

РОЛЬ ГОРМОНА АМИЛИНА В ГОМЕОСТАЗЕ ГЛЮКОЗЫ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2

¹Ахмедова З.Г.*, ²Гахраманова Д.И., ²Расул И.Т.

*Азербайджанский Государственный Институт Усовершенствования Врачей им. А.Алиева,
¹кафедра терапии и ²кафедра семейной медицины, Баку, Азербайджан*

Сахарный диабет (СД) – это хроническая болезнь, которая разрушает весь организм. Орган за органом теряют свою физиологию и функцию. Ученые всего мира пытаются найти методику, которая поможет приостановить рост этого заболевания в мире. Гомеостаз глюкозы контролируется некоторыми гормонами: в первую очередь инсулином, амилином, глюкагоном, похожим на глюкагон пептидом (GLP-1). С открытием амилина в 1986 году роль β -клетки в гомеостазе глюкозы возросла. На глюкозу амилина оказывает инсулиноподобное сахаросодержащее действие, блокирует глюкагон, вызывает чувство насыщения. Амилин контролирует пищевое поведение и влияет на похудение. Центр насыщения гипоталамуса взаимосвязан с гормоном амилин, где он взаимодействует с гормоном лептин. Это функциональное взаимодействие между гормоном амилином и лептином уже известно.

Ключевые слова: инсулин, амилин, глюкоза, β -клетка, гипоталамус, ожирение

Основные усилия ученых были сконцентрированы на изучении островковых клеток поджелудочной железы. Было установлено, что поджелудочная железа у человека содержит от 1 до 3 млн островковых клеток, что составляет около 1% от общей массы панкреатической ткани. Можно сравнить островковую клетку с фабрикой по изготовлению инсулина, причем, важным является то, что работает эта клетка по принципу: “столько, сколько надо, и “тогда, когда надо” [1].

Островок содержит 3000–5000 клеток, из которых β -клетки составляют 70%. Каждая β -клетка содержит 10 000 секреторных гранул. В каждой грануле содержатся кристаллы инсулина. Каждый кристалл содержит около 200 000 молекул инсулина. β -клетки сообщаются друг с другом – они электрически сопряжены по принципу елочной гирлянды.

Barg S. и соавт, [2] доказали, что быстрая реакция на глюкозу, из более чем 10 000 гранул, всего лишь 50 гранул реагирует мгновенно. И, следовательно, инсулина секретируется столько, сколько высвобождается гранул. Так, например, известно, что в норме в первую фазу высвобождается 50–100 секреторных гранул инсулина, а во вторую фазу выделяется, в среднем, около 40 гранул инсулина. Так же известно, что существует скорость высвобождения инсулина из гранул.

В первую фазу скорость гораздо больше, чем во второй фазе. В первой фазе скорость высвобождения гранул, а, следовательно, секреции

инсулина, равна приблизительно 3 секундам, тогда как во второй фазе около 10 секунд [2].

Известно, что β -клетки могут изменяться как в размере, так и в количестве. В течении жизни они могут расти и исчезать, а в результате некроза или апоптоза, может погибнуть. Клопер в 1985 году впервые отметил, что масса в клетки больных с ожирением, больше, чем масса β -клетки без ожирения, но с сахарным диабетом (СД) [3].

К счастью, β -клетка обладает еще и способностью, увеличиваться в объеме-гиперплазия, за счет возможности неогенеза из стволовых клеток предшественников.

Главным свойством β -клетки является ее способность в адаптации к потребности в инсулине, так называемая “пластичность”, за счет чего она способна поддерживать гомеостаз глюкозы [4].

Однако наряду с β -клетками, островок содержит и другие типы клеток (α -, δ -, γ -, ϵ -, PP-клетки). β -клетки составляют 60–80% клеточной массы поджелудочной железы и секретируют инсулин, тогда как α -клетки, составляющие 15–20%, вырабатывают глюкагон. Глюкагон повышает уровень глюкозы в крови за счет увеличения выработки глюкозы печенью и при этом имеет место увеличение объема α -клеток.

δ -клетки секретируют соматостатин, PP-клетки панкреатический полипептид, ϵ -клетки секретируют гормон грелин.

Гомеостаз глюкозы – это комплекс, которым руководят некоторые гормоны: в первую очередь инсулин, глюкагон, глюкагоноподобный пептид (ГПП-1).

*e-mail: endo.ziba@gmail.com

β -клетками поджелудочной железы вырабатывается еще один важный в гомеостазе глюкозы гормон-амилин (рис.). В 1986 году две независимые группы ученых открыли гормон амилин. Амилин, секретируемый β -клетками, обладает инсулиноподобным сахароснижающим

эффектом [5, 6], что вызвало значительный интерес к этому гормону со стороны учёных.

Главным стимулом для выработки амилина, как и инсулина, является глюкоза, аргинин и жирные кислоты. Секретируется одними и теми же островковыми гранулами [7].

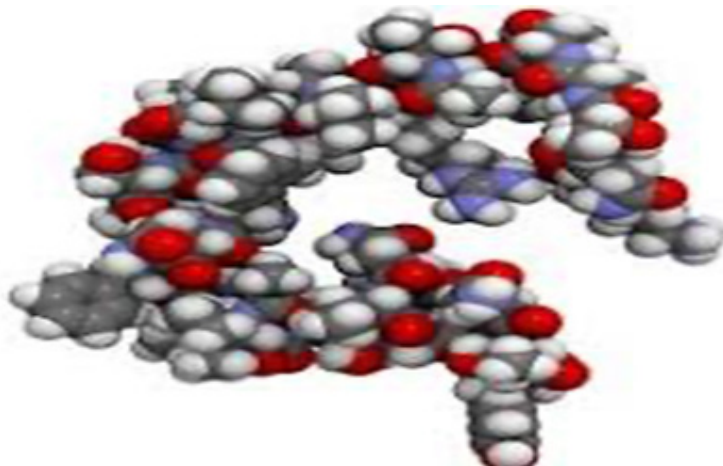


Рис. Структура амилина

Амилин – это нейроэндокринный анорексигенный полипептидный гормон. Амилин, как и инсулин, синтезируется в гранулах поджелудочной железы, но гораздо в меньшем количестве в соотношении 100/1 моль /моль инсулин/амилин. Несмотря на большую разницу в количестве секреции гормонов инсулина и амилина, они являются синергистами по отношению к глюкагону. Частым состоянием при СД бывает постприандиальная гипергликемия и постприандиальная гиперглюкагонемия. Доказано, что амилин вступает в роль блокатора глюкагона и совершает глюкагоностатический эффект [6].

В отличие от инсулина, амилин синтезируется еще и в клетках желудочно-кишечного тракта, и в клетках головного мозга [8, 9].

Амилин и мозг в настоящее время - это тема весьма дискуссионна. Одно ясно, что центр насыщения гипоталамуса взаимосвязан с гормоном амилин, где он взаимодействует с гормоном лептин. Известно, что функциональное взаимодействие между амилином и лептином происходит на уровне вентромедиального гипоталамуса. Известно, что вентромедиальный отдел гипоталамуса отвечает за энергию гипоталамуса, где и происходит влияние амилина на сигнальную систему лептина. Вернее, амилин совместно с лептином обеспечивают чувство насыщения пищей [10].

Тем не менее этот процесс остается весьма сложным и до конца не изведанным. Одно ясно, что если гормон лептин – это дирижёр пищевого поведения, то гормон амилин является контролером потребления пищи. После приема пищи наступает насыщение. Доказано, что это чувство вызывается амилином. И это происходит в течении нескольких минут [11].

Таким образом, амилин подавляет гомеостатическое питание и вызывает чувство сытости за счёт активации центров головного мозга, ответственных за регуляцию насыщения. Он снижает чувство голода, угнетает пролиферацию жировой ткани и способствует снижению массы тела.

Острое или хроническое введение амилина непосредственно в мозг также значительно снижает потребление пищи и массу тела [12], а предварительная обработка центра насыщения приводит к увеличению потребления пищи, демонстрируя, что эндогенный амилин контролирует прием пищи [13].

У пациентов с СД2 из-за дисфункции β -клеток поджелудочной железы, так же, как и инсулина, имеет место снижение чувствительности амилина на прием пищи.

В многочисленных исследованиях за последние 35 лет выявлено что амилин играет важную роль в осуществлении метаболического контроля.

Основным действием амилина в поддержании гомеостаза глюкозы, является: подавление высвобождения глюкагона в ответ на принятые калории, снижение скорости опорожнения желудка и стимуляция центра насыщения в гипоталамусе, что приводит к остановке приема пищи [12].

Так как амилин является продуктом секреции β -клеток поджелудочной железы, идентично с инсулином, отмечается абсолютный дефицит его при СД1 и относительный или абсолютный дефицит у пациентов с СД2.

С каждым годом объем сведений об амилине увеличивается. Основным установленным фактом является то, что амилин действует на уровне заднего мозга, обеспечивая чувство насыщения. Это свойство делает его функциональным аналогом лептина. Более точно, амилин выступает в роли сенситизатора катаболического действия лептина [14].

Интересно отметить, что профиль амилина в циркуляции крови аналогичен секреции инсулина. У здоровых лиц уровень амилина в плазме крови натощак – 4 пикомоль/л, а после еды достигает величины 25 пикомоль/л. Важным свойством амилина является подавление постпрандиального глюкагона. За счет этого свойства, амилин регулирует глюкозу в крови и таким образом влияет на гомеостаз глюкозы [15].

Амилин, так же как инсулин, распределяется в плазме и межтканевой жидкости. Тем не менее имеются и отличительные свойства амилина от инсулина. Так, например, в отличие от инсулина он преимущественно расщепляется в почках, минуя печень. Амилин так же способствует задержке пищи в желудке и таким образом уменьшает поступление пищи. Это в свою очередь приводит к снижению веса.

У больных СД имеется недостаточность секреции этого гормона, обладающего важнейшими физиологическими свойствами. Создан и применяется для лечения диабета с ожирением препарат Прамлинтид. Этот рекомбинантный препарат получен за счет замены аминокислотных остатков 25, 28 и 29 на пролин [16]. Терапевтическое действие этого варианта IAPP главным образом основано на его гормональном эффекте. Единственным препятствием для применения препарата является его плохая растворимость при физиологических растворах.

Сегодня аналог, полученный из амина, является одним из самых многообещающих подходов к фармакотерапии сочетанной патологии СД2

с ожирением. Сочетание с инсулином аналог амилина также имеет небольшое значение для лечения пациентов с СД. Инсулин, как известно, имеет неблагоприятное влияние на жировой обмен и способствует увеличению жировой массы. Этот факт еще раз доказывает необходимость применения препаратов, снижающих вес. В настоящее время поиск сочетанных молекул, которые кроме снижения глюкозы, оказывают положительный эффект на массу тела.

XXI век является веком инкретинов - препаратов, не имеющих аналогов. По сравнению со всеми известными сахароснижающими препаратами, препараты группы инкретинов отличаются тем, что вызывают глюкозозависимую секрецию инсулина, тем самым обеспечивают отсутствие гипогликемии [16]. Амилин и инкретины имеют общие физиологические действия на организм [17].

В последние десятилетия ученые проводили множественные исследования по изучению роли гормонов поджелудочной железы и кишечных пептидов. L-клетки кишечного глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) совместимы с гормоном амилином. Это возможно, потому, что эти два сахароснижающие вещества, выполняют одну и ту же роль: регулируют гомеостаз глюкозы, снижают постпрандиальную секрецию глюкагона, задерживают пищу в желудке, вызывают чувство насыщения, что приводит к снижению веса. Для лечения СД и ожирения, такое сочетание амилина и GLP-1 будет эффективным и безопасным инновационным средством [18].

Общей точкой приложения амилина и семаглутида является гипоталамус, где находится центр насыщения. В нескольких исследованиях показано, что эффект ингибирующего приема пищи амилина зависит от норадреналиновой сигнализации в каудальном заднем отделе мозга [8, 19].

Рецепторы амилина и GLP-1 посредством нейронов осуществляют свой эффект насыщения пищей в некоторых отделах гипоталамуса. В настоящее время исследуют и другие отделы мозга, где от рецепторов амилина по нейронам, возможно, имеет место подавление приема пищи [20]. Таким образом при сочетании двух молекул, способствующих развитию чувства насыщения пищей, эффект нормализации углеводного обмена и снижения веса окажется удвоенным.

Амилин, вызывает свой насыщающий эффект, Семаглутид, агонист рецептора GLP-1, снижает

аппетит через рецепторы GLP-1 в гипоталамусе и вызывает свой насыщающий эффект, в результате чего они оба способствуют снижению глюкагона и задерживают опорожнение желудка. Эти отдельные, но связанные механизмы действия аналога амилина и агониста рецептора GLP-1, по-видимому, оказывают аддитивный эффект на снижение аппетита. Учитывая гетерогенность и сложный патогенез ожирения, комбинированная терапия с несколькими патофизиологическими

целями является логичным подходом к повышению ответа на потерю веса с помощью фармакотерапии [21].

В настоящее время разрабатываются и проходят испытания сочетанные молекулы амилина с агонистом GLP-1 семаглутидом для достижения устойчивой потери веса у людей страдающих СД с избыточной массой тела и ожирением [22, 23].

ЛИТЕРАТУРА – REFERENCES – ƏDƏBİYYAT

1. Аметов А.С. Роль бета-клеток в регуляции гомеостаза глюкозы в норме и при сахарном диабете 2 типа // Сахарный диабет, - 2008 - 11(4), - с. 6-11.
2. Barg S., Eliason L., Renstrom E. et al. A subject of 50 secretory granules in close contact with a-type Ca^{2+} channels accounts for first-phase insulin secretion in mouse p-sells. Kinetics of insulin release in health and Type 2 Diabetes // Diabetes, - 2002, V. 51, suppl. I, - p. 74. <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.2007.s74>.
3. Klöppel G., Löhr M., Habich K. et al. Islet pathology and the pathogenesis of type 1 and type 2 diabetes mellitus revisited // Surv Synth Pathol Res., - 1985, 4(2), - p. 110-25. <https://doi.org/10.1159/000156969>.
4. Cerasi E., Ktorza A. Plasticité anatomique et fonctionnelle des cellules bêta du pancréas endocrine et diabète de type 2 [Anatomical and functional plasticity of pancreatic beta-cells and type 2 diabetes] // Med Sci (Paris), - 2007, 23(10), - p. 885-94. <https://doi.org/10.1051/medsci/20072310885>.
5. Cooper G.J., Willis A.C., Clark A., et al. Purification and characterization of a peptide from amyloid-rich pancreases of type 2 diabetic patients // Proc Natl Acad Sci U S A, - 1987, 84(23), - p. 8628-32. <https://doi.org/10.1073/pnas.84.23.8628>.
6. Westermarck P. Amyloid in the islets of Langerhans: thoughts and some historical Aspects Ups // J Med Sci., - 2011. 116(2), p. 81-89. <https://doi.org/10.3109/03009734.2011.573884>.
7. Волков В.П. Новые панкреатические гормоны: Амилин // Медицина и фармакология, - 2014, №11 12), - с.1.
8. Boccia L., Gamakharia S., Coester B. et al. Amylin brain circuitry. Peptides. 2020; 132:170366. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2020.170366>.
9. Yoshihara C., Tokita K., Maruyama T. et al. Calcitonin receptor signaling in the medial preoptic area enables risk-taking maternal care // Cell Rep., - 2021, 35(9), - p. 109204. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109204>.
10. Trevaskis J.L., Wittmer C., Athanacio J. et al. Amylin/leptin synergy is absent in extreme obesity and not restored by calorie restriction-induced weight loss in rats // Obes Sci Pract., - 2016, 2(4), - p. 385-391. <https://doi.org/10.1002/osp4.62>.
11. Rushing P.A., Hagan M.M., Seeley R.J. et al. Amylin: a novel action in the brain to reduce body weight // Endocrinology, - 2000, 141(2), - p. 850-3. doi:10.1210/endo.141.2.7378.
12. Lutz T.A., Coester B., Whiting L. et al. Amylin Selectively Signals Onto POMC Neurons in the Arcuate Nucleus of the Hypothalamus // Diabetes, - 2018, 67(5), - p. 805-817. <https://doi.org/10.2337/db17-1347>.
13. Reidelberger R.D., Haver A.C., Arnelo U. et al. Amylin receptor blockade stimulates food intake in rats // Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol., - 2004, 287(3), - p. R568-74. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00213.2004>.
14. Li Z., Kelly L., Heiman M. et al. Hypothalamic Amylin Acts in Concert with Leptin to Regulate Food Intake // Cell Metab., - 2015, 22(6), - p. 1059-67. doi: 10.1016/j.cmet.2015. 10.012.
15. Bhowmick D.C., Singh S., Trikha S. et al. The molecular physiopathogenesis of islet amyloidosis // Handb Exp Pharmacol., - 2018, 245, - p. 271-312. doi:10.1007/164_2017_62.
16. Ryan G., Briscoe T.A., Jobe L. Review of pramlintide as adjunctive therapy in treatment of type 1 and type 2 diabetes // Drug Des Devel Ther., - 2009, 2, - p. 203-14. <https://doi.org/10.2147/dddt.s3225>.
17. Christoffersen B.Ø., Sanchez-Delgado G., John L.M. et al. Beyond appetite regulation: Targeting energy expenditure, fat oxidation, and lean mass preservation for sustainable weight loss // Obesity (Silver Spring), - 2022, 30(4), - p. 841-857. <https://doi.org/10.1002/oby.23374>.
18. Jorsal T., Rungby J., Knop F.K. et al. GLP-1 and Amylin in the Treatment of Obesity // Curr Diab Rep., - 2016, 16(1), - p. 1. <https://doi.org/10.1007/s11892-015-0693-3>.
19. Potes C.S., Turek V.F., Cole R.L. et al. Noradrenergic neurons of the area postrema mediate amylin's hypophagic action // Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol., - 2010, 299(2), - p. R623-31. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00791.2009>.
20. Mietlicki-Baase E.G., McGrath L.E., Koch-Laskowski K. et al. Amylin receptor activation in the ventral tegmental area reduces motivated ingestive behavior // Neuropharmacology, - 2017, 123, - p. 67-79. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.05.024>.
21. Simonsen L., Lau J., Kruse T. et al. Preclinical evaluation of a protracted GLP-1/glucagon receptor co-agonist: Translational difficulties and pitfalls // PLoS ONE. – 2022, 17(3), - p. e0264974. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0264974>.
22. Enebo L.B., Berthelsen K.K., Kankam M. et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of concomitant administration of multiple doses of cagrilintide with semaglutide 2.4 mg for weight management: a randomised, controlled, phase 1b trial // Lancet, - 2021, 397(10286), - p. 1736-1748. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00845-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00845-X).
23. Kruse T., Hansen J.L., Dahl K. et al. Development of Cagrilintide, a Long-Acting Amylin Analogue // J Med Chem., 2021. 64(15), p. 11183-11194. doi:10.1021/acs.jmedchem.1c00565.

XÜLASƏ

ŞƏKƏRLİ DİABET TİP 2 OLAN XƏSTƏLƏRDƏ QLÜKOZA HOMEOSTAZINDA AMİLİN HORMONUNUN ROLU

¹Əhmədova Z.Q., ²Qəhrəmanova D.İ., ²Rəsul İ.T.

Ə.Əliyev adına Azərbaycan Dövlət Həkimləri Təkmilləşdirmə İnstitutu,

¹Terapiya kafedrası və ²Ailə təbabəti kafedra, Bakı, Azərbaycan

Şəkərli diabet — bütün orqanizmi zədələyən xroniki xəstəlikdir. Orqanlar bir-bir öz fiziologiyasını və funksiyasını itirirlər. Dünyanın müxtəlif ölkələrində alimlər bu xəstəliyin artımını dayandıracaq metodika tapmaq üçün çalışırlar. Qlükozanın homeostazı bir neçə hormon tərəfindən tənzimlənir: əsasən insulin, amilin, qlükaqon və qlükaqona bənzər peptid (GLP-1). 1986-cı ildə amilinin kəşfindən sonra β-hüceyrələrin qlükoza homeostazındakı rolu daha da artmışdır. Amilin qlükoza üzərində insulinə bənzər şəkər-azaldıcı təsir göstərir, qlükaqonu bloklayır və toxluq hissi yaradır. Amilin qida davranışını idarə edir və arıqlamaya təsir edir. Hipotalamusun toxluq mərkəzi amilin hormonu ilə qarşılıqlı əlaqədədir və bu qarşılıqlı təsirdə amilin leptin hormonu ilə birgə işləyir. Amilin və leptin hormonları arasındakı bu funksional qarşılıqlı əlaqə artıq elmə məlumdur.

Açar sözlər: insulin, amilin, qlükoza, β-hüceyrə, hipotalamus, piylənmə

SUMMARY

ROLE OF THE HORMONE AMYLIN IN GLUCOSE HOMEOSTASIS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

¹Ahmadova Z.G., ²Gahramanova D.I., ²Rasul I.T.

Azerbaijan State Institute of Advanced Medical Studies named after A.Aliyev,

¹Department of Therapy and ²Department Family Medicine, Baku, Azerbaijan

Diabetes mellitus is a chronic disease that damages the entire body. Organ by organ, physiological function is lost. Scientists around the world are trying to find methods to halt the global rise of this condition. Glucose homeostasis is regulated by several hormones — primarily insulin, amylin, glucagon, and glucagon-like peptide-1 (GLP-1). Since the discovery of amylin in 1986, the role of the β-cell in glucose homeostasis has become more significant. Amylin exerts insulin-like glucose-lowering effects, inhibits glucagon secretion, and induces a feeling of satiety. It regulates eating behavior and contributes to weight reduction. The hypothalamic satiety center interacts with the hormone amylin, which also works synergistically with leptin. This functional interaction between amylin and leptin hormones is already well established.

Keywords: insulin, amylin, glucose, β-cell, hypothalamus, obesity

Redaksiyaya daxil olub: 12.09.2025

Çapa tövsiyə olunub: 30.09.2025

Rəyçi: t.e.d. S.X. Mehdiyev