

**Шестакова Екатерина Алексеевна**

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

14.01.02 – эндокринология

Автореферат диссертации  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва 2014

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении  
«Эндокринологический научный центр»  
Министерства Здравоохранения Российской Федерации

(директор – академик РАН И.И.Дедов)

**Научный руководитель**

**Дедов Иван Иванович**

Доктор медицинских наук, профессор,  
академик РАН

**Официальные оппоненты:**

**Аметов Александр Сергеевич**

доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий кафедрой эндокринологии и  
диабетологии ГБОУ ДПО «Российская  
медицинская академия последипломного  
образования» Минздрава России

**Романцова Татьяна Ивановна**

доктор медицинских наук, профессор кафедры  
эндокринологии лечебного факультета ГБОУ  
ВПО «Первый Московский государственный  
медицинский университет им. И.М. Сеченова»  
Минздрава России

**Ведущая организация**

Государственное бюджетное образовательное  
учреждение высшего профессионального  
образования «Московский государственный  
медико-стоматологический университет имени  
А.И. Евдокимова» Минздрава России

Защита состоится 23 апреля 2014 года в 14.00 на заседании диссертационного  
совета Д.208.126.01 в ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава  
России по адресу: 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ  
«Эндокринологический научный центр» Минздрава России.

Автореферат разослан «    »                      2014 года.

**Ученый секретарь**

**Диссертационного Совета**

Доктор медицинских наук

**Е.В. Суркова**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы

В последние годы по всему миру отмечается значимое увеличение распространенности сахарного диабета (СД), являющегося одной из наиболее частых причин инвалидизации и смерти пациентов. 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 (Дедов И.И., 2013). Сложившаяся ситуация диктует необходимость разработки активных профилактических мероприятий, направленных на предупреждение новых случаев развития болезни и создания новых подходов к лечению этого недуга.

Ключевыми звеньями патогенеза СД 2 типа являются инсулинорезистентность и потеря массы и функции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. Однако в последние годы возрастает количество работ, посвященных вкладу гастроинтестинальных факторов в развитие данного заболевания (Nauck M.A., 2011; Mari A., 2013). К числу этих факторов относятся инкретины – гормоны желудочно-кишечного тракта, вырабатываемые в ответ на прием пищи и вызывающие стимуляцию секреции инсулина.

Среди инкретиновых гормонов наибольший интерес представляют глюкагоноподобный пептид 1 (ГПП-1), глюкагоноподобный пептид 2 (ГПП-2), секретирующиеся в дистальном отделе тонкой кишки и глюкозозависимый инсулиотропный полипептид (ГИП), вырабатывающийся в проксимальном отделе тонкой кишки. 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, а именно кардиопротективным действием, способностью регулировать моторику желудка и снижать аппетит (Deacon C.F., 2011). Эффекты ГИП и ГПП-2 остаются не до конца изученными.

В настоящее время ведется активное исследование состояния инкретиновой системы при СД 2 типа. Получены данные о снижении секреции ГПП-1 у лиц с СД 2 типа (Toft-Nielsen M.B., 2001). С учетом данного патологического изменения в работе гормонов инкретинового ряда создана новая группа препаратов - инкретиномиметиков (агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 и

ингибиторов дипептидилпептидазы-4), продемонстрировавших высокую эффективность у больных с СД 2 типа. Однако характер секреции инкретиновых гормонов в норме и при «предиабете», их взаимодействие и взаиморегуляция изучены недостаточно. Представляет интерес оценка секреции гормонов инкретинового ряда в зависимости от стадии нарушения углеводного обмена. В дальнейшем эти данные позволят разработать индивидуализированные показания к назначению препаратов, воздействующих на систему инкретинов, а также определить возможности их профилактического применения для предупреждения СД 2 типа.

Также имеются противоречивые данные о состоянии инкретиновой системы у лиц с факторами риска развития СД 2 типа, такими как пожилой возраст и ожирение. Определение закономерностей инкретинового ответа у данных категорий пациентов позволит оценить необходимость в назначении препаратов из группы инкретиномиметиков больным старшей возрастной группы или лицам с ожирением.

Таким образом, изучение состояния инкретиновой системы у различных категорий больных позволит реализовать персонализированный подход к определению тактики лечения лиц с СД 2 типа. В связи с этим исследование патофизиологии гормонов инкретинового ряда является актуальной научной и практической задачей современной медицины.

### **Цель и задачи исследования**

**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 персонафицированное 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, направленных на подавление избыточной секреции глюкагона 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 завоевала первое место на конференции молодых ученых ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России (Москва, 2011).

## **Публикации**

По результатам диссертации опубликовано 8 работ, из них 6 в журналах, включенных в перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций.

## **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 103 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, изложения результатов проведенного исследования и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка используемой литературы, который включает 14 отечественных и 178 зарубежных публикаций. Диссертация иллюстрирована 19 рисунками, 14 таблицами и 1 схемой.

## **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.

Скрининг проводили среди пациентов с одним или несколькими из нижеперечисленных факторов риска СД 2 типа: возраст  $\geq 45$  лет; избыточная масса тела или ожирение ( $ИМТ \geq 25$  кг/м<sup>2</sup>); 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 СД или рождение крупного плода (>4кг) в анамнезе; синдром поликистозных яичников; артериальная гипертензия ( $\geq 140/90$  мм рт. ст. или медикаментозная антигипертензивная терапия); холестерин ЛПВП  $\leq 0,9$  ммоль/л и/или уровень триглицеридов  $\geq 2,82$  ммоль/л; наличие сердечно-сосудистых заболеваний.

*Критерии включения в исследование:*

- наличие ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> + один из факторов риска СД 2 типа или
- возраст старше 45 лет 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 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 (Carr R.D., 2010).

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	+	+	+



<b>Инсулин</b>	<b>+</b>	<b>+</b>	<b>+</b>
<b>Глюкагон</b>	<b>+</b>	<b>+</b>	<b>+</b>
<b>ГПП-1</b>	<b>+</b>	<b>+</b>	<b>+</b>
<b>ГИП</b>	<b>+</b>	<b>+</b>	<b>+</b>
<b>ГПП-2</b>	<b>+</b>	<b>+</b>	<b>+</b>
<b>НЬА1с</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. 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.

### *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).

#### *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).

Гормональные исследования: определение инсулина проводилось методом усиленной хемилюминесценции на анализаторе на анализаторе COBAS 6000. Суммарный ГПП-1 и суммарный ГПП-2, а также панкреатический глюкагон определялись методом ИФА (ELISA) наборами компании BioVendor. Суммарный ГИП определялся методом ИФА наборами компании USCN. 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  $\text{глюкоза натощак (ммоль/л)} \times \text{инсулин натощак (мкЕд/мл)} / 22,5$ . 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). 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, возраст, пол, ОТ/ОБ. Использовались стандартные критерии значимости:  $\chi$ -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.

### ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В зависимости от результатов ПГТТ по критериям ВОЗ 2006 г. обследуемые были разделены на группы: без нарушений углеводного обмена (далее в тексте - норма), с «предиабетом» (НТГ и/или НГН) и 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 НОМА-IR, чаще имели висцеральное ожирение (Таблица 2).

**Таблица 2. Клиническая характеристика исследуемых групп больных без нарушений углеводного обмена, с «предиабетом», с СД 2 типа**

<b>Показатели</b>	<b>Группа 1 (норма)</b>	<b>Группа 2 (предиабет)</b>	<b>Группа 3 (СД)</b>	<b>p</b>
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

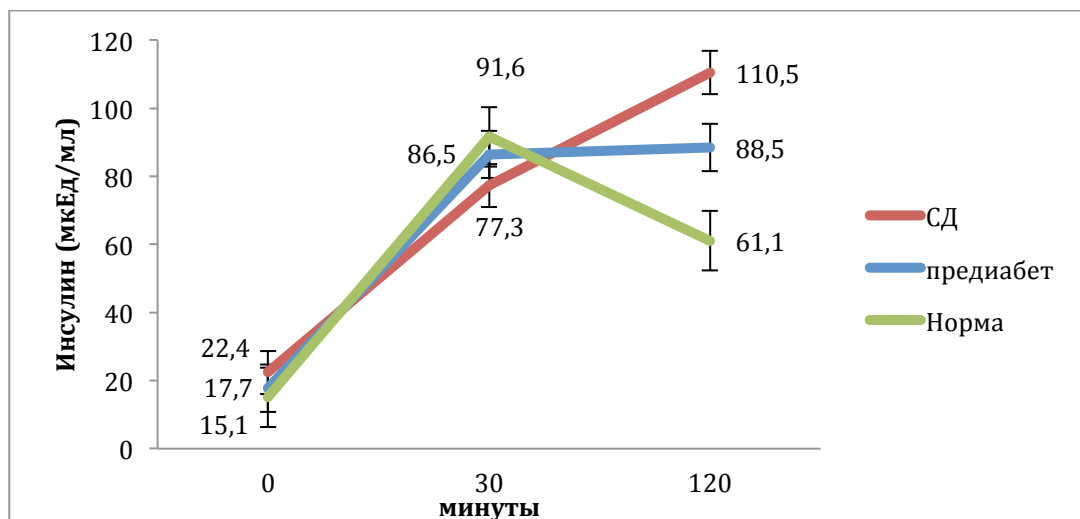
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	32,2±1,55	33,0±1,21	33,3±1,17	НД
Группы ИМТ (n) <30/30-34,9/≥35(%)	13/4/11 (47/14/39%)	18/11/15 (41/25/34%)	20/16/19 (36/29/35%)	НД
НbA1c (%)	5,8±0,07* <sup>3</sup>	6,1±0,04* <sup>3</sup>	7,1±0,15* <sup>1,2</sup>	0,001
ОТ см	106,9±3,45	109,0±2,69	111,5±2,61	НД
ОБ см	113,0±2,98	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) n, %	9/19 (32/68%)	10/34 (23/77%)	4/50 (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) n,%	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; НД – не достоверно

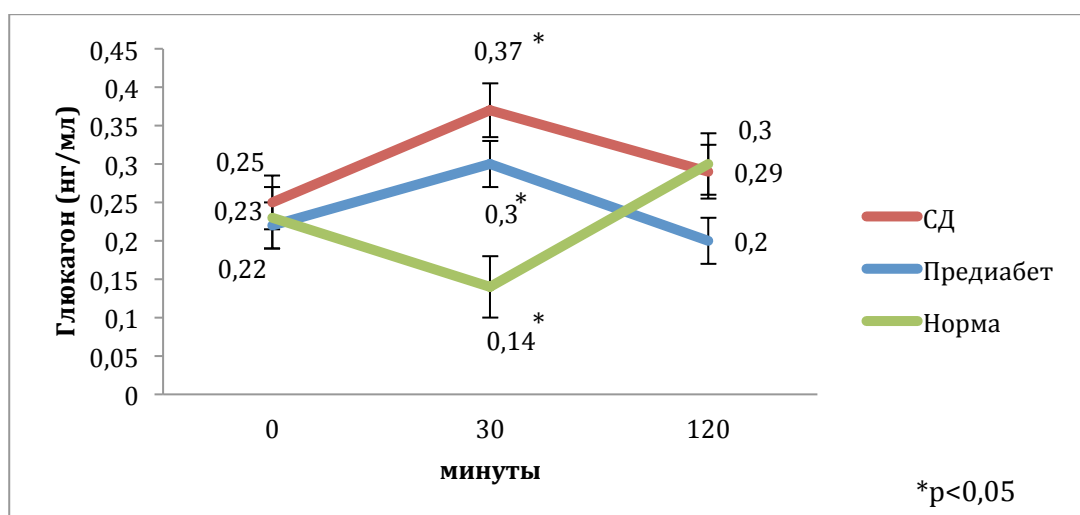
\*Статистически достоверные различия по сравнению с указанной группой

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

На рисунках 1 и 2 представлена динамика секреции инсулина и глюкагона в ходе теста с углеводной нагрузкой (0, 30 и 120 мин). 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±0,03 против 0,30±0,03 и против 0,14±0,02 в группах с СД 2 типа, «предиабетом» и здоровых лиц соответственно, p<0,05).

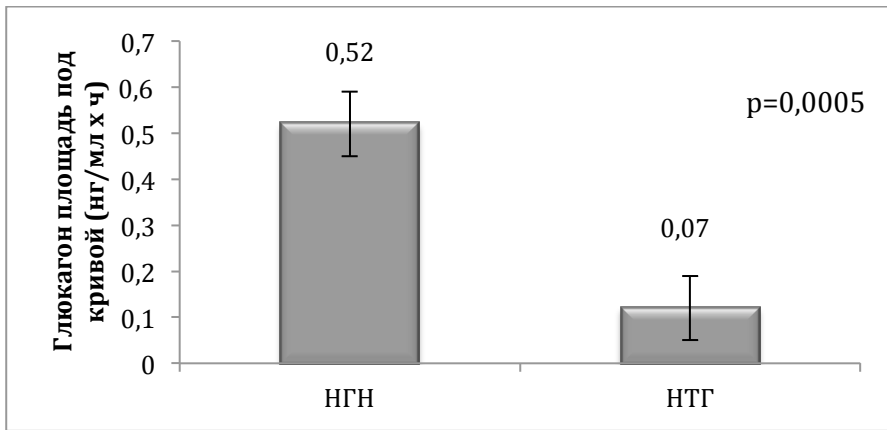


**Рисунок 1.** Динамика секреции инсулина в группах лиц без нарушений углеводного обмена, с «предиабетом» и СД 2 типа в ходе ПГТТ на 0, 30 и 120 мин



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

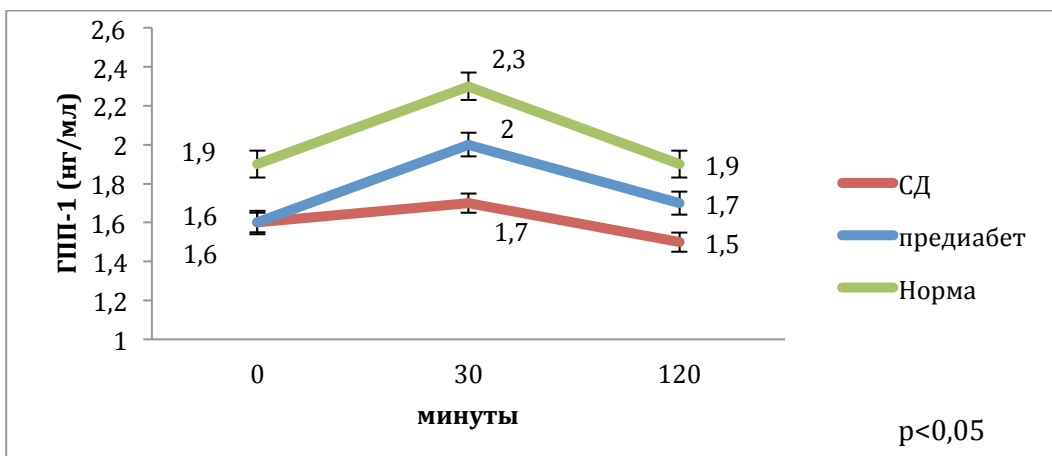
Как видно из рисунка 2 секреция глюкагона у лиц без нарушений углеводного обмена снижалась в ответ на углеводную нагрузку, тогда как при СД 2 типа парадоксально повышалась. Для более детальной оценки характера секреции глюкагона в ходе ПГТТ пациенты с «предиабетом» были разделены на группу с изолированной нарушенной гликемией натощак (НГН) (n=17) и группу пациентов с НТГ (n=27). Уровень глюкагона (площадь под кривой) в ходе ПГТТ в группе больных с изолированной НГН был значимо выше по сравнению с больными с НТГ (Рисунок 3), что позволяет предположить значимую роль избыточной секреции глюкагона в механизме развития состояния изолированной нарушенной гликемии натощак.



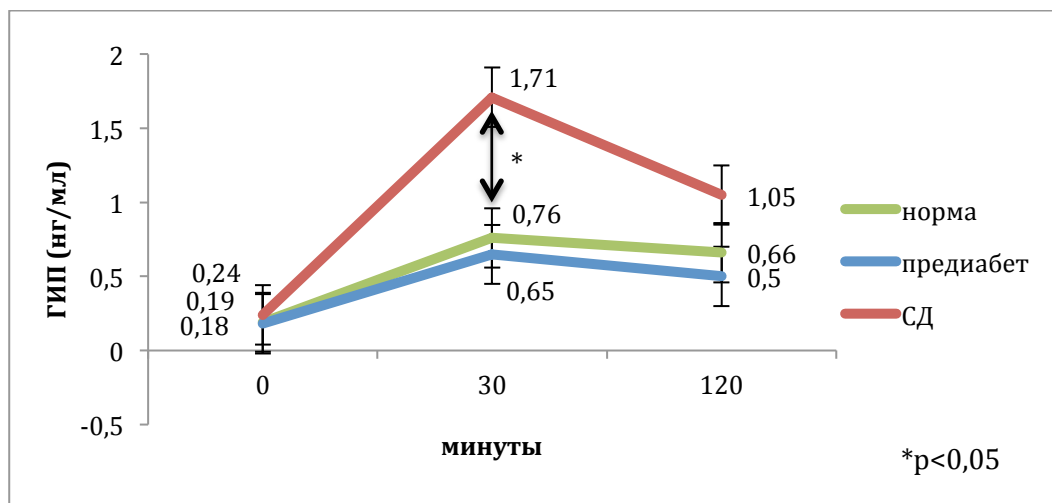
**Рисунок 3.** Секреция глюкагона (площадь под кривой) в группах лиц с изолированной НГН и НТГ в ходе ПГТТ

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

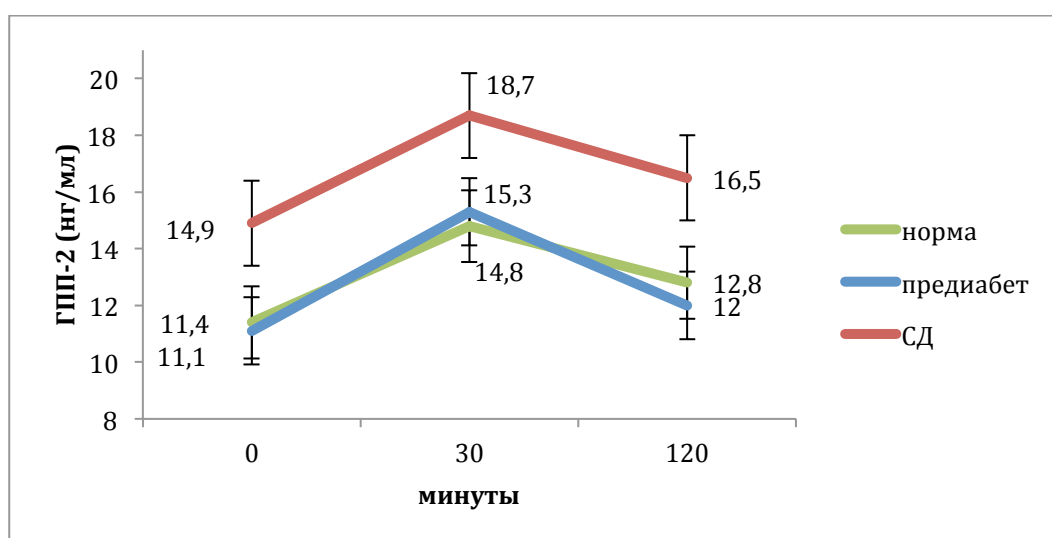
Динамика секреции ГПП-1, ГПП-2 и ГИП в ходе ПГТТ у лиц без нарушений углеводного обмена, с «предиабетом» и СД 2 типа представлена на рисунках 4, 5,6.



**Рисунок 4.** Динамика секреции ГПП-1 в группах лиц без нарушений углеводного обмена, с «предиабетом» и СД 2 типа в ходе ПГТТ на 0, 30 и 120 мин



**Рисунок 5.** Динамика секреции ГИП в группах лиц без нарушений углеводного обмена, с «предиабетом» и СД 2 типа в ходе ПТТГ на 0, 30 и 120 мин



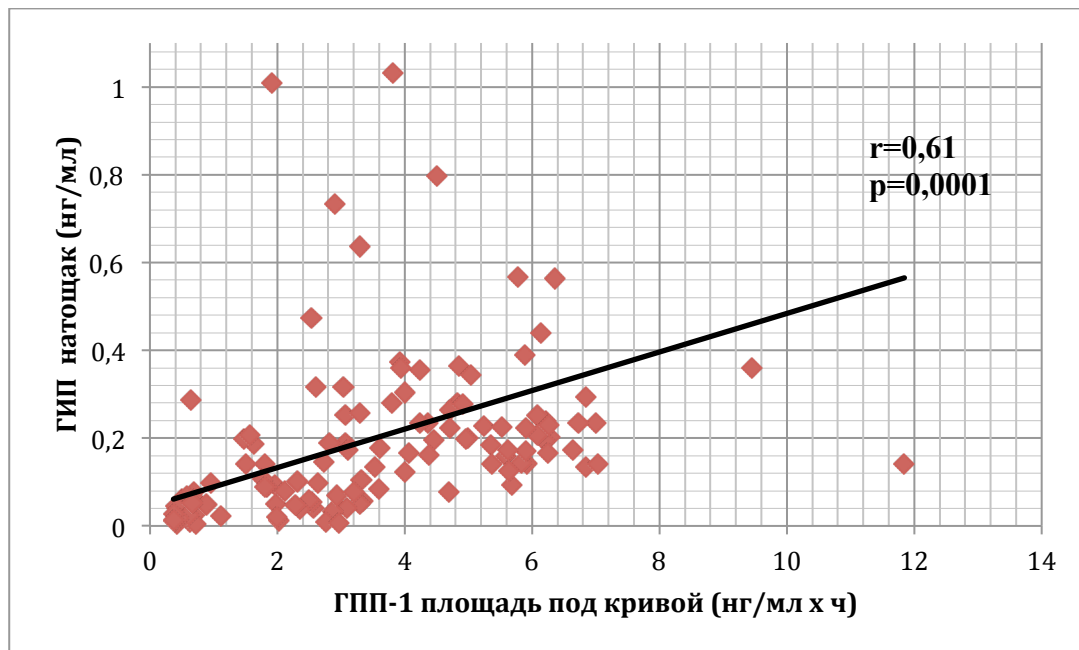
**Рисунок 6.** Динамика секреции ГПП-2 в группах лиц без нарушений углеводного обмена, с «предиабетом» и СД 2 типа в ходе ПТТГ на 0, 30 и 120 мин

Исходя из данных, представленных на рисунках 4-6, у лиц с без нарушений углеводного обмена, с «предиабетом» и с впервые выявленным СД 2 типа определяется различный характер секреции гормонов инкретинового ряда: пиковая секреция ГПП-1 (на 30-й минуте) максимальна у здоровых лиц, минимальна у больных СД 2 типа, тогда как пиковая секреция ГИП и ГПП-2 максимальна при СД 2 типа.

### **Взаимоотношения гормонов проксимального и дистального отделов тонкой кишки**

В нашем исследовании отмечалась значимая корреляция исходного уровня ГИП - гормона проксимального отдела тонкой кишки - и площади под кривой

секреции ГПП-1, вырабатываемого в дистальном отделе тонкой кишки ( $r=0,61$ ,  $p=0,0001$ ) (Рисунок 7). Возможно, ГИП, быстро выделяясь в проксимальном отделе кишки в ответ на принятую пищу, с помощью нейрогуморальных механизмов также быстро стимулирует секрецию ГПП-1 в дистальных отделах тонкой кишки.

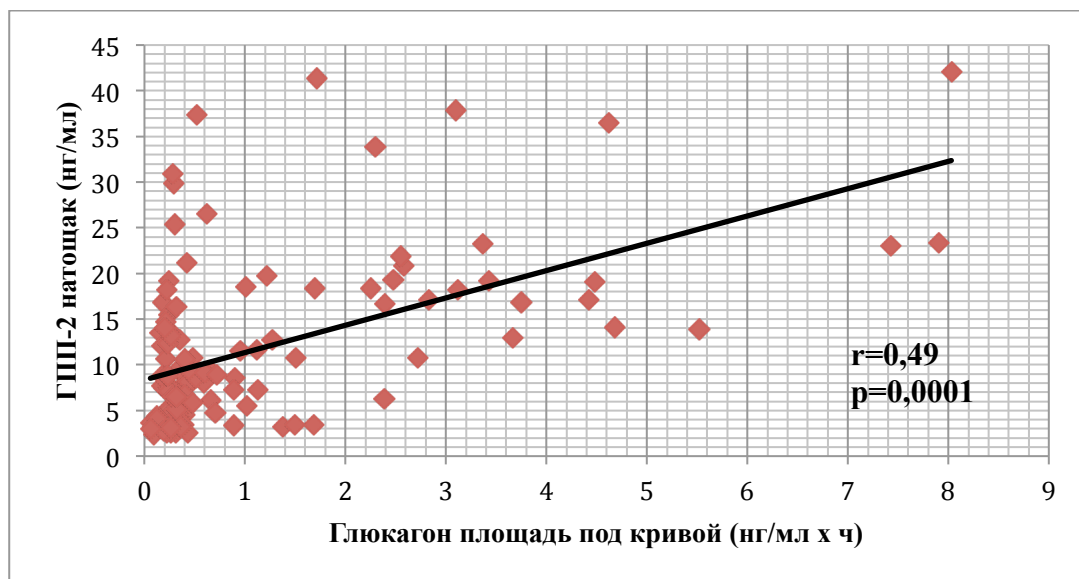


**Рисунок 7.** Взаимосвязь уровня ГИП натошак и площади под кривой секреции ГПП-1 в ходе ПГТТ

### **Исследование факторов, влияющих на секрецию глюкагона**

В нашем исследовании при проведении корреляционного анализа среди всех факторов наиболее значимое влияние на секрецию глюкагона в ходе ПГТТ имел уровень ГПП-2 натошак. Отмечалась высоко достоверная корреляционная связь между уровнем ГПП-2 натошак и площадью под кривой секреции глюкагона в ходе ПГТТ ( $r=0,49$ ,  $p=0,0001$ ), что позволяет говорить о выраженном глюкагонотропном эффекте ГПП-2 (Рисунок 8). 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.





**Рисунок 8.** Взаимосвязь уровня ГПП-2 пиктоак и площади под кривой секреции глюкагона в ходе ПГТТ.

### Зависимость секреции гормонов инкретинового ряда и гормонов поджелудочной железы в ходе ПГТТ от ИМТ

Клиническая характеристика групп больных с различным ИМТ представлена в таблице 3.

**Таблица 3.** Клиническая характеристика обследуемых 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 (n)	n=51	n=31	N=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, n (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, n (нет/есть) (%)	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.- висцеральный; НД – не достоверно

\*Статистически достоверные различия по сравнению с указанной группой

Достоверных различий в площади под кривой гликемии в ходе ПГТТ между группами лиц с различными ИМТ получено не было, в то время как площадь под кривой инсулина возрастала по мере увеличения степени ожирения и была достоверно максимальной у лиц с ИМТ  $\geq 35$  кг/м<sup>2</sup> (Таблица 4). Отмечалось снижение площади под кривой глюкагона в ходе ПГТТ с увеличением ИМТ, однако различия были недостоверны.

**Таблица 4. Площади под кривой гликемии и гормонов поджелудочной железы в ходе ПГТТ в группах лиц с различным ИМТ**

Площади 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 ( $\geq 35$ кг/м <sup>2</sup> )	р
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

В таблице 5 представлены данные, характеризующие динамику секреции гормонов инкретинового ряда (площади под кривой) в ходе ПГТТ от степени ожирения. Как следует из представленных данных зависимости секреции гормонов ГПП-1 и ГПП-2 от степени ожирения не выявлено, в то время как секреция ГИП была достоверно больше у лиц с ИМТ  $\geq 35$  кг/м<sup>2</sup> (т.е. с ожирением 2 степени и выше). Полученные результаты позволяют предположить участие ГИП в регуляции жирового обмена.

**Таблица 5. Площади под кривой секреции инкретиновых гормонов в ходе ПГТТ у лиц с различным ИМТ**

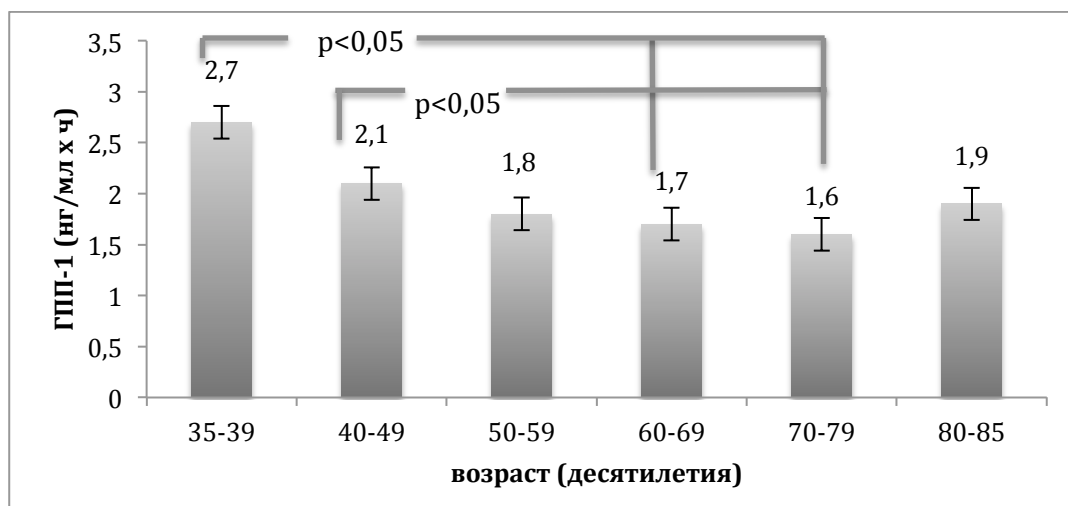
Площади под кривой в ходе ПГТТ	Группа 1 (<30 кг/м <sup>2</sup> )	Группа 2 (30-34,9 кг/м <sup>2</sup> )	Группа 3 (≥ 35 кг/м <sup>2</sup> )	p
ГПП-1 (нг/мл х ч)	1,9±0,16	1,7±0,22	1,8±0,19	НД
ГИП (нг/мл х ч)	0,6±0,19* <sup>3</sup>	0,6±0,26	1,16±0,22* <sup>1</sup>	<0,05
ГПП-2 (нг/мл х ч)	14,7±1,4	16,8±1,9*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

Указывались средние значения ± СО

\*Статистически достоверные различия по сравнению с указанной группой

### **Зависимость секреции гормонов инкретинового ряда в ходе ПГТТ от возраста**

В нашем исследовании зависимости площади под кривой секреции ГИП и ГПП-2 в ходе ПГТТ от возраста обнаружено не было, однако отмечалась достоверное снижение таковой для ГПП-1 у лиц пожилого возраста (Рисунок 9).



**Рисунок 9. Зависимость площади под кривой секреции ГПП-1 в ходе ПГТТ от возраста пациентов**

Данные о снижении уровня секреции ГПП-1 с возрастом позволили нам предположить, что этим может быть отчасти обусловлена более высокая распространенность СД 2 типа среди пожилых больных.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### 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 инкретинимиметиков 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 работ, опубликованных по теме диссертации**

1. Шестакова Е.А. Инкретиновая и «антиинкретиновая» системы в патогенезе сахарного диабета 2 типа: факты и гипотезы. Сахарный диабет. 2011; 3: 26-29.
2. Шестакова Е.А., Галстян Г.Р. Ингибиторы дипептидилпептидазы-4: сравнительный анализ представителей группы. Проблемы эндокринологии. 2012; 1: 61-66.
3. Шестакова Е.А. Принципы выбора сахароснижающей терапии у пожилых пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. Спецвыпуск «Сахарный диабет» 2012: 26-30.
4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Тарасов Е.В., Шестакова Е.А. Фармакоэкономическая оценка терапии пациентов с сахарным диабетом 2 типа

на базе ФГБУ Эндокринологический научный центр. Сахарный диабет. 2012: 3, 101-109.

5. E.A. Shestakova, A.V. Ilyin, M.V. Shestakova, I.I. Dedov. GLP-1, GIP and glucagon levels dynamics in high risk non-diabetic subjects following OGTT. Abstract book of the 4<sup>th</sup> World Congress on Controversies to Consensus in Diabetes, Obesity and Hypertension. 2012, Nov 8-11, 30A.

6. О. Ю. Сухарева, И. А. Шмушкович, Е. А. Шестакова, М. В. Шестакова. Система инкретинов при сахарном диабете 2-го типа: сердечно-сосудистые эффекты. Проблемы эндокринологии. 2012; 6: 33-42.

7. Е.А. Шестакова, А.В. Ильин, А.Д. Деев, М.В. Шестакова, И.И. Дедов. Регуляция секреции глюкагона гормонами инкретинового ряда у лиц с факторами риска сахарного диабета 2 типа. Проблемы эндокринологии. 2014; 1: 31-34.

8. Е.А. Шестакова. Соответствие критериев диагностики сахарного диабета по результатам перорального глюкозотолерантного теста и уровню гликированного гемоглобина HbA1c. Проблемы эндокринологии. 2014; 1: 35-37.

### **Список сокращений и условных обозначений**

ГИП – глюкозозависимый инсулиотропный полипептид

ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид -1

ГПП-2 – глюкагоноподобный пептид -2

ИМТ – индекс массы тела

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

НГН – нарушенная гликемия натощак

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

HbA1c – гликированный гемоглобин

НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности