Использование инкретинов в лечении сахарного диабета 2 типа – вчерашняя мечта, близкая к реальности сегодня

А.М. Мкртумян, Е.В. Бирюкова

Московский государственный медико-стоматологический университет

Регуляция гомеостаза глюкозы осуществляется сложной мультигормональной системой, включающей гормоны поджелудочной железы и гормоны-инкретины. После открытия в 1902 г. секретина Старлинг предположил, что сигналы, возникающие в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) после поступления нутриентов, активно влияют на эндокринный ответ поджелудочной железы [1]. В 1930 г. Labbarre ввел термин «инкретин», обозначив им гормональную активность кишечника, которая повышает эндокринную секрецию поджелудочной железы.

Позднее было продемонстрировано, что после приема глюкозы внутрь наблюдается более выраженное увеличение секреции инсулина по сравнению с тем, которое отмечается после внутривенной инфузии глюкозы, сопровождающейся идентичным повышением уровня глюкозы крови [2, 3] (рис. 1). Этот эффект, названный «инкретиновым» эффектом, свидетельствовал о большой значимости сигналов ЖКТ в гормональной регуляции гомеостаза глюкозы. В 1969 г. Unger и Eisentraut обозначили взаимосвязь между кишечником и панкреатическими островками как энтероинсулярную ось, под которой подразумевается суммарное стимулирующее влияние на клетки островков поджелудочной железы нутриентов, нервных импульсов и гормонов, возникающее после приема пищи [4]. Creutzfeldt обозначил следующие основные критерии для гормонов-инкретинов: стимулом для их секреции являются питательные вещества, особенно углеводы; в физиологических концентрациях гормоны-инкретины должны стимулировать секрецию инсулина при повышении гликемии [4].

Инкретины относятся к семейству гормонов, стимулирующих секрецию инсулина в ответ на прием пищи. Около 60% постпрандиальной секреции инсулина у здоровых людей обусловлено именно эффектом инкретинов [2], который значительно снижен у больных СД типа 2 и при нарушенной толерантности к углеводам (НТГ) [2, 5, 6].

Среди пептидов, которые вырабатываются в ЖКТ в ответ на поступление пищи, наибольшее внимание привлекает глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1). У здоровых людей ГПП-1 является одним из сильных стимулятором секреции инсулина [1, 6, 7]. ГПП-1 принадлежит к семейству пептидных гормонов «глюкагон-секретин», которых объединяет схожесть аминокислотной последовательности с молекулой глюкагона, составляющая от 21 до 48% [1]. В состав этого семейства входят: глюкагон, ГПП-1 [7-37] и ГПП-1 [7-36], глюкозозависимый инсулинотропный полипептид, секретин, глюкагоноподобный пептид-2 (ГПП-2), хелоспектин-1 и -2, хелодермин, гипофизарные аденилциклазы, активизирующие полипептиды-38 и -27, вазоактивный интестинальный пептид. Эти гормоны продуцируются эндокринными клетками ЖКТ, поджелудочной железой, центральной нервной системой (ЦНС) и периферической нервной системой (ПНС) и проявляют большое разнообразие биологической активности, некоторые из них действуют как нейротрансмиттеры [6, 8, 9]. Несмотря на то, что эти пептиды происходят из одного предшественника – проглюкагона, они существенно различаются по своему влиянию на основные метаболические процессы. Так, основной функцией глюкагона является поддержание гликемии натощак, в то

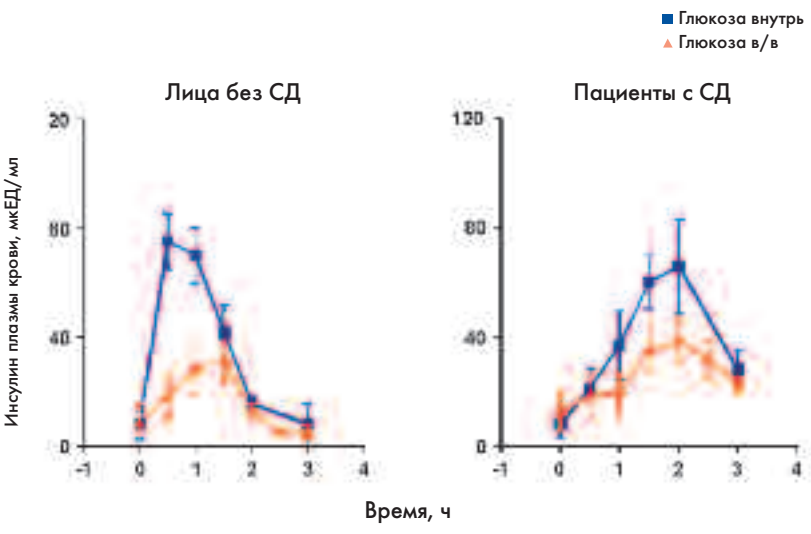


Рис. 1. Эффект инкретина: факторы в кишечнике влияют на секрецию инсулина [24].
Среднее (стандартная ошибка средней – СОС)
Данные из Perley M.J., et al. J. Clin. Invest. 1967; 46: 1954-1962.

время как ГПП-1 стимулирует выделение инсулина после приема пищи, что снижает постпрандиальный уровень гликемии. ГПП-2 участвует в регуляции роста кишечных эпителиальных клеток [7].

ГПП-1 представляет собой продукт гена, кодирующего глюкагон [1, 6]. Экспрессия этого гена происходит не только в β-клетках поджелудочной железы, но также и в L-клетках слизистой тонкой кишки [4]. Происходя из молекулы проглюкагона, ГПП-1 синтезируется и секретируется высокоспециализированными энтероэндокринными L-клетками ЖКТ [7, 10]. По-видимому, L-клетки являются самыми многочисленными эндокринными клетками кишечника, а по распространенности в кишечнике их популяция является второй после энтерохромаффинных клеток [4]. В значительном количестве L-клетки диффузно локализованы в дистальных отделах тощей и подвздошной кишки, большое их количество находится в толстой кишке, особенно в области прямой кишки. L-клетки у человеческого эмбриона появляются на 8 нед беременности в области подвздошной кишки, на 10 нед – в проксимальных отделах тонкой кишки, а на 12 нед – в толстой кишке [4]. Наибольшее количество L-клеток расположено в зоне кишечных крипт, некоторое количество – в области кишечных ворсинок. В этих клетках первичный продукт трансляции гена – проглюкагон расщепляется не с образованием глюкагона, как в β-клетках, а с отщеплением от С-конца двух глюкагоноподобных пептидов [1, 6, 8]. ГПП-1 и ГПП-2 характеризуются практически 50%-ной гомологией по аминокислотной последовательности с глюкагоном [1, 10]. Небольшие количества ГПП-1 (7-37 и 7-36 амид) могут также образовываться в α-клетках поджелудочной железы и секретироваться вместе с глюкагоном, но основное количество циркулирующего ГПП-1 образуется в L-клетках [2, 4]. У человека, крыс и обезьян ГПП-1 был обнаружен также в нервных клетках продолговатого мозга [1, 5].

ГПП-1 имеет короткий период полужизни, который составляет около 60–90 с [5, 7, 10]. После секреции метаболизм ГПП-1 является процессом, определяющим уровень биологически активного гормона в циркуляции. Элиминация ГПП-1 из циркуляции осуществляется 3 основными механизмами: почечная и печеночная экскреция, а также деградация в кровотоке. Под влиянием дипептидил пептидазы IV (ДПП-IV) происходит его быстрая инактивация, с образованием неактивных метаболитов амида ГПП-1 [9-36] и ГПП-1 [9-37], выступающих в роли антагонистов ГПП-1 рецепторов [4, 11]. Через 30 минут после подкожной инъекции ГПП-1 человеку амид ГПП-1 [9-36] составляет примерно 78% иммунореактивного ГПП-1 [4, 12].

Регуляция секреции ГПП-1

ГПП-1 выделяется в системный кровоток после приема пищи [1, 4, 10]. Секреция ГПП-1 дистальными отделами ЖКТ контролируется нервными и эндокринными сигналами, которые инициируются поступлением пищи в проксимальные отделы ЖКТ, а также прямым воздействием нутриентов на L-клетки [5, 7, 13]. Существует проксимально-дистальная петля регуляции ответа L-клеток на нутриенты [4]. С этим связан двухфазный механизм секреции ГПП-1. Первая фаза секреции (15–30 мин.) – это фаза раннего выделения ГПП-1 под совместным влиянием гормональных и нервных факторов, вторая поздняя фаза секреции (30–60 мин.) – это фаза, которую инициирует прямой контакт пищевых нутриентов с L-клетками. ГПП-1 представлен двумя основными изоформами, секретирующимися после приема пищи – ГПП-1 [7-37] и ГПП-1 [7-36], структурно различающимися лишь одной аминокислотой [3, 4, 6]. Одна из этих изоформ – ГПП-1 [7-36] составляет приблизительно 80% от уровня активного ГПП-1 в циркуляции, концентрация которой после пищевой стимуляции достигает около 50 **pM**, в то время как стимулированная концентрация ГПП-1 [7-37] возрастает при этом только до 10 **pM**. Уровень ГПП-1 в течение суток четко коррелирует с продукцией инсулина [1, 14]. Натощак отмечается более низкая концентрация ГПП-1, которая стремительно возрастает с первыми минутами приема пищи [1, 4, 10].

Стимуляторы секреции ГПП-1

Быструю секрецию ГПП-1 одинаково эффективно стимулирует прием как смешанной пищи, так и пищи, богатой жирами и углеводами. Факторы, ответственные у человека за немедленное выделение ГПП-1 под влиянием пищевых стимулов, неизвестны [14, 15]. Более значительное выделение ГПП-1 наблюдается после приема жидкой пищи, нежели твердой при идентичном составе [1, 4].

Различные пищевые компоненты обладают стимулирующим воздействием на секрецию ГПП-1. В ходе секреции ГПП-1 изолированной перфузированной кишкой необходимо обязательное присутствие натрия. Основным стимулирующим секрецию ГПП-1 фактором являются углеводы пищи, а в реализацию инициирующих эффектов глюкозы и галактозы вовлечен котранспортер кишечного эпителия натрий/глюкоза [1, 4]. Такие сахара, как фруктоза, 2-деоксиглюкоза и лактоза, не влияют на секрецию ГПП-1 L-клетками тонкой кишки [4].

Наряду с глюкозой, пищевой жир также стимулирует секрецию ГПП-1 [1, 4, 5]. Результаты исследований с жирными кислотами (ЖК) свидетельствуют о том, что изменение длины цепочки ЖК и степени ее насыщенности могут по-разному влиять на способность жиров стимулировать секрецию ГПП-1. Так, мононенасыщенные длинноцепочечные ЖК, в отличие от коротко- и среднецепочечных полиненасыщенных или насыщенных ЖК, в значительно боль-

шей степени стимулируют выделение ГПП-1 [4, 6].

Смешанная пища, включающая белки, также стимулирует секрецию ГПП-1 у человека [2, 8]. Такая пища содействует синтезу и секреции ГПП-1 посредством образования пептонов (смесь олигопептидов с различным молекулярным весом), которые контактируют с L-клетками тощей кишки [4].

Наряду с пищевыми компонентами ряд гормонов участвует в регуляции секреции ГПП-1 [2, 6, 7]. Инсулин подавляет секрецию ГПП-1 как in vitro, так и in vivo, по-видимому, влияя посредством механизма обратной связи [1, 5, 14]. Показано, что соматостатин-28 ингибирует секрецию ГПП-1 in vivo у крыс и собак и in vitro – в культурах энтероцитов у крыс и лошадей [4]. Среди гормонов, влияние которых на L-клетки было изучено, только желудочный ингибирующий полипептид (ЖИП) стимулирует секрецию ГПП-1 [1, 5, 7]. ЖИП секретируется K-клетками, локализованными, в основном, в двенадцатиперстной кишке. Такая локализация является идеальной для воздействия поступающих в ЖКТ питательных веществ. Ряд исследований на животных подтвердил концепцию проксимально-дистальной петли связи ЖКТ, посредством которой компоненты пищи, поступающие в двенадцатиперстную кишку, стимулируют выделение ЖИП [6, 8, 13]. В дальнейшем ЖИП достигает L-клеток подвздошной кишки и стимулирует секрецию ГПП-1, активируя протеинкиназу А [4, 15]. В настоящее время еще не подтверждено существование описанных регуляторных механизмов у человека [6, 14, 15]. Результаты этих исследований показали, что у человека физиологические дозы ЖИП непрямым путем через нервную систему стимулируют секрецию ГПП-1, не влияя прямо на L-клетки.



Рис. 2. Секреция инсулина, обусловленная ГПП-1.
Gs – G белок, АЦ – аденилатциклаза, ПКА – протеинкиназа А,
цАМФ – циклический аденозинмонофосфат, ПКС – протеинкиназа С,
АТФ – аденозинтрифосфат, ДАГ – диацилглицерол, ФЛС – фосфолипаза С.

Физиологические эффекты ГПП-1

Физиологические эффекты ГПП-1 реализуются после его взаимодействия с ГПП-1 рецепторами, которые экспрессируются во многих органах и тканях, включающих поджелудочную железу, желудок, тонкую кишку, мозг, гипофиз, легкие, почки, сердце [5, 10, 16]. Существуют факты, свидетельствующие о влиянии ГПП-1 на печеночную, жировую и костную ткани, на скелетные мышцы, однако попытки идентифицировать в них рецепторы ГПП-1 пока не увенчались успехом [4, 10, 17]. Рецепторы ГПП-1 представляют собой спаренные с G-белком рецепторы II класса, принадлежащие к суперсемейству рецепторов, лигандами которых являются пептиды семейства «секретин-глюкагон» [6, 15]. Основным органом-мишенью для ГПП-1 являются островки Лангерганса [5, 6, 10]. Этот пептид является одним из самых сильных стимуляторов секреции инсулина, полумаксимальная эффективная концентрация которого, необходимая для реализации этого эффекта на β-клетки, составляет около 10 пмоль/л [4, 16]. Исследования с использованием антагониста рецепторов ГПП-1 позволяют предположить, что ГПП-1 представляет незаменимый фактор для обеспечения нормальной толерантности к глюкозе [15]. Подавление секреции ГПП-1 антагонистами кальция и стимуляция при повышении концентрации внутриклеточного кальция указывает на важную роль кальция в базальной секреции ГПП-1 L-клетками [4, 9].

Инсулинотропная активность ГПП-1, которая четко зависит от уровня гликемии, реализуется путем взаимодействия ГПП-1 со специфическими рецепторами, расположенными на мембране β-клетки [1, 7, 10]. Связывание ГПП-1 со специфическими рецепторами, спаренными с G-белком, приводит к активации аденилатциклазы и повышению уровня внутриклеточного цАМФ [4]. Это способствует активации протеинкиназы А и фактора II цАМФ-регулируемого обмена гуанинового нуклеотида. Эти два белка опосредуют индукцию молекулярных механизмов секреции инсулина, стимулированной ГПП-1, включая изменение активности ионных каналов, увеличение уровня внутриклеточного кальция, усиление экзоцитоза секреторных гранул, содержащих инсулин [7, 14]. Кроме того, ГПП-1 индуцирует и ряд других внутриклеточных процессов, включая

повышение активности Ca^{2+} -независимой фосфолипазы, фосфоинозитол 3-киназы [4] (рис. 2).

ГПП-1 стимулирует глюкозозависимую секрецию инсулина и в значительной степени потенцирует инсулинотропную активность самой глюкозы.

ГПП-1 стимулирует все этапы биосинтеза инсулина, а также транскрипцию гена проинсулина и инсулина, обеспечивая непрерывное, адекватное образование инсулина для секреции [5, 7, 10]. Необходимо отметить, что ГПП-1 активирует ген глюкокиназы и ген, кодирующий транспортер глюкозы GLUT 2, которые ответственны за внутриклеточный механизм секреции инсулина [4, 15].

Показано, что инфузия ГПП-1 вызывает снижение концентрации глюкозы в крови до уровня гликемии натощак [2, 12, 14]. Как только уровень гликемии снижается и приближается к нормальным значениям, влияние ГПП-1 на секрецию инсулина прекращается [4].

Клинически важным следствием зависимости эффектов ГПП-1 от уровня глюкозы крови является то, что ГПП-1 не может вызывать развития выраженной гипогликемии.

Действие ГПП-1 способствует адекватному секреторному ответу β-клеток на глюкозу. Это важное свойство ГПП-1 может улучшить способность β-клеток к восприятию глюкозы и их секреторный ответ на глюкозу у пациентов с НТГ. Существует обратная зависимость между пищевой секрецией ГПП-1 и ростом инсулинорезистентности [1, 5, 6].

Другим важным физиологическим эффектом ГПП-1 является его влияние на секрецию глюкагона [10, 15, 18]. ***ГПП-1 глюкозозависимым механизмом подавляет секрецию глюкагона*** [4, 15]. Постпрандиальные эффекты ГПП-1 отчасти обусловлены подавлением секреции глюкагона после приема пищи. В основе глюкагоностатического эффекта ГПП-1 лежит подавление гепатической продукции глюкозы [6]. ГПП-1 не влияет на секрецию глюкагона, инициированную в ответ на гипогликемию [1, 4, 8]. Различно действие ГПП-1 на секрецию глюкагона в период натощак и в постпрандиальный период [6, 14]. Существует предположение, что небольшие количества ГПП-1, выделяемые островками натощак, паракринным и аутокринным путями могут стимулировать биосинтез глюкагона α-клетками, имеющими рецепторы ГПП-1 [4]. Кроме того, показано, что ГПП-1 обладает стимулирующим влиянием на секрецию соматостатина [10, 15].

ГПП-1 регулирует концентрацию глюкозы плазмы в основном модулируя секрецию как инсулина, так и глюкагона и является необходимым компонентом для обеспечения нормальной толерантности к глюкозе и адекватной постпрандиальной секреции инсулина.

Лептин, гормон адипоцитов, и ГПП-1 обладают противоположным воздействием на β-клетки поджелудочной железы [4, 10]. Лептин подавляет секрецию и экспрессию генов инсулина, которые стимулирует ГПП-1. Петля обратной связи между лептином (жировая ткань) и инсулином (β-клетки), представляющая адипоинсулярную ось, функционирует параллельно и в тесной взаимосвязи с энтероинсулярной осью обратной связи, компонентами которой являются ГПП-1 и инсулин. На животных моделях показано, что у крыс с измененными рецепторами к лептину выделяется приблизительно в 5 раз больше инсулина в сравнении с контролем в ответ на ГПП-1 [1]. Нарушение функционирования любой из этих осей проявляется интолерантностью к глюкозе, препятствует физиологическим эффектам лептина и инсулина и может приводить к чрезмерной гиперинсулинемии [4, 15, 16].

Хорошо известно, что в регуляции работы желудка принимает участие дистальная часть тонкой кишки [1]; ГПП-1 представляет собой один из тех гормонов, которые контролируют скорость опорожнения желудка [5, 10, 14]. ГПП-1 регулирует опорожнение желудка, связываясь с мозговыми рецепторами, с последующей стимуляцией парасимпатических нервов [2, 8]. ГПП-1 замедляет опорожнение желудка, снижает желудочную (стимулированную пентагастрином и пищевыми стимулами) и панкреатическую секрецию. ГПП-1 также регулирует смешивание желудочного содержимого, снижает интралюминальный желудочный объем [4]. Такое действие ГПП-1, как замедление опорожнения желудка, является перспективным в плане такого аспекта терапии СД типа 2, как снижение прандиальной экскурсии глюкозы [13, 16, 19].

Быстрое опорожнение желудка характерно для больных СД 1 и 2 типа [7, 13, 20]. Постпрандиальный рост гликемии четко зависит от скорости опорожнения желудка. Поэтому, если опорожнение желудка ускорено, то быстро нарастающее поступление глюкозы в циркуляцию не совпадает во времени со стимуляцией секреции инсулина и развивается постпрандиальная гипергликемия [6, 12]. ***Следовательно, ГПП-1, регулируя скорость опорожнения желудка (замедляя ее), вызывает медленное поступление компонентов пищи из желудка в тонкую кишку и оказывает влияние на прандиальную экскурсию глюкозы.***

Наиболее неожиданным действием ГПП-1 явилось подавление им аппетита и чувства жажды [4, 9, 20]. Согласно последним данным, ГПП-1 является сильным анорексигенным гормоном, схожим по действию с лептином, и антагонистом таких гормонов, как нейропептид Y и кортиколиберин. ***ГПП-1 участвует в процессах регуляции пищевого поведения, действуя через центральные механизмы, и способствует развитию чувства насыщения*** [1, 7, 10]. Рецепторы ГПП-1 идентифицированы на животных моделях в различных областях мозга, включая ядра гипоталамуса, area postrema, lateral septum [10, 13, 15].

Прямая интрацеребровентрикулярная инъекция ГПП-1 в мозг кролика вызывает дозозависимое снижение поглощения пищи, в то время как повторные

инъекции антагонистов ГПП-1 приводят к повышению потребления пищи и прибавке массы тела [4]. Лечение препаратами ГПП-1 сопровождается изменением пищевого поведения и снижением массы тела [2, 9, 15]. Существуют два вероятных механизма, посредством которых ГПП-1, влияя на гипоталамические ядра, может контролировать пищевое поведение. Во-первых, это локальная продукция ГПП-1 в мозге, во-вторых, циркулирующий в крови ГПП-1 интестинального происхождения.

Экспериментальные данные свидетельствуют, что ГПП-1 стимулирует секрецию ТТГ, АКТГ, ЛГ [2, 10, 21]. Рецепторы к ГПП-1 были идентифицированы в щитовидной железе крыс, показано, что ГПП-1 стимулирует секрецию кальцитонина [4].

Крайне важны в клиническом плане β-цитотрофические эффекты ГПП-1, которые были выявлены у животных [1, 2, 10]. В исследованиях in vitro и in vivo на животных моделях были показаны цитопротективные эффекты ГПП-1, включающие увеличение массы β-клеток, стимуляцию неогенеза островков, усиление дифференцировки новых β-клеток из клеток-предшественниц эпителия панкреатического протока [4, 15]. Кроме того, ГПП-1 способствует трансформации неинсулинпродуцирующих клеток в инсулинсекреторные клетки [16]. Нормальное количество β-клеток поддерживается равновесием процессов пролиферации и апоптоза.

Один из механизмов увеличения массы β-клеток обусловлен именно антиапоптозным действием ГПП-1 на β-клетки [9, 13]. Другим механизмом является повышение β-клеточной пролиферации [1, 8, 15]. Все это позволяет думать о больших перспективах использования препаратов ГПП-1 при патологических состояниях с повышенным апоптозом β-клеток.

ГПП-1 обладает также рядом важных метаболических эффектов [1, 7, 10]; он улучшает периферическую чувствительность к инсулину, способствует активному поглощению глюкозы мышцами, печенью и жировой тканью. ГПП-1 оказывает влияние на различные системы организма: сердечно-сосудистую, легочную и ЦНС [1, 4, 10]. Эти эффекты включают кардио- и нейропротективное действие, улучшение процессов памяти и обучения, стимуляцию диуреза [3, 7, 12].

Высокая плотность ГПП-1 рецепторов в легких свидетельствует о большом его значении в физиологии дыхательной системы. ГПП-1 вызывает стимуляцию продукции сурфактанта в легких, дилатацию легочных сосудов, подавление секреции слизи [4, 10].

Эффекты ГПП-1 на сердечно-сосудистую систему также окончательно не изучены. Введение ГПП-1 крысам сопровождается повышением артериального давления и частоты сердечных сокращений [4]. У собак с сердечной недостаточностью ГПП-1 улучшал гемодинамические параметры левого желудочка, включая повышение сердечного выброса и поглощения глюкозы миокардом [1, 5, 10]. Влияние ГПП-1 на сердечно-сосудистую систему опосредовано рецепторами ГПП-1 ядер солитарного тракта, которые вовлечены в центральную регуляцию функции сердечно-сосудистой системы [4, 14].

Данные экспериментальных работ свидетельствуют об участии ГПП-1 в регуляции водно-солевого гомеостаза [2, 22]. Результаты исследования на здоровых добровольцах и больных ожирением (средний ИМТ 36 кг/м^2) показали влияние ГПП-1 на проксимальные почечные канальцы, характеризующееся потенциальным нефропротективным эффектом [22]. Существует много научных публикаций, посвященных изучению секреции ГПП-1 у больных СД [7, 11, 18].

При СД типа 2 нарушенный «инкретиновый эффект» является одним из патофизиологических механизмов, приводящих к неадекватной секреции инсулина. При проведении тестов с изогликемической пероральной и внутривенной нагрузкой глюкозой, у пациентов с СД типа 2 практически полностью отсутствовал или был значительно снижен «эффект инкретинов» [15, 16]. ***Продемонстрировано, что введение гормонов-инкретинов пациентам с СД типа 2 может полностью нормализовать у них чувствительность β-клеток к глюкозе, а также частично восстанавливать утраченную первую фазу секреции инсулина и полностью восстанавливать вторую фазу секреции инсулина в условиях гипергликемического «клэмп»-теста*** [15].

Обнаружено, что у пациентов с НТГ уровень секреции ГПП-1 после приема пищи занимал промежуточное положение между таковыми у пациентов с СД 2 и контрольной группой с нормальной толерантностью к глюкозе [4].

Не ясно, восстанавливается ли стимулированная пищей секреция ГПП-1 до нормальной с улучшением контроля гликемии у больных сахарным диабетом.

Важно заметить, что физиологические эффекты ГПП-1 включают потенциальное воздействие на известные патофизиологические нарушения при СД типа 2: дисфункцию β-клеток, сниженный «эффект инкретинов»; гиперсекрецию глюкагона, приводящую к избыточному эндогенному образованию глюкозы и гипергликемии натощак и постпрандиально; ускоренное опорожнение желудка; повышенный аппетит и избыточную массу тела; прогрессивное снижение β-клеточной массы [9, 18, 19].

В настоящее время новые терапевтические подходы в лечении СД 2 типа связывают с модуляцией активности и уровня ГПП-1 посредством назначения аналогов и миметиков ГПП-1 (эксенатид, лираглютид, CJC-1131).

Эксенатид – миметик ГПП-1, синтетическая форма гормона рептилий эксентида-4, является наиболее изученным препаратом из этой группы [11, 23]. Эксентид-4 –пептид, выделенный из слюнных желез ящерицы Gila monster (Heloderma suspectum), имеющий 53%

гомологию с человеческим ГПП-1 и резистентный к ДПП-IV из-за особенностей аминокислотной последовательности (глицин во 2-й позиции) [9, 13, 19]. В различных клинических исследованиях показано, что эффекты эксенатида не зависели от продолжительности и тяжести СД [12, 18, 23]. Подкожное введение эксенатида сопровождалось достижением метаболического контроля и увеличением чувствительности к инсулину, вызывало уменьшение аппетита, снижение массы тела, снижение уровня глюкагона и СЖК [5, 7, 11].

В недавно проведенном 30-недельном плацебоконтролируемым исследовании (377 пациентов с СД типа 2) были получены следующие результаты [4]. Через 30 нед терапии снижение уровня HbA1c на 0,86% наблюдалось в группе больных, получавших 10 мг эксенатида, и на 0,46% – в группе больных, получавших 5 мг эксенатида. Уровень HbA1c менее 7% был достигнут у 34,2% больных, получавших 10 мг эксенатида, и у 26,7% больных, получавших 5 мг эксенатида. Кроме того, в группе больных, которые получали 10 мг эксенатида, на 30-й неделе терапии отмечалось достоверное снижение веса в среднем на 1,6 кг.

В другом 26-недельном исследовании проводилась сравнительная оценка клинической эффективности эксенатида и инсулина гларгина [23]. В исследовании принял участие 551 пациент с СД типа 2 и неэффективным контролем гликемии, ранее получавшие ПССП (метформин и производные сульфонилмочевины). Через 26 нед у всех больных наблюдалось улучшение контроля гликемии. Вместе с тем, дополнительным положительным эффектом лечения эксенатидом являлось снижение массы тела больных, в то время как на фоне лечения инсулином гларгин больные прибавили в весе. Гипогликемия натощак достоверно реже возникала у больных, получавших терапию эксенатидом.

Неадекватно повышенный уровень глюкагона как натощак, так и постпрандиально, характерен для пациентов с СД типа 2 [1, 13, 15]. В исследованиях Kolterman продемонстрировано снижение уровня глюкагона на фоне терапии эксенатидом, что свидетельствует о его значительном преимуществе по сравнению с другими сахароснижающими препаратами [24].

Перспективы использования ГПП-1

Более широкое и правильное понимание регуляции гомеостаза глюкозы способствует созданию новых фармакологических препаратов, улучшающих качество и продолжительность жизни больных СД. Терапия, основанная на ГПП-1, представляет собой новый перспективный подход в лечении СД типа 2. Впервые стимуляция секреции инсулина под влиянием ГПП-1 не сопровождается гипогликемией, не вызывает прибавки веса, а в ряде случаев способствует его снижению [2, 7, 16]. Терапия ГПП-1 сопровождается снижением уровня глюкагона в циркуляции [24]. Эффекты на животных моделях свидетельствуют о регенерации и усилении неогенеза β-клеток поджелудочной железы [4].

Литература

1. Aronoff SL, Berkowitz K, Shreiner B et al. Glucose metabolism and regulation: beyond insulin and glucagon. // Diabetes Spectrum. 2004;17:183-190
2. Kreymann B, Williams G, Ghatei MA. Glucagon-like peptide 1 (7-36): a physiological incretin in man. // Lancet 1987;2:1300-4
3. Perley M.J., et al. // J. Clin. Invest. 1967; 46: 1954-1962.
4. Kieffer TJ, Habener JF. The glucagon-like peptides. // Endocrine Reviews 1999; 20(6):876-913
5. D'Alessio DA, Vahl TP. Glucagon-like peptide 1: evolution of an incretin into a treatment for diabetes. // Am J Physiol Endocrinol Metab. 2004;286:E882-E90
6. Holst JJ, Gromada J. Role of incretin hormones in the regulation of insulin secretion in diabetic and nondiabetic humans. // Am J Physiol Endocrinol Metab. 2004;287:E 199-E 206
7. Drucker DJ. Biological action and therapeutic potenctial of the glucagon-like peptides. //Gastroenterology 2002; 122:531-44.
8. 20. Nauck MA, Baller B, Meier JJ. Gastric inhibitory polypeptide and glukagon-like peptide in the pathogenesis of type 2 diabetes. // Diabetes. 2004;53(3):190-6
9. Nauck MA, Meier JJ. Glucagon-like peptide 1 and its derivatives in the treatment of diabetes. // Regul Pept. 2005;128:135-48
10. Ahren B. GLP-1 and extra-islet effects. // Horm Metab Res. 2004; 36 (11-12):842-5
11. Egan JM, Meneilly GS, Elahi D. Effects of 1-mo bolus subcutaneous administration exentid-4 in type 2 diabetes. // Am J Physiol Endocrinol Metab. 2003;284:E 1072-E 79
12. Dungan K., Buse J B. Glucagon-like peptide 1-based therapies for type 2 diabetes: a focus on exenatide // Clinical diabetes 2005; 23: 56-62
13. Nauck MA, Meier JJ, Creutzfeldt. Incretins and their analogues as new antidiabetic agent // Drug News Perspect -2003: 413-22
14. McIntyre N, Holdsworth CD, Turner DS. Intestinal factors in the control of insulin secretion/ // J Clin Endocrinol 1965;25:1317-24
15. Holst JJ. Treatment of type 2 diabetes mellitus based on glucagons-like peptide-1. // Expert Opin Investig Drugs. 1999;8(9):1409-15
16. Nauck MA. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) in the treatment of diabetes.// Horm Metab Res. 2004;36:852-8
17. Henriksen DB, Alexandersen P, Bjarnason NH et al. Role of gastrointestinal hormones in postprandial reduction of bone resorption. // J Bone Miner Res. 2003;18(12):2180-9
18. Drucker DJ. Enhancing incretin action for the treatment of type 2 diabetes. //Diabetes Care. 2003;26:2929-40
19. Takei I, Kasatani T. Future therapy of diabetes mellitus. // Biomedicine & Pharmacotherapy. 2004;58:578-81
20. Flint A, Raben A, Astrup A et al. Glucagon-like peptide 1promotes satiety and suppresses energy intake in human // J Clin Invest 1998; 101: 515-20
21. Jeibmann A, Zahedi S., Simoni M, et al. Glucagon-like peptide 1 reduses the pulsatile component of testosterone secretion in healthy males.// Eur J Clin Invest. 2005;35(9):565-72
22. Gutzwiller JP, Tschopp S, Bock A et al. Glucagon-like peptide 1 induces natriuresis in healthy subjects and in insulin-resistant obese men.// J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(6):3055-61
23. Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, et al. .// Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes. Ann Intern Med. 2005;143(8):559-69
24. Kolterman OG, Buse JB, Fineman MS et al. Syntetic exentid-4 (exenatide) significantly redues postprandial and fasting plazma glucose in subjects with type 2 diabetes. // J Clin Endocrinol Metab. 2003;88:3082-9