

А.М. МКРТУМЯН,
МГМСУ

Баета – патофизиологический подход в лечении сахарного диабета типа 2

Регуляция гомеостаза глюкозы в организме осуществляется сложной мультигормональной системой, включающей гормоны поджелудочной железы и гормоны инкретины, вырабатываемые в кишечнике в ответ на прием пищи.

Доказано, что после приема глюкозы внутрь наблюдается более выраженное увеличение секреции инсулина по сравнению с тем, которое наблюдается

после внутривенной инфузии глюкозы, сопровождающейся идентичным повышением уровня гликемии. Этот эффект, названный «эффектом инкретина», свидетельствует о большой значимости сигналов ЖКТ в гормональной регуляции гомеостаза глюкозы (рисунок 1).

Инкретины относятся к семейству гормонов, стимулирующих секрецию инсулина в ответ на прием пищи. До 70% постпрандиальной секреции инсулина у здоровых людей обусловлено именно эффектом инкретинов,

который значительно снижен у больных СД типа 2 и НТГ.

Двумя самыми важными гормонами-инкретинами являются:

- глюкозозависимый инсулино-тропный полипептид (GIP), прежде известный как желудочный ингибиторный полипептид;
- глюкагон подобный пептид (GLP-1).

ГЛЮКОЗОЗАВИСИМЫЙ ИНСУЛИНОТРОПНЫЙ ГОРМОН (ГИП)

ГИП – принадлежит к семье пептидов глюкагон-секретин. ГИП секретируется клетками К, с самой высокой плотностью в двенадцатиперстной кишке, однако они обнаружены в слизистой всего тонкого кишечника. Секреция полипептида стимулируется поглощаемыми углеводами и жирами. Обычно наблюдается 10-20-кратное повышение его плазменной концентрации в ответ на прием пищи.

ГЛЮКАГОН ПОДОБНЫЙ ПЕПТИД (ГПП-1)

У здоровых людей ГПП-1 является одним из самых сильных стимуляторов секреции инсулина. ГПП-1 принадлежит к суперсемейству пептидных гормонов «глюкагон-секретин», которых объединяет схожесть аминокислотной последовательности с молекулой глюкагона, составляющая от 21% до 48%. Несмотря на то, что эти пептиды происходят из одного предшественника – проглюкагона, они существенно различаются по их влиянию на основ-

«Эффект инкретина»

- 60% секреции инсулина после нагрузки глюкозой связаны с эффектом инкретин
- «Эффект инкретина» обусловлен гормонами, вырабатываемыми в кишечнике

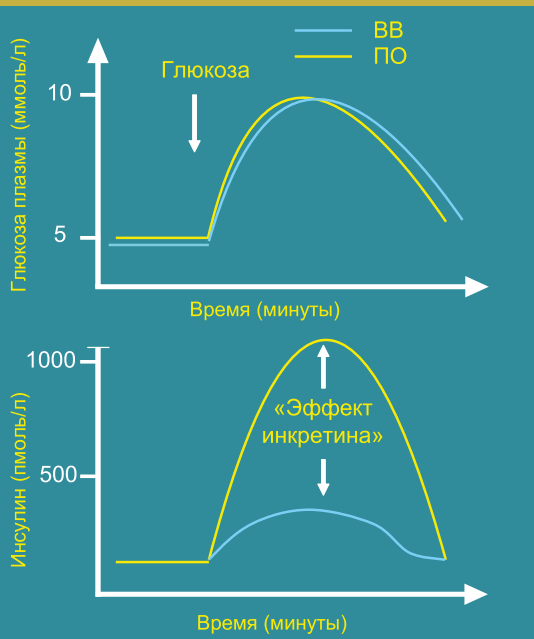


Рисунок 1. Схематическая иллюстрация эффекта инкретина. Пероральная нагрузка глюкозой вызывает гораздо более значительный инсулиновый ответ, чем внутривенное введение глюкозы, вызывающее идентичный профиль глюкозы в плазме крови, поскольку пероральная нагрузка запускает высвобождение инкретинов в разных отделах пищеварительного тракта. Адаптировано из McIntyre, 1964.

ные метаболические процессы. В L-клетках, которые в основном располагаются в дистальной части ЖКТ – подвздошной и толстой кишке, проглюкагон расщепляется не с образованием глюкагона, как в β-клетках, а с отщеплением от C-конца двух глюкагоноподобных пептидов. Эти пептиды, ГПП-1 и ГПП-2 характеризуются практически 50% гомологией по аминокислотной последовательности с глюкагоном.

ГПП-1 имеет короткий период полужизни, который составляет всего 60-90 секунд. Его быстрая инактивация, с образованием неактивных метаболитов происходит под влиянием дипептидил пептидазы IV (ДПП-IV).

Секреция ГПП-1 дистальными отделами ЖКТ контролируется нервными и эндокринными сигналами, которые инициируются как поступлением пищи в проксимальные отделы ЖКТ, так и прямым воздействием пищевых нутриентов на L-клетки. С этим связан двухфазный механизм секреции ГПП-1. Первая фаза секреции (15-30 мин.) – это фаза раннего выделения ГПП-1 под совместным влиянием гормональных и нервных факторов, вторая поздняя фаза секреции (30-60 мин.) – это фаза, которую инициирует прямой контакт пищевых нутриентов с L-клетками.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ГПП-1

Физиологические эффекты ГПП-1 реализуются после его взаимодействия со специфическими рецепторами, которые экспрессируются во многих органах и тканях, включая поджелудочную железу, желудок, тонкий кишечник, мозг, гипофиз, легкие, почки, сердце. Основным органом-мишенью для ГПП-1 являются островки Лангерганса. Инсулинотропная активность ГПП-1, которая четко зависит от уровня гликемии, реализуется путем взаимодействия ГПП-1 со специфическими рецепторами, расположенными на мембране β-клетки. Необходимо отметить, что ГПП-1 активирует ген глюкокиназы и ген, кодирую-

щий транспортер глюкозы GLUT 2, которые ответственны за внутриклеточный механизм секреции инсулина.

Инфузия ГПП-1 вызывает снижение концентрации глюкозы крови до уровня гликемии натощак. Как только уровень гликемии снижается и приближается к нормальным значениям, влияние ГПП-1 на секрецию инсулина прекращается.

Таким образом, клинически важным следствием зависимости эффектов ГПП-1 от уровня глюкозы крови является то, что ГПП-1 не может вызывать выраженную гипогликемию. Действие ГПП-1 способствует адекватному секреторному ответу β-клеток в ответ на глюкозу. Это важное свойство ГПП-1 может улучшить способность β-клеток к восприятию глюкозы и их секреторный ответ на глюкозу у пациентов с НТГ. Существует обратная зависимость между пищевой секрецией ГПП-1 и ростом инсулинорезистентности.

Другим важным физиологическим эффектом ГПП-1 является его влияние на секрецию глюкагона. ГПП-1 глюкозозависимым механизмом подавляет секрецию глюкагона панкреатическими α-клетками.

Таким образом, ГПП-1 регулирует концентрацию глюкозы плазмы в основном, модулируя секрецию, как инсулина, так и глюкагона, то есть, он необходим, как для нормальной толерантности к глюкозе, так и для адекватной постпрандиальной секреции инсулина.

Последние исследования выявили следующие эффекты ГПП-1:

- потенцирует глюкозозависимую секрецию инсулина;
- усиливает биосинтез инсулина;
- повышает экспрессию гена инсулина;
- повышает экспрессию генов, важных для функции β-клеток глюкокиназы, Глут 2 и др);
- оказывает митотическое действие на β-клетки и способствует дифференцировке клеток предшественников протоков;

– подавляет апоптоз β-клеток;

– подавляет секрецию глюкагона.

Хорошо известно, что в регуляции работы желудка принимает участие дистальная часть тонкого кишечника. ГПП-1 контролирует

Инкретины относятся к семейству гормонов, стимулирующих секрецию инсулина в ответ на прием пищи. До 70% постпрандиальной секреции инсулина у здоровых людей обусловлено именно эффектом инкретинов, который значительно снижен у больных СД типа 2 и НТГ.

скорость опорожнения желудка, связываясь с рецепторами в мозге и стимулируя парасимпатические нервы. Это замедляет опорожнение желудка, снижает желудочную (стимулированную пентагастрином и пищевыми стимулами) и панкреатическую секрецию. Замедление опорожнения желудка ГПП-1, является перспективным в плане такого аспекта терапии СД типа 2, как снижение экскурсии глюкозы в постпрандиальном периоде.

По-видимому, наиболее неожиданным действием ГПП-1 является подавление им поглощения пищи и воды. Согласно последним данным, ГПП-1 является сильным анорексигенным гормоном, схожим по действию с лептином, и антагонистом таких орексигенных гормонов, как нейропептид Y и кортиколиберин. ГПП-1 участвует в процессах регуляции пищевого поведения, действуя через центральные механизмы, и способствует развитию чувства насыщения.

Крайне важны в клиническом плане β-цитотрофические эффекты ГПП-1, которые были выявлены у животных. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* на животных моделях показан цитопротективный эффект ГПП-1, включающий увеличение массы β-клеток, стимуляцию неогенеза островков, усиление диффе-



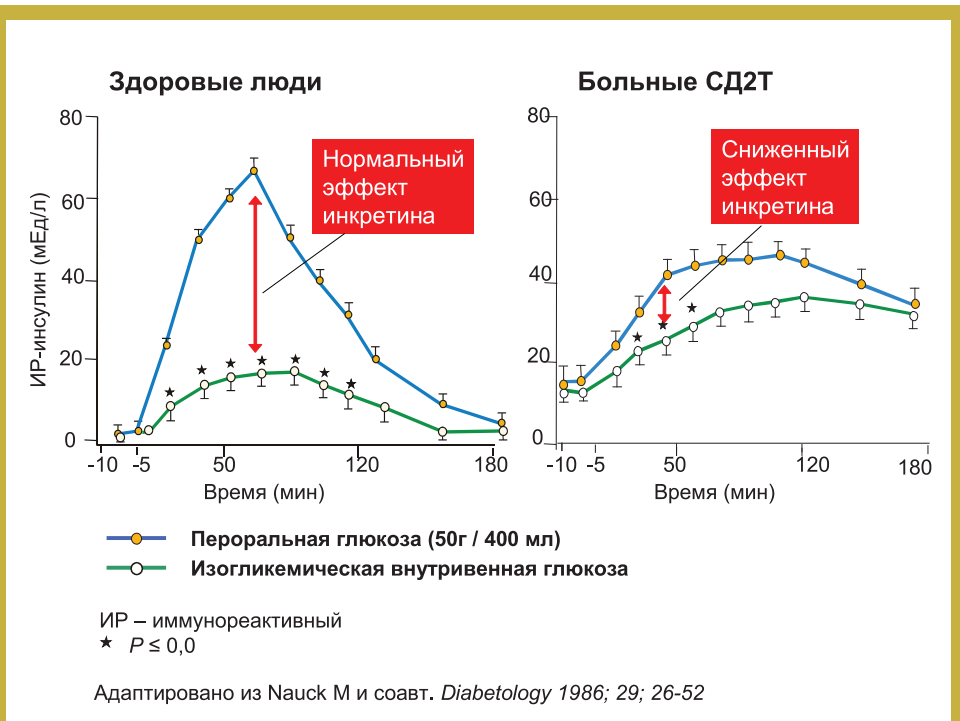


Рисунок 2. Снижение эффекта инкретина у пациентов СД типа 2

ренцировки новых β -клеток из клеток-предшественниц эпителия панкреатического протока. Кроме того, ГПП-1 способствует трансформации неинсулинпродуцирующих клеток в инсулинсекреторные клетки. Нормальное количество β -клеток поддерживается равновесием процессов пролиферации и апоптоза. Недавно было показано, что один из механизмов увеличения массы β -клеток обусловлен именно антиапоптозным действием ГПП-1.

При СД типа 2 нарушенный «эффект инкретина» является одним из патофизиологических механизмов, приводящих к неадекват-

ной секреции инсулина. При проведении тестов с пероральной и внутривенной нагрузкой глюкозы, у пациентов СД типа 2 «эффект инкретина» практически полностью отсутствовал или был значительно снижен. Поэтому вероятно, что недостаточная функция инкретина играет существенную роль в патогенезе заболевания.

Механизмы, лежащие в основе снижения инкретинового эффекта при диабете типа 2 различны. Теоретически, инкретиновый дефект может произойти из-за нарушения секреции или ускоренного метаболизма гормонов или снижения чувствительности к ним.

Исследования обнаружили у пациентов с СД типа 2, в ответ на прием пищи, очень существенное нарушение секреции ГПП-1.

Введение экзогенного ГПП-1 восстанавливает нормальный инсулиновый ответ на глюкозу у пациентов СД типа 2. Крайне важно заметить, что физиологические эффекты ГПП-1 включают воздействие на практически все хорошо известные патофизиологические нарушения при СД типа 2, а именно: на дисфункцию β -клеток, сниженный «эффект инкретина»; гиперсекрецию глюкагона, ускоренное опорожнение желудка; повышенный аппетит и избыточную массу тела; прогрессивное снижение β -клеточной массы.

ИНКРЕТИНЫ В ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА ТИПА 2

Имеющиеся данные, свидетельствующие о дефиците инкретинотропов при СД типа 2, являются основанием для того, чтобы считать усиливающие инкреторный эффект препараты новым терапевтическим принципом в лечении диабета. В недавно проведенном исследовании было продемонстрировано, что введение ГПП-1 пациентам СД типа 2 может полностью нормализовать у них чувствительность β -клеток к глюкозе, а также частично восстанавливать утраченную первую фазу секреции инсулина и полностью восстанавливать вторую фазу секреции инсулина в условиях гипергликемического «клэмп» теста.

В настоящее время новые терапевтические подходы в лечении СД типа 2 связывают с модуляцией активности и уровня ГПП-1 посредством назначения аналогов и миметиков ГПП-1 (эксенатид, лираглутид, СЖС-1131). **Эксенатид (Баета)** – миметик ГПП-1, синтетическая форма гормона рептилий экзентид-4 (рисунок 3), является наиболее изученным препаратом из этой группы (5, 6). Экзентид-4 – пептид, выделенный из слюнных желез ящерицы *Gila monster* (*Heloderma suspectum*), имеющий

Введение экзогенного ГПП-1 восстанавливает нормальный инсулиновый ответ на глюкозу у пациентов СД типа 2. Крайне важно заметить, что физиологические эффекты ГПП-1 включают воздействие на практически все хорошо известные патофизиологические нарушения при СД типа 2, а именно: на дисфункцию β -клеток, сниженный «эффект инкретина»; гиперсекрецию глюкагона, ускоренное опорожнение желудка; повышенный аппетит и избыточную массу тела; прогрессивное снижение β -клеточной массы.



БАЕТА® возвращает бета-клетки к работе по саморегуляции гликемического контроля

БАЕТА® начинает работать с 1^{го} дня начала терапии, при этом обеспечивая долгосрочные преимущества для пациентов с СД типа 2, не достигавших ранее гликемического контроля^{1,2,3}

Эффективное снижение и стабилизация* HbA_{1c}

-1.1%

-4.7 кг

Прогрессирующее снижение веса

* В клинических исследованиях препарата БАЕТА® показано, что эффективное снижение HbA_{1c}, достигаемое на первых этапах терапии, сохраняется на протяжении всего периода последующего использования препарата.⁴

Все пациенты (n=283) получали препарат БАЕТА® в течение 104 недель интенсифицированной терапии, включавшей 70 недель использования препарата БАЕТА® в дозировке 10 мкг в комбинации с метформином и/или производными сульфонилмочевины.⁴ Приведены средние значения показателей.

Двухразовое подкожное введение препарата БАЕТА® перед утренним и вечерним приемами пищи с помощью шприц-ручки БАЕТА® обеспечивает физиологичное восстановление саморегуляции уровня глюкозы крови у пациентов с СД типа 2 без необходимости дополнительного гликемического контроля.⁵

БАЕТА® используется в качестве дополнительной терапии, направленной на улучшение гликемического контроля у пациентов с СД типа 2, которые принимают метформин и/или производные сульфонилмочевины, но не достигают целевых показателей глюкозы крови.

Подробная информация о безопасном использовании препарата БАЕТА® представлена в инструкции по медицинскому применению.

Литература: 1. DeFronzo R, Ratner R, Han J et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2005; 28(5): 1092–100. 2. Buse J, Henry R, Han J et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2004; 27(11): 2628–35. 3. Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. Diabetes Care 2005; 28(5):1083–91. 4. Buse J et al. Metabolic effects of two years of exenatide treatment on diabetes, obesity, and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes: an interim analysis of data from the open-label, uncontrolled extension of three double-blind, placebo-controlled trials. Clinical Therapeutics. Volume 29, Number 1, 2007. 5. Инструкция по медицинскому применению препарата БАЕТА® (BYETTA) Регистрационный номер №ЛС-002221 от 10.11.2006.

END-AD-257-170507

БАЕТА® является зарегистрированной торговой маркой Амелин Фармасьютикалс Инк.



Эли Лилли Восток С.А.
 123317 Москва, Краснопресненская наб., 18
 тел.: (495) 258 50 01, факс: (495) 258 50 05

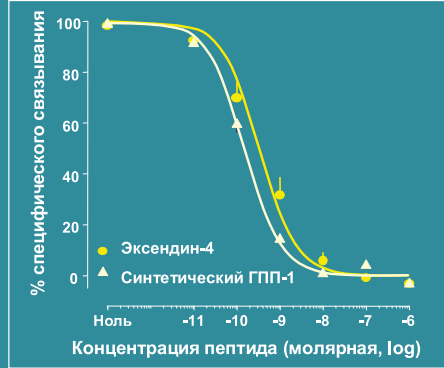


Аминокислотная последовательность

эксендин-4
ГПП-1
человека



Способность к связыванию с рецептором к ГПП-1*



* Адаптировано по Fehmann H.C., et al. *Peptides*. 1994; 15: 453-456; Chen Y.E., Drucker D.J. *J. Biol. Chem.* 1997; 272: 4108-4115; Nielsen L.L., et al. *Regul. Pept.* 2004; 117: 77-88. Воспроизведено из «Regulatory Peptides», 117, Nielsen L.L., et al, Pharmacology of exenatide (synthetic exendin-4): a potential therapeutic for improved glycemic control of type 2 diabetes, 77-88, 2004, с разрешения Elsevier.

Рисунок 3. Эксенатид и ГПП-1 имеют сходную степень способности к связыванию с рецепторами ГПП-1 in vitro

эффекты Баеты независимы от продолжительности и тяжести сахарного диабета (3, 6). Подкожное введение Баеты сопровождается достижением метаболического контроля и увеличением чувствительности к инсулину (рисунок 4), уменьшением аппетита, снижением массы тела, снижением уровня глюкагона и СЖК (2, 4, 5).

В недавно проведенном исследовании у пациентов с СД типа 2, в группе больных, получавших п/к 10 мкг Баеты было получено снижение уровня HbA1c на 0,9% и на 0,6% – у получавших 5 мкг Баеты. Уровень HbA1c менее 7% был достигнут у 34,2% больных, получавших 10 мкг Баеты, и у 26,7% больных, получавших 5 мкг Баеты. Кроме того, в группе больных, получавших 10 мкг Баеты, на 30 неделе терапии отмечено достоверное снижение веса на 1,9 кг (рисунок 5).

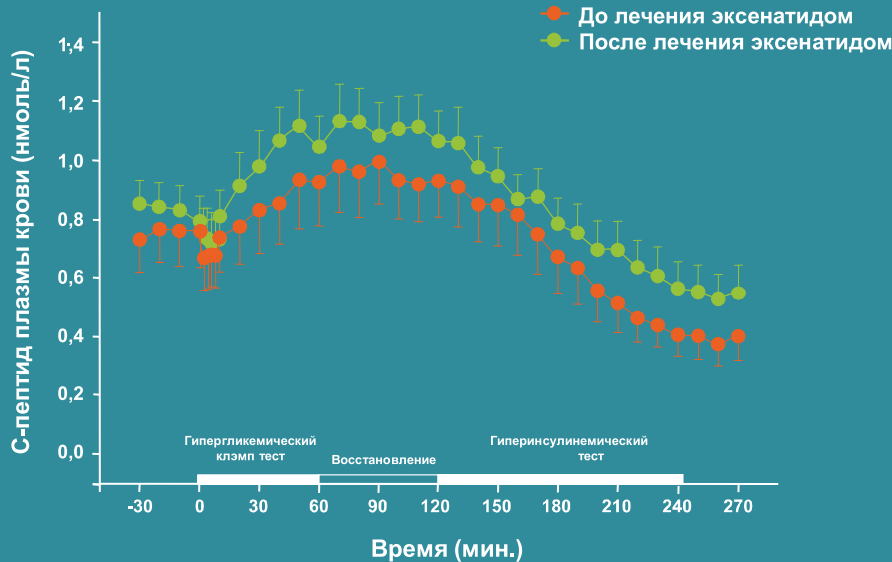
В 26-недельном исследовании проводилась сравнительная оценка клинической эффективности Баеты и инсулина гларгина (10). В исследовании приняли участие 551 пациент СД типа 2 и неэффективным контролем гликемии.

Через 26 недель у всех больных наблюдалось улучшение контроля гликемии, одинаковое снижение показателей HbA1c как в группе Баеты, так и инсулина гларгин (рисунок 6).

Вместе с тем, дополнительным, положительным эффектом лечения Баетой являлось снижение массы тела больных, в то время как, на фоне лечения инсулином гларгин больные прибавили в весе (рисунок 7).

Гипогликемия натошак достоверно реже возникала у больных, получавших терапию Баетой.

Неадекватно повышенный уровень глюкагона как натошак, так и постпрандиально, характерен для пациентов СД типа 2 (1, 8, 10). В исследованиях Kolterman, было продемонстрировано снижение уровня глюкагона на фоне терапии эксенатидом, что является значительным преимуществом Баеты по сравнению с другими сахароснижающими препара-



Среднее (СОС); N = 9; P < 0,002. Egan J.M., et al. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2003; 284: E1072-E1079. Воспроизведено с разрешения American Physiological Society.

Рисунок 4. Баета улучшает чувствительность бета-клеток больных СД типа 2

53% гомологию с человеческим ГПП-1. В отличие от ГПП-1 препарат устойчив к ДПП-IV из-за особенностей аминокислотной

последовательности (глицин в 2-ой позиции) (10, 11, 12).

В различных клинических исследованиях было показано, что

тами (9). Основным нежелательным явлением является тошнота легкой или умеренной степени, проходящая через одну, две недели и не вызывающая существенного дискомфорта.

Таким образом, Баета (Эксенатид) открывает новую эру в лечении сахарного диабета типа 2, которую можно смело назвать патофизиологически обоснованной. Легкость в применении препарата, эффективность в отношении снижения как натощаковой, так и постпрандиальной гликемии, гликированного гемоглобина и прогрессирующее снижение веса выгодно отличают Баету от существующих антидиабетических препаратов.  

Список литературы:

1. Aronoff SL, Berkowitz K, Shreiner B et al. Glucose metabolism and regulation: beyond insulin and glucagon. // *Diabetes Spectrum*. 2004; 17:183-190.
2. D'Alessio DA, Vahl TP. Glucagon-like peptide 1: evolution of an incretin into a treatment for diabetes. // *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2004; 286:E882-E90.
3. Drucker DJ. Enhancing incretin action for the treatment of type 2 diabetes. // *Diabetes Care*. 2003; 26:2929-40.
4. Drucker DJ. Biological action and therapeutic potential of the glucagon-like peptides. // *Gastroenterology* 2002; 122:531-44.
5. Egan JM, Meneilly GS, Elahi D. Effects of 1-mo bolus subcutaneous administration exentid-4 in type 2 diabetes. // *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003; 284:E 1072-E 1079.
6. Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, et al. // Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes. *Ann Intern Med*. 2005;143(8):559-69.
7. Henriksen DB, Alexandersen P, Bjarnason NH et al. Role of gastrointestinal hormones in postprandial reduction of bone resorption. // *J Bone Miner Res*. 2003;18(12):2180-9.
8. Holst JJ. Treatment of type 2 diabetes mellitus based on glucagons-like peptide-1. // *Expert Opin Investig Drugs*. 1999; 8(9):1409-15.
9. Kolterman OG, Buse JB, Fineman MS et al. Syntetic exentid-4 (exenatide) significantly reduces postprandial and fasting plasma glucose in subjects with type 2 diabetes. // *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88:3082-9.
10. Nauck MA. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) in the treatment of diabetes. // *Horm Metab Res*. 2004;36:852-8.
11. Nauck MA, Meier JJ. Glucagon-like peptide 1 and its derivatives in the treatment of diabetes. // *Regul Pept*. 2005;128:135-48.
12. Takei I, Kasatani T. Future therapy of diabetes mellitus. // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2004; 58:578-81.

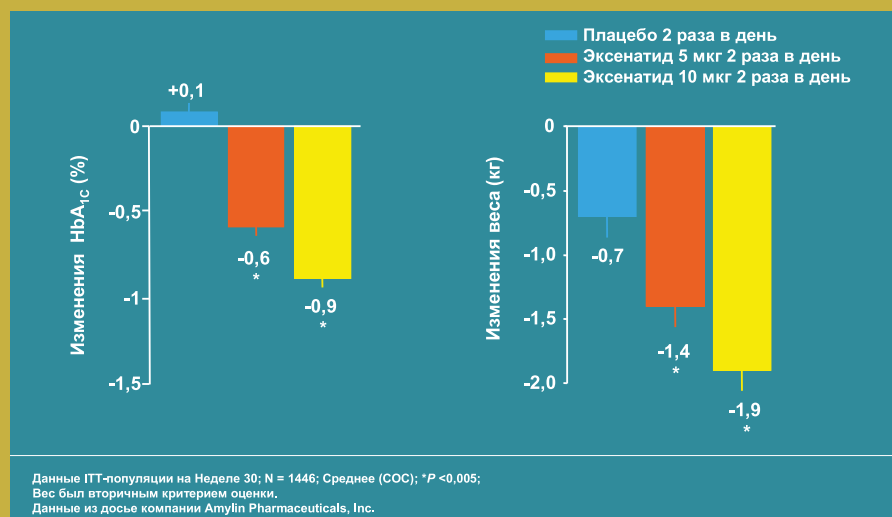


Рисунок 5. Снижение веса при лечении Баетой

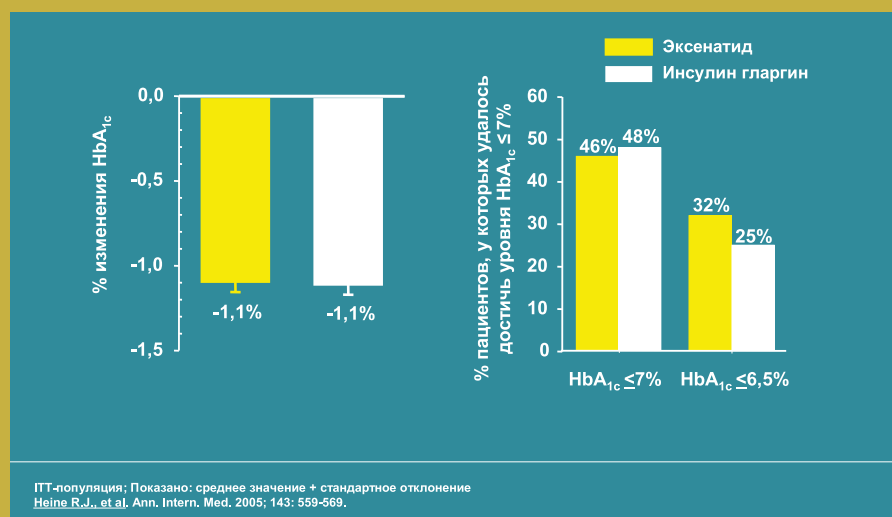


Рисунок 6. Одинаковое снижение HbA_{1c} в группе баеты и инсулина гларгин

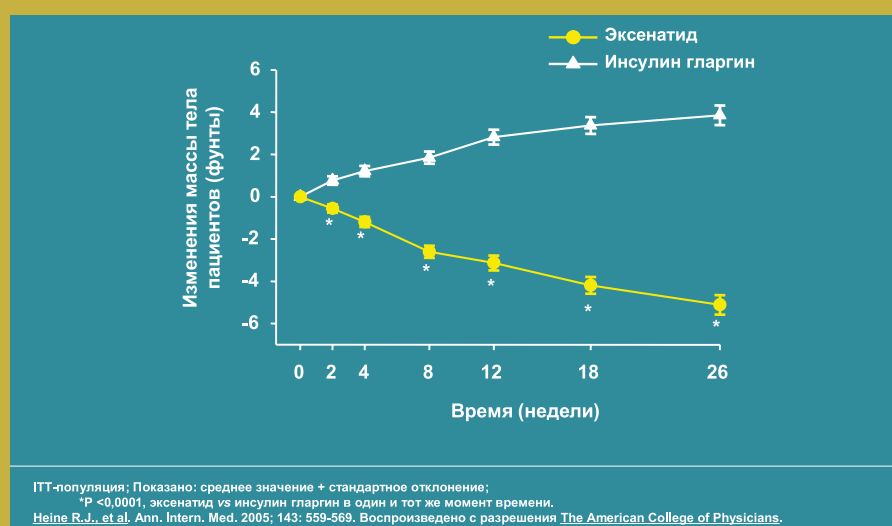


Рисунок 7. Прогрессирующее снижение веса при лечении баетой