

Глюкозозависимый инсулинотропный полипептид – новое звено в развитии ожирения

Шестакова Е.А.^{1*}, Ильин А.В.¹, Шестакова М.В.^{1,2}, Дедов И.И.¹

¹ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва
(директор – академик РАН И.И. Дедов)

²ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва
(ректор – чл.-корр. РАН П.В. Глыбочко)

Актуальность. Глюкозозависимый инсулинотропный полипептид (ГИП) наряду с глюкагоноподобным пептидом-1 (ГПП-1) является интестинальным инкретиновым гормоном, стимулирующим секрецию инсулина в ответ на прием пищи. В последние годы активно обсуждается возможное участие ГИП в развитии ожирения.

Цель. Целью настоящего исследования была оценка стимулированной секреции гормонов инкретинового ряда (ГИП и ГПП-1) у лиц с факторами риска сахарного диабета 2 типа (СД2) и различными индексами массы тела (ИМТ).

Материалы и методы. Оценка секреции ГИП и ГПП-1 в ходе перорального глюкозотолерантного теста с 75 г глюкозы (исходно, на 30 и 120 минутах) проведена у 127 пациентов с факторами риска СД 2.

Результаты. В исследовании отмечались достоверно значимо более высокие уровни ГИП в группе пациентов с ИМТ \geq 35 кг/м² по сравнению с лицами с меньшим ИМТ как натощак, так и в ходе нагрузки. Аналогично стимулированная секреция ГИП была достоверно выше у лиц с наличием инсулинорезистентности (определенной по показателю HOMA-IR) по сравнению с лицами без таковой. Отличия в стимулированной секреции ГПП-1 в группах лиц с различным ИМТ не были достоверными.

Заключение. Полученная в нашем исследовании взаимосвязь ГИП со степенью ожирения позволяет предположить участие этого гормона в регуляции жирового обмена.

Ключевые слова: глюкозозависимый инсулинотропный полипептид, глюкагоноподобный пептид 1, ожирение, сахарный диабет 2 типа

Glucose-dependent insulintropic polypeptide – a new link in the development of obesity

Shestakova E.A. ^{1*}, Il'in A.V.¹, Shestakova M.V.^{1,2}, Dedov I.I.¹

¹Endocrinology Research Centre; Dmitriya Ulyanova st.,11; Moscow, Russia, 117036

²I.M. Sechenov's First Moscow State Medical University; Trubetskaya st.,8/2; Moscow, Russia, 119991

Objective. Glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP) as well as glucagon-like peptide-1 (GLP-1) is intestinal incretin hormone that stimulates insulin secretion in response to feeding. Much evidence of GIP contribution to obesity development has been found recently.

Aim. The aim of the study was to evaluate glucose-stimulated GIP and GLP-1 secretion in people with type 2 diabetes (T2D) risk factors and different body mass index (BMI).

Materials and methods. Total GIP and GLP-1 secretion was estimated in 127 patients with T2D risk factors during OGTT (75 g glucose) on 0, 30 and 120 minutes.

Results. Patients with BMI \geq 35 kg/m² had significantly higher fasting and stimulated GIP levels than participants with lower BMI. GIP secretion was also higher in patients with insulinresistance estimated by HOMA-IR compared to non-insulinresistant patients. Difference in GLP-1 secretion in patients within several BMI groups was nonsignificant.

Conclusion. Our results suggest that GIP is related to obesity degree, that means it can play a role in lipid metabolism and obesity development.

Keywords: glucose-dependent insulintropic polypeptide, glucagon-like peptide-1, obesity, type 2 diabetes

*Автор для переписки/Correspondence author – katiashestakova@mail.ru

DOI: 10.14341/OMET2015116-19

Введение

Глюкозозависимый инсулинотропный полипептид (ГИП) – это гормон, преимущественно секретируемый К-клетками проксимального отдела тонкой кишки (двенадцатиперстной и тощей) в ответ на посту-

пление пищи [1–3]. ГИП, наподобие глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), стимулирует глюкозозависимую секрецию инсулина. Оба инкретиновых гормона, ГИП и ГПП-1, обеспечивают быструю инсулин-опосредованную утилизацию глюкозы тканями после приема пищи [4].

DOI: 10.14341/OMET2015116-19

Исследования последних лет были преимущественно направлены на изучение свойств ГПП-1 и применение аналогов и миметиков этого гормона с целью лечения сахарного диабета 2 типа (СД2) [5]. Тем не менее, ГИП также не оставался в стороне от внимания ученых: исследования в области молекулярной биологии открыли большой потенциал ГИП, продемонстрировав наличие рецепторов к этому гормону не только в ткани поджелудочной железы и тонкой кишки, но и жировой ткани, коре надпочечников, легких, гипофизе, миокарде, костной ткани, некоторых структурах головного мозга и др. [1]. Влияние ГИП на многие из этих органов до настоящего времени остается неясным, но уже имеются данные, в частности, о стимулирующем эффекте ГИП на секрецию кортизола и формирование костного матрикса [1].

Обнаружение рецепторов к ГИП на поверхности адипоцитов [6] позволило предположить наличие у ГИП эффектов, связанных с жировым обменом. Существует несколько доказательств участия ГИП в жировом метаболизме [2, 3]. Во-первых, употребление жиров в большей степени стимулирует секрецию ГИП, чем прием углеводов или белков. Во-вторых, диета с высоким содержанием жиров приводит к К-клеточной гиперплазии, повышению экспрессии гена ГИП и увеличению его концентрации в крови. Наконец, на клеточном уровне активация рецептора к ГИП на адипоците приводит к анаболическим эффектам, в том числе усилению поступления глюкозы в ткани, увеличению активности липопротеинлипазы, синтезу свободных жирных кислот. Эти данные говорят в пользу того, что ГИП является важным участником жирового метаболизма.

Целью нашего исследования было оценить стимулированную секрецию гормонов инкретинового ряда (ГПП-1 и ГИП) у лиц с факторами риска СД2 и различными индексами массы тела (ИМТ), степенью инсулинорезистентности и висцерального ожирения.

Материалы и методы

В исследование были включены 127 лиц с факторами риска развития СД2, такими как: возраст ≥ 45 лет; избыточная масса тела или ожирение ($\text{ИМТ} \geq 25 \text{ кг/м}^2$); семейный анамнез СД (родители или сибсы с СД2); привычно низкая физическая активность; нарушенная гликемия натощак (НГН) или нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) в анамнезе; гестационный СД или рождение крупного плода ($> 4 \text{ кг}$) в анамнезе. В исследование были включены пациенты, не получавшие ранее сахароснижающей терапии. Исследовательская работа была одобрена Этическим комитетом ФГБУ ЭНЦ.

У включенных лиц оценивали антропометрические показатели: рост, вес, рассчитывали ИМТ по формуле $\text{ИМТ} (\text{кг/м}^2) = \text{масса} (\text{кг}) / \text{рост}^2 (\text{м}^2)$, определяли окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ), соотношение ОТ/ОБ. В зависимости от ОТ выделяли лиц с висцеральным ожирением по критериям Американской диабетической ассоциации (у мужчин ОТ более 102 см, у женщин – более 88 см).

Всем включенным в исследование пациентам был проведен пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ). По результатам ПГТТ в соответствии с кри-

териями ВОЗ 2006 г. устанавливалось состояние углеводного обмена: норма, НТГ, НГН или СД. Каждое взятие крови на 0-й, 30-й и 120-й минутах проводилось в одну пробирку для сыворотки с разделительным гелем (биохимические показатели) и в 2 пробирки с ЭДТА (глюкоза и гормональные показатели). Кровь во всех пробирках была центрифугирована в течение 15 минут после взятия; глюкоза и инсулин определялись в день взятия крови. Из одной пробирки с ЭДТА после центрифугирования отделена плазма и заморожена при -30°C для последующего определения ГПП-1, ГИП. Промежуточная точка (30 минут) определялась для оценки пиковой секреции гормонов. Для каждого исследованного гормона на основании его концентрации исходной, на 30-й и 120-й минутах теста была рассчитана площадь под кривой (ППК).

Определение в плазме уровня глюкозы проводили на биохимическом анализаторе Architect c4000 (Abbott Diagnostics, Abbott Park, IL, USA) стандартными наборами фирмы.

Определение инсулина проводилось методом усиленной хемилюминесценции на анализаторе COBAS 6000. Суммарный ГПП-1 определялся методом ИФА (ELISA) наборами компании BioVendor. Суммарный ГИП определялся методом ИФА наборами компании USCN. Данные наборы специфичны по отношению к исследуемому веществу и не демонстрируют перекрестной реактивности между ГПП-1/ГПП-2/ГИП/глюкагоном/глицентинном. Исследования проведены в лаборатории ФГБУ ЭНЦ.

Индекс инсулинорезистентности НОМА-IR рассчитывался по формуле $\text{глюкоза натощак} (\text{ммоль/л}) \times \text{инсулин натощак} (\text{мкЕд/мл}) / 22,5$. Выделялись пациенты с инсулинорезистентностью при НОМА-индексе $\geq 2,7$.

Ввод данных, их редактирование и статистический анализ осуществлялся исходно в пакете Stat, а затем в системе статистического анализа данных и извлечения информации SAS (Statistical Analysis System). Описательные числовые характеристики исследуемых переменных: средние, частоты, стандартные отклонения и стандартные ошибки средних получались с помощью процедур PROC SUMMARY, PROC UNIVARIATE, PROC FREQ. Использовались стандартные критерии

Таблица 1

Показатели	Клиническая характеристика обследованных лиц с различным ИМТ			p
	Группа 1 <30 кг/м ²	Группа 2 30–34,9 кг/м ²	Группа 3 ≥35 кг/м ²	
Число обследованных	51	31	45	
Возраст, лет	58,8±2,34* ³	58,2±3,37	50,5±2,56* ¹	<0,03
Пол (м/ж) n, %	30/21 (59/41)	16/15 (52/48)	20/25 (44/56)	нд
Тип нарушения УО (норма/НТГ±НГН/СД)	13/18/20 (26/35/39%)	4/11/16 (13/35/52%)	11/15/19 (25/33/42%)	нд
ИМТ, кг/м ²	26,8±0,7	32,1±1,1	42,7±0,8	0,0001
Висц. ожирение (нет/есть) n, %	22/29 (43/57)	1/30 (3/97)	0/44 (0/100)	0,001
НОМА-IR	1,9±0,35* ^{2,3}	2,9±0,39* ¹	3,5±0,28* ¹	<0,05
ОТ, см	95,9±2,19	108,5±3,15	127,8±2,39	0,0001
ОБ, см	104,9±1,71	115,3±2,46	131,5±1,87	0,0001
ОТ/ОБ	0,91±0,01* ³	0,94±0,02	0,97±0,02* ¹	<0,01

Указывались средние значения \pm CO; УО – углеводный обмен; висц. – висцеральное; ОТ – окружность талии; ОБ – окружность бедер; нд – недостоверно

*Статистически достоверные различия по сравнению с указанной группой

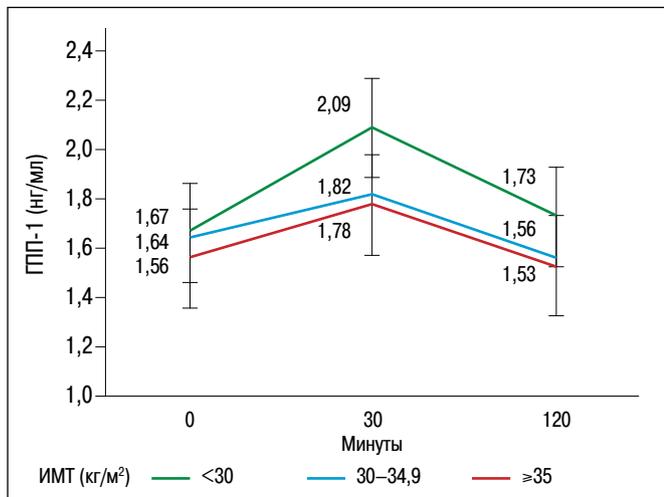


Рис. 1. Динамика секреции ГПП-1 в ходе ПГТТ в группах лиц с различным ИМТ.

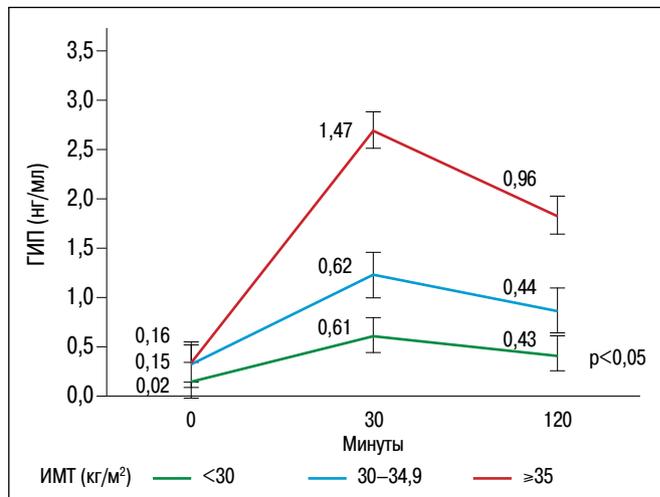


Рис. 2. Динамика секреции ГИП в ходе ПГТТ в группах лиц с различным ИМТ.

рии значимости: χ -квадрат, t-тест Стьюдента (двух-выборочный и парный) и критерий Фишера (F-тест) дисперсионного анализа. Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Клиническая характеристика обследованных больных представлена в таблице 1.

А) Оценка секреции ГПП-1 в ходе ПГТТ

При разделении обследуемых лиц по ИМТ в нашем исследовании наблюдался более высокий прирост ГПП-1 у пациентов с ИМТ < 30 кг/м², однако различия между тремя группами были незначимы (рис. 1).

При разделении больных на группы по наличию висцерального ожирения достоверно большая площадь под кривой ГПП-1 отмечалась у больных без висцерального ожирения (2,1±0,16 против 1,6±0,14 в группе лиц без висцерального ожирения по сравнению с наличием висцерального ожирения, $p < 0,03$). В ряде исследований наблюдалась похожая зависимость секреции ГПП-1 от ИМТ в ходе теста с углеводной нагрузкой: при увеличении ИМТ исследователи отмечали снижение уровня ГПП-1 [7, 8, 9].

Б) Оценка секреции ГИП в ходе ПГТТ

При анализе зависимости динамики секреции ГИП от ИМТ были обнаружены значимо большие значения ГИП в группе пациентов с ИМТ ≥ 35 кг/м² как до углеводной нагрузки, так и в ходе нее (рис. 2).

В таблице 2 представлены значения площади под кривой инкретиновых гормонов у лиц с различным ИМТ.

В) Оценка секреции ГПП-1 и ГИП в ходе ПГТТ в зависимости от наличия инсулинорезистентности

При оценке уровня инкретиновых гормонов в зависимости от наличия у больных инсулинорезистентности наблюдалась достоверно более высокая секреция ГИП в группе пациентов с инсулинорезистентностью (НОМА-IR ≥ 2,7) (рис. 3).

Экспериментальные данные на животных моделях говорят в пользу участия ГИП в развитии ожирения.

Таблица 2

Площади под кривой гормонов инкретинового ряда в ходе ПГТТ у лиц с различным ИМТ

Площадь под кривой в ходе ПГТТ	Группа 1 (<30 кг/м ²)	Группа 2 (30–34,9 кг/м ²)	Группа 3 (≥ 35 кг/м ²)	p
ГПП-1 (нг/мл × ч)	1,9±0,16	1,7±0,22	1,8±0,19	НД
ГИП (нг/мл × ч)	0,6±0,19* ³	0,6±0,26	1,16±0,22* ¹	<0,05

Указывались средние значения ± СО; НД – недостоверно

*Статистически достоверные различия по сравнению с указанной группой

Так, у мышей, лишенных рецепторов к ГИП, не развивается ожирение [10]. Более того, применение антагониста рецептора к ГИП приводило к снижению набора веса у мышей, получающих высококалорийное питание, и к снижению веса у мышей с ожирением [11–14]. Успешные результаты по предотвращению ожирения у грызунов наблюдались в исследовании вакцины против ГИП [15].

Изучение влияния ГИП на развитие ожирения у человека пока не дало однозначных результатов. Выявленная в нашей работе более высокая концентрация ГИП у лиц с ожирением отмечалась также и в ряде исследований, проведенных среди больных с СД2 и ожирением [16–18]. Однако полученные нами результаты, говорящие о более высокой концентрации ГИП в ходе углеводной нагрузки при ИМТ ≥ 35 кг/м², не позволяют ответить на вопрос, является ли увеличение

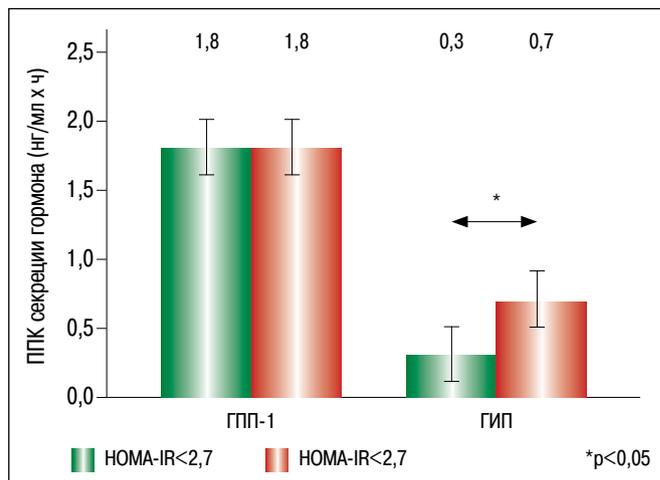


Рис. 3. Уровень гормонов инкретинового ряда (площадь под кривой) в ходе ПГТТ в зависимости от наличия инсулинорезистентности.

DOI: 10.14341/ОМЕТ2015116-19

секреции ГИП у лиц с выраженным ожирением причиной или следствием данного состояния. Скорее всего, ГИП является гормоном, стимулирующим набор веса. Если это будет доказано, то возможно, что снижение веса у больных после проведения шунтирующих бариатрических операций (т.е. операций, исключающих попадание пищи в проксимальный отдел тонкой кишки) происходит не только за счет уменьшения всасывания питательных веществ и более быстрой стимуляции ГПП-1, но и благодаря исключению из пищеварения именно проксимального отдела тонкой кишки, где синтезируется ГИП. Обнаружение у ГИП свойств,

способствующих увеличению массы тела, открывает перспективы для разработки препаратов, тормозящих развитие ГИП-ассоциированного ожирения.

Выводы

Достоверное увеличение секреции ГИП по мере нарастания ИМТ позволяет предположить участие этого гормона в регуляции жирового обмена.

Конфликт интересов

Автор декларирует отсутствие конфликта интересов.

Литература

1. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of Incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology*. 2007;132(6):2131–57. PMID:17498508 doi: 10.1053/j.gastro.2007.03.054.
2. Holst JJ. On the Physiology of GIP and GLP-1. *Hormone and Metabolic Research*. 2004;36(11/12):747–54. PMID:15655703 doi: 10.1055/s-2004-826158.
3. Meier JJ, Nauck MA. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide/gastric inhibitory polypeptide. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;18(4):587–606. PMID:15533777 doi: 10.1016/j.beem.2004.08.007.
4. Дедов И.И., Шестакова М.В. Инкретины: новая веха в лечении сахарного диабета 2 типа. – М.: Дипак; 2010. 92 с. [Dedov II, Shestakova MV. Inkretiny: novaya vekha v lechenii sakharnogo diabeta 2 tipa. Moscow: Dipak; 2010. (In Russ).]
5. Green BD, Flatt PR. Incretin hormone mimetics and analogues in diabetes therapeutics. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007;21(4):497–516. PMID:18054732 doi: 10.1016/j.beem.2007.09.003.
6. Yip RGC, Boylan MO, Kieffer TJ, Wolfe MM. Functional GIP Receptors Are Present on Adipocytes. *Endocrinology*. 1998;139(9):4004–7. PMID:9724057 doi: 10.1210/endo.139.9.6288.
7. Carr RD, Larsen MO, Jelic K, Lindgren O, Vikman J, Holst JJ, et al. Secretion and Dipeptidyl Peptidase-4-Mediated Metabolism of Incretin Hormones after a Mixed Meal or Glucose Ingestion in Obese Compared to Lean, Nondiabetic Men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010;95(2):872–8. PMID:20008019 doi: 10.1210/jc.2009–2054.
8. Muscelli E, Mari A, Casolaro A, Camastra S, Seghieri G, Gastaldelli A, et al. Separate Impact of Obesity and Glucose Tolerance on the Incretin Effect in Normal Subjects and Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes*. 2007;57(5):1340–8. PMID:18162504 doi: 10.2337/db07-1315.
9. Toft-Nielsen M-B, Damholt MB, Madsbad S, Hilsted LM, Hughes TE, Michelsen BK, et al. Determinants of the Impaired Secretion of Glucagon-Like Peptide-1 in Type 2 Diabetic Patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001;86(8):3717–23. PMID:11502801 doi: 10.1210/jcem.86.8.7750.
10. Miyawaki K, Yamada Y, Ban N, Ihara Y, Tsukiyama K, Zhou H, et al. Inhibition of gastric inhibitory polypeptide signaling prevents obesity. *Nature Medicine*. 2002;8(7):738–42. PMID:12068290 doi: 10.1038/nm727.
11. Gault VA, Irwin N, Green BD, McCluskey JT, Greer B, Bailey CJ, et al. Chemical Ablation of Gastric Inhibitory Polypeptide Receptor Action by Daily (Pro3)GIP Administration Improves Glucose Tolerance and Ameliorates Insulin Resistance and Abnormalities of Islet Structure in Obesity-Related Diabetes. *Diabetes*. 2005;54(8):2436–46. PMID:16046312 doi: 10.2337/diabetes.54.8.2436.
12. Gault VA, McClean PL, Cassidy RS, Irwin N, Flatt PR. Chemical gastric inhibitory polypeptide receptor antagonism protects against obesity, insulin resistance, glucose intolerance and associated disturbances in mice fed high-fat and cafeteria diets. *Diabetologia*. 2007;50(8):1752–62. PMID:17558485 doi: 10.1007/s00125-007-0710-4.
13. Irwin N, McClean PL, O'Harte FPM, Gault VA, Harriott P, Flatt PR. Early administration of the glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor antagonist (Pro3)GIP prevents the development of diabetes and related metabolic abnormalities associated with genetically inherited obesity in ob/ob mice. *Diabetologia*. 2007;50(7):1532–40. PMID:17486314 doi: 10.1007/s00125-007-0692-2.
14. McClean PL, Irwin N, Cassidy RS, Holst JJ, Gault VA, Flatt PR. GIP receptor antagonism reverses obesity, insulin resistance, and associated metabolic disturbances induced in mice by prolonged consumption of high-fat diet. *AJP: Endocrinology and Metabolism*. 2007;293(6):E1746–E55. PMID:17848629 doi: 10.1152/ajpendo.00460.2007.
15. Bartolomucci A, Fulurija A, Lutz TA, Sladko K, Osto M, Wielinga PY, et al. Vaccination against GIP for the Treatment of Obesity. *PLoS ONE*. 2008;3(9):e3163. PMID:18779862 doi: 10.1371/journal.pone.0003163.
16. Holst JJ, Knop FK, Vilsbøll T, Krarup T, Madsbad S. Loss of Incretin Effect Is a Specific, Important, and Early Characteristic of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(Supplement_2):S251–S7. PMID:21525464 doi: 10.2337/dc11-s227.
17. Knop FK, Aaboe K, Vilsbøll T, Vølund A, Holst JJ, Krarup T, et al. Impaired incretin effect and fasting hyperglucagonaemia characterizing type 2 diabetic subjects are early signs of dysmetabolism in obesity. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2012;14(6):500–10. PMID:22171657 doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01549.x.
18. Vilsbøll T, Krarup T, Sonne J, Madsbad S, Vølund A, Juul AG, 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. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003;88(6):2706–13. PMID:12788877 doi: 10.1210/jc.2002-021873.

Шестакова Екатерина Алексеевна

к.м.н., научный сотрудник отделения интервенционной кардиологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва
E-mail: katiashestakova@mail.ru

Ильин Александр Викторович

заведующий лабораторией ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва
E-mail: alexilin2005@yandex.ru

Шестакова Марина Владимировна

д.м.н. проф., член-корр. РАН, директор Института диабета ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, зав. кафедры эндокринологии и диабетологии педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва

Дедов Иван Иванович

академик РАН, директор ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва