

Влияние амилина на функцию β -клеток и регуляцию углеводного обмена

Г.Р. Галстян

ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий
(директор – академик РАН и РАМН И.И. Дедов), Москва

Амилин является полипептидным гормоном, секретруемым параллельно с инсулином β -клетками поджелудочной железы. Пептид циркулирует в крови в двух формах: активно-гликированной (около 50%) и неактивной гликированной. У здоровых лиц его содержание в крови составляет 4–25 пмоль/л. Амилин, равно как и инсулин, распределяется в плазме и межтканевой жидкости. В отличие от инсулина он преимущественно расщепляется в почках, минуя печень. У больных сахарным диабетом имеется недостаточность секреции этого гормона, обладающего важнейшими физиологическими свойствами. Его накопление в β -клетках поджелудочной железы приводит к образованию амилоида, что может существенным образом сказаться на функциональной активности β -клеток и даже привести к их гибели. Целью данной статьи является освещение вопросов, связанных с процессом амилоидогенеза у больных сахарным диабетом 2 типа (СД2); краткого обзора физиологической роли амилина в организме человека и анализа результатов исследований, посвященных клиническому использованию аналога амилина (прамлинтида) у больных СД 1 и 2.

Накопление амилоида является одним из частых патологических изменений островковых клеток, имеющих у больных СД2. Он обнаруживается как минимум в одном островке более чем у 90% больных. В то же время у лиц без нарушения углеводного обмена в возрасте старше 60 лет накопление амилоида наблюдается лишь в 15% случаев [1, 2]. Вместе с тем роль амилоидоза в развитии и прогрессировании СД2 остается окончательно неясной.

Впервые подобные изменения паренхиматозных органов были описаны в 1844 г. К. Рокитанским («сальная болезнь»). В 1854 г. Р. Вирхов показал, что эти изменения связаны с появлением в органах особого вещества, окрашиваемого йодом и серной кислотой в синий цвет. Вещество это Вирхов считал крахмалом и назвал амилоидом, а «сальную болезнь» амилоидозом. Современное определение амилоидоза (*amyloidum* – крахмал) базируется на представлении, что он является результатом последовательных нарушений белкового обмена, приводящих к формированию аномального фибриллярного белкового комплекса амилоида [3]. Согласно классификации, представленной номенклатурным комитетом Международного общества по амилоидозу, различают: системный (неопластический, воспалительный, генетически-детерминированный, ятрогенный) и локальный (органо-специфический), связанный с возрастом и сахарным диабетом (Nomenclature Committee of the International Society of Amyloidosis 2001). Существуют патофизиологические особенности, свойственные всем видам амилоидоза, которые сводятся к следующему: наличие достаточного количества белка предшественника амилоидогенеза и генетической основы; нарушение протеолиза протофибрилл, формирующих фибриллы амилоида и перестройка компонентов экстрацеллюлярного матрикса (глюкозаминогликана и ApoE). При этом состав амилоида представлен фибриллярным белком (F-компонент), плазменным компонентом амилоида (P-компонент), аполипопротеином E и гепаран-сульфат-протеингликаном. Независимо от формы, амилоидоз объединяет одно общее качество – вытеснение специализированных элементов органов и тканей амилоидным веществом с понижением, а в последующем и утратой их функции. В 1900 г. Орие Е. впервые описал накопления гиалина (амилоида) в островках поджелудочной железы у больных сахарным диабетом [4]. Островки

Лангерганса составляют 3–5% массы поджелудочной железы, а β -клетки соответственно 60–80% объема островков. Развитие островковых клеток начинается с 10 недели беременности и продолжается в раннем детском возрасте. Масса островковых клеток предопределена и статична на протяжении всей последующей жизни человека. У 80% больных с СД2, вне зависимости от длительности заболевания, масса β -клеток сопоставима с лицами контрольной группы.

Амилин, составляющий основу амилоидных накоплений обозначается как IAPP (Islet amyloid polypeptide) и представляет собой полипептид, состоящий из 37 аминокислотных остатков. Он образуется из предшественника – полипептида про IAPP, состоящего из 67 аминокислотных остатков. Амилин секретруется и накапливается вместе с инсулином в тех же секреторных гранулах. Уровень растворимой формы IAPP в плазме составляет 5–15 пмоль/л. Он также как C-пептид выделяется почками. Концентрация амилина в секреторной грануле составляет 4 пмоль/л, что в соотношении с инсулином составляет 1:10. Причины, по которым растворимая форма амилина преобразуется в нерастворимые фибриллы, претерпевающие дальнейшие конформационные изменения, и откладывается в виде амилоида, неизвестны (рис. 1). Амилоидные фибриллы обладают цитотоксическими свойствами и могут оказывать значительное воздействие на функцию β -клеток.

Взаимосвязь между накоплением амилоида и развитием СД2 не является окончательно изученной из-за отсутствия возможности получения данных *in vivo*. Однако очевидным является тот факт, что значительное замещение β -клеток амилоидом коррелирует со снижением и утратой функции островков поджелудочной железы. В условиях *in vitro* полимеризация IAPP препятствует инсулину. Это означает, что стабилизация пептида под воздействием инсулина препятствует его олигомеризации и формированию фибрилл. Интересным является тот факт, что проинсулин данным свойством в отношении IAPP не обладает и не связывается в секреторной грануле β -клетки. Инсулин же путем формирования гетеродимера с амилином в грануле ингибирует олигомеризацию IAPP и формирование фибрилл.

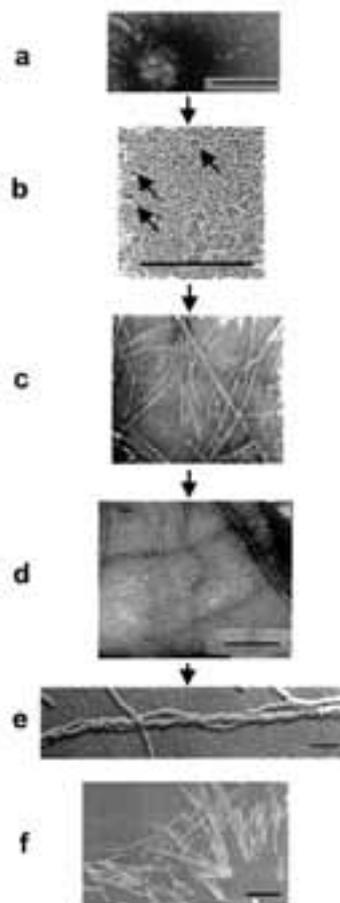


Рис. 1. Стадии формирования амилоидных фибрилл:
а – аморфные агреганты; б – протофибриллы; в – протофиламенты;
д – комплекс протофиламентов формируют фибриллы;
е – высокоорганизованные фибриллы; ф – фибриллы *ex-vivo*.

Таким образом, нарушение превращения проинсулина в инсулин может влиять на процесс амилоидогенеза у больных СД2. В свою очередь нарушение процессинга proIAPP в IAPP (снижение экспрессии проконвертазы PC1/3) приводит к образованию амилоидоподобных фибрилл в перикапиллярном пространстве. Другой причиной образования фибрилл может являться процесс гликирования, который в значительной степени активирован при сахарном диабете. В исследованиях *in vitro* показано, что гликирование IAPP происходит на участке Lys 1 и Arg11, что является иницирующим моментом в образовании фибрилл [5]. Гликирование протеинов при сахарном диабете приводит к нарушению процессов жизнедеятельности клеток вследствие последующего связывания с рецептором конечных продуктов гликирования (RAGE). Мономерная форма IAPP не связывается с RAGE, в то время как конвертированная форма IAPP вступает во взаимодействие с RAGE и запускает процесс апоптоза β -клеток.

Последовательность патофизиологических изменений, приводящих к амилоидозу и последующей дисфункции β -клеток можно представить следующим образом. Факторы внешней среды: малоподвижный образ жизни, избыточное потребление жиров животного происхождения, ожирение и т.д. и/или генетическая предрасположенность к диабету приводят к развитию нарушенной толерантности к глюкозе. Это состояние ассоциируется с дисфункцией β -клеток, связанной с избыточной продукцией проинсулина. Нарушение соотношения внутриклеточного проинсулина и IAPP приводит к формированию фибрилл и периваскулярному накоплению амилоида, с непосредственным соприкосновением с базальной мембраной капилляров. Сочетание уже имеющейся нарушенной функции β -клеток, накоплением небольших количеств фибрилл с изменением сигнальной системы мембраны клетки еще больше угнетают секреторную активность клеток. Дальнейшее накопление фибрилл активирует процесс апоптоза и деструкции β -клеток. Длительность вышеперечисленных реакций может составлять от нескольких лет до десятилетий. Амилоидоз клеток поджелудочной железы не является следствием возрастных изменений и не имеет непосредственной связи с сахарным диабетом. Нет зависимости между длительностью заболевания и степенью выраженности амилоидоза островков поджелудочной железы, что отражает гетерогенный характер заболевания. Степень развития амилоидоза у больных с СД2 отличается как по числу (1–80%) и степени, так и по локализации островков, вовлеченных в процесс. Таким образом, можно сказать, что амилоидоз островков поджелудочной железы не является фактором, ускоряющим развитие сахарного диабета. Наряду с этим степень развития амилоидоза определяет функциональный резерв β -клеток и необходимость инсулинотерапии.

Возможные пути предотвращения амилоидоза β -клеток должны быть направлены на предотвращение скручивания IAPP с последующим формированием фибрилл, специфически связывающихся с амилоидогенными мономерами, а также физиологической нейтрализацией амилоидных накоплений макрофагами.

Экспериментальные исследования показали высокую гормональную активность амилина в организме у животных и человека. Амилин ингибирует аргинин-индуцированную секрецию глюкагона [6]. В эксперименте у животных глюкагон-ингибирующая активность амилина превышала таковую глюкагон-подобного пептида-1 (ГПП-1) в шесть раз. Амилин способствует замедлению опорожнения желудка, причем в значительно большей степени, чем такие инкретины как ГПП-1 и холецистокинин. Данный специфический эффект амилина реализуется через воздействие на уровне центральной нервной системы посредством действия на п. *vagus* [7]. В трех исследованиях проводился анализ результатов назначения нативного амилина здоровым добровольцам. Несмотря на высокие дозы амилина, позволившие достичь концентрации в плазме, в 50–100 раз превышающие нормальные значения, каких-либо существенных изменений метаболизма глюкозы отмечено не было [8, 9, 10]. Таким образом, ограниченные возможности нативного амилина в качестве фармакологического средства, а также высокая вероятность формирования амилоида, в том числе в β -клетках привели к созданию аналога амилина путем замены трех аминокислотных остатков в 25, 28 и 29 положении [11]. Этот аналог, названный в последующем прамлинтидом, является стабильным, растворимым, не подвергающимся агрегации и адгезии пептидом, обладающим всеми физиологическими свойствами амилина. Исследования, связанные с восстановлением сниженной секреции амилина с использованием прамлинтида проводились у больных сахарным диабетом как с относительной, так и абсолютной недостаточностью секреции инсулина. Как и инсулин, прамлинтид вводится путем подкожных инъекций, но в отличие от инсулина стабилен при значениях pH ниже 5,5. В связи с этим невозможно его смешивание с раствором инсулина. Целесообразность восстановления действия амилина у больных сахарным диабетом диктуется необходимостью регуляции постпрандиального состояния, при котором угнетение секреции глюкагона и замедление опорожнения желудка играют очень важную роль. Несомненным является факт огромного значения постпрандиальной гликемии как составляющей углеводного обмена в целом и прогноза сердечно-сосудистых осложнений сахарного диабета. Высказываются предположения, что амилин играет существенную роль в достижении чувства насыщения и, таким образом, может оказывать влияние на динамику веса у больных с ожирением.

Литература

1. Rocken C et al. (1992) Arch Pathol Anat Histopathol 421:339–344.
2. Clark A. et al. (1988) Diabetes Res Clin Prac 9:151–159.
3. Harrison's principles of Internal Medicine 16-th Edition Dennis L.Kasper et al. pp. 2024–2029.
4. Opie E. (1901) The relation of diabetes mellitus to lesions of the pancreas. Hyaline degeneration of islands of Langerhans. J Exp Med 5: 527–540.
5. Kapourniotu A. et al. Contribution of advanced glycosylation to the amyloidogenicity of islet amyloid polypeptide. Eur J Biochem 251: 208–216.
6. Gedulin B. et al. Amylin inhibition of arginine-induced glucagons secretion/ Diabetologia 1996; 39: 154–166.
7. Jodka C., Green D., Yuong A. Amylin modulation of gastric emptying in rats depends on an intact vagus nerve. Diabetes 45; A235, 1996.
8. Bretherton D. et al. Failure to establish islet amyloid polypeptide as a circulating beta cell inhibiting hormone in man. Diabetologia 33: 115–117, 1990.
9. Bretherton D. Very high concentrations of amylin are necessary to alter the insulin response to intravenous glucose in man. J Clin Endocrin Metab 74: 1032–1035, 1992.
10. Wilding J. et al. Lack of acute effect of amylin on insulin sensitivity during hyperinsulinemic euglycemic clamp in humans. Diabetologia 37: 166–169, 1994.
11. Colburn W. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of AC137 after intravenous bolus and infusion doses in patients with insulin-dependent diabetes. J Clin Pharmacol 36: 13–24, 1996.