

Сахарный диабет и гормональная энтерология: путь в прекрасное далеко

Александров А.А.

ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва
(директор — академик РАН и РАМН И.И.Дедов)

Желудочно-кишечный тракт способен вырабатывать гормоны, определяющие секрецию инсулина из поджелудочной железы под воздействием глюкозы. Одним из них является глюкагоноподобный пептид-1. Искусственный аналог этого гормона — лираглутид — обладает рядом свойств, помогающих контролировать углеводный обмен у больных сахарным диабетом 2 типа и имеет подтвержденные положительные эффекты на факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: сахарный диабет, диффузная пептидергическая нейроэндокринная система, инкретины, глюкагоноподобный пептид 1, сердечно-сосудистые осложнения

Diabetes mellitus and hormonal enterology: a way to the fine future

Aleksandrov A.A.

Endocrinological Research Centre, Moscow

The gastrointestinal tract produces hormones that influence glucose-induced pancreatic insulin secretion. One of them is glucagon-like peptide 1. Its synthetic analog, liraglutide, has properties that promote metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus and have beneficial effect on the risk factors of cardiovascular complications.

Key words: diabetes mellitus, diffuse peptidergic neuroendocrine system, incretins, glucagon-like peptide 1, cardiovascular complications

В следующем году исполняется 110 лет «выдающемуся эксперименту», проведенному 16 января 1902 года Bayliss и Starling, в котором было показано, что при перерезке всех нервных связей между органами желудочно-кишечного тракта введение кислоты в тонкий кишечник стимулирует секрецию поджелудочной железы [1]. Позже авторы, модифицировав эксперимент, обнаружили, что экстракт слизистой оболочки тонкого кишечника также стимулирует секрецию поджелудочной железы. В результате Bayliss и Starling не только открыли новое вещество — секретин, но и ввели новое понятие о регуляции деятельности организма посредством «хи-

мической информации из крови». Таким образом, родилась новая наука эндокринология, в частности эндокринология пищеварения.

В дальнейшем из экстрактов слизистой оболочки желудка и кишечника, помимо секретина, были выделены и изучены другие пептиды, которые секретируются специальными эндокриноподобными клетками, разбросанными среди эпителиальных клеток слизистой желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

В настоящее время используется классификация эндокриноподобных клеток, принятая в 1980 г. в Санта-Моника, согласно которой выделяют 19 типов эндокриноцитов [2],

Таблица 1

Классификация гастро-энтеропанкреатических эндокринных клеток [4]

Клетки	Основной продукт	Поджелудочная железа	Желудок			Кишечник				
			Железы	Антрум	12-п. кишка	Тонкий			Толстый	
						Тощая кишка	Тонкая кишка	Черв. отросток	Ободочная кишка	Прямая кишка
P	Неизвестен ^a	F	+	+	+	F	F		F	F
EC	5-гидрокситриптамин + пептиды	F	+	+	+	+	+	+	+	+
D	Соматостатин	+	+	+	+	F	F	+	F	+
L	Энтероглюкагон				F	+	+	+	+	+
A	Глюкагон	+	A							
PP	Панкреатический пептид	+			A					
B	Инсулин	+								
X	Неизвестен		+							
ELC	Гистамин		+							
G	Гастрин			+	+					
CCK	Холецистокинин			+	+	F				
S	Секретин			+	+					
GIP	Глюкозозависимый инсулиноотропный пептид			+	+	F				
M	Мотилин			+	+	F				
N	Нейротензин			F	+	+				

^a Субстанция P, нейрокинины, опиоиды, гуанилин и другие пептиды

F — мало, A — у плода и новорожденного.

Таблица 2

Эффекты ГПП-1 на органы и системы организма	
Орган или система организма	Эффекты ГПП-1
Желудок	Тормозит секрецию соляной кислоты
	Ослабляет моторную активность
Поджелудочная железа	Усиливает секрецию инсулина
	Стимулирует транскрипцию гена инсулина мРНК
	Ингибирует секрецию соматостатина и глюкагона
	Регулирует экспрессию К ⁺ АТФ-каналов β-клеток
	Вызывает пролиферацию и неогенез β-клеток
Сердечно-сосудистая система	Усиливает реакцию β-клеток на глюкозу
	Увеличивает частоту сердечных сокращений
Щитовидная железа	Стимулирует выведение тиреокальцитонина из железы
Легкие	Усиливает релаксацию легочных мышц
	Усиливает мукозную секрецию
Почки	Способствует диурезу и натрийурезу
Центральная нервная система	Стимулирует секрецию ЛГ-рилизинг-гормона в гипоталамусе
	Стимулирует секрецию ТТГ, ЛГ, кортикостероидов
	Подавляет поступление пищи и воды

основанная на предыдущей Лозаннской классификации 1977 г., выделяющей 15 типов эндокринных клеток [3]. Один из последних вариантов классификации представлен в таблице 1 [4].

Количество гормонов, выделяющееся в ЖКТ, превращает эту систему в важнейший орган внутренней секреции. Большинство эндокринных клеток и пептидергических нейронов желудочно-кишечного тракта располагается в желудке, тонкой кишке и поджелудочной железе, некоторое их количество имеется в пищеводе и толстой кишке.

Позднее выяснилось, что эндокринные клетки ЖКТ способны вырабатывать такие типичные гипоталамо-гипофизарные гормоны, как тиреотропный гормон (ТТГ) и адреноректоротропный гормон (АКТГ), а клетки гипоталамуса и гипофиза продуцируют типичный гормон желудочно-кишечного тракта – гастрин. Таким образом, гипоталамо-гипофизарная и желудочно-кишечная гормональные системы оказались во многом похожими.

Обобщая представление о гормонах ЖКТ, австрийский патолог Friedrich Feyrter в 1938 году сформулировал концепцию о существовании диффузной эндокринной системы, являющейся, по-видимому, наиболее древним звеном между нейрогенными и эндокринными механизмами управления структурами и функциями практически всех систем организма [5].

В 1968 г. A.G.E. Pearse удалось биохимически идентифицировать эндокринные клетки. Это дало возможность широко изучить локализацию эндокринных клеток в различных частях организма.

В 1975 г. после открытия диффузных эндокринных клеток в ЦНС, островках Лангерганса, сердце, бронхах, кишечнике, мочеполовых органах, почках, эндокринных железах и других органах A.G.E. Pearse создает новую эндокринологическую концепцию [6] и выступает с предложением объединить различные эндокринные клетки, способные вырабатывать полипептидные гормоны и биогенные амины в единую функционально активную клеточную систему, которую предложено назвать APUD-системой (Amine Precursore Uptake and Decarboxylation).

В 70–80-е годы прошлого века усилиями многих исследователей, в том числе R.Gilleman, APUD-теория была преобразована в концепцию диффузной пептидергической нейроэндокринной системы (ДПНЭС).

В конце 90-х годов XX века появились первые практические результаты, вытекающие из представления о наличии ДПНЭС. Именно тогда начинается регистрация препаратов, являющихся аналогами гормонов, продуцируемых в ее клетках. В первую очередь это аналоги кишечных гормонов, принимающие участие в регуляции углеводного обмена организма.

Гастроэнтеропанкреатическая эндокринная система – наиболее изученная часть ДПНЭС. Клетки и нейроны гастроэнтеропанкреатической эндокринной системы участвуют в синтезе и секреции регуляторных полипептидов, оказывающих гормональное действие на различные стороны деятельности органов пищеварения. В силу короткого времени существования и достаточно быстрой инактивации этих полипептидов в печени или непосредственно в кровотоке, их воздействие на органы вне системы пищеварения заметно меньше.

Системное воздействие гормонов, вырабатываемых в ЖКТ, впервые было обнаружено в результате снижения уровня глюкозы в крови под влиянием экстрактов слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки. Название «инкретин» для выделенного из слизи верхнего отдела кишечника гормона,

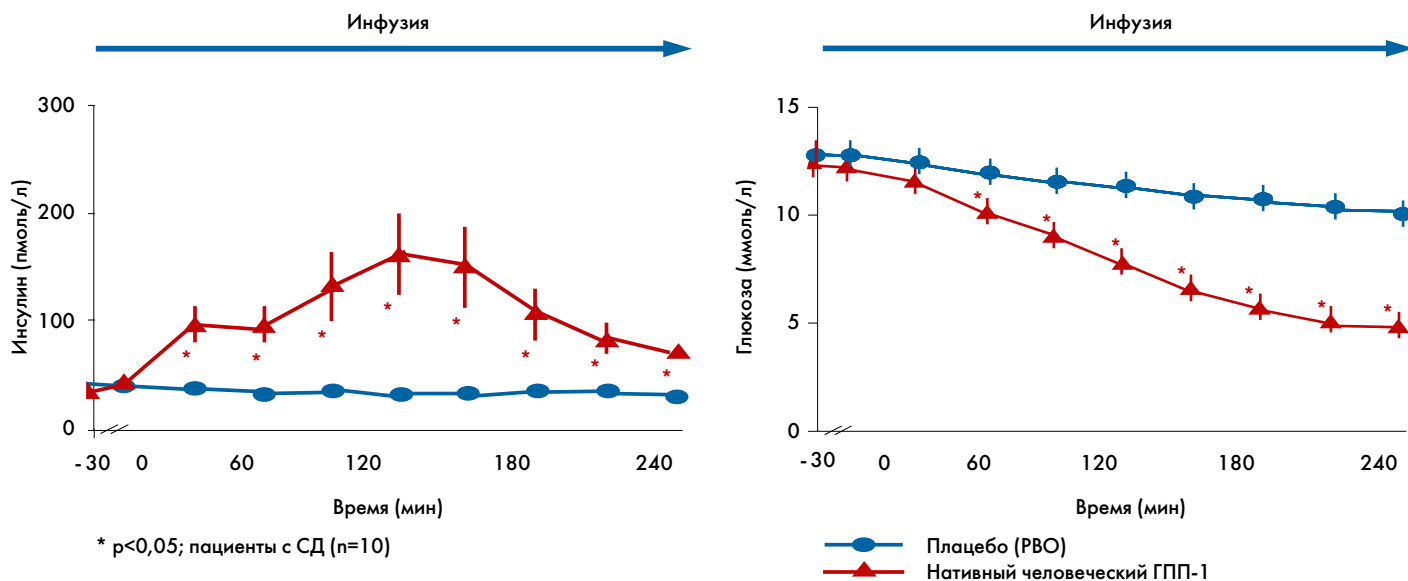


Рис. 1. Глюкозозависимое влияние ГПП-1 на секрецию инсулина

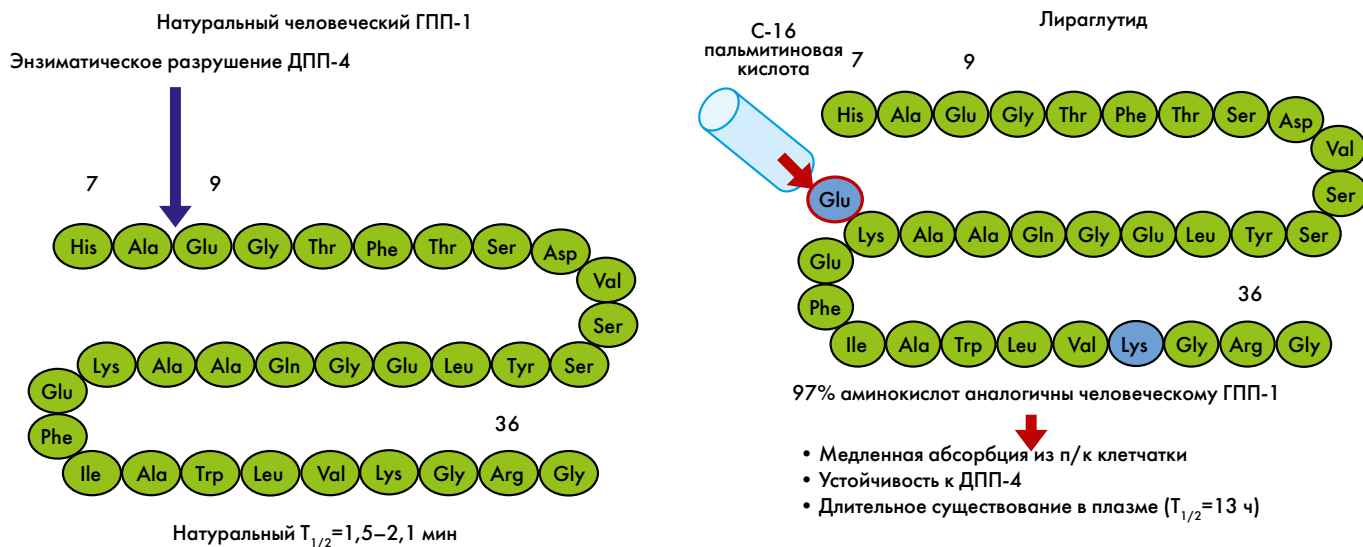


Рис. 2. Структура нативного ГПП-1 и лираглутида

вызывающего снижение уровня глюкозы крови, предложил в 1932 г. La Bagge.

Идея о том, что вещества, секретирующиеся в кишечнике, могут быть вовлечены в постпрандиальную регуляцию секреции инсулина, получила свое подтверждение в 60-е годы XX века, когда было обнаружено, что секреция инсулина в ответ на пероральную нагрузку глюкозой в 1,5–2 раза превышает таковую в ответ на ее внутривенное введение при достижении одинакового уровня гликемии. Данный феномен получил название «инкретинового эффекта». Первый гормон с инкретиновой активностью был выделен из экстракта дуоденальной слизи свиньи и назван глюкозозависимым инсулиноотропным полипептидом (ГИП), который синтезируется в К-клетках слизистой двенадцатиперстной и тощей кишки. Вторым гормоном, способным вызывать глюкозозависимую секрецию инсулина, является гормон, продуцируемый в L-клетках слизистой оболочки подвздошной и толстой кишки, — глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1). В результате быстрой протеолитической инактивации ферментом дипептилпептидазой-4 (ДПП-4) период полураспада активной формы нативного человеческого ГПП-1 менее 2 минут. Содержание ГПП-1 в крови у человека в межпищеварительный период находится в пределах от 5 до 10 пмоль/л и повышается после приема пищи до 50 пмоль/л.

Секреция ГПП-1 L-клетками регулируется нервными и эндокринными сигналами, которые инициируются поступлением пищи в желудок, а также прямым воздействием пищи на L-клетки. Существует проксимально-дистальная петля регуляции ответа L-клетки на компоненты химуса. Этим обусловлен двухфазный механизм секреции ГПП-1. Первая фаза секреции ГПП-1, длительностью 15–30 минут, возникает под влиянием гормональных и нервных факторов. Вторая, длительностью 30–60 минут, стимулируется прямым контактом компонентов химуса с L-клетками.

Рецепторы к этому ГПП-1 расположены в различных тканях и органах человеческого тела:

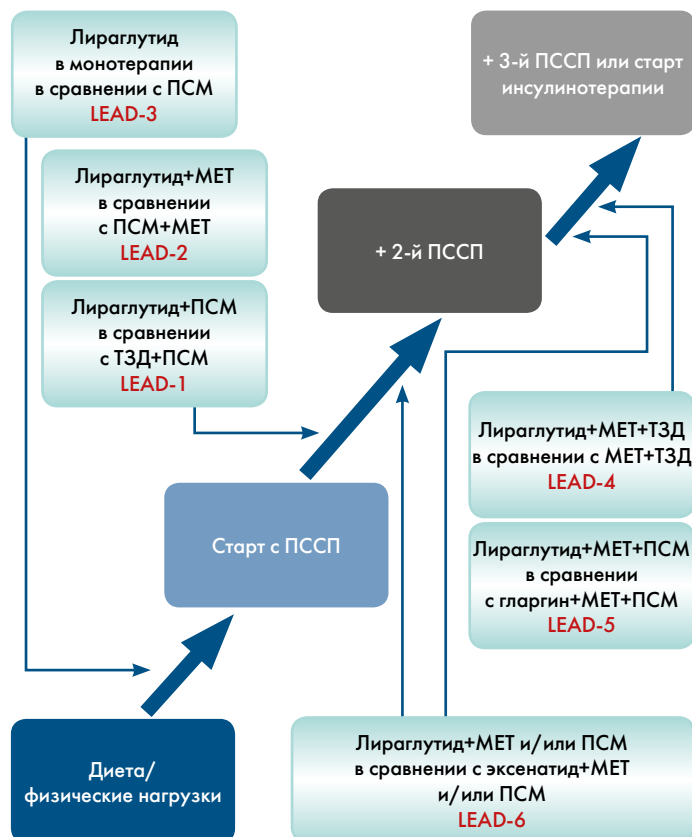
- островках Лангерганса поджелудочной железы;
- сердце и эндотелии сосудов;
- железах желудка;
- центральной и периферической нервной системе;
- легких;
- почках.

В результате ГПП-1 оказывает влияние на различные органы и системы (табл. 2).

У больных сахарным диабетом 2 типа (СД2) регулирующее влияние ГПП-1 на углеводный обмен значительно

нарушено, во-первых, из-за снижения его продукции, а во-вторых, в результате нарушения чувствительности β -клеток к нативному ГПП-1. Этим обусловлено ограничение возможности терапевтической коррекции нарушений углеводного обмена путем увеличения продолжительности жизни нативного ГПП-1.

Важно подчеркнуть, что инсулиноотропный эффект ГПП-1 носит глюкозозависимый характер (рис. 1) [7].



ПСМ – производные сульфонилмочевины

МЕТ – метформин

ТЗД – тиазолидиндионы

Все исследования продолжительностью 26 недель (LEAD-3=52 недели)

Рис. 3. Программа исследований LEAD в контексте прогрессирующего течения СД2

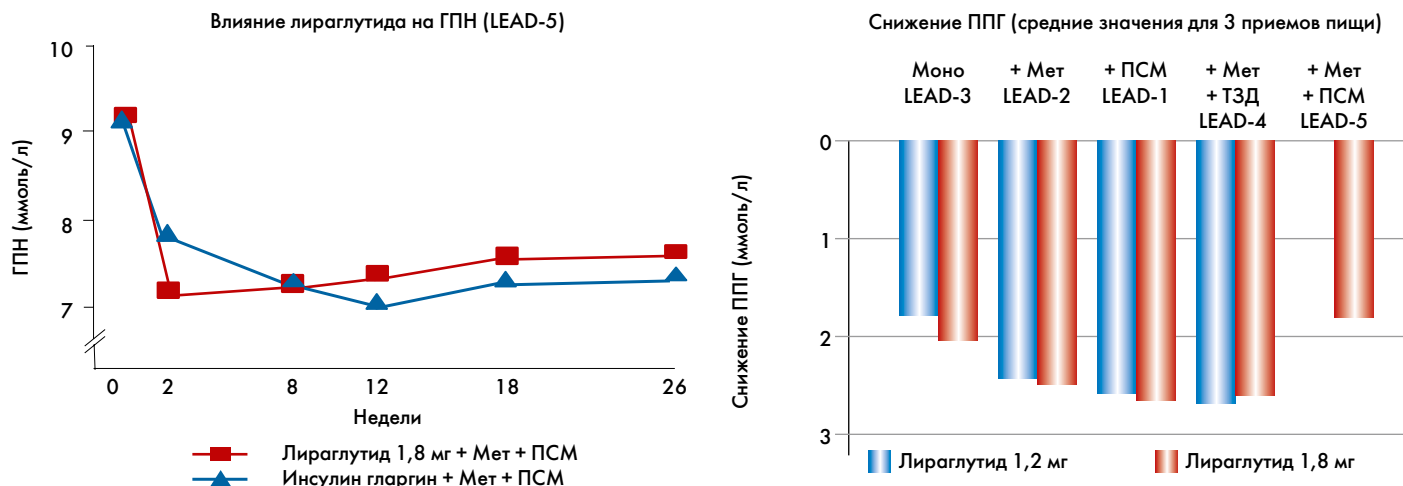
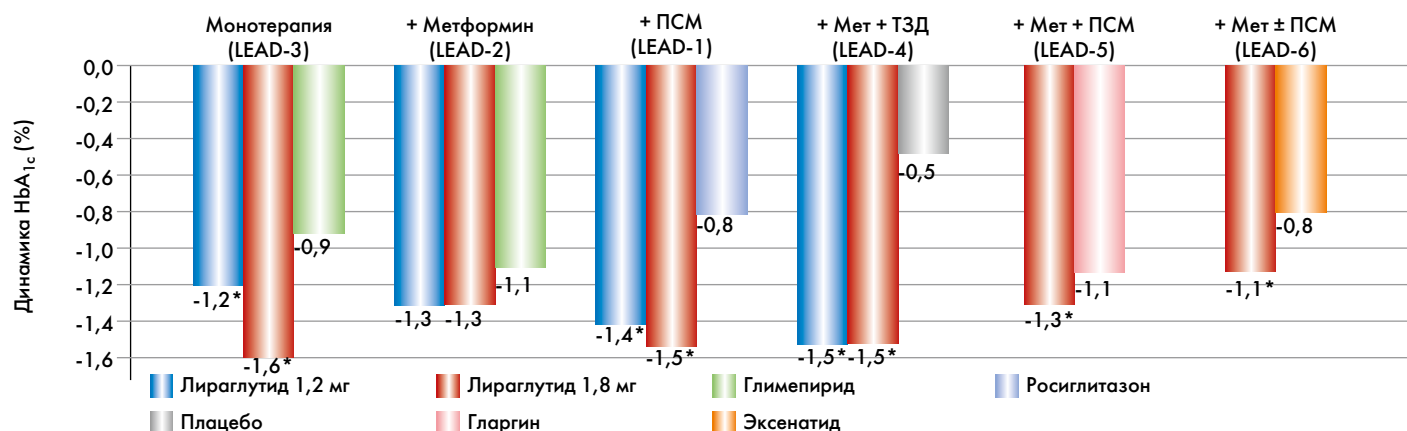
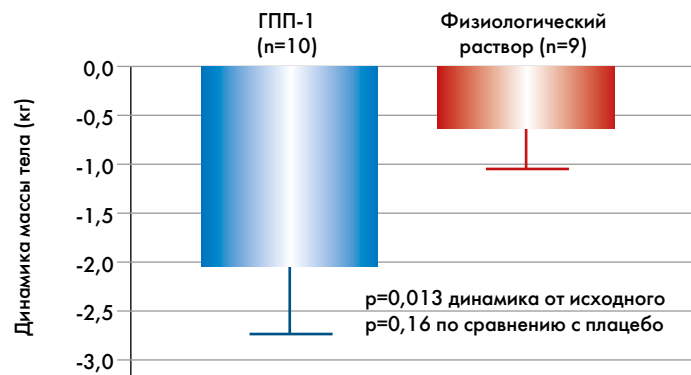
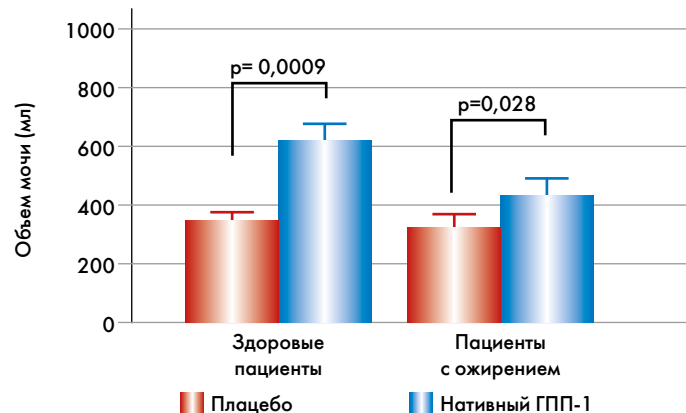


Рис. 4. Влияние лираглутида на уровень глюкозы плазмы натощак (ГПН) и постприанальной глюкозы (ППГ) при СД2

Рис. 5. Программа LEAD: снижение HbA_{1c} на фоне терапии лираглутидом

* Непрерывное введение ГПП-1 или физиологического раствора в течение 6 недель

Рис. 6. Динамика массы тела у больных СД2 при введении ГПП-1

* Инфузия нативного ГПП-1 со скоростью 1,5 пмоль/кг·мин
Рис. 7. Диурез у здоровых людей и пациентов с ожирением при инфузии ГПП-1

Это означает, что ГПП-1 стимулирует секрецию инсулина только при высоких значениях гликемии. Как только уровень глюкозы плазмы снижается до нормального уровня (примерно до 4,5 ммоль/л), инсулиностимулирующий эффект ГПП-1 прекращается [8].

Подобные свойства ГПП-1 не могли не привлечь внимание исследователей, разрабатывающих новые подходы в лечении больных СД2.

Учитывая, что нативный ГПП-1 разрушается в организме в течение 2 минут, были приняты попытки продлить жизнедеятельность этой субстанции в организме человека, несколько модифицировав его молекулу.

Лираглутид (Виктоза) представляет собой первый аналог человеческого ГПП-1 длительного действия. Созданный с помощью генно-инженерных технологий, лираглутид на 97% гомологичен по аминокислотному составу нативному ГПП-1. Молекула лираглутида была получена в результате модификации ГПП-1 человека путем замены одной аминокислоты (аргинина на лизин) в позиции 34 и добавления к лизину в позиции 26 C16 пальмитиновой кислоты (рис. 2) [9].

Эти изменения обеспечили резистентность лираглутида к действию фермента ДПП-4, а также его способность связываться с альбумином плазмы и образовывать мицелло-по-

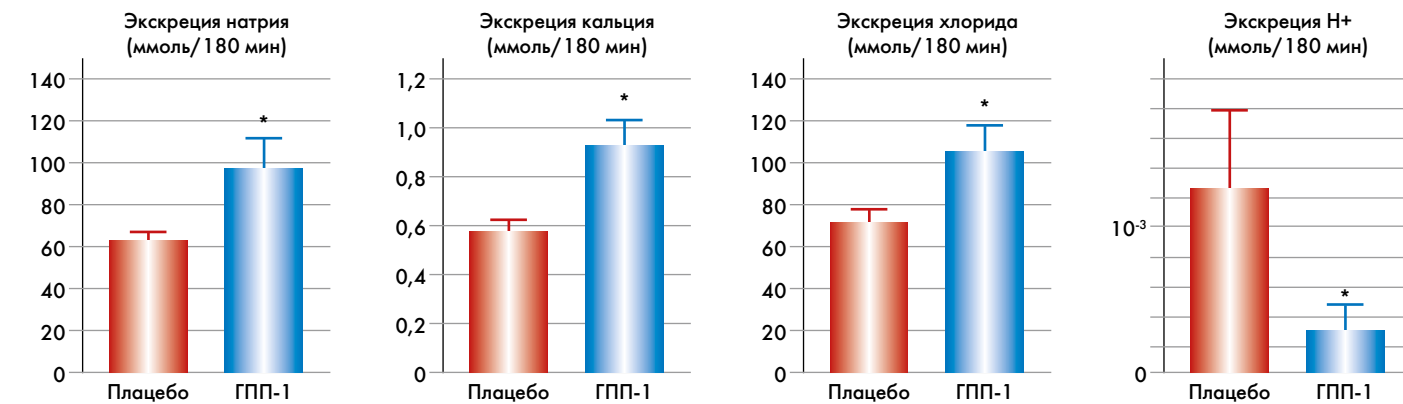
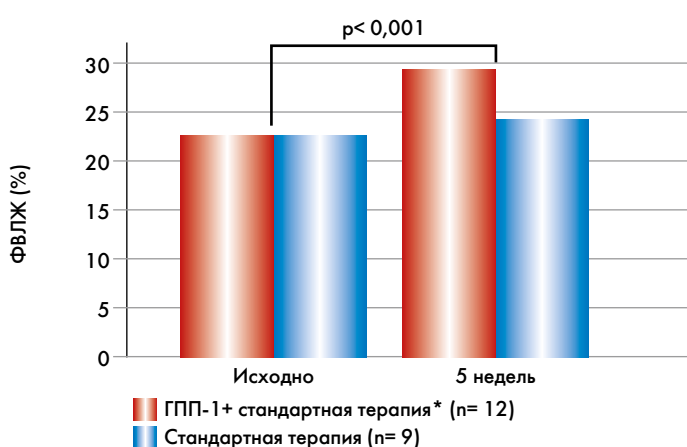
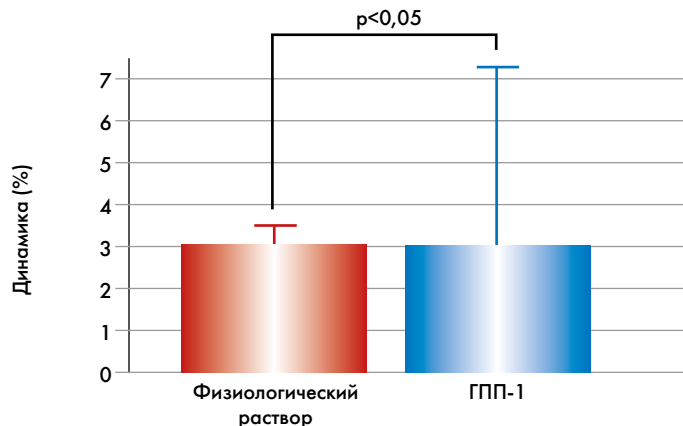
* $p < 0,05$

Рис. 8. Влияние нативного ГПП-1 на экскрецию электролитов у пациентов с ожирением



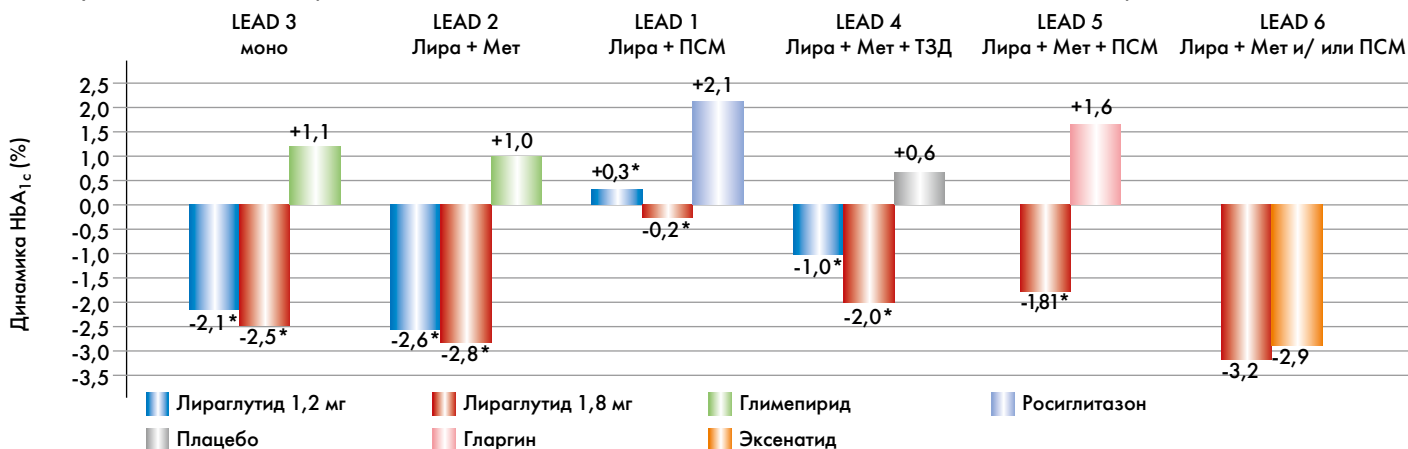
* Постоянная стандартная терапия сердечной недостаточности: ингибитор ангиотензин-превращающего фермента и/или блокатор ангиотензиновых рецепторов, β -блокатор, антагонист альдостерона, петлевой диуретик и дигоксин

Рис. 9. Влияние нативного ГПП-1 на функцию левого желудочка у больных с застойной сердечной недостаточностью



Данные представлены в виде среднее значение + СО

Рис. 10. Влияние нативного ГПП-1 на функцию эндотелия у пациентов с СД2 и ишемической болезнью сердца



* — Значимо в сравнении с препаратом сравнения

Рис. 11. Снижение массы тела при терапии лираглутидом у больных СД2 добные агрегаты в подкожно-жировой клетчатке, которые медленно всасываются из подкожно-жирового депо и долго циркулируют в крови. При этом период полужизни препарата увеличился до 13 часов, что обеспечивает его стабильную концентрацию и стойкий терапевтический эффект в течение 24 часов при введении всего 1 раз в день.

Эффективность и безопасность применения лираглутида у больных СД2 была оценена в программе клинических исследований 3 фазы LEAD (Liraglutide Effect and Action In Diabe-

tes). В 6 исследованиях этой программы были вовлечены около 4,5 тысяч больных СД2, из которых 2,7 тысячи человек получали лираглутид в течение 1 года (рис. 3) [8, 10, 11, 12].

- LEAD-1 – сравнение эффективности комбинации глимепирид (4 мг) + лираглутид (в дозе 1,2 мг или 1,8 мг в сутки) или росиглитазон (4мг);
- LEAD-2 – сравнение эффективности комбинированной терапии метформином (2000 мг) + лираглутид (в дозе 1,2 мг и 1,8 мг в сутки) или глимепирид (4 мг/сутки);

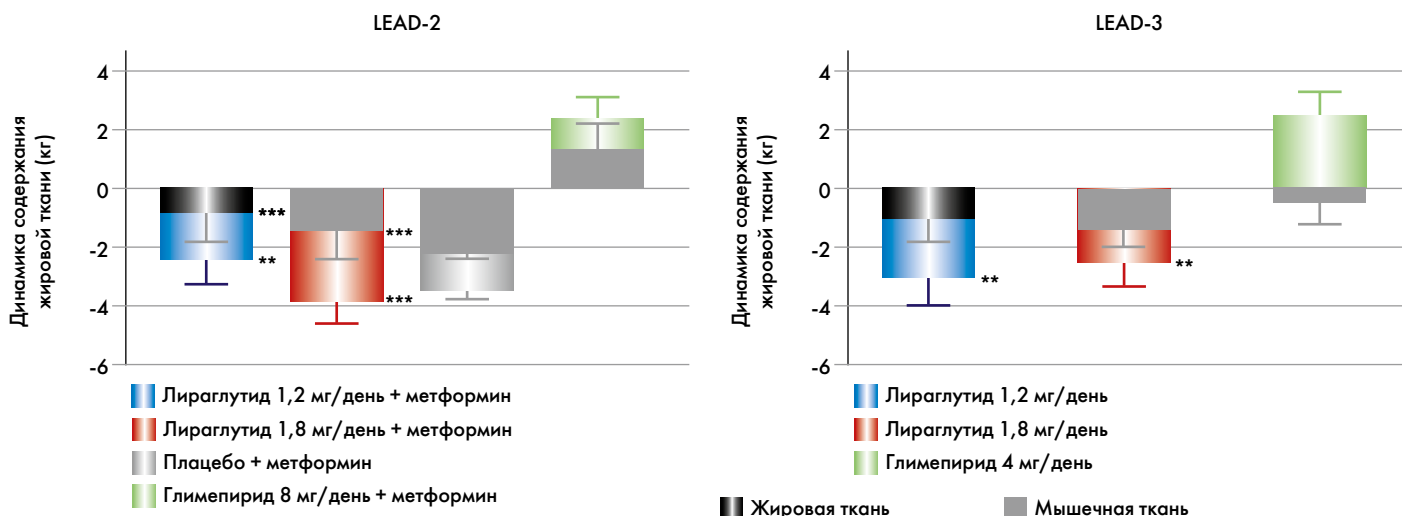
DEXA-скан; Среднее $\pm$ CO** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$ в сравнении с глимепиридом + метформин (LEAD-2) и в сравнении с глимепиридом (LEAD-3)

Рис. 12. Динамика содержания жировой ткани на фоне терапии лираглутидом у больных СД2

- LEAD-3 — оценка эффективности монотерапии лираглутидом (в дозе 1,2 мг и 1,8 мг в сутки) по сравнению с глимепиридом (8 мг);
- LEAD-4 — сравнение эффективности комбинированной терапии метформином (2000 мг) + росиглитазоном (8 мг) + лираглутидом (1,2 или 1,8 мг в сутки)/плацебо;
- LEAD-5 — сравнение эффективности комбинированной терапии метформином (2000 мг) + глимепиридом (8 мг) + лираглутидом (1,2 мг или 1,8 мг в сутки) или инсулином гларгин;
- LEAD-6 — сравнение эффективности комбинации метформин + производная сульфонилмочевины (ПСМ) + лираглутид (1,8 мг в сутки) с комбинацией метформин + ПСМ + эксенатид (10 мкг 2 раза в сутки).

Анализ влияния лираглутида (Виктоза®) на показатели углеводного обмена свидетельствует об эффективном улучшении гликемического контроля при добавлении лираглутида к терапии пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП) у больных СД2 (рис. 4) [10]. Так, было показано, что монотерапия лираглутидом, а также его применение в комбинации с другими сахароснижающими препаратами достоверно увеличивает корригирующий эффект антидиабетической терапии.

Доказано также, что при использовании в качестве сахароснижающей терапии лираглутида уровень HbA_{1c} снижается более эффективно (рис. 5) [8, 10–13].

При этом снижение HbA_{1c} при монотерапии лираглутидом составило 1,6% за 52 недели лечения, а количество больных, достигших целей лечения ($HbA_{1c} < 7,5\%$), достигало 62%.

Результаты клинических исследований показали, что лираглутид проявляет не только сахароснижающие свойства нативного ГПП-1, но и ряд его кардиопротективных воздействий. ГПП-1 снижает массу тела, способствует увеличению диуреза и экскреции электролитов (натрия, хлора и кальция) (рис. 6–8) [14, 15], снижает размеры некроза при инфаркте миокарда на ишемической модели у крыс, улучшает постреперфузионную функцию миокарда у животных; повышает сократимость миокарда при дилатационной гипертрофии в эксперименте у животных, увеличивает фракцию выброса левого желудочка у больных с застойной сердечной недостаточностью (рис. 9) [16].

Активно воздействуя на функцию эндотелия, ГПП-1 реально препятствует развитию сосудистого атеросклероза у больных СД2 (рис. 10) [17].

Анализ результатов исследований LEAD во многом подтвердил наличие кардиопротективных свойств у лираглутида. Так, в исследованиях LEAD-1-6 применение лираглутида, как

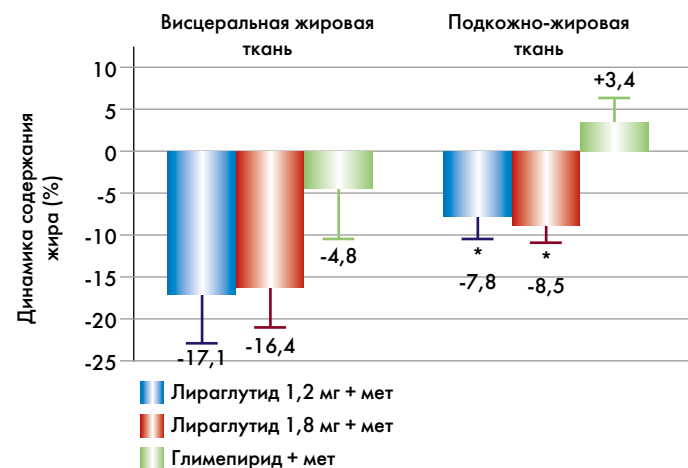
в виде монотерапии, так и в комбинации с глитазонами и инсулином гларгином, которые традиционно вызывают увеличение массы тела, приводило к значительному снижению массы тела (рис. 11) [8, 10–13].

При этом снижение веса (от 2 до 7 кг) происходит в основном за счет уменьшения висцерально-жировой ткани, что подтверждается уменьшением окружности талии на 3–3,6 см (рис. 12, 13) [18].

Кроме того, в исследованиях LEAD было отмечено достоверное снижение систолического артериального давления (САД), которое наблюдалось уже через 2 недели от начала лечения и достигало -6,6 мм рт.ст. при использовании лираглутида в дозе 1,2 мг и -5,5 мм рт.ст. — при использовании в дозе 1,8 мг (рис. 14).

Также на фоне приема лираглутида в дозе 1,8 мг в сутки снижался уровень таких биомаркеров сердечно-сосудистого риска, как триглицериды, ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1) и натрийуретический пептид типа В (BNUP) (рис. 15), что свидетельствует об уменьшении повреждения миокарда при применении данного препарата [19, 20].

Учитывая, что СД2, как правило, сопровождается той или иной степенью дислипидемии, снижение под влиянием ли-

Данные КТ-сканирования (данные представлены как средние $\pm$ CO)* $p < 0.05$ в ср. с глим+ мет ($n = 160$)

LEAD-2 суб/ исследование, представлено в оригинале Jendle et al. Diabetes 2008; 57(Suppl. 1):A32.

Рис. 13. Динамика содержания жировой ткани на фоне терапии лираглутидом у больных СД

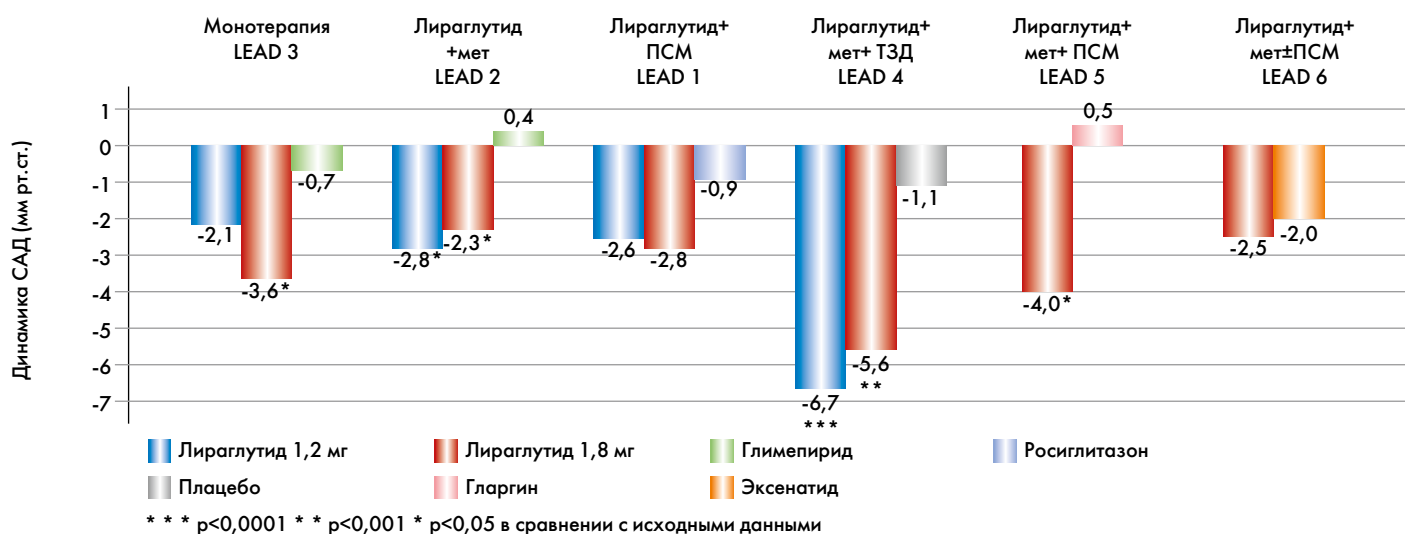


Рис. 14. Динамика САД на фоне терапии лираглутидом у больных СД2

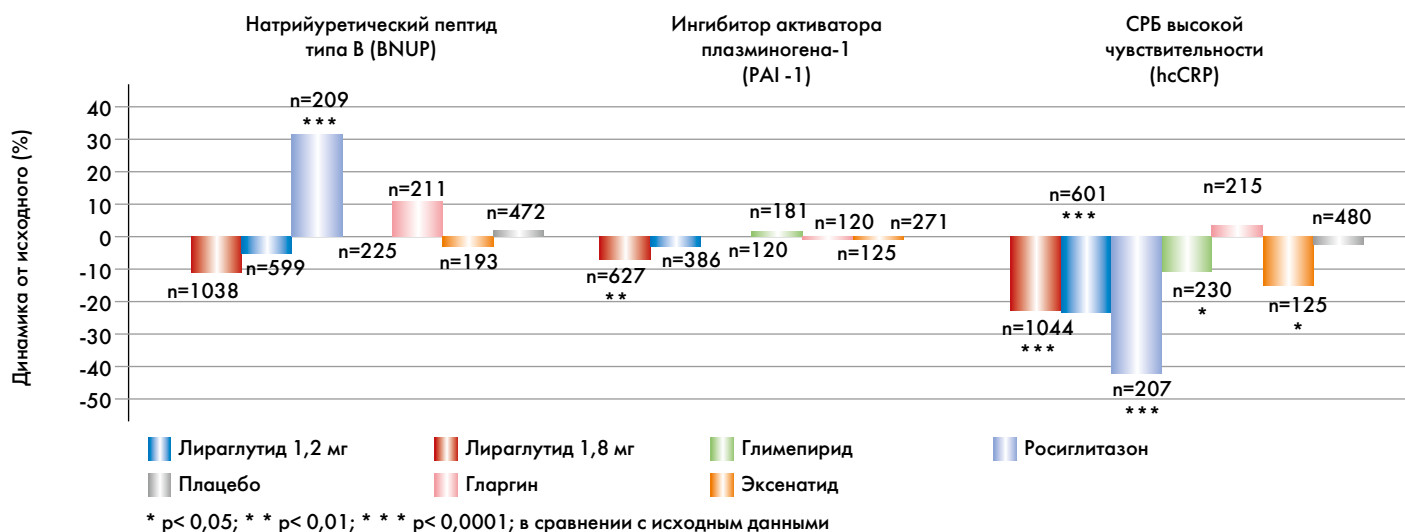


Рис. 15. Динамика биомаркеров сердечно-сосудистого риска на фоне терапии лираглутидом у больных СД2

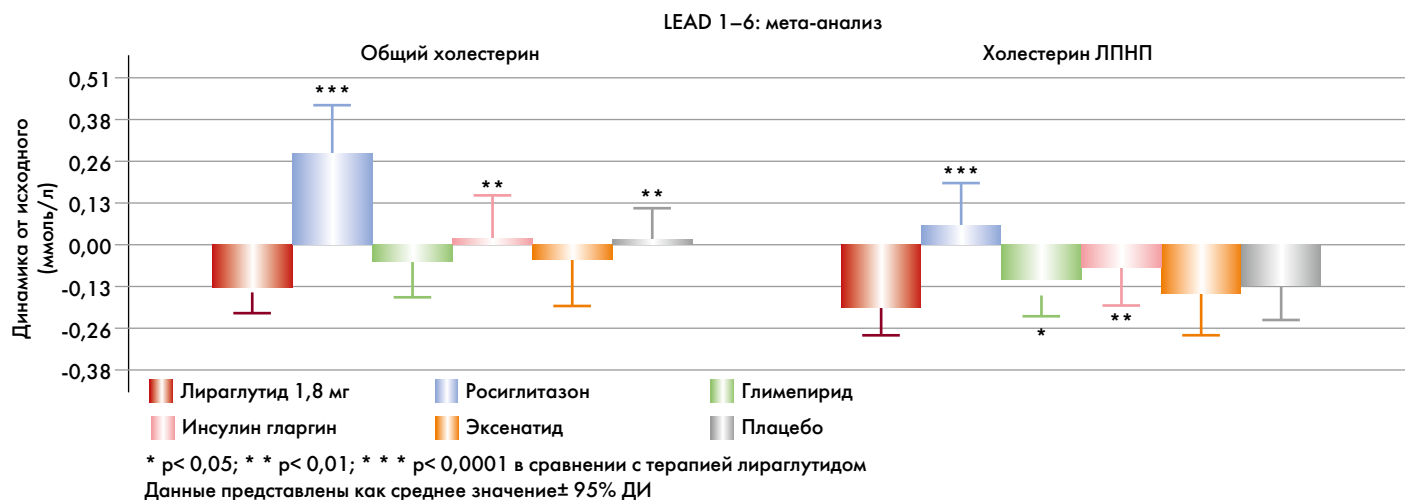


Рис. 16. Динамика общего холестерина и холестерина ЛПНП на фоне терапии лираглутидом у больных СД2

раглутида наиболее атерогенных фракций липидного спектра больных СД2 является одним из наиболее привлекательных свойств данного лекарственного средства (рис. 16).

Полученные данные позволяют ожидать улучшения сердечно-сосудистого прогноза у больных СД2, леченных лираглутидом.

Безусловно, подобный прогноз должен быть подтвержден проведением дальнейших хорошо спланированных исследований. Таких, как начавшееся в 2011 г. новое широкомасштабное международное исследование LEADER™ (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results), целью которого является тщательно изучить сердечно-сосуди-