

# Инкретиновая и «антиинкретиновая» системы в патогенезе сахарного диабета 2 типа: факты и гипотезы

Шестакова Е.А.

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

Сахарный диабет 2 типа (СД2) часто развивается у пациентов с ожирением. Бариатрические операции, целью которых является снижение массы тела, могут оказывать положительное влияние на углеводный обмен. После ряда операций достижение нормогликемии у пациентов с СД2 происходит через несколько дней, что никак нельзя объяснить снижением веса. Текущие исследования демонстрируют, что принципиальное значение для проявления сахароснижающего эффекта операции имеет реорганизация анатомии пищеварительного тракта. В данной статье отражены возможные гипотезы о роли проксимального и дистального отделов тонкой кишки в патофизиологии СД2.

**Ключевые слова:** глюкагон, глюкагоноподобный пептид, глюкозозависимый инсулиотропный полипептид, бариатрическая хирургия, инкретины, сахарный диабет 2 типа

## New glance at pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: incretin and «antiincretin» systems

Shestakova E.A.

Endocrinological Research Centre, Moscow

Type 2 diabetes mellitus (T2 DM) is often seen in patients with obesity. Bariatric surgery, aimed to decrease body weight, can often help those patients to improve glycemic status. After some of bariatric operations patients reach normoglycemia in few days, the fact that can't be explained only by reduction in weight. Recent trials revealed that the reorganization of gastrointestinal tract provides hypoglycemic effect of such operations. This article explains the role of proximal and distal gut in pathophysiology of T2 DM.

**Key words:** glucagon, glucagon-like peptide, glucose-dependent insulinotropic polypeptide, bariatric surgery, incretins, type 2 diabetes mellitus

Учение об инкретинах в 2006 г. отпраздновало свой 100-летний юбилей. Давно высказывались предположения, что в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) синтезируются вещества, способные снижать уровень глюкозы крови. В 1906 г. В.Моог [1] продемонстрировал, что вещества, выделяемые из двенадцатиперстной кишки, могут снижать концентрацию глюкозы в моче. Эти вещества получили название «инкретины».

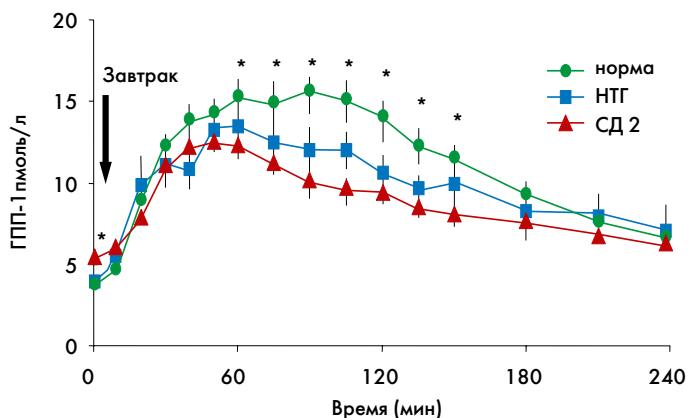
Наибольшей активностью среди инкретинов обладает глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1). Он вызывает глюкозозависимую секрецию инсулина и подавление глюкагона, снижает моторику желудка и всасывание глюкозы после еды, способствует быстрому насыщению и снижению массы тела, устраняет инсулинорезистентность. Такие уникальные свой-

ства ГПП-1 привлекли внимание фармакологов. В результате, в конце XX века на основе ГПП-1 было создано сразу несколько препаратов, которые с успехом применяются для лечения сахарного диабета 2 типа (СД2).

При изучении физиологии инкретинов был обнаружен дефект секреции ГПП-1 у больных с начальными проявлениями СД2 и даже у лиц с предиабетом (рис. 1). Стандартная пищевая нагрузка вызывала на 20–30% меньшую секрецию ГПП-1 при СД2 по сравнению со здоровыми людьми [2]. Причины этого не совсем ясны, поскольку ГПП-1 секретируется L-клетками ЖКТ, наибольшее число которых располагается в дистальном отделе тонкой кишки. Но при СД неизвестен механизм, поражающий клетки ЖКТ. Таким образом, причина снижения секреции ГПП-1 при СД2 не может быть объяснена классическим представлением о патогенезе СД, и необходимо более детально углубиться в физиологию ЖКТ и его влияние на углеводный обмен.

Поводом к изучению сахароснижающего потенциала гормонов кишечника явилась бариатрическая хирургия – раздел абдоминальной хирургии, направленный на лечение ожирения. Выделяют несколько разновидностей бариатрических операций, в том числе бандажирование желудка, желудочное шунтирование, билиопанкреатическое шунтирование, внутрижелудочный баллон и др. Как показал опыт, бариатрические операции предоставили новую возможность в лечении СД2 [3].

Показанием к проведению бариатрических операций является морбидное ожирение, и пациенты с таким диагнозом зачастую имеют нарушения углеводного обмена. Метаанализ 136 исследований с участием 22094 пациентов показал, что бариатрические операции могут приводить к ремиссии СД2 [4]. При этом под полной ремиссией СД2 подразумевалось достижение нормогликемического состояния при отсутствии приема любых сахароснижающих препаратов. Интересен тот факт, что частота развития ремиссии и срок ее наступления су-



\*P<0,05 vs СД2

НТГ=нарушенная толерантность к глюкозе

Рис. 1. Снижение секреции ГПП-1 у лиц с нарушениями углеводного обмена [2]

Таблица 1

Частота ответов в группах пациентов с осложненным СДС (абс, %)				
Вид операции	Анатомическое изменение ЖКТ	Частота ремиссии СД2	Срок наступления ремиссии СД2	Срок снижения веса
Бандажирование желудка	Проксимальный отдел тонкой кишки сохранен	47,9% (29,1–66,7%, 95% CI)	Несколько недель-месяцев	Несколько недель-месяцев
Билиопанкреатическое шунтирование	Проксимальный отдел тонкой кишки исключен	98,95% (96,8–100%, 95% CI)	Несколько дней-недель	Несколько недель-месяцев



Рис. 2. Билиопанкреатическое шунтирование

шественно различались в зависимости от вида операции.

Бариатрические операции способствуют снижению массы тела путем уменьшения объема желудка (рестриктивные операции) или за счет исключения из пищеварения значительного участка тонкой кишки (шунтирующие операции).

К рестриктивным операциям относят бандажирование желудка. Суть бандажирования заключается в ограничении поступления пищи в желудок путем наложения специального кольца (желудочного бандажа), что придает желудку форму песочных часов. Верхняя часть желудка, над кольцом, имеет очень малый объем (равный одной столовой ложке), в результате чего пациент насыщается небольшим количеством пищи и постепенно теряет вес. Операция бандажирования желудка сопровождается развитием ремиссии СД2 через несколько месяцев после хирургического вмешательства, что по времени совпадает со снижением массы тела у данных пациентов [5]. По данным метаанализа частота полной ремиссии СД в этом случае достигает почти 48%, что можно объяснить снижением инсулинорезистентности вследствие потери веса [4].

Из шунтирующих операций наибольшим эффектом обладает билиопанкреатическое шунтирование (БПШ). В результате хирургического вмешательства 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 проксимальные отделы тонкой кишки исключаются из пищеварения, а дистальные отделы включаются в него более быстро (рисунок 2).

Ремиссия СД2 после данной операции происходит через несколько дней или недель, задолго до того, как пациенты теряют в весе [6, 7]. При этом частота полной ремиссии СД2 достигает более 95% [4]. Что же касается главной задачи бариатрической операции – снижения веса, то необходимо отметить, что БПШ не является панацеей для пациентов с морбидным ожирением. По данным того же метаанализа было продемонстрировано, что при выполнении БПШ многие пациенты теряют всего лишь 60–70% своей избыточной массы тела, иначе говоря, почти 40% избытка веса после операции остается [4]. Таким образом, БПШ, ставя перед собой задачу избавления пациента от лишнего веса, не всегда с этой задачей справляется, в то время как гликемия стабилизируется в пределах нормальных значений.

В таблице 1 сравниваются основные эффекты операций бандажирования желудка и БПШ [4–7].

Таким образом, принципиальным моментом, отличающим БПШ от бандажирования желудка, является **нарушение анатомической целостности ЖКТ и исключение из пищеварения**

**проксимального отдела тонкой кишки.** Следовательно, и разгадка «антидиабетического эффекта» БПШ заключается в устранении действия гормонов, секретируемых в тонкой кишке.

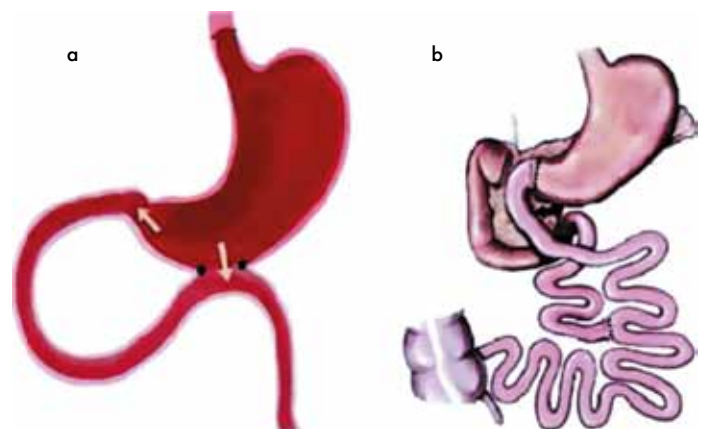
### Гипотезы «дистальной» и «проксимальной» кишки в регуляции углеводного обмена

Остается вопрос: какой же именно отдел тонкой кишки отвечает за гипогликемический эффект? Дать ответ на этот вопрос могли бы 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 [8, 9]. К этим факторам, в частности, относится ГПП-1. Противоположная теория говорит о том, что дистальная кишка не играет столь значимой роли в контроле гликемии, а, напротив, важна проксимальная кишка, в которой образуются «продиабетогенные» факторы, вызывающие инсулинорезистентность [10, 11]. И, если проксимальный отдел тонкой кишки исключается из пищеварения (как это происходит при БПШ), значит, «продиабетогенные» факторы перестают действовать.

Теория «дистальной кишки» основана на инкретиновом эффекте, и правдивость ее не требует доказательств. Достаточно лишь сказать, что секреторный ответ ГПП-1 существенно возрастает после проведения БПШ и способствует снижению уровня гликемии [12–14].

Для проверки теории «проксимальной кишки» F. Rubino и соавт. осуществили эксперимент. Крысы линии GK (имеющие СД2 в отсутствие ожирения) были разделены на две группы: одной группе была проведена гастроэюностомия, при этом большая часть пищи попадала через широкое отверстие сразу в дистальный отдел 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 [15] (рис. 3).

Результаты эксперимента поразили всех: первая операция не оказала никакого эффекта на углеводный обмен у мышей, тогда как вторая существенно улучшила показатели гликемии.



а – гастроэюностомия; б – дуоденоэюнальное шунтирование

Рис. 3. Эксперимент Rubino и соавт. [11]

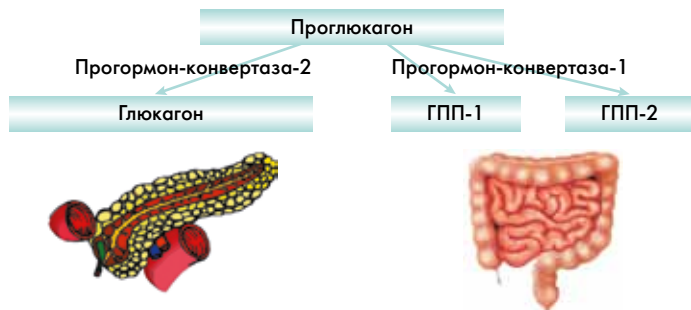


Рис. 4. Ферментативное превращение проглюкагона

Этот эксперимент доказал, что **первостепенное значение в нормализации углеводного обмена имеет исключение из пищеварения веществ, выделяемых в проксимальной кишке**. Так была доказана правильность теории «проксимальной кишки», а факторы, ею выделяемые, были названы «антиинкретинами».

### Гипотеза существования «антиинкретинов»

«Антиинкретиновая» система работает в физиологическом балансе с инкретиновой. Концепция инкретинов основана на способности ГПП-1 и глюкозозависимого инсулиноотропного полипептида (ГИП) вызывать глюкозозависимую секрецию инсулина, стимулировать его действие и снижать апоптоз бета-клеток поджелудочной железы. Считается, что инкретины начинают действовать при поступлении в пищеварительный тракт углеводов и только лишь положительно влияют на углеводный обмен. Однако логично было бы предположить существование контррегуляторной 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, развитие инсулинорезистентности и торможение роста бета-клеток.

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 СД2.

Неясным остается одно: какие же вещества, образующиеся в проксимальном отделе тонкой кишки, являются «антиинкретинами»? На эту роль может претендовать как ранее неизвестный гормон, так и хорошо знакомые вещества с не до конца изученными эффектами. В настоящее время на роль «антиинкретинов» выдвинуто три кандидата: ГИП, глюкагон и ГПП-2.

**ГИП** классически считается инкретином. Однако место его секреции отнюдь не дистальная кишка. ГИП синтезируется К-клетками двенадцатиперстной и тощей кишки, т.е. проксимальным отделом кишки. 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. Однако экзогенное введение ГИП вызывает у них выброс глюкагона [16]. Таким образом, в норме ГИП может обладать двумя противоположными эффектами: с одной стороны, он снижает уровень гликемии (инсулиноотропный эффект), с другой стороны, ГИП повышает гликемию (глюкагонотропный эффект). Скорее всего, глюкагонотропный эффект проявляется при низких концентрациях глюкозы.

Было доказано, что при СД2 ГИП не стимулирует секрецию инсулина, т.е. теряет свои инкретиновые свойства [17]. К тому

метаболизируется по двум путям (рис. 4). С помощью фермента прогормонконвертазы-2 в альфа-клетках поджелудочной железы образуется глюкагон. В то же время в ЖКТ с помощью прогормонконвертазы-1 образуются ГПП-1 и ГПП-2.

**Глюкагон** – еще один кандидат на роль «антиинкретина». Известно, что этот гормон синтезируется в альфа-клетках поджелудочной железы. Но, как оказалось, существует и экстрапанкреатическая секреция глюкагона: в работе Holst JJ и соавт. у пациентов после тотальной панкреатэктомии определялась базальная концентрация глюкагона, которая прирастала после приемов пищи [18]. Однако глюкагон и систему желудочных гормонов роднит не только место синтеза, но и общее происхождение. Все они образуются из проглюкагона. Проглюкагон метаболизируется по двум путям (рис. 4). С помощью фермента прогормонконвертазы-2 в альфа-клетках поджелудочной железы образуется глюкагон. В то же время в ЖКТ с помощью прогормонконвертазы-1 образуются ГПП-1 и ГПП-2.

Получается, что из проглюкагона одновременно образуются два противоположных по действию вещества: глюкагон, являющийся антагонистом инсулина и повышающий уровень гликемии, и ГПП-1, стимулирующий секрецию инсулина.

По одной из теорий, действие прогормонконвертазы-1 при СД нарушается. Тогда весь пул проглюкагона с помощью прогормонконвертазы-2 преобразовывается в глюкагон. Эта гипотеза объясняет не только наличие постприандиальной гиперглюкагонемии, но и **снижение секреции ГПП-1 у больных СД2**, о котором говорилось в начале статьи.

Почему же глюкагон может считаться «антиинкретином»? При нарушении работы прогормонконвертазы-1 усиленный синтез глюкагона происходит преимущественно в альфа-клетках поджелудочной железы. Однако если принять во внимание экстрапанкреатическую секрецию глюкагона, то становится понятно, что имеющийся в ЖКТ проглюкагон в условиях дефицита фермента может преобразовываться не в инкретины, а в глюкагон, становящийся при этом «антиинкретином».

Это всего лишь версия, но правдоподобность ее основывается на эмбриогенезе поджелудочной железы. Поджелудочная железа в процессе своего формирования образуется в виде выпячивания энтодермы, которая и формирует выстилку ЖКТ. Есть предположение, что находящиеся в проксимальной кишке предшественники альфа-клеток поджелудочной железы могут обладать потенциалом синтезировать глюкагон [19].

Последним кандидатом на роль «антиинкретина» является **ГПП-2**. Имеются данные, что ГПП-2 стимулирует секрецию глюкагона альфа-клетками поджелудочной железы [20]. С другой стороны, если основываться на гипотезе нарушения функции прогормонконвертазы-1 у лиц с СД2, уменьшение секреции ГПП-1 должно сопровождаться уменьшением количества и ГПП-2, что нивелирует антиинкретиновый эффект ГПП-2. В целом данных о секреции ГПП-2 при СД2 недостаточно, и функция этого гормона требует дальнейшего изучения.

Открытие инкретинов позволило по-новому взглянуть на патогенез СД2. Предположение о наличии «антиинкретиновой» системы спорно, но нельзя отрицать, что гормоны ЖКТ обладают неоспоримо значимым влиянием на углеводный обмен. Детальное изучение их свойств – предмет исследований будущего.

*Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов, связанных с публикацией.*

### Литература

- Moore B. On the treatment of diabetes mellitus by acid extract of duodenal mucosa // Biochem. J. – 1906. – № 1. – P. 28–38.
- Toft-Niesen 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. – P. 3717–3723.
- Яшков Ю.И. Возможности коррекции нарушений углеводного обмена при сахарном диабете 2 типа с применением

- бариатрических операций // Сахарный диабет. – 2000. – № 2. – С. 26–29.
4. Buchwald H., Adivor Y., Braunwald E. et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis // JAMA. – 2004. – № 292. – P. 1724–1737.
  5. 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. – P. 1335–1342.
  6. Schauer P.R., Ikramuddin S., Gourash W. et al. Outcomes after laparoscopic roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity // Ann. Surg. – 2000. – № 232. – P. 515–529.
  7. 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. – P. 339–350.
  8. Mason E.E. The mechanism of surgical treatment of type 2 diabetes // Obes. Surg. – 2005. – № 15. – P. 459–461.
  9. Patrii A., Facchiano E., Sanna A. The enteroinsular axis and the recovery from type 2 diabetes after bariatric surgery // Obes. Surg. – 2004. – № 14. – P. 840–848.
  10. Pories W.J., Albrecht R.J. Etiology of type II diabetes mellitus: role of the foregut // World J. Surg. – 2001. – № 25. – P. 527–531.
  11. Rubino F., Gagner M. Potential of surgery for curing type 2 diabetes mellitus // Ann. Surg. – 2002. – № 236. – P. 554–559.
  12. 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.
  13. 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. – P. 1709–1716.
  14. 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. – P. 108–114.
  15. 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. – P. 741–749.
  16. 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. – P. 798–801.
  17. Nauck M.A., Heimesaat M.M., Orskov 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. – P. 301–307.
  18. Holst J.J., Pedersen J.H., Baldissera F. et al. Circulating glucagon after total pancreatectomy in man // Diabetologia. – 1983. – № 25. – P. 396–399.
  19. Kim S.K., MacDonald R.J. Signaling and transcriptional control of pancreatic organogenesis // Current Opinion in Genetics and Development. – 2002. – № 12. – P. 540–547.
  20. 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. – P. 44–54.

**Шестакова Екатерина Алексеевна** н.с. Института диабета, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва  
**E-mail: katiashestakova@mail.ru**