

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**  
**Федеральное государственное бюджетное учреждение**  
**«Эндокринологический научный центр»**

На правах рукописи

**Шестакова Екатерина Алексеевна**

**ИЗУЧЕНИЕ ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА СЕКРЕЦИЮ ИНКРЕТИНОВ, У ЛИЦ  
С РАЗЛИЧНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА**

14.01.02 – ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
Академик РАН  
И.И. Дедов

Москва 2014

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>Введение .....</b>	<b>4</b>
<b>Глава 1. Обзор литературы.....</b>	<b>9</b>
1.1 Понятие об инкретинах и инкретиновом эффекте.....	9
1.2 Компоненты инкретиновой системы .....	10
1.3 Механизм секреции ГПП-1, ГПП-2, ГИП.....	15
1.4 Инкретиновый эффект при нарушениях углеводного обмена.....	16
1.5 Роль гормонов инкретинового ряда в патогенезе СД 2 типа.....	19
1.6 Вклад бариатрической хирургии в изучение потенциала гормонов инкретинового ряда .....	22
1.7 Влияние инкретиновых гормонов на секрецию глюкагона. Потенциальные «антиинкретины» .....	26
1.8 Секреция инкретиновых гормонов при ожирении.....	29
1.9 Секреция гормонов инкретинового ряда в зависимости от возраста и расы .....	31
Заключение по обзору литературы .....	31
<b>Глава 2. Материалы и методы исследования.....</b>	<b>33</b>
<b>Глава 3. Результаты собственных исследований и обсуждение .....</b>	<b>40</b>
3.1. Клиническая характеристика обследованных больных.....	40
3.2. Уровень глюкозы плазмы в ходе ПГТТ у лиц с различными нарушениями углеводного обмена.....	41
3.3. Уровень инсулина и глюкагона в ходе ПГТТ у лиц с различными нарушениями углеводного обмена.....	42
3.4 Динамика секреции гормонов инкретинового ряда в ходе ПГТТ у лиц без нарушений углеводного обмена, с «предиабетом» и с СД 2 типа .....	46
3.4.1 Секреция ГПП-1 в ходе ПГТТ у лиц с различными нарушениями углеводного обмена.....	46
3.4.2 Секреция ГИП в ходе ПГТТ у лиц с различными нарушениями углеводного обмена.....	50

3.4.3 Секреция ГПП-2 в ходе ПГТТ у лиц с различными нарушениями углеводного обмена.....	52
3.5 Изучение факторов, влияющих на секрецию глюкагона .....	53
3.6 Изучение взаимной регуляции секреции инкретиновых гормонов (взаимоотношения гормонов проксимального и дистального отделов тонкой кишки).....	57
3.7 Уровень глюкозы плазмы и гормонов поджелудочной железы в ходе ПГТТ у лиц с различными ИМТ .....	61
3.8 Секреция гормонов инкретинового ряда в ходе ПГТТ у лиц с различными ИМТ .....	63
3.9 Секреция гормонов инкретинового ряда в ходе ПГТТ в зависимости от наличия ожирения у лиц с впервые выявленным СД 2 типа.....	67
3.10 Секреция гормонов инкретинового ряда в ходе ПГТТ у лиц различного возраста .....	68
3.11 Секреция гормонов инкретинового ряда в ходе ПГТТ у лиц различного пола .....	70
3.12 Соответствие критериев диагностики СД с использованием ПГТТ и HbA1c .....	71
<b>Глава 4. Заключение .....</b>	<b>75</b>
<b>Выводы .....</b>	<b>80</b>
<b>Практические рекомендации .....</b>	<b>82</b>
<b>Список сокращений и условных обозначений .....</b>	<b>83</b>
<b>Список литературы .....</b>	<b>84</b>

## Введение

### Актуальность темы исследования

В последние годы по всему миру отмечается значимое увеличение количества больных сахарным диабетом (СД). Рост числа больных СД происходит преимущественно за счет больных СД 2 типа. Данная тенденция также характерна и для России, в которой по данным эпидемиологических расчетов насчитывается около 12 млн. больных [6]. Наряду с сердечно-сосудистыми и онкологическими заболеваниями, СД является одной из наиболее частых причин инвалидизации и смерти пациентов [4].

Ключевыми звеньями патогенеза СД 2 типа являются инсулинорезистентность и потеря массы  $\beta$ -клеток, однако в последнее время возрастает количество работ, посвященных вкладу гастроинтестинальных факторов в развитие данного заболевания. Инкретины – гормоны желудочно-кишечного тракта, вырабатываемые в ответ на прием пищи и вызывающие стимуляцию секреции инсулина. Действие этих гормонов, приводящее к усилению глюкозозависимой секреции инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы, было названо инкретиновым эффектом.

Среди инкретиновых гормонов наибольший интерес представляют глюкагоноподобный пептид 1 (ГПП-1), глюкагоноподобный пептид 2 (ГПП-2) и глюкозозависимый инсулиотропный полипептид (ГИП). Наиболее изученным гормоном в настоящее время является ГПП-1. Этот гормон усиливает глюкозозависимую секрецию инсулина, подавляет глюкозозависимую секрецию глюкагона, а также обладает рядом внепанкреатических эффектов (регуляция моторики желудка, снижение аппетита и др.) [2, 3, 5, 43]. Эффекты ГИП и ГПП-2 остаются не до конца изученными.

## Степень разработанности темы исследования

Несмотря на интенсивные исследования, многие аспекты физиологии инкретиновых гормонов недостаточно ясны. Длительное время считалось, что секреция ГПП-1 снижена у всех больных с предиабетическими состояниями и СД 2 типа [169], что послужило поводом для создания лекарственных препаратов, основанных на действии ГПП-1. Однако в настоящий момент данное положение пересматривается [33, 134]. Ведутся работы по изучению факторов, влияющих на секрецию ГПП-1, ГПП-2 и ГИП, при нарушениях углеводного обмена, ожирении, у лиц различного пола, возраста и расы. Также требует уточнения влияние длительности СД 2 типа на секрецию инкретинов.

Взаимовлияние инкретиновых гормонов в настоящее время активно изучается. Имеются данные, что регуляция инкретиновой системы подчинена не только уровню глюкозы в крови, но и автономным механизмам управления [43].

Применение препаратов, основанных на действии инкретинов (инкретиномиметиков), в частности агонистов рецепторов ГПП-1 и ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), оказалось эффективным у ряда больных с СД 2 типа [12, 13]. Однако не все пациенты с данным заболеванием отвечают на терапию этими препаратами. Данные литературы говорят о том, что эффективность терапии, основанной на действии инкретинов, может зависеть от концентрации самих инкретиновых гормонов у различных групп больных [91]. Таким образом, требуется изучение характера секреции гормонов инкретинового ряда на различных стадиях нарушения углеводного обмена с целью определения индивидуализированных показаний к назначению препаратов, воздействующих на систему инкретинов, а также определения возможного спектра показаний для их профилактического применения.

**Целью** исследования явилось изучение секреции гормонов инкретинового ряда и гормонов поджелудочной железы у лиц в зависимости от степени нарушения углеводного обмена, индекса массы тела и возраста в ходе углеводного нагрузочного теста.

### **Задачи исследования**

1. Оценить секрецию гормонов инкретинового ряда (ГПП-1, ГПП-2, ГИП) и гормонов поджелудочной железы (инсулин, глюкагон) у лиц с различными нарушениями углеводного обмена .
2. Оценить взаимоотношения секреции гормонов проксимального (ГИП) и дистального (ГПП-1, ГПП-2) отдела тонкой кишки.
3. Изучить взаимосвязи между секрецией гормонов инкретинового ряда и секрецией глюкагона.
4. Оценить секрецию гормонов инкретинового ряда у лиц с различным индексом массы тела (ИМТ) и различного возраста.

### **Научная новизна**

Впервые в России проведено комплексное изучение зависимости секреции гормонов инкретинового ряда от степени нарушения углеводного обмена, ожирения и возраста. Впервые в России оценен характер секреции инкретиновых гормонов не только с у лиц СД 2 типа, но и с предиабетическими состояниями. Определены факторы, в наибольшей степени определяющие степень секреторного ответа инкретинов на углеводную нагрузку у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе и впервые выявленным СД 2 типа. Впервые определена взаимосвязь уровня инкретиновых гормонов и величины секреции глюкагона в ходе теста с углеводной нагрузкой.

## **Теоретическая и практическая значимость исследования**

Детальное изучение характера секреции гормонов инкретинового ряда позволило патогенетически обосновать персонифицированное назначение препаратов из группы инкретиномиметиков пациентам с СД 2 типа пожилого возраста и лицам с изолированной нарушенной гликемией натощак. Полученные результаты дают основания для поиска новых терапевтических агентов, позволяющих подавить стимуляцию гипергликемии под действием ГПП-2 и тормозящих ГИП-ассоциированное развитие ожирения.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Снижение секреции ГПП-1 и повышение секреции ГИП и ГПП-2 в ответ на углеводную нагрузку у больных СД 2 типа позволяет предположить разнонаправленное участие инкретиновых гормонов в регуляции углеводного обмена.
2. Отсутствие подавления секреции глюкагона у лиц с СД 2 типа в ответ на углеводную нагрузку может быть обусловлено глюкагонотропным эффектом ГПП-2.
3. Наибольшая взаимосвязь со степенью ожирения из изученных в работе инкретинов отмечена для ГИП, что позволяет предположить участие этого гормона в регуляции жирового обмена.
4. Снижение секреции ГПП-1 с возрастом может обуславливать высокую распространенность СД 2 типа среди пожилых больных.

### **Апробация результатов**

Основные результаты исследования по материалам диссертации были доложены 16 января 2014 года на межотделенческой конференции ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России.

Материалы и основные положения диссертации доложены на 4-м Международном конгрессе «Спорные вопросы консенсуса по диабету, ожирению и гипертензии» (Барселона, 2012). Представленная работа получила первое место на конференции молодых ученых ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России (Москва, 2011). Результаты исследования изложены в двух оригинальных публикациях.



## Глава 1. Обзор литературы

### 1.1 Понятие об инкретинах и инкретиновом эффекте

Инкретины – гормоны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), вырабатываемые в ответ на прием пищи и стимулирующие секрецию инсулина.

Впервые о влиянии ЖКТ на углеводный обмен стало известно в 1906 году, когда Moore В. [125] продемонстрировал, что вещества, выделяемые 12-перстной кишкой, могут снижать концентрацию сахара в моче. Понятие «инкретин» впервые было введено в 1932 году для обозначения субстанции, выделяемой слизистой желудочно-кишечного тракта и вызывающей гипогликемию у здоровых экспериментальных животных [102]. Введение этой же субстанции животным после панкреатэктомии не вызывало данного эффекта. Авторами эксперимента было высказано предположение о возможности применения инкретинов для лечения сахарного диабета. Инкретиновая теория получила дальнейшее развитие в 1960х гг., когда появилась возможность оценить уровень инсулина в крови. Именно тогда были проведены классические исследования, выявившие зависимость уровня инсулина от способа введения глюкозы (внутривенного и перорального). Результаты показали, что пероральное введение глюкозы в большей мере стимулирует секрецию инсулина, чем внутривенное [55, 115]. В 1986 году Nauck М.А. и соавт. подтвердили данную гипотезу, достигнув одинаковых уровней гликемии у пациентов после перорального и внутривенного введения глюкозы и получив большую секрецию инсулина в первом случае [131]. Таким образом, было продемонстрировано, что на постпрандиальный уровень гликемии влияют вещества, секретирующиеся в желудочно-кишечном тракте. Разница в секреции инсулина в ответ на пероральную и внутривенную нагрузку глюкозой была названа «инкретиновым эффектом». На практике инкретиновый эффект оценивается как отношение разницы секреции инсулина в ответ на

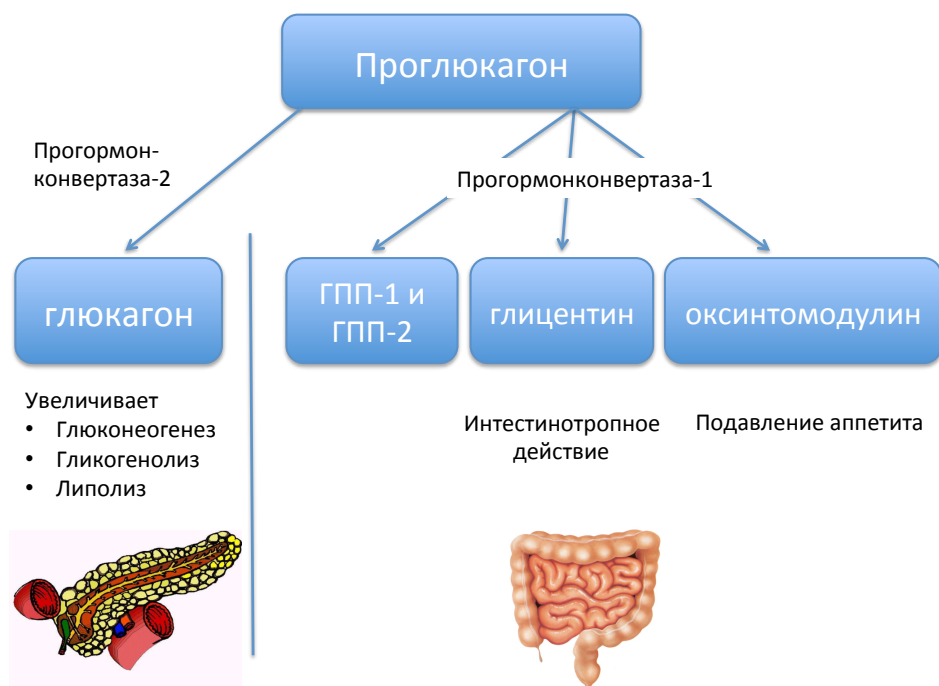
пероральную и внутривенную глюкозу к секреции инсулина в ответ на пероральную глюкозу [96].

## **1.2 Компоненты инкретиновой системы**

После открытия инкретинового эффекта необходимо было выяснить, какие вещества отвечают за этот эффект. Первым изученным гормоном с инкретиновой активностью стал «желудочный ингибиторный полипептид» (ЖИП), названный так благодаря свойству ингибировать секрецию соляной кислоты в желудке. Позже выяснилось, что главным биологическим эффектом вновь открытого пептида является глюкозозависимая стимуляция секреции инсулина [77]. Поэтому в 1973 году учеными Brown J.C. и Durge J. было предложено переименовать ЖИП в глюкозозависимый инсулиотропный полипептид (ГИП) [52]. Местом синтеза ГИП являются К-клетки слизистой кишечника, в основном – двенадцатиперстной и тощей кишки, т.е. проксимального отдела тонкой кишки.

В 1983 году Bell G.I. и соавт. выделили последовательность двух глюкагоноподобных пептидов, которые впоследствии были названы глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) и глюкагоноподобный пептид- 2 (ГПП-2) [25]. Оба гормона, как и глюкагон, являются продуктами гена проглюкагона, локализованного во 2-ой хромосоме. С помощью фермента прогормонконвертазы-2 в альфа-клетках поджелудочной железы в процессе транскрипции этого гена синтезируется глюкагон, а в энтероэндокринных L-клетках дистальных отделов тонкой кишки с помощью прогормонконвертазы-1/3 образуются ГПП-1, ГПП-2 и глицентин (Рисунок 1).

**Рисунок 1.** Упрощенная схема посттрансляционной модификации проглюкагона



Адаптировано из Marathe C.S. et al. *Peptides*. 2011; 44: 75-86.

Наибольшее число исследований посвящено изучению свойств ГПП-1 и ГИП. Экспериментально доказано, что у здоровых лиц 50-70% глюкозозависимой секреции инсулина обусловлена действием ГИП и ГПП-1 [22, 177]. ГПП-1 не только стимулирует секрецию инсулина, но и подавляет выработку глюкагона в ответ на прием глюкозы [70, 77, 130, 132].

Вопрос об относительном вкладе ГПП-1 и ГИП в инкретиновый эффект остается спорным. Некоторые ранние исследования говорят о том, что ГПП-1 и ГИП равноценны по влиянию на гликемию [159]. В последующих исследованиях доминировало утверждение, что ГИП в значительно меньшей степени влияет на углеводный обмен, чем ГПП-1 [54]. Об этом, к примеру, свидетельствует тот факт, что у мышей, лишенных рецепторов к ГИП, наблюдается лишь незначительное ухудшение секреции инсулина и параметров углеводного обмена [84]. Однако результаты более поздних исследований с использованием специфического антагониста рецепторов ГИП

указывают на то, что именно ГИП является наиболее значимым инкретином, тогда как участие ГПП-1 в глюкозо-зависимой секреции инсулина определяется лишь 20-25% [65]. Таким образом, вопрос о преимущественном вкладе одного из этих гормонов в инкретиновый эффект остается открытым. Более того, на участие в регуляции углеводного обмена претендует и ГПП-2. Несмотря на структурную схожесть двух глюкагоноподобных пептидов, ГПП-2 в экспериментах на мышах не показал такого же биологического эффекта, как ГПП-1. ГПП-2 секретируется совместно с ГПП-1 в ответ на прием пищи [72]. Так как в ранних экспериментах на выделенной поджелудочной железе крыс инсулиноподобный эффект продемонстрировал только ГПП-1, а не ГПП-2 [160], то дальнейшие исследования антидиабетических свойств глюкагоноподобных пептидов были посвящены изучению ГПП-1. В то же время у ГПП-2 была обнаружена способность регулировать пролиферацию клеток кишечного эпителия [32], что позволило на основе ГПП-2 создать препараты для лечения синдрома мальабсорбции, хронических воспалительных заболеваний кишечника и синдрома короткой кишки [87]. Долгое время считалось, что действие ГПП-2 ограничивается регуляцией процессов роста в интестинальном тракте, а также замедлением костной резорбции [74, 75]. Однако в последнее время интерес к влиянию ГПП-2 на регуляцию гликемии вновь возрос. В 2006 году Mejer J.J. и соавторами было проведено исследование на здоровых добровольцах, в котором оценивалось воздействие ГПП-2 на параметры углеводного обмена [122]. У обследуемых лиц уровень инсулина значимо не отличался при введении ГПП-2 или плацебо. Однако было обнаружено четкое влияние ГПП-2 на уровень глюкагона: экзогенное введение ГПП-2 стимулировало секрецию глюкагона, тогда как при прекращении инфузии ГПП-2 уровень глюкагона возвращался к исходным величинам. Таким образом, ГПП-2 действовал как антагонист по отношению к ГПП-1.

В конце 20 века активно исследовались и другие гормоны ЖКТ на предмет наличия у них инкретиновых свойств. Потенциальными инкретинами могли бы быть глицентин, оксинтомодулин, гастрин, холецистокинин, грелин, пептид YY, нейротензин. Вазоактивный интестинальный полипептид не вызывал увеличения концентрации инсулина в ответ на пероральное или внутривенное введение глюкозы [163].

Ряд исследований посвящен влиянию на углеводный обмен гастрина, секретирующего в G-клетках антрального отдела желудка, и холецистокинина, вырабатывающего в I-клетках кишки. Было показано, что экзогенное введение гастрина и холецистокинина положительно влияют на секреторную функцию островковых  $\beta$ -клеток поджелудочной железы [148]. В настоящий момент ведутся эксперименты по применению комбинированного агониста ГПП-1 и гастрина, который восстанавливает нормогликемию у мышей с СД [58]. Однако изолированный эффект гастрина и холецистокинина на стимуляцию выработки инсулина оказался очень скромным.

Глицентин, подобно ГПП-2, продемонстрировал интестинотропный эффект: в экспериментах на грызунах способствовал росту слизистой тонкой кишки [128]. Данных о влиянии глицентина на углеводный обмен получено не было.

Оксинтомодулин, который является еще одним продуктом процессинга проглюкагона, преимущественно влияет на регуляцию аппетита [189]. Длительное экзогенное введение оксинтомулина вызывало более выраженное снижение веса и сопоставимое снижение гликемии по сравнению с агонистом ГПП-1 [100]. Скорее всего, гипогликемизирующий эффект оксинтомодулина связан со снижением веса [92], хотя имеются данные и о прямой глюкозозависимой стимуляции секреции инсулина [49]. Оксинтомодулин действует путем взаимодействия как с рецепторами ГПП-1,

так и глюкагона, поэтому антагонистические эффекты стимуляции рецепторов приводят к отсутствию значимого влияния на углеводный обмен [139].

Пептид YY, также продуцирующийся L-клетками дистальной части тонкой кишки, стимулирует чувство насыщения и замедляет эвакуацию пищи из желудка [23], однако влияния на углеводный обмен не имеет.

Грелин преимущественно секретируется в клетках дна желудка и проксимальной части тонкой кишки. Он стимулирует аппетит и провоцирует чувство голода [40], содержание его обратно пропорционально массе тела [41]. Значимое воздействие грелина на углеводный обмен не доказано.

Нейротензин – пептид, синтезирующийся в синапсах нейронов, желудочно-кишечном тракте и нейроэндокринных клетках [113]. Четких доказательств влияния нейротензина на углеводный обмен у экспериментальных животных и человека получено не было. Также не было обнаружено различий в базальном и постпрандиальном уровне нейротензина у пациентов с СД 1, а также пациентов с СД 2 типа независимо от индекса массы тела [161]. Более перспективные результаты в отношении влияния на углеводный обмен демонстрирует родственный нейротензину пептид – ксенин-25. В исследовании комбинации ксенина-25 с ГИП сам по себе ксенин-25 не влиял на уровень секреции инсулина и глюкагона, но в сочетании с ГИП он временно повышал уровни обоих гормонов у лиц без нарушений углеводного обмена и с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ), но не у больных СД 2 типа [187].

Таким образом, из множества веществ, выделяющихся в ЖКТ, наибольшую инсулинотропную активность продемонстрировали ГПП-1 и ГИП. Эти гормоны секретируются в ответ на прием пищи и стимулируют секрецию инсулина в глюкозо-зависимой манере [50, 77]. Изучение гормонов ЖКТ позволило по-новому взглянуть на патофизиологию

сахарного диабета, доказав, что постпрандиальный уровень глюкозы контролируется инсулином, вырабатываемым не только в ответ на прием пищи, но и на стимулирующее действие гормонов инкретинового ряда, преимущественно ГПП-1 и ГИП [48, 121]. Необходимо также учитывать, что потенциальным воздействием на углеводный обмен может обладать ГПП-2 за счет влияния на секрецию глюкагона.

### **1.3 Механизм секреции ГПП-1, ГПП-2, ГИП**

ГПП-1 и ГПП-2 продуцируются в отношении 1:1 энтероэндокринными L-клетками. Они секретируются в систему воротной вены в ответ на попадание питательных веществ (глюкозы, жирных кислот, клетчатки) в просвет кишки [30, 50, 77, 111]. Секреция ГПП-1 и ГПП-2 в ответ на прием нутриентов имеет вид двугорбой кривой. Ранняя (первая) фаза начинается через несколько минут и длится около 30-60 минут, тогда как вторая фаза начинается через час после приема пищи и завершается по прошествии 180 минут [149].

До настоящего времени существует несколько противоречивых гипотез относительно механизма образования ранней фазы секреции ГПП-1 и ГПП-2. В литературе описываются три теории секреции инкретинов: теория непосредственного контакта пищи с энтероэндокринными клетками, теория центральной регуляции секреции инкретинов и нейрогуморальная теория. Вследствие того, что большая часть L-клеток располагаются в тощей и подвздошной кишках, которые контактируют с пищей через часы после ее приема, большинство исследователей считают, что ранняя фаза секреции глюкагоноподобных пептидов обусловлена влиянием центральных механизмов. Однако против теории вовлечения ЦНС в регуляцию секреции ГПП-1 говорит тот факт, что мнимое кормление у собак с эзофагеальной фистулой (т.е. пища не поступала в желудок собак) никак не влияло на уровень ГПП-1 [184]. В пользу нейрогуморальной теории говорит тот факт,

что в экспериментальной модели у грызунов высокий уровень ГИП стимулировал раннюю секрецию ГПП-1 [151]. Нельзя исключать и возможность непосредственного контакта L-клеток с пищей на ранних этапах пищеварения, так как имеются данные о равном количестве K- и L-клеток в ткани двенадцатиперстной кишки здоровых лиц [167]. Однозначного ответа на вопрос о механизме первой фазы секреции глюкагоноподобных пептидов нет, возможно, имеет место комбинация всех трех вариантов стимуляции.

Вторая фаза секреции ГПП-1, скорее всего, связана с непосредственным контактом пищи с L-клетками желудочно-кишечного тракта [149, 179].

Интерес представляет еще один возможный способ регуляции секреции инкретинов путем чередования активности ферментов прогормонконвертазы 1/3 и 2 в альфа-клетках поджелудочной железы. В недавних исследованиях было показано, что небольшие количества ГПП-1 могут секретироваться в альфа-клетках под воздействием высокой концентрации глюкозы [186].

ГИП продуцируется K-клетками проксимального отдела тонкой кишки, преимущественно двенадцатиперстной. ГИП также образуется под действием фермента прогормонконвертазы-1/3 [172], однако и у этого гормона была обнаружена способность секретироваться в альфа-клетках с помощью прогормонконвертазы-2 [59].

#### **1.4 Инкретиновый эффект при нарушениях углеводного обмена**

Долгое время ответ на вопрос о полноценности инкретинового эффекта у больных СД 2 типа не был однозначным. В 1986 году Nauck M.A. и соавт. впервые продемонстрировали, что у лиц с СД 2 типа отмечается снижение функциональной активности гормонов инкретинового ряда [133]. В данном исследовании у здоровых добровольцев и у больных СД 2 типа сравнивался уровень секреции инсулина в ответ на пероральную (50 г) и



внутривенную глюкозу. В результате было показано, что при приеме глюкозы внутрь здоровыми лицами более 70% инсулина секретировалось благодаря инкретиновой стимуляции. Однако у больных СД 2 типа тот же показатель составил лишь 40%. На основании данных результатов авторы пришли к выводу, что у больных СД 2 типа инкретин-опосредованная секреция инсулина, т.е. инкретиновый эффект, серьезно нарушена.

Изучая причину снижения инкретинового эффекта у больных СД 2 типа, ученые не пришли к единому мнению. Гипотетически возможно предположить несколько объяснений: дефект секреции инкретиновых гормонов и/или дефект их действия, а также изменение активности ДПП-4. Так как в наибольшей степени глюкозозависимая секреция инсулина зависит от ГПП-1 и ГИП, то интерес представляет состояние секреции именно этих двух гормонов при различных нарушениях углеводного обмена.

В вышеупомянутом исследовании Nauck M.A. секреция ГИП в ответ на пероральную глюкозу не отличалась у здоровых лиц и больных СД 2 типа (уровень ГПП-1 не определялся) [133]. Последующие исследования продемонстрировали крайне противоречивые результаты в отношении уровня ГИП у больных с СД 2 типа. Некоторые исследователи не находили различий в концентрации ГИП у больных с СД 2 типа по сравнению со здоровыми лицами [60, 98, 145], некоторые описывали снижение [18, 56] или повышение секреции ГИП у пациентов с нарушениями углеводного обмена по сравнению с контролем [19, 90, 168]. В то же время снижение инсулинотропного эффекта ГИП при СД 2 типа доказано большинством ученых [119, 129].

Что касается секреции ГПП-1, то в классическом исследовании, проведенном Toft-Nielsen M.B. и соавт. в 2001 году, было продемонстрировано снижение концентрации ГПП-1 у лиц с СД 2 типа [169]. Результаты данного исследования показали, что уровень ГПП-1 натощак не отличается значимо у больных СД 2 типа по сравнению с группой лиц без

нарушений углеводного обмена. Однако постпрандиальный уровень ГПП-1 у пациентов с СД 2 типа был снижен по сравнению со здоровыми лицами на 53%. За этим исследованием последовала масса работ, подтверждающих снижение уровня ГПП-1 при нарушениях углеводного обмена [103, 127, 145, 181].

Однако и это, в течение длительного времени казавшееся аксиоматичным утверждение, в последующем было многократно пересмотрено. Появились исследования, указывающие на отсутствие изменений характера секреции ГПП-1 у больных с СД 2 типа по сравнению со здоровыми лицами [98, 101, 104, 29, 182]. В ряде исследований и вовсе отмечалась гиперсекреция ГПП-1 [21, 167].

Наконец, два мета-анализа, проведенных Nauck M.A. и соавт. [134] и Calanna S. и соавт. [33], попытались обобщить данные о секреции инкретинов у лиц с СД 2 типа. В них была проведена оценка исследований, посвященных анализу интактного и суммарного уровня ГПП-1 у пациентов с СД 2 типа и контрольных групп. Авторы пришли к выводу, что после нагрузки глюкозой или пробного завтрака концентрация ГПП-1 не различалась существенно между больными СД 2 типа и здоровыми лицами.

Второй возможной причиной снижения инкретинового эффекта при СД 2 типа является нарушение реализации действия гормонов инкретинового ряда. Как уже упоминалось ранее, в ряде исследований у больных с СД 2 типа было отмечено существенное снижение инсулинотропного потенциала ГИП (составляет 10-20% от показателей здоровых лиц) [119, 129], тогда как потенциал ГПП-1 в большей степени сохранен ( $\approx 60-70\%$ ) [93, 129]. Таким образом, авторы предположили, что в основе снижения инкретинового эффекта у больных с СД 2 типа лежит не столько дефект секреции гормонов инкретинового ряда, сколько дефект их действия. При этом ответственность за снижение инкретинового эффекта при СД 2 типа лежит на ГИП. Данное предположение авторов затем было

подтверждено результатами исследования, в котором секреция инсулина при внутривенном введении ГИП была существенно ниже у больных СД 2 типа [130]. Причина снижения эффекта ГИП при СД 2 типа не до конца ясна, но было предложено несколько возможных объяснений, в том числе снижение числа рецепторов к ГИП или их даун-регуляция [80, 171, 192].

Третьей вероятной причиной снижения эффективности гормонов инкретинового ряда при СД 2 типа могло бы быть повышение активности фермента ДПП-4. Имеются данные, говорящие в пользу данной гипотезы [156], однако большинство исследований опровергает утверждение об увеличении активности ДПП-4 при нарушениях углеводного обмена [136, 164].

Таким образом, в настоящий момент нет однозначного ответа на вопрос о причине снижения инкретинового эффекта у больных с нарушениями углеводного обмена. Изменение секреции интестинальных гормонов в ту или иную сторону нельзя назвать универсальной характеристикой всей группы больных с СД 2 типа. Вероятно, секреция ГИП и ГПП-1 зависит не только от самого типа нарушения углеводного обмена, но и от других характеристик пациента, например, ИМТ, возраста, длительности гипергликемии и т.д. Поэтому интерес представляет поиск факторов, определяющих ответ инкретиновых гормонов на пищевую нагрузку у больных с предиабетом и СД 2 типа.

### **1.5 Роль гормонов инкретинового ряда в патогенезе СД 2 типа**

Для оценки возможного вклада инкретиновых гормонов в патогенез СД 2 типа необходимо было изучить характер секреции этих гормонов и сохранность инкретинового эффекта у лиц с состояниями, характеризующимися высокой предрасположенностью к развитию СД 2 типа. К таким состояниям относится нарушенная гликемия натощак (НГН) и

НТГ. Оба этих состояния характеризуются высокой вероятностью прогрессирования в СД 2 типа [46].

Следует отметить, что к началу 21 века патогенез предиабетических нарушений углеводного обмена изучен недостаточно. Существует несколько гипотез относительно процесса формирования как НГН, так и НТГ. Например, среди индейцев Пима - популяции с высоким риском развития СД 2 типа - был обнаружен более значимый дефект ранней секреции инсулина у лиц с НГН по сравнению с НТГ [185]. Однако Hanefeld M. и соавт. продемонстрировали, что пациенты с НГН в большей степени характеризуются инсулинорезистентностью, тогда как для НТГ характерно снижение секреции инсулина [68]. В то же время Meyer C. и соавт. утверждают, что НГН формируется за счет снижения базальной секреции инсулина и уменьшения супрессивного действия инсулина на продукцию глюкозы печенью [123]. Наконец, Vock G. и соавт. обнаружили высокий уровень глюкагона у лиц с НГН [26]. С развитием инкретиновой теории появилась новая гипотеза о патогенезе предиабетических нарушений углеводного обмена и СД 2 типа, предполагающая вклад гормонов инкретинового ряда в развитие данного состояния.

Характер изменения секреции ГПП-1 при НТГ описан в исследовании Toft-Nielsen M.B., где у пациентов с НТГ прирост ГПП-1 в ответ на углеводную нагрузку находился в промежутке между показателями пациентов с СД 2 типа и здоровыми лицами [169]. Muscelli E. и соавт. также показали, что секреция гормонов инкретинового ряда и инкретиновый эффект нарушены у лиц с НТГ [127]. Эти результаты позволили авторам предположить, что дефект секреции ГПП-1 нарастает по мере прогрессирования нарушений углеводного обмена.

Напротив, у лиц с НГН была отмечена повышенная секреция ГПП-1 [56]. Авторы предположили, что при нарушенной гликемии натощак увеличение секреции ГПП-1 может иметь компенсаторный характер для

поддержания уровня инсулина близко к нормальным значениям. И, скорее всего, по мере прогрессирования нарушений углеводного обмена такие компенсаторные возможности пропадают.

Однако полученные данные не давали ответа на вопрос, является ли снижение секреции инкретиновых гормонов при НТГ причиной развития СД 2 типа. Иными словами, является ли дефицит гормонов инкретинового ряда звеном патогенеза в цепи нарушений углеводного обмена, или же следствием диабетического состояния?

С одной стороны, снижение секреции гормонов инкретинового ряда у лиц с НТГ, т.е. находящихся в группе риска по развитию диабета, само по себе может говорить о первичном, генетически-обусловленном снижении инкретинового эффекта у лиц с СД 2 типа [127, 169]. С другой стороны, имеются исследования, свидетельствующие о том, что снижение инкретинового эффекта у пациентов с нарушениями углеводного обмена вторично по отношению к развитию заболевания и является реакцией на гипергликемию. В частности, Nauck M.A. и соавт. обследовали родственников первой линии больных СД 2 типа, т.е. лиц с высоким риском развития сахарного диабета, и обнаружили, что у таких лиц инкретиновый эффект не отличается от здоровых [129]. Обследование другой категорий больных высокого риска, таких как женщин с гестационным диабетом в анамнезе, также не показало достоверных различий в секреции ГПП-1 и ГИП и инсулиотропном потенциале ГИП у таких больных по сравнению со здоровыми лицами [117].

В подтверждение теории о вторичности нарушений инкретинового эффекта говорят также и результаты исследований Кнор F.K. и соавт., изучавших состояние инкретиновой системы у больных с заболеваниями ЖКТ [96, 97]. Ученые обследовали 4 группы пациентов: с хроническим панкреатитом и сахарным диабетом, с хроническим панкреатитом без нарушений углеводного обмена, с СД 2 типа и здоровых лиц. Инкретиновый

эффект был значимо ниже у лиц с хроническим панкреатитом и сахарным диабетом по сравнению с пациентами без нарушений углеводного обмена. У группы больных СД 2 типа инкретиновый эффект был сопоставим с результатами группы больных хроническим панкреатитом и сахарным диабетом. Данные результаты позволили авторам предположить, что сниженный инкретиновый эффект при СД 2 типа является скорее следствием гипергликемии, чем первичным патогенетическим звеном. Данную гипотезу подтверждают также результаты исследования Hojberg V. и соавт., которые продемонстрировали, что компенсация углеводных нарушений у пациентов с СД 2 типа позволяет усилить выброс инсулина в ответ на введение ГПП-1 и ГИП [76]. В последующем еще несколько исследований продемонстрировали, что снижение инкретинового ответа вторично по отношению к нарушениям углеводного обмена [69, 178].

Безусловно, имеющихся данных недостаточно для того, чтобы утверждать, что изменения продукции и/или действия инкретиновых гормонов на предиабетических стадиях не являются частью патогенеза СД 2 типа. Для такого суждения необходимы продолжительные исследования секреции гормонов инкретинового ряда у лиц с предиабетическими нарушениями углеводного обмена до момента диагностики у них СД 2 типа и далее по мере прогрессирования заболевания.

## **1.6 Вклад бариатрической хирургии в изучение потенциала гормонов инкретинового ряда**

Успехи бариатрической хирургии у пациентов с СД 2 типа послужили поводом для нового витка в изучении сахароснижающего потенциала гормонов инкретинового ряда. Как показал опыт, бариатрические операции предоставили новую возможность в лечении СД 2 типа [8, 14]. Мета-анализ 136 исследований с участием 22094 пациентов продемонстрировал, что бариатрические операции могут приводить к ремиссии СД 2 типа [31]. При

этом под полной ремиссией СД 2 типа подразумевалось достижение нормогликемического состояния при отсутствии приема любых сахароснижающих препаратов. Интересен тот факт, что частота развития ремиссии и срок ее наступления существенно различались в зависимости от вида операции.

Рестриктивные операции, подразумевающие лишь уменьшение объема желудка, сопровождались развитием ремиссии СД 2 типа через несколько месяцев после хирургического вмешательства, что по времени совпадало со снижением массы тела у данных пациентов [141]. По данным мета-анализа частота полной ремиссии СД в этом случае достигает почти 48%, что можно объяснить снижением инсулинорезистентности вследствие потери веса [31].

При проведении шунтирующих операций, суть которых заключается в реконструкции тонкой кишки, получены иные результаты. Наибольший эффект в отношении ремиссии СД продемонстрировала операция билиопанкреатического шунтирования (БПШ), в результате которой пассаж пищи осуществляется по «короткому» пути – из желудка сразу в дистальный отдел тонкой кишки. Проксимальный отдел тонкой кишки, в который поступает желчь и ферменты поджелудочной железы, «встраивается» в дистальную часть кишки. В результате такой реорганизации анатомии тонкой кишки ее проксимальные отделы исключаются из пищеварения, а дистальные отделы включаются в него более быстро. Ремиссия СД 2 типа после данной операции происходит через несколько дней или недель, задолго до того как пациенты теряют в весе [143, 158]. При этом частота полной ремиссии СД 2 типа достигает более 95% [31]. В то же время при выполнении БПШ многие пациенты теряют всего лишь 60-70% своей избыточной массы тела, иначе говоря почти 40% избытка веса после операции остается [31]. Основываясь на данных мета-анализа, можно утверждать, что впечатляющие результаты БПШ нельзя объяснить только уменьшением массы тела, а существуют иные механизмы, активирующиеся

или, наоборот, прекращающие свое действие при проведении шунтирующих операций.

Принципиальным моментом, отличающим БПШ от рестриктивных операций, является нарушение анатомической целостности ЖКТ и исключение из пищеварения проксимального отдела тонкой кишки. Возможно, и разгадка «антидиабетического эффекта» БПШ заключается в устранении действия гормонов, секретируемых в тонкой кишке.

Для ответа на вопрос какой именно отдел тонкой кишки отвечает за гипогликемический эффект, были предложены две теории - «дистальной кишки» и «проксимальной кишки». Теория «дистальной кишки» гласит, что при быстром попадании пищи в подвздошную кишку синтезируются антидиабетогенные факторы, которые снижают уровень гликемии [112, 138]. К этим факторам в частности относится ГПП-1. Противоположная теория говорит о том, что, дистальная часть тонкой кишки не играет столь значимой роли в контроле гликемии, а, напротив, важна ее проксимальная часть, в которой образуются «продиабетогенные» факторы, вызывающие инсулинорезистентность [142, 154]. И, если проксимальный отдел тонкой кишки исключается из пищеварения (как это происходит при БПШ), значит «продиабетогенные» факторы перестают действовать.

Теория «дистальной кишки» подтверждается многолетними исследованиями свойств ГПП-1 и успешным применением сахароснижающих препаратов, основанных на ГПП-1. После проведения БПШ секреция ГПП-1 существенно возрастает и способствует снижению уровня гликемии [28, 104, 106].

Для проверки теории «проксимальной кишки» Rubino F. и соавт. осуществили эксперимент. Крысы линии GK (имеющие СД 2 типа в отсутствие ожирения) были разделены на две группы: одной группе была проведена гастроеюностомия, при этом большая часть пищи попадала через широкое отверстие сразу в дистальный отдел тонкой кишки, но



проксимальный отдел не был исключен из пищеварения. Второй группе была проведена операция, схожая с БПШ, при которой пища также быстро попадала в дистальный отдел тонкой кишки, однако в этом случае проксимальный отдел с пищей не контактировал [153]. Первая операция не оказала никакого эффекта на углеводный обмен у мышей, тогда как вторая существенно улучшила показатели гликемии.

Первостепенность именно реорганизации анатомии тонкой кишки, а не как такового снижения веса, была подтверждена тем, что в отличие от результатов шунтирования, снижение веса с помощью диеты у больных СД 2 типа не приводит к восстановлению ранней фазы секреции инсулина, инкретинового эффекта или концентрации инкретинов [105].

В еще одном эксперименте мышам линии GK с СД и мышам линии SD без диабета была проведена транспозиция подвздошной кишки – операция, позволившая L-клеткам контактировать с менее переваренной пищей [137]. У мышей линии GK операция позволила улучшить показатели углеводного обмена и чувствительность к инсулину; после проведенной операции секреторный ответ ГПП-1 на введение глюкозы был более выраженным по сравнению с мышами линии GK, которым не проводилось лечение. У здоровых мышей линии SD не наблюдалось изменений в показателях углеводного обмена вследствие глюкозозависимого действия ГПП-1.

Эти эксперименты доказали, что первостепенное значение в нормализации углеводного обмена имеет исключение из пищеварения веществ, выделяемых в проксимальной кишке. Таким образом, была доказана правильность теории «проксимальной кишки», а факторы ею выделяемые были названы «антиинкретинами».

## **1.7 Влияние инкретиновых гормонов на секрецию глюкагона.**

### **Потенциальные «антиинкретины»**

Считается, что инкретины начинают действовать при поступлении пищи в пищеварительный тракт и только лишь положительно влияют на углеводный обмен. Однако логично было бы предположить существование контрегуляторной системы, которая бы по системе «отрицательной обратной связи» активировалась в ответ на повышение уровня инкретинов. Такая «антиинкретиновая» система имела бы противоположные эффекты: снижение секреции инсулина и развитие инсулинорезистентности [152]. Таким образом, «антиинкретины» должны обладать эффектами еще одного гормона - глюкагона. Так как глюкагон является классическим антагонистом инсулина, то потенциальные «антиинкретины» могут стимулировать рост гликемии непосредственно или опосредованно за счет увеличения синтеза глюкагона. Поэтому к «антиинкретинам» можно отнести все интестинальные гормоны, стимулирующие выработку глюкагона.

Традиционное представление о механизме секреции глюкагона подчиняется теории внутриостровковой регуляции, гласящей, что возрастающая в ответ на прием глюкозы концентрация инсулина подавляет выработку глюкагона [24, 120]. Было высказано предположение, что к относительному избытку глюкагона приводит потеря чувствительности альфа-клеток к глюкозе [83], которая является еще одним ингибитором секреции глюкагона [146, 176]. Правдивость этих утверждений попытались оценить Кпор F.К. и соавт. [98]. В их исследовании пациентам с СД 2 типа и контрольной группе проводился ПГТТ (день 1) и внутривенная инфузия глюкозы (день 2). У пациентов с СД 2 типа отмечалось недостаточное подавление глюкагона по сравнению со здоровыми лицами во время ПГТТ, но не во время внутривенного изогликемического введения глюкозы. В то же время при проведении ПГТТ у больных с СД 2 типа отмечался значимо больший прирост инсулина, чем при внутривенном введении глюкозы.

Таким образом, несмотря на большую концентрацию инсулина во время ПГТТ подавления глюкагона у больных СД 2 типа достигнуто не было. К тому же поддержание изогликемии позволяло исключить гипергликемию как основную причину различий в степени подавления глюкагона в ходе внутривенного теста. Авторы заключили, что одна лишь дисфункция  $\beta$ -клеток не может объяснить недостаточное подавление секреции глюкагона в ходе пероральной углеводной нагрузки и причину надо искать в ЖКТ. Впоследствии еще несколько исследований продемонстрировали, что у больных СД 2 типа в ходе ПГТТ отмечается отсутствие адекватного подавления или даже парадоксальное повышение глюкагона в ответ на прием углеводов, тогда как его секреция при внутривенном введении глюкозы не испытывает изменений по сравнению со здоровыми лицами [10, 46, 95, 96, 126, 147]. Недостаточное подавление глюкагона при СД 2 типа приводит к повышению продукции глюкозы печенью и, как следствие, гипергликемии натощак [162].

Конкретный механизм, объясняющий нарушение регуляции секреции глюкагона в ответ на пероральную нагрузку углеводами, неизвестен. Возможно предположить, что среди интестинальных гормонов имеются стимулирующие выработку глюкагона («антиинкретины») или ингибирующие его синтез (инкретины) [29]. Тогда как сбалансированная продукция инкретинов и «антиинкретинов» необходима для поддержания нормальной концентрации глюкозы, сдвиг в сторону «антиинкретинов» может приводить к доминированию их эффектов и развитию нарушений углеводного обмена [155].

ГПП-1 во многих исследованиях продемонстрировал способность подавлять продукцию глюкагона, т.е. действовал как инкретин, и эта способность сохранна у пациентов с СД 2 типа [70, 77, 130, 132]. Более того, у больных с реактивной гипогликемией после резекции желудка часто обнаруживают высокие уровни ГПП-1, в связи с чем было высказано

предположение о том, что аномально высокие концентрации ГПП-1 могут стать причиной гипогликемии [170].

На роль «антиинкретина» может претендовать как ранее неизвестный гормон, так и хорошо знакомые вещества с не до конца изученными эффектами. Среди кандидатов на роль «антиинкретинов» - ГИП и ГПП-2.

ГИП классически считается инкретином. Некоторые авторы утверждают, что ГИП обладает столь же сильным, или даже большим, инсулиотропным потенциалом, что и ГПП-1 [65, 88]. Однако, во-первых, ГИП синтезируется не в дистальной части тонкой кишки, а К-клетками 12-перстной и тощей кишки, т.е. проксимальным отделом тонкой кишки. Во-вторых, действие ГИП разнонаправлено у здоровых лиц и у пациентов с СД. У здоровых людей ГИП стимулирует глюкозозависимую секрецию инсулина, т.е. действует как истинный инкретин. В то же время экзогенное введение ГИП вызывает у них выброс глюкагона [118]. Наоборот, в условиях гипергликемии ГИП не влиял на уровень глюкагона [119, 130, 180]. В исследовании Christensen M. и соавт. оценивалось воздействие экзогенного введения физиологических доз ГИП у одних и тех же добровольцев в условиях инсулин-индуцированной гипогликемии, нормогликемии или гипергликемии [38]. На фоне гипергликемии ГИП стимулировал секрецию инсулина и не влиял на уровень глюкагона, тогда как в условиях нормо- и гипогликемии ГИП стимулировал секрецию глюкагона, не изменяя уровень инсулина. Авторы заключили, что ГИП может обладать природой двояконаправленного регулятора продукции обоих гормонов поджелудочной железы, определяющих гомеостаз глюкозы. Таким образом, у лиц без нарушения углеводного обмена ГИП обладает глюкагонотропным эффектом, а у больных СД - инсулиотропным. Скорее всего, глюкагонотропный эффект проявляется при низких концентрациях глюкозы.

В вопросах регуляции секреции глюкагона о своей роли заявил еще один представитель гормонов инкретинового ряда – глюкагоноподобный пептид 2. Несмотря на то, что L-клетки, синтезирующие ГПП-2, располагаются в основном в подвздошной кишке, небольшая их часть находится в более проксимальных отделах тонкой кишки, в частности тощей и даже двенадцатиперстной [167]. Имеются данные, что ГПП-2, не влияя на концентрацию инсулина, стимулирует секрецию глюкагона альфа-клетками поджелудочной железы как натощак, так и постпрандиально [73, 122, 160, 165], однако непонятно, насколько большой вклад вносит ГПП-2 в гиперглюкагонию у больных СД 2 типа.

Таким образом, не вызывает сомнений, что ГПП-1, стимулирующий секрецию инсулина и подавляющий продукцию глюкагона у пациентов вне зависимости от степени нарушений углеводного обмена, является гормоном с ярко выраженными инкретиновыми свойствами. В то же время и ГИП, и ГПП-2 демонстрируют противоречивые результаты в отношении своего влияния на глюкагон. Отсутствие единого мнения о влиянии инкретиновых гормонов на выработку глюкагона и секреции самих этих гормонов при различных нарушениях углеводного обмена делает пока невозможным однозначный ответ на вопрос о вкладе инкретинов в регуляцию глюкагона. Для оценки возможного влияния гормонов инкретинового ряда на секрецию глюкагона необходимы исследования, определяющие отдельный эффект ГПП-1, ГПП-2 и ГИП на всех стадиях нарушений углеводного обмена.

### **1.8 Секреция инкретиновых гормонов при ожирении**

Ожирение является еще одной эпидемией современности [9, 11] и одним из главных факторов риска СД 2 типа, поэтому интерес представляет состояние инкретиновых гормонов у лиц с ожирением и без. Влияние увеличения ИМТ на секрецию гормонов инкретинового ряда и инкретиновый эффект не так очевидно. Лица с ожирением, в особенности с

абдоминальным его типом, часто инсулинорезистентны и вследствие этого имеют повышенную секрецию инсулина пропорционально степени ожирения [57]. При этом глюкозозависимая секреция инсулина, т.е. инкретиновый эффект, снижен у лиц с ожирением без нарушений углеводного обмена [96, 126]. В исследовании Knop F.K. и соавт. пациенты с ожирением и нормальной толерантностью к углеводам также имели сниженный инкретиновый эффект по сравнению с лицами без ожирения (41% против 53%,  $p < 0,05$ ) [94]. Значимой разницы в приросте ГПП-1 между пациентами двух групп не наблюдалось, однако у пациентов с ожирением концентрация ГИП была выше, также как и в исследовании Visboll T. и соавт. [181]. Ряд других исследований опровергает полученные результаты, так как по их данным ГПП-1 был снижен у лиц с ожирением в ответ на углеводную нагрузку [34, 108, 175]. В исследовании Vollmer K. более высокие показатели секреции ГПП-1 ассоциировались с меньшим ИМТ [182]. В мета-анализе Nauck M.A. не отмечалось влияния ИМТ на концентрацию ГПП-1 [134].

Полученные противоречия можно объяснить тем, что СД 2 типа и ожирение патогенетически тесно связаны и зачастую сосуществуют у одного и того же больного, поэтому оценить отдельный вклад нарушений углеводного обмена и ожирения в изменения характера секреции гормонов инкретинового ряда достаточно сложно.

Тем не менее, все более пристальное внимание исследователи уделяют влиянию ГИП на развитие ожирения. Связано это с тем, что рецепторы к ГИП расположены не только в ткани поджелудочной железы и желудка, но и в жировой ткани и в некоторых структурах головного мозга [144]. Обнаружение рецепторов к ГИП на поверхности адипоцитов [188] позволило предположить наличие у ГИП эффектов, связанных с жировым обменом. Однако для оценки значения ГИП в метаболизме жировой ткани требуются дальнейшие исследования.

## **1.9 Секретия гормонов инкретинового ряда в зависимости от возраста и расы**

Распространенность СД 2 типа прогрессивно увеличивается с возрастом, поэтому физиологические особенности лиц старшей возрастной группы привлекают особое внимание специалистов-диабетологов [7].

В различных исследованиях получены противоречивые данные относительно изменения выработки инкретинов с возрастом. В исследовании Vollmer К. наблюдались более высокие показатели секреции ГПП-1 у лиц старшего возраста [182]. В мета-анализе Nauck М.А. и соавт. не отмечалось влияния возраста на концентрацию ГПП-1 [134].

В литературе также описаны расовые различия уровня гормонов поджелудочной железы и гормонов инкретинового ряда между лицами европеоидной расы и афроамериканцами. Вне зависимости от наличия ожирения афроамериканцы имеют более высокий уровень инсулина как натощак, так и после углеводной нагрузки [67]. При исследовании расовых различий в уровне ГПП-1 среди лиц с ИМТ  $\geq 35$  кг/м<sup>2</sup> было получено, что как базальный, так и постнагрузочный уровень ГПП-1 был значимо выше у афроамериканцев, чем у европеоидов [174].

### **Заключение по обзору литературы**

Анализ литературы, посвященной состоянию инкретиновой системы у лиц с различными нарушениями углеводного обмена, выявил ряд неизученных вопросов.

На настоящий момент остается неопределенным значение изменений секреции и действия инкретиновых гормонов в патогенезе СД 2 типа. Так, нет однозначного ответа на вопрос о характере секреции гормонов инкретинового ряда в ходе углеводной нагрузки у здоровых лиц и пациентов с предиабетическими нарушениями углеводного обмена и СД 2 типа. Также не определена зависимость секреции ГПП-1, ГИП и ГПП-2 от

факторов риска развития СД 2 типа, таких как ожирение и возраст пациентов.

Известен факт, что инкретиновая система является одной из древнейших систем регуляции метаболических процессов, развившихся в ходе эволюции, однако до настоящего времени нет однозначного понимания механизмов взаимной регуляции секреции гормонов инкретинового ряда.

Не вызывает сомнений способность ГПП-1 стимулировать секрецию инсулина и подавлять продукцию глюкагона в ответ на прием углеводов. Однако спектр действия двух других гормонов инкретинового ряда – ГИП и ГПП-2 – требует уточнения.

Разработка этих вопросов имеет принципиальное значение для углубленного понимания механизмов развития сахарного диабета, а также для оптимизации подходов к персонализации назначений препаратов из группы инкретиномиметиков.



## Глава 2. Материалы и методы исследования

Исследование проведено на базе ФГБУ ЭНЦ (директор – академик РАН И.И.Дедов)

Обследовано 127 больных (амбулаторных или госпитализированных в ФГБУ ЭНЦ) с факторами риска развития СД 2 типа, из них 66 мужчин и 61 женщина в возрасте от 35 до 85 лет (средний возраст  $57,6 \pm 12,8$  лет). Диагноз СД 2 типа и других нарушений гликемии был поставлен на основании критериев ВОЗ 2006 года [45].

Скрининг проводили среди пациентов с одним или несколькими из нижеперечисленных факторов риска СД 2 типа:

- возраст  $\geq 45$  лет
- избыточная масса тела или ожирение ( $\text{ИМТ} \geq 25 \text{ кг/м}^2$ )
- семейный анамнез СД (родители или сибсы с СД 2 типа)
- привычно низкая физическая активность
- нарушенная гликемия натощак или нарушенная толерантность к глюкозе в анамнезе
- гестационный сахарный диабет или рождение крупного плода ( $> 4 \text{ кг}$ ) в анамнезе
- синдром поликистозных яичников
- артериальная гипертензия ( $\geq 140/90 \text{ мм рт. ст.}$  или медикаментозная антигипертензивная терапия)
- холестерин ЛПВП  $\leq 0,9 \text{ ммоль/л}$  и/или уровень триглицеридов  $\geq 2,82 \text{ ммоль/л}$
- наличие сердечно-сосудистых заболеваний

*Критерии включения в исследование:*

- наличие  $\text{ИМТ} \geq 25 \text{ кг/м}^2$  + одного из факторов риска СД 2 типа  
или
- возраст старше 45 лет с нормальной массой тела в отсутствие факторов риска

*Критерии исключения из исследования:*

- СД 1 типа и другие специфические типа СД
- предшествующий прием сахароснижающих препаратов
- динамика веса  $\pm 5\%$  или диетотерапия в течение последних 3-х месяцев
- возраст менее 35 лет
- наличие клинической картины острой декомпенсации углеводного обмена (выраженная полиурия и жажда, резкая потеря массы тела, тошнота, рвота, слабость, запах ацетона в выдыхаемом воздухе, симптомы дегидратации и гиповолемии: резкое снижение АД, пониженный тургор кожи, мягкость глазных яблок, тахикардия)
- гликемия в анамнезе  $\geq 11,1$  ммоль/л
- уровень гемоглобина менее 70 г/л
- скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>
- острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда в течение последнего месяца
- резекция тонкой кишки в анамнезе
- беременность
- онкологические заболевания

Исследовательская работа была одобрена Этическим комитетом ФГБУ ЭНЦ. Все пациенты подписали информированное письменное согласие для участия в клиническом исследовании.

*Протокол исследования*

Всем включенным в исследование пациентам был проведен пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ). До проведения теста все пациенты были информированы о необходимости не соблюдать диету на протяжении как минимум 3-х дней (потреблять 150 г углеводов в сутки) и соблюдать режим обычной физической активности. Проведению теста предшествовало ночное голодание в течение как минимум 8 часов, последний прием пищи содержал 30-50 г углеводов. После забора крови натощак обследованные пациенты

выпивали 82,5 г моногидрата глюкозы, растворенных в 250 мл воды. Через 30 и 120 минут от первого забора крови осуществлялся повторный забор крови. В процессе теста не разрешались прием пищи, курение, физическая нагрузка. Обследование на 30-й минуте проводилось для оценки выраженности пиковой секреции исследуемых показателей. Для оценки пиковой секреции была выбрана именно 30-я минута, так как в большинстве работ, изучавших секрецию гормонов инкретинового ряда в ходе ПГТТ пиковые значения ГПП-1, ГПП-2 и ГИП приходились на интервал 30-40 минут после нагрузки, а к 120 минутами уровень данных гормонов возвращался к исходному [34, 164].

Взятие крови на 0, 30 и 120 минутах проводилось в 1 пробирку для сыворотки с разделительным гелем (биохимические показатели), и в 2 пробирки с ЭДТА (глюкоза и гормональные показатели). Кровь во всех пробирках была центрифугирована в течение 15 минут после взятия; глюкоза, биохимические показатели и инсулин определялись в день взятия крови. Из одной пробирки с ЭДТА после центрифугирования отделена плазма и заморожена при  $-30^{\circ}\text{C}$  для последующего определения глюкагона, ГПП-1, ГПП-2, ГИП. Для каждого исследованного гормона на основании его концентрации исходной, на 30-й и 120-й минутах теста была рассчитана площадь под кривой.

Протокол исследования представлен в Таблице 1.

**Таблица 1. Протокол исследования**

Параметры	ПГТТ (время в ходе теста)		
	0 минут	30 минут	120 минут
Глюкоза плазмы	+	+	+
Инсулин	+	+	+
Глюкагон	+	+	+
ГПП-1	+	+	+

<b>ГИП</b>	<b>+</b>	<b>+</b>	<b>+</b>
<b>ГПП-2</b>	<b>+</b>	<b>+</b>	<b>+</b>
<b>НbA1c</b>	<b>+</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
<b>НОМА-IR</b>	<b>+</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
<b>Биохимический анализ крови</b>	<b>+</b>	<b>-</b>	<b>-</b>

### *Дизайн исследования*

Для изучения характера секреции гормонов инкретинового ряда в зависимости от степени нарушения углеводного обмена, ИМТ и возраста пациенты были разделены на группы.

В зависимости от результатов ПГТТ (ВОЗ 2006) были выделены 3 группы больных: 1 - без нарушений углеводного обмена (норма), 2 - с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ), нарушенной гликемией натощак (НГН) или их комбинацией («предиабет»), 3 - с впервые выявленным СД 2 типа. Все пациенты, отнесенные к группе с СД 2 типа по критериям ПГТТ удовлетворяли одному из следующих условий: наличие задокументированного однократного повышения гликемии в диабетическом диапазоне в анамнезе + однократное повышение гликемии в диабетическом диапазоне в ходе ПГТТ; двукратное повышение гликемии в диабетическом диапазоне в ходе ПГТТ.

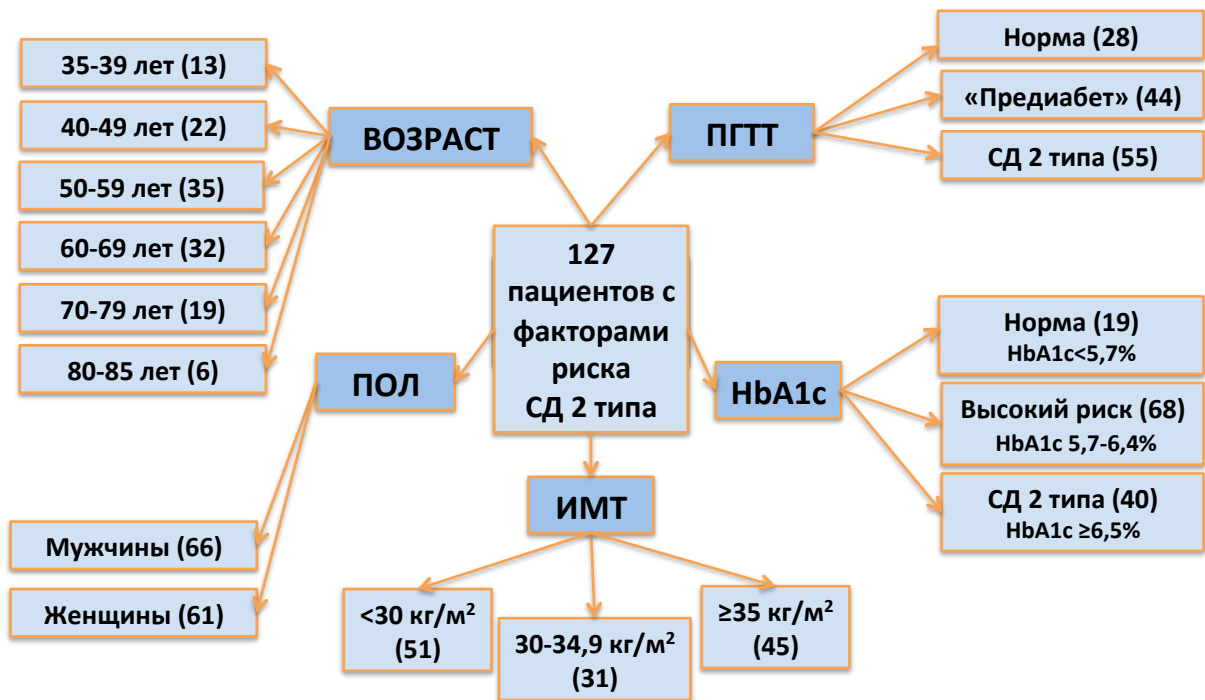
В зависимости от индекса массы тела (ИМТ) в соответствии с классификацией ВОЗ 1997 г. выделяли 3 группы: с нормальной массой тела и избыточным весом – при ИМТ <30 кг/м<sup>2</sup>, с ожирением 1 степени – при ИМТ в диапазоне 30-34,9 кг/м<sup>2</sup>, с ожирением 2 степени и выше – при ИМТ ≥ 35 кг/м<sup>2</sup>.

Пациенты были разделены на 6 групп по возрастам: 35-39 лет, 40-49 лет, 50-59 лет, 60-69 лет, 70-79 лет, 80-85 лет.

С целью сравнения критериев диагностики СД и других нарушений гликемии по результатам ПГТТ и гликированного гемоглобина (HbA1c) пациенты были разделены по HbA1c в соответствии с критериями Американской диабетической ассоциации 2013 г. [20] на 3 группы: без нарушений углеводного обмена (HbA1c <5,7%), высокого риска СД 2 типа (HbA1c 5,7-6,4%), СД 2 типа (HbA1c ≥6,5%).

Дизайн исследования представлен на схеме 1.

**Схема 1. Дизайн исследования (в скобках представлено число обследованных лиц в каждой группе)**



#### *Общее клиническое исследование*

Общее клиническое исследование включало сбор жалоб, анамнеза (наследственность, гинекологический и акушерский анамнез у женщин, пищевые привычки и физическая активность, сопутствующая терапия, сопутствующие заболевания, в том числе подробно – предшествующие показатели гликемии, динамика веса, заболевания и симптомы со стороны

сердечно-сосудистой системы и ЖКТ, хирургические вмешательства на органах ЖКТ).

Оценивали антропометрические показатели: рост, вес, рассчитывали ИМТ по формуле  $\text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} = \text{масса (кг)}/\text{рост}^2 \text{(м}^2\text{)}$ , определяли окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ), соотношение ОТ/ОБ.

В зависимости от ОТ выделяли лиц с висцеральным ожирением по критериям Американской диабетической ассоциации (у мужчин ОТ более 102 см, у женщин более 88 см) и без [183].

#### *Лабораторные методы исследования*

Клинический анализ крови.

Биохимическое исследование крови: определение в плазме уровня глюкозы; определение в сыворотке крови уровня общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов, креатинина проводили на биохимическом анализаторе Architect c4000 (Abbott Diagnostics, Abbott Park, IL, USA) стандартными наборами фирмы.

Гликированный гемоглобин (HbA1c) определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на анализаторе D10 (Bio-Rad). Метод сертифицирован NGSP (The National Glycohemoglobin Standardization Program) [166].

Гормональные исследования: определение инсулина проводилось методом усиленной хемилюминесценции на анализаторе на анализаторе COBAS 6000. Суммарный ГПП-1 (диапазон измеряемых значений 0,206-50 нг/мл) и суммарный ГПП-2 (диапазон измеряемых значений 0,412-100 нг/мл), а также панкреатический глюкагон (диапазон измеряемых значений 0,05-10 нг/мл) определялись методом ИФА (ELISA) наборами компании BioVendor. Суммарный ГИП определялся методом ИФА наборами компании USCN (диапазон измеряемых значений 0,0617-5 нг/мл). Данные наборы

специфичны по отношению к исследуемому веществу и не демонстрируют перекрестной реактивности ГПП-1/ГПП-2/ГИП/глюкагона/глицентина.

Исследования проведены в лаборатории ФГБУ ЭНЦ (зав. лабораторией Ильин А.В.)

#### *Расчетные показатели*

Индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR) рассчитывался по формуле глюкоза плазмы натощак (ммоль/л) x инсулин натощак (мкЕд/мл) /22,5.

Выделялись пациенты с инсулинорезистентностью при НОМА-индексе  $\geq 2,7$ .

#### *Статистический анализ и степень достоверности результатов*

Ввод данных, их редактирование и статистический анализ осуществлялся исходно в пакете Stat, а затем в системе статистического анализа данных и извлечения информации SAS (Statistical Analysis System) [157]. Описательные числовые характеристики исследуемых переменных: средние, частоты, стандартные отклонения и стандартные ошибки средних получались с помощью процедур PROC SUMMARY, PROC UNIVARIATE, PROC FREQ. Обобщенный дисперсионно-ковариационный анализ с помощью процедур PROC GLM использовался для оценки влияния факторов риска, таких как ИМТ, и возраст. Использовались стандартные критерии значимости:  $\chi^2$ -квадрат, t-тест Стьюдента (двухвыборочный и парный) и критерий Фишера (F-тест) дисперсионного анализа. Достоверными считались различия при  $p < 0,05$ ;  $0,05 \leq p < 0,1$  рассматривали как тенденцию к различию. Анализ проводился с учетом заведомого влияния по возрасту и полу. Для выявления и оценки связей между исследуемыми показателями применялся непараметрический корреляционный анализ по методу Спирмена.

## Глава 3. Результаты собственных исследований и обсуждение

### 3.1. Клиническая характеристика обследованных больных

Для оценки влияния степени нарушения углеводного обмена на секрецию гормонов инкретинового ряда пациенты были разделены на группы в соответствии с результатами ПГТТ: без нарушений углеводного обмена (далее в тексте - норма), с «предиабетом» (НТГ и/или НГН), с впервые выявленным СД 2 типа. В случае расхождений диагностических критериев СД по данным ПТТГ и уровня HbA1c диагноз СД выставлялся по результатам ПГТТ. Исследуемые группы были сопоставимы полу, ИМТ. Пациенты с СД 2 типа в среднем были старше пациентов двух других групп, имели более высокий HbA1c и индекс инсулинорезистентности НОМА-IR, чаще имели висцеральное ожирение. Пациенты с «предиабетом» имели промежуточные показатели HbA1c, инсулинорезистентности, висцерального ожирения между группами без нарушений углеводного обмена и СД 2 типа (Таблица 2).

**Таблица 2. Клиническая характеристика исследуемых лиц без нарушений углеводного обмена, с предиабетом, с СД 2 типа**

Показатели	Группа 1 (норма)	Группа 2 (предиабет)	Группа 3 (СД 2 типа)	p
Число обследованных (n)	28	44	55	
Возраст (лет)	52,3±2,4	57,9±1,9	60,2±1,7	НД
Пол (м/ж) n, %	14/14 (50/50%)	24/20 (55/45%)	28/27 (51/49%)	НД
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	32,2±1,55	33,0±1,21	33,3±1,17	НД
Группы ИМТ (n) <30/30-34,9/≥35(%)	13/4/11 (47/14/39%)	18/11/15 (41/25/34%)	20/16/19 (36/29/35%)	НД
HbA1c (%)	5,8±0,07* <sup>3</sup>	6,1±0,04* <sup>3</sup>	7,1±0,15* <sup>1,2</sup>	0,001



ОТ см	106,9±3,45	109,0±2,69	111,5±2,61	НД
ОБ см	113,0±2,98	116,6±2,33	115,8±2,25	НД
ОТ/ОБ	0,94±0,01	0,93±0,01 <sup>*3</sup>	0,97±0,01 <sup>*2</sup>	<0,02
Висц. ожирение (нет/есть) п, %	9/19 (32/68%)	10/34 (23/77%)	4/51 (7/93%)	<0,05
НОМА-IR	2,2±0,32 <sup>*3</sup>	2,62±0,25	4,12±0,25 <sup>*1</sup>	0,0001
НОМА-IR (<2,7/≥2,7) п,%	16/12 (57/43%)	13/31 (30/70%)	7/47 (13/87%)	0,001
Глюкоза плазмы натощак (ммоль/л)	5,3±0,27	6,0±0,22	7,8±0,21	<0,05
ЛПНП натощак (ммоль/л)	3,3±0,22	3,2±0,17	3,4±0,16	НД
ЛПВП натощак (ммоль/л)	1,24±0,07	1,16±0,06	1,08±0,16	НД
Триглицериды натощак (ммоль/л)	1,1±0,34 <sup>*2,3</sup>	1,9±0,27 <sup>*1</sup>	2,2±0,26 <sup>*2</sup>	<0,05

Указывались средние значения ± СО; висц. – висцеральное; ОТ – окружность талии; ОБ – окружность бедер; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; НД – не достоверно; м – мужчины; ж - женщины

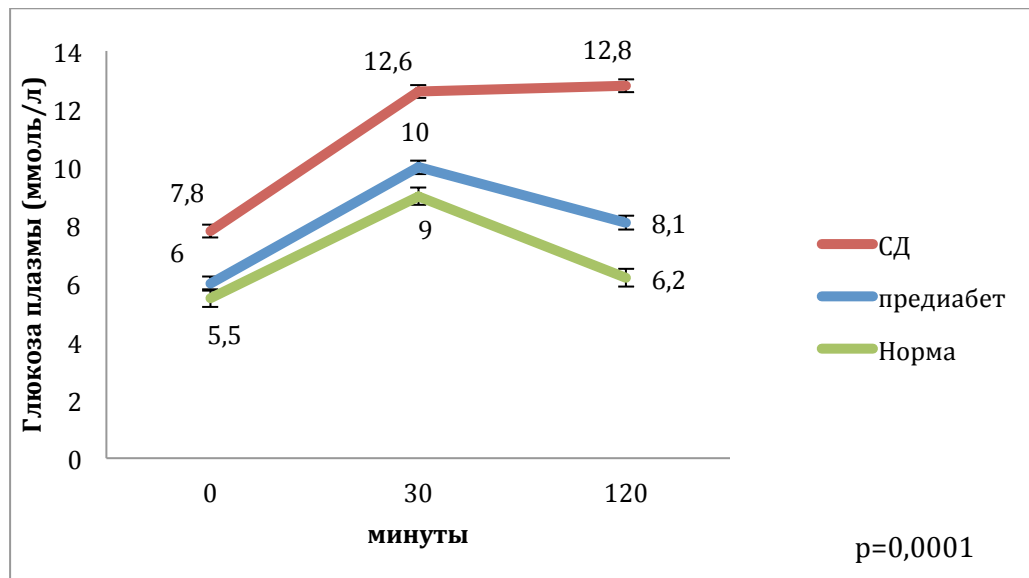
\*Статистически достоверные различия по сравнению с указанной группой

### **3.2. Уровень глюкозы плазмы в ходе ПГТТ у лиц с различными нарушениями углеводного обмена**

При анализе динамики показателей глюкозы плазмы во всех трех группах достоверно максимальный прирост был отмечен на фоне проведения углеводной нагрузки (Рисунок 2). Максимальные исходные и пиковые значения гликемии наблюдались в группе пациентов с СД 2 типа, минимальные у лиц без нарушения углеводного обмена в группе с

«предиабетом» значения гликемии являлись промежуточными, различия достоверны.

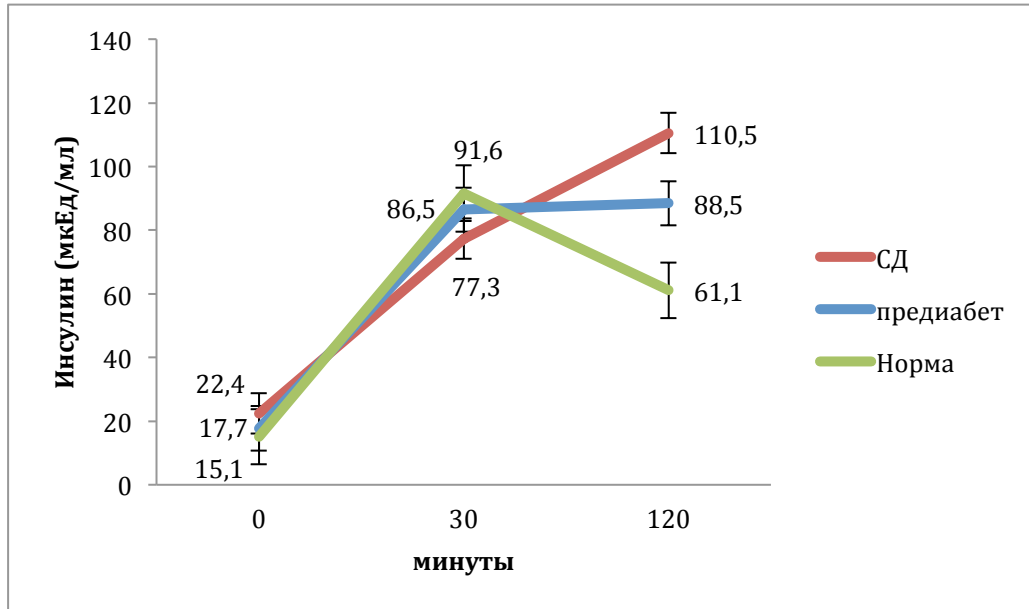
**Рисунок 2.** Динамика глюкозы плазмы в группах лиц без нарушений углеводного обмена, с «предиабетом» и СД 2 типа в ходе ПГТТ на 0, 30 и 120 минутах



### 3.3. Уровень инсулина и глюкагона в ходе ПГТТ у лиц с различными нарушениями углеводного обмена

Пиковая секреция инсулина в ответ на углеводную нагрузку была наибольшей в группе без нарушений углеводного обмена, наименьшей в группе с СД 2 типа (НД). При оценке уровня инсулина через 2 часа после нагрузки у лиц с нормальной толерантностью к глюкозе наблюдалось его снижение, тогда как в группе больных с «предиабетом» концентрация инсулина через 2 часа оставалась на том же уровне, а в группе СД 2 типа значительно возрастала по сравнению с пиковыми показателями, что отражает преобладание лиц с выраженной инсулинорезистентностью среди больных с «предиабетом» и СД 2 типа (Рисунок 3).

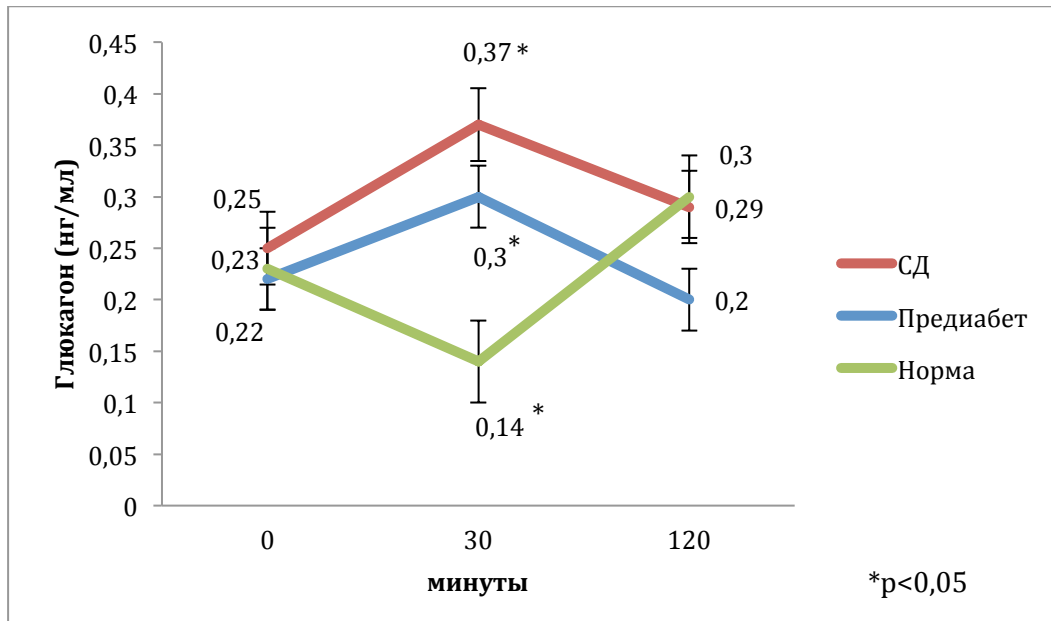
**Рисунок 3.** Динамика секреции инсулина в группах лиц без нарушений углеводного обмена, с «предиабетом» и СД 2 типа в ходе ПГТТ на 0, 30 и 120 минутах



При оценке корреляционной зависимости площади под кривой секреции инсулина в ходе ПГТТ наблюдалась положительная ассоциация уровня инсулина с ИМТ ( $r=0,3$ ,  $p=0,0008$ ) и окружностью талии ( $r=0,3$ ,  $p=0,001$ ).

Секреция глюкагона в нашем исследовании у лиц без нарушений углеводного обмена снижалась в ответ на углеводную нагрузку, тогда как у пациентов с «предиабетом» и СД 2 типа парадоксально повышалась (Рисунок 4). Пиковые значения глюкагона на 30-й минуте были значимо выше у лиц с СД 2 типа по сравнению с группой с «предиабетом» и здоровыми лицами ( $0,37\pm 0,03$  против  $0,30\pm 0,03$  и против  $0,14\pm 0,02$  в группах с СД 2 типа, «предиабетом» и здоровых лиц соответственно,  $p<0,05$ ). Полученные данные согласуются с результатами проведенных ранее исследований [17, 56, 98, 147, 162, 169].

**Рисунок 4.** Динамика секреции глюкагона в группах лиц без нарушений углеводного обмена, с «предиабетом» и СД 2 типа в ходе ПГТТ на 0, 30 и 120 минутах



Для более детальной оценки характера секреции глюкагона пациенты с предиабетическими состояниями были разделены на группу с изолированной нарушенной гликемией натощак (НГН) и группу пациентов с НТГ. Клиническая характеристика пациентов обеих групп в сравнении с показателями лиц без нарушений углеводного обмена приведена в таблице 3.

**Таблица 3.** Клиническая характеристика пациентов с изолированной НГН или НТГ

Показатель	Норма (1)	НГН (2)	НТГ (3)	р
Число пациентов (n)	28	17	27	
Возраст (лет)	52,4±2,5* <sup>3</sup>	53,7±3,2	60,4±2,5* <sup>1</sup>	<0,03
Пол (м/ж)	14/14	11/6	13/14	НД
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	33,7±1,6	33,5±2,0	33,8±1,6	НД
НОМА-IR (<2,7/≥2,7)	16/12	4/13	9/18	НД

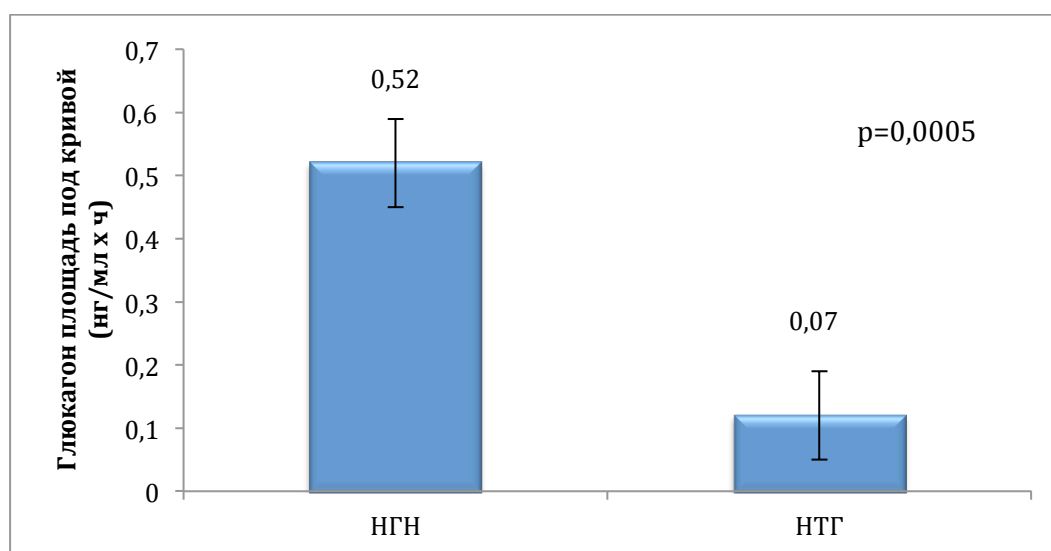
Висц. ожирение (нет/есть) n, %	9/19 (32/68%)	3/14 (18/82%)	7/20 (26/74%)	НД
HbA1c (%)	5,8±0,07 <sup>*2,3</sup>	6,1±0,09 <sup>*1</sup>	6,1±0,08 <sup>*1</sup>	<0,01
ОТ см	108,8±3,56	113,8±4,56	109,0±3,62	НД
ОБ см	115,4±2,89	116,8±3,72	116,2±2,95	НД
ОТ/ОБ	0,94±0,01	0,96±0,02	0,92±0,01	НД

Указывались средние значения ± СО; висц. - висцеральное

\*Статистически достоверные различия по сравнению с указанной группой

Секреция глюкагона (площадь под кривой) в ходе ПГТТ в группе больных с изолированной НГН была значимо выше по сравнению с больными с НТГ (0,52 нг/мл х ч против 0,07 нг/мл х ч соответственно,  $p=0,0005$ ) (Рисунок 5). Данная закономерность отмечалась и в ранее проведенных исследованиях [26].

**Рисунок 5.** Секреция глюкагона (площадь под кривой) в группах лиц с изолированной НГН и НТГ в ходе ПГТТ



Мы предполагаем, что более высокие значения глюкагона у лиц с НГН могут говорить о значимом вкладе глюкагона в формирование гипергликемии натощак, а не постпрандиальной. Поэтому рациональным

может оказаться применение препаратов, основанных на действии инкретинов, не только для контроля постпрандиальной гипергликемии, но и для снижения гипергликемии натощак за счет уменьшения концентрации глюкагона. Такая терапия могла бы назначаться в комбинации с бигуанидами или же стать альтернативой метформину при наличии противопоказаний к его применению или непереносимости.

В таблице 4 представлены обобщенные данные о значениях глюкозы плазмы, инсулина, глюкагона (площади под кривой) в ходе ПГТТ у исследуемых больных в зависимости от степени нарушения углеводного обмена.

**Таблица 4. Показатели углеводного обмена (площадь под кривой) в группах лиц без нарушений углеводного обмена, с «предиабетом» и СД 2 типа в ходе ПГТТ**

Площади под кривой в ходе ПГТТ	Норма (1)	Предиабет (2)	СД 2 типа (3)	p
Глюкоза плазмы (ммоль/л х ч)	7,6±0,34*2,3	8,9±0,28*1,3	11,9±0,24*1,2	<0,01
Инсулин (мкЕд/мл х ч)	68,1±9,67	78,1±7,62	81,1±6,83	НД
Глюкагон (нг/мл х ч)	0,33±0,09	0,24±0,07	0,27±0,06	НД

Указывались средние значения ± СО

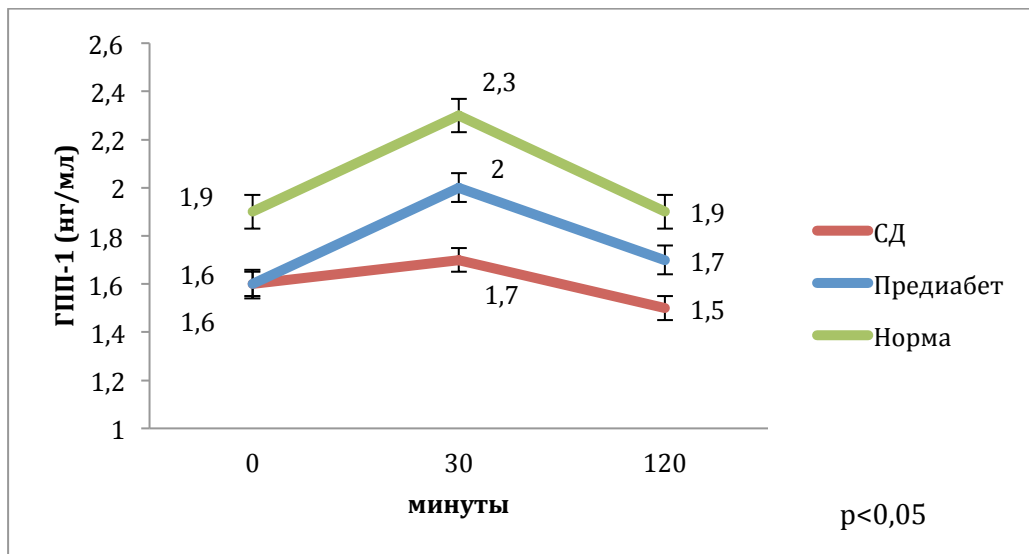
### **3.4 Динамика секреции гормонов инкретинового ряда в ходе ПГТТ у лиц без нарушений углеводного обмена, с «предиабетом» и с СД 2 типа**

#### **3.4.1 Секреция ГПП-1 в ходе ПГТТ у лиц с различными нарушениями углеводного обмена**

Исходная концентрация ГПП-1 была значимо выше у лиц без нарушений углеводного обмена по сравнению с пациентами с СД 2 типа и

«предиабетом» (Рисунок 6). В ходе углеводной нагрузки достоверно наибольшее значение ГПП-1 наблюдалось в группе здоровых лиц, промежуточное – в группе лиц с «предиабетом», минимальное у пациентов с СД 2 типа. То же соотношение сохранялось и через 2 часа после проведения теста, различия достоверны.

**Рисунок 6.** Динамика секреции ГПП-1 в группах лиц без нарушений углеводного обмена, с «предиабетом» и СД 2 типа в ходе ПТТГ на 0, 30 и 120 минутах



Изучению характера секреции ГПП-1 при НТГ, НГН и СД 2 типа были посвящены исследования, в ходе которых были получены противоречивые результаты. В ранних работах отмечалась гиперсекреция ГПП-1 в ответ на пероральное поступление глюкозы у пациентов с СД 2 типа [61, 135]. Скорее всего, это было связано с использованием неспецифичных реактивов для определения ГПП-1, перекрестно реагирующих с другими продуктами гена проглюкагона, содержащих фрагмент, схожий с ГПП-1. Поэтому при использовании более специфичных реактивов в ряде последующих исследований отмечалось снижение секреции ГПП-1 у пациентов с НТГ/НГН или СД 2 типа по сравнению с контрольной группой на 20-30% [16, 103, 127, 136, 145, 169, 179, 181].

В то же время есть ряд работ, в которых утверждается, что уровень ГПП-1 при нарушениях углеводного обмена оставался неизменным в сравнении со здоровыми лицами [18, 29, 98, 101, 104, 182]. В перечисленные исследования были включены пациенты с длительностью заболевания от нескольких месяцев и получающие разнообразную терапию. В частности, в исследовании Кпор Ф.К. [98] принимали участие пациенты с длительностью СД 2 типа около 4-6 лет, средним ИМТ 23 кг/м<sup>2</sup>, половина больных получали препараты сульфонилмочевины или их комбинацию с метформином. Демографически похожие пациенты были обследованы и в работе Bose M., где также не отмечалось различий в уровне секреции ГПП-1 среди исследуемых больных с СД 2 типа и контрольных групп [29].

В отличие от популяции в вышеуказанных исследованиях, больные с СД 2 типа, включенные в наше исследование, были впервые выявленными, имели большой средний ИМТ и не получали сахароснижающую терапию до обследования. Поэтому каждый из этих факторов мог повлиять на полученные результаты.

Одним из важнейших факторов, который мог бы повлиять на характер секреции инкретиновых гормонов, является длительность заболевания, которая зачастую ассоциируется со степенью декомпенсации и наличием осложнений СД. В исследовании, проведенном среди впервые выявленных больных с НТГ и СД 2 типа [191], отмечалось снижение концентрации ГПП-1 в группах с НТГ и впервые выявленным СД 2 типа по сравнению с контролем, что совпадает с нашими результатами.

Возможно, на секрецию инкретиновых гормонов и, в частности, ГПП-1 влияет не столько наличие диабета само по себе, сколько степень гипергликемии. В нашем исследовании пациенты с СД 2 типа имели средний уровень HbA<sub>1c</sub> 7,1% в дебюте заболевания, что говорит об умеренно выраженной декомпенсации углеводного обмена.



Вторым фактором, потенциально способным объяснить различия в степени секреции ГПП-1, является наличие ожирения. В исследовании, посвященном вкладу ожирения в нарушение баланса гормонов инкретинового ряда [126], отмечалась отрицательная связь между ИМТ и концентрацией суммарного ГПП-1. В нашем исследовании процентное соотношение больных с ожирением составило 53%, 59% и 64% в группах с нормальной толерантностью к глюкозе, «предиабетом» и впервые выявленным СД 2 типа соответственно. Поэтому преобладание больных с ожирением среди пациентов с предиабетом и СД 2 типа могло привести к заниженному уровню ГПП-1 в этих группах.

Присутствие сахароснижающей терапии также может повлиять на степень секреции ГПП-1. Имеются данные об увеличении секреции ГПП-1 на фоне назначения метформина [110]. В исследовании Mannucci и соавт. через 4 недели терапии метформином постнагрузочный прирост ГПП-1 у больных с СД 2 типа и ожирением был сравним с таковым у больных с ожирением без СД 2 типа [110]. Возможно, именно назначение метформина могло способствовать относительному увеличению степени секреции ГПП-1 у лиц с длительным СД 2 типа, находящихся на терапии метформином. В настоящем исследовании пациенты, получавшие какие-либо сахароснижающие препараты до скрининга, были исключены.

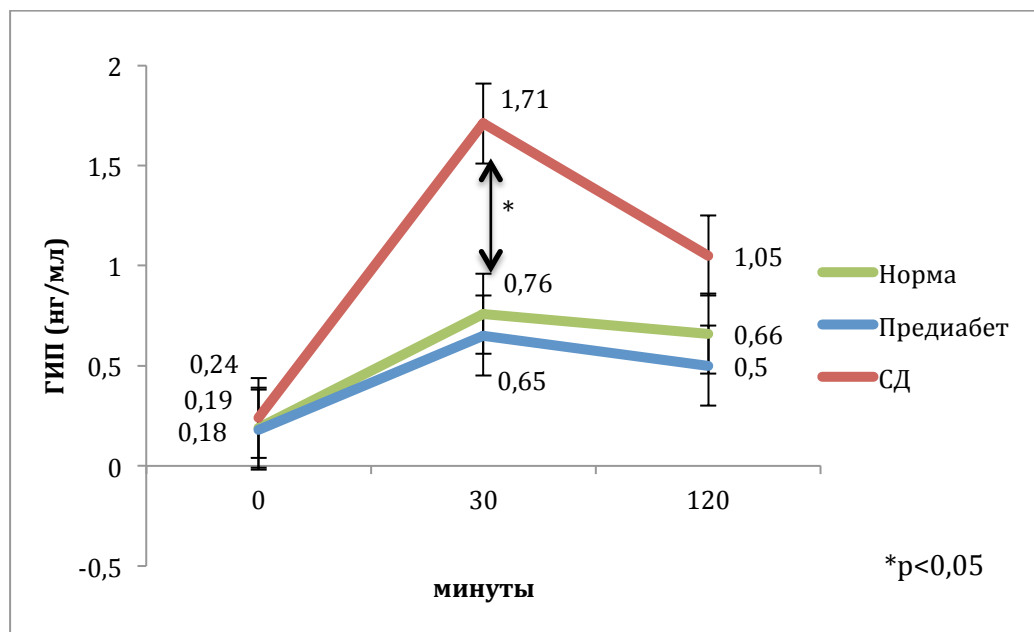
Причиной возможного снижения уровня ГПП-1 у больных СД 2 типа в нашем исследовании также может быть замедление степени опорожнения желудка, которое влияет на абсорбцию в дистальной кишке, где количество L-клеток больше [82, 99]. Исследование Bagger J.I. и соавт. показало, что степень опорожнения желудка снижалась по мере увеличения углеводной нагрузки как у здоровых лиц, так и у больных СД 2 типа [21]. Многие исследования, продемонстрировавшие нормальную секрецию ГПП-1 у больных СД 2 типа, применяли тест с 50 г глюкозы [33]. Можно предположить, что причиной низкого секреторного ответа ГПП-1 в нашей

работе является снижение скорости опорожнения желудка вследствие приема больными большего количества глюкозы.

### 3.4.2 Секреция ГИП в ходе ПГТТ у лиц с различными нарушениями углеводного обмена

Во всех трех группах пациентов с различными нарушениями углеводного обмена наблюдалось значимое увеличение концентрации ГИП к 30 минуте с последующим снижением. У пациентов с СД 2 типа определялся достоверно более высокий пик ГИП в ходе ПГТТ по сравнению с лицами с «предиабетом» и без нарушений углеводного обмена (Рисунок 7).

**Рисунок 7.** Динамика секреции ГИП в группах лиц без нарушений углеводного обмена, с «предиабетом» и СД 2 типа в ходе ПГТТ на 0, 30 и 120 минутах



Данные литературы о характере секреции ГИП у больных с «предиабетом» и СД 2 типа не столь обширны и еще более противоречивы, чем в случае с ГПП-1. В ряде исследований не отмечено различий в концентрации ГИП у больных НТГ и СД 2 типа по сравнению со здоровыми лицами [60, 98, 103, 145]. Однако в литературе описано как снижение [18,

56], так и повышение секреции ГИП у пациентов с НТГ и СД 2 типа по сравнению с лицами без нарушений углеводного обмена [90, 168]. Противоречия могут быть обусловлены включением пациентов с различным ИМТ: в исследованиях среди больных с НТГ без ожирения отмечалось снижение концентрации ГИП по сравнению со здоровыми лицами [18], тогда как повышенная секреция ГИП наблюдалась у больных с большим ИМТ [19, 168].

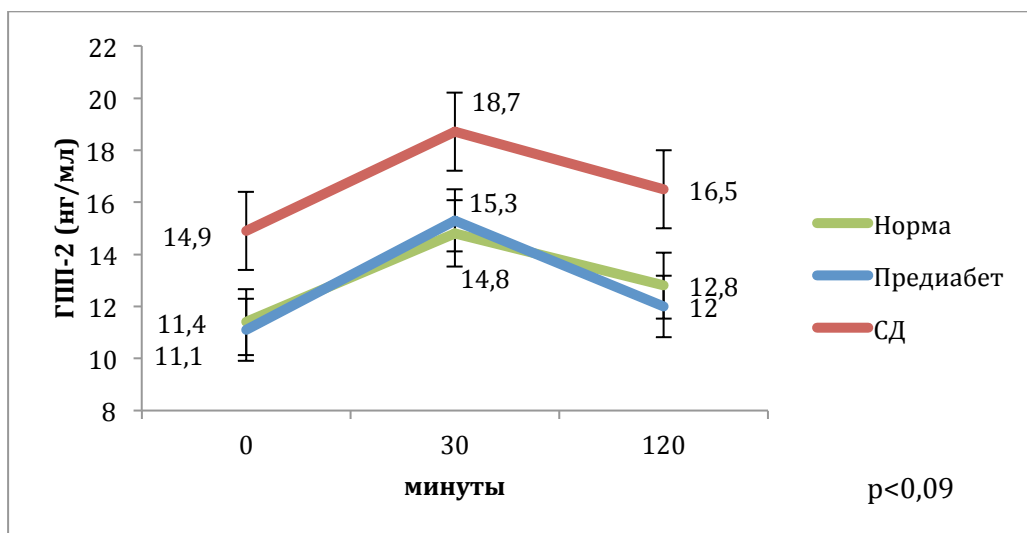
Причиной, по которой в нашем исследовании наблюдалась повышенная концентрация ГИП у больных с СД 2 типа, до конца не ясна. Мы предполагаем, что увеличение секреции ГИП является компенсацией в ответ на недостаточный эффект ГИП при СД 2 типа [129]. Zhou и соавт. на модели у грызунов описали негативное воздействие на рецепторы самой гипергликемии: при добавлении к культуре клеток поджелудочной железы глюкозы в высокой концентрации отмечалась даун-регуляция рецепторов к ГИП [192]. Десенситизация рецептора к ГИП на  $\beta$ -клетках могла бы объяснить снижение эффекта ГИП при СД 2 типа [54, 130]. Имеются данные о том, что эффект ГИП у пациентов с СД 2 типа может быть не только ослаблен, но и искажен: в исследовании Chia C.W. экзогенное введение ГИП приводило даже к усугублению постпрандиальной гипергликемии у лиц с СД 2 типа [36].

Таким образом, обнаруженное в нашей работе повышение секреции ГИП в ходе ПГТТ у больных СД 2 типа может объясняться  $\beta$ -клеточной резистентностью к ГИП, характеризующейся, наподобие инсулинорезистентности, высокой концентрацией ГИП при недостаточном его эффекте.

### 3.4.3 Секретия ГПП-2 в ходе ПГТТ у лиц с различными нарушениями углеводного обмена

В нашем исследовании достоверных различий в секретии ГПП-2 в ходе теста с углеводной нагрузкой между лицами с различными нарушениями углеводного обмена получено не было, однако наблюдалась тенденция к достоверности более высокого уровня ГПП-2 у больных с СД 2 типа (Рисунок 8).

**Рисунок 8.** Динамика секретии ГПП-2 в группах лиц без нарушений углеводного обмена, с «предиабетом» и СД 2 типа в ходе ПГТТ на 0, 30 и 120 минутах



В нашем исследовании достоверных различий в секретии гормонов инкретинового ряда у лиц с изолированной НГН по сравнению с НТГ получено не было. По данным литературы нет однозначного мнения, различается ли секретия гормонов инкретинового ряда у пациентов с НГН и НТГ: есть данные как о наличии различий [56] и их отсутствии [103].

При совокупном анализе характера секретии гормонов инкретинового ряда у лиц с различными нарушениями углеводного обмена было получено, что у больных с СД 2 типа отмечается минимальная пиковая секретия ГПП-1 и максимальная секретия ГИП и ГПП-2 в ходе углеводной нагрузки по

сравнению с двумя другими группами. Этот факт позволяет предположить разнонаправленное действие ГПП-1 и двух других гормонов (ГПП-2 и ГИП) в механизмах регуляции углеводного обмена.

В таблице 5 представлены обобщенные данные о площадях под кривой инкретиновых гормонов у исследуемых лиц в зависимости от степени нарушения углеводного обмена.

**Таблица 5. Площадь под кривой гормонов инкретинового ряда в группах лиц без нарушений углеводного обмена, с «предиабетом» и СД 2 типа в ходе ПГТТ**

<b>Площадь под кривой в ходе ПГТТ</b>	<b>Норма (1)</b>	<b>Предиабет (2)</b>	<b>СД 2 типа (3)</b>	<b>p</b>
ГПП-1 (нг/мл х ч)	2,1±0,23* <sup>2,3</sup>	1,8±0,18* <sup>1,3</sup>	1,6±0,16* <sup>1,2</sup>	<0,01
ГИП (нг/мл х ч)	0,74±0,28	0,65±0,22	0,64±0,19	НД
ГПП-2 (нг/мл х ч)	15,1±1,9	13,1±1,5	15,2±1,4	НД

Указывались средние значения ± СО

\*Статистически достоверные различия по сравнению с указанной группой

### **3.5 Изучение факторов, влияющих на секрецию глюкагона**

Среди гастроинтестинальных факторов, которые могли бы повлиять на секрецию глюкагона, в литературе выделяют ГПП-1, ГПП-2 и ГИП.

ГПП-1 является мощным ингибитором секреции глюкагона и сохраняет эту способность у пациентов с СД 2 типа [180]. Возможно предположить, что дефицит ГПП-1 при СД 2 типа не позволяет снизить выработку глюкагона у таких пациентов.

ГИП в ряде исследований продемонстрировал способность стимулировать секрецию глюкагона [36, 118]. Учитывая серьезный дефект инсулинотропного действия ГИП у больных СД 2 типа, глюкагонотропные

свойства ГИП могут только усугублять гипергликемию у таких пациентов. Таким образом, дисрегуляция продукции ГИП могла бы также гипотетически объяснять отсутствие адекватного подавления глюкагона при СД 2 типа.

В нашем исследовании у больных СД 2 типа отмечалось снижение секреции ГПП-1 и повышение секреции ГИП в ходе углеводной нагрузки, что само по себе могло бы привести к повышению выброса глюкагона.

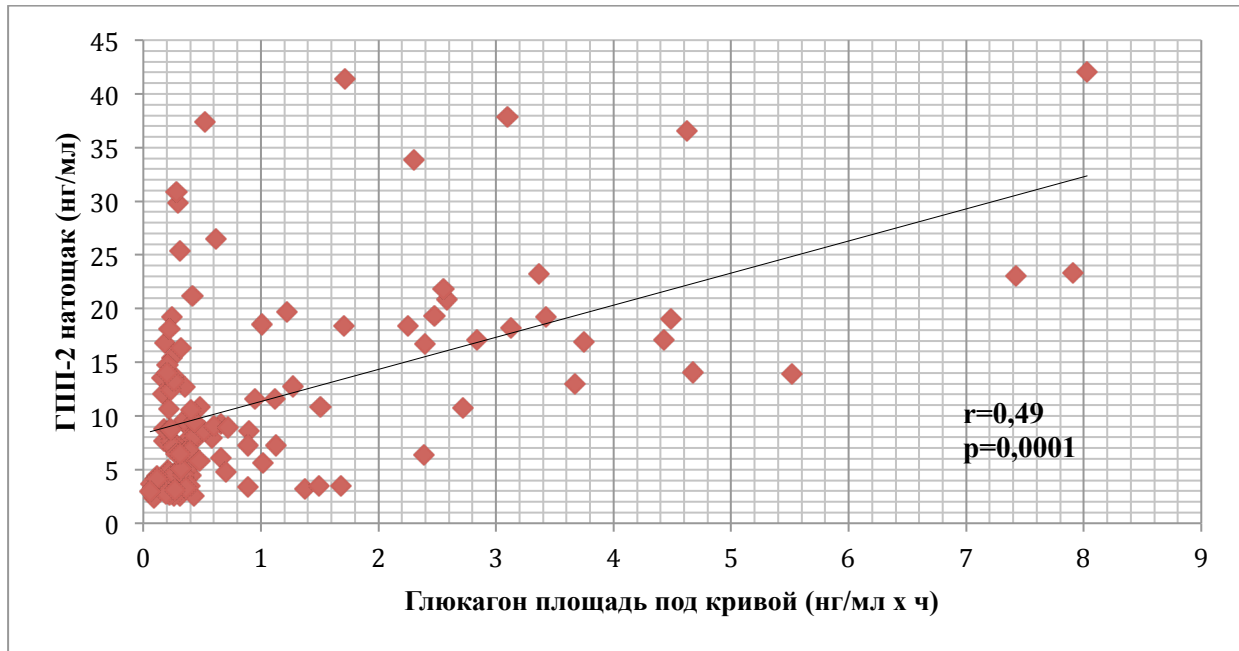
Однако фактором, оказавшим наиболее значимое влияние на уровень глюкагона в ходе ПГТТ, в нашем исследовании был ГПП-2 (таблица 6).

**Таблица 6. Факторы, влияющие на секрецию глюкагона (площадь под кривой) в ходе ПГТТ**

	<i>r</i>	<i>P</i>
ГПП-2 0 мин	0,49	0,0001
ГПП-2 30 мин	0,42	0,0001
ГПП-2 120 мин	0,43	0,0001

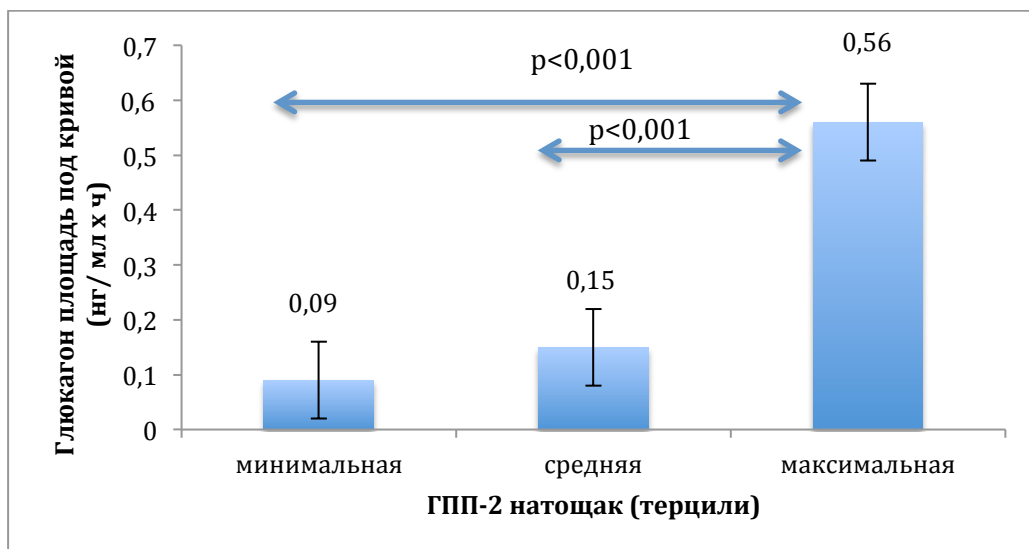
Отмечалась высоко достоверная корреляционная связь между уровнем ГПП-2 в каждой из трех точек измерения и площадью под кривой глюкагона в ходе ПГТТ, что говорит о выраженном глюкагонотропном эффекте ГПП-2 (Рисунок 9).

**Рисунок 9.** Взаимосвязь уровня ГПП-2 натощак и площади под кривой секреции глюкагона в ходе ПГТТ



При разделении пациентов по терцилям уровня ГПП-2 натощак отмечалась достоверная связь между величиной нарастания глюкагона в ходе углеводной нагрузки и исходным уровнем ГПП-2: чем более высокий исходный уровень ГПП-2 имели пациенты, тем больший прирост глюкагона у них наблюдался в ответ на углеводную нагрузку (Рисунок 10).

**Рисунок 10.** Зависимость площади под кривой глюкагона уровня ГПП-2 натощак в ходе ПГТТ



Необходимо отметить, что в данном исследовании влияние ГПП-2 на уровень глюкагона имело ассоциативную связь и не позволяло однозначно говорить о непосредственном влиянии двух гормонов друг на друга. Тем не менее, наше предположение о стимулирующем влиянии ГПП-2 на секрецию глюкагона находит свое подтверждение в литературе, где описана активация выброса глюкагона в ответ на введение ГПП-2 в низких концентрациях [122, 165].

Наиболее правильно было бы оценивать уровень глюкагона при совместном воздействии всех гормонов инкретинового ряда – так, как это происходит *in vivo*. В подобном исследовании Lund A. и соавт. проводили пациентам с СД 2 типа инфузию ГИП, ГПП-1, ГПП-2 по отдельности, а затем введение трех этих гормонов в комбинации [109]. Введение ГПП-1 подавляло секрецию глюкагона, а ГИП и ГПП-2 стимулировали его гиперсекрецию. Введение всех трех гормонов в комбинации не вызывало подавления глюкагона. Таким образом, при совместном действии трех гормонов инкретинового ряда глюкагонотропный эффект преобладал. Вероятно, это связано с наиболее выраженным стимулирующим действием ГПП-2 на глюкагон.

К такому же выводу пришли авторы еще одного исследования: Неер J. и соавт. оценивали раздельное и совместное влияние глюкагоноподобных пептидов 1 и 2 на уровень глюкагона на поджелудочной железе крыс [73]. Тогда как инфузия ГПП-1 подавляла, а ГПП-2 стимулировала выработку глюкагона, при одновременном введении двух пептидов стимулирующий эффект ГПП-2 преобладал над ингибирующим эффектом ГПП-1 и подавления глюкагона не происходило.

Ранее в литературе отмечалась положительная корреляция ГИП с уровнем глюкагона [182]. Однако в нашем исследовании такой зависимости получено не было.



Итак, полученные в нашей работе данные о преобладающем влиянии ГПП-2 на секрецию глюкагона находят свое подтверждение и в исследованиях с внутривенным введением ГПП-2.

Причина преобладающего действия ГПП-2 до конца не ясна, возможно, оно связано с более длительным периодом полувыведения ГПП-2 (до 7 минут в отличие от ГПП-1 – 1-2 минуты и ГИП – 2-3 минуты) [71, 144] или с более высокой концентрацией ГПП-2 у больных с СД 2 типа.

Таким образом, высокая пиковая концентрация ГПП-2 на 30-й мин ПГТТ при СД 2 типа и его глюкагонотропное действие могут быть причиной отсутствия подавления секреции глюкагона при СД 2 типа в отличие от здоровых лиц, у которых естественное подавление секреции глюкагона в ходе ПГТТ сопровождалось незначимой динамикой секреции ГПП-2. С большой вероятностью гиперглюкагонемия при СД 2 типа объясняется не только сохранным глюкагонотропным действием ГИП при потере его инсулинотропного потенциала, но и дополнительным глюкагонотропным эффектом ГПП-2. Выраженное стимулирующее влияние ГПП-2 на секрецию глюкагона позволяет отнести его к гормонам с “антиинкретиновым” действием.

### **3.6 Изучение взаимной регуляции секреции инкретиновых гормонов (взаимоотношения гормонов проксимального и дистального отделов тонкой кишки)**

Одной из задач нашего исследования было изучение взаимной регуляции секреции инкретиновых гормонов. С помощью корреляционного анализа были определены факторы, определяющие выраженность секреторного ответа гормонов инкретинового ряда в ходе теста с углеводной нагрузкой.

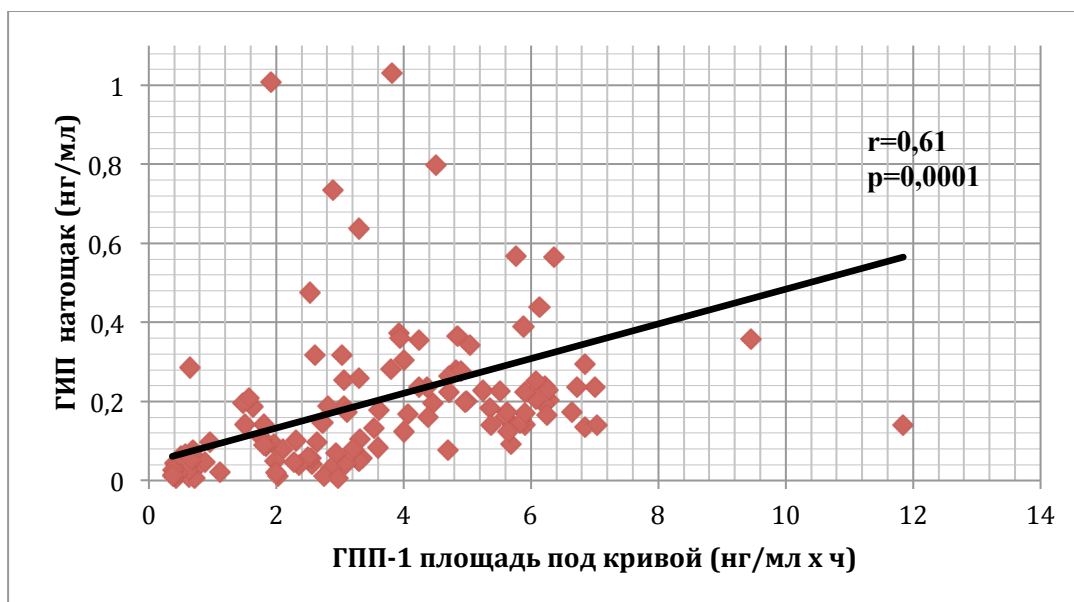
Из всех факторов наиболее значимым прогностическим влиянием в отношении секреции ГПП-1 обладал уровень ГИП как натощак, так и на 30-й и 120-й минутах ПГТТ (Таблица 7).

**Таблица 7. Факторы, влияющие на секрецию ГПП-1 (площадь под кривой) в ходе ПГТТ**

	<i>r</i>	<i>P</i>
ГИП 0 мин	0,61	0,0001
ГИП 30 мин	0,48	0,0001
ГИП 120 мин	0,51	0,0001

Наиболее значимая корреляционная зависимость определялась между площадью под кривой ГПП-1 в ходе углеводной нагрузки и уровнем ГИП натощак (Рисунок 11). Возможно, ГИП, быстро выделяясь в проксимальном кишечнике в ответ на принятую пищу, с помощью нейрогуморальных механизмов также быстро стимулирует секрецию ГПП-1 в дистальных отделах тонкой кишки.

**Рисунок 11. Взаимосвязь уровня ГИП натощак и площади под кривой секреции ГПП-1 в ходе ПГТТ**



Полученные данные подтверждают ранее обнаруженный в экспериментальной модели на мышах механизм положительного влияния ГИП на секреторную активность L-клеток [151] и позволяют рассматривать ГИП в качестве нейрорегуляторного посредника секреции ГПП-1. Однако наши данные не согласуются с результатами исследования Toft-Nielsen M.B. и соавт., где авторы получили слабо значимую отрицательную зависимость ГИП и секреции ГПП-1 [169]. Противоречия могут быть объяснены включением в исследование Toft-Nielsen M.B. пациентов с более длительным анамнезом СД 2 типа ( $4,9 \pm 5,6$  лет) и более выраженной декомпенсацией углеводного обмена (средний уровень HbA1c в исследовании Toft-Nielsen M.B. составлял  $8,4 \pm 1,7\%$  против  $7,1 \pm 1,5\%$  в нашем исследовании). Группы контроля и «предиабета» были сопоставимы по этим параметрам в обоих исследованиях. Возможно, хроническая гипергликемия нарушает процессы взаимодействия гормонов проксимального и дистального отдела кишки.

Полученные в нашем исследовании данные о тесной взаимосвязи уровня ГИП натощак и секреторного ответа ГПП-1 в ходе углеводной нагрузки позволяют предположить, что инсулиотропный потенциал ГИП отчасти обусловлен стимуляцией им секреции ГПП-1. В литературе имеются данные о снижении инсулиотропного потенциала ГИП у больных СД 2 типа [119, 129]. Возможно, стимуляция выброса ГПП-1 под действием ГИП угасает по мере прогрессирования нарушений углеводного обмена. Однако для ответа на этот вопрос требуется проведение проспективного исследования с участием больных с различной длительностью СД 2 типа.

В ранее проведенных исследованиях отмечалась также корреляционная связь между уровнем ГПП-1 в ходе теста с углеводной нагрузкой и концентрацией глюкозы натощак и постпрандиально [116, 169, 182]. Однако в данной работе взаимосвязи между площадью под кривой ГПП-1 в ходе ПГТТ и уровнем глюкозы обнаружено не было. Также в нашем исследовании не было обнаружено ассоциации уровня ГПП-1 с возрастом,

ИМТ или окружностью талии, полученной в некоторых исследованиях [134, 182].

При оценке факторов, влияющих на секрецию ГИП в ходе ПГТТ была получена положительная ассоциация уровня ГИП и значений ГПП-1 во всех трех временных отрезках и, наоборот, отрицательная ассоциация с уровнем ГПП-2 (Таблица 8).

**Таблица 8. Факторы, влияющие на секрецию ГИП (площадь под кривой) в ходе ПГТТ**

	<i>r</i>	<i>P</i>
ГПП-1 0 мин	0,48	0,0001
ГПП-1 30 мин	0,48	0,0001
ГПП-1 120 мин	0,5	0,0001
ГПП-2 0 мин	-0,42	0,0001
ГПП-2 30 мин	-0,44	0,0001
ГПП-2 120 мин	-0,43	0,0001
HbA1c	0,32	0,0006

Нами была получена положительная корреляция ГИП и уровня HbA1c ( $r=0,32$ ,  $p=0,0006$ ). Этот факт еще раз подтверждает значимость влияния степени декомпенсации углеводного обмена на секреторный ответ ГИП в ходе углеводной нагрузки.

Таким образом, при изучении взаимовлияния гормонов инкретинового ряда, секретирующихся в различных отделах тонкой кишки, нами было получено, что ГИП - гормон проксимального отдела кишки - оказывает стимулирующее влияние на продукцию гормона дистального отдела кишки ГПП-1 ( $r=0,61$ ,  $p=0,0001$ ), что может свидетельствовать в пользу нейрогуморальной теории формирования ранней фазы секреции ГПП-1 с участием ГИП.

### 3.7 Уровень глюкозы плазмы и гормонов поджелудочной железы в ходе ПГТТ у лиц с различными ИМТ

Для оценки секреции интестинальных гормонов в зависимости от степени ожирения пациенты были разделены на 3 группы: ИМТ менее 30 кг/м<sup>2</sup>, 30-34,9 кг/м<sup>2</sup>, ≥ 35 кг/м<sup>2</sup>.

Клиническая характеристика обследуемых больных представлена в таблице 9.

**Таблица 9. Клиническая характеристика обследованных лиц с различным ИМТ**

Показатели	Группа 1 <30 кг/м <sup>2</sup>	Группа 2 30-34,9 кг/м <sup>2</sup>	Группа 3 ≥ 35 кг/м <sup>2</sup>	p
Число обследованных	51	31	45	
Возраст (лет)	58,8±2,34 <sup>*3</sup>	58,2±3,37	50,5±2,56 <sup>*1</sup>	<0,03
Пол (м/ж) n, %	30/21 (59/41%)	16/15 (52/48%)	20/25 (44/56%)	НД
Тип нарушения УО (норма/предиабет/СД)	13/18/20 (26/35/39%)	4/11/16 (13/35/52%)	11/15/19 (25/33/42%)	НД
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	26,8±0,7	32,1±1,1	42,7±0,8	0,0001
Висц. ожирение (нет/есть) n, %	22/29 (43/57%)	1/30 (3/97%)	0/44 (0/100%)	0,001
НОМА-IR	1,9±0,35 <sup>*2,3</sup>	2,9±0,39 <sup>*1</sup>	3,5±0,28 <sup>*1</sup>	<0,05
НbA1c (%)	6,0±0,08	6,0±0,11	6,0±0,08	НД
ОТ см	95,9±2,19	108,5±3,15	127,8±2,39	0,0001
ОБ см	104,9±1,71	115,3±2,46	131,5±1,87	0,0001
ОТ/ОБ	0,91±0,01 <sup>*3</sup>	0,94±0,02	0,97±0,02 <sup>*1</sup>	<0,01

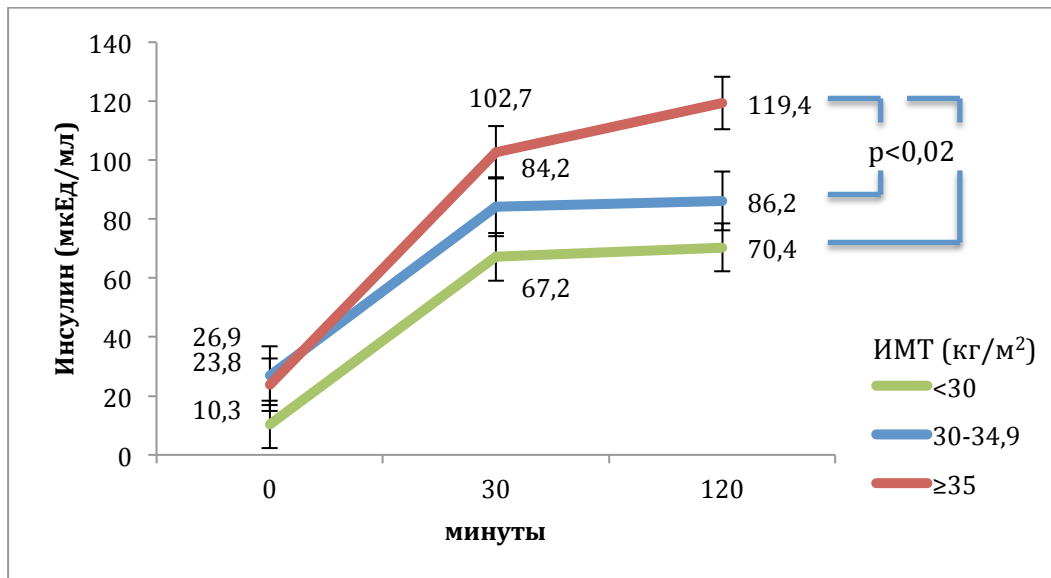
Указывались средние значения ± СО; УО – углеводный обмен; висц. - висцеральное

\*Статистически достоверные различия по сравнению с указанной группой

Как видно из таблицы 9, пациенты трех групп не отличались по степени компенсации углеводного обмена. Больные с ИМТ  $\geq 35$  кг/м<sup>2</sup> были достоверно моложе лиц с менее выраженным ожирением. С увеличением ИМТ возрастало число больных с инсулинорезистентностью.

Достоверных различий в уровне гликемии в ходе ПГТТ между группами лиц с различными ИМТ получено не было, в то время как секреция инсулина возрастала по мере увеличения степени ожирения и была достоверно максимальной у лиц с ИМТ  $\geq 35$  кг/м<sup>2</sup> (Рисунок 12).

**Рисунок 12.** Динамика секреции инсулина в ходе ПГТТ в группах с различным ИМТ



Пиковые уровни глюкагона на 30-й и 120-й минутах ПГТТ достоверно не отличались среди пациентов с различным ИМТ, однако значения глюкагона натощак были достоверно выше у пациентов с ИМТ  $\geq 35$  кг/м<sup>2</sup> ( $0,13 \pm 0,05$  против  $0,18 \pm 0,07$  и против  $0,31 \pm 0,06$  нг/мл в группах с ИМТ  $< 30$  кг/м<sup>2</sup>, 30-34,9 кг/м<sup>2</sup> и  $\geq 35$  кг/м<sup>2</sup> соответственно,  $p < 0,03$ ). Наличие гиперглюкагонемии натощак у лиц с высоким ИМТ подтверждается данными литературы [94].

В таблице 10 представлена обобщенная характеристика площадей под кривой глюкозы плазмы, инсулина и глюкагона в группах пациентов с различным ИМТ в ходе углеводной нагрузки.

**Таблица 10. Показатели углеводного обмена (площадь под кривой) в группах больных с различным ИМТ в ходе ПГТТ**

<b>Площадь под кривой в ходе ПГТТ</b>	<b>Группа 1 &lt;30 кг/м<sup>2</sup></b>	<b>Группа 2 30-34,9 кг/м<sup>2</sup></b>	<b>Группа 3 ≥ 35 кг/м<sup>2</sup></b>	<b>р</b>
Глюкоза плазмы (ммоль/л х ч)	9,4±0,24	9,8±0,32	9,3±0,27	НД
Инсулин (мкЕд/мл х ч)	58,8±6,9* <sup>3</sup>	70,8±9,3* <sup>3</sup>	97,6±7,9* <sup>1,2</sup>	<0,03
Глюкагон (нг/мл х ч)	0,35±0,06	0,31±0,08	0,19±0,07	НД

Указывались средние значения ± СО

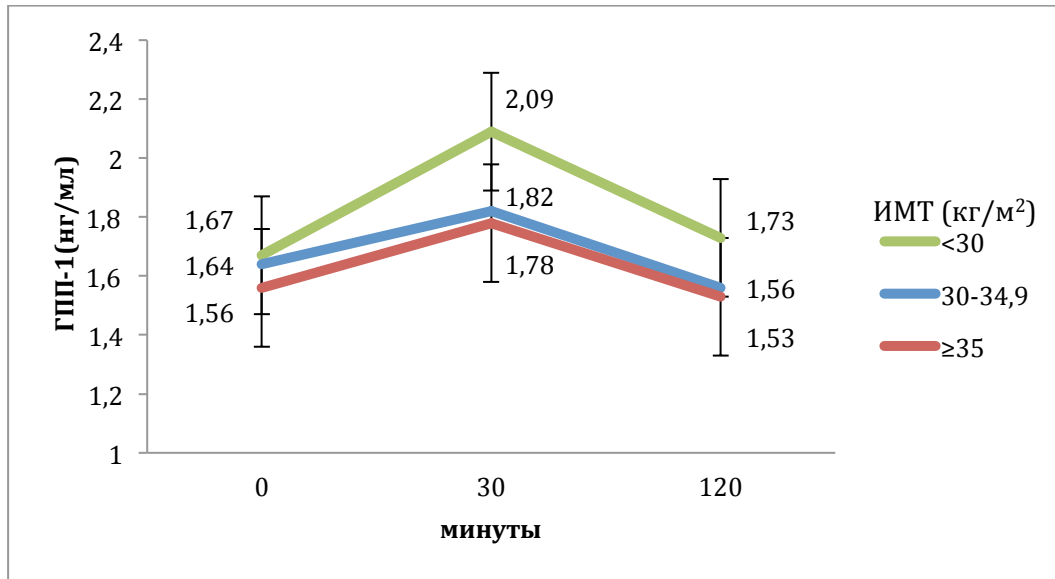
\*Статистически достоверные различия по сравнению с указанной группой

### **3.8 Секреция гормонов инкретинового ряда в ходе ПГТТ у лиц с различными ИМТ**

В нашем исследовании наблюдался более высокий прирост ГПП-1 у лиц с ИМТ<30 кг/м<sup>2</sup>, однако различия между тремя группами были незначимы (Рисунок 13).

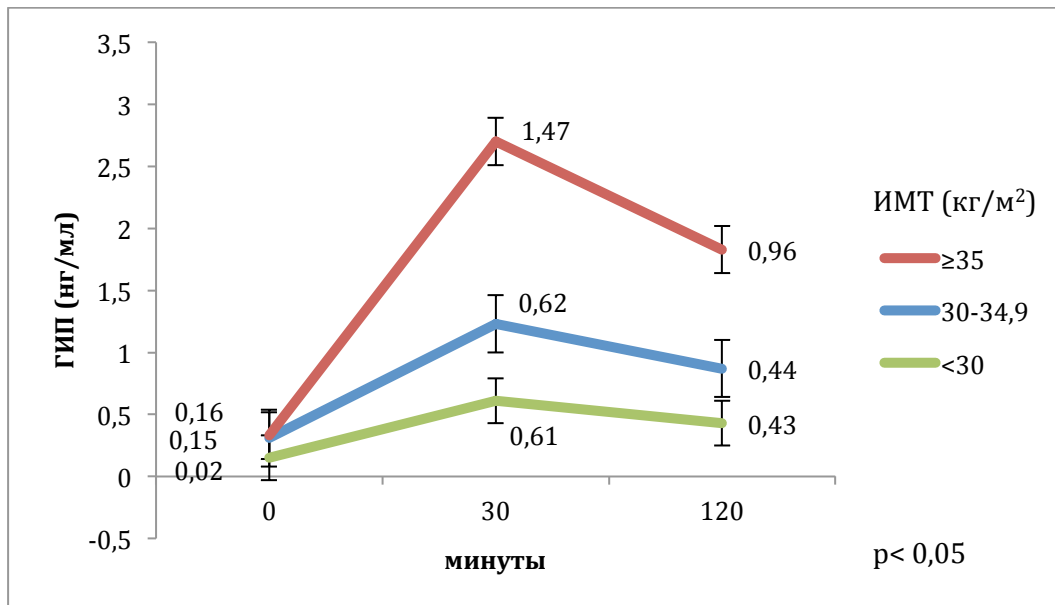
При разделении больных на группы по наличию висцерального ожирения достоверно большая площадь под кривой ГПП-1 отмечалась у больных без висцерального ожирения (2,1±0,16 против 1,6±0,14 в группе лиц без висцерального ожирения по сравнению с наличием висцерального ожирения, р<0,03). В ряде исследований наблюдалась похожая зависимость секреции ГПП-1 от ИМТ в ходе теста с углеводной нагрузкой: при увеличении ИМТ исследователи отмечали снижение уровня ГПП-1 [34, 126, 169].

**Рисунок 13.** Динамика секреции ГПП-1 в ходе ПГТТ в группах лиц с различным ИМТ



При анализе зависимости динамики секреции ГИП в ходе ПГТТ от ИМТ был обнаружен значимо большие значения ГИП в группе пациентов с ИМТ  $\geq 35$  кг/м<sup>2</sup> как до нагрузки, так и в ходе нее (Рисунок 14).

**Рисунок 14.** Динамика секреции ГИП в ходе ПГТТ в группах лиц с различным ИМТ





В таблице 11 представлены значения площади под кривой инкретиновых гормонов у лиц с различным ИМТ.

**Таблица 11. Площади под кривой гормонов инкретинового ряда в ходе ПГТТ у лиц с различным ИМТ**

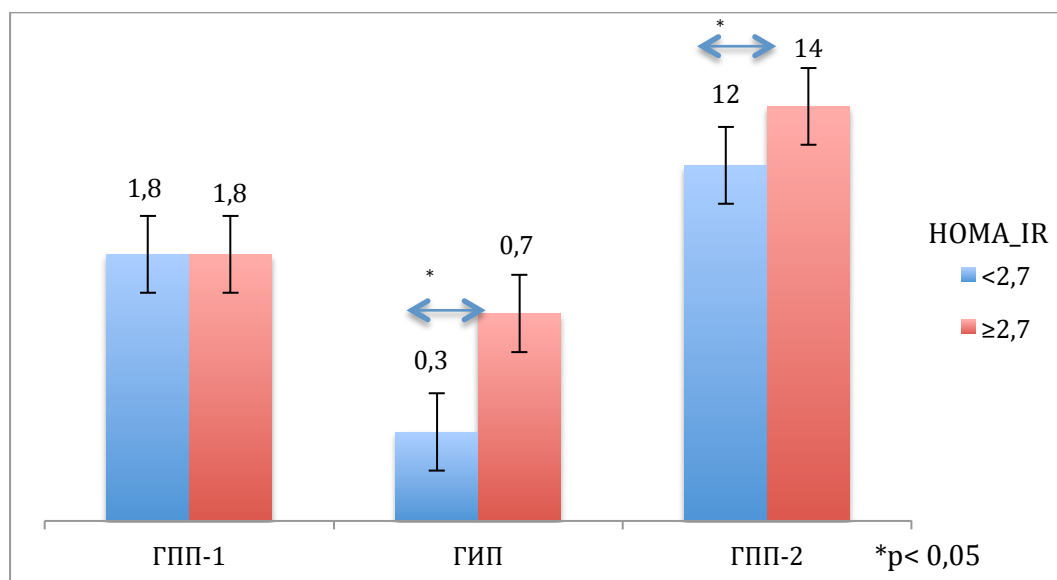
Площадь под кривой в ходе ПГТТ	Группа 1 (<30 кг/м <sup>2</sup> )	Группа 2 (30-34,9 кг/м <sup>2</sup> )	Группа 3 (≥ 35 кг/м <sup>2</sup> )	р
ГПП-1 (нг/мл х ч)	1,9±0,16	1,7±0,22	1,8±0,19	НД
ГИП (нг/мл х ч)	0,6±0,19* <sup>3</sup>	0,6±0,26	1,16±0,22* <sup>1</sup>	<0,05
ГПП-2 (нг/мл х ч)	14,7±1,4	16,8±1,9* <sup>3</sup>	11,8±1,6* <sup>2</sup>	<0,03

Указывались средние значения ± СО

\*Статистически достоверные различия по сравнению с указанной группой

При оценке уровня инкретиновых гормонов в зависимости от наличия у больных инсулинорезистентности наблюдалась достоверно более высокая секреция ГИП и ГПП-2 в группе пациентов с инсулинорезистентностью (НОМА-IR≥2,7) (Рисунок 15).

**Рисунок 15. Уровень гормонов инкретинового ряда (площадь под кривой) в ходе ПГТТ в зависимости от наличия инсулинорезистентности**



Полученные результаты согласуются с результатами ряда исследований, проведенных среди больных с СД 2 типа и ожирением [53, 94, 81, 181], хотя данные литературы о связи ИМТ и секреции интестинальных гормонов у больных без нарушений углеводного обмена разнятся. Многие исследования не обнаружили связи между ИМТ и уровнем ГИП [34, 126, 175].

Существуют предпосылки для более детального изучения влияния ГИП на развитие ожирения у человека. Так у мышей, лишенных рецепторов к ГИП, не развивается ожирение [124]. Более того, применение антагониста рецептора к ГИП приводило к снижению набора веса у мышей, получающих высококалорийное питание, и к снижению веса у мышей с ожирением [63, 64, 85, 114]. Успешные результаты по предотвращению ожирения у грызунов наблюдались в исследовании вакцины против ГИП [62]. Однако достоверных данных, указывающих на связь между концентрацией ГИП и ожирением у человека, нет.

Возможно, снижение веса у больных после проведения шунтирующих бариатрических операций происходит не только за счет уменьшения всасывания питательных веществ, но и благодаря исключению из пищеварения именно проксимального отдела тонкой кишки, приводящее к нивелированию эффектов ГИП.

В нашем исследовании у лиц с инсулинорезистентностью отмечался достоверно более высокий прирост еще одного гормона инкретинового ряда - ГПП-2. Наши результаты находят подтверждение в данных литературы [66]. Это объясняется тем, что ГПП-2, будучи интестинотропным гормоном, вызывает увеличение абсорбции нутриентов, в частности свободных жирных кислот, что ведет к развитию инсулинорезистентности [122].

Полученные в нашем исследовании результаты, говорящие о более высокой концентрации ГИП в ходе углеводной нагрузки при ИМТ  $\geq 35$  кг/м<sup>2</sup>, не позволяют ответить на вопрос, является ли увеличение секреции ГИП у лиц с выраженным ожирением причиной или следствием данного

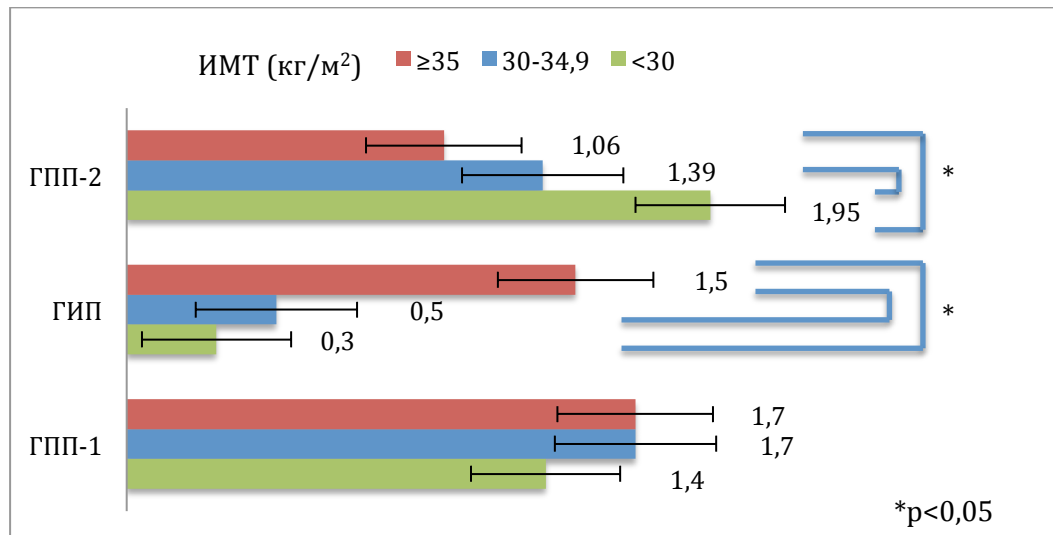
состояния. Скорее всего, ГИП является гормоном, стимулирующим набор веса. Если это будет доказано, то ГИП можно будет отнести к гормонам с «антиинкретиновыми» свойствами за счет его влияния на аккумуляцию жировой ткани.

Таким образом, в нашем исследовании наблюдалась значимо более высокая секреция ГИП у лиц с ИМТ  $\geq 35$  кг/м<sup>2</sup> в ходе ПГТТ, что позволяет предположить участие ГИП в регуляции жирового обмена.

### 3.9 Секреция гормонов инкретинового ряда в ходе ПГТТ в зависимости от наличия ожирения у лиц с впервые выявленным СД 2 типа

Среди больных с впервые выявленным СД 2 типа двадцать человек не имели ожирения (ИМТ  $< 30$  кг/м<sup>2</sup>), 16 имели ожирение 1 степени (ИМТ 30-34,9 кг/м<sup>2</sup>), 19 имели ожирение 2 степени и выше (ИМТ  $\geq 35$  кг/м<sup>2</sup>). В нашем исследовании в подгруппе больных с СД 2 были получены значимые различия в уровне секреции ГИП и ГПП-2 в зависимости от ИМТ (Рисунок 16). Пациенты с ожирением 2 степени и выше имели достоверно больший уровень ГИП и меньший уровень ГПП-2 по сравнению с лицами без ожирения.

**Рисунок 16.** Зависимость секреции инкретиновых гормонов (площадь под кривой) от ИМТ в ходе ПГТТ среди больных с впервые выявленным СД 2 типа



Интерпретация взаимного влияния гормонов инкретинового ряда у больных с несколькими патологическими состояниями, в частности, такими как нарушения углеводного обмена и ожирение, достаточно трудна. В ряде исследований чувствительность к инсулину, характер нарушения углеводного обмена и ИМТ были независимыми факторами, ассоциированными с изменениями характера секреции инкретиновых гормонов [126, 169].

Возможно, сценарий секреции гормонов инкретинового ряда у каждого конкретного пациента определяется не столько наличием у него нарушений углеводного обмена или ожирения, сколько взаимоотношением этих двух показателей.

### **3.10 Секреция гормонов инкретинового ряда в ходе ПГТТ у лиц различного возраста**

Для оценки состояния секреции инкретиновых гормонов в зависимости от возраста пациенты были поделены на 6 групп.

Между различными возрастными группами пациенты достоверно не отличались по уровню гликемии, показателям секреции инсулина и индексу НОМА-IR. При анализе секреции инкретиновых гормонов в ходе углеводной нагрузки было получено статистически значимое снижение площади под кривой ГПП-1 с возрастом (Таблица 12). Зависимости динамики ГИП и ГПП-2 в ходе ПГТТ от возраста обнаружено не было.

**Таблица 12. Площади под кривой инкретиновых гормонов в ходе ПГТТ в зависимости от возраста**

<b>Группа</b>	<b>Возраст, лет</b>	<b>Число наблюдений</b>	<b>ГПП-1 (нг/мл х ч)</b>	<b>ГИП (нг/мл х ч)</b>	<b>ГПП-2 (нг/мл х ч)</b>
1	35-39	13	2,7±0,51 <sup>*4,5</sup>	0,63±0,21	18,8±3,95
2	40-49	22	2,1±0,15 <sup>*4,5</sup>	0,67±0,19	11,7±1,25 <sup>*3</sup>

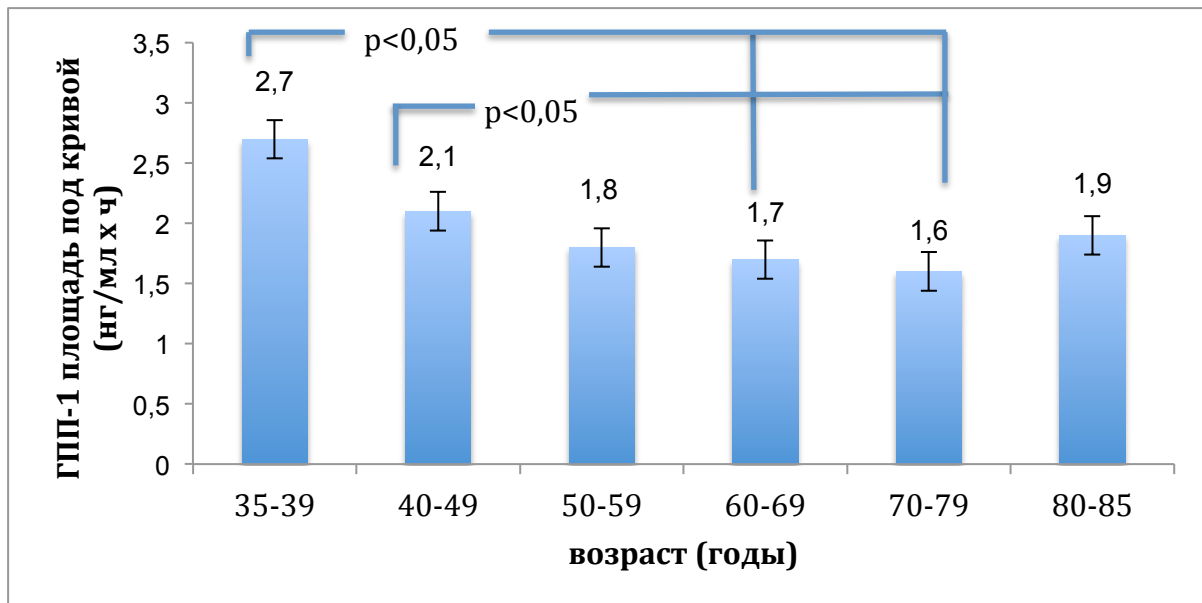
3	50-59	35	1,8±0,16	0,60±0,19	17,0±1,27 <sup>*2,4</sup>
4	60-69	32	1,7±0,12 <sup>*1,2</sup>	0,74±0,14	12,5±0,89 <sup>*3</sup>
5	70-79	19	1,6±0,14 <sup>*1,2</sup>	0,39±0,17	14,0±1,06
6	80-85	6	1,9±0,2	0,41±0,25	14,7±1,57

Указывались средние значения ± СО

\*Статистически достоверные различия ( $p < 0,05$ ) по сравнению со значениями того же исследуемого вещества в указанной группе

На рисунке 17 отражена зависимость секреции ГПП-1 (площади под кривой) в ходе теста с углеводной нагрузкой у лиц различного возраста.

**Рисунок 17.** Зависимость площади под кривой секреции ГПП-1 в ходе ПГТТ от возраста обследованных лиц



Характер изменения продукции инкретиновых гормонов у лиц различного возраста в литературе подробно не изучался. Наши результаты противоречат данным исследования Vollmer K. и соавт. [182], в котором получена положительная ассоциация секреции ГПП-1 с возрастом. Средний возраст больных был сопоставим в обоих исследованиях, однако пациенты в работе Vollmer K. отличались по другим характеристикам (реже имели

ожирение, получали сахароснижающую терапию), что может объяснять различия в результатах.

Снижение секреции ГПП-1 у пожилых лиц гипотетически может отражать уменьшение способности L-клеток продуцировать ГПП-1 с возрастом. На основании полученных данных возможно предположить, что данный эффект может вносить свой вклад в увеличение вероятности развития нарушений углеводного обмена у лиц старшей возрастной группы.

### **3.11 Секреция гормонов инкретинового ряда в ходе ПГТТ у лиц различного пола**

В исследование были включены 66 мужчин (52% больных) и 61 женщина (48%). Уровень ГПП-1 натощак у женщин почти в 1,5 раза превышал уровень ГПП-1 натощак у мужчин ( $2,0 \pm 0,16$  и  $1,4 \pm 0,17$  нг/мл соответственно,  $p < 0,01$ ), тогда как уровень ГИП натощак значимо не отличался ( $0,23 \pm 0,04$  и  $0,2 \pm 0,04$  нг/мл у женщин и мужчин соответственно, НД). Полученные данные совпадают с результатами ранее проведенных исследований [169, 182]. Обратная закономерность определялась при оценке уровня ГПП-2 в зависимости от пола: у мужчин имелся более высокий уровень ГПП-2 натощак по сравнению с женщинами ( $14,8 \pm 1,4$  против  $9,0 \pm 1,3$  нг/мл у женщин,  $p < 0,01$ ). Схожие различия по полу определялись при анализе площади под кривой секреции инкретиновых гормонов в ходе углеводной нагрузки (Таблица 13).

**Таблица 13. Площади под кривой глюкозы плазмы, гормонов поджелудочной железы и гормонов инкретинового ряда в ходе ПГТТ в зависимости от пола**

<b>Площади под кривой в ходе ПГТТ</b>	<b>Мужчины</b>	<b>Женщины</b>	<b>р</b>
Глюкоза плазмы (ммоль/л х ч)	$9,6 \pm 0,2$	$9,3 \pm 0,2$	НД

Инсулин (мкЕд/мл х ч)	82,9±6,3	69,8±6,5	НД
Глюкагон (нг/мл х ч)	0,30±0,06	0,29±0,06	НД
НОМА-IR	3,3±0,21	2,6±0,22	<0,03
ГПП-1 (нг/мл х ч)	1,6±0,1	2,1±0,1	<0,02
ГИП (нг/мл х ч)	0,5±0,2	1,1±0,2	<0,03
ГПП-2 (нг/мл х ч)	15,5±1,2	12,1±1,3	<0,05

Указывались средние значения ± СО

### 3.12 Соответствие критериев диагностики СД с использованием

#### ПГТТ и HbA1c

В 2011 году гликированный гемоглобин был одобрен Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в качестве критерия диагностики нарушений углеводного обмена [173]. Пороговым значением HbA1c для постановки диагноза СД является 6,5%. Уровень HbA1c ≥6,5% был одобрен для диагностики СД и в России [1].

По рекомендациям Американской Диабетической Ассоциации выделяется не только диапазон гликированного гемоглобина, соответствующий СД (≥6,5%), но и значения HbA1c для группы лиц без нарушений углеводного обмена (HbA1c менее 5,7%) и группы высокого риска СД (HbA1c 5,7-6,4%) [20].

Некоторые характеристики HbA1c обуславливают его преимущество перед ПГТТ в качестве средства диагностики СД. Во-первых, гликированный гемоглобин отражает уровень гликемии за длительный промежуток времени, а не в конкретный момент времени. Такой тест логично использовать для диагностики состояния, характеризующегося хронической гипергликемией. Во-вторых, определение HbA1c – это достаточно быстрая процедура, требующая единичного взятия крови. Более простой тест, такой как HbA1c, мог бы упростить скрининг СД [27], что крайне важно в условиях недостаточного выявления таких больных [51].

Однако у HbA1c имеется также ряд недостатков. Результаты определения HbA1c могут быть недостоверными в случае наличия у пациента анемии, почечной недостаточности, беременности, острых симптомов СД, подозрений на СД 1 типа, ВИЧ-инфекции [89]. Также необходимо учитывать возрастные и этнические различия в степени гликирования гемоглобина [42].

Текущие данные говорят о том, что диагностика СД по HbA1c выявляет не столько большую, сколько иную популяцию пациентов СД по сравнению с классическим глюкозотолерантным тестом. Результаты исследований, проведенных в Дании, Великобритании, Австралии, Гренландии, Кении и Индии, демонстрируют значительное расхождение в постановке диагноза по ПГТТ и HbA1c [37]. Частота совпадения диагноза по ПГТТ и HbA1c в данных исследованиях варьировала от 17 до 78%.

В нашем исследовании сравнительный анализ диагностики нарушений углеводного обмена с использованием ПГТТ и HbA1c показал несоответствие результатов этих тестов (Таблица 14).

**Таблица 14. Сравнение результатов диагностики СД по ПГТТ и HbA1c**

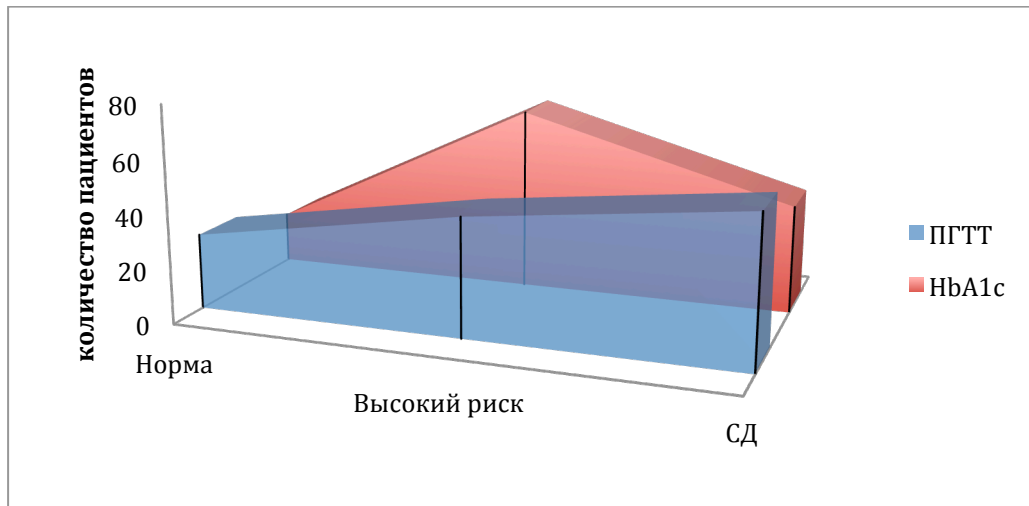
	<b>ПГТТ (ВОЗ 2006)</b> <b>Абсолютное число (%)</b>	<b>HbA1c (АДА 2013)</b> <b>Абсолютное число (%)</b>
Норма	28 (22 %)	19 (15 %)
Группа высокого риска	44 (35 %)	68 (54 %)
СД	55 (43 %)	40 (31 %)

В выбранной популяции больных HbA1c менее строго предсказывал наличие СД по сравнению с ПГТТ (31% пациентов против 43%). В то же время число больных высокого риска по результатам HbA1c значительно превышало число больных с «предиабетом» по результатам ПГТТ. Таким образом, в обследованной выборке больных диагностика нарушений



углеводного обмена с помощью HbA1c выявило большее количество больных, находящихся в группе риска СД по сравнению с ПГТТ (Рисунок 18).

**Рисунок 18.** Соответствие результатов диагностики нарушений углеводного обмена по результатам ПГТТ и гликированного гемоглобина



Полученные результаты согласуются с результатами ряда проведенных исследований. В частности в исследовании Adamska и соавт. [15], проведенном в Польше с участием 441 пациента с факторами риска СД и без, диагностическое значение  $HbA1c \geq 6,5\%$  продемонстрировало чувствительность лишь в 45,9% при специфичности 97,5%. Таким образом, среди исследуемых пациентов рекомендованное ВОЗ значение HbA1c позволило выявить менее половины больных СД. В данном исследовании наилучший профиль чувствительности и специфичности определялся при уровне HbA1c в 5,9%. Схожие результаты были получены еще в одном исследовании, где среди лиц голландской популяции наибольшей суммой чувствительности и специфичности обладал HbA1c 5,8% [150]. В то же время среди австралийской популяции наибольшей диагностической ценностью обладал  $HbA1c \geq 7\%$  [107]. Ряд национальных диабетических ассоциаций не рекомендует HbA1c в качестве диагностического критерия СД из-за

отсутствия стандартизации метода и недостатка данных об этнических особенностях гликирования гемоглобина [140].

Логичное объяснение несоответствий результатов диагностики нарушений углеводного обмена с помощью критериев ПГТТ и HbA1c заключается в том, что гликированный гемоглобин отражает уровень гликемии в течение 3-х месяцев, тогда как ПГТТ характеризует состояние углеводного обмена в конкретный момент проведения теста. К тому же на точности диагностики нарушений углеводного обмена с помощью ПГТТ может оказывать влияние множество ситуационных факторов (стресс, скрытая инфекция, несоблюдения правил подготовки к тесту и т.д.).

Таким образом, на основании полученных данных определяется несоответствие результатов диагностики СД и других нарушений гликемии с использованием критериев ПГТТ и гликированного гемоглобина. Требуется проведение более масштабных исследований по сопоставлению критериев диагностики нарушений углеводного обмена на российской популяции.

## Глава 4. Заключение

В последние годы ведутся интенсивные исследования, проводимые с целью изучения состояния инкретиновой системы при различных патологических состояниях. Несмотря на это, многие аспекты физиологии инкретиновых гормонов недостаточно ясны. Одним из немногочисленных доказанных постулатов является снижение эффективности ГПП-1 у лиц с СД 2 типа [169], что послужило поводом для создания лекарственных препаратов, основанных на действии ГПП-1. Однако многие вопросы, касающиеся функционирования инкретиновой системы, являются спорными. Для понимания роли инкретиновых гормонов в патогенезе СД 2 типа необходимо ответить на вопрос, могут ли быть изменения характера секреции гормонов инкретиновой оси первичными в развитии патологии углеводного обмена? Или нарушения секреции инкретиновых гормонов являются следствием гипергликемии? На эти вопросы в настоящий момент однозначного ответа нет.

Как уже упоминалось, ГПП-1 является наиболее изученным гормоном инкретиновой системы и считается ключевым звеном, ответственным за формирование инкретинового эффекта. Что касается других гормонов инкретинового ряда, то роль ГИП и ГПП-2 в поддержании углеводного метаболизма и регуляции жирового обмена требует уточнения. В настоящее время активно изучается взаимное влияние инкретиновых гормонов. Имеются данные, что работа инкретиновой системы подчинена не только колебаниям глюкозы в крови, но может работать и на принципах взаимной регуляции [43].

Целью настоящего исследования было определение зависимости выраженности секреторного ответа гормонов инкретинового ряда в ходе углеводной нагрузки у лиц с различными нарушениями углеводного обмена и с факторами риска развития СД 2 типа.

В ходе данного исследования была проведена комплексная оценка состояния инкретиновой системы в ходе теста с углеводной нагрузкой. Следует отметить, что сильной стороной работы являлось включение больных без предшествующей терапии, что позволяло исключить влияние фармакологических агентов на секрецию гормонов инкретинового ряда.

Нами были получены данные о разнонаправленном характере секреции трех ключевых гормонов инкретиновой оси в ходе ПГТТ: у лиц с СД 2 типа отмечался минимальный уровень ГПП-1 и максимальные уровни ГИП и ГПП-2 в ходе углеводной нагрузки. Обратная зависимость наблюдалась у здоровых лиц. Эти результаты дают нам основание предполагать, что гормоны инкретинового ряда могут обладать противоположно направленным действием: в то время как ГПП-1 является гормоном с несомненным антигипергликемическим эффектом, увеличение ГИП и ГПП-2 у лиц с СД 2 типа может означать выполнение ими контррегуляторной работы в поддержании гомеостаза глюкозы.

Классическим контринсулярным гормоном, вызывающим повышение секреции глюкозы, является глюкагон. Гиперглюкагонемия является звеном патогенеза СД 2 типа. Парадоксальное повышение уровня глюкагона у больных диабетом приводит к поддержанию гликемии на высоком уровне. В нашем исследовании было не только подтверждено отсутствие подавления глюкагона в ходе теста с углеводной нагрузкой, но и высказаны причины такого нарушения. В частности, нами была доказана выраженная стимуляция секреции глюкагона под действием ГПП-2, что в совокупности с высокой концентрацией ГПП-2 у лиц с СД 2 типа может являться причиной гиперглюкагонемии у больных СД 2 типа.

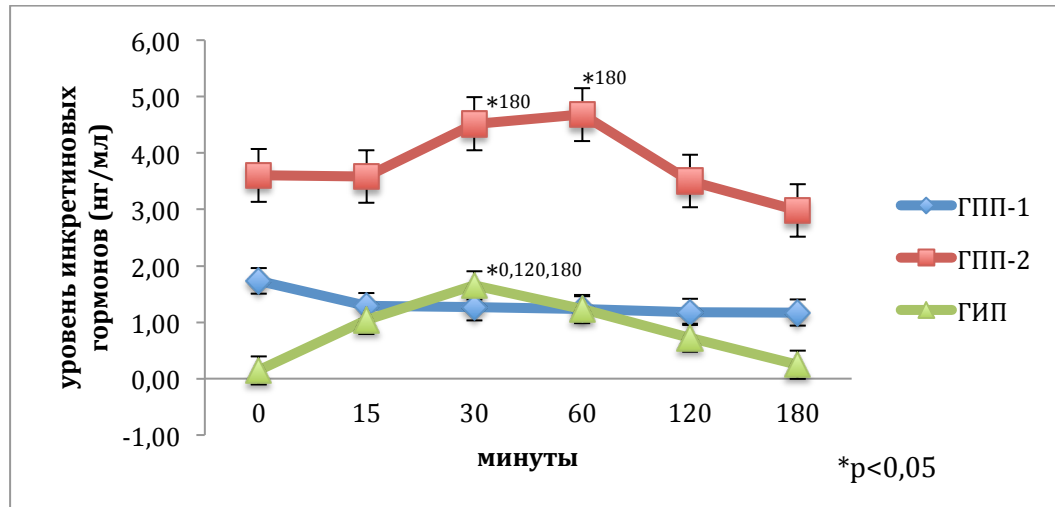
Повышенная секреция ГИП по результатам нашего исследования характеризовала лиц с высокими степенями ожирения. Несмотря на то, что в нашей работе нельзя было оценить причинно-следственную связь между

высоким уровнем ГИП и наличием у пациентов ожирения, можно утверждать, что ГИП участвует в регуляции жирового обмена.

Проведенное исследование имеет ряд ограничений. Так как исследование имело дизайн одномоментного, то невозможно было проследить естественный ход изменений секреции инкретинов в развитии СД 2 типа.

В связи с тем, что взятие крови проводилось натощак, на 30 и 120 минуте, от нашего внимания могли ускользнуть вариации секреции инкретиновых гормонов, в особенности в раннюю фазу после нагрузки (в течение первых 30 минут), а также отдаленные значения в пределах до 180-й минуты. Однако для исследования были выбраны временные отрезки в 30 и 120 минут, так как в большинстве работ, изучавших секрецию гормонов инкретинового ряда в ходе углеводной нагрузки пиковые значения ГПП-1, ГПП-2 и ГИП приходились именно на интервал 30-40 минут после нагрузки, а к 120 минутами уровень данных гормонов возвращался к исходному [11, 129]. К тому же среди обследованных нами пациентов у 9 лиц был проведен анализ секреции инкретиновых гормонов на 0, 15, 30, 60, 120 и 180 минутах. Среди данных пациентов по результатам ПГТТ шестеро имели впервые выявленный СД 2 типа, трое – НТГ; распределение по ИМТ: 2 пациента с ИМТ менее 30 кг/м<sup>2</sup>, 1 – с ИМТ 30-35 кг/м<sup>2</sup>, 6 – с ИМТ  $\geq$  35 кг/м<sup>2</sup>. При анализе средних значений инкретиновых гормонов в каждой точке обследования отмечалась тенденция к достижению их пиковой секреции на 30 минуте и к стабилизации уровня гормонов в пределах исходных величин к 120 минуте (Рисунок 19).

**Рисунок 19.** Характер секреции гормонов инкретинового ряда в ходе ПГТТ при шестикратном определении



\* Статистически достоверные различия по сравнению с указанным временем измерения

С целью диагностики состояния инкретиновой системы возможно определение как активных (интактных) уровней инкретиновых гормонов, так и суммарных. В нашем исследовании определялись суммарные уровни гормонов инкретинового ряда. Интактные уровни гормонов говорят об активности гормона в периферической циркуляции, т.е. о количестве гормона, способного оказать биологическое действие. Так как все инкретиновые гормоны быстро распадаются под действием фермента ДПП-4 ( $t_{1/2}$  от 1,5 минут у ГПП-1 до 7 минут у ГПП-2), то лишь около 10% интактных гормонов достигает системного кровотока [79], что резко снижает возможность определить значимые различия в концентрации гормонов в периферической крови. Измерение плазменной концентрации суммарного уровня гормона позволяет определить не только его активную фракцию, но и концентрацию его неактивного метаболита-предшественника, чье выведение из организма происходит медленнее. Поэтому суммарные уровни инкретиновых гормонов в данном исследовании позволили более точно охарактеризовать степень секреции гормонов.

Наша работа ставила перед собой цель изучить факторы, влияющие на секрецию инкретинов в условиях углеводной нагрузки, без воздействия какого-либо еще фактора извне. Поэтому для оценки взаимовлияния ГПП-1, ГПП-2, ГИП друг на друга, несмотря на ограничения этого метода, был использован корреляционный анализ. Для детального исследования вклада непосредственно каждого из инкретиновых гормонов в углеводный гомеостаз, секрецию гормонов поджелудочной железы, а также для изучения взаимной регуляции гормонов инкретинового ряда, необходимо было бы изучение всех этих параметров при экзогенном введении ГПП-1, ГПП-2 и ГИП поочередно. Также требует уточнения влияние длительности СД 2 типа и степени компенсации углеводного обмена на секрецию гормонов инкретинового ряда.

Наконец, изучаемая выборка больных (127 человек) не может быть достаточно репрезентативной для оценки точности результатов ПГТТ и уровня гликированного гемоглобина в качестве диагностического критерия СД и других нарушений углеводного обмена. Безусловно, полученные результаты являются лишь ориентировочными. Однако, учитывая наличие этнических различий в степени гликирования гемоглобина, необходимо проведение масштабных исследований для определения корректных диагностических значений HbA1c на российской популяции.

## Выводы

1. Комплексное клиническое, биохимическое и гормонально-метаболическое обследование лиц, входящих в группу риска развития СД 2 типа, позволило установить роль гормонов инкретинового ряда (глюкагоноподобных пептидов 1 и 2, глюкозозависимого инсулиотропного полипептида) в механизмах развития СД 2 типа. Выявлено, что секреция этих гормонов в ходе проведения перорального глюкозотолерантного теста достоверно отличается у лиц с различной степенью нарушения углеводного обмена: пиковая секреция ГПП-1 на 30-й минуте теста достигает максимальных значений у здоровых лиц и минимальных у больных СД 2 типа; напротив, значения пиковой секреции ГПП-2 и ГИП максимальные у больных СД 2 типа, что позволяет предположить разнонаправленное действие ГПП-1 и двух других гормонов (ГПП-2 и ГИП) в механизмах регуляции углеводного обмена.
2. Гормоны инкретинового ряда, являясь звеньями одной системы, действуют по принципу взаимной регуляции: ГИП, гормон проксимального отдела тонкой кишки, стимулирует продукцию ГПП-1 - гормона дистального отдела тонкой кишки (коэффициент корреляции  $r=0,61$ ;  $p=0,0001$ ). Вероятно, такое взаимодействие осуществляется посредством нейрогуморальных механизмов.
3. Секреция глюкагона в ответ на нагрузку глюкозой достоверно различается у здоровых и больных СД 2 типа: у здоровых лиц она подавляется, напротив, при СД 2 типа – возрастает, т.е. наблюдается феномен «парадоксального повышения» секреции глюкагона при нагрузке глюкозой.
4. Причиной феномена парадоксального повышения секреции глюкагона в ходе перорального глюкозотолерантного теста у больных СД 2 типа может быть выраженное глюкагонотропное действие гормона ГПП-2. Данный факт подтвержден более высокой секрецией ГПП-2 (исходной и



стимулированной) именно у больных СД 2 типа, а также прямой корреляционной зависимостью уровня ГПП-2 со стимулированной секрецией глюкагона ( $r=0,49$ ;  $p=0,0001$ ).

5. Среди обследованных лиц с «предиабетом» более выраженная глюкагонемия наблюдается у пациентов с изолированной нарушенной гликемией натощак (НГН) по сравнению с лицами с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ), что предполагает значимую роль глюкагона в формировании гипергликемии натощак.
6. Только секреция ГИП достоверно увеличивалась по мере нарастания ИМТ, что позволяет предположить участие этого гормона в регуляции жирового обмена.
7. С возрастом снижается секреция ГПП-1 (ключевого гормона инкретинового ряда, регулирующего углеводный обмен), что может быть одной из причин увеличения распространенности СД 2 типа среди пожилых лиц.

### **Практические рекомендации**

1. Подтверждена патогенетическая обоснованность применения у больных сахарным диабетом 2 типа препаратов, направленных на активацию эффектов ГПП-1.
2. Получены обоснования целесообразности назначения препаратов из группы инкретиномиметиков лицам с СД 2 типа старшего возраста, а также пациентам с изолированной нарушенной гликемией натощак.
3. Рациональным представляется поиск новых терапевтических агентов, направленных на подавление избыточной секреции глюкагона под действием ГПП-2 и тормозящих ГИП-ассоциированное развитие ожирения.

**Список сокращений и условных обозначений**

АД – артериальное давление

БПШ – билиопанкреатическое шунтирование

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГИП – глюкозозависимый инсулиотропный полипептид

ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид -1

ГПП-2 – глюкагоноподобный пептид -2

ДПП-4 – дипептидилпептидаза -4

ИФА – иммуноферментный анализ

ЖИП – желудочный ингибиторный полипептид

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИМТ – индекс массы тела

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

НГН – нарушенная гликемия натощак

НД – не достоверно

НТГ – нарушенная толерантность к глюкозе

ОБ – окружность бедер

ОТ – окружность талии

ОТ/ОБ – отношение окружности талии к окружности бедер

ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест

СД – сахарный диабет

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СО – стандартная ошибка

ЭДТА – этилендиаминтетрауксусная кислота

НbA1c – гликированный гемоглобин

НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности

## Список литературы

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 6-е издание/ Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. Москва, 2013, 120 с.
2. Аметов А.С., Камынина Л.Л. Негликемические эффекты ингибиторов дипептидилпептидазы-4. Терапевтический архив. 2013; 85(1): 98-102.
3. Аметов А.С., Кулиджанян Н.К. «Инкретины» в терапии больных сахарным диабетом 2 типа: фокус на сердечно-сосудистую безопасность. Эффективная фармакотерапия. 2013; 5: 26-31.
4. Анциферов М.Б., Аметов А.С., Зилов А.В. Ингибиторы ДПП-4: сегодня и завтра. Чего мы ждем от инкретинстимулирующей терапии? Фарматека. 2012; 7: 81-86.
5. Дедов И.И., Шестакова М.В. Инкретины: новая веха в лечении сахарного диабета 2 типа. М.: Дипак, 2010. 92 с.
6. Дедов И.И., Шестакова М.В. Результаты реализации подпрограммы «сахарный диабет» федеральной целевой программы «предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями 2007-2012 годы». Сахарный диабет. 2013, спецвыпуск к № 2, с.1-48.
7. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет в пожилом возрасте: диагностика, клиника, лечение. М.: Дипак, 2011. 79 с.
8. Дедов И.И., Яшков Ю.И., Ершова Е.В. Инкретины и их влияние на течение сахарного диабета 2 типа у пациентов с морбидным ожирением после бариатрических операций. Ожирение и метаболизм. 2012; 2: 3-10.
9. Мазурина Н.В., Свиридонова М.А. Эндокринные и метаболические аспекты ведения пациентов, перенесших бариатрические операции. По материалам клинических рекомендаций общества эндокринологов. Ожирение и метаболизм. 2012; 1: 51-57.
10. Петунина Н.А., Трухина Л.В., Синицына Е.И., Шестакова М.В. Глюкагон и  $\alpha$ -клетки – новая терапевтическая мишень в лечении сахарного диабета.

Сахарный диабет. 2013; 3(60): 35-40.

11. Романцова Т.И. Эпидемия ожирения: очевидные и вероятные причины. Ожирение и метаболизм. 2011; 1: 5-19.
12. Шестакова М.В., Викулова О.К. Инновации в диагностике и лечении сахарного диабета 2 типа. Врач. 2012; 8: 2-6.
13. Экспертный совет по внедрению терапии, основанной на инкретинах, в России: успехи и неудачи. Сахарный диабет. 2012; 3: 118-121.
14. Яшков Ю.И. Возможности коррекции нарушений углеводного обмена при сахарном диабете 2 типа с применением бариатрических операций. Сахарный диабет. 2000; 2: 26-29.
15. Adamska E., Waszczeniuk M., Gościk J. et al. The usefulness of glycosylated hemoglobin A1c (HbA1c) for identifying dysglycemic states in individuals without previously diagnosed diabetes. Adv Med Sci. 2012; 57(2): 296-301.
16. Ahren B., Carr R.D., Deacon C.F. Incretin hormone secretion over the day. Vitam Horm. 2010; 84: 203-220.
17. Ahrén B., Larsson H. Impaired glucose tolerance (IGT) is associated with reduced insulin-induced suppression of glucagon concentrations. Diabetologia. 2001; 44: 1998-2003.
18. Ahrén B., Larsson H., Holst J.J. Reduced gastric inhibitory polypeptide but normal glucagon-like peptide 1 response to oral glucose in postmenopausal women with impaired glucose tolerance. Eur J Endocrinol. 1997; 137:127-131.
19. Alsema M., Rijkkelijkhuizen J.M., Holst J.J. et al. Preserved GLP-1 and exaggerated GIP secretion in type 2 diabetes and relationships with triglycerides and ALT. Eur J Endocrinol. 2013; 169(4):421-30.
20. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2013. Diabetes Care. 2013; 36 (1): S11-66.
21. Bagger J.I., Knop F.K., Lund A. et al. Impaired regulation of the incretin effect in patients with type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96: 737-745.

22. Baggio L.L., Drucker D.J. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* 2007; 132: 2131-2157.
23. Ballantyne G.H. Peptide YY(1-36) and peptide YY(3-36): Part I. Distribution, release and actions. *Obes Surg.* 2006; 16: 651-8.
24. Banarar S., McGregor V.P., Cryer P.E. Intraislet hyperinsulinemia prevents the glucagon response to hypoglycemia despite an intact autonomic response. *Diabetes.* 2002; 51: 958–965.
25. Bell G.I., Santerre R.F., Mullerbach G.T. Hamster preproglucagon contains the sequence of glucagon and two related peptides. *Nature.* 1983; 302, 716-718.
26. Bock G., Dalla Man C., Campioni M. et al. Pathogenesis of pre-diabetes: mechanisms of fasting and postprandial hyperglycemia in people with impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance. *Diabetes.* 2006; 55: 3536–3549.
27. Borch-Johnsen K., Colagiuri S. Diagnosing diabetes – time for a change? *Diabetologia* 2009; 52: 2247–50.
28. Borg C.M., Le Roux C.W., Ghatei M.A. et al. Progressive rise in gut hormone levels after Roux-en-Y gastric bypass suggests gut adaption and explains altered satiety. *Br J Surg.* 2006; 93: 210-215.
29. Bose M., Teixeira J., Olivan B. et al. Weight loss and incretin responsiveness improve glucose control independently after gastric bypass surgery. *Diabetes.* 2010; 2: 47–55.
30. Brubaker P.L. The glucagon-like peptides: pleiotropic regulators of nutrient homeostasis. *Ann N Y Acad Sci.* 2006; 1070: 10–26.
31. Buchwald H., Adivor Y., Braunwald E. et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2004; 292: 1724-1737.
32. Bulut K., Meier J.J., Ansorge N. et al. Glucagon-like peptide 2 improves intestinal wound healing through induction of epithelial cell migration in vitro—evidence for a TGF- $\beta$ -mediated effect. *Regul Pept.* 2004; 121: 137–143.

33. Calanna S., Christensen M., Holst J.J. et al. Secretion of glucagon-like peptide-1 in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses of clinical studies. *Diabetologia*. 2013; 56: 965–972.
34. Carr R.D., Larsen M.O., Jelic K. et al. Secretion and dipeptidyl peptidase-4-mediated metabolism of incretin hormones after a mixed meal or glucose ingestion in obese compared to lean, nondiabetic men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95: 872–878.
35. Carr RD, Larsen MO, Winzell MS, Jelic K, Lindgren O, Deacon CF, Ahren B. 2008 Incretin and islet hormonal responses to fat and protein ingestion in healthy men. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 295: E779 –E784.
36. Chia C.W., Carlson O.D., Kim W. et al. Exogenous glucose-dependent insulinotropic polypeptide worsens post prandial hyperglycemia in Type 2 diabetes. *Diabetes*. 2009; 58: 1342–1349.
37. Christensen D.L., Witte D.R., Kaduka L. et al. Moving to an A1C-based diagnosis of diabetes has a different impact on prevalence in different ethnic groups. *Diabetes Care*. 2010; 33: 580–2.
38. Christensen M., Vedtofte L., Holst J.J. et al. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide: a bifunctional glucose-dependent regulator of glucagon and insulin secretion in humans. *Diabetes*. 2011; 60(12): 3103-9.
39. Creutzfeldt W. The entero-insular axis in type 2 diabetes: incretins as therapeutic agents. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2001; 109 (Suppl. 2): S288 – S303.
40. Cummings D.E., Overduin J. Gastrointestinal regulation of food intake. *J Clin Invest*. 2007; 117: 13-23.
41. Cummings D.E., Shannon M.H. Ghrelin and gastric bypass: is there a hormonal contribution to surgical weight loss? *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88: 2999-3002.

42. Davidson M.B., Schriger D.L. Effect of age and race/ethnicity on HbA1c levels in people without known diabetes mellitus: implications for the diagnosis of diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010; 87: 415–21.
43. Deacon C.F., Ahrén B. Physiology of incretins in health and disease. *Rev Diabet Stud.* 2011; 8(3): 293-306.
44. Deacon CF. Circulation and degradation of GIP and GLP- 1. *Horm Metab Res.* 2004; 36: 761–765.
45. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia. Report of a WHO/IDF Consultation, 2006.
46. Dinneen S.F. Mechanism of postprandial hyperglycaemia in diabetes mellitus. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1995; 7: 724–729.
47. Dinneen S.F., Maldonado D., Leibson C.L. et al. Effects of changing diagnostic criteria on the risk of developing diabetes. *Diabetes Care.* 1998; 21:1408–1413.
48. Drucker D.J., Nauck M.A. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet.* 2006; 368: 1696 –1705.
49. Du X., Kosinski J.R., Lao J. et al. Differential effects of oxyntomodulin and GLP-1 on glucose metabolism. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism.* 2012; 303: E265–E271.
50. Dube P.E., Brubaker P.L. Nutrient, neural and endocrine control of glucagon-like peptide secretion. *Horm Metab Res.* 2004; 36: 755-760.
51. Dunstan D.W., Zimmet P.Z., Welborn T.A. et al. The rising prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance: the Australian diabetes, obesity and lifestyle study. *Diabetes Care.* 2002; 25: 829–34.
52. Dupre J., Ross S.A., Watson D., Brown J.C. Stimulation of insulin secretion by gastric inhibitory polypeptide in man. *J Clin Endocrinol Metab.* 1973; 37: 826-828.
53. Ebert R., Creutzfeldt W. Gastric inhibitory polypeptide (GIP) hypersecretion in obesity depends on meal size and is not related to hyperinsulinemia. *Acta Diabetol Lat.* 1992; 26: 1-15.



54. Elahi D., McAloon-Dyke M., Fukagawa N. K. et al. The insulinotropic actions of glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) and glucagon-like peptide-1 (7-37) in normal and diabetic subjects. *Regul Pept.* 1994; 51(1): 63-74.
55. Elrick H., Stimmler L., Hlad Jr C.J., Arai Y. Plasma insulin responses to oral and intravenous glucose administration. *J Clin Endocrinol Metab.* 1964; 24:1076 – 1082.
56. Faerch K., Vaag A., Holst J.J. et al. Impaired fasting glycaemia vs impaired glucose tolerance: similar impairment of pancreatic alpha and beta cell function but differential roles of incretin hormones and insulin action. *Diabetologia.* 2008. 51: 853–861.
57. Ferrannini E., Natali A., Bell P. et al. Insulin resistance and hypersecretion in obesity: European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *J Clin Invest.* 1997; 100: 1166 –1173.
58. Fosgerau K., Jessen L., Lind Tolborg J. et al. The novel GLP-1-gastrin dual agonist, ZP3022, increases  $\beta$ -cell mass and prevents diabetes in db/db mice. *Diabetes Obes Metab.* 2013; 15(1): 62-71.
59. Fujita Y., Wideman R.D., Asadi A. et al. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide is expressed in pancreatic islet alpha-cells and promotes insulin secretion. *Gastroenterology.* 2010; 138: 1966-1975.
60. Fukase N., Manaka H., Sugiyama K. et al. Response of truncated glucagon-like peptide-1 and gastric inhibitory polypeptide to glucose ingestion in non-insulin dependent diabetes mellitus. Effect of sulfonylurea therapy. *Acta Diabetologia.* 1995; 32: 165–169.
61. Fukase N., Takahashi H., Manaka H. et al. Differences in glucagon-like peptide-1 and GIP responses following sucrose ingestion. *Diabetes Res Clin Pract.* 1992;15: 187–195.
62. Fulurija A., Lutz T.A., Sladko K. et al. Vaccination against GIP for the treatment of obesity. *PLoS One.* 2008; 3(9): e3163.

63. Gault V.A., Irwin N., Green B.D. et al. Chemical ablation of gastric inhibitory polypeptide receptor action by daily (Pro3) GIP administration improves glucose tolerance and ameliorates insulin resistance and abnormalities of islet structure in obesity-related diabetes. *Diabetes*. 2005; 54: 2436–2446.
64. Gault V.A., McClean P.L., Cassidy R.S. et al. Chemical gastric inhibitory polypeptide receptor antagonism protects against obesity, insulin resistance, glucose intolerance and associated disturbances in mice fed high-fat and cafeteria diets. *Diabetologia*. 2007; 50: 1752–1762.
65. Gault V.A., O'Harte F.P., Harriott P. et al. Effects of the novel (Pro3)GIP antagonist and exendin(9-39)amide on GIP- and GLP-1-induced cyclic AMP generation, insulin secretion and postprandial insulin release in obese diabetic (ob/ob) mice: evidence that GIP is the major physiological incretin. *Diabetologia*. 2003; 46(2): 222-30.
66. Geloneze B., Lima M.M., Pareja J.C. et al. Association of insulin resistance and GLP-2 secretion in obesity: a pilot study. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2013; 57(8): 632-5.
67. Haffner S.M., D'Agostino R., Saad M.F. et al. Increased insulin resistance and insulin secretion in nondiabetic African-Americans and Hispanics compared with non-Hispanic whites. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes*. 1996; 45: 742–748.
68. Hanefeld M., Koehler C., Fuecker K. et al. Insulin secretion and insulin sensitivity pattern is different in isolated impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose: the risk factor in Impaired Glucose Tolerance for Atherosclerosis and Diabetes study. *Diabetes Care*. 2003; 26: 868–874.
69. Hansen K.B., Vilsbøll T., Bagger J.I. et al. Reduced glucose tolerance and insulin resistance induced by steroid treatment, relative physical inactivity, and high-calorie diet impairs the incretin effect in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95: 3309–3317.

70. Hare K.J., Knop F.K., Asmar M. et al. Preserved inhibitory potency of GLP-1 on glucagon secretion in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94: 4679–4687.
71. Hartmann B., Harr M.B., Jeppesen P.B. et al. In vivo and in vitro degradation of glucagon-like peptide-2 in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85: 2884–2888.
72. Hartmann B., Johnsen A.H., Orskov C. et al. Structure, measurement, and secretion of human glucagon-like peptide-2. *Peptides.* 2000; 21: 73–80.
73. Heer J., Pedersen J., Orskov C. et al. The alpha cell expresses glucagon-like peptide-2 receptors and glucagon-like peptide-2 stimulates glucagon secretion from the rat pancreas. *Diabetologia.* 2007; 50: 2135–2142.
74. Henriksen D.B., Alexandersen P., Byrjalsen I. et al. Reduction of nocturnal rise in bone resorption by subcutaneous GLP-2. *Bone.* 2004; 34: 140–147.
75. Henriksen D.B., Alexandersen P., Hartmann B. et al. Disassociation of bone resorption and formation by GLP-2 A 14- day study in healthy postmenopausal women. *Bone.* 2007; 40: 723–729.
76. Højberg P.V., Vilsbøll T., Rabøl R. et al. Four weeks of near-normalisation of blood glucose improves the insulin response to glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulinotropic polypeptide in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2009; 52: 199–207.
77. Holst J.J. On the physiology of GIP and GLP-1. *Horm Metab Res.* 2004; 36: 747-754.
78. Holst J.J. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev.* 2007; 87: 1409–1439.
79. Holst J.J., Deacon C.F. Glucagon-like peptide-1 mediates the therapeutic actions of DPP-IV inhibitors. *Diabetologia.* 2005; 48: 612–615.
80. Holst J.J., Gromada J., Nauck M.A. The pathogenesis of NIDDM involves a defective expression of the GIP receptor. *Diabetologia.* 1997; 40: 984 –986.

81. Holst J.J., Knop F.K., Vilsboll T. et al. Loss of incretin effect is a specific, important, and early characteristic of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011; 34 (Suppl 2); S251–S257.
82. Horowitz M., O'Donovan D., Jones K.L. et al. Gastric emptying in diabetes: clinical significance and treatment. *Diabet Med*. 2002; 19: 177–194.
83. Ipp E. Impaired glucose tolerance: the irrepressible alpha-cell? *Diabetes Care*. 2000; 23: 569–570.
84. Irwin N., Gault V.A., Green B.D. et al. Effects of short-term chemical ablation of the GIP receptor on insulin secretion, islet morphology and glucose homeostasis in mice. *Biol Chem*. 2004; 385: 845–852.
85. Irwin N., McClean P.L., O'Harte F.P. et al. Early administration of the glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor antagonist (Pro3)GIP prevents the development of diabetes and related metabolic abnormalities associated with genetically inherited obesity in ob/ob mice. *Diabetologia*. 2007; 50: 1532–1540.
86. Janssen P. Review article: a comparison of glucagon-like peptides 1 and 2. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013; 37(1): 18-36.
87. Jeppesen P.B. Teduglutide, a novel glucagon-like peptide-2, in the treatment of patients with short bowel syndrome. *Therap Adv Gastroenterol*. 2012; 5(3): 159-171.
88. Jia X., Brown J.C., Ma P. et al. Effects of glucose- dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide-I-(7- 36) on insulin-secretion. *American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism*. 1995; 31: E645-E651.
89. John W.G. Use of HbA1c in the diagnosis of diabetes mellitus in the UK. The implementation of World Health Organization guidance 2011. *Diabet Med*. 2012; 29(11): 1350-7.
90. Jones I.R., Owens D.R., Luzio S. et al. The glucose dependent insulinotropic polypeptide response to oral glucose and mixed meals is increased in patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1989; 32(9): 668-77.

91. Kalra S., Kalra B., Sahay R. et al. Predicting response to incretin-based therapy. *Research and Reports in Endocrine Disorders*. 2011; 1; 11–19.
92. Karra E., Batteram R.L. The role of gut hormones in the regulation of body weight and energy homeostasis. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2010; 316: 120–128.
93. Kjems L.L., Holst J.J., Vølund A., Madsbad S. The influence of GLP-1 on glucose-stimulated insulin secretion: effects on  $\beta$ -cell sensitivity in type 2 and non-diabetic subjects. *Diabetes*. 2003; 52: 380–386.
94. Knop F.K., Aaboe K., Vilsbøll T. et al. Impaired incretin effect and fasting hyperglucagonaemia characterizing type 2 diabetic subjects are early signs of dysmetabolism in obesity. *Diabetes Obes Metab*. 2012; 14(6): 500-10.
95. Knop F.K., Bagger J., Lund A. et al. Glucagon responses to increasing oral loads of glucose and corresponding isoglycemic intravenous glucose infusions in patients with type 2 diabetes and healthy subjects. *Diabetes*. 2009; 58: A368–A368.
96. Knop F.K., Vilsbøll T., Højberg P.V. et al. Reduced incretin effect in type 2 diabetes: cause or consequence of the diabetic state? *Diabetes*. 2007; 56: 1951–1959.
97. Knop F.K., Vilsbøll T., Højberg P.V. et al. The insulinotropic effect of GIP is impaired in patients with chronic pancreatitis and secondary diabetes mellitus as compared to patients with chronic pancreatitis and normal glucose tolerance. *Regul Pept* 2007; 144: 123–130.
98. Knop F.K., Vilsbøll T., Madsbad S. et al. Inappropriate suppression of glucagon during OGTT but not during isoglycaemic i.v. glucose infusion contributes to the reduced incretin effect in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2007; 50: 797-805.
99. Kong M.F., Horowitz M. Gastric emptying in diabetes mellitus: relationship to blood-glucose control. *Clin Geriatr Med*. 1999; 15: 321–338.

100. Kosinski J.R., Hubert J., Carrington P.E. et al. The glucagon receptor is involved in mediating the body weight lowering effects of oxyntomodulin. *Obesity*. 2012; 20: 1566–1571.
101. Kozawa J., Okita K., Imagawa A. et al. Similar incretin secretion in obese and non-obese Japanese subjects with type 2 diabetes. *Biochem Bioph Res Co*. 2010; 393: 410-413.
102. La Barre J. Sur les possibilitie's d'un traitement du diabete par l'incetine. *Bull Acad R Med Belg*. 1932; 12: 620 – 634.
103. Laakso M., Zilinskaite J., Hansen T. et al. Insulin sensitivity, insulin release and glucagon-like peptide-1 levels in persons with impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance in the EUGENE2 study. *Diabetologia*. 2008; 51: 502–511.
104. Laferrere B., Heshka S., Wang K. et al. Incretin levels and effect are markedly enhanced 1 month after Roux-en-Y gastric bypass surgery in obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007; 30: 1709-1716.
105. Laferrere B., Teixeira J., McGinty J. et al. Effect of weight loss by gastric bypass surgery versus hypocaloric diet on glucose and incretin levels in patients with Type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93: 2479–85.
106. Le Roux C.W., Aylwin S.J., Batterham R.L. et al. Gut hormone profiles following bariatric surgery favor an anorectic state, facilitate weight loss, and improve metabolic parameters. *Ann Surg*. 2006; 243: 108-114.
107. Lu Z.X., Walker K.Z., O'Dea K. et al. A1C for screening and diagnosis of type 2 diabetes in routine clinical practice. *Diabetes Care*. 2010; 33(4): 817-9.
108. Lugari R., Dei Cas A., Ugolotti D. et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) secretion and plasma dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) activity in morbidly obese patients undergoing biliopancreatic diversion. *Horm Metab Res*. 2004; 36:111 – 115.

109. Lund A, Vilsboll T, Bagger J.I. et al. The separate and combined impact of the intestinal hormones, GIP, GLP-1 and GLP-2, on glucagon secretion in type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2011; 300: E1038 – 1046.
110. Mannucci E., Tesi F., Bardini G. et al. Effects of metformin on glucagon-like peptide-1 levels in obese patients with and without Type 2 diabetes. *Diabetes Nutr Metab.* 2004; 17(6): 336-42.
111. Marathe C.S., Rayner C.K., Jones K.L., Horowitz M. Glucagon-like peptides 1 and 2 in health and disease: a review. *Peptides.* 2013; 44: 75-86.
112. Mason E.E. The mechanism of surgical treatment of type 2 diabetes. *Obes Surg.* 2005; 15: 459-461.
113. Mazella J. Neurotensin and its receptors in the control of glucose homeostasis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2012; 26(3): 143.
114. McClean P.L., Irwin N., Cassidy R.S. et al. GIP receptor antagonism reverses obesity, insulin resistance and associated metabolic disturbances induced in mice by prolonged consumption of high fat diet. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007; 293: E1746–1755.
115. McIntyre N., Holdsworth C.D., Turner D.S. New interpretation of oral glucose tolerance. *Lancet* 1964; 2: 20 –21.
116. Meier J.J., Deacon C.F., Schmidt W.E. et al. Suppression of glucagon secretion is lower after oral glucose administration than during intravenous glucose administration in human subjects. *Diabetologia.* 2007; 50: 806–813.
117. Meier J.J., Gallwitz B., Askenas M. et al. Secretion of incretin hormones and the insulinotropic effect of gastric inhibitory polypeptide (GIP) in women with a history of gestational diabetes. *Diabetologia.* 2005; 48: 1872–1881.
118. Meier J.J., Gallwitz B., Siepmann N. et al. Gastric inhibitory polypeptide (GIP) dose-dependently stimulates glucagon secretion in healthy human subjects at euglycaemia. *Diabetologia.* 2003; 46: 798-801.

119. Meier J.J., Hucking K., Holst J.J. et al. Reduced insulinotropic effect of gastric inhibitory polypeptide in first-degree relatives of patients with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2001; 50: 2497–2504.
120. Meier J.J., Kjems L.L., Veldhuis J.D. Postprandial suppression of glucagon secretion depends on intact pulsatile insulin secretion - further evidence for the intrainlet insulin hypothesis. *Diabetes*. 2006; 55: 1051–1056.
121. Meier J.J., Nauck M.A. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) in biology and pathology. *Diabetes Metab Res Rev*. 2005; 21:9 1–117.
122. Meier J.J., Nauck M.A., Pott A. et al. Glucagon-like peptide 2 stimulates glucagon secretion, enhances lipid absorption, and inhibits gastric acid secretion in humans. *Gastroenterology*. 2006; 130(1): 44-54.
123. Meyer C., Pimenta W., Woerle H.J. et al. Different mechanisms for impaired fasting glucose and impaired postprandial glucose tolerance in humans. *Diabetes Care*. 2006; 29:1909–1914.
124. Miyawaki K., Yamada Y., Ban N. et al. Inhibition of gastric inhibitory polypeptide signaling prevents obesity. *Nat Med*. 2002; 8: 738-742.
125. Moore B. On the treatment of diabetes mellitus by acid extract of duodenal mucosa. *Biochem J*. 1906; 1: 28-38.
126. Muscelli E., Mari A., Casolaro A. et al. Separate Impact of Obesity and Glucose Tolerance on the Incretin Effect in Normal Subjects and Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes*. 2008; 57(5): 1340-8.
127. Muscelli E., Mari A., Natali A. et al. Impact of incretin hormones on beta-cell function in subjects with normal or impaired glucose tolerance. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006; 291: E1144–E1150.
128. Myojo S., Tsujikawa T., Sasaki M. et al. Trophic effects of glicentin on rat small-intestinal mucosa in vivo and in vitro. *J Gastroenterol*. 1997; 32: 300–5.
129. Nauck M.A., El-Ouaghli A., Gabrys B. et al. Secretion of incretin hormones (GIP and GLP-1) and incretin effect after oral glucose in first-degree relatives of patients with type 2 diabetes. *Regulatory peptides*. 2004; 45: 246-261.



130. Nauck M.A., Heimesaat M.M., Ørskov C. et al. Preserved incretin activity of glucagon-like peptide 1 [7-36 amide] but not of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type-2 diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 1993; 91: 301 – 307.
131. Nauck M.A., Homberger E., Eberhard G.S. et al. Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986; 63: 492 –498.
132. Nauck M.A., Kleine N., Orskov C. et al. Normalization of fasting hyperglycaemia by exogenous glucagon-like peptide 1 (7-36 amide) in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia.* 1993; 36: 741–744.
133. Nauck M.A., Stöckmann F., Ebert R., Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia.* 1986; 29: 46 –52.
134. Nauck M.A., Vardarli I., Deacon C.F. et al. Secretion of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in type 2 diabetes: what is up, what is down? *Diabetologia.* 2011; 54: 10–18.
135. Ørskov C., Jeppesen J., Madsbad S., Holst J.J. Proglucagon products in plasma of noninsulin-dependent diabetics and nondiabetic controls in the fasting state and after oral glucose and intravenous arginine. *J Clin Inves.* 1991; 87: 415–423.
136. Pala L., Ciani S., Dicembrini I. et al. Relationship between GLP-1 levels and dipeptidyl peptidase-4 activity in different glucose tolerance conditions. *Diabet Med.* 2010; 27(6): 691-5.
137. Patrìti A., Aisa M.C., Annetti C. et al. How the hindgut can cure type 2 diabetes. Ileal transposition improves glucose metabolism and beta-cell function in Goto-kakizaki rats through an enhanced Proglucagon gene expression and L-cell number. *Surgery.* 2007; 142(1): 74-85.
138. Patrìti A., Facchiano E., Sanna A. The enteroinsular axis and the recovery from type 2 diabetes after bariatric surgery. *Obes Surg.* 2004; 14: 840-848.
139. Poci A. Unraveling oxyntomodulin, GLP1's enigmatic brother. *J Endocrinol.* 2012; 215(3): 335-46.

140. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Clinical recommendations for treatment of patients with diabetes 2012. *Diabet Klin.* 2012; 1 Suppl A: A1-2.
141. Ponce J., Haynes B., Paynter S. et al. Effect of lap-band-induced weight loss on type 2 diabetes mellitus and hypertension. *Obes Surg.* 2004; 14; 1335-1342.
142. Pories W.J., Albrecht R.J. Etiology of type II diabetes mellitus: role of the foregut. *World J Surg.* 2001; 25: 527-531.
143. Pories W.J., Swanson M.S., MacDonald K.G. et al. Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. *Ann Surg.* 1995; 222: 339-350.
144. Qi Q., Bray G.A., Hu F.B. et al. Weight-loss diets modify glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor rs2287019 genotype effects on changes in body weight, fasting glucose, and insulin resistance: the Preventing Overweight Using Novel Dietary Strategies trial. *Am J Clin Nutr.* 2012; 95(2): 506-13.
145. Rask E., Olsson T., Söderberg S. et al. Insulin secretion and incretin hormones after oral glucose in non-obese subjects with impaired glucose tolerance. *Metabolism.* 2004; 53(5): 624-31.
146. Ravier M.A., Rutter G.A. Glucose or insulin, but not zinc ions, inhibit glucagon secretion from mouse pancreatic alpha-cells. *Diabetes.* 2005; 54: 1789-1797.
147. Reaven G.M., Chen Y.D., Golay A. et al. Documentation of hyperglucagonemia throughout the day in nonobese and obese patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987; 64: 106-110.
148. Rehfeld J.F. Incretin physiology beyond glucagon-like peptide 1 and glucose-dependent insulinotropic polypeptide: cholecystokinin and gastrin peptides. *Acta Physiol (Oxf).* 2011; 201(4): 405-11.
149. Reimann F., Gribble M.F. Glucose-Sensing in Glucagon-Like Peptide-1-Secreting Cells. *Diabetes.* 2002; 51: 2757-2763.
150. Riet E., Alsema M., Rijkkelijkhuizen J.M. et al. Relationship between A1C and glucose levels in the general Dutch population: the new Hoorn study. *Diabetes Care.* 2010; 33(1): 61-6.

151. Roberge J.N., Brubaker P.L. Regulation of intestinal proglucagon-derived peptide secretion by glucose-dependent insulinotropic peptide in a novel enteroendocrine loop. *Endocrinology*. 1993; 133: 233–240.
152. Rubino F. Is type 2 diabetes an operable intestinal disease? *Diabetes Care* 2008; 3(S2): S290–296.
153. Rubino F., Forgione A., Cummings D. et al. The mechanism of diabetes control after gastrointestinal bypass surgery reveals a role of the proximal small intestine in the pathophysiology of type 2 diabetes. *Ann Surg*. 2006; 244: 741-749.
154. Rubino F., Gagner M. Potential of surgery for curing type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg*. 2002; 236: 554-559.
155. Rubino F., R'bib S.L., del Genio F. et al. Metabolic surgery: the role of the gastrointestinal tract in diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2010; 6(2): 102–109.
156. Ryskjaer J., Deacon C.F., Carr R.D. et al. Plasma dipeptidyl peptidase-IV activity in patients with type-2 diabetes mellitus correlates positively with HbA1c levels, but is not acutely affected by food intake. *Eur J Endocrinol*. 2006; 155: 485–493.
157. SAS/STAT User's Guide, Version 6, Forth Edition, Vol.1 & 2, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA, 1990.
158. Schauer P.R., Ikramuddin S., Gourash W. et al. Outcomes after laparoscopic roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity. *Ann Surg*. 2000; 232: 515-529.
159. Schmid R., Schusdziarra V., Aulehner R. et al. Comparison of GLP-1 (7–36 amide) and GIP on release of somatostatin-like immunoreactivity and insulin release from the isolated rat pancreas. *Gastroenterology*. 1990; 28: 280–284.
160. Schmidt W.E., Siegel E.G., Creutzfeldt W. Glucagon-like peptide 1 but not glucagon-like peptide 2 stimulates insulin release from isolated rat pancreatic islets. *Diabetologia*. 1985; 28: 704–707.
161. Service F.J., Jay J.M., Rizza R.A. et al. Neurotensin in diabetes and obesity. *Regul Pept*. 1986; 14(1): 85-92.

162. Shah P., Vella A., Basu A. et al. Lack of suppression of glucagon contributes to postprandial hyperglycemia in subjects with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85: 4053–4059.
163. Shuster L.T., Go V.L., Rizza R.A. et al. Potential incretins. *Mayo Clin Proc.* 1988; 63(8): 794-800.
164. Smushkin G., Sathananthan A., Man C.D. et al. Defects in GLP-1 response to an oral challenge do not play a significant role in the pathogenesis of prediabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(2): 589-98.
165. Sorensen L.B., Flint A., Raben A. et al. No effect of physiological concentrations of glucagon-like peptide-2 on appetite and energy intake in normal weight subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003; 27: 450–456.
166. The National Glycohemoglobin Standardization Program, 2013. URL: <http://www.ngsp.org/>
167. Theodorakis M.J., Carlson O., Michopoulos S. et al. Human duodenal enteroendocrine cells: source of both incretin peptides, GLP-1 and GIP. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2006; 290: E550–9.
168. Theodorakis M.J., Carlson O., Muller D.C., Egan J.M. Elevated plasma glucose-dependent insulinotropic polypeptide associates with hyperinsulinemia in impaired glucose tolerance. *Diabetes Care.* 2004; 27(7): 1692-8.
169. Toft-Nielsen M.B., Damholt M.B., Madsbad S. et al. Determinants of the impaired secretion of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 3717–3723.
170. Toft-Nielsen M.B., Madsbad S., Holst J.J. Exaggerated secretion of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) could cause reactive hypoglycaemia. *Diabetologia.* 1998; 41: 1180–1186.
171. Tseng C.C., Boylan M.O., Jarboe L.A. et al. Chronic desensitization of the glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor in diabetic rats. *Am J Physiol.* 1996; 270: E661–E666.

172. Ugleholdt R., Poulsen M.L., Holst P.J. et al. Prohormone convertase 1/3 is essential for processing of the glucose-dependent insulinotropic polypeptide precursor. *J Biol Chem.* 2006. 281: 11050-11057.
173. Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus. Geneva: World Health Organisation, 2011.
174. Velasquez-Mieyer P.A., Cowan P.A., Umpierrez G.E. et al. Racial differences in glucagon-like peptide-1 (GLP-1) concentrations and insulin dynamics during oral glucose tolerance test in obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003; 27(11): 1359-64.
175. Verdich C., Toubro S., Buemann B. et al. The role of postprandial releases of insulin and incretin hormones in meal-induced satiety-effect of obesity and weight reduction. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001; 25: 1206 –1214.
176. Vieira E., Salehi A., Gylfe E. Glucose inhibits glucagon secretion by a direct effect on mouse pancreatic alpha cells. *Diabetologia.* 2007; 50: 370–379.
177. Vilsbøll T., Holst J.J. Incretins, insulin secretion and type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2004; 47: 357 – 66.
178. Vilsbøll T., Kosinski M., Holst J.J. et al. The reduced incretin effect in diabetes mellitus is completely reversible (abstract). *Diabetes.* 2008; 57: 1465.
179. Vilsbøll T., Krarup T., Deacon F.C. et al. Reduced Postprandial Concentrations of Intact Biologically Active Glucagon-Like Peptide 1 in Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes.* 2001; 50: 609-613.
180. Vilsboll T., Krarup T., Madsbad S., Holst J.J. Defective amplification of the late phase insulin response to glucose by GIP in obese type II diabetic patients. *Diabetologia.* 2002; 45: 1111-1119.
181. Vilsbøll T., Krarup T., Sonne S. et al. Incretin secretion in relation to meal size and body weight in healthy subjects and people with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 88: 2706 –2713.

182. Vollmer K., Holst J.J., Baller B. et al. Predictors of incretin concentrations in subjects with normal, impaired, and diabetic glucose tolerance. *Diabetes*. 2008; 57: 678–687.
183. Waist Circumference and Waist–Hip Ratio: Report of a WHO Expert Consultation Geneva, 8–11 December 2008.
184. Wettergren A., Petersen H., Orskov C. et al. Glucagon-like peptide-1 7-36 amide and peptide YY from the L-cell of the ileal mucosa are potent inhibitors of vagally induced gastric acid secretion in man. *Scand J Gastroenterol*. 1994. 29: 501-505.
185. Weyer C., Bogardus C., Pratley R.E. Metabolic characteristics of individuals with impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance. *Diabetes*. 1999; 48: 2197–2203.
186. Whalley N., Pritchard L., Smith D.M., White A. Processing of proglucagon to GLP-1 in pancreatic alpha cells: is this a paracrine mechanism enabling GLP-1 to act on beta cells? *J Endocrinol* 2011; 211(1): 99-106.
187. Wice B.M. Xenin-25 delays gastric emptying and reduces postprandial glucose levels in humans with and without type 2 diabetes. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2014; 306(4): G301-9.
188. Yip R.G., Boylan M.O., Kieffer T.J., Wolfe M.M. Functional GIP receptors are present on adipocytes. *Endocrinology*. 1998; 139: 4004–4007.
189. Yu J.H., Kim M.S. Molecular mechanisms of appetite regulation. *Diabetes Metab*. 2012; 36(6): 391-8.
190. Zander M., Madsbad S., Madsen J.L., Holst J.J. Effect of 6-week course of glucagon-like peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and beta-cell function in type 2 diabetes: a parallel-group study. *Lancet*. 2002; 359: 824 –830.
191. Zhang F., Tang X., Cao H. et al. Impaired secretion of total glucagon-like peptide-1 in people with impaired fasting glucose combined impaired glucose tolerance. *International Journal of Medical Sciences*. 2012; 9(7):574-581.

192. Zhou J., Livak M.F., Bernier M. et al. Ubiquitination is involved in glucose-mediated downregulation of GIP receptors in islets. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007; 293: E538–E547.