Секреция инсулина при сахарном диабете 2 типа: от международного проекта группы IGIS к национальному проекту группы НГИС

М.В. Шестакова

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

Хорошо известно, что причины развития сахарного диабета 2 типа (СД2) лежат во взаимодействии двух механизмов – инсулинорезистентности (ИР) и нарушенной секреции инсулина. Общепризнано, что ИР является ключевым механизмом в развитии СД2: нечувствительность периферических тканей к действию эндогенного инсулина появляется задолго до клинических и лабораторных признаков нарушения углеводного обмена и достигает максимума в момент диагностики СД2. Однако ИР не всегда приводит к развитию СД2. Есть целый ряд состояний, при которых ИР присутствует, но углеводный обмен остается в норме – ожирение, артериальная гипертония, беременность, поликистоз яичников, пожилой возраст. При сохранной функции β-клеток поджелудочной железы процесс ИР вызывает увеличение их массы и функциональной активности, что приводит к компенсаторной гиперинсулинемии и сохранению нормогликемии. Для того, чтобы на фоне ИР развилась гипергликемия необходимо, чтобы была нарушена адаптация β-клеток к условиям ИР, т.е. β-клетки функционально были бы не способны вырабатывать достаточное для преодоления ИР количество инсулина.

Эта версия была полностью подтверждена в исследовании IRAS (Insulin Resistance Atherosclerotic Study). Целью исследования было изучение функции β-клеток у здоровых лиц с нормальной толерантностью к глюкозе (НормТГ), у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ) и больных СД2. Длительность исследования составляла 5,2 года. Функциональное состояние β-клеток определяли на основании оценки ранней фазы секреции инсулина и индекса чувствительности к инсулину при проведении внутривенного теста толерантности к глюкозе. В ходе исследования было выявлено, что с течением времени чувствительность к инсулину снижалась во всех изучаемых группах (рис. 1). Если снижение чувствительности к инсулину сопровождалось компенсаторным повышением секреции инсулина, то углеводный обмен оставался в норме. Если же компенсаторная секреция инсулина оказывалась недостаточной, то развивалась НТГ или СД2. Следовательно, можно сделать вывод о том, что при неизбежном нарастании ИР с течением времени, СД2 развивается только у тех лиц, у которых выявляется функциональная недостаточность β-клеток, что и является пусковой причиной развития СД2.

Что же лежит в основе нарушенной адаптации панкреатических β-клеток к условиям ИР? Как изменяется масса β-клеток и их функциональная активность при ожирении, нарушенной толерантности к глюкозе и, наконец, при СД2? Есть ли возможность регулировать массу β-клеток и секрецию инсулина при перечисленных состояниях?

Именно эти вопросы, до сих пор всесторонне не изученные, привели к идее создания в 2000 г. Международной группы по изучению секреции инсулина (IGIS), возглавляемой профессором E. Cerasi. Группа объединила ученых разных стран, занимающихся фундаментальными исследованиями в

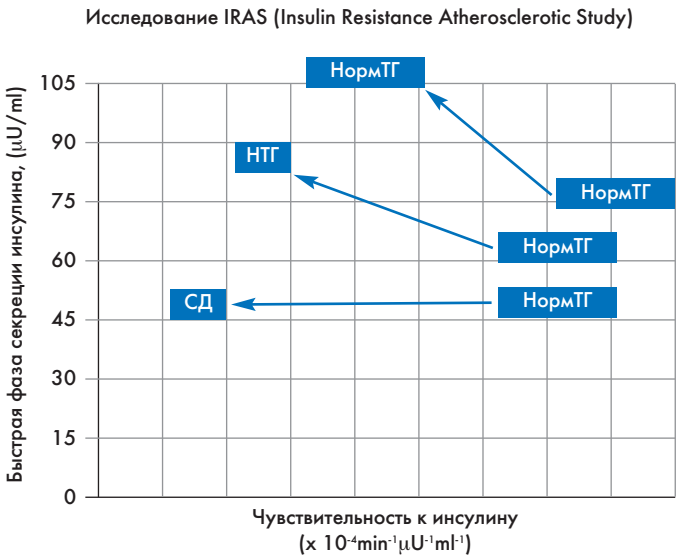


Рис. 1

области секреции инсулина и регуляции жизненного цикла β-клеток (процессов репликации, неогенеза, апоптоза). Исследования по изучению секреции инсулина поддерживаются научными грантами международной компании Servier. К настоящему времени состоялось 10 заседаний этой группы, завершившихся ежегодными публикациями наиболее значимых исследований в этой области в журнале DIABETES 2001–2008.

Наиболее весомым исследованием, изучившим состояние β-клеток и их жизненный цикл у людей при морфологическом исследовании ткани поджелудочной железы по данным аутопсий, является исследование Butler и соавт. (2003). Автор изучил массу, репликацию, неогенез и апоптоз β-клеток у лиц с ожирением (ИМТ > 35 кг/м^2), с НТГ и СД2. У лиц с ожирением, но без НТГ или СД2, масса β-клеток была выше условной нормы, за которую принимались показатели худых людей без СД. У лиц с НТГ масса β-клеток была несколько ниже условной нормы, а у пациентов с СД2 она составила 50% от нормальных показателей (рис. 2). Маркеры неогенеза β-клеток во всех исследуемых группах были выше нормы, а репликация отличалась от нормальных показателей незначительно. В то же время показатели апоптоза β-клеток у лиц с ожирением и СД2 были в 3 раза выше соответствующих значений у лиц с ожирением, но без СД2 (см. рис. 2). Следовательно, можно утверждать, что относительная масса β-клеток у лиц с ожирением без СД2 повышена на 25–30% за счет процесса неогенеза. Относительная масса β-клеток у больных СД2 снижена на 50% за счет процесса апоптоза. При этом неогенез клеток при СД2, вероятно, неполноценный.

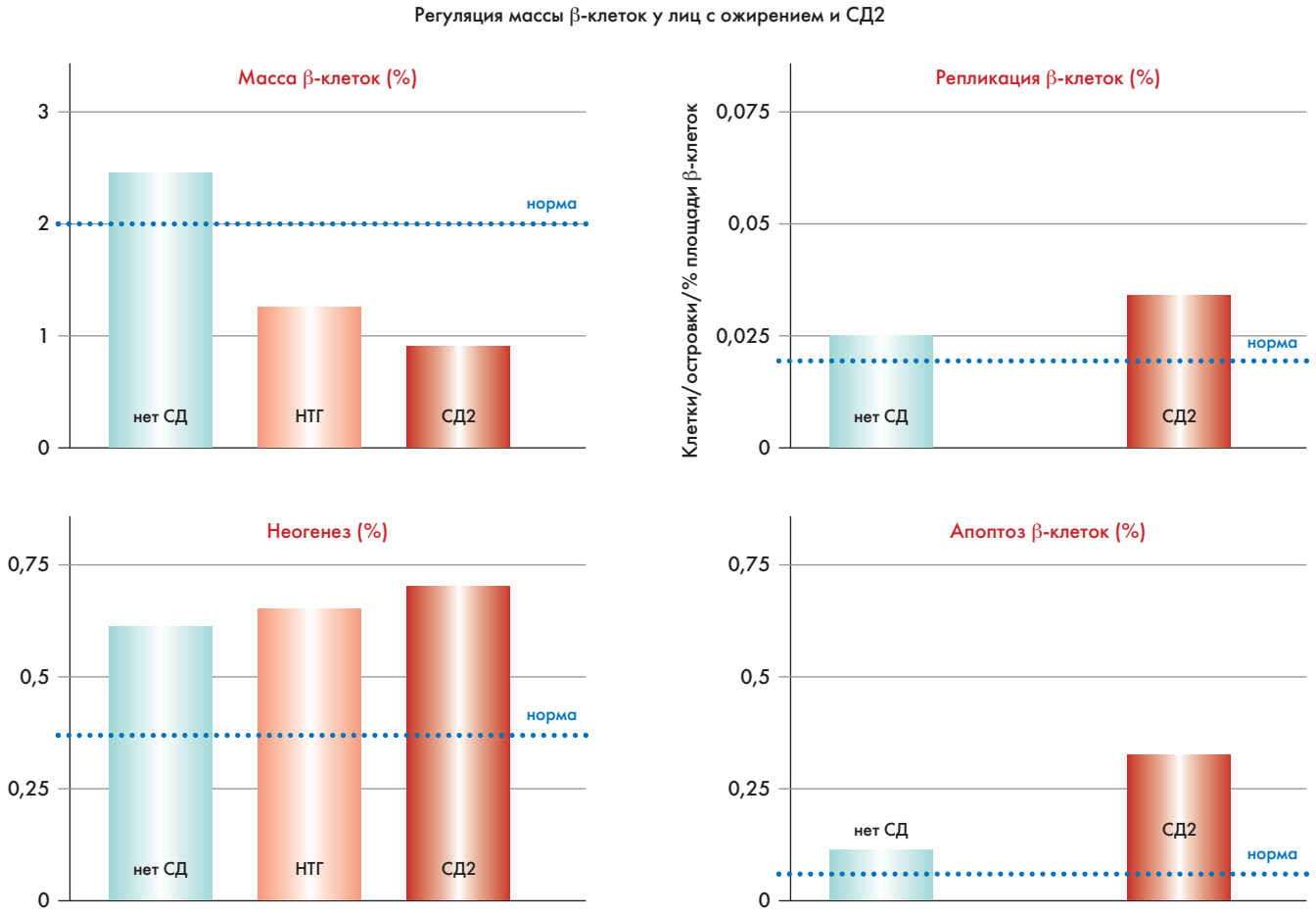


Рис. 2.

На заседаниях Международной группы IGIS поднимаются и другие малоизученные вопросы функциональной активности β-клеток и ее прижизненной диагностики:

- молекулярные аспекты высвобождения инсулина,
- поиск генетических и метаболических факторов регуляции секреции инсулина,
- поиск новых модуляторов секреции инсулина,
- методологии количественного определения высвобождения инсулина у человека,
- методологии прижизненного определения массы β-клеток у человека и др.

Учитывая столь широкий интерес международного научного сообщества к процессам секреции инсулина и открытие новых перспектив регуляции метаболических нарушений, поставлена задача привлечения большего внимания к этой проблеме Российского общества эндокринологов. В связи с этим в 2004 г. в России при содействии компании Servier была создана **Национальная группа по изучению секреции инсулина (НГИС)**, в которую вошли специалисты-эндокринологи различных регионов России. Целями создания данной группы явились пропаганда результатов международных и российских исследований в области секреции инсулина на национальных конгрессах и конференциях, активное внедрение результатов научных исследований в реальную клиническую практику, публикация наиболее значимых исследований в виде сборников научных трудов.

Новый выпуск журнала «Сахарный диабет» № 4, 2008 г. посвящен наиболее выдающимся фундаментальным исследованиям, раскрывающим новые аспекты инсулиновой секреции и ее регуляции при СД2 и состояниях, предшествующих сахарному диабету, подготовлен членами группы НГИС.