

Глюкагон и α -клетки – новая терапевтическая мишень в лечении сахарного диабета

¹Петунина Н.А., ¹Трухина Л.В., ¹Синицына Е.И., ^{1,2}Шестакова М.В.

¹ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва
(ректор – член-корр. РАМН П.В. Глыбочко)

²ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва
(директор – академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Десятки исследований последних лет посвящены глюкагону, его физиологическому действию в поддержании нормального уровня глюкозы и роли в патогенезе диабета. В настоящем обзоре представлены данные, раскрывающие основные этапы образования и дифференцировки эндокринных клеток поджелудочной железы. Основное внимание уделено α -клеткам и основным механизмам действия глюкагона. Представлены новые направления и перспективы коррекции углеводного обмена у больных сахарным диабетом, основанные на коррекции секреции глюкагона.

Ключевые слова: сахарный диабет; глюкагон; α -клетки; регуляция экспрессии; функциональные β -клетки; инкретины; биоактивные гастроэнтеропанкреатические гормоны

Glucagon and α -cells as a novel therapeutic target in the management of diabetes mellitus

¹Petunina N.A., ¹Truhina L.V., ¹Sinicyna E.I., ^{1,2}Shestakova M.V.

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

²Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

For the past several years, a number of studies addressed glucagon and its role in glycemic homeostasis and the development of diabetes mellitus. Current review discusses basic developmental stages of pancreatic islets with special regard for the role of α -cells and basic mechanisms of glucagon function. We also highlight promising approaches to diabetes compensation based on adjustment of glucagon secretion.

Keywords: diabetes mellitus; glucagon; α -cells; expression regulation; functioning β -cells; incretins; bioactive gastrointestinal hormones

DOI: <http://dx.doi.org/10.14341/2072-0351-815>

Согласно бигормональной гипотезе, предложенной в 1975 г. R. Unger, ключевыми гормонами, регулирующими углеводный обмен, являются инсулин и глюкагон. Несмотря на то, что функция глюкагона в регуляции гомеостаза глюкозы у здоровых людей изучена достаточно, его роль в развитии сахарного диабета 2 типа (СД2) остается недооцененной. Множество исследований последнего десятилетия показали, что ключевая роль в развитии гипергликемии натощак и постпрандиально у пациентов с СД2 принадлежит именно глюкагону. Патопизиология СД2 характеризуется не только инсулинорезистентностью и нарушением секреции инсулина, но и гиперглюкагонемией натощак, нарушением подавления выработки глюкагона при пероральном поступлении глюкозы, а также гиперпродукцией глюкагона в ответ на прием пищи.

Структура островков Лангерганса

Островки, впервые обнаруженные Лангергансом в 1869 г., содержат 5 различных типов клеток, каждый из которых продуцирует свой собственный гормон. У мышей β -клетки, продуцирующие инсулин, занимают

60–80% от клеток, составляющих островок, и локализованы в его ядре, тогда как остальные клетки располагаются в так называемом покровном слое. Это α -клетки, секретирующие глюкагон (занимают 10–20% от клеток островков), δ -клетки, секретирующие соматостатин, рр-клетки, производящие панкреатический пептид, и ϵ -клетки, продуцирующие грелин [1]. У человека α -, рр-, δ - и ϵ -клетки обнаруживаются как на периферии, так и в центре островков. Такая разница в строении островков поджелудочной железы у человека и грызунов объясняется особенностями паракринной регуляции.

Удобной моделью для изучения развития и дифференцировки эндокринных клеток поджелудочной железы послужили мыши. Первые гормонпродуцирующие клетки были обнаружены у них на 9-й день эмбрионального развития, большинство этих клеток было глюкагонпродуцирующими. Первые инсулинпродуцирующие клетки были обнаружены на 10-й день, причем это были клетки, производившие инсулин и глюкагон одновременно. На 13-й день была обнаружена вторая генерация гормонпродуцирующих клеток, и она уже включала глюкагон-, инсулин-, соматостатин-, грелин- и РР-продуцирующие клетки. Миграция и дифференцировка клеток с образованием компактных

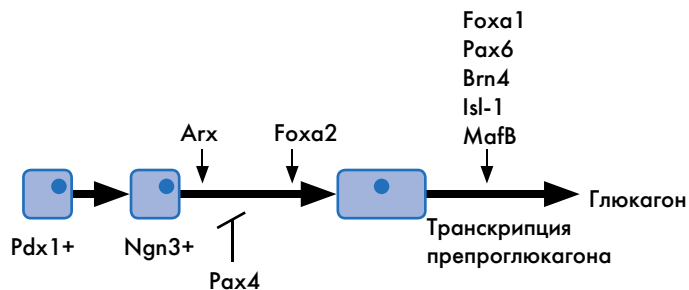


Рис. 1. Дифференцировка α-клеток.

структур (островков Лангерганса) происходила в период с 16-го дня и до рождения [2].

Эндокринные клетки поджелудочной железы у человека дифференцируются из предшественников протоковых клеток. Популяция эндокринных клеток начинает расширяться в раннем постнатальном периоде. Во взрослом состоянии последующая пролиферация, вероятно, включает репликацию существующих островковых клеток и их новообразование [3].

Дифференцировка α- и β-клеток

α-Клетки вместе с энтероцитами, бокаловидными клетками и клетками Паннета происходят из общих мультипотентных клеток в кишечных криптах, формирующихся из энтодермы. После дифференцировки всех этих клеток из предшественницы происходит их миграция на верхушку кишечной ворсинки, затем они возвращаются обратно, цикл повторяется каждые 3–4 дня [4]. Дифференцировка α-клеток происходит под влиянием большого количества факторов (рис. 1).

Основные гены, участвующие в дифференцировке эндокринных клеток поджелудочной железы, относятся к кластеру хоумбокс-содержащих генов (*Pdx1+* – *Pancreas duodenum homeobox-1*, *Arx* – *Aristaless related homeobox*, *Pax4* *Paired homeobox gene 4*, *FoxA2* – *forkhead homeobox A2*, *FoxA1* – *forkhead homeobox A1*, *Pax 6* – *paired homeobox 6*, *Isl-1* – *ISL LIM homeobox 1*, *Nkx2.2* *Nk 2 homeobox-2*, *Nkx6.1* *Nk 6 homeobox-1*).

У мышей *Pdx1*-ген активируется в клетках-предшественниках первичной кишки на 8–9-й день эмбриогенеза. В начале развития он экспрессируется во всех клетках эпителиального ростка. В поздние периоды развития плода и у взрослых высокий уровень экспрессии *Pdx1* сохраняется только в β- и δ-клетках, а также некоторых протоковых клетках. В экспериментах с моделированием нарушения экспрессии *Pdx1* обнаруживалось увеличение количества α-клеток. Происходит ли это вследствие уменьшения подавления β-клетками развития α-клеток или из-за преобразования β-клеток в α-клетки, пока неизвестно.

Pdx1-клетки дифференцируются в Нейрогенин 3+ (*Ngn3+* или *Neurog 3*) эндокринные клетки-предшественники. Клетки, экспрессирующие *Ngn3+*, в большом количестве обнаруживаются только в период эмбрионального развития. Эти клетки не продуцируют ни глюкагон, ни инсулин, но способствуют росту всех эндокринных клеток поджелудочной железы [2]. Различные наблюде-

ния показали, что *Ngn3+*-экспрессирующие клетки-предшественники проходят через различные этапы развития. Так, молодые *Ngn3+* экспрессирующие клетки увеличивают рост исключительно α-клеток, тогда как на поздних стадиях развития эти клетки увеличивают рост β-, PP- и δ-клеток [1].

Далее целый ряд факторов транскрипции направляет формирующиеся эндокринные клетки по четырем основным путям развития. Эти факторы могут быть разделены на ранние (такие как *Nkx2.2*, *Nkx6.1*, *Pax4* или *Arx*), которые соэкспрессируются вместе с *Ngn3* в эндокринных клетках-предшественниках, и поздние факторы (включая, *Pax6*, *Isl1*, *MafA* или *Pdx1*), которые обнаруживаются в более зрелых клетках [5]. Остановимся на некоторых из них более подробно.

Гены *Arx* и *Pax-4*

Гены *Arx* и *Pax-4* имеют специфическое действие на пролиферацию клеток островков. *Arx* необходим для развития α-клеток и достаточной промоции α- и PP-линий во время морфогенеза поджелудочной железы, *Pax-4* ген способствует гибели β- и δ-клеток, приводя к уменьшению их количества и увеличению количества α-клеток. Интересным открытием является то, что нарушенное действие *Arx* на β-клетки у взрослых может привести к их перерождению в клетки, проявляющие свойства α- и PP-клеток. Локальная же экспрессия *Pax-4* в развивающейся поджелудочной железе мышей приводит к тому, что в увеличенных островках Лангерганса формируются клетки, проявляющие свойства β-клеток. Более того, нарушение его экспрессии ведет к тому, что количество α-клеток соответствует увеличению инсулин-продуцирующих клеток. Эксперименты на родственных линиях демонстрируют превращение глюкагон-продуцирующих клеток в инсулин-продуцирующие, которые проявляют все остальные свойства истинных β-клеток. Было продемонстрировано, что долговременное превращение α-клеток в β-подобные клетки, индуцированное нарушенной экспрессией *Pax4*, приводит к стимуляции новообразования α-клеток. Это происходит по механизму продолжительной активации клеток-предшественниц, расположенных в выстилке протоков, которые реактивируются экспрессией *Ngn3*. Этот повторяющийся цикл приводит к гиперплазии островков. Интересно, что такой процесс у молодых животных с химически индуцированным СД является достаточным, чтобы обратить болезнь вспять [6].

Ген *Pax-6*

Ген *Pax-6* экспрессируется во всех эндокринных клетках поджелудочной железы и требуется для экспрессии генов, обеспечивающих функции α-, β- и δ-клеток [7]. *Pax-6* играет решающую роль в экспрессии гена глюкагона (*Gcg*) и регуляции превращения проглюкагона в глюкагон в α-клетках. После подавления или удаления *Pax-6* у мышей, уровень мРНК глюкагона сильно снижается. Отмечается, что *Pax-6* необходим для дифференцировки

L-клеток кишечника и экспрессии *Gcg*-гена в этих клетках. Предполагается, что продукция глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) также может зависеть от *Pax-6* [8].

Структура гена глюкагона

Ген глюкагона (*Gcg*) экспрессируется в α -клетках эндокринной части поджелудочной железы, но также его экспрессия возможна и в L-клетках кишечника, и в специфических областях головного мозга. Сигнальный пептид отщепляется от препроглюкагона, далее кодируется *Gcg* мРНК для получения проглюкагона, который является предшественником для образования пептидов (включая глюкагон, глюкагоноподобные пептиды 1 и 2).

Глюкагон образуется в α -клетках поджелудочной железы путем расщепления проглюкагона прогормон-конвертазой-2 (*Pcsk2*), в то время как глюкагоноподобные пептиды (GLP-1, GLP-2) синтезируются одновременно в L-клетках кишечника и в некоторых клетках ЦНС путем расщепления прогормон-конвертазой-1 (*Pcsk1*). Таким образом, большая часть проглюкагона преобразуется в глюкагон. Тем не менее, в некоторых ситуациях, к примеру, при повреждении β -клеток, GLP-1 может обнаруживаться в клетках островков одновременно с глюкагоном. При альтернативном или неполном расщеплении проглюкагона

могут образовываться некоторые другие пептиды, например, глицентин и оксинтомодулин, которые были описаны, но их физиологическая роль до сих пор мало изучена [9, 10] (рис. 2).

Гипотезы регуляции экспрессии гена глюкагона

Предполагается, что экспрессия гена глюкагона происходит по умолчанию: при отсутствии специфических факторов, таких как *Pdx1*, *Pax4* и *Nkx6.1*, достаточно наличия других островковых факторов для экспрессии гена глюкагона и для дифференцировки α -клеток. Тем не менее, у мутантных мышей с недостатком *Pax6*, *FoxA 2* или *Arx* α -клетки отсутствовали или были представлены в небольшом количестве. Это подтверждает, что перечисленные факторы наиболее важны для дифференцировки α -клеток [8].

Другими важными факторами транскрипции являются гены *FoxA1* и *FoxA2*, представленные в α -клетках и в период развития, и во взрослом состоянии. Исследования на мутантных мышях показали, что *FoxA1* участвует в транскрипции гена глюкагона, в то время как *FoxA2* в большей степени участвует в дифференцировке α -клеток.

Maf B (*musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene homolog B*) экспрессируется у взрослых исключительно

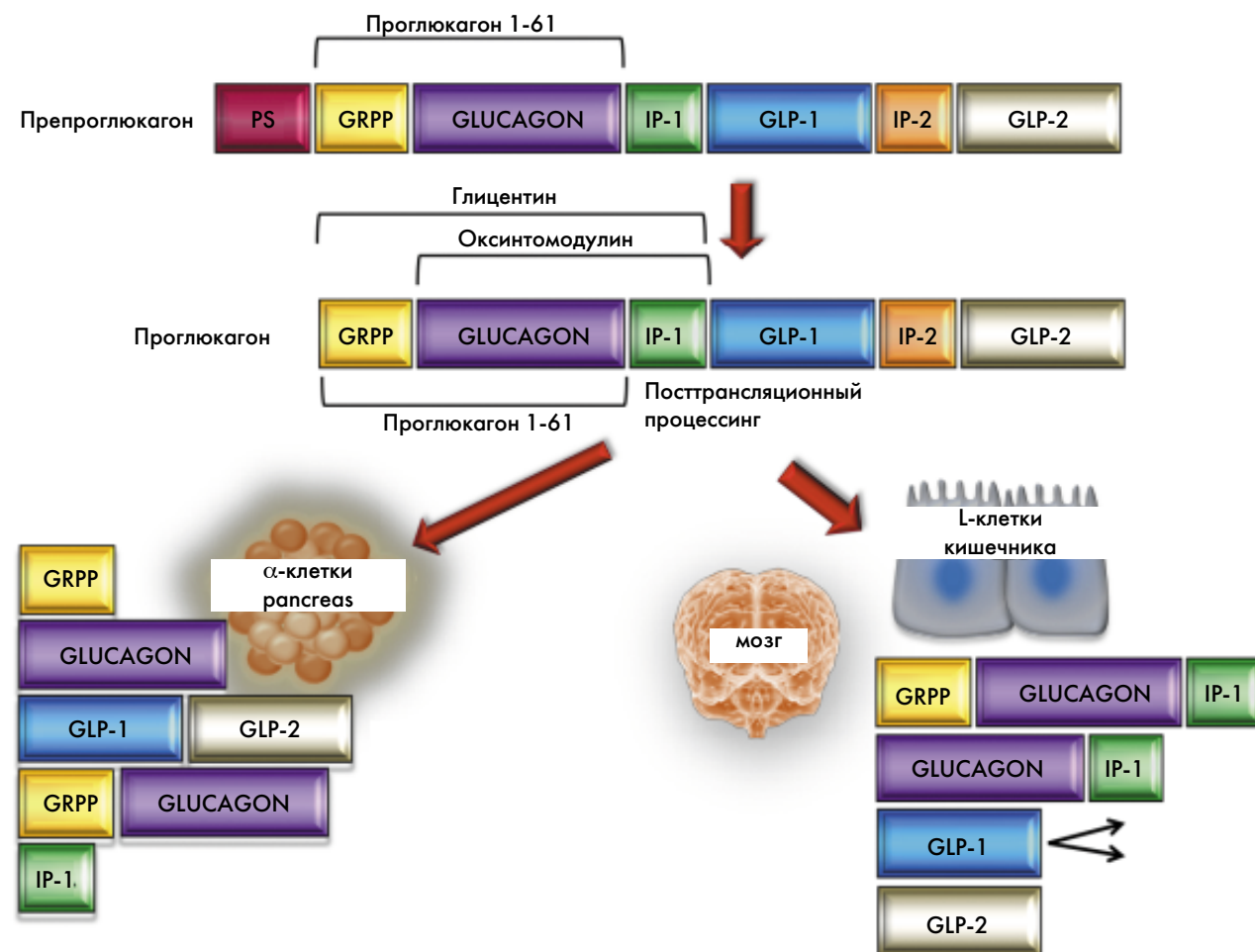


Рис. 2. Синтез глюкагона.

в α -клетках, однако в период развития встречается и в α -, и в β -клетках. Эксперименты на мышах, лишенных MafB, показали, что этот фактор регулирует основные этапы дифференцировки обоих типов клеток: и инсулин-, и глюкагонпродуцирующих [8].

Регуляция секреции глюкагона

Предполагают, что периферическая концентрация глюкагона неточно отражает истинную секрецию α -клеток вследствие печеночного клиренса. Тем не менее, эти данные являются спорными. Концентрация глюкагона натощак довольно низкая и равна 10 пмоль/л. Являясь частью регуляции углеводного обмена, секреция глюкагона зависит от концентрации глюкозы в плазме. При падении уровня глюкозы до 2–3 ммоль/л, концентрация глюкагона возрастает до 40 пмоль/л и снижается до 1–2 пмоль/л, когда уровень глюкозы повышается до 10–12 ммоль/л [11]. Новые работы демонстрируют комплексные, но несколько усложненные регуляторные механизмы, моделирующие глюкагоновый ответ α -клеток, с участием панкреатических и эндокринных гормонов (инсулин, соматостатин, эпинефрин, инкретины), Zn^{2+} , питательных веществ, центральной и автономной нервной систем [12].

Роль инсулина

Различные исследования *in vivo* и *in vitro* доказали, что инсулин подавляет выработку глюкагона. Исследования на α IRKO мышах доказали, что *in vivo* регулирующее действие инсулина необыкновенно важно для реализации функции α -клеток. Несмотря на то, что у нокаут-мышей глюкагоновый ответ на фоне голодной гипогликемии, сопровождающейся гипoinsулинемией, был значительно снижен, подопытные демонстрировали усиление глюкагонового ответа на гипогликемию, вызванную гиперинсулинемией. Напротив, в контрольной группе глюкагоновая секреция была выше в первом случае и подавлялась во втором [12]. Это доказывает, что α IRKO мыши не способны чувствовать вариации уровня инсулина и, соответственно, адаптировать секрецию глюкагона. Интересно, что стреп-

тозотонин-индуцированная (STZ) гипергликемия, вторичная по отношению к гипoinsулинемии, вызвала похожее повышение уровня глюкагона в плазме крови как в группе контроля, так и у α IRKO мышей. Затем мышам, находившихся под воздействием STZ, пролечили фторидунином, на фоне чего уровень глюкагона снизился до значений, сравнимых со значениями у мышей с нормогликемией, не подвергавшихся воздействию. Это исследование доказывает, что *in vivo* гипергликемия стимулирует секрецию глюкагона α -клетками без участия инсулина, а внутривенный эффект инсулина играет центральную роль в физиологическом подавлении секреции глюкагона в ответ на гипергликемию. Это также демонстрирует, что гипогликемия может стимулировать секрецию глюкагона независимо от инсулина, так как в обеих группах (контрольной и α IRKO) происходило значительное увеличение секреции глюкагона на фоне гиперинсулинемии выше физиологических значений. Важно отметить, что этот феномен может быть частично обусловлен действием других веществ, влияющих на секрецию глюкагона, таких как глутамат, нейротрансмиттеры [12].

Роль инкретинов

Инкретины – гормоны, выделяемые эндокринными клетками кишечника, которые усиливают глюкозозависимую секрецию инсулина, обеспечивая тем самым «инкретиновый эффект» – разницу в уровне секреции инсулина в ответ на внутривенное и пероральное поступление глюкозы. У млекопитающих известны следующие инкретины: глюкозозависимый инсулиотропный пептид (GIP) и GLP-1. GIP и GLP-1 закодированы индивидуальной генной последовательностью в геноме человека. GIP-ген кодирует исключительно GIP и экспрессируется в K-клетках кишечника. GLP-1 кодируется геном проглюкагона (*Gcg*). У млекопитающих существует также GLP-2, который регулирует пролиферацию клеток кишечника, участвует в их функционировании, а также способствует делению клеток костной ткани и нейропротекции. Интересно, что в то время как действие глюкагона одинаковое у всех живых организмов, действие GLP-1 сильно раз-

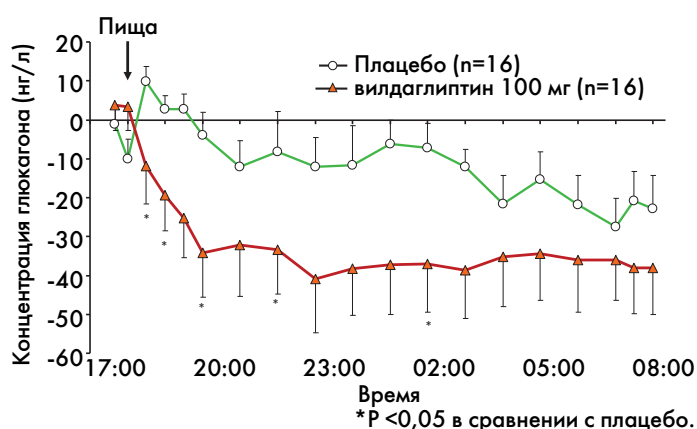


Рис. 3. Влияние ингибитора ДПП-4 (вилдаглиптина) на секрецию глюкагона [14].

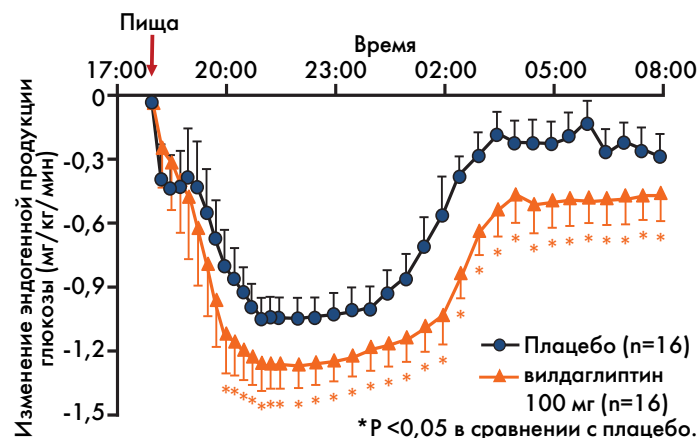


Рис. 4. Влияние ингибитора ДПП-4 (вилдаглиптина) на эндогенную продукцию глюкозы печенью [14].

личается у млекопитающих и рыб, а GLP-2 определяется только у млекопитающих. Функционирование *GIP*-гена было описано у ограниченного количества видов млекопитающих и у некоторых других видов позвоночных, обладающих геном, подобным *GIP*. Оба гена, *GIP* и *Gcg*, существуют в геноме млекопитающих в единственном числе и занимают в нем стабильное положение, в строго определенном порядке [10].

СД2 проявляется характерными нарушениями в секреции глюкагона. Очень часто у пациентов отмечается гиперглюкагонемия натощак и избыточный ответ на пищевую нагрузку, в то время как у здоровых людей и внутривенное, и пероральное введение глюкозы приводит к одинаковой супрессии выработки глюкагона. Пациенты же с СД2 демонстрируют парадоксальное увеличение выделения глюкагона, отсутствие его подавления при пероральной нагрузке глюкозой в первые 45–60 минут и супрессию после внутривенного введения глюкозы. Похожие наблюдения были сделаны у пациентов с СД 1 типа (СД1) при резком снижении количества β -клеток. Полагают, что эта разница может быть результатом нарушения взаимодействия между α - и β -клетками внутри островков или же результатом инсулинорезистентности α -клеток.

В последнее время доказано, что GLP-1-индуцированная стимуляция инсулина и подавление глюкагона в равной степени способствуют эффекту снижения гликемии у пациентов с СД [13]. Поэтому особое значение в лечении СД2 приобретают новые группы препаратов, основанные на воспроизведении эффектов GLP-1: это агонисты GLP-1 и ингибиторы дипептидилпептидазы (ДПП-4). Ряд клинических исследований доказал эффективное подавление секреции глюкагона и, соответственно, подавление гиперпродукции глюкозы печенью, при назначении ингибиторов ДПП-4 [14] (рис. 3, 4).

Одним из новых и потенциально возможных путей развития инкретиновой терапии становится применение ее при СД1, т.к. GLP-1 может предотвращать, а возможно и восстанавливать функцию β -клеток, увеличивать их количество, а также подавлять секрецию глюкагона. Назначение GLP-1 в фармакологических дозах пациентам с СД1, гипергликемией и минимальной остаточной функцией β -клетки, снижает гликемию на 3–4 ммоль/л параллельно со снижением глюкагона плазмы на 40%–50% [15].

Важным направлением развития терапии инкретинами должен стать поиск соединений, стимулирующих выработку собственного эндогенного GLP-1, а также определение клеточных механизмов, ответственных за выработку GLP-1 в ответ на поступление питательных веществ.

Альтернативным подходом является разработка системы доставки генов для усиления продукции и выделения GLP-1 в β -клетке. В исследованиях на мышах это приводило к увеличению количества β -клеток и защищало мышей от развития STZ-индуцированного СД.

Наконец, воздействие на выработку проглюкагона, такое как увеличение выработки прогормональной конвертазы в клетках островков, индуцированное аде-

новирусом, может приводить к превращению глюкагон-продуцирующих α -клеток в GLP-1-продуцирующие клетки [16].

Изучение новых данных о патофизиологии и патогенезе СД открывает широкие перспективы в лечении этого заболевания. Ниже перечислены лишь некоторые из них.

Возможности перепрограммирования α -клеток в β -клетки

Усиленная экспрессия гена *Pax4* в глюкагон-продуцирующих клетках приводит к увеличению количества клеток, подобных β -клеткам. Это показывает, что переключение α -клеток на функционирование по типу β -клеток принципиально возможно. Открытие говорит о возможности использования *Pax4* для «перепрограммирования» α -клеток в β -клетки.

Последние исследования продемонстрировали, что после введения дифтерийного токсина и гибели более 99% β -клеток у трансгенных мышей, клеточный остаток островков представлен в основном α -клетками. Под действием факторов транскрипции β -клеток (таких, как Pdx 1, Nkx 6.1) оставшиеся α -клетки временно производили и инсулин, и глюкагон, а затем полностью превращались в зрелые функциональные β -клетки. Таким образом показано, что α -клетки могут перепрограммироваться в β -клетки. Тем не менее, остается неясным, способны ли вновь образованные β -клетки заменить оригинальные, так как большое количество мышей в обоих исследованиях заболели диабетом. Также перед учеными встает вопрос об источнике α -клеток для перепрограммирования и пересадки их человеку [2].

Некоторые исследователи пытались вырастить β -клетки *in vivo* с помощью эктопической экспрессии различных факторов транскрипции в клетках кишечника, учитывая, что поджелудочная железа в ходе естественного органогенеза развивается из кишечника. К примеру, индуцированное аденовирусом увеличение экспрессии фактора транскрипции MafA (Ad-MafA) приводит к увеличению уровня инсулина плазмы и снижения гипергликемии, спровоцированной введением стрептозотоцина. Тем не менее, инсулин-продуцирующие клетки кишечника не усиливают секреции инсулина в ответ на оральную нагрузку глюкозой. Абсолютно ясно, что требуются дальнейшие исследования для развития безопасных и эффективных подходов для создания инсулинпродуцирующих клеток с глюкозозависимым инсулиновым ответом [17].

Другие инкретины и биоактивные гастроэнтеропанкреатические гормоны

Другие инкретины и биоактивные гастроэнтеропанкреатические гормоны могут улучшать инсулиновый ответ подобно агонистам рецепторов GLP. Предполагалось, что для этой цели возможно использование аналогов оксинтомодулина. Оксинтомодулин производится совместно с GLP-1 и является агонистом его рецепторов, но при этом он стимулирует глюкагоновые рецепторы, что можно рассматривать

как негативный эффект такой терапии. Учитывая, что GIP также стимулирует секрецию глюкагона, в перспективе лечения СД ингибирование этих рецепторов, возможно, более предпочтительно, чем их стимуляция. Для этого может быть использован панкреатический пептид РYY₃₋₃₆ самостоятельно или в комбинации с антагонистами рецепторов окситомодулина, холецистокинина и грелина [16].

Заключение

В настоящее время очевидно, что участие глюкагона в развитии СД было недооценено. Множество

современных исследований посвящено глюкагону, его физиологической роли в поддержании нормального уровня глюкозы и его значения в патогенезе диабета. Нарушение обмена глюкагона, возможно, не ведущий патогенетический фактор этого заболевания, однако понимание его физиологии и функции открывает перед нами возможности улучшения терапевтического эффекта, без усиления риска тяжелых осложнений, и даже открытия новых способов коррекции углеводного обмена.

Авторы декларируют отсутствие конфликта (двойственности) интересов в связи с подготовкой рукописи.

Список литературы

1. Lefebvre PJ. Early milestones in glucagon research. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13 Suppl 1:1–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2011.01437.x>
2. Bramswig NC, Kaestner KH. Transcriptional regulation of alpha-cell differentiation. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13 Suppl 1:13–20. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2011.01440.x>
3. Cnop M, Hughes SJ, Igoillo-Esteve M, Hoppa MB, Sayyed F, van de Laar L, et al. The long lifespan and low turnover of human islet beta cells estimated by mathematical modelling of lipofuscin accumulation. *Diabetologia.* 2010;53(2):321–330. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-009-1562-x>
4. Li HJ, Ray SK, Singh NK, Johnston B, Leiter AB. Basic helix-loop-helix transcription factors and enteroendocrine cell differentiation. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13 Suppl 1:5–12. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2011.01438.x>
5. Collombat P, Hecksher-Sorensen J, Krull J, Berger J, Riedel D, Herrera PL, et al. Embryonic endocrine pancreas and mature beta cells acquire alpha and PP cell phenotypes upon Arx misexpression. *Journal of Clinical Investigation.* 2007;117(4):961–970. DOI: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI29115>
6. Collombat P, Mansouri A, Hecksher-Sorensen J, Serup P, Krull J, Gradwohl G, et al. Opposing actions of Arx and Pax4 in endocrine pancreas development. *Genes and Development.* 2003;17(20):2591–2603. DOI: <http://dx.doi.org/10.1101/gad.269003>
7. Gosmain Y, Cheyssac C, Masson MH, Guerardel A, Poisson C, Philippe J. Pax6 is a key component of regulated glucagon secretion. *Endocrinology.* 2012;153(9):4204–4215. DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/en.2012-1425>
8. Gosmain Y, Marthinet E, Cheyssac C, Guerardel A, Mamin A, Katz LS, et al. Pax6 controls the expression of critical genes involved in pancreatic {alpha} cell differentiation and function. *Journal of Biological Chemistry.* 2010;285(43):33381–33393. DOI: <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M110.147215>
9. Hayashi Y, Yamamoto M, Mizoguchi H, Watanabe C, Ito R, Yamamoto S, et al. Mice deficient for glucagon gene-derived peptides display normoglycemia and hyperplasia of islet {alpha}-cells but not of intestinal L-cells. *Molecular Endocrinology.* 2009;23(12):1990–1999. DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/me.2009-0296>
10. Irwin DM. Molecular evolution of mammalian incretin hormone genes. *Regulatory Peptides.* 2009;155(1-3):121–130. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.regpep.2009.04.009>
11. Holst JJ, Vilsboll T, Deacon CF. The incretin system and its role in type 2 diabetes mellitus. *Molecular and Cellular Endocrinology.* 2009;297(1-2):127–136. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mce.2008.08.012>
12. Kawamori D, Kurpad AJ, Hu J, Liew CW, Shih JL, Ford EL, et al. Insulin signaling in alpha cells modulates glucagon secretion in vivo. *Cell Metabolism.* 2009;9(4):350–361. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2009.02.007>
13. Holst JJ, Christensen M, Lund A, de Heer J, Svendsen B, Kielgast U, et al. Regulation of glucagon secretion by incretins. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13 Suppl 1:89–94. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2011.01452.x>
14. Balas B, Baig MR, Watson C, Dunning BE, Ligueros-Saylan M, Wang Y, et al. The dipeptidyl peptidase IV inhibitor vildagliptin suppresses endogenous glucose production and enhances islet function after single-dose administration in type 2 diabetic patients. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2007;92(4):1249–1255. DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2006-1882>
15. Kieffer TJ, Habener JF. The glucagon-like peptides. *Endocrine Reviews.* 1999;20(6):876–913. DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/er.20.6.876>
16. Kielgast U, Holst JJ, Madsbad S. Antidiabetic actions of endogenous and exogenous GLP-1 in type 1 diabetic patients with and without residual β -cell function. *Diabetes.* 2011;60(5):1599–1607. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/db10-1790>
17. Ahren B. Autonomic regulation of islet hormone secretion—implications for health and disease. *Diabetologia.* 2000;43(4):393–410. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s001250051322>

Петунина Нина Александровна

д.м.н., проф., зав. кафедрой эндокринологии ФППОВ, ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва

E-mail: napetunina@mail.ru

Трухина Любовь Валентиновна

к.м.н., доцент кафедры эндокринологии ФППОВ, ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва

Синицына Елена Игоревна

врач-эндокринолог, ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва

Шестакова Марина Владимировна

член-корр. РАМН, директор Института диабета, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва; зав. кафедрой эндокринологии и диабетологии педиатрического факультета, ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва