Роль β-клеток в регуляции гомеостаза глюкозы в норме и при сахарном диабете 2 типа

А.С. Аметов

ГОУ ВПО Российская медицинская академия последипломного образования (ректор – академик РАМН Л.К. Машетова), Москва

Сахарный диабет представляет собой серьезную медико-социальную проблему, что обусловлено его высокой распространенностью, сохраняющейся тенденцией к росту числа больных, хроническим течением, определяющим кумулятивный характер заболевания, высокой инвалидизацией больных и необходимостью создания системы специализированной помощи. В настоящее время во всем мире насчитывается 250 млн больных сахарным диабетом, а по прогнозу экспертов ВОЗ уже в 2025 году число лиц, страдающих этим заболеванием, составит около 380 млн человек.

Сахарный диабет 2 типа (СД2) составляет 85–90% от общего количества больных диабетом. Он, как правило, развивается у лиц старше 40-летнего возраста. Более 80% этих пациентов имеют избыточный вес или ожирение и ведут малоподвижный образ жизни.

Согласно общепринятому мнению (Gerich J., 2000), СД2 является гетерогенным заболеванием, развивающимся в результате комбинации врожденных и приобретенных факторов.

Риск развития СД2 возрастает от 2 до 6 раз при наличии диабета у родителей или ближайших родственников. В настоящее время наличие генетической основы для развития этого заболевания не вызывает никаких сомнений. Причем, генетические детерминанты при СД2 имеют еще более важный характер, чем при СД1. Однако говоря о практически 100% генетической основе данного заболевания, следует отметить, что в настоящее время первичный генетический дефект, ответственный за развитие СД2, до конца не установлен. Необходимо помнить, что генетика этого заболевания сложна, и очевидно речь идет о комбинированном полигенном расстройстве, за исключением диабета MODY, редких генетических дефектов рецепторов инсулина и СД1 с поздним началом (LADA), составляющих только около 15% фенотипов СД2 (Fajans S., 1989; Taylor S., 1992; Turner R. с соавт., 1999).

Длительное время применительно к этому заболеванию существовало ошибочное мнение, что это легкая форма диабета, при которой осложнения могут и не возникать, что цели терапии могут быть не столь жесткими, а ожирение лучше всего игнорировать поскольку мы не умеем лечить это заболевание. В настоящее время ученые твердо убеждены, что речь идет о тяжелом хроническом, постоянно прогрессирующем заболевании, составляющем 85–90% от общего количества больных диабетом. Заболевания, при котором в момент установления диагноза более 50% больных уже имеют поздние осложнения диабета.

Согласно исследованию CODE-2 прямые расходы для обеспечения 10 млн больных в Европе составили 29 млрд Евро. Было подсчитано, что обеспечение пациентов пероральными сахароснижающими препаратами составляет почти 4% от всех затрат на здравоохранение. Было также отмечено, что наличие микро- и макрососудистых осложнений увеличивает расходы на диабет более чем в 3 раза.

Следует особо подчеркнуть, что 21 декабря 2006 года на 61 сессии Генеральной Ассамблеи ООН была принята Резолюция Организации Объединенных наций по сахарному диабету, в которой было сказано: «Сахарный диабет приобрел черты неинфекционной эпидемии и является четвертым заболеванием после ВИЧ-инфекции, туберкулеза и малярии, и стал реальной угрозой для здоровья человечества».

В последние годы 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.

В свою очередь, островковая клетка является самостоятельным органом, предназначенным для производства и секреции инсулина в необходимое время и в необходимых количествах.

Островок имеет 200 μ в диаметре и содержит 3000–5000 клеток, из которых β-клетки составляют 70%.

Каждая β-клетка содержит 10 000 секреторных гранул (0,2 μ в диаметре).

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.

Чем больше инсулина нужно произвести, тем большее число соседних клеток включается в это процесс.

Несмотря на кажущуюся идентичность β-клеток, среди них выделены «водители ритма», отличающиеся от остальных.

Однако наряду с β-клетками, островок содержит и другие типы клеток (табл. 1).

Хорошо известно, что практически все перечисленные в таблице гормоны играют важную роль в регулировании гомеостаза глюкозы, хотя наиболее изученными являются, вне сомнения, β-клетки.

В своей замечательной статье, опубликованной в журнале Lancet (1969) Джон Хендерсон отметил: «100 лет тому назад П.Лангерганс очень скромно написал, что он обнаружил в поджелудочной железе кролика некоторые бледные (палевые) пятна, которые на протяжении многих лет являлись предметом устойчивого внимания и удивления исследователей: их окрашивали и делили, вводили пациентам и давали вместе с пищей, их маркировали, пытались сосчитать, их извлекали и выделяли, их пытались истощать и, наоборот, стимулировать, и все-таки до сих пор неясно, почему они должны существовать в таком виде» (цит. Malaisse W.J., 2001).

Известно, что β-клетка поджелудочной железы у человека содержит более 10 000 секреторных гранул. Исследования кинетики экзоцитоза в различных эндокринных клетках и нейронах позволили сделать вывод, что секреторные гранулы, содержащие инсулин, существуют в виде так называемого общего функционального пула.

В настоящее время убедительно доказано (Barg S. Et al, 2002), что только около 50 секреторных гранул (0,5 %) из

Таблица 1

Типы островковых клеток		
Тип клеток	% от общего числа	Гормон
Альфа (α)	15	Глюкагон
Бета (β)	60	Инсулин, амилин
Дельта (δ)	10	Соматостатин
PP	15	Панкреатический полипептид

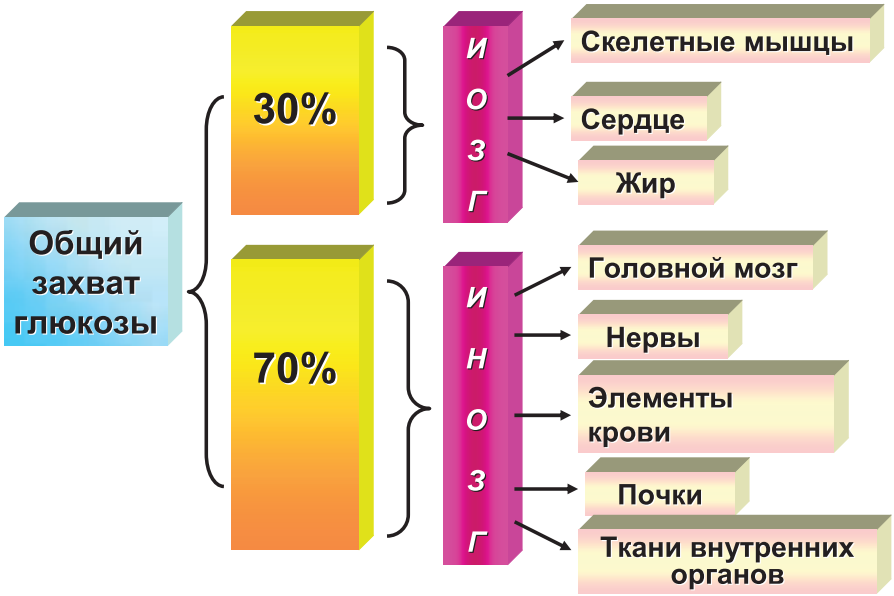


Рис. 1. Влияние инсулина на распределение глюкозы (H.Rifkin, 1992)

более чем 10 000 способны к немедленному высвобождению и фактически составляют пул моментального острого реагирования.

Важно отметить, что секреция инсулина зависит от количества высвободившихся гранул. Также считается, что в норме в результате 1-й фазы высвобождается 50–100 секреторных гранул инсулина, а в результате 2-й фазы выделяется, в среднем, около 40 гранул инсулина. Кроме того на пике первой фазы инсулиновой секреции β-клетка высвобождает гранулы с приблизительной скоростью: одна гранула каждые 3 секунды. В течение второй фазы поддерживаемой инсулиновой секреции β-клетка высвобождает гранулы со скоростью: одна гранула каждые 10 секунд.

В настоящее время появились убедительные доказательства (S.Bonner-Weir, 2001) того, что **β-клетки поджелудочной железы существуют в организме человека в динамическом состоянии. Установлено, что структуральные параметры β-клеток позволяют им меняться в течение жизни за счет процессов репликации, неогенеза, изменения объема клеток и, наконец, смерти β-клеток в результате апоптоза или некроза**.

Было показано, что в течение всей жизни существует рост β-клеток, а наряду с постоянным обновлением могут происходить потери, что включается в понятие «кругооборот β-клеток».

Важно отметить, что в любой момент времени β-клетки могут быть в различной возрастной категории, а **любые ограничения репликации и неогенеза β-клеток могут повлечь за собой нарушение гомеостаза глюкозы.**

И, пожалуй, самое главное – существуют дополнительные компенсаторные возможности, необходимые для поддержания гомеостаза глюкозы. В этой связи абсолютно правомочным звучит термин **«пластичность»** эндокринной части поджелудочной железы, которая определяется как способность массы β-клеток адаптироваться к потребностям организма в инсулине (Bernard-Kargar C., 2001). В этой связи необходимо отметить, что резервные способности у массы β-клеток значительно больше, чем об этом думали и знали ранее.

В настоящее время и в связи с изучением особенностей патогенеза СД2, и с получением неудачных результатов лечения данного заболевания, что было продемонстрировано в рамках исследования UKPDS, особое внимание ученых привлекает изучение массы функционирующих β-клеток в норме и при СД2.

Известно, что увеличение массы β-клеток может происходить в результате увеличения количества β-клеток (гиперплазия) или в результате увеличения объема отдельных β-клеток (гипертрофия). В то же время изменение массы β-клеток может быть определено как разница между скоростью образования новых клеток и скоростью их смерти.

Таким образом, скорость образования новых β-клеток поджелудочной железы может определяться двумя факторами:

– скоростью репликации существующих β-клеток ;

– скоростью неогенеза β-клеток из стволовых клеток предшественников.

Известно, что гибель β-клеток может происходить в результате некроза или апоптоза.

За некоторым исключением, большинство исследований, выполненных на аутопсии, убедительно показывают снижение массы β-клеток на 40–60% у больных СД2. Наибольший интерес представляют данные Kloppel (1985), который обнаружил, что наибольшая масса β-клеток поджелудочной железы имеет место у лиц с ожирением и без диабета, а наименьшая масса β-клеток была у лиц с СД2, но без ожирения. У последних было обнаружено снижение массы β-клеток на 50%.

Другими словами, уменьшение массы β-клеток поджелудочной железы может способствовать снижению резервных возможностей в отношении секреции инсулина.

Следует особо подчеркнуть, что нарушение пластичности β-клеток параллельно снижению массы обуславливает нарушение секреции инсулина в ответ на нагрузку глюкозой. В то же время инсулиновая секреция в ответ на другие стимулы может быть абсолютно нормальной.

Заслуживает внимания также факт, свидетельствующий о том, что нарушение толерантности к глюкозе часто совпадает со снижением способности β-клеток к репликации.

Остается открытым вопрос, является ли этот дефект результатом генетической предрасположенности или измененного метаболизма за счет влияния факторов окружающей среды. Хотя оба эти предположения не являются взаимоисключающими.

Хорошо известно, что в организме человека существует инсулинопосредованный захват глюкозы (ИОЗГ) и инсулинонеопосредованный захват глюкозы (ИНОЗГ). В базальном состоянии (натощак) преобладает ИНОЗГ, отвечающий практически за 70% (!) общего распределения глюкозы в организме человека (рис. 1).

В норме скорость секреции распределения глюкозы составляет 2 мг/кг/мин. В этом случае ИНОЗГ составит 1,4 мг/кг/мин (70%), а ИОЗГ будет равен 0,6 мг/кг/мин (30%).

Известно, что уровень глюкозы натощак отражает баланс между продукцией глюкозы и распределением глюкозы в тканях. В связи с этим снижение распределения, как правило, не приводит к значительному повышению уровня глюкозы натощак. В то же время повышение продукции глюкозы печенью является фактором, непосредственно отвечающим за развитие гипергликемии натощак.

В случае повышения продукции глюкозы печенью до 2,6 мг/кг/мин требуется увеличение ИОЗГ в 2 раза (до величины 1,2 мг/кг/мин), что позволит контролировать распределение глюкозы в тканях равным продукции глюкозы печенью, не изменяя уровень глюкозы натощак.

В норме, для того, чтобы увеличить в 2 раза ИОЗГ, требуется менее, чем двукратное увеличение секреции инсулина.

Напротив, при СД2 для того, чтобы повысить ИОЗГ в 2 раза, необходимо увеличить уровень инсулина в 5–6 раз.

В связи с наличием инсулинорезистентности пациенты с СД2 требуют значительно больших количеств инсулина, чтобы повысить ИОЗГ, и в этом случае точка зрения о недостаточной функции β-клеток поджелудочной железы получает свое подтверждение.

При СД2 неспособность к увеличению ИОЗГ, по причине или выраженной инсулинорезистентности, или ограничений в плане секреции инсулина, создает метаболический фундамент, который позволяет даже относительно незначительному повышению продукции глюкозы печенью вызвать прямое и пропорциональное повышение уровня глюкозы натощак.

Известно, что инсулин действует, способствуя организации запасов глюкозы в виде гликогена. Несмотря на то, что бóльшая часть глюкозы необходима для других тканей, например, тканей головного мозга, этот процесс происходит, в основном, в скелетных мышцах.

Организация запасов глюкозы в первую очередь мышечной тканью частично объясняется тем, что эта ткань способна абсорбировать глюкозу достаточно быстро и в больших количествах, препятствуя развитию постпрандиальной гипергликемии в физиологических условиях. Причем колебания постпрандиального уровня глюкозы являются важной составляющей общей гипергликемии.

В идеале, оценивая функцию β-клеток, мы должны точно определить, какое количество инсулина выделяется в ответ на адекватные стимулы. Таким образом, общее количество выделенного инсулина будет результатом функции определенного количества β-клеток, а также средним показателем секреции инсулина на одну β-клетку. Получить эти данные у человека прямым образом невозможно, так как масса β-клеток определяется только на аутопсии, а инсулин в циркуляции крови не является прямым отражением функции β-клеток в связи с тем, что около 50% секретированного инсулина «очищается» во время его первого прохождения через печень.

В последние годы интерес ученых вновь сконцентрировался на исследованиях, посвященных различным типам секреции инсулина.

Известно, что секреция инсулина у человека в зависимости от физиологического смысла, делится на 3 варианта:

1. Базальная секреция.
2. Двухфазная секреция.
3. Пульсовая секреция.

В физиологических условиях существует постоянная базальная секреция инсулина, имеющая место даже в отсутствие экзогенных стимулов. Базальная секреция выполняет роль фундамента, обеспечивая возможности реализации различных механизмов действия инсулина в плане регуляции гомеостаза глюкозы, и не только. Кроме того, известно, что базальная секреция инсулина обеспечивает баланс между скоростью продукции глюкозы печенью и периферическим захватом глюкозы глюкозозависимыми тканями в течение ночи и в течение длительного периода между приемами пищи.

Группа Lang et al (1979) впервые сообщили о наличии острых осцилляций в секреции инсулина. В настоящее время считается, что так называемый *пульсовый характер* секреции инсулина занимает от 8 до 14 минут, с амплитудой колебаний 1,6 μед/мл, при средних значениях 4,6 μед/мл. Необходимо отметить, что в физиологических условиях пульсовая секреция инсулина четко коррелирует с колебаниями уровней С-пептида, а конкурентные циклы глюкозы в плазме появляются за 2 минуты до начала инсулиновой волны и имеют среднюю амплитуду колебаний в пределах 1 мг%. Было показано, что наряду с циклическим характером секреции инсулина, С-пептида и глюкозы практически таким же образом ведут себя *глюкагон* и *секретин*, имеющие также пульсовый характер секреции с периодичностью 10 минут. Считается, что пульсирующий характер секреции инсулина отражает внутреннюю электрическую активность β-клеток и *осцилляторные* изменения процессов гликолиза в β-клетках.

Определенный интерес представляют данные о том, что при определении совпадения пиков секреции инсулина с пиками глюкозы в контрольной группе они совпадали в 70% случаев, а у больных СД2 – всего в 46% случаев.

В ряде исследований было показано также, что пульсовый характер секреции более эффективен, чем непрерывное выделение инсулина применительно к подавлению продукции глюкозы печенью или, наоборот, стимуляции утилизации глюкозы тканями.

Особое место в исследованиях занимает информация, касающаяся *двухфазности секреции* в норме и патологии.

Установлено, что выделение инсулина происходит двухфазным образом, характеризующимся наличием острых пиков, продолжающихся в среднем в течение 10 минут (первая фаза), с последующим постепенным повышением выделения инсулина (вторая фаза).

Существует точка зрения, что эти две фазы в секреции фактически представляют два различных внутриостровковых пула инсулина. Первый пул, или пул немедленного реагирования, представляет собой в количественном отношении около 5–7% внутриостровкового содержания инсулина. Речь идет о гранулах инсулина, находящихся максимально близко к мембране β-клетки и считается, что именно этот быстровыделяемый пул обеспечивает первую, раннюю фазу в секреции инсулина.

Второй пул, или пул инсулина, готовый к употреблению, для выделения которого необходима аденозинтрифосфатзависимая мобилизация инсулинсодержащих гранул, перемещающихся постепенно в первый пул, с последующим экзоцитозом, фактически представляет 93–95% запасов инсулина, содержащихся в β-клетках.

Несомненно, что обе фазы в секреции инсулина являются важными в поддержании нормального гомеостаза глюкозы. Однако значительно большее внимание в настоящее время уделяется значению именно первой фазы инсулиновой секреции. Предполагается, что это и есть главная детерминанта в «раннем» выделении инсулина в течение первых 30 минут после приема пищи или глюкозы.

Хорошо известно, что в физиологических условиях инсулин является главным гормональным регулятором распределения глюкозы. Доклинические и клинические исследования свидетельствуют, что амилин и инкретины дополняют эффекты инсулина путем регулирования скорости поступления глюкозы в кровоток.

В целом, необходимо особо отметить, что гомеостаз глюкозы представляет собой комплексный процесс, находящийся под контролем многих гормонов, включая инсулин, глюкагон, глюкагоноподобный пептид (ГПП-1) и *амилин*.

Важно отметить, что противоположно инсулину действует глюкагон, существенно стимулируя повышение продукции глюкозы печенью. *При СД2 отмечено увеличение объема α-клеток, выделяющих глюкагон.* Более того, в отличие от здоровых лиц, уровень *глюкагона* в ответ на нагрузку глюкозой остается стабильно повышенным.

Таким образом, при СД2 имеется не только прогрессирующее нарушение инсулиносекреции на уровне β-клеток поджелудочной железы и сниженная чувствительность к инсулину на уровне тканей-мишеней, но и нарушение функции α-клеток поджелудочной железы в плане секреции глюкагона.

Амилин является нейроэндокринным гормоном, состоящим из 37 аминокислот. Амилин секретируется панкреатическими β-клетками параллельно инсулину в ответ на поступле-

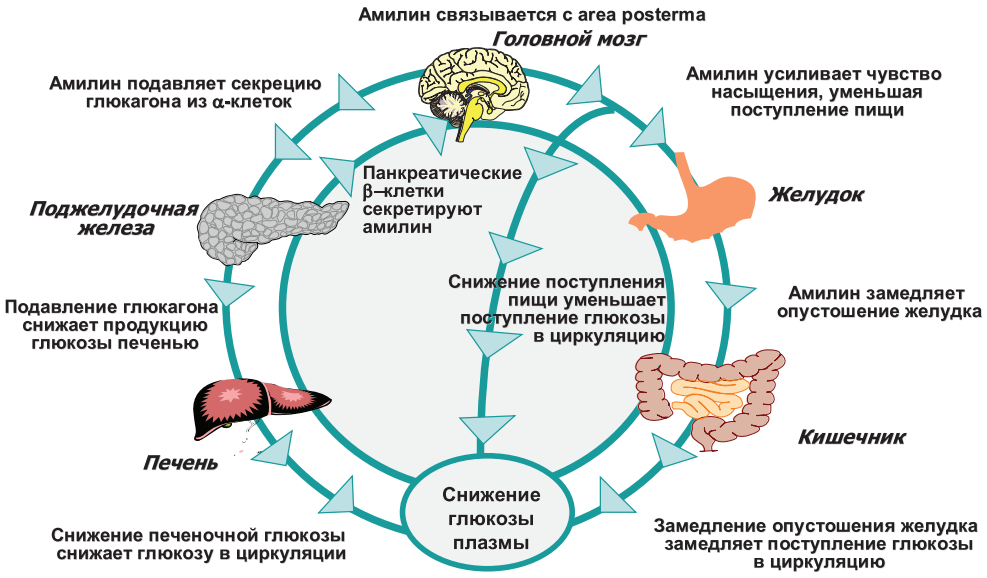


Рис. 2. Эффекты амилина на регуляцию гомеостаза глюкозы (Chapman I et al., 2005)

ние пищи. 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.

Важное значение имеют данные, свидетельствующие о том, что в постпрандиальном периоде амилин помогает регулировать появление глюкозы в циркуляции путем 3-х основных механизмов (рис. 2):

– подавление постпрандиальной секреции глюкагона;
– замедление опустошения желудка;
– уменьшение поступления пищи.

С учетом того, что амилин является продуктом секреции β-клеток поджелудочной железы, отмечается абсолютный дефицит его при СД1 и относительный или абсолютный дефицит у пациентов с СД2.

Амилин человека имеет такие физико-химические характеристики, которые не позволяют использовать его в качестве фармакологического препарата, в частности, плохую растворимость и склонность к агрегации. Это привело к разработке прамлинтида – препарата, который является аналогом человеческого амилина, созданным путем замены пролина на 25 Ala, 28 Ser и 29 Ser.

Клинические исследования у пациентов с сахарным диабетом убедительно показали, что прамлинтид имеет эффекты, идентичные амилину человека в физиологических условиях: подавление секреции глюкагона, замедление опустошения желудка и уменьшение поступления пищи, что приводит в финале и к снижению веса.

Гормоны желудочно-кишечного тракта. Инкретины

В литературе имеются данные, свидетельствующие о важной роли таких гормонов желудочно-кишечного тракта, как глюкагоноподобный пептид 1 (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулинотропный полипептид или желудочный ингибирующий пептид (ГИП). Эти гормоны получили название **инкретины**. Их действие, приводящее к усилению глюкозозависимой секреции инсулина β-клетками поджелудочной железы, было названо **«инкретиновый эффект»**. «Инкретиновый эффект» был впервые описан в 1960 году, и приписывается пептидным гормонам, которые секретируются K- и L-клетками кишечника в ответ на прием пищи.

Наиболее популярным и наиболее изученным в настоящее время является ГПП-1.

ГПП-1 является посттрансляционным продуктом гена проглюкагона, членом суперсемейства глюкагона, в которое входят такие пептидные гормоны, как глюкагон, глюкагоноподобный пептид 1, глюкагоноподобный пептид 2, желудочный ингибирующий пептид и экзендин-4.

ГПП-1 продуцируется энтероэндокринными L-клетками тонкого кишечника, и регуляция его секреции из эндокринных клеток ЖКТ осуществляется с помощью нескольких внутриклеточных сигналов, включая протеинкиназу А, протеинкиназу С и кальций. Многочисленные экспериментальные работы продемонстрировали, что секреция ГПП-1 контролируется нутриентами, а также невральными и эндокринными факторами. Следует отметить, что плазменные базальные уровни ГПП-1 у человека находятся в пределах от 5 до 10 пмоль/л, и повышаются после приема пищи до 50 пмоль/л.

В исследованиях Kieffer T.Y, 1999, Drucker D.J., 1998, Massimo S.P., 1998, было показано, что ГПП-1 секретируется в ответ на прием смешанной пищи и таких отдельных нутриентов, как глюкоза, жирные кислоты и пищевые волокна. Так, пероральный прием глюкозы у человека приводил к двухфазному увеличению ГПП-1 в плазме, тогда как внутривенные инфузии глюкозы имели минимальный эффект. В связи с тем, что большинство L-клеток, продуцирующих ГПП-1, расположены в дистальных отделах тонкого кишечника, быстрое повышение уровня ГПП-1 в плазме, наблюдаемое после приема пищи, может быть обусловлено непрямыми стимулирующими эффектами. В связи с чем было сделано

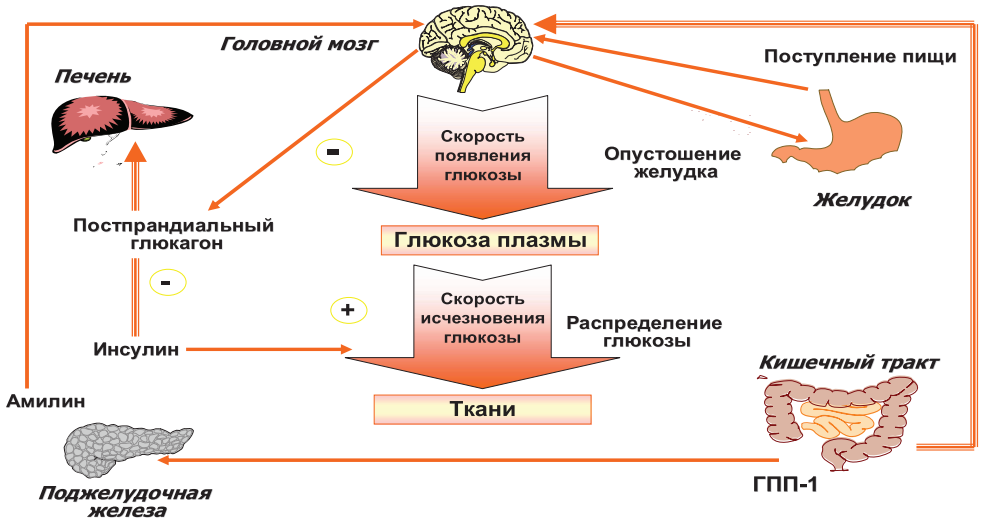


Рис. 3. Схематическая модель мультигормонального контроля гомеостаза глюкозы (S. V. Edelman, R.R. Henry, 2007)

предположение о наличии проксимально-дистальной петли, которая передает нутриент-стимулирующие сигналы из проксимальных отделов кишечника через невральные и эндокринные эффекты к дистальным L-клеткам.

Таким образом, двухфазная секреция ГПП-1, кажется, может происходить за счет интеграции гормональных и невральных факторов, которые стимулируют раннее выделение ГПП-1 (10–15 мин), а прямой нутриентный контакт с L-клетками стимулирует вторую фазу (30–60 мин) секреции ГПП-1.

Определенный интерес представляют данные о том, что эффект действия ГПП-1 проявляется путем мощного усиления, подобно взрыву (вспышке) секреции инсулина. Однако введение ГПП-1 не влияет на частоту и амплитуду пульсовой секреции инсулина (Porksen W., 1998)

Было установлено, что действие ГПП-1 не ограничивается только усилением экзоцитоза секреторных гранул, содержащих инсулин, из β-клеток, а как следует из данных, представленных в табл. 2, ГПП-1 влияет также и на α-клетки поджелудочной железы, подавляя секрецию глюкагона, что в свою очередь ограничивает постпрандиальное повышение глюкозы.

В физиологических условиях период полужизни циркулирующего биологически активного ГПП-1 меньше, чем 2 минуты. Такой короткий период полужизни ГПП-1 в плазме обусловлен протеазной активностью фермента дипептидилпептидазы IV (ДПП-IV). ДПП-IV широко экспрессируется во многих тканях и органах, включая поджелудочную железу, ЦНС, сосудистую сеть эндотелия тонкого кишечника, находящегося в непосредственной близости к месту секреции ГПП-1.

Говоря о нарушении инкретинового эффекта при СД2, важно подчеркнуть, что при этом заболевании секреция ГПП-1 снижена на 20–30% при сохранении в целом его инсулиностимулирующего действия. В то же время следует подчеркнуть, что секреция ГИП при сахарном диабете не меняется, однако установлено снижение его стимулирующего влияния на β-клетки поджелудочной железы.

Причины этих нарушений окончательно не установлены, хотя большинство исследователей приходит к заключению, что нарушение секреции ГПП-1 очевидно является следствием СД2.

Таким образом, регулирование гомеостаза глюкозы представляет собой комплексный многофакторный и многоуровневый процесс, в котором принимают активное участие целый ряд глюкорегуляторных гормонов (табл. 2).

Возвращаясь к обсуждению роли β-клеток в патогенезе СД2, следует отметить, что в норме β-клетки быстро адаптируются к снижению чувствительности к инсулину на уровне печени или периферических тканей, повышая секрецию инсулина и предотвращая развитие гипергликемии натощак. При СД2 гипергликемия может развиваться тогда, когда скорость поступления глюкозы в циркуляцию крови будет превышать скорость захвата глюкозы тканями. Другими словами, гипергликемия может развиваться или за счет того, что повышено выделение глюкозы, или за счет того, что снижена утилизация глюкозы тканями, и, наконец, гипергликемия может развиваться вследствие комбинации этих дефектов.

Вне всякого сомнения, эти факторы тесно связаны друг с другом, хотя кажется абсолютно ясным, что без нарушенной секреции инсулина не может развиваться гипергликемия и, таким образом, β-клетки и их функция являются «сердцем» данной проблемы.

Те, кто верит в первичность инсулинорезистентности, предполагают, что во время преддиабетического состояния, когда толерантность к глюкозе в норме, уже имеет место снижение чувствительности к инсулину, и компенсаторное увеличение секреции инсулина обеспечивает нормальную толерантность к глюкозе.

Прогрессирование нарушенной толерантности к глюкозе развивается вследствие усиления инсулинорезистентности без соответствующей компенсации в плане повышения секреции инсулина. И, наконец, нарушенная толерантность к глюкозе превращается в развернутую клинику СД2 в результате разрушения β-клеток в связи с имевшей место в течение многих лет гиперинсулинемии. Примером такого возможного развития событий является гестационный диабет.

Напротив, те, кто верит в первичность нарушенной секреции инсулина предполагают, что преддиабетическое состояние связано с субклиническим дефектом β-клеток, но секреция инсулина пока еще достаточна, чтобы поддержать нормальную толерантность к глюкозе. Нарушение толерантности развивается потому, что к этому состоянию присоединяется инсулинорезистентность, а клиника сахарного диабета развивается и в силу усиления дефекта секреции инсулина и/или в случае усиления инсулинорезистентности.

Наиболее очевидной является проблема сохранения достаточной массы β-клеток и функции для того, чтобы справиться со всем тем, что таит в себе инсулинорезистентность. Причем наиболее поразительный дефект, имеющий место при СД2 – это потеря острой (первой) фазы глюкозостимулированной секреции инсулина. В этой связи важное значение имеют адаптация и декомпенсация β-клеток в процессе развития сахарного диабета. С одной стороны, существует ряд путей и возможностей к удачной адаптации и это приведет к увеличению массы β-клеток поджелудочной железы и усилению секреции инсулина. С другой стороны, существуют различные данные, предполагающие, что β-клетки, подвергаясь воздействию диабетогенных факторов, теряют свою дифференцировку, что приводит к потере специализированных функций, в частности, это относится к выпадению первой фазы в секреции инсулина в ответ на нагрузку глюкозой.

В связи с вышеизложенным, особый интерес представляет исследование G.C.Weir et al, 2001, в котором представлены 4 гипотетических фазы разрушения β-клеток.

Гипотетическая фаза 1: успешная адаптация к повышенным требованиям

Справляясь с инсулинорезистентностью, масса β-клеток увеличивается, обеспечивая секрецию необходимого количества инсулина для того, чтобы контролировать уровень глюкозы в диапазоне нормы. В этом случае масса β-клеток определяется как равновесие между неогенезом островков, репликацией β-клеток и апоптозом β-клеток. Во время этого периода в связи со способностью β-клеток к адаптации в ответ на воздействие таких факторов как ожирение и/или первичная (генетическая) инсулинорезистентность, функция β-клеток остается абсолютно нормальной. Важно отметить, что наряду с гипертрофией β-клеток в этих случаях имеет место снижение порога чувствительности к глюкозе, что позволяет обеспечивать нормальную секрецию инсулина.

Гипотетическая фаза 2: умеренная декомпенсация

Ранними признаками дисфункции β-клеток поджелудочной железы как при СД1, так и при СД2 являются: повышение уровня глюкозы натощак (выше чем 5,6 ммоль/л) и потеря острой первой фазы в секреции инсулина при уровнях глюкозы в пределах 6,4 ммоль/л (G.C. Weir et al, 2000). Таким образом, выраженные нарушения в секреции инсулина могут быть выявлены ранее, чем установлен диагноз сахарного диабета. Очевидно, что невозможность контролировать уровень инсулина строго в пределах нормы коррелирует с недостаточными возможностями β-клеток к увеличению их массы в соответствии с возросшими требованиями. С учетом того факта, что секреция инсулина не нарушена в ответ на другие стиму-

Таблица 2

Глюкорегуляторные пептидные гормоны и их первичные физиологические эффекты					
Первичное действие	Инсулин	Амилин	Глюкагон	ГПП-1	ГИП
Способствуют утилизации и метаболизму глюкозы	+				
Способствуют периферическому захвату глюкозы	+				
Способствуют синтезу белка/жира	+				
Стимулируют глюкозозависимую секрецию инсулина				+	+
Регулируют скорость опустошения желудка		+		+	
Регулируют гиперсекрецию постпрандиального глюкагона		+		+	
Способствуют снижению поступления пищи		+		+	
Способствуют расщеплению гликогена печени			+		
Способствуют печеночному глюконеогенезу			+		
Способствуют печеночному кетогенезу			+		
Подавляют секрецию желудочного сока				+	+

лы, например, аргинин, можно представить, что в данном случае запасы инсулина хорошо сохраняются и предположительно страдает в большей степени секреторный механизм, а не синтез инсулина.

Гипотетическая фаза 3: тяжелая декомпенсация

На этой стадии имеют место повышенные значения глюкозы, полностью соответствующие диабетическим уровням. За исключением гипертрофии β-клеток, как правило, островковые клетки выглядят вполне нормально. Отмечаются тяжелые нарушения в острой фазе секреции инсулина в ответ на нагрузку глюкозой. Необходимо отметить, что секреция инсулина на другие стимулы также нарушена. Отмечается дегрануляция β-клеток, что указывает не только на нарушенную секрецию, но и на нарушения синтеза инсулина.

Несмотря на все эти изменения, функция β-клеток и масса β-клеток могут быть сохранены в течение длительного времени, что позволяет в сумме секретировать инсулин в количествах, достаточных, чтобы предотвращать развитие метаболической декомпенсации с тяжелой гипергликемией и кетозом.

Гипотетическая фаза 4: декомпенсация, сопровождающаяся повреждением структуры β-клеток

Необходимо отметить, что структуральные изменения β-клеток еще окончательно не установлены. Причем возможна ситуация, когда имеются нарушения функции β-клетки при том, что структура еще не нарушена. И, напротив, возможно сочетание нарушенной структуры с нормальной функцией β-клеток. Говоря о нарушениях структуры, наиболее очевидным является откладывание амилоида у больных СД2. Известно, что амилоидные волокна могут деструктивно влиять на β-клетки, но очень мало известно о механизмах, ответственных за их образование. Кроме того, у больных СД2 возможно депонирование гликогена, что может вызывать дегенерацию β-клеток. Жировые включения, обнаруженные в β-клетках, дают возможность говорить о липотоксичности. Также при СД2 обнаруживают фиброз островков, хотя механизм образования фиброза изучен крайне слабо. Так как достаточно сложно сделать количественный перенос этого быстропротекающего процесса на хроническую ситуацию применительно к развитию сахарного диабета. В этой связи, наряду с апоптозом β-клеток, очевидно в плане развития СД2 важную роль играют определенные ограничения в неогенезе и репликации β-клеток поджелудочной железы.

Таким образом, накоплены данные, которые позволяют по-новому оценить роль β-клеток в регуляции гомеостаза глюкозы в норме и при сахарном диабете 2 типа. Остается надеяться на разработку принципиально новых методов и подходов к управлению этим тяжелым прогрессирующим заболеванием.

Литература

1. Barg S., Elliason 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, February, V. 51, suppl. I, p. 74.
2. Bernard-Kargar C. Endocrine pancreas plasticity under physiological condi tions. Birth, Life and Death of a p-cell in Type 2 Diabetes. Diabetes, 2001, February, V. 50, suppl. 1, 30.
3. Bonner-Weir S. p-cell turnover: its assessment and implications. Birth, Life and Death of a p-cell in Type 2 Diabetes. Diabetes, 2001, February, V. 50, suppl. 1, 20.
4. Bratanova-Tochkova T. K., Cheng H., Daniel S. et al. Triggering and argumentation mechanisms granule pools and biphasic insulin secretion. Kinetics of insulin release in health and Type 2 Diabetes. Diabetes, 2002, February, V. 51, suppl. 1, p. 83.
5. Cerasi E. Type 2 Diabetes: To stimulate or not to stimulate the p-cell. Metabolism Clinical and Experimental, 2000, v. 49, 10, suppl. 2, 1-3.
6. De Fronzo R. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. Ann. Intern. Med., 1999, 131, 281-303.
7. Del Prato S., Marchetti P. and bonadonna R. C. Phasic insulin release and metabolism regulation in Type 2 Diabetes. Kinetics of insulin release in health and Type 2 Diabetes. Diabetes, 2002, February, V. 51, suppl. 1, p. 109.
8. Fajans S. Maturity-onset diabetes of the young (MODY). Diabetes Metab. Rev., 1989, 5, 579–606.
9. Henquin J.-C, Boitard C, Efendic S. et al. Insulin Secretion movement at all levels. Kinetics of insulin release in health and Type 2 Diabetes. Diabetes, 2002, February, V. 51, suppl. 1, p. 1.
10. Hotamisligil G. Mechanisms of TNT-a-inducted insulin resistance. Experiment. And Clinical Endocrine, 1999, 107, 110—125.
11. Kloppel G. et al. Islet pathology and pathogenesis of type 1 and type 2 diabetes revisited. Surv. Synth. Pathol. Res., 1985, 4, 110—125.
12. Lang et al. N. Engl. J. Med. 1979. 301, 1023. LJht. Diabetes Mellitus. Theory and Practice. Third Edition. Max Ellenberg, Harold Rifkin, 1983.
13. Malaisse W. On the track of the beta-cell. Endocrine moiety. Diabetologia, 2001, 4, 44.
14. Olefsky J. Insulin resistance in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Current option in Endocrinol. And Diabetes, 1995, 2, 290—299.
15. Polonsky K. Abnormal patterns of insulin secretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus. N. Engl. J. Med., 1988, 318, 1231—1239.
16. Polonsky K. Alternations in immunoreactive proinsulin and insulin clearance inducted by weight loss in NIDDM. Diabetes, 1994, 43, 871—877.
17. Reaven G.M. Plasma insulin, C-peptide and proinsulin concentrations inobese and non-obese individuals with varying degrees of glucose intolerance. J. Clin. Endocrinol. and Metabolism, 1993, 76, 44—48.