

УДК 618.3-008.6-06:577.124.8

## ПАНКРЕАТИЧЕСКИЕ И ЭКСТРАПАНКРЕАТИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ИНКРЕТИНОВ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИЗУЧЕНИЯ ЭНТЕРОИНСУЛЯРНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН ПРИ GESTАЦИОННОМ НАРУШЕНИИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

Саприна Т.В.<sup>1</sup>, Тимохина Е.С.<sup>1</sup>, Мусина Н.Н.<sup>1</sup>, Прохоренко Т.С.<sup>1</sup>, Таширева Л.А.<sup>1</sup>,  
Гончаревич О.К.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск*

<sup>2</sup> *Томская больница ФГУ «Сибирский окружной медицинский центр» Минздрава России, г. Томск*

### РЕЗЮМЕ

Отсутствие идеального препарата для лечения больных сахарным диабетом 2-го типа (СД-2), который сможет обеспечить не только качественный и постоянный контроль уровня гликемии без увеличения массы тела, риска развития гипогликемии, негативного влияния на сердце, почки, печень, но и обеспечит сохранение секреторной функции  $\beta$ -клеток, заставляет ученых продолжать поиски новых возможностей воздействия на причину возникновения и прогрессирования такой болезни, как СД-2. В поисках оптимального метода лечения СД-2 научные исследования были направлены на изучение принципиально нового механизма регуляции гомеостаза глюкозы посредством гормонов желудочно-кишечного тракта, называемых инкретинами.

Гастроингибирующий пептид (ГИП) и глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) – два основных инкретина, вырабатываемых в кишечнике в ответ на поступление глюкозы или других нутриентов и стимулирующих секрецию инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы. Помимо инсулиотропных эффектов ГИП и ГПП-1 участвуют во многих биологических процессах, протекающих в различных тканях и органах, где представлены рецепторы ГИП и ГПП-1: в поджелудочной железе, жировой ткани, костной ткани и головном мозге. В поджелудочной железе ГИП и ГПП-1 стимулируют пролиферацию  $\beta$ -клеток и ингибируют их апоптоз, ГИП стимулирует выработку глюкагона в постпрандиальном периоде, тогда как ГПП-1 ее угнетает. ГИП способствует отложению жировой ткани, а также стимулирует костеобразование, в то время как ГПП-1 ингибирует резорбцию кости. В центральной нервной системе ГИП и ГПП-1 вовлечены в процессы формирования памяти и контроль аппетита. Секреция ГИП и ГПП-1 и их инсулиотропные эффекты различаются у больных СД 2-го типа в сравнении со здоровыми людьми.

Наименее изучена роль энтероинсулярных гормонов в развитии гестационных нарушений углеводного обмена.

В обзорной статье приведен анализ публикаций, обобщающий известные данные о панкреатических и экстрапанкреатических эффектах ГИП и ГПП-1 в сравнении у здоровых лиц и пациентов с СД-2. Также рассмотрены аспекты патофизиологии гестационного диабета и перспективы изучения энтероинсулярных гормонов у беременных женщин.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** инкретины, ГИП, ГПП-1, гестационный диабет.

### Введение

Прошло более 100 лет с момента открытия инкретин, которое впоследствии положило начало новой терапии сахарного диабета. Вдохновленный открыти-

ем ученых W.M. Bayliss и E.H. Starling в 1902 г. [6], В. Moore предположил, что экстракт кишечника содержит гормон, регулирующий эндокринную активность поджелудочной железы, и показал, что введение этого экстракта больным сахарным диабетом уменьшает количество сахара в моче, вероятно, за счет стимуляции эндокринной части поджелудочной железы

✉ Саприна Татьяна Владимировна, тел. 8 (382-2) 53-15-87;  
e-mail: tvsaprina@sibmail.com

[44]. В 1929 г. E. Zunz, J. La Barre выделили глюкозо-снижающее соединение из экстракта кишечника и назвали его инкретином (intestine secretion Insulin) [80].

Доказательства существования инкретинов были получены в 1960-х гг., когда было обнаружено, что секреция инсулина в ответ на пероральную нагрузку глюкозой в 1,5–2 раза превышает таковую в ответ на внутривенную инфузию при одинаковом уровне гликемии. Это открытие натолкнуло авторов на мысль, что вещества, секретирующиеся в кишечнике, могут быть вовлечены в постпрандиальную регуляцию секреции инсулина. Первый гормон с инкретиновой активностью был выделен из экстракта дуоденальной слизи свиньи. Благодаря своей способности ингибировать секрецию соляной кислоты желудка пептид был назван желудочным ингибиторным полипептидом и отнесен к классу энтерогастронов. Позже выяснилось, что ГИП стимулирует секрецию инсулина, прямо действуя на островки поджелудочной железы. Также в проведенных исследованиях было показано, что ГИП стимулирует глюкозозависимую выработку инсулина у пациентов с проведенной ранее гастроэктомией. Поэтому в 1973 г. учеными J.C. Brown и J. Dupre предложено переименовать желудочный ингибирующий пептид в глюкозозависимый инсулино-тропный полипептид (ГИП).

В 1983 г. Bell и соавт. из гена проглюкагона хомька выделили последовательность двух глюкагоноподобных пептидов, которые впоследствии были названы глюкагоноподобным пептидом-1 (ГПП-1) и глюкагоноподобным пептидом-2 (ГПП-2). На мышинных моделях было показано, что именно ГПП-1, а не ГПП-2 стимулировал глюкозозависимую секрецию инсулина, а следовательно, именно ГПП-1 обладал инкретиновой активностью. ГПП-1 представлен последовательностью из 31 аминокислотного остатка и синтезируется эндокринными L-клетками слизистой оболочки подвздошной кишки и толстого кишечника [2].

ГИП и ГПП-1 опосредуют свои эффекты в результате связывания со специфическими рецепторами (GIPR и GPP-1R), принадлежащими к семейству G-протеиновых рецепторов, активируя аденилатциклазу и увеличивая уровень внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата в  $\beta$ -клетках поджелудочной железы, в результате чего происходит глюкозозависимая секреция инсулина. Дефицит дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) – фермента, который разрывает NH-аминокислотные мостики в молекулах ГИП и ГПП-1 в плазме и ингибирует таким образом их инсулино-тропную активность [30], – приводит к увеличению

секреции инсулина в ответ на пероральное поступление глюкозы [41].

## Секреция и метаболизм ГИП и ГПП-1

Поскольку ГИП и ГПП-1 быстро подвергаются протеолитической деградации под действием дипептидилпептидазы 4-го типа [30, 42], для изучения их секреции и процессинга *in vivo* необходимо определять как интактную, так и ДПП-4-метаболизированную формы этих инкретинов. Однако иммуноанализ уровней ГИП и ГПП-1, особенно изменение уровня их интактных форм в плазме крови, требует наличия наборов специфических антител и не применяется широко в настоящее время [14].

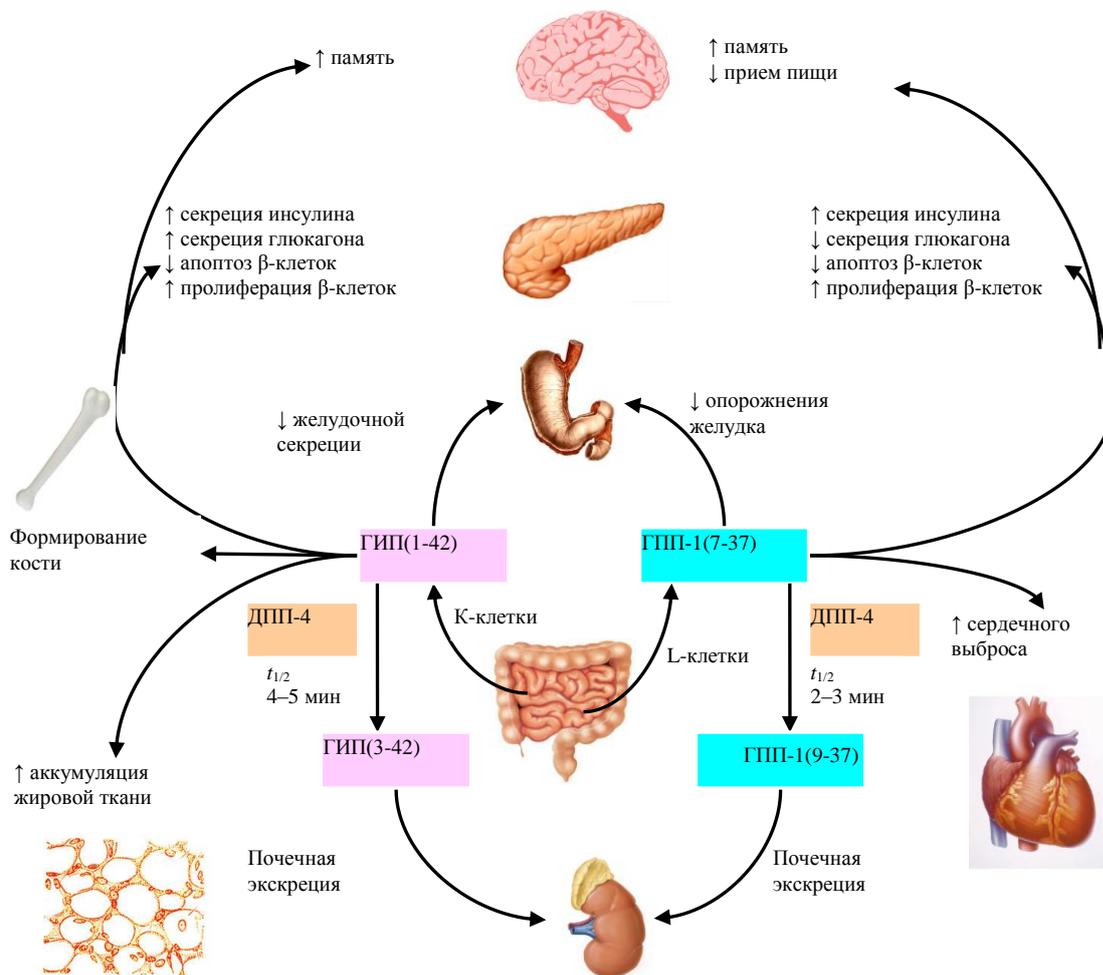
Секреция ГИП K-клетками кишечника происходит в ответ на прием пищи или глюкозы. Серия исследований с применением иммуноглобулина (Ig) R65, способного распознавать как интактный ГИП (1-42), так и ДПП-4-метаболизированный (3-42), показала, что общий уровень ГИП в плазме крови натощак у здоровых европейцев составляет 5–20 пмоль и соответствует базальной секреции данного инкретина [67]. Общий уровень ГИП достигает 50–100 пмоль через 30 мин после приема 75 г глюкозы, тогда как через 60 мин после приема многокомпонентной пищи общий уровень ГИП достигает 100–150 пмоль у той же группы обследуемых лиц [64]. Нет однозначных данных о влиянии компонентного состава пищи на секрецию ГИП, однако известно, что поступление белков приводит к более быстрой и сильной выработке ГИП, чем поступление жиров. Так, иммуноанализ с использованием контрольной сыворотки, содержащей антитела только к интактному ГИП, показал, что уровень его возрастает значительно быстрее в ответ на поступление белков, чем жиров, при одинаковой калорийности [10]. Данные результаты позволили предположить, что ГИП-ответ зависит не только от количества, но и от состава пищи.

Секреция ГПП-1 L-клетками кишечника происходит в ответ на прием пищи или глюкозы. Исследования с применением контрольной сыворотки показали, что общий уровень ГПП-1 в плазме крови натощак составляет 10–20 пмоль у здоровых европейцев и соответствует базальной секреции [38]. Общий уровень ГПП-1 через 30 мин после приема 75 г глюкозы или смешанной пищи у лиц той же исследуемой группы достигает 30–60 пмоль [64]. Уровни ГПП-1 в плазме крови после приема белков и жиров в одинаковом по калорийности количестве не различались [10].

Поскольку ГИП и ГПП-1 быстро подвергаются расщеплению ДПП-4, их инсулино-тропные эффекты уменьшаются. Известно время полураспада для ГИП

и ГПП-1 – 5 и 2 мин соответственно [15]. Исследования показали, что около 75% ГПП-1 покидают кишеч-

ник уже в метаболизированной ДПП-4 форме [23].



Современные представления о функциональных ресурсах энтероинсулярной гормональной системы

Дальнейший метаболизм ГПП-1 происходит в печени, в результате чего в системный кровоток поступает только 10–15% синтезированного гормона [16]. Последующие исследования с определением уровня интактного ГПП-1, проведенные в Японии, показали, что системной циркуляции достигает менее 5% интактного ГПП-1.

И у европейцев, и у японцев с СД-2 ГИП-ответ выше в сравнении со здоровыми добровольцами, тогда как ГПП-1-ответ у европейцев, страдающих СД-2, снижен по сравнению с контрольной группой здоровых лиц [64]. Физиологические причины повышения ГИП-ответа у пациентов с СД-2 до конца не ясны. У пациентов с недлительным течением сахарного диабета ГИП-ответ [71] и ГПП-1-ответ аналогичны таковым в контрольной группе здоровых добровольцев [67].

### Инсулинотропные эффекты ГИП и ГПП-1

Увеличение глюкозозависимой секреции инсулина под действием инкретинов у здоровых лиц было показано в исследованиях при внутривенном введении ГИП [18] и ГПП-1 [35] – инсулинотропные эффекты инкретинов сходны [65] и дополняют друг друга [48]. Секреция инсулина в ответ на воздействие эндогенного ГИП у японцев, страдающих СД-2, снижена [58]. Молекулярные механизмы нарушения инсулинотропной активности ГИП при СД-2 мало изучены. Исследования на животных моделях позволили предположить, что снижение чувствительности  $\beta$ -клеток поджелудочной железы к ГИП может развиваться вследствие понижающей регуляции мРНК рГИП (GIPR) [39], ускоренного распада GIPR [79] или альтернативного сплайсинга мРНК GIPR [24]. Предположительно дефект ГИП-рецепторной передачи может играть важную роль на ранних этапах нарушения углеводного обмена при СД-2.

ГИП и ГПП-1 опосредуют свои инсулиотропные эффекты за счет связывания с ГИП- и ГПП-1-рецепторами, экспрессируемыми на  $\beta$ -клетках поджелудочной железы. Связывание инкретинов с рецепторами приводит к увеличению внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и, следовательно, активации протеинкиназы А (ПКА) и активируемого цАМФ обменного белка (EPAC2) / цАМФ-гуаниннуклеотид-обменного фактора GEF II [25]. ПКА и EPAC2 принимают участие в таких внутриклеточных событиях, как изменение активности ионных каналов, повышение уровня цитозольного кальция и усиление экзоцитоза инсулинсодержащих гранул, что приводит в итоге к стимуляции секреции инсулина. Исследования, проводившиеся с использованием ингибиторов и активаторов трансдукции сигнала или с использованием агониста рГПП-1 – exendin-4, подтвердили, что молекулярные механизмы понижающей регуляции рецепторов ГИП и ГПП-1 одинаковы. Активация ПКА вызывает фосфорилирование SUR1-субъединицы, закрытие АТФ-зависимых  $K^+$ -каналов и, как следствие, мембранную деполяризацию [38]. Деполяризация открывает вольтажзависимые  $Ca^{++}$ -каналы (VDCC), что приводит к увеличению концентрации внутриклеточного кальция и дальнейшей мобилизации его из внутриклеточных запасов за счет ПКА- и EPAC2-зависимых механизмов [72]. Увеличение концентрации кальция внутри клетки стимулирует слияние инсулинсодержащих гранул с мембраной клетки и повышение его секреции  $\beta$ -клетками поджелудочной железы. Мобилизация кальция из внутриклеточных запасов стимулирует синтез АТФ в митохондриях, что ведет к закрытию АТФ-зависимых  $K^+$ -каналов и, как следствие, усилению мембранной деполяризации [61].

Недавние исследования показали, что активация EPAC2 повышает плотность инсулинсодержащих гранул в области клеточной мембраны, способствуя секреции  $\beta$ -клетками инсулина [57].

Таким образом, очевидна значительная роль ПКА и EPAC2 в механизме инсулиотропной активности ГИП и ГПП-1.

В настоящее время недостаточно изучены различия в передаче сигнала от рецепторов ГИП и ГПП-1. Установлено, что ГПП-1, а не ГИП стимулирует глюкозозависимую секрецию инсулина островками поджелудочной железы в экспериментах на мышцах с дефицитом АТФ-зависимых  $K^+$ -каналов [43]. Доказано участие ионных каналов, чувствительных к нифлумовой кислоте, в этом процессе [20]; однако для понимания многообразных механизмов понижения регуляции рГИП и рГПП-1 необходимы дальнейшие исследования. Сохранение чувствительности клеток к ГПП-1 у мышцей с де-

фицитом АТФ-зависимых  $K^+$ -каналов позволяет предположить, что при гипергликемических состояниях существует селективная инактивация рецепторов ГИП.

Еще одним клинически важным аспектом инсулиотропных эффектов ГИП и ГПП-1 является их синергизм с препаратами сульфонилмочевины. Препараты сульфонилмочевины значительно повышают мобилизацию кальция за счет закрытия АТФ-зависимых  $K^+$ -каналов, мембранной деполяризации и последующего открытия VDCC, в том числе у пациентов с СД-2 при нарушении продукции АТФ митохондриями. Как обсуждалось ранее, эффекты ГИП и ГПП-1, приводящие к закрытию АТФ-зависимых  $K^+$ -каналов, повышают способность препаратов сульфонилмочевины стимулировать секрецию инсулина [77].

### Неинсулиотропные эффекты действия ГИП и ГПП-1 на $\beta$ -клетки поджелудочной железы

Было показано, что ГИП и ГПП-1 обладают также и неинсулиотропной активностью, в частности обеспечивают контроль пролиферации  $\beta$ -клеток. Так, известно, что ГИП обладает антиапоптотическим действием на  $\beta$ -клетки поджелудочной железы. Этот эффект включает в себя активацию CREB (транскрипционного фактора, способного связывать CRE-последовательности ДНК и регулировать экспрессию генов) и протеинкиназы В (ПКВ). В инсулинпродуцирующих клетках связывание ГИП с его рецептором (GIPR) приводит к повышению уровня внутриклеточного цАМФ и активации ПКА, которая мигрирует в ядро и непосредственно фосфорилирует ядерный CREB [32]. Кроме того, активированная ПКА ингибирует 5'-АМФ-активированную ПК (АМПК), что в результате приводит к дефосфорилированию и транспорту внутрь ядра TORC2 (регулятор активности CREB). В ядре фосфорилированный CREB и TORC2 формируют комплекс, представляющий собой промотор антиапоптотического гена *bcl2*, стимулируя таким образом транскрипцию данного гена [32]. Связывание ГИП с рГИП (GIPR) также приводит к активации ПКВ (ПКВ/Akt), которая стимулирует фосфорилирование ядерного транскрипционного фактора Foxo1 в инсулинпродуцирующих клетках. Фосфорилированный транскрипционный фактор Foxo1 экспортируется из ядра и приводит к понижению регуляции проапоптотического гена *bax*; один из видов Foxo1 способен прямо воздействовать на гены, отвечающие за апоптоз  $\beta$ -клеток поджелудочной железы под действием глюкозотоксичности [34]. Недавние исследования показали, что именно активация EPAC2 ответственна за антиапоптотический эффект ГИП [69].

Антиапоптотическое действие ГПП-1 на  $\beta$ -клетки было предположено в экспериментах на поджелудочной железе *ab/ab*-линии мышей, у которых проводилась терапия ГПП-1 миметиком (*exendin-4*), а также в экспериментах на *VDF Zucker*-линии крыс, получавших терапию ГПП-1. Данные эксперименты показали увеличение  $\beta$ -клеточной массы и уменьшение апоптоза  $\beta$ -клеток [68]. Кроме того, установлено, что активация ГПП-1-рецепторов под действием *exendin-4* уменьшает обусловленный перекисным окислением апоптоз *MIN6*-клеток, повышает регуляцию генов *Bcl2* и *Bcl-xL*, а также уменьшает поли-(АДФ-рибозо)-полимеразу [26]. Активация PKA и ERAC2 ингибирует каспазу-3 и последующий апоптоз *RINm5F* клеток [37]. Активация PKB под действием ГПП-1 также предотвращает обусловленный глюкозотоксичностью апоптоз инсулинпродуцирующих клеток, вероятно, за счет активации транскрипционного ядерного фактора NF- $\kappa$ B и повышения регуляции антиапоптотических NF- $\kappa$ B-таргетных генов *bcl-2* и *IAP2* [8].

Принципиальным отличием антиапоптотической функции ГПП-1 от ГИП является необходимость участия РЗК в механизме развития данного эффекта [69]. В недавних экспериментах на мышах, получавших терапию агонистами рецепторов ГИП, ГПП-1 и ингибиторами ДПП-4 в трех различных группах, было показано, что наиболее сильным эффектом в отношении выживаемости  $\beta$ -клеток обладают именно агонисты рецепторов ГПП-1. Дальнейшие исследования механизмов действия ГИП и ГПП-1 подтвердили потенциальную эффективность терапии увеличением  $\beta$ -клеточной массы за счет ингибирования апоптоза [40].

ГИП и ГПП-1 также участвуют в повышении пролиферации и неогенеза  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. Исследования показали, что ГИП и ГПП-1 стимулируют транскрипцию циклина D1, необходимого для G1- и S-фазы клеточного цикла [19]. Интересен тот факт, что ингибитор РЗК предотвращает ГИП- и ГПП-1-зависимую пролиферацию островковых клеток и инсулинпродуцирующих клеток; это позволяет предположить участие РЗК в пролиферации  $\beta$ -клеток поджелудочной железы [9]. Однако установлено, что пролиферативный и антиапоптотический эффекты ГИП и ГПП-1 могут быть достигнуты фармакологическими, но не физиологическими концентрациями инкретинов, что подтверждается отсутствием уменьшения  $\beta$ -клеточной массы в экспериментах на животных с дефицитом ГИП- и ГПП-1-рецепторов [45].

Таким образом, пролиферативные эффекты ГИП и ГПП-1 являются клинически обоснованными и могут применяться для лечения пациентов, страдающих сахарным диабетом.

## Влияние инкретинов на секрецию глюкагона $\alpha$ -клетками поджелудочной железы

Эффекты действия ГПП-1 и ГИП на секрецию глюкагона  $\alpha$ -клетками поджелудочной железы противоположны. В 1970-х гг. в экспериментах на крысах и изолированных островках поджелудочной железы крыс было показано, что ГИП препятствует глюкозозависимому подавлению секреции глюкагона [52]. Позже это было подтверждено в экспериментах на здоровых добровольцах с нормогликемией, а также пациентах с СД-2 при проведении нагрузочных тестов. Дальнейшие исследования показали, что рецепторы ГИП экспрессированы на поверхности  $\alpha$ -клеток поджелудочной железы людей и мышей; ГИП стимулирует секрецию глюкагона в культуре  $\alpha$ -клеток линии  $\alpha$ ТС1, что сопровождается значительным повышением уровня цАМФ [11]. Повышение секреции глюкагона под влиянием ГИП препятствует широкому применению ГИП в терапии СД-2.

ГПП-1 вызывает снижение секреции глюкагона [49]. Предполагают, что этот эффект может быть опосредован непрямым действием через стимуляцию секреции инсулина и соматостатина или же прямым действием ГПП-1 на  $\alpha$ -клетки поджелудочной железы [2]. Подтверждением прямого действия ГПП-1 на  $\alpha$ -клетки поджелудочной железы является тот факт, что у больных СД-1 введение ГПП-1 также подавляло секрецию глюкагона и снижало уровень гликемии. Подавление секреции глюкагона под воздействием ГПП-1 носит глюкозозависимый характер. Как только гликемия достигает нормы, уровень глюкагона вновь возрастает до исходных значений [1]. Это говорит о том, что ГПП-1 не нарушает контррегуляторного ответа организма на состояние гипогликемии.

## Физиологические эффекты действия ГИП и ГПП-1 на жировую ткань

Поступление жиров в организм значительно повышает продукцию ГИП [10, 60], а уровень ГИП у пациентов с СД-2, страдающих ожирением, выше по сравнению с нормой [13]. Это позволило предположить, что физиологическая роль ГИП заключается в поглощении питательных веществ жировой тканью. В условиях нарушенного углеводного обмена при СД-2 этот механизм способствует развитию ожирения. В дальнейшем было показано, что рецепторы ГИП (GIPR) экспрессированы в жировой ткани [75], а генетически обусловленная абляция этого рецептора демонстрирует значительную роль ГИП в аккумуляции жиров [44].

Как известно, диета с высоким содержанием жиров является одной из детерминант развития ожирения. В контрольной группе мышей, находившихся на рационе с высоким содержанием жиров в течение 50 нед, наблюдалось значительное повышение массы тела, а также увеличение висцеральной и подкожной жировой ткани, стеатоз печени; у группы мышей с дефицитом ГИП-рецепторов (GIPR), находившейся на аналогичной диете, подобных изменений не наблюдалось [44]. У GIPR-дефицитных мышей было отмечено повышение секреции адипонектина, стимулирующего окисление жиров в мышечной ткани и повышающего респираторный коэффициент. В линии мышей ob/ob, у которых наблюдается дефект гена лептина, приводящий к гиперфагии и последующему ожирению, генетическая абляция рецептора ГИП уменьшает степень ожирения и инсулинорезистентности, а также улучшает глюкозотолерантность, не оказывая серьезного влияния на секрецию инсулина [78].

ГИП увеличивает активность липопротеинлипазы (LPL), фермента, гидролизующего триглицериды с образованием свободных жирных кислот [33].

Не установлено какого-либо влияния ГПП-1 на аккумуляцию жировой ткани. Несмотря на то что ГПП-1-рецепторы экспрессированы на поверхности адипоцитов, активация их не приводит к повышению активности липопротеинлипазы (LPL) [31].

### **Участие эндогенных ГИП и ГПП-1 в метаболизме костной ткани**

Регуляция метаболизма костной ткани является еще одной важной физиологической функцией инкретинов. На основе наличия ГИП-рецепторов (GIPR) в костной ткани, а также уменьшения индуцированной овариэктомией резорбции кости после введения ГИП было предположено участие ГИП в метаболизме костной ткани [7]. Роль эндогенного ГИП в формировании костной ткани подтвердилась в экспериментах на GIPR-дефицитных мышцах, у которых наблюдалось истончение костных трабекул и склонность к остеопорозу. Гистоморфометрический анализ костной ткани показал, что параметры формирования кости значительно снижены, а уровень остеокластов значительно повышен у мышей с дефицитом рецепторов ГИП, определяя высокий риск развития остеопороза [62]. *In vitro* ГИП подавляет апоптоз остеобластов, стимулируя, таким образом, формирование костной ткани [62]. Кроме того, ГИП, вероятно, увеличивает депонирование кальция в костной ткани в ответ на поступление пищи, поскольку у мышей с дефицитом рецепторов ГИП наблюдалось повышение постпрандиального уровня кальция в плазме крови [7]. Эти открытия час-

точно объясняют склонность женщин в постменопаузальном периоде к остеопорозу вследствие снижения чувствительности к ГИП [5], однако влияние ГИП на остеогенез в человеческом организме требует экспериментального подтверждения.

Роль ГПП-1 в метаболизме костной ткани была доказана в эксперименте на мышцах с дефицитом рецепторов ГПП-1, у которых наблюдались кортикальная остеопения и ломкость костей в сочетании с повышением числа остеокластов и маркеров резорбции кости. В отличие от ГИП ГПП-1 не оказывает прямого влияния на остеобласты и остеокласты, а ингибирует резорбцию кости за счет повышения регуляции кальцитонина [73]. Исследования показали, что в фармакологических концентрациях exendin-4 стимулирует формирование кости, тогда как терапия ГПП-1 не дает какого-либо эффекта на метаболизм костной ткани в организме [50], что требует более детального изучения.

Таким образом, эндогенные ГИП и ГПП-1 препятствуют развитию остеопороза и остеопении.

### **Другие экстрапанкреатические эффекты ГИП и ГПП-1**

Рецепторы ГИП и ГПП-1 экспрессированы во многих органах помимо поджелудочной железы, жировой и костной ткани. Так, ГИП в значительных количествах обнаружен в нейронах гиппокампа, обонятельной луковицы и клетках Пуркинье мозжечка [51], а ГИП-рецепторы экспрессированы в клетках коры головного мозга, гиппокампа и обонятельной луковицы [29]. Это позволяет предположить участие ГИП в нейрогенезе и формировании процессов памяти. Установлено повышение пролиферации нейрональной ткани при инфузии ГИП и снижение ее в зубчатой извилине головного мозга мышей с дефицитом ГИП-рецепторов [51]. Активация ГИП-рецепторов аналогами ГИП приводит к повышению длительной потенциации (LTP – Long-term potentiation) в культуре клеток гиппокампа, тогда как ингибирование ГИП-рецепторов антагонистами ГИП (Pro 3) снижает LTP [22]. Опыты на ГИП-трансгенных мышцах демонстрируют улучшение показателей при выполнении заданий, связанных с запоминанием [17].

ГПП-1 также способствует пролиферации нейрональной ткани и повышает LTP, а у мышей с дефицитом ГПП-1-рецепторов отмечалось значительное снижение показателей при выполнении заданий на запоминание [3]. Кроме того, в исследованиях на модели болезни Альцгеймера было показано, что ГПП-1 предотвращает апоптоз нейронов [53, 54].

Таким образом, ГИП и ГПП-1 усиливают пролиферацию нейрональной ткани, способствуя формированию процессов памяти.

В головном мозге ГИП также участвует в регуляции аппетита и насыщения. В эксперименте индуцируемое овариэктомией ожирение предотвращалось при наличии дефицита ГИП-рецепторов, что, вероятно, объясняется снижением экспрессии орексигенного нейрпептида Y (NPY) в гипоталамусе и последующим уменьшением приема пищи [27]. Церебральные инфузии NPY стимулируют нейрональную секрецию ГИП, что позволяет предположить участие ГИП в негативной регуляции NPY и, соответственно, в контроле пищевого поведения [74]. Для уточнения роли ГИП в работе центральной нервной системы необходимы дальнейшие исследования на мышах с дефицитом ГИП-рецепторов, специфичных для клеток головного мозга. Следует отметить тот факт, что как внутрижелудочковые, так и периферические инфузии агонистов ГИП-рецепторов снижали прием пищи [63].

Рецепторы ГПП-1, экспрессированные в дугообразном ядре и других структурах гипоталамуса, вовлечены в регуляцию пищевого поведения, а разрушение дугообразного ядра приводит к потере ингибирующего влияния ГПП-1 на пищевое поведение [59]. Таким образом, не только ГИП, но и ГПП-1 участвует в контроле приема пищи и насыщения.

Стимуляция ГПП-1 в подвздошной кишке обеспечивает снижение моторики ЖКТ, замедление опорожнения желудка и всасывания глюкозы. В результате наблюдается снижение постпрандиальной гипергликемии. Этот эффект носит название «кишечный тормоз». Суть феномена заключается в том, что пища, попавшая в дистальные отделы кишечника, способна затормозить моторику и секреторную активность верхних отделов кишечника и желудка. Механизм этого феномена связан с активацией афферентных волокон блуждающего нерва и торможением прохождения импульса по афферентным. Исследование на здоровых добровольцах показало, что внутривенное введение ГПП-1 вызывает дозозависимое снижение скорости опорожнения желудка. В результате постпрандиальный уровень глюкозы в крови снижается вплоть до базального уровня. Предполагают, что снижение постпрандиальной концентрации глюкозы при введении ГПП-1 достигается преимущественно за счет торможения опорожнения желудка, а не только благодаря увеличению синтеза инсулина поджелудочной железой [2].

Таким образом, ГПП-1-зависимое снижение моторики желудка и всасывания глюкозы после еды является важным механизмом регуляции постпрандиальной гипергликемии.

Тогда как ГИП не имеет известных сердечно-сосудистых эффектов, рецепторы к ГПП-1 были обнаружены в сердце, что нашло свое применение в кли-

нической практике. Исследования, посвященные изучению мышей, лишенных рецепторов ГПП-1, выявили у них сниженную сократимость левого желудочка и диастолическую дисфункцию, а испытания на собаках показали, что введение ГПП-1 может улучшить сердечную функцию у животных с сердечной недостаточностью, усиливая сердечный выброс. На животных с ишемией миокарда была продемонстрирована способность ГПП-1 уменьшать размер инфаркта, что говорит о возможной кардиопротективной роли этого инкретина [2].

Кроме того, обнаружено и не опосредованное рецептором ГПП-1 благоприятное воздействие этого инкретина на коронарный кровоток. Так, в эксперименте на собаках с дилатационной кардиомиопатией показано, что метаболит ГПП-1 (ГПП-1 (9-36)), образующийся в результате разрушения ГПП-1 ферментом ДПП-4, усиливает поступление глюкозы в миокард, что улучшает функцию левого желудочка этих животных. Также этот метаболит обладает способностью вызывать NO-зависимую вазодилатацию коронарных сосудов и, как следствие, улучшать кровоснабжение сердечной мышцы [2].

Таким образом, ГПП-1 обеспечивает благоприятные сердечно-сосудистые эффекты: увеличение сердечного выброса, снижение зоны инфаркта миокарда, улучшение коронарного кровотока.

## Терапия СД-2 инкретинами

Несмотря на то что эндогенный ГИП обладает сильными инсулинотропными эффектами в здоровом организме, медленное снижение этих эффектов и ГИП-зависимое повышение постпрандиального глюкозного ответа препятствуют активному применению данного инкретина в терапии СД-2. Напротив, инсулинотропный эффект ГПП-1 широко используется при СД-2 [66]. Установлено, что длительные инфузии ГПП-1 улучшают гликемический контроль [76]: ГПП-1 и его рецептор (GPP-1-R) являются одной из наиболее привлекательных мишеней при терапии СД-2. В настоящее время широко и весьма успешно применяются агонисты рецепторов ГПП-1 (liraglutide и exenatide) и ингибиторы ДПП-4 (sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin).

Недавние исследования показали, что терапия диабета, основанная на применении инкретинов, более эффективна у японцев, чем у европейцев [4, 56]. Эффективность терапии инкретинами коррелирует со степенью снижения секреции инсулина в раннюю фазу у пациентов с СД-2 в азиатских странах, в частности в Японии [21], и позволяет предположить, что подобное снижение инсулиновой секреции в раннюю фазу отчас-

ти может быть следствием значительно сниженного уровня ГПП-1, характерного для азиатов. Основанная на инкретинах терапия СД стала широко применяться в последнее время в странах Азии. Учитывая особенность патогенеза СД у пациентов азиатских стран (преобладание дефицита инсулина над инсулинорезистентностью), применение инкретинотерапии может стать средством первой линии терапии СД, таким как метформин у европейцев и американцев в настоящее время [47].

Однако эффективность инкретинотерапии в регуляции длительного контроля гликемии, выживания и функционирования  $\beta$ -клеток, а также предотвращении развития осложнений СД до сих пор является малоизученной.

### Гестационный сахарный диабет: изменение дефиниции с 2012 г.

Гестационный сахарный диабет (ГСД) – это гипергликемия, впервые выявленная во время беременности, но не соответствующая критериям манифестного СД (табл. 1, 2) [1].

Таблица 1

Пороговые значения глюкозы венозной плазмы для диагностики ГСД [1]		
Глюкоза венозной плазмы	Пороговые значения	
	ммоль/л	мг/дл
Натощак	<i>При первичном обращении в перинатальный центр<sup>1,2</sup></i>	
	$\geq 5,1$ , но $< 7,0$	$\geq 92$ , но $< 126$
Через 1 ч	<i>При проведении ПГТТ с 75 г глюкозы<sup>3</sup></i>	
	$\geq 10,0$ $\geq 8,5$	$\geq 180$ $\geq 153$

<sup>1</sup> Исследуется только уровень глюкозы в венозной плазме. Использование проб цельной капиллярной крови не рекомендуется.

<sup>2</sup> На любом сроке беременности (достаточно одного аномального значения измерения уровня глюкозы венозной плазмы).

<sup>3</sup> По результатам ПГТТ с 75 г глюкозы для установления диагноза ГСД достаточно хотя бы одного значения уровня глюкозы венозной плазмы из трех, которое было бы равным или выше порогового. При получении аномальных значений в исходном измерении нагрузка глюкозой не проводится; при получении аномальных значений во второй точке третье измерение не требуется [1].

Таблица 2

Диагностика манифестного (впервые выявленного) СД во время беременности [1]	
Показатель	Пороговые значения <sup>1</sup>
Глюкоза венозной плазмы натощак	$> 7,0$ ммоль/л (126 мг/дл)
HbA1c <sup>2</sup>	$\geq 6,5\%$
Глюкоза венозной плазмы вне зависимости от времени суток и приема пищи при наличии симптомов гипергликемии	$\geq 11,1$ ммоль/л (200 мг/дл)

<sup>1</sup> Если аномальные значения были получены впервые и нет симптомов гипергликемии, то предварительный диагноз манифестного СД во время беременности должен быть подтвержден уровнем глюкозы венозной плазмы натощак или HbA1c с использованием стандартизированных тестов. При наличии симптомов гиперглике-

мии для установления диагноза СД достаточно одного определения в диабетическом диапазоне (гликемии или HbA1c). В случае выявления манифестного СД он должен быть в ближайшие сроки классифицирован в какую-либо диагностическую категорию согласно действующей классификации ВОЗ, например СД-1, СД-2 и т.д.

<sup>2</sup> HbA1c с использованием метода определения, сертифицированного в соответствии с National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) и стандартизованного в соответствии с референсными значениями, принятыми в DCCT (Diabetes Control and Complications Study) [1].

Если глюкоза венозной плазмы натощак меньше 5,1 ммоль/л и через 1 ч в ходе перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) меньше 10,0 ммоль/л, а через 2 ч не менее 7,8 ммоль/л, но меньше 8,5 ммоль/л (что соответствует нарушенной толерантности к глюкозе у небеременных), то для беременных это будет вариантом нормы [1].

Таким образом, данные приведенных таблиц демонстрируют новые критерии постановки диагноза гестационного сахарного диабета (ГСД) или манифестного СД у беременных.

### Возможная роль энтеропанкреатической гормональной системы при гестационных нарушениях углеводного обмена

Беременность – это состояние физиологической инсулинорезистентности, поэтому сама по себе она является значимым фактором риска нарушения углеводного обмена. Инсулинорезистентность во время нормальной беременности развивается как результат инсулиндесенсибилизирующего действия плацентарных гормонов, а также увеличения количества жировой ткани. В норме одновременно с нарастанием инсулинорезистентности происходит увеличение секреции инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы, в результате чего уровень глюкозы плазмы крови в течение беременности меняется мало в сравнении со значительными изменениями чувствительности тканей к инсулину. Состояние гипергликемии во время беременности развивается как результат продукции инсулина, недостаточной для нормальной регуляции уровня глюкозы в плазме.

Патология энтеропанкреатической гормональной системы рассматривается как одна из возможных причин нарушения функциональной активности  $\beta$ -клеток и, соответственно, углеводного обмена у беременных.

Оценка роли неадекватной секреции ГПП-1 и ГИП в нарушении углеводного обмена у беременных стала целью исследований 2007 г. Исследования проводились в группе женщин с ГСД, диагностированным на основании критериев Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), контрольная группа состояла из беременных женщин того же возраста и

с тем же сроком гестации, но нормальной толерантностью к глюкозе. Результаты исследования показали, что уровни глюкозы в плазме крови натощак были одинаковы у обеих групп, но при проведении ПГТТ уровень глюкозы в плазме крови пациенток с ГСД был значительно выше в сравнении с таковым у контрольной группы. Уровень инсулина в плазме крови натощак и через 2 ч после нагрузки глюкозой был значительно выше в группе исследуемых с ГСД, концентрация ГПП-1 в плазме натощак также выше в группе пациенток с ГСД. Однако не наблюдалось различия ГПП-1-ответа в контрольной группе и группе с ГСД. Уровень ГИП натощак и ГИП-ответ в обеих группах были также одинаковы. Итогом проведенного исследования стало заключение: нарушение секреции ГИП и ГПП-1 не играет значительной роли в патогенезе ГСД [12].

Результаты исследования 2010 г. показали, что концентрация ГПП-1 в плазме крови как натощак, так и после нагрузки глюкозой была значительно выше у женщин с ГСД в сравнении с контрольной группой здоровых беременных женщин. Было предположено, что повышение уровня ГПП-1 в плазме крови отражает состояние ГПП-1-резистентности, аналогичное гиперинсулинемии на ранних сроках СД-2 [28].

Дальнейшие исследования показали, что у пациенток с ГСД снижена секреция инсулина в первую фазу инсулинового ответа, а также наблюдается значительное снижение секреции ГПП-1 как во время беременности, так и после родов в сравнении с контрольной группой.

Таким образом, роль энтеропанкреатической гормональной системы в развитии ГСД требует дальнейшего изучения.

### **Молекулярно-генетические основы нарушений энтеропанкреатической гормональной системы**

Молекулярно-генетическим основам нарушения инкретинового обмена посвящен ряд исследований. Так, было предположено, что дефект гена ГИП-рецептора вносит определенный вклад в нарушение инсулиновой секреции при СД-2. В проводимых исследованиях (1996 г.) использовались образцы ДНК больных СД-2 и пациентов контрольной группы без СД. С помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) изучалась вся кодирующая область гена ГИП-рецептора, в результате чего было выделено две миссенс-мутации: Gly198-->Cys (Gly198Cys) в экзоне 7 и Glu354-->Gln (Glu354Gln) в экзоне 12. Чтобы оценить возможную роль гена ГИП-рецептора в генети-

ческой предрасположенности к СД-2, исследовали частоту встречаемости аллелей Gly198Cys и Glu354Gln в группе пациентов с СД-2 и контрольной группе. Однако данное исследование не обнаружило связи между наличием одной или обеих мутаций гена ГИП-рецептора и СД-2 [36].

Дальнейшие исследования предположили, что нарушение инкретинзависимой инсулиновой секреции при СД-2 связано с повреждающим действием гипергликемии на рецепторы ГИП и ГПП-1. Исследования проводились на крысах с состоянием гипергликемии, вызванным удалением 90% поджелудочной железы (P<sub>x</sub>-rats). Экспрессия генов ГИП- и ГПП-1-рецепторов у этих крыс была значительно снижена и восстанавливалась при снижении уровня глюкозы плазмы крови после введения флоризина. В изолированных участках поджелудочной железы P<sub>x</sub>-крыс наблюдалась сниженная продукция инсулина в ответ на поступление ГИП и ГПП-1. Таким образом, проведенное исследование показало, что экспрессия ГИП- и ГПП-1-рецепторов снижается при хронической гипергликемии, что вносит вклад в нарушение инкретинового обмена при СД-2 [70].

В литературе также имеются данные о проведении исследования с использованием метаанализа девяти геномов и 29 независимых локусов. Были выделены варианты локусов гена ГИП-рецептора, определяющие уровень глюкозы в плазме крови через 2 ч после нагрузки. У носителей А-аллеля гена ГИП-рецептора были выявлены сниженная секреция инсулина и нарушение инкретиновых эффектов. Из трех идентифицированных вариантов локусов (GIPR, ADCY5 и VPS13C) в проведенном исследовании только вариант ADCY5 был достоверно связан с наличием СД-2 [55].

Роль инкретиновых рецепторов в развитии и течении СД-2 подтверждается исследованиями, проводимыми на мышах с мутацией гена ГИП-рецептора. У мышей с нокаутом данного гена (мыши GIPR<sup>-/-</sup>) определялись более высокий уровень глюкозы крови и нарушение инсулинового ответа при нагрузке глюкозой. У мышей с наличием гена ГИП-рецептора (мыши GIPR<sup>+/+</sup>), находившихся на высокожировой диете, не был значительно повышен уровень глюкозы крови в связи с компенсаторной высокой секрецией инсулина, тогда как у мышей GIPR<sup>-/-</sup>, находившихся на аналогичной диете, наблюдался низкий уровень секреции инсулина и, соответственно, высокое содержание глюкозы в крови [45].

Таким образом, результаты исследований показывают, что в основе нарушения инкретинового обмена

и развития СД-2, а также ГСД лежат молекулярно-генетические аспекты, которые требуют тщательного изучения.

*Подготовка материалов обзора выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ мол\_а № 12-04-31949 «Молекулярно-генетические маркеры нарушения функционирования энтероинсулярной гормональной системы при гестационном сахарном диабете».*

#### Литература

1. Дедов И.И., Краснополский В.И., Сухих Г.Т. Российский национальный консенсус «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение» // Сахарный диабет. 2012. № 4. С. 4–10.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В. Инкретины: новая веха в лечении сахарного диабета 2-го типа: практическое руководство для врачей. М.: Дипак, 2010. 92 с.
3. Abbas T., Faivre E., Holscher C. Impairment of synaptic plasticity and memory formation in GLP-1 receptor KO mice: Interaction between type 2 diabetes and Alzheimer's disease // Behav. Brain Res. 2009. 205. P. 265–271.
4. Amori R.E., Lau J., Pittas A.G. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: Systematic review and meta analysis // JAMA. 2007. 298. P. 194–206.
5. Ahren 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. P. 127–131.
6. Bayliss W.M., Starling E.H. The mechanism of pancreatic secretion // J. Physiol. 1902. 28. P. 325–353.
7. Bollag R.J., Zhong Q., Ding K.H. et al. Glucose-dependent insulinotropic peptide is an integrative hormone with osteotropic effects // Mol. Cell Endocrinol. 2001. 177. P. 35–41.
8. Buteau J., El-Asaad W., Rhodes C.J. et al. Glucagon-like peptide-1 prevents beta cell glucolipototoxicity // Diabetologia. 2004. 47. P. 806–815.
9. Buteau J., Foisly S., Joly E. et al. Glucagon-like peptide 1 induces pancreatic beta-cell proliferation via transactivation of the epidermal growth factor receptor // Diabetes. 2003. 52. P. 124–132.
10. Carr R.D., Larsen M.O., Winzell M.S. et al. Incretin and islet hormonal responses to fat and protein ingestion in healthy men // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2008. 295. P. E779–E784.
11. Chia C.W., Carlson O.D., Kim W. et al. Exogenous glucose dependent insulinotropic polypeptide worsens postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes // Diabetes. 2009. 58. P. 1342–1349.
12. Cypryk K., Vilsboll T., Nadel I. et al. Normal secretion of the incretin hormones glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide-1 during gestational diabetes mellitus // Gynecol. Endocrinol. 2007. V. 23, № 1. P. 58–62.
13. Creutzfeldt W., Ebert R., Willms B. et al. Gastric inhibitory polypeptide (GIP) and insulin in obesity: Increased response to stimulation and defective feedback control of serum levels // Diabetologia. 1978. 14. P. 15–24.
14. Deacon C.F., Holst J.J. Immunoassays for the incretin hormones GIP and GLP-1 // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2009. 23. P. 425–432.
15. Deacon C.F., Johnsen A.H., Holst J.J. Degradation of glucagon-like peptide-1 by human plasma in vitro yields an N-terminally truncated peptide that is a major endogenous metabolite in vivo // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1995. 80. P. 952–957.
16. Deacon C.F., Pridal L., Klarskov L. et al. Glucagon-like peptide 1 undergoes differential tissue-specific metabolism in the anesthetized pig // Am. J. Physiol. 1996. 271. P. E458–E464.
17. Ding K.H., Zhong Q., Xie D. et al. Effects of glucose-dependent insulinotropic peptide on behavior // Peptides. 2006. 27. P. 2750–2755.
18. Dupre J., Ross S.A., Watson D. et al. Stimulation of insulin secretion by gastric inhibitory polypeptide in man // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1973. 37. P. 826–828.
19. Friedrichsen B.N., Neubauer N., Lee Y.C. et al. Stimulation of pancreatic beta-cell replication by incretins involves transcriptional induction of cyclin D1 via multiple signalling pathways // J. Endocrinol. 2006. 188. P. 481–492.
20. Fujimoto W., Miki T., Ogura T. et al. Niflumic acid-sensitive ion channels play an important role in the induction of glucose-stimulated insulin secretion by cyclic AMP in mice // Diabetologia. 2009. 52. P. 863–872.
21. Fukushima M., Suzuki H., Seino Y. Insulin secretion capacity in the development from normal glucose tolerance to type2 diabetes // Diabetes Res. Clin. Pract. 2004. P. 37–44.
22. Gault V.A., Holscher C. Protease-resistant glucose-dependent insulinotropic polypeptide agonists facilitate hippocampal LTP and reverse the impairment of LTP induced by beta-amyloid // J. Neurophysiol. 2008. 99. P. 1590–1595.
23. Hansen L., Deacon C.F., Orskov C. et al. Glucagon-like peptide-1-(7-36)amide is transformed to glucagon-like peptide-1-(9-36)amide by dipeptidyl peptidase IV in the capillaries supplying the L cells of the porcine intestine // Endocrinology. 1999. 140. P. 5356–5363.
24. Harada N., Yamada Y., Tsukiyama K. et al. A novel GIP receptor splice variant influences GIP sensitivity of pancreatic beta-cells in obese mice // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2008. 294. P. E61–E68.
25. Holz G.G. Epac: A new cAMP-binding protein in support of glucagon-like peptide-1 receptor-mediated signal transduction in the pancreatic beta-cell // Diabetes. 2004. 53. P. 5–13.
26. Hui H., Nourparvar A., Zhao X. et al. Glucagon-like peptide-1 inhibits apoptosis of insulin-secreting cells via a cyclic 5 $\alpha$ -adenosine monophosphate-dependent protein kinase A- and a phosphatidylinositol 3-kinase-dependent pathway // Endocrinology. 2003. 144. P. 1444–1455.
27. Isken F., Pfeiffer A.F., Nogueiras R. et al. Deficiency of glucose dependent insulinotropic polypeptide receptor prevents ovariectomy-induced obesity in mice // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2008. 295. P. E350–E355.
28. Hone J., Pettitt D.J., Trugillo A.L. et al. Gestational Diabetes Mellitus (GDM) may reflect GLP-1 resistance. [http://professional.diabetes.org/Abstracts\\_Display.aspx?TYP=1&CID=78958](http://professional.diabetes.org/Abstracts_Display.aspx?TYP=1&CID=78958)
29. Kaplan A.M., Vigna S.R. Gastric inhibitory polypeptide

- (GIP) binding sites in rat brain // *Peptides*. 1994. 15. P. 297–302.
30. Kieffer T.J., McIntosh C.H., Pederson R.A. Degradation of glu-cose-dependent insulinotropic polypeptide and truncated glucagon-like peptide 1 *in vitro* and *in vivo* by dipeptidyl peptidase IV // *Endocrinology*. 1995. 136. P. 3585–3596.
31. Kim S.J., Nian C., McIntosh C.H. Activation of lipoprotein lipase by glucose-dependent insulinotropic polypeptide in adipocytes. A role for a protein kinase B, LKB1, and AMP-activated protein kinase cascade // *J. Biol. Chem.* 2007. 282. P. 8557–8567.
32. Kim S.J., Nian C., Widenmaier S. *et al.* Glucose-dependent insulinotropic polypeptide-mediated up-regulation of beta-cell antiapoptotic Bcl-2 gene expression is coordinated by cyclic AMP (cAMP) response element binding protein (CREB) and cAMP-responsive CREB coactivator 2 // *Mol. Cell. Biol.* 2008. 28. P. 1644–1656.
33. Kim S.J., Nian C., McIntosh C.H. Resistin is a key mediator of glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) stimulation of lipoprotein lipase (LPL) activity in adipocytes // *J. Biol. Chem.* 2007. 282. P. 34139–34147.
34. Kim S.J., Winter K., Nian C. *et al.* Glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) stimulation of pancreatic beta-cell survival is dependent upon phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/protein kinase B (PKB) signaling, inactivation of the forkhead transcription factor Foxo1, and down-regulation of bax expression // *J. Biol. Chem.* 2005. 280. P. 22297–22307.
35. Kreyman B., Williams G., Ghatei M.A. *et al.* Glucagon-like peptide-1 7-36: A physiological incretin in man // *Lancet*. 1987. 2. P. 1300–1304.
36. Kubota A., Yamada Y., Hayami T. *et al.* Identification of two missense mutations in the GIP receptor gene: a functional study and association analysis with NIDDM: no evidence of association with Japanese NIDDM subjects // *Diabetes*. 1996. Dec. 45 (12). P. 1701–1705.
37. Kwon G., Pappan K.L., Marshall C.A. *et al.* cAMP Dose-dependently prevents palmitate-induced apoptosis by both pro-tein kinase A- and cAMP-guanine nucleotide exchange factor-dependent pathways in beta-cells // *J. Biol. Chem.* 2004. 279. P. 8938–8945.
38. Light P.E., Manning Fox J.E., Riedel M.J. *et al.* Glucagon-like peptide-1 inhibits pancreatic ATP-sensitive potassium channels via a protein kinase A- and ADP-dependent mechanism // *Mol. Endocrinol.* 2002. 16. P. 2135–2144.
39. Lynn F.C., Pamir N., Ng E.H. *et al.* Defective glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor expression in dia-betic fatty Zucker rats // *Diabetes*. 2001. 50. P. 1004–1011.
40. Maida A., Hansotia T., Longuet C. *et al.* Differential importance of glucose-dependent insulinotropic polypeptide vs glucagon-like peptide 1 receptor signaling for beta cell survival in mice // *Gastroenterology*. 2009. 137. P. 2146–2157.
41. Marguet D., Baggio L., Kobayashi T. *et al.* Enhanced insulin secretion and improved glucose tolerance in mice lacking CD26 // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2000. 97. P. 6874–6879.
42. Mentlein R., Gallwitz B., Schmidt W.E. Dipeptidyl-peptidase IV hydrolyses gastric inhibitory polypeptide, glucagon-like pep-tide-1(7-36)amide, peptide histidine methionine and is responsible for their degradation in human serum // *Eur. J. Biochem.* 1993. 214. P. 829–835.
43. Miki T., Minami K., Shinozaki H. *et al.* Distinct effects of glu-cose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide-1 on insulin secretion and gut motility // *Diabetes*. 2005. 54. P. 1056–1063.
44. Miyawaki K., Yamada Y., Ban N. *et al.* Inhibition of gastric inhibitory polypeptide signaling prevents obesity // *Nat. Med.* 2002. 8. P. 738–742.
45. Miyawaki K., Yamada Y., Yano H. *et al.* Glucose intolerance caused by a defect in the entero-insular axis: a study in gastric inhibitory polypeptide receptor knockout mice // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1999. Dec. 21. 96 (26). P. 14843–14847.
46. Moore B. On the treatment of diabetes mellitus by acid extract of duodenal mucous membrane // *Biochem. J.* 1906. 1. P. 28–38.
47. Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B. *et al.* Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes // *Diabetes Care*. 2009. 32. P. 193–203.
48. Nauck M.A., Bartels E., Orskov C. *et al.* Additive insulinotropic effects of exogenous synthetic human gastric inhibitory polypeptide and glucagon-like peptide-1-(7-36) amide infused at near-physiological insulinotropic hormone and glucose concentrations // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993. 76. P. 912–917.
49. Nauck M.A., Heimesaat M.M., Behle K. *et al.* Effects of gluca gon-like peptide 1 on counterregulatory hormone responses, cognitive functions, and insulin secretion during hyperinsulinemic, stepped hypoglycemic clamp experiments in healthy volunteers // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002. 87. P. 1239–1246.
50. Nuche-Berenguer B., Moreno P., Portal-Nunez S. *et al.* Exendin-4 exerts osteogenic actions in insulin-resistant and type2 diabetic states // *Regul. Pept.* 2010. 159. P. 61–66.
51. Nyberg J., Anderson M.F., Meister B. *et al.* Glucose-dependent insulinotropic polypeptide is expressed in adult hippocampus and induces progenitor cell proliferation // *J. Neurosci.* 2005. 25. P. 1816–1825.
52. Pederson R.A., Brown J.C. Interaction of gastric inhibitory polypeptide, glucose, and arginine on insulin and glucagon secretion from the perfused rat pancreas // *Endocrinology*. 1978. 103. P. 610–615.
53. Perry T., Lahiri D.K., Sambamurti K. *et al.* Glucagon-like peptide-1 decreases endogenous amyloid-beta peptide (Abeta) levels and protects hippocampal neurons from death induced by Abeta and iron // *J. Neurosci. Res.* 2003. 72. P. 603–612.
54. Qin Z., Sun Z., Huang J. *et al.* Mutated recombinant human glucagon-like peptide-1 protects SH-SY5Y cells from apoptosis induced by amyloid-beta peptide (1–42) // *Neurosci. Lett.* 2008. 444. P. 217–221.
55. Saxena R., Hivert M.F., Langenberg C. *et al.* Genetic variation in GIPR influences the glucose and insulin responses to an oral glucose challenge // *Nat. Genet.* 2010. Feb. 42 (2). P. 142–148.
56. Seino Y., Nakajima H., Miyahara H. *et al.* Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of albiglutide,

- a long-acting GLP-1-receptor agonist, in Japanese subjects with type 2 diabetes mellitus // *Curr. Med. Res. Opin.* 2009. 25. P. 3049–3057.
57. *Shibasaki T., Takahashi H., Miki T. et al.* Essential role of Epac2/Rap1 signaling in regulation of insulin granule dynamics by cAMP // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2007. 104. P. 19333–19338.
58. *Takemura J., Seino Y., Tsuda K. et al.* Hypersecretion of gastric inhibitory polypeptide induced by glucose ingestion in diabetes mellitus // *Endocrinol. Jpn.* 1981. 28. P. 17–21.
59. *Tang-Christensen M., Vrang N., Larsen P.J.* Glucagon-like peptide 1(7–36) amide's central inhibition of feeding and peripheral inhibition of drinking are abolished by neonatal monosodium glutamate treatment // *Diabetes.* 1998. 47. P. 530–537.
60. *Thomsen C., Rasmussen O., Lousen T. et al.* Differential effects of saturated and monounsaturated fatty acids on postprandial lipemia and incretin responses in healthy subjects // *Am. J. Clin. Nutr.* 1999. 69. P. 1135–1143.
61. *Tsuboi T., da Silva Xavier G., Holz G.G. et al.* Glucagon-like peptide-1 mobilizes intracellular Ca<sup>2+</sup> and stimulates mitochondrial ATP synthesis in pancreatic MIN6 beta-cells // *Biochem. J.* 2003. 369. P. 287–299.
62. *Tsukiyama K., Yamada Y., Yamada C. et al.* Gastric inhibitory polypeptide as an endogenous factor promoting new bone formation after food ingestion // *Mol. Endocrinol.* 2006. 20. P. 1644–1651.
63. *Turton M.D., O'Shea D., Gunn I. et al.* A role for glucagon-like peptide-1 in the central regulation of feeding // *Nature.* 1996. 379. P. 69–72.
64. *Viltsboll T., Krarup T., Deacon C.F. et al.* Reduced postprandial concentrations of intact biologically active glucagon-like peptide 1 in type 2 diabetic patients // *Diabetes.* 2001. 50. P. 609–613.
65. *Viltsboll T., Krarup T., Madsbad S. et al.* Both GLP-1 and GIP are insulinotropic at basal and postprandial glucose levels and contribute nearly equally to the incretin effect of a meal in healthy subjects // *Regul. Pept.* 2003. 114. P. 115–121.
66. *Viltsboll T., Krarup T., Madsbad S. et al.* Defective amplification of the late phase insulin response to glucose by GIP in obese type II diabetic patients // *Diabetologia.* 2002. 45. P. 1111–1119.
67. *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. P. 678–687.
68. *Wang Q., Brubaker P.L.* Glucagon-like peptide-1 treatment delays the onset of diabetes in 8 week-old ab-ab mice // *Diabetologia.* 2002. 45. P. 1262–1273.
69. *Widenmaier S.B., Sampaio A.V., Underhill T.M. et al.* Noncanonical activation of Akt/protein kinase B in {beta}-cells by the incretin hormone glucose-dependent insulinotropic poly-peptide // *J. Biol. Chem.* 2009. 284. P. 10764–10773.
70. *Xu G., Kaneto H., Laybutt D.R. et al.* Downregulation of GLP-1 and GIP receptor expression by hyperglycemia: possible contribution to impaired incretin effects in diabetes // *Diabetes.* 2007. Jun. 56 (6). P. 1551–1558.
71. *Yabe D., Kuroe A., Lee S. et al.* Little enhancement of meal-induced GLP-1 secretion in Japanese: Comparison of type 2 diabetes and healthy controls // *J. Diabetes. Invest.* 2010. 1. P. 56–59.
72. *Yaekura K., Kakei M., Yada T.* cAMP-signaling pathway acts in selective synergism with glucose or tolbutamide to increase cytosolic Ca<sup>2+</sup> in rat pancreatic beta-cells // *Diabetes.* 1996. 45. P. 295–301.
73. *Yamada C., Yamada Y., Tsukiyama K. et al.* The murine glucagon-like peptide-1 receptor is essential for control of bone resorption // *Endocrinology.* 2008. 149. P. 574–579.
74. *Yavropoulou M.P., Kotsa K., Kesiosoglou I. et al.* Intracerebroventricular infusion of neuropeptide Y increases glucose dependent-insulinotropic peptide secretion in the fasting conscious dog // *Peptides.* 2008. 29. P. 2281–2285.
75. *Yip R.G., Boylan M.O., Kieffer T.J. et al.* Functional GIP receptors are present on adipocytes // *Endocrinology.* 1998. 139. P. 4004–4007.
76. *Zander M., Madsbad S., Madsen J.L. et al.* 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. P. 824–830.
77. *Zhang C.L., Katoh M., Shibasaki T. et al.* The cAMP sensor Epac2 is a direct target of antidiabetic sulfonylurea drugs // *Science.* 2009. 325. P. 607–610.
78. *Zhang Y., Proenca R., Maffei M. et al.* Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue // *Nature.* 1994. 372. P. 425–432.
79. *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. P. E538–E547.
80. *Zunz E., La Barre J.* Contribution a l'etude des variations physiologiques de la secretion interne du pancreas: Relations entre les secretions externe et interne du pancreas // *Arch. Int. Physiol. Biochim.* 1929. 31. P. 20–44.

Поступила в редакцию 26.12.2012 г.

Утверждена к печати 10.04.2013 г.

**Саприна Татьяна Владимировна** (✉) – канд. мед. наук, доцент кафедры эндокринологии и диабетологии СибГМУ (г. Томск).

**Тимохина Екатерина Сергеевна** – аспирант кафедры эндокринологии и диабетологии СибГМУ (г. Томск).

**Мусина Надежда Нурлановна** – студентка 4-го курса лечебного факультета СибГМУ (г. Томск).

**Прохоренко Татьяна Владимировна** – ассистент кафедры молекулярной медицины и клинической лабораторной диагностики СибГМУ (г. Томск).

**Таширева Любовь Александровна** – аспирант кафедры патологической физиологии СибГМУ (г. Томск).

**Гончаревич Ольга Константиновна** – врач-эндокринолог Томской больницы ФГУ СОМЦ Минздрава России (г. Томск).

## PANCREATIC AND EXTRA-PANCREATIC EFFECTS OF INCRETINS AND PERSPECTIVES FOR STUDYING ENTEROINSULIN HORMONAL SYSTEM DURING GESTATIONAL DISORDER OF CARBOHYDRATE METABOLISM

Saprina T.V.<sup>1</sup>, Timokhina Ye.S.<sup>1</sup>, Musina N.N.<sup>1</sup>, Prokhorenko T.S.<sup>1</sup>, Tashireva L.A.<sup>1</sup>,  
Goncharevich O.K.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

<sup>2</sup> Tomsk Hospital of FSU „Siberian Regional Medical Center“ of Healthcare of Russia, Tomsk, Russian Federation

### ABSTRACT

The absence of an ideal medicine for the treatment of patients with type 2 diabetes, that would be able to provide not only high quality and constant monitoring of glycemia without increasing body weight, with no risk of hypoglycemia, with no negative impact on the heart, kidneys, liver, but could also ensure the preservation of the secretory function of  $\beta$ -cells, makes scientists continue to search for new opportunities to influence the occurrence and progression of T2D.

Gastric inhibitory polypeptide (GIP) and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) are the two primary incretin hormones secreted from the intestine on ingestion of glucose or nutrients to stimulate insulin secretion from pancreatic  $\beta$ -cells. Within the pancreas, GIP and GLP-1 together promote  $\beta$ -cell proliferation and inhibit apoptosis, thereby expanding pancreatic  $\beta$ -cell mass, while GIP enhances postprandial glucagon response and GLP-1 suppresses it. In adipose tissues, GIP but not GLP-1 facilitates fat deposition. In bone, GIP promotes bone formation while GLP-1 inhibits bone absorption. In the brain, both GIP and GLP-1 are thought to be involved in memory formation as well as the control of appetite. In addition to these differences, secretion of GIP and GLP-1 and their insulinotropic effects on  $\beta$ -cells have been shown to differ in patients with type 2 diabetes compared to healthy subjects.

Enteroinsulin hormones' role in the development of gestational disorder of carbohydrate metabolism is poorly understood.

In a review article we analyze the publications that summarize what is known about the pancreatic and extra-pancreatic GIP and GLP-1-effects compared with healthy subjects and type 2 diabetes patients. The aspects of gestational diabetes pathophysiology and the perspectives for studying enteroinsulin hormonal system during pregnancy are also discussed in the article.

**KEY WORDS:** incretins, GIP, GLP-1, gestational diabetes.

*Bulletin of Siberian Medicine*, 2013, vol. 12, no. 3, pp. 132–147

### References

1. Dedov I.I., Krasnopolsky V.I., Sukhikh G.T. *Pancreatic Diabetes*, 2012, no. 4, pp. 4–10 (in Russian).
2. Dedov I.I., Shestakova M.V. *The incretins: a new milestone in the treatment of diabetes mellitus type 2*. Moscow, Dipak Publ., 2010. 92 p. (in Russian).
3. Abbas T., Faivre E., Holscher C. Impairment of synaptic plasticity and memory formation in GLP-1 receptor KO mice: Interaction between type 2 diabetes and Alzheimer's disease. *Behav. Brain Res.*, 2009, 205, pp. 265–271.
4. Amori R.E., Lau J., Pittas A.G. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: Systematic review and meta analysis. *JAMA*, 2007, 298, pp. 194–206.
5. Ahren 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, pp. 127–131.
6. Bayliss W.M., Starling E.H. The mechanism of pancreatic secretion. *J. Physiol.*, 1902, 28, pp. 325–353.
7. Bollag R.J., Zhong Q., Ding K.H. et al. Glucose-dependent insulinotropic peptide is an integrative hormone with osteotropic effects. *Mol. Cell Endocrinol.*, 2001, 177, pp. 35–41.
8. Buteau J., El-Assaad W., Rhodes C.J. et al. Glucagon-like peptide-1 prevents beta cell glucolipotoxicity. *Diabetologia*, 2004, 47, pp. 806–815.
9. Buteau J., Foisy S., Joly E. et al. Glucagon-like peptide 1 induces pancreatic beta-cell proliferation via transactivation of

- the epidermal growth factor receptor. *Diabetes*, 2003, 52, pp. 124–132.
10. Carr R.D., Larsen M.O., Winzell M.S. et al. Incretin and islet hormonal responses to fat and protein ingestion in healthy men. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2008, 295, pp. E779–E784.
  11. Chia C.W., Carlson O.D., Kim W. et al. Exogenous glucose dependent insulinotropic polypeptide worsens postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes. *Diabetes*, 2009, 58, pp. 1342–1349.
  12. Cypryk K., Vilsboll T., Nadel I. et al. Normal secretion of the incretin hormones glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide-1 during gestational diabetes mellitus. *Gynecol. Endocrinol.*, 2007, vol. 23, no. 1, pp. 58–62.
  13. Creutzfeldt W., Ebert R., Willms B. et al. Gastric inhibitory poly peptide (GIP) and insulin in obesity: Increased response to stimulation and defective feedback control of serum levels. *Diabetologia*. 1978. 14. P. 15–24.
  14. Deacon C.F., Holst J.J. Immunoassays for the incretin hormones GIP and GLP-1. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2009, 23, pp. 425–432.
  15. Deacon C.F., Johnsen A.H., Holst J.J. Degradation of glucagon-like peptide-1 by human plasma *in vitro* yields an N-terminally truncated peptide that is a major endogenous metabolite *in vivo*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1995, 80, pp. 952–957.
  16. Deacon C.F., Pridal L., Klarskov L. et al. Glucagon-like peptide 1 undergoes differential tissue-specific metabolism in the anesthetized pig. *Am. J. Physiol.*, 1996, 271, pp. E458–E464.
  17. Ding K.H., Zhong Q., Xie D. et al. Effects of glucose-dependent insulinotropic peptide on behavior. *Peptides*, 2006, 27, pp. 2750–2755.
  18. Dupre J., Ross S.A., Watson D. et al. Stimulation of insulin secretion by gastric inhibitory polypeptide in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1973, 37, pp. 826–828.
  19. Friedrichsen B.N., Neubauer N., Lee Y.C. et al. Stimulation of pancreatic beta-cell replication by incretins involves transcriptional induction of cyclin D1 via multiple signalling pathways. *J. Endocrinol.*, 2006, 188, pp. 481–492.
  20. Fujimoto W., Miki T., Ogura T. et al. Niflumic acid-sensitive ion channels play an important role in the induction of glucose-stimulated insulin secretion by cyclic AMP in mice. *Diabetologia*, 2009, 52, pp. 863–872.
  21. Fukushima M., Suzuki H., Seino Y. Insulin secretion capacity in the development from normal glucose tolerance to type2 diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 2004, pp. 37–44.
  22. Gault V.A., Holscher C. Protease-resistant glucose-dependent insulinotropic polypeptide agonists facilitate hippocampal LTP and reverse the impairment of LTP induced by beta-amyloid. *J. Neurophysiol.*, 2008, 99, pp. 1590–1595.
  23. Hansen L., Deacon C.F., Orskov C. et al. Glucagon-like peptide-1-(7-36)amide is transformed to glucagon-like peptide-1-(9-36)amide by dipeptidyl peptidase IV in the capillaries supplying the L cells of the porcine intestine. *Endocrinology*, 1999, 140, pp. 5356–5363.
  24. Harada N., Yamada Y., Tsukiyama K. et al. A novel GIP receptor splice variant influences GIP sensitivity of pancreatic beta-cells in obese mice. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2008, 294, E61–E68.
  25. Holz G.G. Epac: A new cAMP-binding protein in support of glucagon-like peptide-1 receptor-mediated signal transduction in the pancreatic beta-cell. *Diabetes*, 2004, 53, pp. 5–13.
  26. Hui H., Nourparvar A., Zhao X. et al. Glucagon-like peptide-1 inhibits apoptosis of insulin-secreting cells via a cyclic 5 $\alpha$ -adenosine monophosphate-dependent protein kinase A- and a phosphatidylinositol 3-kinase-dependent pathway. *Endocrinology*, 2003, 144, pp. 1444–1455.
  27. Isken F., Pfeiffer A.F., Nogueiras R. et al. Deficiency of glucose dependent insulinotropic polypeptide receptor prevents ovariectomy-induced obesity in mice. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2008, 295, E350–E355.
  28. Hone J., Pettitt D.J., Trugillo A.L. et al. *Gestational Diabetes Mellitus (GDM) may reflect GLP-1 resistance*. [http://professional.diabetes.org/Abstracts\\_Display.aspx?TYP=1&CID=78958](http://professional.diabetes.org/Abstracts_Display.aspx?TYP=1&CID=78958)
  29. Kaplan A.M., Vigna S.R. Gastric inhibitory polypeptide (GIP) binding sites in rat brain. *Peptides*, 1994, 15, pp. 297–302.
  30. Kieffer T.J., McIntosh C.H., Pederson R.A. Degradation of glucose-dependent insulinotropic polypeptide and truncated glucagon-like peptide 1 *in vitro* and *in vivo* by dipeptidyl peptidase IV. *Endocrinology*, 1995, 136, pp. 3585–3596.
  31. Kim S.J., Nian C., McIntosh C.H. Activation of lipoprotein lipase by glucose-dependent insulinotropic polypeptide in adipocytes. A role for a protein kinase B, LKB1, and AMP-activated protein kinase cascade. *J. Biol. Chem.*, 2007, 282, pp. 8557–8567.
  32. Kim S.J., Nian C., Widenmaier S. et al. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide-mediated up-regulation of beta-cell antiapoptotic Bcl-2 gene expression is coordinated by cyclic AMP (cAMP) response element binding protein (CREB) and cAMP-responsive CREB coactivator 2. *Mol. Cell. Biol.*, 2008, 28, pp. 1644–1656.
  33. Kim S.J., Nian C., McIntosh C.H. Resistin is a key mediator of glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) stimulation of lipoprotein lipase (LPL) activity in adipocytes. *J. Biol. Chem.*, 2007, 282, pp. 34139–34147.
  34. Kim S.J., Winter K., Nian C. et al. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) stimulation of pancreatic beta-cell survival is dependent upon phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/protein kinase B (PKB) signaling, inactivation of the forkhead transcription factor Foxo1, and down-regulation of bax expression. *J. Biol. Chem.*, 2005, 280, pp. 22297–22307.
  35. Kreymann B., Williams G., Ghatei M.A. et al. Glucagon-like peptide-1 7-36: A physiological incretin in man. *Lancet*, 1987, 2, pp. 1300–1304.
  36. Kubota A., Yamada Y., Hayami T. et al. Identification of two missense mutations in the GIP receptor gene: a functional study and association analysis with NIDDM: no evidence of association with Japanese NIDDM subjects. *Diabetes*, 1996, Dec. 45 (12), pp. 1701–1705.
  37. Kwon G., Pappan K.L., Marshall C.A. et al. cAMP Dose-dependently prevents palmitate-induced apoptosis by both protein kinase A- and cAMP-guanine nucleotide exchange factor-dependent pathways in beta-cells. *J. Biol. Chem.*, 2004, 279, pp. 8938–8945.
  38. Light P.E., Manning Fox J.E., Riedel M.J. et al. Glucagon-like peptide-1 inhibits pancreatic ATP-sensitive potassium channels via a protein kinase A- and ADP-dependent mechanism. *Mol. Endocrinol.*, 2002, 16, pp. 2135–2144.

39. Lynn F.C., Pamir N., Ng E.H. et al. Defective glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor expression in diabetic fatty Zucker rats. *Diabetes*, 2001, 50, pp. 1004–1011.
40. Maida A., Hansotia T., Longuet C. et al. Differential importance of glucose-dependent insulinotropic polypeptide vs glucagon-like peptide 1 receptor signaling for beta cell survival in mice. *Gastroenterology*, 2009, 137, pp. 2146–2157.
41. Marguet D., Baggio L., Kobayashi T. et al. Enhanced insulin secretion and improved glucose tolerance in mice lacking CD26. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2000, 97, pp. 6874–6879.
42. Mentlein R., Gallwitz B., Schmidt W.E. Dipeptidyl-peptidase IV hydrolyses gastric inhibitory polypeptide, glucagon-like peptide-1(7-36)amide, peptide histidine methionine and is responsible for their degradation in human serum. *Eur. J. Biochem.*, 1993, 214, pp. 829–835.
43. Miki T., Minami K., Shinozaki H. et al. Distinct effects of glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide-1 on insulin secretion and gut motility. *Diabetes*, 2005, 54, pp. 1056–1063.
44. Miyawaki K., Yamada Y., Ban N. et al. Inhibition of gastric inhibitory polypeptide signaling prevents obesity. *Nat. Med.*, 2002, 8, pp. 738–742.
45. Miyawaki K., Yamada Y., Yano H. et al. Glucose intolerance caused by a defect in the entero-insular axis: a study in gastric inhibitory polypeptide receptor knockout mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1999, Dec. 21, 96 (26), pp. 14843–14847.
46. Moore B. On the treatment of diabetes mellitus by acid extract of duodenal mucous membrane. *Biochem. J.*, 1906, 1, pp. 28–38.
47. Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B. et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*, 2009, 32, pp. 193–203.
48. Nauck M.A., Bartels E., Orskov C. et al. Additive insulinotropic effects of exogenous synthetic human gastric inhibitory polypeptide and glucagon-like peptide-1-(7-36) amide infused at near-physiological insulinotropic hormone and glucose concentrations. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1993, 76, pp. 912–917.
49. Nauck M.A., Heimesaat M.M., Behle K. et al. Effects of glucagon-like peptide 1 on counterregulatory hormone responses, cognitive functions, and insulin secretion during hyperinsulinemic, stepped hypoglycemic clamp experiments in healthy volunteers. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002, 87, pp. 1239–1246.
50. Nuche-Berenguer B., Moreno P., Portal-Nunez S. et al. Exendin-4 exerts osteogenic actions in insulin-resistant and type 2 diabetic states. *Regul. Pept.*, 2010, 159, pp. 61–66.
51. Nyberg J., Anderson M.F., Meister B. et al. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide is expressed in adult hippocampus and induces progenitor cell proliferation. *J. Neurosci.*, 2005, 25, pp. 1816–1825.
52. Pederson R.A., Brown J.C. Interaction of gastric inhibitory polypeptide, glucose, and arginine on insulin and glucagon secretion from the perfused rat pancreas. *Endocrinology*, 1978, 103, pp. 610–615.
53. Perry T., Lahiri D.K., Sambamurti K. et al. Glucagon-like peptide-1 decreases endogenous amyloid-beta peptide (Aβ) levels and protects hippocampal neurons from death induced by Aβ and iron. *J. Neurosci. Res.*, 2003, 72, pp. 603–612.
54. Qin Z., Sun Z., Huang J. et al. Mutated recombinant human glucagon-like peptide-1 protects SH-SY5Y cells from apoptosis induced by amyloid-beta peptide (1–42). *Neurosci. Lett.*, 2008, 444, pp. 217–221.
55. Saxena R., Hivert M.F., Langenberg C. et al. Genetic variation in GIPR influences the glucose and insulin responses to an oral glucose challenge. *Nat. Genet.*, 2010, Feb. 42 (2), pp. 142–148.
56. Seino Y., Nakajima H., Miyahara H. et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of albiglutide, a long-acting GLP-1-receptor agonist, in Japanese subjects with type 2 diabetes mellitus. *Curr. Med. Res. Opin.*, 2009, 25, pp. 3049–3057.
57. Shibasaki T., Takahashi H., Miki T. et al. Essential role of Epac2/Rap1 signaling in regulation of insulin granule dynamics by cAMP. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2007, 104, pp. 19333–19338.
58. Takemura J., Seino Y., Tsuda K. et al. Hypersecretion of gastric inhibitory polypeptide induced by glucose ingestion in diabetes mellitus. *Endocrinol. Jpn.*, 1981, 28, pp. 17–21.
59. Tang-Christensen M., Vrang N., Larsen P.J. Glucagon-like peptide 1(7–36) amide's central inhibition of feeding and peripheral inhibition of drinking are abolished by neonatal monosodium glutamate treatment. *Diabetes*, 1998, 47, pp. 530–537.
60. Thomsen C., Rasmussen O., Lousen T. et al. Differential effects of saturated and monounsaturated fatty acids on postprandial lipemia and incretin responses in healthy subjects. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1999, 69, pp. 1135–1143.
61. Tsuboi T., da Silva Xavier G., Holz G.G. et al. Glucagon-like peptide-1 mobilizes intracellular Ca<sup>2+</sup> and stimulates mitochondrial ATP synthesis in pancreatic MIN6 beta-cells. *Biochem. J.*, 2003, 369, pp. 287–299.
62. Tsukiyama K., Yamada Y., Yamada C. et al. Gastric inhibitory polypeptide as an endogenous factor promoting new bone formation after food ingestion. *Mol. Endocrinol.*, 2006, 20, pp. 1644–1651.
63. Turton M.D., O'Shea D., Gunn I. et al. A role for glucagon-like peptide-1 in the central regulation of feeding. *Nature*, 1996, 379, pp. 69–72.
64. Vilsboll T., Krarup T., Deacon C.F. et al. Reduced postprandial concentrations of intact biologically active glucagon-like peptide 1 in type 2 diabetic patients. *Diabetes*, 2001, 50, pp. 609–613.
65. Vilsboll T., Krarup T., Madsbad S. et al. Both GLP-1 and GIP are insulinotropic at basal and postprandial glucose levels and contribute nearly equally to the incretin effect of a meal in healthy subjects. *Regul. Pept.*, 2003, 114, pp. 115–121.
66. Vilsboll T., Krarup T., Madsbad S. et al. Defective amplification of the late phase insulin response to glucose by GIP in obese type II diabetic patients. *Diabetologia*, 2002, 45, pp. 1111–1119.
67. 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, pp. 678–687.
68. Wang Q., Brubaker P.L. Glucagon-like peptide-1 treatment delays the onset of diabetes in 8 week-old ab-ab mice. *Diabetologia*, 2002, 45, pp. 1262–1273.
69. Widenmaier S.B., Sampaio A.V., Underhill T.M. et al. Noncanonical activation of Akt/protein kinase B in {be-

- ta)-cells by the incretin hormone glucose-dependent insulinotropic poly-peptide. *J. Biol. Chem.*, 2009, 284, pp. 10764–10773.
70. Xu G., Kaneto H., Laybutt D.R. et al. Downregulation of GLP-1 and GIP receptor expression by hyperglycemia: possible contribution to impaired incretin effects in diabetes. *Diabetes*, 2007, Jun. 56 (6), pp. 1551–1558.
71. Yabe D., Kuroe A., Lee S. et al. Little enhancement of meal-induced GLP-1 secretion in Japanese: Comparison of type 2 diabetes and healthy controls. *J. Diabetes. Invest.*, 2010, 1, pp. 56–59.
72. Yaekura K., Kakei M., Yada T. cAMP-signaling pathway acts in selective synergism with glucose or tolbutamide to increase cytosolic Ca<sup>2+</sup> in rat pancreatic beta-cells. *Diabetes*, 1996, 45, pp. 295–301.
73. Yamada C., Yamada Y., Tsukiyama K. et al. The murine glucagon-like peptide-1 receptor is essential for control of bone resorption. *Endocrinology*, 2008, 149, pp. 574–579.
74. Yavropoulou M.P., Kotsa K., Kesisoglou I. et al. Intracerebro ventricular infusion of neuropeptide Y increases glucose dependent-insulinotropic peptide secretion in the fasting conscious dog. *Peptides*, 2008, 29, pp. 2281–2285.
75. Yip R.G., Boylan M.O., Kieffer T.J. et al. Functional GIP receptors are present on adipocytes. *Endocrinology*, 1998, 139, pp. 4004–4007.
76. Zander M., Madsbad S., Madsen J.L. et al. 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, pp. 824–830.
77. Zhang C.L., Katoh M., Shibasaki T. et al. The cAMP sensor Epac2 is a direct target of antidiabetic sulfonylurea drugs. *Science*, 2009, 325, pp. 607–610.
78. Zhang Y., Proenca R., Maffei M. et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, 1994, 372, pp. 425–432.
79. 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, pp. E538–E547.
80. Zunz E., La Barre J. Contribution a l'etude des variations physiologiques de la secretion interne du pancreas: Relations entre les secretions externe et interne du pancreas. *Arch. Int. Physiol. Biochim.*, 1929, 31, pp. 20–44.

**Saprina Tat'yana V.** (✉), Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

**Timokhina Yekaterina S.**, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

**Musina Nadezhda N.**, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

**Prokhorenko Tat'yana.S.**, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

**Tashireva Lyubov A.**, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

**Goncharevich Olga K.**, Tomsk Hospital of FSU „Siberian Regional Medical Center“ of Healthcare of Russia, Tomsk, Russian Federation.

✉ **Saprina Tat'yana V.**, Ph. +7 (382-2) 53-15-87; e-mail: tvsaprina@sibmail.com