Ожирение и метаболизм. 2016;13(2):3-6
DOI: 10.14341/OMET201623-6

Review

Латентный аутоиммунный диабет взрослых: роль инкретинов в патогенезе, возможность комбинированной терапии агонистами глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и инсулином

Силко Ю.В.*, Никонова Т.В., Шестакова М.В.

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва

В последнее время в мировой литературе обсуждается бигормональная теория развития аутоиммунного сахарного диабета (СД). Кроме дефицита инсулина, в развитии и прогрессировании СД 1 типа (СД1) рассматривается неадекватная супрессия глюкагона, а также сниженный инкретиновый ответ. Испытания на животных демонстрируют участие глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) в β-клеточной пролиферации и снижении апоптоза. В обзоре систематизирована информация, касающаяся функционирования инкретиновой системы у пациентов с СД1 и LADA, представлены исследования по опыту применения агонистов ГПП-1 при аутоиммунном СД.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, LADA, инкретины, ГПП-1, глюкагоноподобный пептид-1.

Latent autoimmune diabetes of adults: the role of incretins in the pathogenesis and glucagon-like peptide-1 for treatmen

Silko Y.V., Nikonova T.V, Shestakova M.V.
Endocrinology Research Centre; Ul. Dmitry Ulyanova dom 11, Moscow, Russia, 117036

Recently, the bihormonal theory of the autoimmune diabetes development is discussed in the world literature. The abnormal suppression of glucagon and reduced incretin response are considered in the development and progression of type 1 diabetes mellitus in addition to insulin deficiency. Animal studies demonstrate a GLP-1 – role in beta cell-proliferation and decrease in apoptosis. The information concerning the functioning of the incretin system in patients with type 1 diabetes and LADA is systematized in the present review. We also discuss the studies of the use of GLP-1 agonists in patients with autoimmune diabetes.

Keywords: type 1 diabetes mellitus, LADA, incretins, GLP -1, glucagon-like peptide-1.

**Автор для переписки/Correspondence author – alekseevauv@bk.ru*
DOI: 10.14341/OMET201623-6

Введение

Агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа (ДПП-4) широко применяются для лечения сахарного диабета (СД) 2 типа с хорошим клиническим эффектом [1]. Единственным одобренным лечением для СД 1 типа (СД1) является инсулинотерапия, при которой адекватный контроль гликемии часто сопровождается гипогликемией и увеличением веса. В поисках альтернативного метода лечения аутоиммунного СД научные исследования устремились в сторону изучения механизма регуляции гомеостаза глюкозы посредством гормонов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), называемых инкретинами. ГПП-1 глюкозозависимо снижает секрецию глюкагона, стимулирует секрецию инсулина, индуцирует увеличение содержания (запаса) инсулина в β-клетках. Кроме того, ГПП-1 замедляет опорожнение желудка и способствует ускорению чувства насыщения [2].Испытания на животных демонстрируют участие ГПП-1 в β-клеточной пролиферации, повышении неогенеза и снижении апоптоза β-клеток, что способствует их регенерации и повышению массы [3, 4].

Имеющиеся на сегодняшний день исследования по изучению секреции инкретинов при аутоиммунном СД немногочисленны, и их результаты неоднозначны. Ряд исследователей указывают на сниженную секрецию инкретинов и неадекватную супрессию глюкагона при СД1 и LADA [5, 6]. Таким образом, агонисты ГПП-1 представляются многообещающими препаратами для лечения СД1.

В данном обзоре обобщена и систематизирована информация, касающаяся функционирования инкретиновой системы у пациентов с СД1 и LADA. Представлены исследования по опыту применения агонистов ГПП-1 при аутоиммунном СД. Возможно, более детальное изучение особенностей секреции инкретинов при аутоиммунном СД позволит модифицировать применяемые в настоящее время терапевтические методы.

Ожирение и метаболизм. 2016;13(2):3-6
DOI: 10.14341/OMET201623-6

Патофизиологические основы LADA, обоснование применения инкретинов в терапии.

СД1 – заболевание, характеризующееся развитием абсолютной инсулиновой недостаточности, которая возникает вследствие аутоиммунной деструкции панкреатических β-клеток. Она становится очевидной, когда количество β-клеток снижается ниже порога, необходимого для секреции инсулина, достаточного для поддержания нормальной толерантности к глюкозе. На момент постановки диагноза многие пациенты с СД1 еще имеют остаточную секрецию β-клеток, которая может быть сохранена.

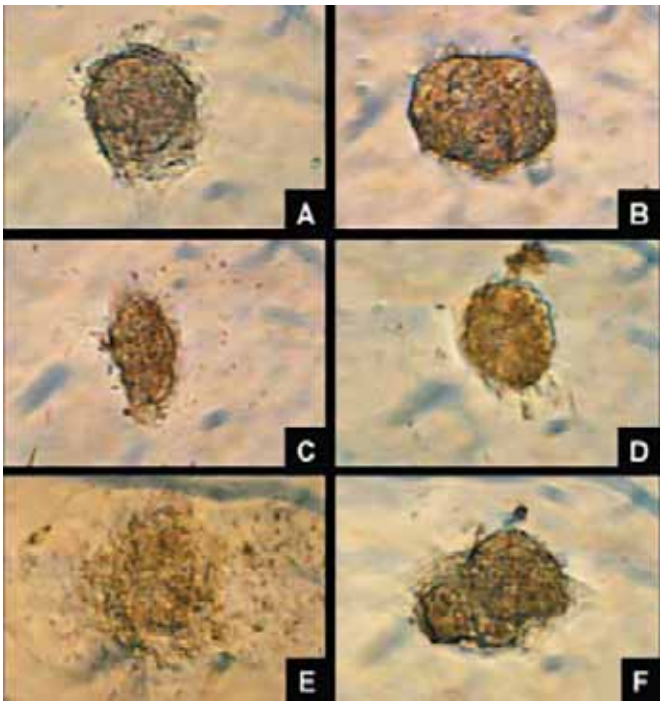
В настоящее время кроме классической быстропрогрессирующей формы аутоиммунного диабета выделяют латентный аутоиммунный диабет взрослых (LADA), для которого характерен возраст дебюта старше 30 лет, клиническая картина СД 2 типа (СД2) в начале заболевания и наличие антител к β-клеткам, которые отличают LADA от СД2, при этом в дебюте LADA обычно отсутствует потребность в инсулинотерапии, что отличает его от СД1 [7]. ВОЗ определяет LADA как латентную форму СД1 [8].

Несмотря на некоторые патогенетические отличия СД1 и LADA, аутоиммунная деструкция продолжается при обеих формах аутоиммунного СД, пока все β-клетки не будут разрушены.

Помимо аутоиммунной деструкции β-клеток, в патогенезе LADA играют роль инсулинорезистентность и неаутоиммунная дисфункция β-клеток [9] (рис. 1).

С целью оценить потенциальные возможности ГПП-1 в улучшении жизнеспособности и функции только что изолированных клеток островков Лангерганса человека было проведено исследование in vitro. Панкреатические клетки культивировались на протяжении пяти дней при условии наличия или отсутствия ГПП-1 (рис. 2).

Во время пятидневного культивирования панкреатические клетки контрольной группы продемонстрировали важные морфологические изменения [10]. В первый день клетки сохраняли свою физиологическую сферическую форму (панель А). На третий день



Островковые клетки с ГПП-1 были способны сохранить свою структуру длительное время.

Рис. 2. Сохранение морфологии клеток островков Лангерганса человека (адаптировано из Farilla L. Endocrinology. 2003; 144: 5149–5158).

панкреатические клетки демонстрировали прогрессивное нарушение структуры, теряя клеточную мембрану, которая их окружала (панель С).

На пятый день трехмерная структура множества клеточных агрегаций ухудшилась до двухмерной структуры, типичной для клеточного монослоя (панель Е). И напротив, клетки островков Лангерганса, которые находились вместе с ГПП-1, сохраняли свою трехмерную клеточную структуру длительный период времени (панель B, D, F). В целом, число клеточных колоний с сохраненной трехмерной структурой на пятый день уменьшилось на 45% в группе контроля по сравнению с 15% снижением в группе с ГПП-1 ($p<0,01$).

Дополнительный анализ показал, что на 3-й день количество апоптотических клеток было значительно ниже в группе клеток островков Лангерганса с ГПП-1

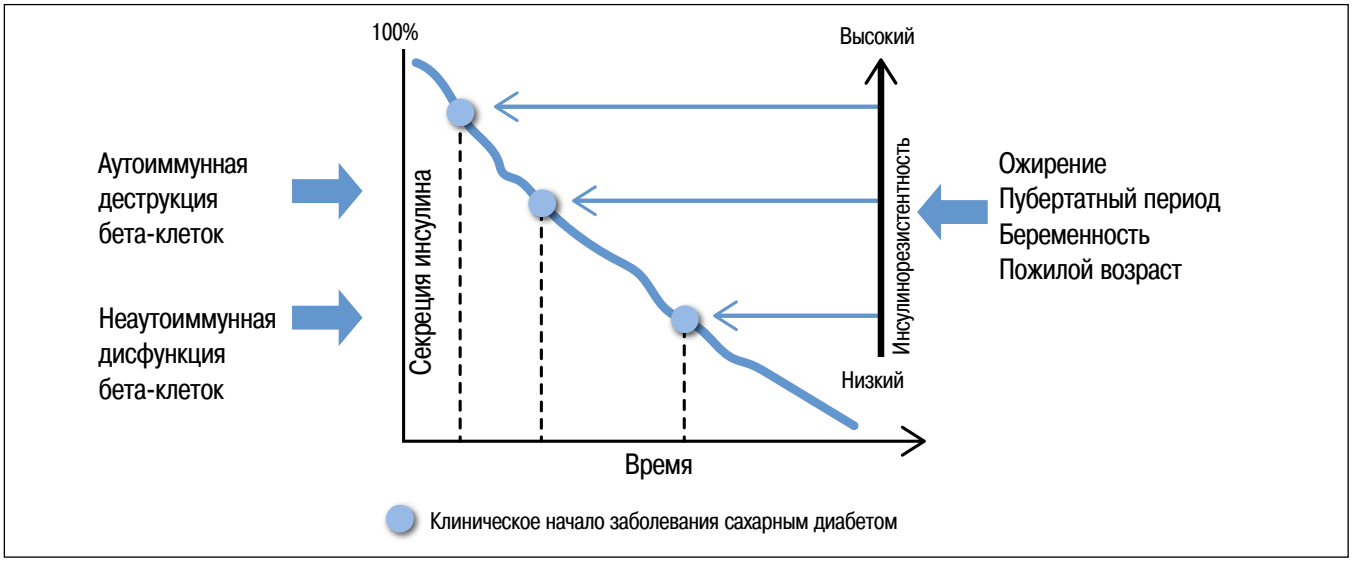


Рис. 1. Патогенез LADA (адаптировано из Redondo M.J. Diabetes. 2013 Feb; 62(2): 339–340).

DOI: 10.14341/OMET201623-6

по сравнению с группой контроля (6,1% против 15,5% соответственно; p<0,01), на 5-й день (8,9% против 18,9% соответственно; p<0,01). Внутриклеточное содержание инсулина увеличилось в островковых клетках, культивированных с ГПП-1, по сравнению с контрольной группой (p<0,001 на пятый день).

Результаты этих исследований подтверждают очевидность того, что ГПП-1 сохраняет морфологию и функцию островковых клеток и ингибирует клеточный апоптоз.

Кроме недостаточности инсулина, в патогенезе аутоиммунного СД рассматривается неадекватная супрессия глюкагона в ответ на гипергликемию, дисбаланс инсулин/глюкагон в портальной циркуляции, дефект контррегуляции глюкагона, а также сниженный инкретиновый ответ, что продемонстрировано рядом исследований [11].

Таким образом, применение агонистов рецепторов ГПП-1 в терапии LADA является патогенетически обоснованным.

Эндогенная секреция ГПП-1 и глюкагона при аутоиммунном СД

На сегодняшний день исследования, посвященные изучению секреции ГПП-1 при СД1 в физиологических условиях, немногочисленны, результаты неоднозначны.

R. Lugari с соавт. установили, что концентрации ГПП-1 натощак у пациентов с СД1 не отличались от лиц без диабета. Но при СД1 постпрандиальная секреция ГПП-1 практически отсутствовала [12]. В противоположность T. Vilsbøll с соавт. была обнаружена сравнимая с группой контроля постпрандиальная секреция ГПП-1 у пациентов с СД1 [13].

По результатам одного из исследований у пациентов с СД1 ферментативная активность ДПП-4 была выше, что может свидетельствовать о более низких концентрациях ГПП-1 [14].

Немногочисленные исследования посвящены секреции инкретинов и глюкагона при LADA. Описано меньшее снижение концентраций глюкагона в ответ на введение глюкозы у пациентов с LADA по сравнению со здоровыми [6].

Применение агонистов рецептора ГПП-1 при СД1 и LADA

Учитывая появившиеся в литературе сообщения о сниженном инкретиновом ответе и недостаточном подавлении глюкагона при аутоиммунном СД, возник интерес к изучению эффектов агонистов рецептора ГПП-1 в сочетании с инсулинотерапией у этой категории пациентов.

В одном из таких исследований сравнивали эффективность добавления к инсулинотерапии Лираглутида у пациентов с СД1 на протяжении 4 недель по сравнению с монотерапией инсулином. При этом исследуемые были разделены на «С-пептид-положительных» (имеющих остаточную секрецию С-пептида) и на «С-пептид-отрицательных». В результате суточные дозы инсулина в обеих группах пациентов, получающих Лираглутид, снизились (p<0,001 и p<0,01 соответственно). В этих группах также снизился гликированный гемоглобин (HbA_1c). К 4-й неделе было отмечено снижение площади под кривой (ППК) для глюкагона (p=0,002).Однако концентрации глюкагона натощак на 0-й и 4-й неделях исследования значимо не отличались [15].

В другом исследовании Лираглутид назначался в дополнение к инсулинотерапии лицам с СД1 на более длительный срок – 6 месяцев. Через 6 месяцев усиление терапии Лираглутидом также способствовало снижению гликемии натощак, снижению HbA_1c (с 6,5% до 6,1%, p=0,02), редукции доз инсулинов. Было отмечено снижение массы тела (4,5±1,5 кг, p=0,02). Учащения случаев гипогликемии не наблюдалось [16].

Рядом исследований также продемонстрированы положительные эффекты экзогенного ГПП-1 на снижение концентраций постпрандиальной гликемии, снижение концентраций глюкагона [17, 18], гликированного гемоглобина и суточных доз экзогенно-вводимого инсулина при СД1 [19].

В противоположность J.J. Meier с коллегами сообщили об отсутствии эффекта инфузии ГПП-1 на концентрацию глюкагона у пациентов без гипергликемии натощак, значения глюкозы при этом оставались относительно стабильными [20, 11].

Кроме того, в одном из исследований было обнаружено транзиторное повышение концентраций С-пептида натощак у «С-пептид-положительных» пациентов [17].

Заключение

Таким образом, применение агонистов рецепторов ГПП-1 в терапии LADA является патогенетически обоснованным. Комбинация инсулинотерапии с инкретинами, вероятно, может замедлить прогрессирование аутоиммунного СД и продлить ремиссию.

Кроме того, добавление к инсулинотерапии препаратов на основе ГПП-1 может оказать дополнительный положительный эффект на снижение гликемии и гликированного гемоглобина, уменьшение суточных доз инсулинов у пациентов с аутоиммунным СД, снижение и стабилизацию колебаний постпрандиальной гликемии.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Работа выполнена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Ожирение и метаболизм. 2016;13(2):3-6

DOI: 10.14341/OMET201623-6

Литература | References

1. Шестакова М.В. Роль аналога человеческого глюкагоноподобногопептида-1 в терапии сахарного диабета 2 типа // Сахарный диабет. – 2010. – Т. 13. – №3 – С. 106-109. [Shestakova MV. The role of human glucagon-like peptide-1 analog in therapy of type 2 dianetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2010;13(3):106-109. (In Russ).] doi:10.14341/2072-0351-5497
2. Wu T, Rayner CK, Horowitz M. Incretins. In: Herzig S, editor. Metabolic Control. Cham: Springer International Publishing; 2015. p. 137-171. doi:10.1007/164_2015_9
3. Bosi E. Time for Testing Incretin Therapies in Early Type 1 Diabetes? *JCEM*. 2010;95(6):2607-9. doi:10.1210/jc.2009-2741
4. Pettus J, Hirsch I, Edelman S. GLP-1 agonists in type 1 diabetes. *Clinical Immunology*. 2013;149(3):317-23. doi:10.1016/j.clim.2013.04.006
5. Unger J. Rationale Use of GLP-1 Receptor Agonists in Patients with Type 1 Diabetes. *Current Diabetes Reports*. 2013;13(5):663-8. doi:10.1007/s11892-013-0404-x
6. Carlsson Å, Sundkvist G, Groop L, Tuomi T. Insulin and Glucagon Secretion in Patients with Slowly Progressing Autoimmune Diabetes (LADA)1. *JCEM*. 2000;85(1):76-80. doi:10.1210/jcem.85.1.6228
7. Дедов И.И., Шестакова М.В., Кураева Т.Л., и др. Нозологическая гетерогенность, молекулярная генетика и иммунология аутоиммунного сахарного диабета. // Вестник РАМН. – 2015. – Т. 70. – № 2. – С. 132-138. [Dedov II, Shestakova MV, Kuraeva TL, et al. Nozological Heterogeneity, Molecular Genetics and Immunology of Autoimmune Diabetes Mellitus. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2015;70(2):132-8. (In Russ).] doi:10.15690/vramn.v70i2.1305
8. Никонова Т.В. Сахарный диабет 1 типа и латентный аутоиммунный диабет взрослых (LADA): клинические, иммуногенетические и гормонально-метаболические аспекты: Дисс. ... док. мед. наук, – Москва. 2011. [Nikonova TV. Sakharnyy diabet 1 tipa i latentnyy autoimmunnyy diabet vzroslykh (LADA): klinicheskie, immunogeneticheskie i gormonal'no-metabolicheskie aspekty [dissertation] Moscow; 2011. (In Russ).] Доступно по: http://www.dissercat.com/content/sakharnyi-diabet-1-tipa-i-latentnyi-autoimmunnyi-diabet-vzroslykh-lada-klinicheskie-immuno-g Ссылка активна на 26.06.2016.
9. Redondo MJ. LADA: Time for a New Definition. *Diabetes*. 2013;62(2):339-40. doi:10.2337/db12-1171.
10. Farilla L, Bulotta A, Hirshberg B, et al. Glucagon-Like Peptide 1 Inhibits Cell Apoptosis and Improves Glucose Responsiveness of Freshly Isolated Human Islets. *Endocrinology*. 2003;144(12):5149-58. doi:10.1210/en.2003-0323
11. Issa CM, Azar ST. Possible Role of GLP-1 and Its Agonists in the Treatment of Type 1 Diabetes Mellitus. *Current Diabetes Reports*. 2012;12(5):560-7. doi:10.1007/s11892-012-0291-6
12. Lugari R, Dell'Anna C, Ugolotti D, et al. Effect of Nutrient Ingestion on Glucagon-Like Peptide 1 (7-36 Amide) Secretion in Human Type 1 and Type 2 Diabetes. *Hormone and Metabolic Research*. 2007;32(10):424-8. doi:10.1055/s-2007-978665
13. Vilsbøll T, Krarup T, Sonne J, et al. Incretin Secretion in Relation to Meal Size and Body Weight in Healthy Subjects and People with Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus. *JCEM*. 2003;88(6):2706-13. doi:10.1210/jc.2002-021873
14. Varga T, Firneisz G, Nagy G, Somogyi A. Elevated serum dipeptidyl peptidase-4 activity in type 1 diabetes mellitus: a direct comparison. *Orvosi Hetilap*. 2010;151(22):899-902. doi:10.1556/oh.2010.28842
15. Kielgast U, Krarup T, Holst JJ, Madsbad S. Four Weeks of Treatment With Liraglutide Reduces Insulin Dose Without Loss of Glycemic Control in Type 1 Diabetic Patients With and Without Residual β-Cell Function. *Diabetes Care*. 2011;34(7):1463-8. doi:10.2337/dc11-0096
16. Varanasi A, Bellini N, Rawal D, Vora M, Makdissi A, Dhindsa S, et al. Liraglutide as additional treatment for type 1 diabetes. *European Journal of Endocrinology*. 2011;165(1):77-84. doi:10.1530/eje-11-0330
17. Kielgast U, Holst JJ, Madsbad S. Antidiabetic Actions of Endogenous and Exogenous GLP-1 in Type 1 Diabetic Patients With and Without Residual β-Cell Function. *Diabetes*. 2011;60(5):1599-607. doi:10.2337/db10-1790
18. Behme MT, Dupré J, McDonald TJ. Glucagon-like peptide 1 improved glycemic control in type 1 diabetes. *BMC Endocr Disord*. 2003;3(1). doi: 10.1186/1472-6823-3-3.
19. Harrison LB, Mora PF, Clark GO, Lingvay I. Type 1 Diabetes Treatment Beyond Insulin. *J Invest Med*. 2013;61(1):40-44.
20. Meier JJ, Nauck MA. Glucagon-like peptide 1(GLP-1) in biology and pathology. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2005;21(2):91-117. doi:10.1002/dmrr.53

Информация об авторах [Authors Info]

Силко Юлия Викторовна, аспирант [**Yulia V. Silko**, postgraduate student]. Адрес: 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11. [Address: 11, Dm. Ulyanova street, Moscow, 117036 Russian Federation]. E-mail: alekseevauv@bk.ru

Никонова Татьяна Васильевна, д.м.н. [Tatiana V. Nikonova, MD, PhD] eLibrary SPIN: 8863-0201. Шестакова Марина Владимировна, д.м.н., профессор, член-корр. РАН [Marina V. Shestakova, MD, PhD, Professor, correspondence fellow of Russian Academy of Sciences]; eLibrary SPIN: 7584-7015.

Цитировать:

Силко Ю.В., Никонова Т.В., Шестакова М.В. Латентный аутоиммунный диабет взрослых: роль инкретинов в патогенезе, возможность комбинированной терапии агонистами глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и инсулином // Ожирение и метаболизм. — 2016. — Т.13. — №2. — С.3-6. doi: 10.14341/OMET201623-6

To cite this article:

Silko YV, Nikonova TV, Shestakova MV. Incretins role in Latent autoimmune diabetes of adults pathogenesis, the possibility of therapy with combination of glucagon-like peptide-1 agonist (GLP-1) and insulin. *Obesity and metabolism*. 2016;13(2):3-6. doi: 10.14341/OMET201623-6