

Инкретины и сахарный диабет 2-го типа: новые инсайты механизма действия и подходы к терапии (реферат)

Оригинальная статья: Boer GA, Holst JJ. Incretin Hormones and Type 2 Diabetes-Mechanistic Insights and Therapeutic Approaches. *Biology (Basel)* 2020; 9 (12): 473. DOI: 10.3390/biology9120473. PMID: 33339298; PMCID: PMC7766765.

Аннотация

Публикуется реферат по статье «Incretin Hormones and Type 2 Diabetes-Mechanistic Insights and Therapeutic Approaches». В данном материале авторы подробно раскрывают точки приложения гормонов-инкретинов и их роль в регуляции уровня гликемии, а также рассуждают о новых терапевтических подходах к терапии сахарного диабета 2-го типа.

Ключевые слова: инкретины, сахарный диабет 2-го типа, агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1, глюкозозависимый инсулинотропный полипептид.

Для цитирования: Инкретины и сахарный диабет 2-го типа: новые инсайты механизма действия и подходы к терапии (реферат). *FOCUS Эндокринология*. 2021; 3: 96–100. DOI: 10.47407/ef2021.2.3.0042

Incretin Hormones and Type 2 Diabetes-Mechanistic Insights and Therapeutic Approaches (abstract)

Boer GA, Holst JJ. Incretin Hormones and Type 2 Diabetes-Mechanistic Insights and Therapeutic Approaches. *Biology (Basel)* 2020; 9 (12): 473. DOI: 10.3390/biology9120473. PMID: 33339298; PMCID: PMC7766765.

Abstract

The "Incretin Hormones and Type 2 Diabetes-Mechanistic Insights and Therapeutic Approaches" paper abstract is published. In this paper, the authors explore in detail the ways of applying the incretin hormones, and the role of these hormones in glycemic regulation. The authors also discuss the new approaches to therapy of type 2 diabetes mellitus.

Key words: incretins, type 2 diabetes mellitus, GLP-1 receptor agonists, GIP.

For citation: Incretin Hormones and Type 2 Diabetes-Mechanistic Insights and Therapeutic Approaches (abstract). *FOCUS Endocrinology*. 2021; 3: 96–100. DOI: 10.47407/ef2021.2.3.0042

Инкретины представляют собой кишечные пептиды, которые секретируются в ответ на прием пищи и стимулируют секрецию инсулина [1]. Впервые об инкретинах стало известно более 100 лет назад. В 1902 г. Bayliss и Starling обнаружили, что слизь кишечника содержит вещество, которое стимулирует экзокринную секрецию поджелудочной железы, и назвали его «секретин». Чуть позже, в 1906 г., В. Moore [2] опубликовал статью под названием «Лечение сахарного диабета при помощи экстракта слизистой двенадцатиперстной кишки».

На сегодняшний день известно два представителя класса гормонов-инкретинов: глюкозозависимый инсулинотропный полипептид (ГИП) и глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1). ГИП синтезируется К-клетками преимущественно двенадцатиперстной и тощей кишки, а ГПП-1 – L-клетками слизистой подвздошной кишки.

Секреция инкретина и, следовательно, выработка инсулина зависят от количества углеводов. Не так давно появилась возможность оценить роль инкретинов в секреции инсулина в ответ на нагрузочный тест с глюкозой с использованием специфических антагонистов рецепторов ГИП и ГПП-1, а именно эксендина 9-39 для рецептора ГПП-1 и ГИП(3–30)NH₂ для рецептора ГИП. Было подсчитано, что в ответ на пероральную нагрузку 50 г глюкозы ГИП контролировал 44% инсулинового ответа, ГПП-1 – 22%.

В 1986 г. ученые впервые описали корреляцию между эффектом инкретинов и сахарным диабетом, а именно: у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД 2) инкретиновый эффект значительно снижен или даже отсутствует. Именно поэтому дефицит инкретина является одним из наиболее важных патогенетических факторов нарушения толерантности к глюкозе.

Результаты дальнейших исследований продемонстрировали, что назначение ГИП, даже в больших дозах, не приводило к достаточному инкретиновому эффекту, а вот ГПП-1 в терапевтических дозах приводил к значительной выработке инсулина. Это открытие заставило клиницистов задуматься: значит, терапия СД 2 может основываться на восстановлении адекватного уровня инкретина.

Глюкагоноподобный пептид-1

1.1. Секреция и метаболизм эндогенного ГПП-1

ГПП-1 был впервые выделен в 1986 г. из экстрактов слизистой оболочки кишечника свиней на основе его инсулинотропной активности [3]. Этот пептидный гормон секретируется L-клетками эпителия кишечника, которые экспрессируют ген глюкагона, что приводит к выработке проглюкагона, пептида, состоящего из 160 аминокислот. Проглюкагон хранится во внутриклеточных гранулах, где он подвергается посттрансляционному процессингу и рас-

щепляется прегормон-конвертазой 1/3 (PC1/3), образуя пептиды, в том числе ГПП-1. L-клетки подвздошной и толстой кишки также продуцируют пептид YY, который, как и ГПП-1, обладает аноректическим действием.

L-клетка – «открытый тип» клетки с апикальным цитоплазматическим отростком, который находится в прямом контакте с питательными веществами, поступающими в просвет кишечника. Глюкоза является мощным стимулятором высвобождения ГПП-1. Согласно существующим данным, натрийзависимый переносчик глюкозы 1 (SGLT1) является доминирующим сенсором глюкозы в просвете L-клетки. Ток Ca^{2+} вместе с Na^+ , а также абсорбция глюкозы через этот транспортер приводят к деполяризации мембраны, за которой следует проникновение Ca^{2+} и последующий экзоцитоз гранул, содержащих ГПП-1. Продукты распада белка также способны стимулировать высвобождение ГПП-1. Переносчик пептидов 1 (PEPT1) в просвете кишечника, а также рецептор, чувствительный к кальцию (CaSR) в базолатеральных мембранах L-клеток, приводят к стимулированию высвобождения ГПП-1 ди-, три- и олигопептидами. CaSR представляет собой рецептор, связанный с G-белком (GPCR). Активация данного рецептора поглощенными аминокислотами, приводит к мобилизации внутриклеточного Ca^{2+} .

Пептидный транспорт с PEPT1 вовлекает совместный приток H^+ , и, как следствие, приводит к деполяризации мембраны и последующему открытию потенциал-управляемых каналов Ca^{2+} .

Что касается приема жиров, по результатам активности GPCR было обнаружено, что употребление жира связано с секрецией ГПП-1. Активация GPR120 и GPR40 может стимулировать высвобождение ГПП-1, а также высвобождение желчных кислот после приема жиров стимулирует секрецию ГПП-1 за счет активации базолатерального рецептора TGR5.

Ученые предполагают, что другие энтероэндокринные гормоны участвуют в паракринной регуляции секреции ГПП-1. Первоначально считалось, что ГИП стимулирует высвобождение ГПП-1, однако введение ГИП у здоровых людей существенно не повлияло на уровни ГПП-1 в плазме крови. Высвобождение соматостатина (SST) из соседних энтероэндокринных D-клеток снижает секрецию ГПП-1 за счет связывания SSTR5, который экспрессируется на L-клетках, а блокада SSTR5 значительно усиливает секрецию ГПП-1.

ГПП-1 высвобождается и поступает в кровоток в неизменном виде ГПП-1(7–36)амида. Пептид расщепляется ферментом дипептидилпептидазой-4 (ДПП-4), который отделяет первые две аминокислоты на N-концах молекулы. Образующийся метаболит ГПП-1(9–36) NH_2 больше не обладает инсулинотропным действием. И ГПП-1(7–36) NH_2 , и ГПП-1(9–36) NH_2 также расщепляются нейтральной эндопептидазой. В результате такой быстрой деградации менее 10% секретируемого ГПП-1 достигает своих органов-мишеней.

Выведение как интактного гормона, так и его метаболитов происходит в почках как через почечную экскрецию, так и через клубочковую фильтрацию.

Было доказано, что ГПП-1 секретируется нейронами солитарного ядра (NTS) в заднем мозге. Центральное высвобождение ГПП-1 стимулируется лептином и растяжением желудка во время приема пищи.

Рецептор ГПП-1

Интактный ГПП-1 связывается со своим единственным известным рецептором, GPCR класса B1. Рецептор ГПП-1 человека был впервые клонирован из клеток островков поджелудочной железы. Помимо экспрессии в поджелудочной железе α -, β - и δ -клетками, рецептор «живет» в нескольких других тканях, включая кишечник (например, с помощью соматостатин-экспрессирующих D-клеток), желудок, легкие, сердце, почки и несколько областей центральной нервной системы (ЦНС), таких как гипоталамус и ствол мозга. Кроме того, рецепторы ГПП-1 экспрессируются некоторыми нейронами узла блуждающего нерва и оказывают опосредованный эффект.

ГПП-1 имеет двухдоменный способ связывания с рецептором: во-первых, C-конец пептида соединяет большой внеклеточный домен рецептора с последующим более глубоким связыванием N-конца в ядре трансмембранного домена. Такой механизм действия приводит к конформационному изменению и активации рецептора. Во-вторых, нижерасположенные сигнальные каскады активируют циклический аденозинмонофосфат и Ca^{2+} , а также фосфорилирование внутриклеточных белков.

Ученые сделали любопытное открытие: различные агонисты ГПП-1 воздействуют на один или несколько путей активации. Такой эффект носит название предвзятого агонизма. Данный факт представляет интерес для разработки препаратов для терапии СД 2, которые бы воздействовали на все возможные пути активации ГПП-1.

Глюкозозависимый инсулинотропный полипептид Секреция и метаболизм эндогенного ГИП

ГИП впервые синтезирован в 1970–1975 гг. и первоначально получил название желудочного ингибирующего пептида. Однако позже ученые обнаружили, что желудочное подавление происходит только в нефизиологических условиях. С другой стороны, инсулинотропные эффекты данного вещества наблюдались на физиологическом уровне, поэтому его переименовали в глюкозозависимый инсулинотропный полипептид.

Пептид секретируется энтероэндокринными K-клетками открытого типа, которые расположены, преимущественно, в проксимальном отделе тонкой кишки, особенно двенадцатиперстной кишке. В отличие от L-клеток, плотность локализации K-клеток в толстой и прямой кишке очень низкая, а некоторые исследования даже сообщают об отсутствии K-клеток в толстой кишке.

Предшественник ГИП состоит из 153 аминокислот, так называемый проГИП, который под действием фермента PC1/3 расщепляется с образованием 42-аминокислотного биоактивного ГИП(1–42). Определенная подгруппа K-клеток, расположенных в α -клетках кишечника и поджелудочной железе, может экспрессировать фермент PC2, который расщепляет проГИП с образованием

ГИП(1–31), который в дальнейшем преобразуется в ГИП(1–30)NH₂. Эта усеченная форма ГИП является биологически активной.

Как и ГПП-1, ГИП хранится в гранулах и быстро высвобождается во время приема пищи.

Подобно L-клеткам, K-клетки экспрессируют переносчик SGLT-1 и коабсорбируют глюкозу и Na⁺, что приводит к высвобождению ГИП и повышению внутриклеточного уровня Ca²⁺.

Липиды также являются мощными стимуляторами для секреции ГИП.

Ингибирование двух ферментов – моноацилглицеринацилтрансферазы 2 (MGAT2) и диацилглицеринацилтрансферазы 1 (DGAT1), которые необходимы для повторного синтеза триглицеридов в тонком кишечнике, приводит к значительному снижению высвобождения ГИП, тогда как секреция ГПП-1 сохраняется.

Белковая пища также стимулирует секрецию ГИП и, опять же, с вовлечением CaSR.

Нейронная регуляция секреции ГИП до сих пор изучается.

Что касается гормональной регуляции, то соматостатин может ингибировать высвобождение ГИП, но влияние других гормонов на секрецию ГИП еще изучено не полностью.

ГИП, как и ГПП-1, имеет короткий период полураспада. У человека период полужизни интактного ГИП в плазме крови составляет около 7 мин. За распад, ГИП «отвечает» фермент ДПП-4. Запускается следующий каскад реакций: при расщеплении ГИП(1–30)NH₂ образуется ГИП(3–30)NH₂, который действует как мощный конкурентный антагонист рецептора ГИП.

Рецептор ГИП

Рецептор ГИП экспрессируется в различных тканях, включая поджелудочную железу, проксимальный отдел кишечника, жировую ткань, сердце, костную систему, ЦНС. Он, как и рецептор ГПП-1, является членом семейства рецепторов класса B, имеет аналогичную структуру и, как оказалось, аналогичный двухэтапный механизм связывания, хотя точный механизм активации рецептора все еще изучается.

Интактный ГИП(1–42) является Gas-предпочтительным агонистом рецептора ГИП, что приводит к увеличению накопления цАМФ в клетке.

Роль ГПП-1 и ГИП у здоровых людей и в условиях СД 2

Поджелудочная железа

И ГПП-1, и ГИП, являясь гормонами-инкретинами, секретируются в ответ на прием пищи. Помимо усиления секреции инсулина, индуцированной глюкозой, оба инкретина обладают пролиферативным и антиапоптотическим действиями на α-клетки. Более того, ГПП-1 ингибирует высвобождение глюкагона из α-клеток поджелудочной железы, тогда как дополнительное введение ГИП при его физиологическом уровне после приема пищи стимулирует высвобождение глюкагона при базальных концентрациях глюкозы.

Ингибирующий эффект ГПП-1 на секрецию глюкагона, по-видимому, опосредуется через ГПП-1-индуцированное высвобождение соматостатина из δ-клеток поджелудочной железы, что, в свою очередь, ингибирует высвобождение глюкагона.

ГИП также стимулирует высвобождение соматостатина, а при повышении уровня гликемии стимулирующие эффекты ГИП на секрецию глюкагона снижаются (по всей вероятности, из-за ингибирующих эффектов, оказываемых δ- и, возможно, также β-клетками).

ГПП-1, помимо эндокринных эффектов, снижает уровень глюкозы после приема пищи (постпрандиальную гликемию путем ингибирования опорожнения желудка и перистальтики кишечника за счет афферентной стимуляции блуждающего нерва, в то время как ГИП не имеет подобного механизма действия).

Достоверно установлено, что эффект инкретинотерапии значительно снижен у пациентов с СД 2. Кроме того, секреция ГПП-1 значительно снижена у пациентов с ожирением.

СД 2 также нарушает функцию A-клеток, что приводит к повышению уровня глюкагона, как в условиях голодания, так и после приема пищи. В отличие от β-клеток, α-клетки сохраняют свою чувствительность к ГИП и ГПП-1 при СД 2. Еще один факт: при СД 2 ГИП способен стимулировать высвобождение глюкагона как при гипогликемии, так и при эугликемии и гипергликемии. Такую стимуляцию глюкагона даже при более высоких уровнях глюкозы можно объяснить потерей индуцированного инсулином фокуса на α-клетки из-за отсутствия инсулинотропных эффектов ГИП.

Центральная нервная система

Как упоминалось выше, рецепторы как ГПП-1, так и ГИП экспрессируются в центральной нервной системе (ЦНС). ГПП-1 снижает потребление пищи за счет активации центров, связанных с приемом пищи, таких как нейроны NTS в заднем мозге, дугообразное ядро (ARC) и паравентрикулярное ядро (PVN) в гипоталамусе, а также центральное ядро миндалины. Считается, что периферически и центрально секретируемый ГПП-1 имеют отдельные эффекты на ЦНС, поскольку блокирование центрального действия ГПП-1 не влияет на анорексигенный эффект периферически вводимого ГПП-1, и наоборот.

Поскольку ГПП-1 быстро распадается, возникает вопрос, будет ли секретируемый в кишечнике ГПП-1 напрямую влиять на ЦНС. Было высказано предположение, что после высвобождения из L-клетки ГПП-1 активирует рецепторы ГПП-1. Сигнал от активированных рецепторов в кишечнике распространяется по афферентным сенсорным нервным волокнам вегетативной нервной системы. Эти волокна затем стимулируют активность нейронов в NTS, которая продолжает активировать ARC и PVN в гипоталамусе. Данное предположение подтверждается результатами исследования, в котором ваготомия у крыс снижала анорексические эффекты периферически вводимого ГПП-1. У людей стволовая ваготомия также

приводит к потере анорексических эффектов инфузии ГПП-1.

Внутривенная инфузия ГПП-1 способствует возникновению чувства насыщения и снижает потребление пищи как у здоровых людей, так и у пациентов с СД 2. Исследование с использованием функциональной магнитно-резонансной томографии показало, что ГПП-1 влияет на центральную чувствительность к потреблению пищи и, таким образом, участвует в регуляции приема пищи. Кроме того, этот эффект притупляется у пациентов с СД 2.

Гораздо меньше известно о влиянии ГИП на ЦНС. По-видимому, рецептор ГИП частично перекрывается с рецептором ГПП-1.

Стимуляция клеток, экспрессирующих рецептор ГИП в гипоталамусе, приводит к резкому сокращению потребления пищи, а коагонизм рецептора ГИП и ГПП-1 приводит к синергетическому анорексическому эффекту.

Жировая ткань

Чуть более чем через 10 лет после синтеза ГИП ученые обнаружили, что терапия антагонистами ГИП у мышей вместе с блокированием рецептора ГИП развивает устойчивость к ожирению, даже несмотря на диету с высоким содержанием жира. Интересно, что агонизм рецептора ГИП продемонстрировал результаты, очень похожие на лечение антагонистами. Анаболические эффекты ГИП на адипоциты включают в себя стимуляцию активности липопропротеинлипазы и поглощение жирных кислот. Кроме того, считается, что ГИП вызывает накопление жира за счет увеличения доступности субстрата вследствие стимуляции кровотока в жировой ткани. Однако эти эффекты блокируются антагонистом рецептора ГИП – GIP(3–30)NH₂ – и притупляются у лиц с ожирением, особенно у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе. Об адипогенных эффектах ГИП при СД 2 известно немного. Одно исследование продемонстрировало, что инфузия ГИП увеличивает поглощение липидов подкожной жировой тканью, анаболический эффект, который может усугубить ожирение и инсулинорезистентность у данных пациентов.

Инфузия ГПП-1 у здоровых людей увеличивает сердечный выброс и вызывает расширение сосудов как в жировой ткани, так и в скелетных мышцах, даже в условиях голодания. Таким образом, в скелетных мышцах усиливается инсулино-стимулированное поглощение глюкозы. Сообщалось, что рецепторы ГПП-1 экспрессируются в адипоцитах и передача сигналов рецептора вызывает адипогенез. Насколько нам известно, GLP-1 не оказывает дополнительных адипогенных эффектов.

Костная ткань

Пациенты с СД 2 имеют повышенный риск переломов. Ученые предполагают, что существует энтероэндокринно-костная ось, и как ГИП, так и ГПП-1, по-видимому, влияют на гомеостаз костной ткани. Снижение активности рецепторов ГИП (из-за функциональной замены аминокислот) связано с более низкой минеральной плотностью костей и повышенным риском переломов. С дру-

гой стороны, инфузия ГИП как у людей с нормальной массой тела, так и у пациентов с избыточной массой тела/ ожирением, а также у пациентов с СД 2 способна ингибировать резорбцию кости.

Инфузия ГПП-1 увеличивает образование костной ткани у пациентов с избыточной массой тела/ожирением.

Агонисты инкретиновых рецепторов

Инсулинотропные эффекты первого открытого инкретина, ГИП, изначально продемонстрировали потенциал в терапии СД 2. Из-за короткого периода полужизни ГПП-1 пришлось разработать аналоги, которые выдержали бы расщепление ферментом DPP-4.

Эксендин-4, выделенный из слюны *Gila monster*, является агонистом рецептора ГПП-1 (аГПП-1) млекопитающих. Данный пептид активен в течение приблизительно 5 ч после подкожной инъекции. Синтетическая форма пептида – эксенатид – одобрена для терапии СД 2 в комбинации с метформином и/или сульфонилмочевой в качестве первого аГПП-1. Четыре года спустя был одобрен аГПП-1 длительного действия для приема 1 р/сут – лираглутид.

Ковалентное связывание ГПП-1 с различными более крупными молекулами привело к получению аГПП-1 с дополнительным увеличенным периодом полураспада. Примерами молекул, которые требуют введения только один раз в неделю, являются семаглутид (оптимизированное лираглутидоподобное соединение) и дулаглутид, который состоит из двух стабильных групп ГПП-1, связанных с fc-фрагментом иммуноглобулина.

В целом эффекты аГПП-1 аналогичны эффектам эндогенно секретируемого ГПП-1. Антигипергликемический эффект достигается за счет нескольких механизмов, включая стимуляцию высвобождения инсулина, ингибирование высвобождения глюкагона и снижение скорости опорожнения желудка. Терапия СД 2 аГПП-1 приводит к улучшению гликемического контроля, на что указывает снижение уровней гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) и глюкозы натощак. Наиболее значимые результаты как по контролю гликемии, так и по снижению массы тела наблюдаются на фоне назначения семаглутида [4]. Агонисты ГПП-1 улучшают функцию β-клеток и чувствительность к инсулину. Кроме того, аГПП-1 снижают массу тела, предположительно за счет центрального воздействия на аппетит. Это имеет большое клиническое значение, поскольку потеря веса сама по себе может вызвать нормализацию чувствительности печени к инсулину, а также улучшение функции β-клеток, что приводит к нормализации уровня глюкозы в крови. Фактически, потеря массы тела является самым сильным предиктором улучшения чувствительности к инсулину.

В последние годы проявился большой интерес к разработке коагонистов ГПП-1/ГИП. Результаты первых исследований продемонстрировали, что комбинированное назначение ГИП и ГПП-1 обладает аддитивным инсулинотропным действием. Устойчивость к ГИП-индуцированному инсулинотропизму при СД 2, по-видимому, снижается при терапевтическом снижении уровня глюкозы,

что является еще одним обоснованием двойного агонизма ГИП и ГПП-1. Тирзепатид, или LY3298176, представляет собой модифицированный жирными кислотами пептид из 39 аминокислот, обладающий агонистическими свойствами как в отношении рецептора ГИП, так и рецептора ГПП-1. Его структура включает N-концевую биоактивную последовательность ГИП(1–14), а также замены в средней последовательности, которые передают агонизм рецептора ГПП-1. Тирзепатид продемонстрировал многообещающие результаты в клинических испытаниях; 26 недель терапии этой молекулой привели к большему улучшению HbA_{1c} и большему снижению массы тела по сравнению с дулаглутидом. Точный вклад компонента ГИП в эффективность этого соединения остается неясным.

В настоящее время изучаются триагонисты рецепторов глюкагона, ГПП-1 и ГИП на основе глюкагона. Триагонисты пока изучены только на грызунах и обезьянах в отношении способности снижать массу тела и уровень глюкозы, но результатов исследований, проведенных на людях, еще нет.

Ингибиторы дипептидилпептидазы-4

Другой стратегией терапии СД 2 является ингибирование ДПП-4. Поскольку этот фермент ответственен за расщепление как ГИП, так и ГПП-1, его ингибирование при-

водит к увеличению уровней эндогенно циркулирующих ГИП и ГПП-1. Вилдаглиптин и ситаглиптин являются примерами пероральных ингибиторов ДПП-4, одобренных для лечения СД 2. Было показано, что оба препарата улучшают функцию β -клеток у пациентов с СД 2. При лечении препаратами этого класса потери массы тела не наблюдается.

Заключение

С открытием ГПП-1 и подтверждением того факта, что ГПП-1, в отличие от ГИП, способен восстанавливать чувствительность к глюкозе как β -, так и α -клеток, стало очевидно, что терапия, основанная на эффектах ГПП-1, оправдана при СД 2.

Дополнительные эффекты аГПП-1 включали в себя их заметное влияние на аппетит и потребление пищи, а самые последние молекулы приводили к потере около 20% массы тела, а также к столь же неожиданным эффектам по снижению сердечно-сосудистой заболеваемости и выживаемости.

Последние данные по коагонистам ГИП/ГПП-1 продемонстрировали эффективность в отношении как потери массы тела, так и контроля гликемии.

В любом случае, в ближайшее время клиницистов ожидает еще много открытий, которые позволят внести вклад в борьбу с СД 2.

Литература / References

1. Nauck MA, Meier JJ. Incretin hormones: Their role in health and disease. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20 (Suppl. 1): 5–21. DOI: 10.1111/dom.13129. PMID: 29364588.
2. Moore B. On the treatment of Diabetes mellitus by acid extract of Duodenal Mucous Membrane. *Biochem J* 1906; 1 (1): 28–38. DOI: 10.1042/bj0010028
3. Holst JJ, Ørskov C, Vagn Nielsen O, Schwartz TW. Truncated glucagon-like peptide I, an insulin-releasing hormone from the distal gut. *FEBS Lett* 1987; 211: 169–74.
4. Pratley RE, Aroda VR, Lingway I et al. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): A randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 275–86. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30024-X

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.09.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 28.09.2021