

Секреция инсулина в норме и при сахарном диабете 2 типа

А.С. Аметов

ГОУ ДПО РМАПО Росздрава, Москва

По данным Международной федерации диабета (IDF), в настоящее время сахарным диабетом болеют более 246 млн. человек. Было установлено, что каждую 21-ю секунду на нашей планете появляется новый пациент, страдающий этим заболеванием.

Основную часть этих пациентов составляют больные сахарным диабетом 2 типа. Следует подчеркнуть, что длительное время применительно к этому заболеванию существовало ошибочное мнение. Считалось, что это более легкая форма диабета, при которой осложнения могут и не возникать, что цели терапии могут быть не столь жесткими, а ожирение лучше всего игнорировать по причине того, что мы не очень умеем лечить это заболевание. В настоящее время ученые твердо убеждены, что речь идет о тяжелом, хроническом и постоянно прогрессирующем заболевании, составляющем 85–90% от общего количества больных диабетом. Заболевание, при котором в момент установления диагноза более 50% больных уже имеют поздние осложнения диабета.

Хорошо известно, что сахарный диабет 2 типа характеризуется наличием двух фундаментальных дефектов – инсулинорезистентности и нарушения функции β -клеток поджелудочной железы. В этой связи уместно вспомнить определение Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) и Американской Диабетической Ассоциации (ADA), применительно к сахарному диабету 2 типа, основанное на фенотипах:

- преобладание инсулинорезистентности с относительным дефицитом инсулина;
- преобладание дефицита секреции инсулина с различной степенью инсулинорезистентности.

Говоря о возможных механизмах, участвующих в развитии нарушений гомеостаза глюкозы при данном заболевании, следует выделить как минимум три различных уровня:

- 1 уровень – поджелудочная железа, где β -клетки в силу различных причин могут не «узнавать» глюкозу, а следовательно, нарушается секреция инсулина;
- 2 уровень – печень, где может повышаться скорость продукции глюкозы, или в силу недостаточного подавления этого процесса инсулином, либо глюкозой, или в силу стимуляции – глюкагоном или катехоламинами;
- 3 уровень – периферические клетки-мишени – мышечная и жировая ткани, где в силу различных при-



Рис. 1. Роль Ки 6.2 в регуляции гомеостаза глюкозы (S.Slino, T. Niki, 2005)

чин снижается чувствительность к инсулину и развивается состояние, известное под названием инсулинорезистентность.

Известно, что глюкоза, поступившая с пищей, первоначально распределяется в организме человека следующим образом:

- 50% глюкозы поступает в клетки головного мозга;
- 50% глюкозы утилизируется мышечной и, в меньшей степени, жировой тканью.

Необходимо отметить, что, для того чтобы попасть в головной мозг, глюкоза с помощью специального транспортного белка – ГЛЮТ-1 вначале проникает через гематоэнцефалический барьер. Причем этот процесс контролируется с помощью специальных сенсоров, кстати представляющих из себя K_{ATP} -зависимые каналы. В этой связи важно напомнить, что указанные сенсоры четко контролируют уровень глюкозы, поступающей в головной мозг. Его снижение вызовет развитие нейрогликопении, а повышение уровня глюкозы, поступающей в головной мозг, будет способствовать развитию нейроглюкотоксичности. Этот процесс носит название пластичность, и в этом случае под этим термином подразумевают память на определенные требуе-

мые уровни глюкозы. Таким образом, исследования последних лет реально расширяют наши представления о роли K_{ATP} -зависимых каналов в регуляции гомеостаза глюкозы (рис. 1) (S.Slino, T.Miki, 2005).

В свою очередь регулирование поступления потока глюкозы в мышечную ткань осуществляет наряду с инсулином специализированный транспортный белок ГЛЮТ 4. Таким образом, необходимо обратить внимание, что известные нам специализированные транспортные белки осуществляют не только транспорт глюкозы внутрь клетки, но и осуществляют регулирование распределения глюкозы между различными органами и тканями, а также распределение глюкозы между внеклеточным и внутриклеточным пространством.

Известно, что у здоровых лиц инсулин регулирует три ключевых процесса:

- захват глюкозы тканями-мишенями;
- выход эндогенной глюкозы из печени;
- выход свободных жирных кислот из жировой ткани через процессы липолиза.

Следует особо отметить, что секреция инсулина из β -клеток поджелудочной железы контролируется многоуровневой системой, которая обеспечивает уровень секреции этого гормона адекватно и пропорционально суточным колебаниям уровней глюкозы.

Самой хорошей и простой иллюстрацией такого жесткого контроля за колебаниями гликемии в течение суток со стороны инсулина, очевидно, могут быть данные, касающиеся концентрации глюкозы в течение суток у здоровых добровольцев, когда уровень глюкозы измерялся не менее 18 раз в течение суток. Так, средний уровень глюкозы составил $4,22 \pm 0,8$ ммоль/л, самый низкий уровень составил, в среднем, $3,88 \pm 0,6$ ммоль/л, а самый высокий уровень глюкозы в течение суток равнялся, в среднем, $4,88 \pm 1,0$ ммоль/л.

Возвращаясь к патофизиологическим дефектам, лежащим в основе патогенеза сахарного диабета

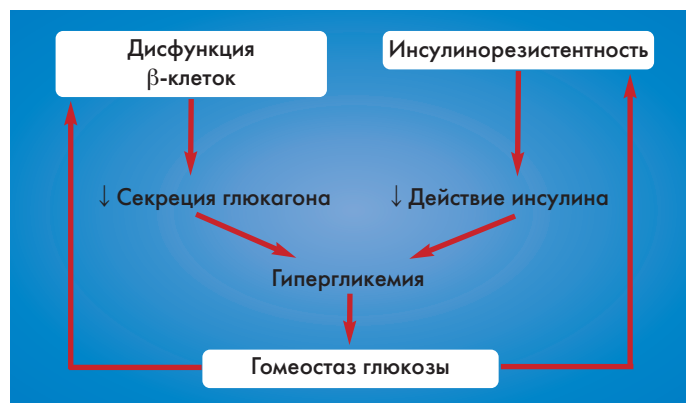


Рис. 2. Гипотеза усиления, R.P.Robertson, 2005

2 типа, необходимо обратить внимание читателей на гипотезу усиления (рис. 2) (R.P. Robertson, 2005). Как видно из данных, представленных на рис. 2, инсулинорезистентность и дисфункция β -клеток поджелудочной железы, на старте развиваясь независимо друг от друга, на каком-то этапе объединяются и способствуют развитию гипергликемии и связанной с ней острой и хронической глюкозотоксичности.

Известно, что обеспечение нормального метаболизма глюкозы требует тщательной координации и контроля за секрецией и действием инсулина (табл. 1).

Говоря о действии инсулина следует также обратить внимание на результаты исследований профессора H.Yki-Yarvinen, 2004, изучавшей причины, приводящие к изменениям действия инсулина (табл. 2). Обращает на себя внимание тот факт, что только физические нагрузки и увеличение мышечной массы приводят к улучшению чувствительности к инсулину, в то время как остальные – подавляли действие инсулина.

В последние годы большое внимание ученых привлекают к себе исследования, посвященные этапам развития патологического процесса при сахарном диабете

Таблица 1

Действие инсулина на уровне различных тканей (F.A.Gries et al., 2003)

Действие	Ткани
Стимуляция мембранного транспорта: - глюкоза; - аминокислоты; - ионы	Мышцы, жировая ткань. Мышцы, жировая ткань. Мышцы, жировая ткань
Стимуляция синтеза: - гликогена; - протеина; - жирных кислот; - триглицеридов	Мышцы, жировая ткань. Мышцы, жировая ткань, лактирующая молочная железа. Печень, жировая ткань, лактирующая молочная железа. Печень, жировая ткань, лактирующая молочная железа
Ингибирование: - липолиза; - протеолиза; - глюконеогенеза и продукции глюкозы	Жировая ткань. Мышцы, печень. Печень
Клеточная пролиферация и дифференциация	Стволовые клетки, преадипоциты, фибробласты, дифференцированные клетки (?)

Таблица 2

Причины, приводящие к изменениям действия инсулина (H. Yki-Yarvinen, 2004)	
Физиологические вариации	
Физические тренировки, увеличение мышечной массы	↑
Увеличение массы жира	↓
Пубертатный период	↓
Беременность	↓
Пол	Ж > М
Менструальный цикл	Не влияет
Изменения, связанные с питанием	
Переедание	↓
Голодание	↓
Алкоголь (остро)	↓
Насыщенные vs мононенасыщенные жиры	↓
Метаболиты и электролитные нарушения	
Высокий уровень СЖК	↓
Хроническая гипергликемия	↓
Гипогликемия	↓
Ацидоз	↓
Гиперосмолярность	↓
Гипофосфатемия	↓
Другие причины	
Повышенная секреция контринсулярных гормонов: - умственный и физический стресс; - гипогликемическая контррегуляция; - акромегалия, синдром Кушинга, феохромоцитома	↓ ↓ ↓
Дефицит гормона роста	↓
Гипотиреоз и гипертиреоз	↑
Неалкогольный жировой гепатоз	↓
Уремия	↓
Инфекции	↓

2 типа. В этой связи определенный интерес заслуживает публикация Gordon S. Weir, Susan Bonner-Weir, 2004, в которой рассматривается данная проблема. Эти авторы считают, что развитие и прогрессирование диабета можно рассматривать через призму определенных факторов, характеризующихся изменениями различных метаболических параметров и функции β -клеток (рис. 3). В частности, на стадии 0, в самом начале заболевания, уровень глюкозы начинает повышаться от «великолепно» нормальных значений $\sim 4,5$ ммоль/л до более высоких значений, находящихся в пределах $\sim 5,0$ ммоль/л. Эти изменения, конечно, не могут быть признаны как клинически патологические, так как они не достигают официальной категории нарушенной гликемии натощак (НГН $\geq 5,6$ ммоль/л или 100 мг%) или нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ, 2-часовой постглюкозный уровень $\geq 7,8$ ммоль/л или 140 мг%).

Таким образом, лица, предрасположенные к развитию сахарного диабета 2 типа, первоначально прогрессируют в сторону развития нарушенной гликемии натощак, а далее развивается нарушенная толерантность к глюкозе. Причем стадии НГН и НТГ могут продолжаться в течение

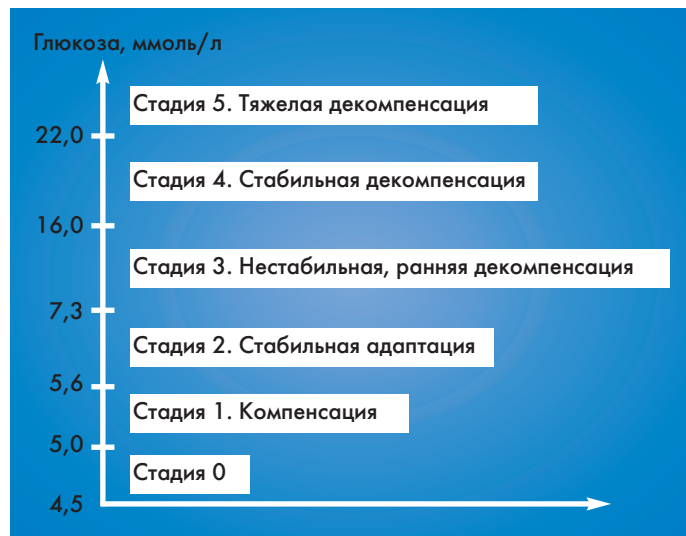


Рис. 3. Стадии сахарного диабета 2 типа

длительного периода времени, до тех пор пока разовьется выраженная клиника сахарного диабета.

Хотя эта прогрессия специально обсуждается нами в контексте сахарного диабета 2 типа, очень похожие изменения развиваются и при сахарном диабете 1 типа или в тех случаях, когда трансплантация культуры β -клеток или поджелудочной железы в целом терпит неудачу.

В стадии 1, которая носит название компенсация, наиболее общий пример обнаружен при инсулинорезистентности (ИР) на фоне ожирения, связанного с более высокой секрецией инсулина и повышенной острой глюкозостимулированной секрецией инсулина в ответ на внутривенную нагрузку глюкозой. В этом случае большая часть повышенной секреции инсулина несомненно обусловлена увеличением массы β -клеток, что было показано на аутопсии у людей в ряде экспериментальных моделей. Следует отметить, что масса β -клеток в физиологических условиях четко контролируется и регулируется через равновесие между рождением β -клеток (репликация β -клеток и неогенез островков), с одной стороны, и гибелью β -клеток (апоптоз), с другой.

В литературе существуют данные, которые указывают, что усиление функции β -клеток поджелудочной железы, развивающееся на фоне инсулинорезистентности, может быть связано как с увеличением массы функционирующих β -клеток, так и с развитием гипертрофии β -клеток поджелудочной железы.

Хотя до сих пор неизвестно, с чем связан повышенный уровень инсулина на стадии компенсации – с увеличением массы β -клеток или усилением секреции на единицу массы β -клеток. Несмотря на то, что о компенсации в первую очередь думают и говорят, как о ситуации во время инсулинорезистентности, похожие изменения положительно могут встречаться и на ранних стадиях аутоиммунной деструкции, имеющей место на этапах развития сахарного диабета 1 типа.

На этой стадии (компенсация) возможно также развитие уменьшения массы β -клеток поджелудочной железы, что может явиться сигналом для увеличения массы функционирующих β -клеток и возможностей секреции инсулина, что, предположительно, может удлинять преддиабетический период, который на самом деле может продолжаться много лет!

В этой связи следует указать, что в настоящее время существует огромный интерес в изучении сигналов, приводящих к увеличению массы β -клеток на данной стадии развития патологического процесса. К сожалению, недостаточно проработанный, но вероятный вариант объяснения этого факта заключается в том, что существует механизм обратной связи между инсулинорезистентностью и функцией β -клеток поджелудочной железы. В связи с чем на фоне снижения чувствительности к инсулину развивается гипергликемия, которая, в свою очередь, будет способствовать стимулированию β -клеточного роста и создание возможностей для адекватной данному состоянию секреции инсулина. При относительно нормальных уровнях глюкозы, очевидно, только вышеуказанного объяснения будет недостаточно, и требуются дополнительные исследования.

В литературе существуют и другие версии объяснений, в частности что существует обратная связь по принципу «закрытой петли», которая тщательно регулируется, подобно термостату, поддерживающему температуру в очень узком диапазоне. В связи с этим даже очень небольшие изменения в уровне глюкозы могут приводить к изменениям точки отсчета в глюкозостимулированной секреции инсулина, в конечном итоге поддерживающей «нормальные» уровни глюкозы в плазме крови.

Также важную роль в достижении и поддержании быстрого равновесия между внеклеточной и внутриклеточной глюкозой играют транспортеры глюкозы, в частности GLUT-2, который обеспечивает нормальные уровни глюкозы в плазме крови.

Трудно определить точный диапазон уровней глюкозы для стадии 2 – стабильная адаптация, однако уровни глюкозы натошак между 5,0–7,3 ммоль/л (89–130 мг%), на наш взгляд, являются разумной аппроксимацией.

На стадии стабильной адаптации β -клетки уже не могут обеспечивать истинно нормальный уровень глюкозы. Однако эта стадия считается стабильной, потому что если бы не наличие некоторых процессов, таких как аутоиммунитет, способствующий быстрой деструкции β -клеток, пациенты могли бы находиться долгое время на стадии 2, при отсутствии прогрессирования патологического процесса.

Параллельно повышению уровня глюкозы во время стадии 2 происходят важные изменения дифференциации и функции β -клеток. Наиболее хорошо изученным и наиболее впечатляющим изменением является выпадение глюкозостимулированной секреции

инсулина (ГССИ). В частности, было показано, что нормальный ГССИ остается до тех пор, пока уровень гликемии сохраняется $<5,6$ ммоль/л (100 мг%). Однако снижение ГССИ начинает драматически проявляться при уровнях глюкозы выше, чем 5,6%, а при уровнях гликемии натошак выше, чем 6,4 ммоль/л (114 мг%), ГССИ полностью исчезает! В то же время, несмотря на потерю ГССИ (1-я фаза), сохранена 2-я фаза в секреции инсулина в ответ на глюкозу, а также сохранен острый ответ на так называемые неглюкозные стимулы (например, аргинин).

В настоящее время потеря глюкозостимулированной секреции инсулина объясняется либо гипотезой глюкозотоксичности, либо гипотезой липотоксичности. Однако эти гипотезы требуют дополнительной проверки. Хотя в клинической практике нормализация показателей углеводного и жирового обмена приводит и к восстановлению 1-й фазы в секреции инсулина, и к прандиальной регуляции.

Следует отметить, что лица, у которых развивается сахарный диабет 2 типа, могут находиться на стадии 2 до тех пор, пока не разовьется потеря пластичности, а масса функционирующих β -клеток перестает адекватно реагировать на возрастающие потребности организма в инсулине. Предполагается, что стадия 2 заканчивается, когда уровень глюкозы натошак становится выше, чем 7,3 ммоль/л (130 мг%) и относительно быстро может от стадии 3 – стадии нестабильной ранней декомпенсации – перейти в стадию 4, характеризующуюся уровнями гликемии 16–20 ммоль/л (285–350 мг%)!

Аналогичная быстрая прогрессия патологического процесса может быть также при сахарном диабете 1 типа, однако при этом типе диабета стадия 2 длится очень непродолжительное время.

Стадия стабильной декомпенсации – стадия 4 – может быть также достаточно скоротечной в связи с продолжающейся потерей массы функционирующих β -клеток, что в финале приводит к тяжелой декомпенсации – стадия 5.

Лица, которые прогрессировали от стадии 3 к клиническому диабету на стадии 4, как правило, имеют достаточную секрецию инсулина, что позволяет им остаться на этой стадии и что подтверждается отсутствием кетоацидоза у этих пациентов. В большинстве случаев эта стадия может оставаться всю жизнь у лиц с сахарным диабетом 2 типа и, напротив, может быстро прогрессировать в стадию 5 у больных сахарным диабетом 1 типа, в силу аутоиммунной деструкции.

Морфометрические исследования поджелудочной железы postmortem у лиц, болевших сахарным диабетом 2 типа, свидетельствуют о снижении массы функционирующих β -клеток на ~ 50% по сравнению с контролем. В этой связи следует отметить, что существуют данные о том, что при уменьшении массы β -клеток на 50% возможности секреции инсулина также снижаются на 50%! (рис. 4).

На стадии тяжелой декомпенсации происходит значительная потеря массы β -клеток, причем в такой степени выраженности, что у этих пациентов развивается кетоацидоз, и терапия инсулином действительно необходима им для сохранения жизни.

Характерно, что у пациентов, имеющих стадию тяжелой декомпенсации, уровни гликемии, как правило, > 22 ммоль/л, хотя могут меняться в зависимости от характера питания и степени обезвоживания. Аналогичная ситуация обычно имеет место у больных сахарным диабетом 1 типа или у больных после трансплантации поджелудочной железы или культуры β -клеток, когда большинство клеток разрушены аутоиммунным процессом. Такая ситуация, однако, крайне редко встречается при типичном сахарном диабете 2 типа, но возможна в случаях воздействия некоторых токсинов или в случаях тяжелого панкреатита.

Несомненно, определенный интерес представляют также результаты исследований, посвященные синтезу и первым минутам жизни инсулина в организме человека. Так, на сегодняшний день изучена общая последовательность событий, происходящих от этапа транскрипции гена инсулина до этапа секреции (рис. 5).

Было отмечено, что возможны нарушения как на этапе формирования молекулы инсулина, так и на этапах превращения проинсулина в инсулин.

Говоря о базальной секреции инсулина в норме, известно, что β -клетки превращают проинсулин в инсулин и С-пептид в эквивалентных количествах. Однако не весь инсулин поступает в периферический кровоток, так как около 60% его удаляется (очищается) при первом прохождении через печень. Таким образом, концентрация инсулина в портальной вене будет в 2–3 раза выше, чем в периферическом кровотоке.

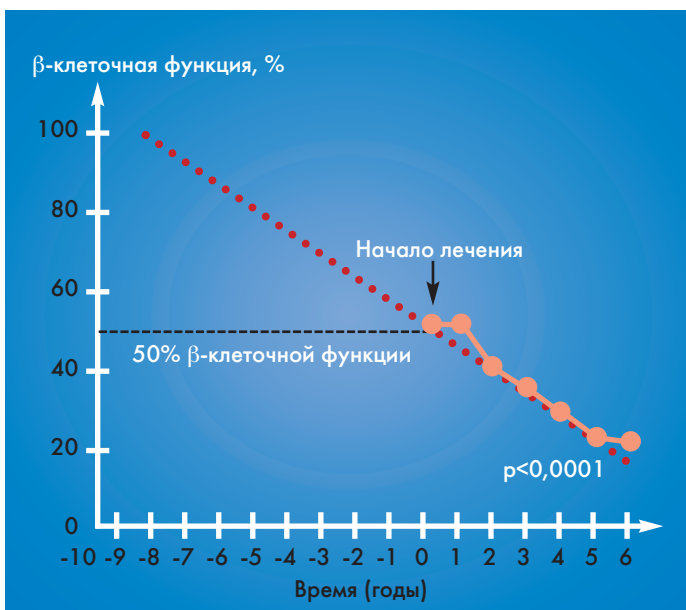


Рис. 4. Во время установления диагноза функция β -клеток существенно снижена

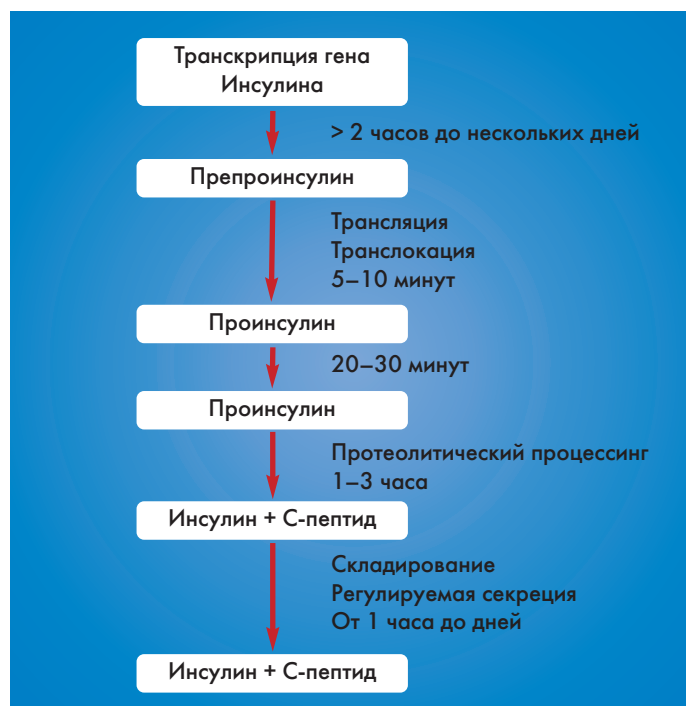


Рис. 5. Этапы синтеза инсулина

Кроме того, следует помнить, что клиренс инсулина происходит также в почках, при этом почки удаляют до 40% инсулина. В результате концентрация инсулина в норме у худых субъектов обычно составляет 18–90 пикомоль/л. И для того чтобы поддерживать эти значения инсулина, его секреция варьирует от 0,25 до 1,25 ед/час.

Также принципиально важное значение имели результаты исследований последних лет, которые были посвящены различным нарушениям в секреции инсулина при сахарном диабете 2 типа. Так, были установлены следующие наиболее часто встречающиеся дефекты.

1. Снижение или потеря первой фазы в глюкозостимулированной секреции инсулина.
2. Снижение или неадекватность ($\downarrow, \uparrow$) секреции инсулина и на другие стимулы (например, пища).
3. Изменения в осцилляторной секреции инсулина (ускорение пульса, нерегулярность пульса, снижение амплитуды и несовпадение с суточным, также пульсовым характером секреции глюкозы).
4. Потенциально обратимое снижение секреции инсулина вследствие глюкозотоксичности и липотоксичности.

5. Усиление секреции проинсулина.

С практической точки зрения определенное значение будет иметь сопоставление динамики глюкозы и инсулина в ответ на пероральный глюкозотолерантный тест у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе и у пациентов с сахарным диабетом 2 типа по сравнению со здоровыми лицами (рис. 6).

Следует подчеркнуть, что пациенты с сахарным диабетом 2 типа были разделены на две подгруппы. В пер-

вой подгруппе уровень гликемии натощак был $< 8,3$ ммоль/л ($\sim 6,6$ – $7,7$ ммоль/л), а во второй подгруппе гликемия натощак была $> 8,3$ ммоль/л.

Обращает на себя внимание факт усиления секреции инсулина в группе лиц с НТГ, что свидетельствует о хороших компенсаторных возможностях на этом этапе развития событий. Также следует иметь в виду, что у лиц с сахарным диабетом 2 типа и концентрацией глюкозы $< 8,3$ ммоль/л создается впечатление о достаточной количественной секреции инсулина, но имеет место опоздание во времени, что уже свидетельствует о проблемах прандиальной регуляции.

И, наконец, наличие плоской инсулинемической кривой говорит об отсутствии адекватной реакции β -клеток поджелудочной железы в ответ на нагрузку глюкозой у больных сахарным диабетом 2 типа, при гликемии натощак $> 8,3$ ммоль/л. Этот факт указывает на необходимость более внимательного отношения в плане выбора тактики лечения у этих пациентов и, может быть, назначения инсулинотерапии на более ранних этапах лечения.

Продолжая тему прандиальной регуляции у больных сахарным диабетом вследствие выпадения первой фазы в секреции инсулина, необходимо особо отметить, что первая фаза в секреции инсулина появляется в норме в портальной вене уже через 60–120 секунд (!), а в периферическом кровотоке – через 3–4 минуты. Этот ответ продолжается, как правило, в течение 10 минут и отражает немедленную секрецию инсулина, который уже был синтезирован и находился в секреторных гранулах в непосредственной близости к мембране β -клетки.

Было показано (Kahn, 1993), что величина первой фазы в секреции инсулина зависит от двух факторов:

- 1) скорость и величина вводимой глюкозы;
- 2) степень инсулиночувствительности.

Интересно отметить, что вторая фаза в секреции

инсулина также начинается немедленно после болюса глюкозы, но она замаскирована первой фазой в течение первых 10 минут. Начиная с этого времени (10 минут) вторая фаза начинает проявляться и продолжается в течение всего периода гипергликемии. Эта фаза обеспечивается и первично синтезированным инсулином, и инсулином, который синтезируется вновь. Вторая фаза в секреции инсулина повышается линейно, начиная от уровня глюкозы 13,9 ммоль/л, и достигает своего максимума при концентрации глюкозы выше, чем 25 ммоль/л. Таким образом, когда речь идет об истощении β -клеток поджелудочной железы, то имеется в виду выпадение как первой, так и второй фаз в секреции инсулина.

Завершая материал, касающийся инсулиносекреции при сахарном диабете 2 типа, необходимо отметить, что в настоящее время активно изучаются и другие, в том числе и неглюкозные, стимулы.

Как видно из данного материала, много уже сделано и изучено, однако важнейшей задачей сегодня является разработка путей коррекции различных нарушений функции (пластичности) β -клеток поджелудочной железы при сахарном диабете 2 типа.

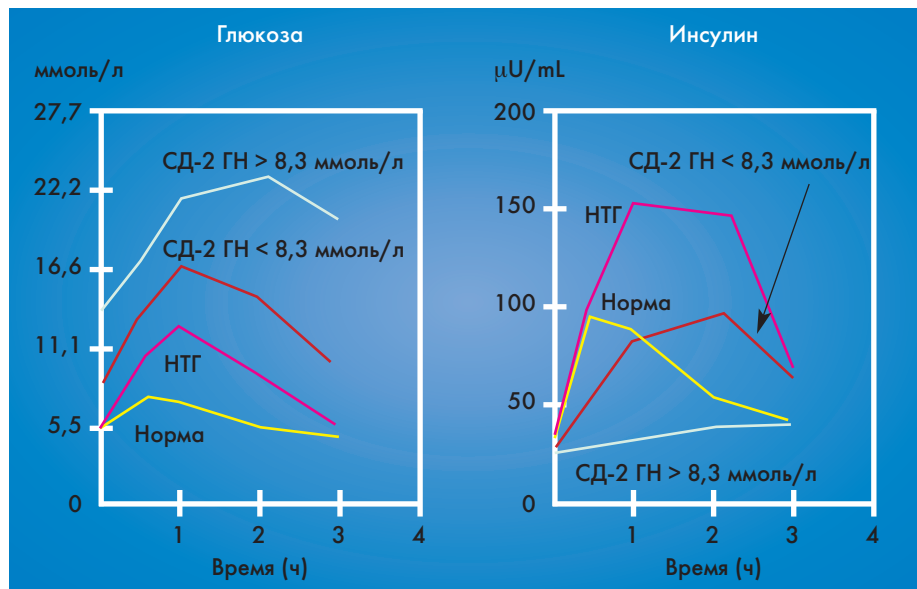


Рис. 6. ОГПТ у лиц с НТГ или сахарным диабетом 2 типа