

ИНКРЕТИНЫ СЕГОДНЯ: МНОЖЕСТВЕННЫЕ ЭФФЕКТЫ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ



© О.В. Цыганкова^{1,2}, В.В. Веретюк^{3*}, А.С. Аметов⁴

¹Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск

²Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины, филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск

³Городская клиническая поликлиника №20, Новосибирск

⁴Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва

Инкретины: глюкозозависимый инсулинотропный пептид (ГИП) и глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1), открытые еще в начале прошлого века, стали объектом большого научного интереса благодаря своим свойствам по усилению секреции инсулина и снижению уровня глюкозы в крови, но, по мере их изучения, стали активно обсуждаться и их системные эффекты. В частности, инкретинам отводится особая роль в патогенезе ожирения, неалкогольной жировой болезни печени, способности улучшать когнитивные функции, подавлять образование β -амилоидных бляшек, оказывать нефропротекторное действие. Многообещающими выглядят данные о возможной онкопротекции агонистов ГПП-1 в отношении рака простаты и молочной железы.

Настоящий обзор систематизирует данные последних лет о роли и механизмах действия инкретинов на углеводный обмен, а также эффектах, не связанных с гомеостазом глюкозы, что способствует лучшему пониманию потенциальных векторов развития инкретинотропной терапии. Кроме того, детально рассматриваются патогенетические предпосылки и современное состояние проблемы создания инновационных форм гибридных молекул-полиагонистов инкретиновых рецепторов как инновационного направления терапии сахарного диабета (СД).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: инкретины; глюкозозависимый инсулинотропный пептид; глюкагоноподобный пептид 1; кишечные гормоны; глюкагон

INCRETINS TODAY: MULTIPLE EFFECTS AND THERAPEUTIC POTENTIAL

© Oksana V. Tsygankova^{1,2}, Varvara V. Veretyuk^{3*}, Alexander S. Ametov⁴

¹Institution of Higher Education Novosibirsk State Medical, Novosibirsk, Russia

²Research Institute of Therapy and Preventive Medicine, branch of the Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

³City Outpatient Clinic No.20, Novosibirsk, Russia

⁴Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Glucose-dependent insulintropic peptide (GIP) and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) are the incretin hormones initially discovered in the 1960s. GIP and GLP-1 have gained great scientific interest due to their properties in increasing insulin secretion and lowering blood glucose levels. The study of these incretin hormones has progressed substantially in recent decades, in that their systemic effects has begun to be actively discussed. In particular, incretins are involved in the pathogenesis of obesity and non-alcoholic fatty liver disease. Moreover, incretins are able to improve cognitive function, suppress the formation of β -amyloid plaques and provide an oncoprotective effect. Recent data show promising oncoprotective effect of GLP-1 agonists on prostate and breast cancer.

This review provides systematisation of recent data on the role and mechanisms of action of incretin hormones on carbohydrate metabolism, as well as effects not related to glucose homeostasis, which contributes to a better understanding of potential vectors for the development of incretinotropic therapy. In addition, this review offers insight into pathogenic prerequisites and highlights the current issues in creating innovative polyagonists for treatment of type 2 diabetes mellitus.

KEYWORDS: incretins; gastric inhibitory polypeptide; glucagon-like peptide 1; intestinal hormones; glucagon

Поиск терапевтических решений, которые затрагивают не только вопросы обмена глюкозы, но и другие звенья патогенеза системных изменений при сахарном диабете 2 типа (СД₂) и, соответственно, оказывают раннее и максимально эффективное воздействие на ключевые элементы развития его осложнений, актуализируется с каждым годом.

Общепринятая сегодня концепция патогенеза СД₂, наряду с центральным дефектом – прогрессивной потерей массы и функции β -клеток, включает еще 10 компонентов, одним из которых является дисфункция гастроинтестинальных факторов [1, 2]. Среди них особый интерес представляют глюкозозависимый инсулинотропный полипептид (ГИП, glucose-dependent insulintropic polypep-



tide GIP) и глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1, glucagon-like peptide-1 GLP-1), которые выделяются слизистой кишечника и поступают в кровотока в ответ на употребление пищи, индуцируя глюкозозависимую секрецию инсулина поджелудочной железой и подавляя опосредованную глюкозой выработку глюкагона [3].

Интересно, что начало эндокринологии как науке положило изучение взаимосвязи выделения соляной кислоты желудком с секрецией пищеварительных желез других отделов желудочно-кишечного тракта, которая была опосредована химическими менеджерами, циркулирующими в крови [4]. В 1905 г. Э. Старлинг ввел термин «гормон» для обозначения химических веществ, которые выделяются в одном органе и воздействуют на функции другого, описывая результаты совместной с У. Бейлиссом работы по изучению секреции поджелудочной железы. В 1906 г. В. Мооре опубликовал данные об успешном лечении некоторых случаев СД2 с помощью экстракта слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки. По сути, это стало первой попыткой инкретиновой терапии. Несколько десятилетий спустя, в 1932 г. Ля Барр использовал термин «инкретин» (INtestine seCRETion INsulin) для обозначения экстракта слизистой оболочки тонкого кишечника, который вызывает снижение уровня глюкозы в крови, но не стимулирует экзокринную секрецию поджелудочной железы [4, 5].

После выделения инсулина и развития методов его определения в лабораторных условиях изучение инкретинов стало более активным. Различные исследовательские группы в период 1964–1967 гг. независимо друг от друга показали, что пероральное введение глюкозы индуцирует секрецию инсулина в большей степени, чем внутривенное, даже при более низких исходных значениях гликемии. В конце 60-х годов прошлого века Унгер и Эйзенраут предложили термин «энтеро-инсулярная ось», который описывал факторы кишечника, способствующие усилению секреции инсулина после приема пищи. В 1971 г. Джон Браун выделил первый инкретин – ГИП и изучил его аминокислотную последовательность, а в 1985 г. Вольфганг Шмидт выделил и изучил второй – ГПП-1 [6]. В клиническую практику инкретинотропная терапия пришла лишь в 2005 г. [7].

ГЛИКЕМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ СИСТЕМЫ ИНКРЕТИНОВ В НОРМЕ И ПРИ НАЛИЧИИ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

У лиц, не страдающих СД2, эффект инкретинов отвечает за 50–70% секреции инсулина после перорального употребления глюкозы, что свидетельствует о значительном физиологическом значении инкретиновых гормонов в поддержании надлежащего гомеостаза глюкозы. В триаду сигналов, поступающих из желудочно-кишечного тракта и достигающих эндокринной части поджелудочной железы (глюкоза, инкретиновые гормоны, сигналы автономной нервной системы), инкретины вносят наиболее значительный вклад [8]. Гормоны инкретинового ряда, являясь звеньями одной системы, действуют по принципу взаимной регуляции: ГИП, гормон проксимального отдела тонкой кишки, стимулирует продукцию ГПП-1 – гормона дистального отдела тонкой. Вероятно, такое взаимодействие осуществляется посредством ней-

рогуморальных механизмов [9]. Небольшие количества ГПП-1 и ГИП могут секретироваться в α -клетках под воздействием высокой концентрации глюкозы [10].

Секреция инкретинов зависит не только от типа и количества макронутриентов, но и от скорости опорожнения желудка и времени транзита по кишечнику [11]. Кроме того, она модулируется другими кишечными гормонами и подвержена суточным ритмам; так, уровень секреции инкретинов при прочих равных обстоятельствах выше в утреннее время [11, 12]. Индуцированная приемом пищи секреция ГПП-1 обусловлена весом тела, уровнем глюкагона и свободных жирных кислот натощак, а также активностью ДПП-4 и уровнем гликированного гемоглобина [13].

Существует значительное число дополнительных факторов, которые могут объяснить различные результаты исследований по динамике ГИП и ГПП-1 после перорального приема глюкозы или смешанной пищи у пациентов с СД2 в сравнении с контрольной группой лиц. К ним относятся различные популяции, различные методики измерения инкретиновых гормонов, различное количество глюкозы и отличающийся состав смешанной пищи, используемой для перорального теста. Кроме того, неоднократно продемонстрировано различие во влиянии белков, жиров и углеводов на секрецию инкретиновых гормонов у лиц с нормальным весом или ожирением [11]. Так, секреция ГПП-1 при приеме глюкозы или смешанной пищи ниже у лиц с ожирением, а секреция ГИП у лиц с ожирением повышается при приеме глюкозы и снижается при приеме белковой пищи (табл. 1).

Инсулинорезистентность, нарушенная толерантность к глюкозе, скорость опорожнения желудка и прием лекарственных препаратов для снижения уровня глюкозы в крови также оказывают значимые воздействия на секрецию ГИП и ГПП-1 в ответ на пероральную глюкозу или смешанную пищу. Если пациенты получают метформин, стимулирующий секрецию ГПП-1, слишком короткий период «вымывания» в исследовании (менее 7 дней) может стать причиной остаточного стимулирующего эффекта метформина, который будет маскировать потенциальное снижение секреции инкретиновых гормонов и затруднять интерпретацию данных [14]. В табл. 2 систематизированы некоторые результаты исследований в этой области.

Таким образом, несмотря на ряд факторов, затрудняющих интерпретацию данных, некоторые обобщенные заключения выглядят следующим образом.

Таблица 1. Различия в секреторном ответе глюкозозависимого инсулинотропного полипептида и глюкагоноподобного пептида-1 на смешанную пищу и изолированные макронутриенты у лиц с нормальным весом и ожирением (адаптировано [11])

Состав пищи	Секреция ГИП	Секреция ГПП-1
Смешанная пища	↔	↓
Глюкоза	↑	↓
Белки	↓	↔
Жиры	↔	↔

Примечания. * Изменения концентрации общей формы инкретиновых гормонов после приема пищи; ↓ секреция у пациентов с ожирением ниже; ↑ секреция у пациентов с ожирением выше; ↔ отсутствуют отличия в секреции у пациентов с нормальной массой тела или с ожирением

Таблица 2. Факторы, влияющие на секрецию инкретиновых гормонов при сахарном диабете 2 типа (адаптировано [11])

Фактор	Эффекты
Состав пищи	Секреция ГИП и ГПП-1 зависит от стимуляции макронутриентами
Ожирение	Снижение секреции инкретиновых гормонов после приема пищи у лиц с более высоким индексом массы тела
Генетические факторы	Нарушение секреции ГПП-1 после приема глюкозы внутрь у лиц с вариацией в гене <i>KCNQ1</i>
Инсулинорезистентность	Нарушение секреции ГИП и ГПП-1 после смешанного приема пищи у лиц с инсулинорезистентностью
Нарушенная толерантность к глюкозе	Нарушение секреции ГИП при нормальной секреции ГПП-1 после перорального приема глюкозы у лиц с предиабетом; ранние нарушения секреции ГПП-1, но нормальный уровень секреции ГИП и ГПП-1 после перорального приема глюкозы у лиц с предиабетом и ожирением
Опорожнение желудка	Быстрое опорожнение желудка приводит к повышению секреции ГПП-1 после приема смешанной пищи
Бариатрическая хирургия	Уровни ГПП-1 повышены после операции
Гипогликемические лекарственные препараты	Метформин стимулирует секрецию ГПП-1
Дислипидемия	Липотоксичность нарушает секрецию ГПП-1 из энтероэндокринных клеток

Примечания: ГИП - глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид, ГПП-1 - глюкагоноподобный пептид-1.

1. У подавляющего большинства пациентов с СД2 отмечаются нарушения секреции инкретиновых гормонов, нарастающие по мере прогрессирования нарушений углеводного обмена, что проявляется в большей мере при употреблении смешанной пищи, чем при пероральном тесте с глюкозой.
2. Отмечается недостаточная секреция ГПП-1 L-клетками дистальных отделов тонкого кишечника, в то время как секреция ГИП K-клетками проксимальных отделов тонкого кишечника может увеличиваться.
3. Нарушение инкретинового эффекта при СД2 связано не только со снижением секреции инкретинов, но и с развитием инкретинорезистентности, прежде всего в отношении ГИП [11].

В целом у пациентов с СД2, независимо от пола, эффект инкретинов снижается и отвечает только за 20–35% секреции инсулина после перорального употребления глюкозы [7, 11]. Развитие микрососудистых осложнений СД, в частности, диабетической нейропатии с замедлением опорожнения желудка, также негативно отражается на уровне инкретинового ответа, более выражено со стороны ГПП-1 [15].

Причины развития сопутствующей дефициту инкретинов инкретинорезистентности стали объектом многих исследований, в большинстве из которых отмечено, что эффект ГИП снижается более значительно, чем ГПП-1 [8, 16, 17]. Эти процессы имеют место уже при нарушенной толерантности к глюкозе [11, 14]. Более того, снижение инсулиноотропного эффекта ГИП наблюдается также у здоровых лиц с экспериментальной инсулинорезистентностью, вызванной комбинацией диеты с высоким содержанием жиров, малоподвижным образом жизни и стероидной терапией [18]. Эти данные позволяют утверждать, что резистентность β -клеток к инкретинам является ранним проявлением в эволюции нарушений углеводного обмена, которое недостаточно компенсируется повышением их секреции [17].

Потенциальными механизмами нарушения ГИП-индуцированной секреции инсулина при СД2 являются снижение количества рецепторов к нему на β -клетках и нарушение пострецепторного сигнального ответа в рамках генерализованной β -клеточной дисфункции [8, 14, 19]. Помимо этого, нарушение инкретинзависимой инсулиновой секреции при СД2 связано с повреждающим действием гипергликемии на рецепторы ГИП и ГПП-1 [19]. Нормализация гликемии у пациентов с СД2 улучшает и секрецию инсулина, и ответ на ГИП [20]. Липотоксичность также называется одной из определяющих причин резистентности β -клеток к инкретинам, в частности V. Poitout (2013) считает, что восстановление нормальных уровней циркулирующих липидов при диабете будет улучшать ГПП-1-индуцированную секрецию инсулина [21].

Кроме того, были обнаружены два локуса генов (*TCF7L2* и *WFS1*), связанных с риском снижения эффекта ГПП-1 у лиц с СД2, носители которых отличаются снижением инсулиновой секреции при пероральном глюкозотолерантном тесте (ПГТТ) на 15% [22]. Однако опубликованный в январе 2018 г. метаанализ продольных и поперечных исследований, касающийся так называемых «аллелей риска» СД2, продемонстрировал гетерогенность исследованных паттернов, что требует осторожной интерпретации результатов «генетической панели риска» СД2 и дальнейших научных изысканий в этом направлении [23]. В частности, представляет интерес изучение генетических детерминант, определяющих секрецию ГИП и ГПП, чувствительность к инкретинам как ранним патогенетическим игрокам в сценарии развития нарушений углеводного обмена и перспективным терапевтическим агентам для стартового лечения СД2. Учитывая вариабельность ответа на инкретинотропную терапию от пациента к пациенту, ожидается, что выявление генетических детерминант будет способствовать стратификации пациентов

по предполагаемой эффективности и подбору оптимального лечения [24].

Ряд исследователей придерживаются противоположной точки зрения и считают, что у большинства пациентов отмечается достаточная реакция β -клеток для обеспечения адекватного гликемического ответа на инкретиноориентированную терапию. Снижение эффективности препаратов у большинства лиц, скорее всего, связано с самим СД и не является отдельной патофизиологической единицей, а дефектный инсулиновый ответ на ГПП-1 может наблюдаться до клинической манифестации СД2 у некоторых пациентов с генетически определенной ГПП-1 резистентностью [11, 25]. В этой связи представляет интерес опубликованная в 2013 г. аналитическая статья Бо Арена «Инкретиновая дисфункция при диабете 2 типа: клиническое значение и будущие перспективы», где обсуждаются вопросы для будущих клинических исследований, касающиеся роли инкретинов в регуляции островковой функции в нормальных условиях и при СД2, о наличии других гормонов с инкретиновым эффектом, степени влияния гипо- или гипергликемии на инкретиновый дефект, выделении групп лиц с большей или меньшей чувствительностью к инкретиновой терапии, с предпочтительным использованием агонистов ГПП-1 или ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) в зависимости от целого ряда факторов [11].

По мнению автора, спустя несколько лет мы сможем оценить темпы продвижения научных изысканий в каждой из описанных областей.

НЕКОТОРЫЕ НЕГЛИКЕМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ИНКРЕТИНОВ

Помимо инсулотропного действия ГИП и ГПП-1 на панкреатические β -клетки, было обнаружено, что инкретины оказывают широкий спектр биологических эффектов, не связанных со стимулированием секреции инсулина (рис. 1) [6, 17, 19].

ГИП обладает большим потенциалом в стимуляции секреции глюкагона, что особенно наглядно при низких концентрациях глюкозы, в то время как ГПП-1 подавляет секрецию глюкагона наиболее значимо при гипергликемии, что, в свою очередь, приводит к снижению продукции глюкозы в печени [6]. Согласно данным исследований *in vitro* и на животных моделях, ГИП способен подавлять липолиз, стимулировать липогенез и усиливать отложение жира в подкожной клетчатке [26].

В последние годы сформулирована концепция ГИП-ассоциированного ожирения [16]. В экспериментах на трансгенных мышах целенаправленная абляция ГИП-секретирующих K-клеток уменьшала вероятность развития ожирения и инсулинорезистентности на фоне

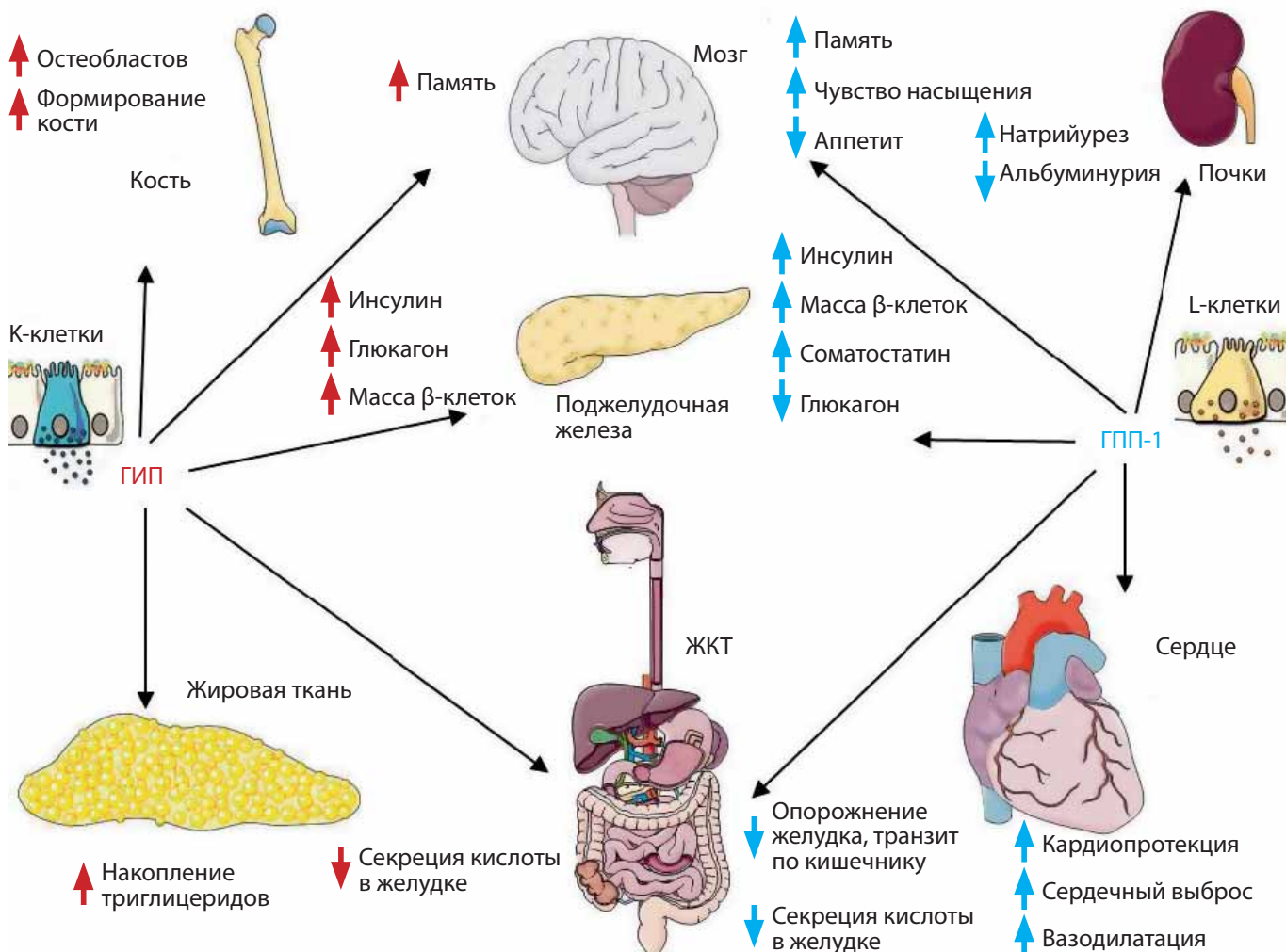


Рис. 1. Биологические эффекты глюкозозависимого инсулотропного полипептида и глюкагоноподобного пептида-1. Графические элементы Servier Medical Art, <https://smart.servier.com> (адаптировано [6, 17, 19, 27]).

Примечания: ГИП - глюкозозависимый инсулотропный полипептид, ГПП-1 - глюкагоноподобный пептид-1, ЖКТ - желудочно-кишечный тракт,

высококалорийной диеты, обогащенной насыщенными жирами [27]. В других работах использование антагонистов ГИП-рецепторов на животных моделях с ожирением и СД2 приводило не только к снижению веса и степени инсулинорезистентности, но и нормализации ряда метаболических показателей (гликемии, HbA_{1c} , инсулинемии, дислипидемии) [28]. Новаторский подход A. Fulurija et al. (2008) с использованием вакцинации, обеспечивающей блокаду ГИП, эффективно уменьшил прирост массы тела у животных на высококалорийной диете и приводил к значимой потере веса у мышей с ожирением. Важно отметить, что вакцинированные мыши не имели признаков интолерантности к глюкозе, в связи с чем авторы заключают, что вакцинация против ГИП может представлять собой новое перспективное направление в лечении ожирения [29]. Интересно, что, подобно блокаде, гиперэкспрессия ГИП также приводит к снижению выраженности ожирения и стеатоза, вызванных высококалорийной диетой, и улучшению гомеостаза глюкозы [30].

Учитывая частую коморбидность СД2 и остеопороза, злободневными являются исследования, касающиеся влияния инкретинов на метаболизм костной ткани. Так, ГИП может ограничивать резорбцию кости (снижение числа и функции остеокластов) и способствовать формированию костной ткани (стимуляция остеобластов), причем эти эффекты актуализируются после приема пищи [31]. Агонисты рецепторов ГПП-1 у животных также выступают как стимуляторы анаболических процессов [32], однако сообщения о подобных эффектах у людей разнятся [33, 34], а метаанализ рандомизированных клинических исследований (РКИ) с использованием агонистов рецепторов ГПП-1 не продемонстрировал изменений риска переломов у пациентов с СД2 в сравнении с другими сахароснижающими препаратами [35].

Представительство ГПП-1-рецепторов обнаружено и в центральной нервной системе – в тканях головного и спинного мозга [36]. При связывании с ними эндогенный ГПП-1 оказывает множественные эффекты, включая редукцию уровня гормона голода – грелина, снижение аппетита, увеличение чувства насыщения [37]. Кроме того, большой клинический интерес вызывают нейротекторные свойства, увеличение синаптической пластичности, числа синапсов, наряду с уменьшением концентрации белка-предшественника амилоида, агрегированного β -амилоида и воспаления [36, 38, 39]. Также была продемонстрирована стимуляция нейрогенеза в гипоталамусе с увеличением числа здоровых нейронов, чувствительных к ГПП-1, что в долгосрочной перспективе может оказывать положительное влияние на гомеостаз глюкозы и вес тела [40]. Наличие рецепторов к ГПП-1 в почках обуславливает снижение протеинурии и улучшение функциональных и гистологических показателей при диабетической нефропатии [41, 42].

Большой интерес вызывают недавние публикации японских ученых об онкопротекторных эффектах агониста ГПП-1 эксендина-4 (эксенатид) в отношении рака простаты [43] и молочной железы [44], не зависящих от сахароснижающего эффекта препарата, которые связывают с подавлением активации ядерного фактора κB (NF- κB) и MAPK (митоген-активированная протеинкиназа) [44]. Эксендин-4 вызывал уменьшение пролиферации раковых клеток, но не индуцировал их апоптоз [44]. Про-

тивораковый потенциал эксендина-4 весьма актуален, поскольку с увеличением продолжительности жизни, активной профилактикой сердечно-сосудистых осложнений в развитых странах мира онкологическая патология становится ведущей причиной смертности больных СД [45].

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ ИНКРЕТИНОВЫХ ГОРМОНОВ ПРИ СД

Инкретиновая терапия обоснованно считается интервенцией, направленной на коррекцию ранней дисфункции инсулярных клеток, а снижение инкретинового эффекта при СД2 является одним из приоритетных направлений патогенетической терапии. В настоящее время основной фармакологической мишенью является ГПП-1 как гормон с ярко выраженными инкретиновыми свойствами. Позиции ГИП в этой связи значительно слабее, поскольку к нему рано формируется состояние резистентности, а сведения о концентрациях у больных СД2 крайне противоречивы. Можно предположить, что сложившееся положение вещей является временным, поскольку вопрос о преимущественном вкладе одного из этих гормонов в инкретиновый эффект до сих пор остается открытым, к тому же на участие в регуляции углеводного обмена претендует и ГПП-2, у которого обнаружены антагонистические эффекты в отношении ГПП-1 за счет влияния на секрецию глюкагона [17].

Представляет интерес характер секреции инкретинов на ранних этапах нарушения инсулин-глюкозного гомеостаза: при предиабете и у пациентов с факторами риска его развития, такими как ожирение и пожилой возраст. С этих позиций заслуживает внимания исследование Е.А. Шестаковой (2014), продемонстрировавшей снижение секреции ГПП-1 с возрастом, что позволяет предполагать значимый вклад этого патогенетического дефекта в высокую распространенность СД2 у пожилых [17]. Выявленные закономерности могут послужить предпосылками для медикаментозного направления профилактической диабетологии. Рассматривать в этой связи ГИП проблематично, поскольку он обладает природой двояконаправленного регулятора гормонов поджелудочной железы, определяющих гомеостаз глюкозы: у лиц без нарушений углеводного обмена проявляется его глюкагонотропный потенциал, а у больных СД, напротив, – инсулинотропный [46].

Не останавливается поиск и других гормонов семейства инкретинов, которые могли бы иметь терапевтический успех. Так, K. Fosgerau et al. в 2013 г. провели небольшое исследование, где показали, что совместное применение двойного агониста ГПП-1 и гастрин увеличивает массу β -клеток и улучшает гликемический контроль у мышей с диабетом [47]. Еще один подход заключается в стимуляции секреции инкретинов посредством активации ряда сопряженных с G-белком рецепторов на L- и K-клетках кишечника: GPR40, GPR43, GPR119, GPR120, TGR5 и др. Лигандами данных рецепторов являются свободные жирные кислоты, амиды жирных кислот и желчные кислоты. При их стимуляции наблюдается повышение секреции инкретинов и инсулина, повышение захвата глюкозы адипоцитами, противовоспалительное действие на макрофаги, снижение липолитической

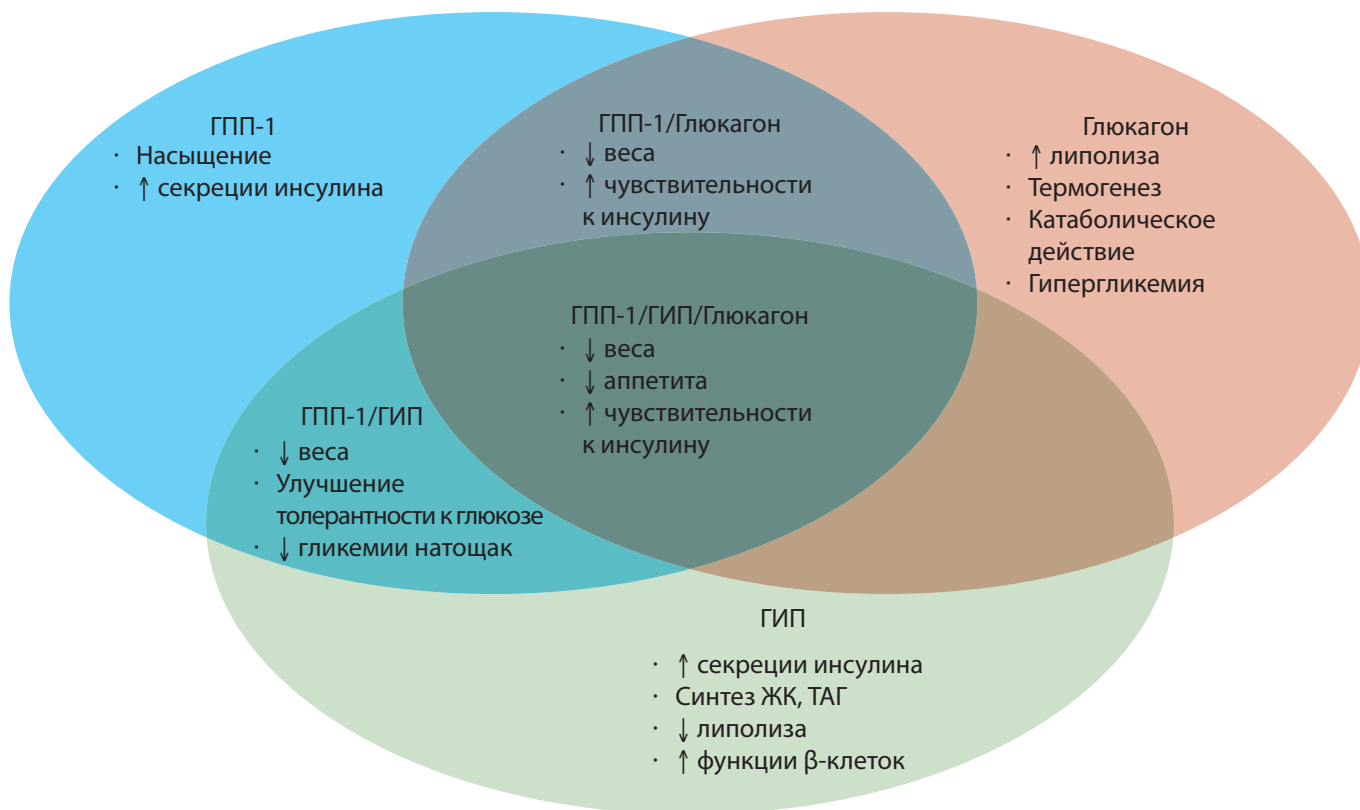


Рис. 2. Полиагонисты кишечных гормонов в лечении сахарного диабета 2 типа (адаптировано [54]).

Примечания: ГИП - глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид, ГПП-1 - глюкагоноподобный пептид-1, ЖК - жирные кислоты, ТАГ - триацилглицериды

активности в жировой ткани и снижение плазменного уровня свободных жирных кислот [48].

Ряд пилотных работ с применением инкретиновой модели терапии при СД 1 типа был весьма оптимистичен [49, 50]. В патогенезе поздних осложнений СД 1 типа, в частности диабетической нефропатии, с успехом изучались и протекторные негликемические эффекты ГПП-1, включая даже тех пациентов, которые получали заместительную почечную терапию программным гемодиализом или перенесли трансплантацию почки [51].

Агонисты ГПП-1 являются одним из наиболее перспективных векторов инкретиноориентированной терапии, учитывая положительное влияние на массу тела, недавно документированные в РКИ кардиопротективные эффекты семаглутида, а также лираглутида, продемонстрировавшего еще дополнительное снижение сердечно-сосудистой и общей смертности [52]. Терапевтическое окно этих препаратов, однако, ограничено дозозависимыми побочными эффектами, а динамика снижения веса в среднем находится в пределах 5–10%, что послужило триггером к активной разработке серии новых молекул с «добавленной стоимостью» – унимолекулярных мультиагонистов, комбинирующих эффекты ключевых метаболитических гормонов (рис. 2). Так, в 2009 г. был разработан пептид, сочетающий гипогликемические и анорексигенные эффекты ГПП-1 с термогенными и липолитическими свойствами глюкагона. Создатели инновации предполагали, что инсулиноотропное действие ГПП-1 ограничит гипергликемические эффекты глюкагона [53].

В 2013 г. был разработан ко-агонист ГПП-1/ГИП. Включение ГИП было обусловлено желаемым увеличением инсулиноотропных эффектов ГПП-1, в то время как снижение аппетита на фоне ГПП-1 должно было нейтрали-

зовать возможное обезогенное действие, ассоциированное с ГИП [55]. И наконец, в 2015 и в 2017 гг. были созданы два триагониста ГПП-1/ГИП/глюкагон [56, 57]. Все эти молекулы продемонстрировали эффективность в снижении массы тела и гликемии у мышей с алиментарным и генетически обусловленным ожирением, а также у приматов и людей [54].

Перспектива создания унимолекулярных полиагонистов привлекательна еще и потому, что на фоне длительного лечения ингибитором дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), ситаглиптином, регистрируется снижение концентрации интактного ГПП-1 (но не ГИП) при сохранении гликемического контроля [58]. Предполагается, что эффекты ингибиторов ДПП-4 при гипергликемии изначально обусловлены повышением уровня интактного ГПП-1, а далее, по мере приближения к нормогликемии, ГИП начинает действовать как основной инкретиновый гормон [58].

Широкий спектр предполагаемых органов-мишеней унимолекулярных полиагонистов предполагает их серьезный потенциал в качестве инкретинцентрической модели терапии СД2 (рис. 3). Эти агенты могут быть более эффективными, чем их составляющие в качестве монотерапии и имеющиеся в настоящее время фармакотерапевтические подходы, с высокой долей вероятности претендуя на то, чтобы стать новыми эффективными инструментами в борьбе с диабетом, ожирением и метаболической дисрегуляцией. В настоящее время молекулы различных мультиагонистов находятся на разных этапах клинических исследований, а их улучшенная метаболическая эффективность, по данным промежуточных анализов, пока не скомпрометирована вопросами безопасности [54, 57].



Рис. 3. Схема физиологического воздействия мультиагонистов, влияющих на рецепторы глюкагоноподобного пептида-1/глюкагона, глюкагоноподобного пептида-1/ глюкозозависимого инсулинотропного полипептида, глюкагоноподобного пептида-1/ глюкозозависимого инсулинотропного полипептида/глюкагона (адаптировано [54]).

Примечания: ГИП - глюкозозависимый инсулинотропный полипептид, ГПП-1 - глюкагоноподобный пептид-1.

Учитывая значение ГИП в преодолении инсулино-резистентности как ведущего патогенетического звена в формировании нарушений углеводного обмена [6, 7, 9, 11], созданы его гибриды с ксенином-25. Последний представляет собой пептид из 25 аминокислотных остатков, секретлируемый К-клетками проксимального отдела тонкой кишки совместно с ГИП, и является катализатором его инсулинотропной активности у лиц с нормальной или нарушенной толерантностью к глюкозе, однако эффект ксенина-25 нивелируется при СД2 [59]. Вероятно, дефект секреции ксенина и/или резистентность к нему являются еще одним патогенетическим компонентом дисфункции β -клеток. Как и многие регуляторные кишечные пептиды, ксенин подвержен быстрому расщеплению, что диктует необходимость терапевтического использования не нативных, а гибридных форм, которые после окончания соответствующих исследований также могут продолжить «инкретиновую историю» терапии гипергликемии [60].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на вековую историю изучения инкретинов, детализация их роли в патогенезе СД2 и других хронических неинфекционных заболеваний является актуальной научной задачей. В настоящее время наибольшее внимание привлекают препараты, обеспечивающие не только

гликемический контроль, но и способные воздействовать на совокупность патофизиологических дефектов, что обеспечивает продление жизни и улучшение ее качества у пациентов с СД2. В этой связи направление инкретиновой терапии является многообещающим, способным задействовать множественные сигнальные пути, что представляется принципиальным, учитывая многофакторную природу диабета. Стабильные формы инкретинов, других кишечных мессенджеров, их будущие гибриды и унимолекулярные полиагонисты интегральных гормонов обладают существенным потенциалом в лечении ожирения, СД2, сердечно-сосудистой патологии, когнитивных нарушений, остеопороза, причем не только как осложнений диабета, но и, возможно, как самостоятельных нозологий.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. Цыганкова О.В. – написание текста, редактирование и финальное утверждение рукописи; Веретюк В.В. – анализ литературы, написание текста, подготовка рисунков; Аметов А.С. – редактирование и финальное утверждение рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение анализа исследований, подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Schwartz SS, Epstein S, Corkey BE, et al. The Time Is Right for a New Classification System for Diabetes: Rationale and Implications of the beta-Cell-Centric Classification Schema. *Diabetes Care*. 2016;39(2):179-186. doi: 10.2337/dc15-1585
- Schwartz SS, Epstein S, Corkey BE, et al. A Unified Pathophysiological Construct of Diabetes and its Complications. *Trends Endocrinol Metab*. 2017;28(9):645-655. doi: 10.1016/j.tem.2017.05.005
- DeFronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2009;58(4):773-795. doi: 10.2337/db09-9028
- Modlin IM, Kidd M, Farhadi J, Bayliss and Starling and the nascent of endocrinology. *Regul Pept*. 2000;93(1-3):109-123. doi: 10.1016/s0167-0115(00)00182-8
- Tata JR. One hundred years of hormones. *EMBO Rep*. 2005;6(6):490-496. doi: 10.1038/sj.embor.7400444
- Yabe D, Seino Y. Two incretin hormones GLP-1 and GIP: comparison of their actions in insulin secretion and beta cell preservation. *Prog Biophys Mol Biol*. 2011;107(2):248-256. doi: 10.1016/j.pbiomolbio.2011.07.010
- Kim W, Egan JM. The role of incretins in glucose homeostasis and diabetes treatment. *Pharmacol Rev*. 2008;60(4):470-512. doi: 10.1124/pr.108.000604
- Deacon CF, Ahren B. Physiology of incretins in health and disease. *Rev Diabet Stud*. 2011;8(3):293-306. doi: 10.1900/RDS.2011.8.293
- Шестакова Е.А. Инкретиновая и «Антиинкретиновая» системы в патогенезе сахарного диабета 2 типа: факты и гипотезы // Сахарный диабет. — 2011. — Т. 14. — №3. — С. 26-29. [Shestakova EA. New glance at pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: incretin and antiincretin systems. *Diabetes mellitus*. 2011;14(3):26-29. (In Russ.)] doi: 10.14341/2072-0351-6220
- Whalley NM, Pritchard LE, Smith DM, White A. Processing of proglucagon to GLP-1 in pancreatic alpha-cells: is this a paracrine mechanism enabling GLP-1 to act on beta-cells? *J Endocrinol*. 2011;211(1):99-106. doi: 10.1530/JOE-11-0094
- Ahren B. Incretin dysfunction in type 2 diabetes: clinical impact and future perspectives. *Diabetes Metab*. 2013;39(3):195-201. doi: 10.1016/j.diabet.2013.03.001
- Ahren B, Carr RD, Deacon CF. Incretin hormone secretion over the day. *Vitam Horm*. 2010;84:203-220. doi: 10.1016/B978-0-12-381517-0.00007-2
- Vollmer K, Holst JJ, Baller B, et al. Predictors of incretin concentrations in subjects with normal, impaired, and diabetic glucose tolerance. *Diabetes*. 2008;57(3):678-687. doi: 10.2337/db07-1124
- Holst JJ, Knop FK, Vilsboll T, et al. Loss of incretin effect is a specific, important, and early characteristic of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34 Suppl 2:S251-257. doi: 10.2337/dc11-s227
- Gentilecore D, Chaikomin R, Jones KL, et al. Effects of fat on gastric emptying of and the glycemic, insulin, and incretin responses to a carbohydrate meal in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(6):2062-2067. doi: 10.1210/jc.2005-2644
- Шестакова Е.А., Ильин А.В., Шестакова М.В., Дедов И.И. Глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид – новое звено в развитии ожирения // Ожирение и метаболизм. — 2015. — Т. 12. — №1. — С. 16-19. [Shestakova EA, Il'in AV, Shestakova MV, Dedov II. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide - a new link in the development of obesity. *Obesity and metabolism*. 2015;12(1):16-19. (In Russ.)] doi: 10.14341/OMET2015116-19
- Шестакова Е.А. Изучение факторов, влияющих на секрецию инкретинов у лиц с различными нарушениями углеводного обмена: Дис. ... канд. мед. наук. — М.; 2014. 103 с. [Shestakova EA. *Izuchenie faktorov, vliyayushchikh na sekretsiyu inkretinov u lits s razlichnymi narusheniyami uglevodnogo obmena*. [dissertation] Moscow; 2014. (In Russ.)]
- Hansen KB, Vilsboll T, Bagger JI, et al. Impaired incretin-induced amplification of insulin secretion after glucose homeostatic dysregulation in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(4):1363-1370. doi: 10.1210/jc.2011-2594
- Саприна Т.В., Тимохина Е.С., Мусина Н.Н., и др. Панкреатические и экстрапанкреатические эффекты инкретинов и перспективы изучения энтероинсулярной гормональной системы у беременных женщин при гестационном нарушении углеводного обмена // Бюллетень сибирской медицины. — 2013. — Т. 12. — №3. — С. 132-147. [Saprina TV, Timokhina YS, Musina NN, et al. Pancreatic and extra-pancreatic effects of incretins and perspectives for studying enteroinsulin hormonal system during gestational disorder of carbohydrate metabolism. *Bulletin of Siberian medicine*. 2013;12(3):132-147. (In Russ.)]
- Meier JJ, Nauck MA. Is the diminished incretin effect in type 2 diabetes just an epi-phenomenon of impaired beta-cell function? *Diabetes*. 2010;59(5):1117-1125. doi: 10.2337/db09-1899
- Poitout V. Lipotoxicity impairs incretin signalling. *Diabetologia*. 2013;56(2):231-233. doi: 10.1007/s00125-012-2788-6
- Kang ZF, Deng Y, Zhou Y, et al. Pharmacological reduction of NEFA restores the efficacy of incretin-based therapies through GLP-1 receptor signalling in the beta cell in mouse models of diabetes. *Diabetologia*. 2013;56(2):423-433. doi: 10.1007/s00125-012-2776-x
- Kodama S, Fujihara K, Ishiguro H, et al. Quantitative Relationship Between Cumulative Risk Alleles Based on Genome-Wide Association Studies and Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Epidemiol*. 2018;28(1):3-18. doi: 10.2188/jea.JE20160151
- Gudmundsdottir V, Pedersen HK, Allebrandt KV, et al. Integrative network analysis highlights biological processes underlying GLP-1 stimulated insulin secretion: A DIRECT study. *PLoS One*. 2018;13(1):e0189886. doi: 10.1371/journal.pone.0189886
- Knop FK, Vilsboll T, Hojberg PV, et al. Reduced incretin effect in type 2 diabetes: cause or consequence of the diabetic state? *Diabetes*. 2007;56(8):1951-1959. doi: 10.2337/db07-0100
- Miyawaki K, Yamada Y, Ban N, et al. Inhibition of gastric inhibitory polypeptide signaling prevents obesity. *Nat Med*. 2002;8(7):738-742. doi: 10.1038/nm727
- Althage MC, Ford EL, Wang S, et al. Targeted ablation of glucose-dependent insulinotropic polypeptide-producing cells in transgenic mice reduces obesity and insulin resistance induced by a high fat diet. *J Biol Chem*. 2008;283(26):18365-18376. doi: 10.1074/jbc.M710466200
- McClellan PL, Irwin N, Cassidy RS, et al. GIP receptor antagonism reverses obesity, insulin resistance, and associated metabolic disturbances induced in mice by prolonged consumption of high-fat diet. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007;293(6):E1746-1755. doi: 10.1152/ajpendo.00460.2007
- Fulurija A, Lutz TA, Sladko K, et al. Vaccination against GIP for the treatment of obesity. *PLoS One*. 2008;3(9):e3163. doi: 10.1371/journal.pone.0003163
- Kim SJ, Nian C, Karunakaran S, et al. GIP-overexpressing mice demonstrate reduced diet-induced obesity and steatosis, and improved glucose homeostasis. *PLoS One*. 2012;7(7):e40156. doi: 10.1371/journal.pone.0040156
- 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(7):1644-1651. doi: 10.1210/me.2005-0187
- Pereira M, Jayabalan J, Jorgensen CS, et al. Chronic administration of glucagon-like peptide-1 receptor agonists improves trabecular bone mass and architecture in ovariectomized mice. *Bone*. 2015;81:459-467. doi: 10.1016/j.bone.2015.08.006
- lepen EW, Lundgren JR, Hartmann B, et al. GLP-1 Receptor Agonist Treatment Increases Bone Formation and Prevents Bone Loss in Weight-Reduced Obese Women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(8):2909-2917. doi: 10.1210/jc.2015-1176
- Driessen JH, Henry RM, van Onzenoort HA, et al. Bone fracture risk is not associated with the use of glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a population-based cohort analysis. *Calcif Tissue Int*. 2015;97(2):104-112. doi: 10.1007/s00223-015-9993-5
- Mabileau G, Mieczkowska A, Chappard D. Use of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and bone fractures: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Diabetes*. 2014;6(3):260-266. doi: 10.1111/1753-0407.12102
- Duarte AI, Candeias E, Correia SC, et al. Crosstalk between diabetes and brain: glucagon-like peptide-1 mimetics as a promising therapy against neurodegeneration. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1832(4):527-541. doi: 10.1016/j.bbdis.2013.01.008
- Bradley DP, Kulstad R, Schoeller DA. Exenatide and weight loss. *Nutrition*. 2010;26(3):243-249. doi: 10.1016/j.nut.2009.07.008
- Li Y, Perry T, Kindy MS, et al. GLP-1 receptor stimulation preserves primary cortical and dopaminergic neurons in cellular and rodent models of stroke and Parkinsonism. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(4):1285-1290. doi: 10.1073/pnas.0806720106

39. Li Y, Duffy KB, Ottinger MA, et al. GLP-1 receptor stimulation reduces amyloid-beta peptide accumulation and cytotoxicity in cellular and animal models of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2010;19(4):1205-1219. doi: 10.3233/JAD-2010-1314
40. Dalvi PS, Nazarians-Armavil A, Pursler MJ, Belsham DD. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist, exendin-4, regulates feeding-associated neuropeptides in hypothalamic neurons in vivo and in vitro. *Endocrinology.* 2012;153(5):2208-2222. doi: 10.1210/en.2011-1795
41. Muskiet MHA, Tonneijck L, Smits MM, et al. GLP-1 and the kidney: from physiology to pharmacology and outcomes in diabetes. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13(10):605-628. doi: 10.1038/nrneph.2017.123
42. Mann JFE, Orsted DD, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(9):839-848. doi: 10.1056/NEJMoa1616011
43. Nomiyama T, Kawanami T, Irie S, et al. Exendin-4, a GLP-1 receptor agonist, attenuates prostate cancer growth. *Diabetes.* 2014;63(11):3891-3905. doi: 10.2337/db13-1169
44. Iwaya C, Nomiyama T, Komatsu S, et al. Exendin-4, a Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonist, Attenuates Breast Cancer Growth by Inhibiting NF-kappaB Activation. *Endocrinology.* 2017;158(12):4218-4232. doi: 10.1210/en.2017-00461
45. Nakamura J, Kamiya H, Haneda M, et al. Causes of death in Japanese patients with diabetes based on the results of a survey of 45,708 cases during 2001-2010: Report of the Committee on Causes of Death in Diabetes Mellitus. *J Diabetes Investig.* 2017;8(3):397-410. doi: 10.1111/jdi.12645
46. Christensen M, Vedtofte L, Holst JJ, et al. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide: a bifunctional glucose-dependent regulator of glucagon and insulin secretion in humans. *Diabetes.* 2011;60(12):3103-3109. doi: 10.2337/db11-0979
47. Fosgerau K, Jessen L, Lind Tolborg J, et al. The novel GLP-1-gastrin dual agonist, ZP3022, increases beta-cell mass and prevents diabetes in db/db mice. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15(1):62-71. doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01676.x
48. Тюренков И.Н., Куркин Д.В., Волотова Е.В., и др. Десять новых мишеней для разработки лекарственных средств для лечения СД2 и метаболического синдрома // Сахарный диабет. — 2015. — Т. 18. — №1. — С. 101-109. [Tyurenkov IN, Kurkin DV, Volotova EV, et al. Drug discovery for type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome: ten novel biological targets. *Diabetes Mellitus.* 2015;18(1):101-109. (In Russ.)] doi: 10.14341/DM20151101-109
49. Guo H, Fang C, Huang Y, et al. The efficacy and safety of DPP4 inhibitors in patients with type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016;121:184-191. doi: 10.1016/j.diabres.2016.08.022
50. Harris K, Boland C, Meade L, Battise D. Adjunctive therapy for glucose control in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2018;11:159-173. doi: 10.2147/DMSO.S141700
51. Арутюнова М.С., Глазунова А.М., Михалева О.В., и др. Негликемические эффекты инкретинов у пациентов с длительным течением сахарного диабета 1-го типа и хронической болезнью почек // Терапевтический Архив. — 2015. — №10. — С. 54-61. [Arutyunova MS, Glazunova AM, Mikhaleva OV, et al. Nonglycemic effects of incretins in patients with long-term type 1 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Ter Arkh.* 2015;(10):54-61. (In Russ.)] doi: 10.17116/terarkh2015871054-61.
52. Zheng SL, Roddick AJ, Aghar-Jaffar R, et al. Association Between Use of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors, Glucagon-like Peptide 1 Agonists, and Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors With All-Cause Mortality in Patients With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2018;319(15):1580-1591. doi: 10.1001/jama.2018.3024
53. Day JW, Ottaway N, Patterson JT, et al. A new glucagon and GLP-1 co-agonist eliminates obesity in rodents. *Nat Chem Biol.* 2009;5(10):749-757. doi: 10.1038/nchembio.209
54. Brandt SJ, Gotz A, Tschop MH, Muller TD. Gut hormone polyagonists for the treatment of type 2 diabetes. *Peptides.* 2018;100:190-201. doi: 10.1016/j.peptides.2017.12.021
55. Finan B, Ma T, Ottaway N, et al. Unimolecular dual incretins maximize metabolic benefits in rodents, monkeys, and humans. *Sci Transl Med.* 2013;5(209):209ra151. doi: 10.1126/scitranslmed.3007218
56. Finan B, Yang B, Ottaway N, et al. A rationally designed monomeric peptide triagonist corrects obesity and diabetes in rodents. *Nat Med.* 2015;21(1):27-36. doi: 10.1038/nm.3761
57. Choi IY, Lee JS, Kim JK, et al. Potent body weight loss and efficacy in a NASH animal model by a novel long-acting GLP-1/Glucagon/GIP triple-agonist (HM15211). In: Proceedings of the American Diabetes Association's (ADA) 77th Scientific Sessions; 2017 Jun 9-13, San Diego.
58. Yabe D, Seino Y. Two incretin hormones GLP-1 and GIP: comparison of their actions in insulin secretion and beta cell preservation. *Prog Biophys Mol Biol.* 2011;107(2):248-256. doi: 10.1016/j.pbiomolbio.2011.07.010
59. Gault VA, Martin CM, Flatt PR, et al. Xenin-25[Lys13PAL]: a novel long-acting acylated analogue of xenin-25 with promising antidiabetic potential. *Acta Diabetol.* 2015;52(3):461-471. doi: 10.1007/s00592-014-0681-0
60. Gault VA, Martin CM, Flatt PR, et al. Xenin-25[Lys13PAL]: a novel long-acting acylated analogue of xenin-25 with promising antidiabetic potential. *Acta Diabetol.* 2015;52(3):461-471. doi: 10.1007/s00592-014-0681-0

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Веретюк Варвара Васильевна [Varvara V. Veretyuk]**; адрес: 630132, Новосибирск, ул. 1905 года, д. 19 [address: 19, 1905 goda Str., Novosibirsk, 630132 Russian Federation]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1530-3106>; eLibrary SPIN: 1718-1649; e-mail: varvara.veretyuk@gmail.com

Цыганкова Оксана Васильевна, д.м.н., доцент [Oksana V. Tsygankova, ScD, associate professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0207-7063>; eLibrary SPIN: 1817-4484; e-mail: oksana_c.nsk@mail.ru

Аметов Александр Сергеевич, д.м.н., профессор [Alexander S. Ametov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7936-7619>; e-mail: alexander.ametov@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Цыганкова О.В., Веретюк В.В., Аметов А.С. Инкретины сегодня: множественные эффекты и терапевтический потенциал // Сахарный диабет. — 2019. — Т. 22. — №1. — С. 70-78. doi: 10.14341/DM9841

TO CITE THIS ARTICLE:

Tsygankova OV, Veretyuk VV, Ametov AS. Incretins today: multiple effects and therapeutic potential. *Diabetes Mellitus.* 2019;22(1):70-78. doi: 10.14341/DM9841