отделах головного мозга [3]. Как упоминалось выше, большая часть секретируемого ГПП-1 инактивируется непосредственно в кишечнике, не достигая системного кровотока, что позволяет предположить, что осуществление биологической функции ГПП-1 происходит еще до достижения системы капилляров кишечника, скорее всего, за счет взаимодействия с нервными окончаниями афферентных сенсорных волокон нервов, достигающих центральной нервной системы. Это обеспечивает модулирующую активность эфферентных парасимпатических волокон n.vagus в отношении регуляции ряда важнейших биологических функций кишечника (секреторная и моторная активность) и секреторной активности поджелудочной железы. В физиологических условиях прием небольшого количества пищи или быстро усваиваемых нутриентов преимущественно активирует ГИП как относительно проксимально секретируемый инкретин, в то время как переваривание большего по количеству и сложного по составу нутриентов активирует как ГИП, так и ГПП-1. Секреция ГПП-1 в течение дня коррелирует с высвобождением инсулина [4]. Действие ГПП-1 является исключительно глюкозозависимым, то есть определяется концентрацией глюкозы. Минимальным пороговым значением гликемии, при котором отсутствует действие ГПП-1 на секрецию инсулина, являются значения около 4,5 ммоль/л. Это означает, что воздействие ГПП-1 на секрецию инсулина не сопряжено с риском развития гипогликемического состояния, поскольку при значениях гликемии, близких к нормальным, оно прекращается. Наряду с непосредственным влиянием на секрецию инсулина, ГПП-1 стимулирует транскрипцию гена инсулина и все этапы биосинтеза инсулина, обеспечивая таким образом восполнение запасов инсулина в процессе секреции, когда происходит истощение его запасов [5]. ГПП-1 является мощным стимулятором секреции соматостатина. Причем данный эффект не зависит от уровня глюкозы крови [6]. ГПП-1 обладает ингибиторным влиянием в отношении секреции глюкагона. Этот эффект инкретина скорее всего опосредован повышением секреции инсулина и соматостатина. При этом следует также учесть прямое воздействие ГПП-1 на секреторную функцию альфа-клеток, на которых обнаружены рецепторы к ГПП-1. Это влияние ГПП-1 на секрецию глюкагона имеет большое значение в регуляции углеводного обмена. Важно отметить, что ингибирование секреции глюкагона также является глюкозозависимым. Это означает, что назначение ГПП-1 не влияет на контринсулярный ответ альфа-клеток во время гипогликемии [7].

ГПП-1 оказывает ингибиторное воздействие на секреторную и моторную функцию желудочно-кишечного тракта, особенно это касается времени опорожнения желудка [8]. Действие ГПП-1 на гастроинтестинальную перистальтику и секреторную активность, возможно, опосредовано нейрональными механизмами, включая ваго-вагальный проводниковый путь. Физиологическая роль ГПП-1 в данном случае сводится к адаптации абсорбционной способности кишечника в отношении продвижения пищевых масс и соответствия этому секреторной активности желудочно-кишечного тракта. В патологических условиях, например при сахарном диабете, замедление опорожнения желудка представляет интерес с точки зрения замедления постпрандиальных колебаний уровня гликемии.

Другим важным свойством ГПП-1 является влияние на снижение потребления пищи за счет более быстрого достижения чувства насыщения. Здесь задействованы центральные механизмы действия глюкогоноподобного пептида 1. У здоровых лиц внутривенное назначение ГПП-1 приводило к повышенному чувству насыщения и снижению потребления пищевых продуктов [9]. Подобный эффект наблюдался и у лиц с избыточным весом и сахарным диабетом [10, 11]. Одним из возможных объяснений данного действия секретируемого на периферии инкретина ГПП-1 может быть его влияние на афферентные волокна парасимпатической нервной системы, которые модулируют нейрональную трасмиссию ГПП-1 в центральной нервной системе. Подтверждением этому является факт наличия нейронов центральной нервной системы, имеющих в своем составе рецепторы к ГПП-1 и осуществляющие экспрессию ГПП-1, в частности, nucleus tractus solitarius. Нервные пути, исходящие от этих нейронов, проецируются в таламическую и гипоталамические отделы головного мозга, ответственные за контроль приема пищи. Другой механизм действия, может быть связан с прямым воздействием циркулирующего в крови GLP-1, который достигает рецепторов центральной нервной системы, расположенных вне гематоэнцефалического барьера. Это в свою очередь приводит к активизации ядерных структур, ответственных за пищевое поведение.

Инкретины при сахарном диабете 2 типа

Изучению секреторной активности инкретинов посвящены многочисленные исследования. Показано, что уровень ГИП у больных сахарным диабетом находится в пределах нормальных значений как натощак, так и после приема пищи, но при этом у больных СД 2 типа имеет место снижение ответа на ГИП. Уровень ГПП-1 плазмы снижен как у пациентов с сахарным диабетом, так и у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе по сравнению с когортой обследованных, не имеющих нарушений углеводного обмена [14]. Механизмы, лежащие в основе нарушения секреции, не известны, однако выявлены такие факторы, как тяжесть сахарного диабета, индекс массы тела, наличие морбидного ожирения, которые предположительно влияют на секреторную активность ГПП-1.

Исследования, касающиеся экзогенного влияния инкретинов у пациентов с сахарным диабетом, также показали значительные отличия между ГИП и ГПП-1. Было показано отсутствие инсулинотропного действия ГИП у больных СД 2 типа, то есть различий в ответной инсулиносекреторной реакции при пероральном приеме только глюкозы или глюкозы с экзогенно введенным ГИП отмечено не было. В противоположность этому назначение ГПП-1 оказывало значительное инсулинотропное, глюкагоностатическое действие наряду с восстановлением времени опорожнения желудка [15, 16].

Таким образом, исходя из имеющихся на сегодняшний день данных исследований о состоянии секреторной функции инкретинов у больных сахарным даибетом 2 типа, можно заключить следующее:

1. У лиц с нарушением углеводного обмена имеет место снижение секреции ГПП-1 при сохраненной секреции и нарушенном ответе на ГИП.

2. Назначение ГИП не оказывает сколь-либо значимого инсулинотропного действия, в то время как экзогенное введение ГПП-1 восстанавливает глюкозозависимую секреторную активность бета-клеток.

3. ГПП-1 оказывает глюкозозависимое подавляющее влияние на секрцию глюкагона в ответ на прием пищи.

Перспективы лечения больных сахарным диабетом 2 типа

Несмотря на наличие множества лекарственных препаратов для терапии сахарного диабета 2 типа, полноценный контроль метаболических нарушений и сохранение функциональной активности β-клеток поджелудочной железы остается недостижимой целью лечения. Наличие у ГПП-1 глюкорегуляторных свойств, включающих глюкозозависимое усиление секреции инсулина бета-клетками, глюкозозависимое угнетение серкеции глюкагона, замедление опорожнения желудка и снижение потребления пищи за счет повышения чувства насыщения после еды, позволяет рассматривать данное направление медикаментозной терапии СД 2 типа как наиболее перспективное. Следует подчеркнуть, что даже при условии жесткого контроля гликемии отсутствует опасность развития тяжелых гипогликемий, учитывая тот факт, что необходимым условием стимуляции секреции инсулина бета-клетками является наличие минимального уровня глюкозы (не менее 4,5 ммоль/л). И, наконец, можно предположить, что благодаря трофическому влиянию в отношении бета-клеток ГПП-1 может предотвратить снижение их активности, а значит, прогрессирование заболевания.

ГПП-1 как пептид не может быть назначен перорально, поскольку немедленно подвергается денатурации желудочным соком. При подкожном или внутривенном назначении ГПП-1 подвергается быстрой деградации ферментом дипептидилпептидазой IV (ДПП-IV). В связи с этим на сегодняшний день разработаны два основных направления возмещения утраченной или сниженной

Таблица 2

Сравнительная характеристика препаратов, действие которых основано на восстановлении функции инкретинов		
Препараты	Аналоги ГПП-1 (инкретин-миметики)	Ингибиторы ДПП-IV (инкретин-активаторы)
Способ назначения	Инъекции (подкожно)	Перорально
Действие	Синтетический аналог, имитирующий действие ГПП-1	Ингибитор дипептидил-пептидазы –IV (фермент, инактивирующий ГПП-1 и ГИП)
Структура молекулы	Белок с относительно большим молекулярным весом	Соединение с низким молекулярным весом

секреции ГПП-1 у больных сахарным диабетом: 1) применение аналогов ГПП-1, резистентных к воздействию ДПП-IV; 2) использование ингибиторов ДПП-IV.

В ходе клинических исследований получены данные об эффективности и безопасности как препаратов, относящихся к аналогам ГПП-1 (экзанатид, лирагютид), так и ДПП-IV (ситаглиптин, вилдаглиптин). Несмотря на определенное сходство в направленности действия в отношении секреции инкретинов, аналоги ГПП-1 и ингибиторы ДПП-IV имеют значительные отличительные особенности (табл. 2).

Следует отметить, что объединяет эти две группы препаратов.

1. Зависимость действия от уровня гликемии: ГПП-1 обладает глюкозозависимым влиянием в отношении секреции инсулина бета-клетками и глюкагона альфа-клетками. Это означает, что стимуляция высвобождения инсулина из бета-клеток и ингибирование высвобождения глюкагона альфа-клетками происходит только в условиях гипергликемии и отсутствует при нормогликемии. Таким образом, риск возникновения гипогликемического состояния при использовании как аналогов ГПП-1, так и ингибиротов ДПП-IV минимальный.

2. Функция и масса β-клеток. Имеются убедительные данные, свидетельствующие о том, что аналоги ГПП-1 и ДПП-IV обладают протективным влиянием в отношении культуры β-клеток путем снижения степени развития апоптоза и потенцирования пролиферации новых β-клеток [17, 18].

Существенные различия между аналогами ГПП-1 и ингибиторами ДПП-IV позволяют рассматривать их как две самостоятельные группы препаратов.

Основные различия между ингибиторами ДПП-IV и ГПП-1 обсуждаются ниже.

1. ГПП-1 являются производными полипептидов с относительно большим молекулярным весом. Существующие на сегодняшний день аналоги не имеют пероральной формы и могут назначаться только в виде подкожных инъекций. Ингибиторы ДПП-IV представляют собой относительно небольшие небелковые молекулы, допустимые к пероральному применению.

2. *Фармакокинетика.* Фармакокинетический профиль аналогов ГПП-1, назначенных подкожно, представляет собой 12–24-часовой цикл, где концентрация препарата в плазме зависит от времени его назначения и связывания субстанции с альбумином. В противоположность тому, ингибиторы ДПП-IV осуществляют непрямое действие посредством повышения уровня интактных инкретинов. Таким образом, динамический ответ на прием ДПП-IV представляет собой усиление действия каждого из собственных инкретинов за счет уменьшения их деградации, в то время как аналоги ГПП-1 сами осуществляют непосредственное влияние.

3. *Фармакология,* или восстановление эндокринной функции. Очевидно, что уровень назначаемого экзогенно аналога ГПП-1 зависит от дозы препарата и его концентрации в плазме и может быть подвержена регуляции путем адаптации дозы препарата. В случае восстановления эндокринной секреции концентрация эндогенного гормона может достигнуть 100% от исходного уровня, то есть не более физиологического уровня, что определяется секреторными возможностями L-клеток. Таким образом, аналоги ГПП-1 имеют возможность осуществления дополнительного фармакологического действия. Этим, отчасти, объясняется тот факт, что назначение аналогов ГПП-1 в виде монотерапии или в комбинации с метформином оказывает влияние на снижение веса путем регуляции аппетита, в то время как ингибиторы ДПП-IV этим действием не обладают [19].

4. *Влияние на уровень интактного ГПП-1.* У лиц без нарушения углеводного обмена и пациентов СД 2 типа интактная форма ГПП-1 составляет 20–50% от эндогенной иммунореактивности ГПП-1. В клинических исследованиях с применением ингибитора ДПП-IV ситаглиптина имело место почти двукратное повышение уровня интактного ГПП-1, при этом уровень общего ГПП-1 оставался на том же уровне. Это позволяет предположить, что свое действие ингибиторы ДПП-IV осуществляют путем

увеличения соотношения интактной, биологически активной формы ГПП-1.

5. Ингибиторы ДПП-IV в отличие от аналогов ГПП-1 обладают влиянием как в отношении ГПП-1, так и ГИП. У пациентов с СД 2 типа имеет место нарушение ответа на ГИП при сохраненной секреции ГИП. Нормализация уровня гликемии приводит к восстановлению ответа организма на секрецию ГИП. Начальный эффект лечения ингибиторами ДПП-IV достигается за счет повышения интактной формы ГПП-1, последующее длительное лечение за счет снижения уровня гликемии приводит к нормализации ответа на ГИП и дополнительному сочетанному инсулинотропному эффекту.

Заключение

ГПП-1 и ГИП являются инкреторными гормонами, обладающими широким спектром действий в отношении регуляции углеводного обмена.

Секреция ГПП-1 и ГИП аквтивируется в ответ на прием пищи, что способствует усилению секреции инсулина.

ГПП-1 играет важную роль в снижении секреции глюкагона. Наличие зависимости действия инкретина на секреторный ответ бета- и альфа-клеток и уровня гликемии определяет низкий риск развития гипогликемических состояний и сохранение контринсулярной функции организма.

Данные клинических исследований позволяют рассматривать аналоги ГПП-1 и ингибиторы ДПП-4 как новый класс лекарственных средств, которые можно применять как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими сахароснижающими препаратами.

Широкий спектр разнонаправленных действий и трофическое влияние ингибиторов ДПП-4 в отношении бета-клеток поджелудочной железы открывает новые возможности их использования у лиц с нарушением толерантности к глюкозе и высоким риском развития сахарного диабета 2 типа.

Литература

1. Unger RH, Eisentraut AM. Enteroinsular axis. Arch intern Med, 1969, 124, 261-266.
2. Gautier JF, Felita S., Sobngwi E. Biological actions of the incretins GIP and GLP-1 and therapeutic perspectives in patients with type 2 diabetes. Diabetes Metabolism 2005, 31, 233-242.
3. Drucker DJ. Minireview: the glucagons-like peptides. Endocrinology, 2001, 142, 521-527.
4. Orskov C., Wettergen A., Holst J. Secretion of incretin hormones glucagon-like peptide-1 and gastric inhibitory polypeptide correlates with insulin secretion in normal man throughout the day. Scand J Gasroenterol, 1996, 31, 665-70.
5. Holst J. Therapy of Type 2 diabetes mellitus based on actions of glucagons-like peptide-1. Diabetes Metab Res Rev, 2002, 18, 430-441.
6. Fehmann H., Goke B., Goke R. Cell and molecular biology of the incretin hormones. Endocrine Rev, 1995, 16, 390-410.
7. Nauk M., Heimesaat M., Behle K et al. Effects of GLP-1 on counter regulatory hormone responses. J Clin Endocrinol Metab, 2002, 87, 1239-46.
8. Nauck M. et al. Inhibition of gastric emptuing by physiological and pharmacological doses of exogenous GLP-1 outweights insulinotropic effects in healthy normoglycemic volunteers. Am J Physiol, 1997, 273, E981-E988.
9. Flint A., Raben A. et al. Glucagon-like peptide-1 promotes satiety and suppresses energy intakes in humans. J Clin Invest, 1998, 101, 515-520.
10. Naslund E. et al. Energy intake and appetide are suppressed by glucagons-like peptide in obese men. Int J Obes Relat Metab Disord, 1999, 23, 304-311.
11. Gutzwiller J., Drewe J. et al. GLP-1 promotes satiety and reduces food intake in patients with diabetes mellitus type 2. Am J Physiol, 1999, 276, 1541-1544.
12. Drucker D.J. Glucagon-like peptide-1 and the islet _-cell: augmentation of cell proliferation and inhibition of apoptosis. Endocrinology, 2003, 144, 5145-8.
13. Farilla L., Bulotta A. et al. Glucagon-like peptide inhibits cell apoptosis and improves glucose responseveness of freshly isolated human islets. Endocrinology, 2003, 141, 5149-58.
14. Toft-Nielsen M. et al. Determinants of the impaired secretion of glucagons-like peptide 1 in Type 2 diabetic patients. Diabetes, 2001, 86, 3717-3723.
15. Nauk M., Heisematt M. Orskov C et al. Preserved incretin activity of GLP-1 but not synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type 2 diabetes mellitus. J Clin Invest, 1993, 30, 301-307.
16. Willms B., Werner J. et al. Gastric emptying, glucose responses, and insulin secretion after a liquid meal. J Clin Endocrinol Metab, 1996, 81, 327-332.
17. Pospisilik J. et al. DDPIv treatment stimulates beta-cell survival and islet neogenesis in sterptozotocin-induced diabetic rats. Diabetes (2003) 52: 741-740.
18. Li Y et al. GLP-1 receptor signaling modulates beta cell apoptosis. J. Biol. Chem. (2003) 278: 471-478.
19. Bose A., et al. GLP-1 protcts ischemic and reperfused myocardium via PI3 kinase and p42|p44 MAPK signaling pathways. Diabetes (2004) 53 (Suppl.2): A1, 2.