

# Новые представления о нарушении глюкозостимулированной секреции инсулина при развитии сахарного диабета 2 типа. Клинические последствия

Дедов И.И.<sup>1</sup>, Смирнова О.М.<sup>1,2</sup>, Кононенко И.В.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва  
(директор — академик РАН И.И. Дедов)

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва  
(ректор — член-корр. РАН П.В. Глыбочко)

*Распространенность сахарного диабета 2 типа (СД2) продолжает катастрофически увеличиваться. Патогенез СД2 активно изучается в течение последних лет. Особый интерес по-прежнему вызывает изменение секреции инсулина в ходе естественного развития заболевания и участие в этих процессах инкретинов. Появление новых препаратов, относящихся к группе инкретинов, ставит перед клиницистами важные вопросы об их месте в реальной клинической практике.*

**Ключевые слова:** патогенез; секреция инсулина; сигнальные пути действия препаратов

## New concepts of glucose-induced insulin secretion in the development of type 2 diabetes: clinical implications

Dedov I.I., Smirnova O.M., Kononenko I.V.

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

*The prevalence of type 2 diabetes is increasing dramatically, and the pathogenesis of the disease has been studied extensively in recent years. Of particular interest, incretins are reported to cause changes in insulin secretion that affect the natural development of the disease. The emergence of new drugs that act via the incretin axis have led many clinicians to consider their place in clinical practice.*

**Key words:** pathogenesis; the insulin secretion; signaling pathways; drugs action

DOI: 10.14341/DM2015323-31

**Р**аспространенность сахарного диабета 2 типа (СД2) продолжает катастрофически увеличиваться. В 2000 г. число больных СД в мире составляло 171 млн человек (2,8%), в 2013 г. — 382 млн, к 2035 г. эксперты Всемирной Диабетической Федерации (IDF) прогнозируют увеличение количества больных на планете на 55% — до 592 млн человек [1].

Патогенез СД2 продолжает активно изучаться в течение последних лет. Особый интерес по-прежнему вызывает изменение секреции инсулина в ходе естественного развития заболевания и участие в этих процессах инкретинов.

Выделяют три ключевых патофизиологических нарушения в развитии СД2: резистентность к действию инсулина периферических тканей, нарушение продукции инсулина и нарушение ответа печени на инсулин, не приводящего к остановке глюконеогенеза. Однако в последнее время появилась точка зрения, что инсулинорезистентность (ИР) печени предшествует развитию периферической ИР. Так, Ткачук В.А. и Воротников А.В. пишут [2]: «Скорее всего, ИР проявляется прежде всего в печени и лишь затем развивается в других органах, причем с разной временной задержкой. Длительное эктопическое накопление жиров в печени (ожирение) ведет к развитию

неалкогольной жировой болезни печени». Принято выделять несколько уровней ИР: прерцепторный, рецепторный и пострецепторный. Прерцепторные дефекты являются следствием нарушения синтеза инсулина (инсулинопатии), что связано с синтезом аномального инсулина (измененная аминокислотная последовательность), нарушением превращения проинсулина в инсулин. Дефекты инсулиновых рецепторов могут быть следствием снижения количества рецепторов или снижения их аффинности (сродства) к инсулину. Количество рецепторов к инсулину различно в разных клетках организма. Так, в эритроцитах позвоночных на одной клетке содержится около 40 рецепторов инсулина, а на одном адипоците их количество может составлять около 200 000. Термин инсулинзависимые и инсулиннезависимые ткани в настоящее время не употребляется, поскольку рецепторы к инсулину обнаружены в разных количествах практически во всех тканях.

## Секреция инсулина в норме и при патологии

Нарушения секреции инсулина могут являться результатом нарушения внутриутробного развития под-

Таблица 1

Секретаторы и ингибиторы секреции инсулина	
Фактор	Действие
Глюкоза	↑↑↑
Аминокислоты	↑↑
СЖК	0
ГИП	↑↑
Холецистокинин	↑
ГПП-1	↑↑
Норэпинефрин	↑
Нейротрансмиттеры	действуют локально
Эпинефрин	↓↓
ВИП	↓↓
Галанин	↓↓

ГИП – глюкозозависимый инсулиотропный полипептид;  
 ГПП-1 – глюкагоноподобный полипептид-1;  
 ВИП – вазоактивный интестинальный полипептид.

желудочной железы вследствие недостаточного питания плода и в постнатальном периоде (рождение маловесных детей), глюкозотоксичности, которая вторично проявляет и усугубляет дефекты секреции инсулина, генетических дефектов в механизмах секреции инсулина (мутации генов инсулина, глюкагона, глюкокиназы, транспортера глюкозы, рецептора сульфонилмочевины и др.) [3]. При наличии дефектов молекулы инсулина развивается СД с мягким клиническим течением в сочетании с гиперинсулинемией. Это семейные формы заболеваний. Описано несколько дефектов в молекуле: B24 (Phe → Ser), B25 (Phe → Lew), A3 (Val → Lew). Эти аналоги имеют очень низкую способность связываться с рецептором, составляющую ~5% от нормы. Проинсулин является высокомолекулярным предшественником инсулина. Превращение проинсулина в инсулин происходит в малых (ранних) секреторных гранулах. Это ведет к созреванию гранулы. Отщепление С-пептида от проинсулина происходит с помощью кальций-зависимых эндопротеаз: РС2 (отщепляет С-пептид

от А-цепи) и РС3 (отщепляет С-пептид от В-цепи). Нарушение этих процессов приводит к выделению в кровь огромного количества предшественника инсулина. В норме его содержание не превышает 2–3%. При патологии эта цифра может возрастать до 50%, приводя к гиперинсулинемии (повышение содержания иммунореактивного инсулина – ИРИ), но за счет малоактивного проинсулина. Клинически такой диабет носит также семейный характер и характеризуется мягким течением или наличием нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ). Аффинность проинсулина к инсулиновому рецептору не превышает 5%.

Секреция инсулина является в высшей степени динамичным процессом, который регулируется различными факторами, включающими нутриенты, гормоны, сигналы нервной системы (табл. 1).

Сопряжение между стимулом и секрецией – важнейшее биологическое событие в панкреатических β-клетках. Основными внутриклеточными сигналами в процессе секреции инсулина являются Ca<sup>2+</sup>, АТФ, циклический аденозин-монофосфат (цАМФ) и сигнальные молекулы, образующиеся из фосфолипидов, такие как диацилглицерин и инозитол 1,4,5-трифосфат. Главным механизмом секреции инсулина является стимулированная глюкозой секреция инсулина (СГСИ).

Убедительно показано, что концентрация инсулина в крови колеблется даже в периодах после всасывания пищи [4, 5]. Выявлены два основных типа колебаний (осцилляций) секреции инсулина – ультрадианные осцилляции (пульсативная секреция) с периодом 1–2 часа, которые могут быть обусловлены петлей обратной связи между выработкой глюкозы и секрецией инсулина, и более быстрые осцилляции с периодом 10–15 минут. Инсулин более эффективен в снижении уровней глюкозы крови, когда он высвобождается в пульсирующей, а не в постоянной форме

Принято разделять базальную и стимулированную секрецию инсулина. Оба вида изменяются при развитии СД. Базальная секреция инсулина – та, которая име-

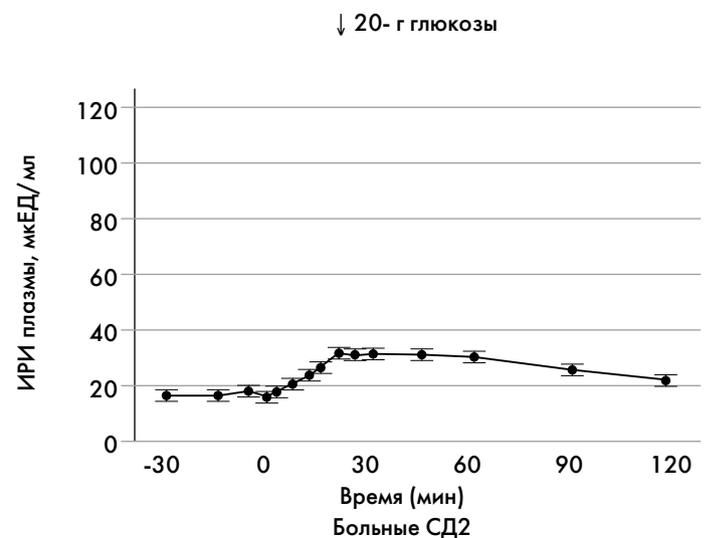
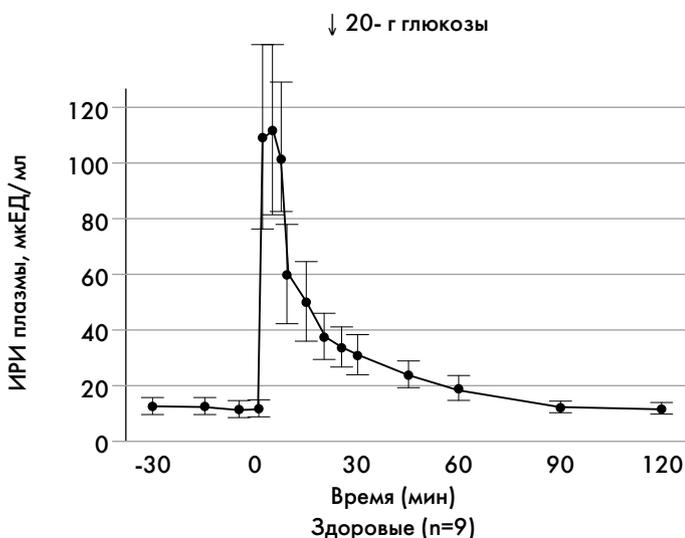


Рис. 1. Ранняя фаза секреции инсулина в норме и при СД2 [6].

ется при отсутствии каких-либо экзогенных стимулов секреции инсулина. Однако установлено, что имеются периодические осцилляции уровня базального инсулина с периодами от 9 до 14 минут. Эта секреция относительно постоянна в течение суток и при СД может сохраняться достаточно долго. Наличие осцилляций, как полагают, обеспечивает синхронизацию секреции инсулина между островками поджелудочной железы.

В экспериментах с гипергликемическим клэмп-тестом и на изолированных панкреатических островках был продемонстрирован двухфазный характер секреции инсулина, индуцированной глюкозой: начальная (первая) фаза развивается быстро, но длится всего несколько минут, за ней следует продолжительная вторая фаза. Утрата первой фазы секреции и уменьшение второй фазы секреции являются характерными признаками СД2; хорошо известно, что уменьшение первой фазы СГСИ обнаруживается уже на ранних этапах СД2, а также при нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ).

В дневное время и для утилизации потребленных нутриентов имеются два пула инсулиновых гранул. Ранняя (первая) фаза секреции инсулина обеспечивается лабильным пулом (пул быстрого реагирования для создания немедленного инсулинового ответа). Вторая фаза секреции инсулина обеспечивается стабильным пулом гранул (рис. 1).

Ранняя фаза секреции инсулина может быть исследована у людей при проведении внутривенного глюкозотолерантного теста (ВГТТ). Содержание инсулина определяют в течение 20–30 минут. Количество секретируемого инсулина в ранней фазе составляет приблизительно 10% от общего количества инсулина, выделяющегося за сутки. При этом этот пик играет

принципиальную роль в регуляции гликемии в норме. Он исчезает при нарушении углеводного обмена и при развитии СД.

В норме роль ранней фазы секреции инсулина заключается в том, что она:

- вызывает немедленное подавление продукции глюкозы печенью, контролируя рост гликемии;
- подавляет липолиз и секрецию глюкагона;
- повышает чувствительность периферических тканей к действию инсулина, способствуя утилизации глюкозы;
- ограничивает постпрандиальную гликемию.

### Динамика гранул инсулина при стимулированной секреции инсулина

С целью лучшего понимания патогенеза и патофизиологии этих заболеваний, важно прояснить клеточные и молекулярные механизмы, ответственные за изменения в динамике секреции инсулина. Секреторные пузырьки обычно составляют функционально различающиеся пулы, а последовательное высвобождение этих пулов определяет динамику экзоцитоза. Панкреатические  $\beta$ -клетки содержат как минимум два пула секреторных гранул инсулина, которые различаются по способности к высвобождению: резервный пул (РП), в который входит подавляющее большинство гранул, и готовый к высвобождению пул (ГВП), в который входят остальные гранулы (менее 5%). Существующая гипотеза заключается в том, что высвобождение гранул ГВП определяет первую фазу СГСИ, а мобилизация последующей поставки новых гранул для высвобождения определяет вторую фазу секреции [7].

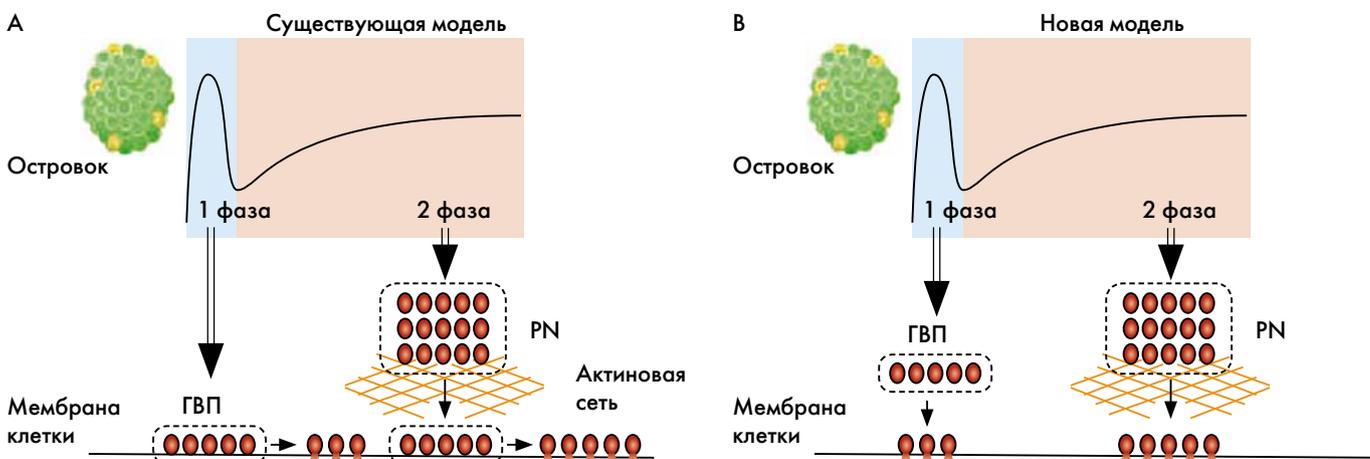


Рис. 2. Существующая и новая модель СГСИ у здорового человека [10].

- А) Согласно существующей модели СГСИ, первая фаза секреции инсулина связана с ГВП, состоящим из причаленных к плазматической мембране гранул инсулина («старые» гранулы); вторая фаза секреции обусловлена РП, состоящим из гранул, расположенных дальше («отдыхающие новички»), которые впервые вовлекаются при стимуляции, причаливают к плазматической мембране и сливаются с ней.
- В) Согласно новой модели, в обеих фазах участвуют гранулы инсулина, которые вовлекаются при стимуляции и немедленно сливаются с плазматической мембраной («беспокойные новички»). Гранулы ГВП, ответственные за первую фазу, располагаются более чем на 50 нм от плазматической мембраны, однако они готовы к немедленному высвобождению. Вторая фаза секреции инсулина включает экзоцитоз гранул инсулина из резервного пула, связанный с сетью кортикального актина, который регулируется вызванными глюкозой сигналами по еще не установленному механизму.

Динамика гранул инсулина была исследована с использованием метода флуоресцентной микроскопии полного внутреннего отражения (TIRFM) [8, 9]. На основании полученных данных группа японских исследователей разработала новую модель СГСИ, согласно которой как первая, так и вторая фазы секреции формируются впервые привлеченными гранулами, которые сливаются с мембраной без причаливания («беспокойные новички») (рис. 2). Эти гранулы находятся на расстоянии более 50 нм от плазматической мембраны, но готовы к высвобождению [10]. Хотя обе фазы секреции инсулина вызываются этими гранулами, механизмы секреции инсулина в первую и вторую фазы различаются, и обе фазы формируются гранулами из отдельных пулов.

### Роль цАМФ в стимулированной секреции инсулина

Главным механизмом секреции инсулина является СГСИ. Глюкоза переносится в  $\beta$ -клетку при участии переносчиков (транспортёров) глюкозы и затем подвергается метаболизму, что приводит к увеличению концентрации АТФ (или отношения АТФ/АДФ), закрытию АТФ-чувствительных  $K^+$  ( $K_{ATP}$ )-каналов, деполяризации мембраны  $\beta$ -клетки и открытию потенциал-зависимых  $Ca^{2+}$ -каналов (ПЗКК), обеспечивающих входящий поток  $Ca^{2+}$ . Возникающее в результате увеличение внутриклеточной концентрации  $Ca^{2+}$  ( $[Ca^{2+}]_i$ ) в  $\beta$ -клетке запускает секрецию инсулина. В дополнение к этому пути, зависимому от  $K_{ATP}$ -канала, который запускает СГСИ, существует также независимый от  $K_{ATP}$ -канала путь, который усиливает влияние  $Ca^{2+}$  на экзоцитоз и не требует дополнительного увеличения концентрации кальция [11, 12] (рис. 3).

Получение и внедрение в клиническую практику новой группы препаратов – инкретинов вызвало интерес к изучению возможности существования разных сигнальных путей СГСИ. Доказано, что секреторный ответ  $\beta$ -клеток с высвобождением инсулина намного более выражен после перорального, чем после внутривенного введения глюкозы, даже когда уровни глюкозы в плазме одинаковые. Этот феномен, получивший название «инкретиновый эффект», опосредуется двумя гормонами желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – ГПП-1 и ГИП [15]. Эти два гормона высвобождаются из эндокринных L-клеток и K-клеток слизистой оболочки ЖКТ соответственно в ответ на поступление питательных веществ. Оба этих гормона усиливают СГСИ путем активации сигнального пути цАМФ в панкреатических  $\beta$ -клетках [16]. Установлено, что цАМФ действует на разных стадиях процесса секреции инсулина. В панкреатических островках здоровых мышей зависимость между СГСИ и концентрацией глюкозы *in vitro* имеет форму сигмовидной (S-образной) кривой, при этом для запуска секреции инсулина требуется концентрация глюкозы выше 6 ммоль. Установлено также, что ГПП-1 и ГИП усиливают как первую, так и вторую фазы СГСИ

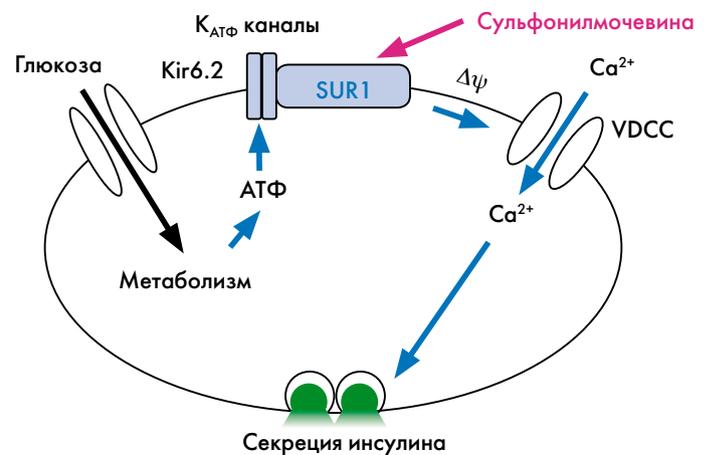


Рис. 3. Закрытие  $K_{ATP}$ -каналов  $\beta$ -клетки – основной механизм действия производных сульфонилмочевины и глюкозоиндуцированной секреции инсулина [13, 14]. VDCC – voltage-dependent calcium channels, потенциал-зависимые кальциевые каналы, Kir6.2 – порообразующая субъединица АТФ-зависимых калиевых каналов, SUR – регуляторная субъединица АТФ-зависимых калиевых каналов, обладающая способностью связываться с препаратами сульфонилмочевины.

в перфузируемой поджелудочной железе. В дополнение к этому сообщалось, что хотя часто одиночные  $\beta$ -клетки, взятые из панкреатических островков крысы, являются нечувствительными к глюкозе, при оценке по уровню электрической активности, ГПП-1 наделяет эти клетки способностью чувствовать глюкозу, возможно, путем модулирования активности  $K_{ATP}$ -канала. Эти наблюдения позволяют предполагать наличие механизма, посредством которого цАМФ индуцирует чувствительность панкреатических  $\beta$ -клеток к глюкозе. Недавно [17] сообщали о том, что небольшое и ступенчатое повышение концентрации глюкозы от 2,8 до 12,5 ммоль не запускает секрецию инсулина в перфузируемой поджелудочной железе мыши. Тем не менее, при введении аналога цАМФ (8-Br-цАМФ) либо ГПП-1 секреция инсулина легко вызывается в ответ на такие небольшие подъемы концентрации глюкозы. Таким образом, сигнальный путь цАМФ играет критическую роль не только в усилении СГСИ, но и в индукции реактивности клеток к глюкозе.

### Ерас2А – белок, активируемый цАМФ и производными сульфонилмочевины

Циклический АМФ регулирует усиление секреции инсулина путем механизма, зависящего от протеинкиназы А (ПКА), и механизма, не зависящего от ПКА, который включает цАМФ-связывающий белок Ерас2А. Было обнаружено, что белок Rap1, который в панкреатических  $\beta$ -клетках активируется цАМФ исключительно через Ерас2А, необходим для ПКА-независимой и цАМФ-потенцируемой секреции инсулина. Так, сигнальный путь Ерас2А/Rap1 является важным для способности цАМФ усиливать первую фазу СГСИ. Стимуляционная модель экзоцитоза гранул инсулина свидетельствует о том, что сигнальный путь Ерас2А/

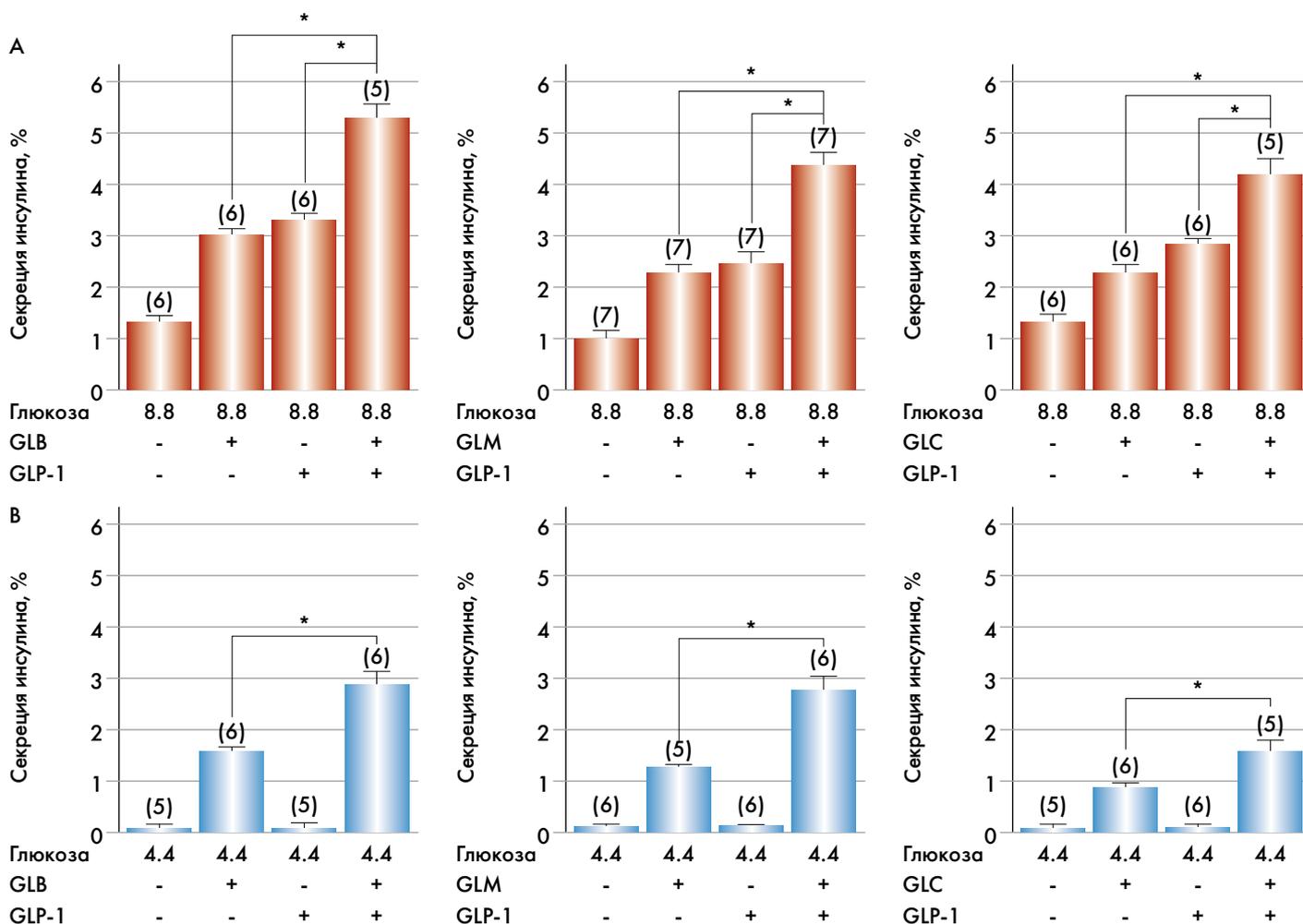


Рис. 4. Комбинация ГПП-1 и производного сульфонилмочевины усиливает секрецию инсулина из панкреатических островков мыши [22].

Примечание: GLB – глибенкламид; GLP-1 – ГПП-1; GLM-глимепирид; GLC - гликлазид.

- (А) Секреция инсулина из панкреатических островков мыши, стимулированная путем введения ГПП-1 10 нмоль/л и глибенкламида (ГЛБ) 100 нмоль/л (слева), глимепирида (ГЛМ) 100 нмоль/л (посередине) или гликлазида (ГЛК) 5 мкмоль/л (справа) при концентрации глюкозы 8,8 ммоль/л в течение 30 минут.
- (В) Секреция инсулина из панкреатических островков мыши, стимулированная путем введения ГПП-1 10 нмоль/л и ГЛБ 100 нмоль/л (слева), ГЛМ 100 нмоль/л (посередине) или ГЛК 5 мкмоль/л (справа) при концентрации глюкозы 4,4 ммоль/л в течение 30 минут. Данные приводятся в виде среднего значения  $\pm$  стандартной ошибки среднего. Над колонками указано число лунок. Приводятся репрезентативные данные для трех независимых экспериментов. \*  $p < 0,01$  (метод Тьюки–Крамера).

Rap1 способствует экзоцитозу гранул инсулина путем увеличения размеров ГВП рядом с плазматической мембраной.

Белок Ерас2А – обменный белок, напрямую активируемый цАМФ, обладающий активностью в обмене гуаниновых нуклеотидов с малой ГТФ-азой белка Rap1. Идентифицировано три подтипа белка Ерас2. Ерас2А в основном синтезируется в головном мозге, нейроэндокринных и эндокринных тканях. Ерас2В синтезируется в надпочечниках и Ерас2С – в печени.

Производные сульфонилмочевины (ПСМ) – противодиабетические препараты, широко используемые на протяжении многих лет. Главной мишенью ПСМ являются АТФ-зависимые калиевые каналы ( $K_{ATP}$ ) в панкреатических  $\beta$ -клетках. Связывание ПСМ с регуляторной субъединицей  $K_{ATP}$ -канала SUR1 приводит к закрытию канала и, как следствие, деполяризации  $\beta$ -клеток и от-

крытию ПЗКК. Поступление внеклеточного  $Ca^{2+}$  через ПЗКК запускает секрецию инсулина (рис. 3).

Было обнаружено, что Ерас2А также является одной из прямых мишеней ПСМ, и что для индуцированной ПСМ секреции инсулина необходима активация сигнального пути Ерас2А/Rap1. Таким образом, Ерас2А является мишенью как для сигнального пути инкретинов/цАМФ, так и для ПСМ. На сегодняшний день идентифицирован участок связывания с ПСМ молекулы Ерас2А и описаны свойства связывания различных ПСМ с белком Ерас2А [18], а также обнаружено, что сигнальный путь цАМФ и ПСМ совместно активируют Ерас2А.

Было обнаружено, что Ерас2А, ц-АМФ-связывающий белок, является мишенью как для инкретинов, так и для ПСМ [18]. Эти данные свидетельствуют о возможной взаимосвязи между инкретином и ПСМ посредством сигнального пути Ерас2А/Rap1 в процессе

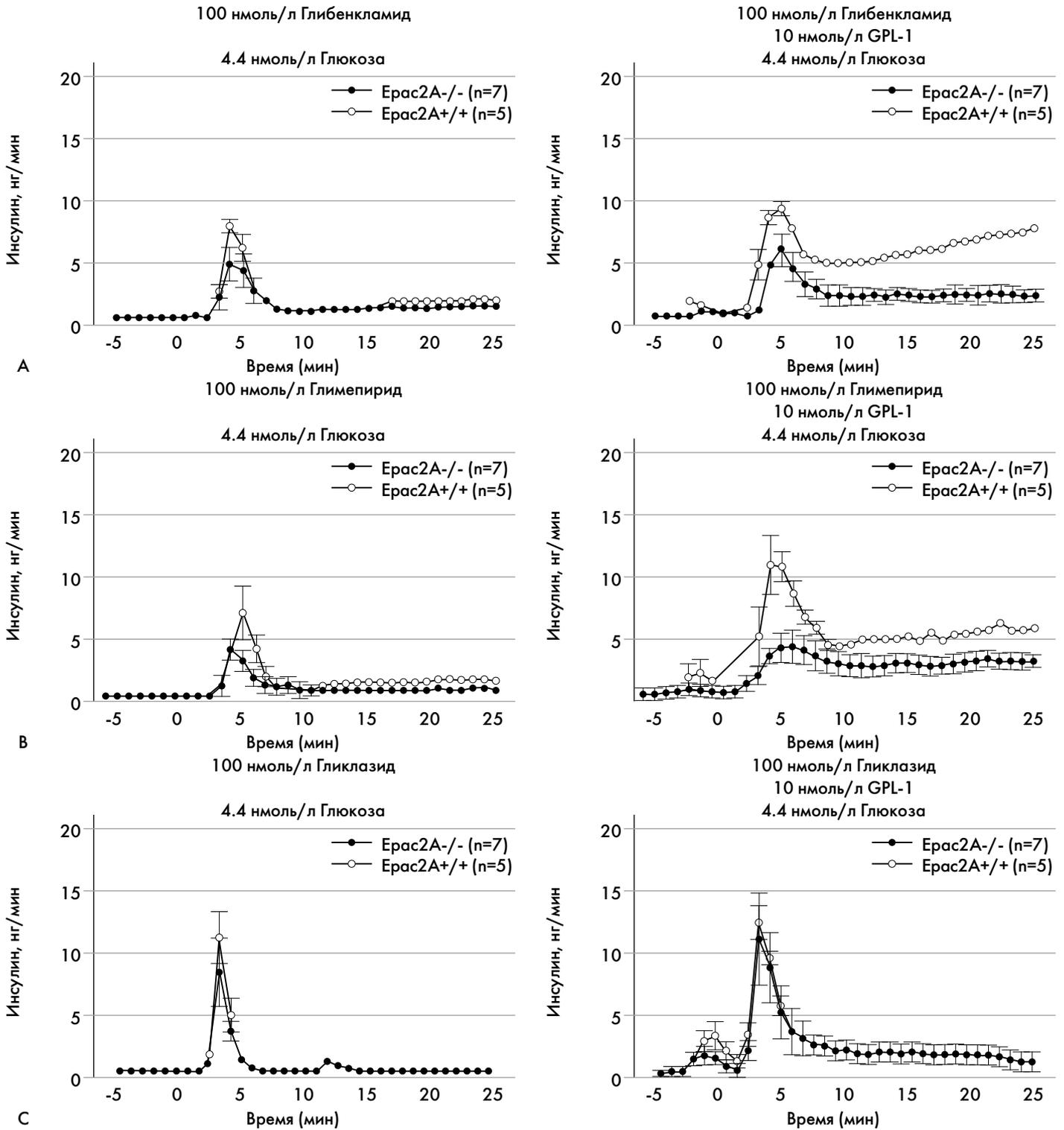


Рис. 5. Вызванное ГПП-1 усиление индуцированной глибенкламидом и глимепиридом, но не гликлазидом секреции инсулина снижено у мышей *Erac2A*<sup>-/-</sup> [22].

Примечание: GPL-1 – ГПП-1, AUC – площадь под кривой.

секреции инсулина. В представленном исследовании изучали комбинационные эффекты инкретинов и различных ПСМ в отношении секреции инсулина и активации сигнального пути *Erac2A/Rap1*. Мощное усиление секреции инсулина при комбинированном назначении ГПП-1 и глибенкламида или глимепирида было выявлено у мышей линии *Erac2A*<sup>+/+</sup>, и было существенно

меньше у мышей линии нокаутных, лишенных соответствующего гена – *Erac2A*<sup>-/-</sup>. В отличие от этого, комбинационный эффект ГПП-1 и гликлазида был скорее легким и не нарушался при абляции гена *Erac2A*. Активация *Rap1* усиливалась при назначении аналога цАМФ, селективно активирующего *Erac2*, вместе с глибенкламидом или глимепиридом, но не с гликлазидом.

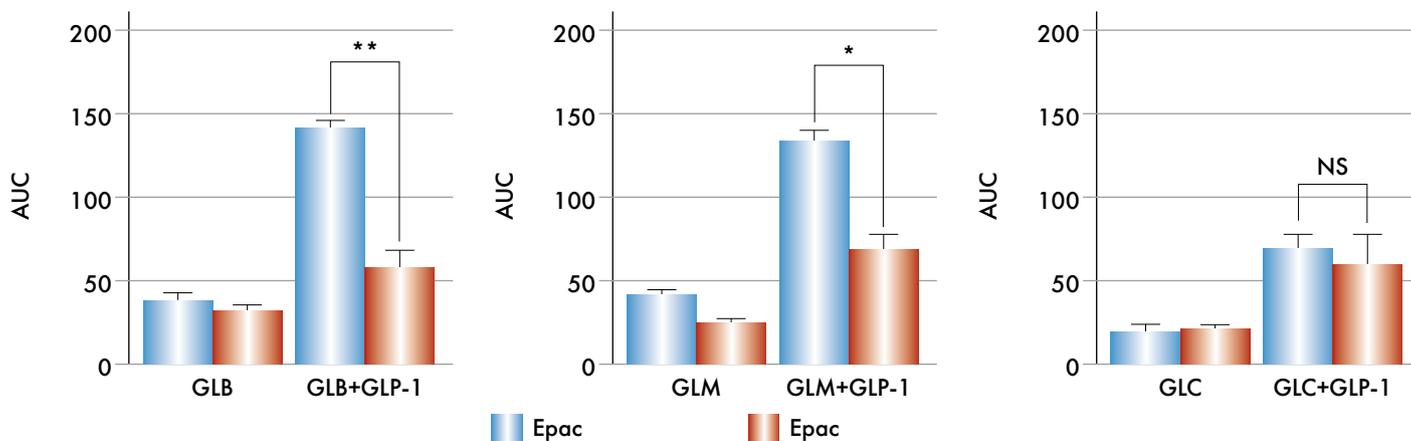


Рис. 5. Продолжение. Вызванное ГПП-1 усиление индуцированной глибенкламидом и глимепиридом, но не гликлазидом секреции инсулина снижено у мышей *Epc2A*<sup>-/-</sup> [22].

Примечание: GLB – глибенкламид, GLM – глимепирид, GLC – гликлазид, GLP-1 – ГПП-1, AUC – площадь под кривой.

### Механизмы усиления секреции инсулина при комбинированной терапии инкретинами и производными сульфонилмочевины

В клинических условиях для достижения гликемического контроля при СД2 часто используют комбинированную терапию препаратами, основанными на действии инкретиннов и ПСМ, однако иногда это приводит к гипогликемии [19–21]. Было обнаружено, что одновременное назначение препарата, основанного на действии инкретиннов и ПСМ, усиливает секрецию инсулина у человека. Тем не менее, подлежащие механизмы усиления секреции инсулина на фоне сочетания сигнального пути инкретина/цАМФ и ПСМ неизвестны [22, 23].

Группа японских исследователей провела серию экспериментов по изучению СГСИ на культуре  $\beta$ -клеток, островках и *in vivo* на нокаутных мышах с заблокированным геном, кодирующим *Epc2A* белок [22, 23]. Так, в экспериментах *in vivo* для провокационного теста с лираглутидом и глимепиридом мышам через 12 часов голодания вводили лираглутид (Виктоза, 6,0 мг/мл; Novo Nordisk) (300 мкг/кг внутривенно) и глимепирид (1 мг/кг внутрь с питанием через зонд). Для пероральной пробы на толерантность к глюкозе с нагрузкой лираглутидом и глимепиридом, через 16 часов голодания мышам вводили лираглутид (300 мкг/кг внутривенно) и глимепирид (1 мг/кг внутрь с питанием через зонд) за 15 минут до нагрузки глюкозой (1,5 г/кг). Сывороточные уровни инсулина измеряли с помощью набора для иммуноферментного анализа (ИФА) инсулина у мышей MouseInsulin ELISA Kit (Институт биологических наук Моринага, Япония) и набора для ультрачувствительного ИФА инсулина у мышей Insulin ELISA, Mouse, Ultrasensitive (MercoDIA, Упсала, Швеция). Комбинированное действие ГПП-1 и глибенкламида, глимепирида или гликлазида на секрецию инсулина из мышинных панкреатических островков вначале изучали в присутствии 8,8 ммоль/л глюкозы, т.е. в глюкозо-стимулированном состоянии (рис. 4, 5).

СГСИ усиливалась при использовании 100 нмоль/л глибенкламида и 10 нмоль/л ГПП-1. Комбинация ГПП-1 и глибенкламида оказывала аддитивное (добавочное) действие на секрецию инсулина. Похожие эффекты наблюдались при использовании комбинации ГПП-1 и глимепирида или гликлазида. При базальном уровне глюкозы (4,4 ммоль/л глюкозы) введение 10 нмоль/л ГПП-1 в отдельности не индуцировало секрецию инсулина, однако синергетически усилило индуцированную глибенкламидом секрецию инсулина. Похожее синергетическое действие наблюдалось при использовании комбинации ГПП-1 с глимепиридом или гликлазидом (рис. 4).

В результате проведенного исследования было установлено, что вызванное ГПП-1 усиление секреции инсулина, индуцированной глибенкламидом или глимепиридом, но не гликлазидом, ослабляется у мышей *Epc2A*<sup>-/-</sup>. Далее было показано, что одновременная стимуляция глибенкламидом и ГПП-1 усиливает подъем уровня  $Ca^{2+}$  в первичных культивированных  $\beta$ -клетках, полученных у мышей *Epc2A*<sup>+/+</sup>, но не у мышей *Epc2A*<sup>-/-</sup> (рис. 5).

### Особенности комбинированной терапии ДПП-4 с гликлазидом МВ, в сравнении с другими производными сульфонилмочевины

Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) также широко применяются в лечении СД2 во всем мире. Несмотря на снижение секреции инсулина панкреатическими  $\beta$ -клетками, ингибиторы ДПП-4 характеризуются крайне низким риском возникновения гипогликемии и не способствуют прибавке массы тела, по сравнению с другими препаратами, стимулирующими секрецию инсулина, такими как производные ПСМ и глиниды. Кроме того, накапливается все больше данных из клинических исследований, показывающих, что ингибиторы ДПП-4 проявляют эффекты, приводящие к более выраженному снижению уровня глики-

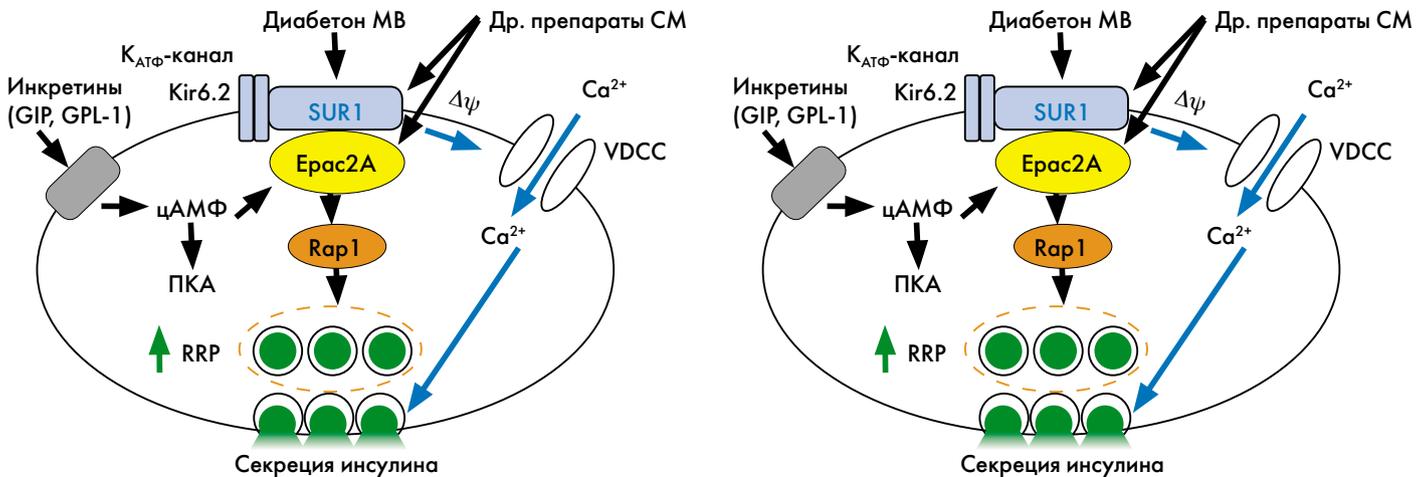


Рис. 6. Механизм секреции инсулина (адаптировано из Zhang et al., Science, 2009; Seino et al., JDI, 2010).

RRP – Rapid release pool, пул быстрого высвобождения, цАМФ – циклический аденозинмонофосфат, GPL-1 – ГПП-1, GIP – глюкозозависимый инсулиноотропный пептид, VDCC – voltage-dependent calcium channels, вольтаж-зависимые кальциевые каналы, Kir6.2 – порообразующая субъединица АТФ-зависимых калиевых каналов, SUR – регуляторная субъединица АТФ-зависимых калиевых каналов, обладающая способностью связываться с препаратами сульфонилмочевины, Epac2A – an exchange protein directly activated by cyclin adenosine monophosphate 2A, белок, напрямую активируемый цАМФ, RAP1 – Ras-related protein 1, Ras – активируемый протеин.

рованного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) у нетучных пациентов азиатского происхождения с СД2, по сравнению с пациентами из других этнических групп [24]. Это можно объяснить тем фактом, что СД2 в азиатской популяции характеризуется нарушением секреции инсулина, особенно ранней фазы, после приема глюкозы или смешанной пищи в значительно большей степени, чем развитием ИР. В клинических исследованиях с применением ингибиторов ДПП-4 у пациентов с СД2 было обнаружено, что имеется улучшение функционирования системы инкретин. Приводятся сообщения о том, что комбинированная терапия ингибиторами ДПП-4 и производными сульфонилмочевины часто используется для достижения гликемического контроля при СД2, однако в ряде случаев это вызывает гипогликемию. Частота возникновения гипогликемии при использовании ингибиторов ДПП-4 в комбинации с гликлазидом ниже, чем при их использовании в комбинации с глибенкламидом или глимепиридом [19, 20]. Результаты показывают, что сигнальный путь Epac2A/Rap1 участвует в гиперсекреции инсулина, наблюдаемой при использовании комбинаций препаратов, и позволяют предполагать механизм зависящих от ПСМ различий по частоте возникновения гипогликемии. Таким образом, можно представить себе современные механизмы влияния ПСМ и инкретин на секрецию инсулина следующим образом (рис. 6).

Приведенные выше экспериментальные данные и клинические наблюдения объясняют, почему активация сигнальных путей инкретина ингибиторами ДПП-4 усиливает индуцированную ПСМ секрецию инсулина панкреатическими β-клетками, причем даже у пациентов с «вторичной резистентностью к ПСМ». При тщательном подборе доз ПСМ и оптимальном обучении

пациента, что касается гипогликемии, комбинированное назначение ингибитора ДПП-4 и ПСМ представляется эффективной тактикой лечения СД2. Тем не менее, необходимо соблюдать осторожность при назначении такой комбинированной терапии пожилым лицам и/или пациентам с почечной недостаточностью [21, 22, 25].

## Заключение

Отвечая на вопрос, имеет ли клинический смысл подобная комбинация (инкретины+ПСМ), сегодня можно ответить положительно по крайней мере по 3 причинам. Во-первых, добавление инкретин снижает секрецию глюкагона и повышает чувствительность β-клеток к глюкозе; во-вторых, вызывает усиление секреторного ответа при наличии «вторичной резистентности к ПСМ», и, наконец, влияет на пассаж пищи из желудка и способствует снижению риска гипогликемий. В связи с этим необходимо отметить, что наиболее безопасной комбинацией в отношении риска возможной гипогликемии является комбинация инкретин (ГПП-1) с гликлазидом (Диабетон МВ). Таким образом, можно заключить, что совместное назначение инкретин и ПСМ может быть целесообразным, но при этом следует помнить о возможности развития тяжелых гипогликемий.

Следует отметить, что в обзоре приведены первичные данные, которые требуют дальнейшего длительного клинического подтверждения.

## Информация о конфликте интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## Список литературы

1. *IDF Diabetes Atlas*. 7-th edition, 2014. Available from: <http://www.idf.org/diabetesatlas>
2. Ткачук В.А., Воротников А.В. Молекулярные механизмы развития резистентности к инсулину. // Сахарный диабет. – 2014. – Т. 17. – №2 – С.29-40. [Tkachuk VA, Vorotnikov AV. Molecular Mechanisms of Insulin Resistance Development. *Diabetes mellitus*. 2014;17(2):29-40.] doi: 10.14341/DM2014229-40
3. DeFronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM. A balanced overview. *Diabetes Care*. 1992;15(3):318-368. doi: 10.2337/diacare.15.3.318
4. Weigle DS. Pulsatile secretion of fuel-regulatory hormones. *Diabetes*. 1987;36(6):764-775. doi: 10.2337/diab.36.6.764
5. Lefèbvre PJ, Paolisso G, Scheen AJ, et al. Pulsatility of insulin and glucagon release: physiological significance and pharmacological implications. *Diabetologia*. 1987;30(7):443-452. doi: 10.1007/BF00279610
6. Pfeifer MA, Halter JB, Porte D, Jr. Insulin secretion in diabetes mellitus. *The American journal of medicine*. 70(3):579-588. doi: 10.1016/0002-9343(81)90579-9
7. Rorsman P, Renström E. Insulin granule dynamics in pancreatic beta cells. *Diabetologia*. 2003;46(8):1029-1045. doi: 10.1007/s00125-003-1153-1
8. Axelrod D. Selective imaging of surface fluorescence with very high aperture microscope objectives. *J Biomed Opt*. 2001;6(1):6-13. doi: 10.1117/1.1335689
9. Tsuboi T, Zhao C, Terakawa S, et al. Simultaneous evanescent wave imaging of insulin vesicle membrane and cargo during a single exocytotic event. *Curr Biol*. 2000;10(20):1307-1310. doi: 10.1016/S0960-9822(00)00756-9
10. Seino S, Shibasaki T, Minami K. Dynamics of insulin secretion and the clinical implication for obesity and diabetes. *J Clin Invest*. 2011;121(6):2118-25. doi: 10.1172/JCI45680
11. Wollheim CB, Sharp GW. Regulation of insulin release by calcium. *Physiol Rev*. 1981;61(4):914-973.
12. Ashcroft FM. ATP-sensitive potassium channelopathies: focus on insulin secretion. *J Clin Invest*. 2005;115(8):2047-2058. doi: 10.1172/JCI25495
13. Miki T, Nagashima K, Tashiro F, et al. Defective insulin secretion and enhanced insulin action in KATP channel-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998;95(18):10402-10406. doi: 10.1073/pnas.95.18.10402
14. Seghers V, Nakazaki M, DeMayo F, et al. Sur1 knockout mice. A model for K(ATP) channel-independent regulation of insulin secretion. *J Biol Chem*. 2000;275(13):9270-9277. doi: 10.1074/jbc.275.13.9270
15. Nauck MA. Unraveling the science of incretin biology. *Am J Med*. 2009;122(6 Suppl):S3-S10. doi: 10.1016/j.amjmed.2009.03.012
16. Yasuda K, Inagaki N, Yamada Y, et al. Hamster gastric inhibitory polypeptide receptor expressed in pancreatic islets and clonal insulin-secreting cells: its structure and functional properties. *Biochem Biophys Res Commun*. 1994;205(3):1556-1562. doi: 10.1006/bbrc.1994.2844
17. Fujimoto W, Miki T, Ogura T, et al. Niflumic acid-sensitive ion channels play an important role in the induction of glucose-stimulated insulin secretion by cyclic AMP in mice. *Diabetologia*. 2009;52(5):863-872. doi: 10.1007/s00125-009-1306-y
18. Takahashi T, Shibasaki T, Takahashi H, et al. Antidiabetic Sulfonylureas and cAMP Cooperatively Activate Epac2A. *Sci Signal*. 2013;6(298):ra94. doi: 10.1126/scisignal.2004581
19. Marre M, Shaw J, Brändle M, et al. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with Type 2 diabetes (LEAD-1 SU). *Diabet Med*. 2009;26(3):268-278. doi: 10.1111/j.1464-5491.2009.02666.x
20. Kubota A, Maeda H1, Kanamori A, et al. Efficacy and safety of sitagliptin monotherapy and combination therapy in Japanese type 2 diabetes patients. *J Diabetes Investig*. 2012 20;3(6):503-509. doi: 10.1111/j.2040-1124.2012.00221.x
21. Yabe D, Seino Y. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and sulfonylureas for type 2 diabetes: Friend or foe? *J Diabetes Investig*. 2014;5(5):475-7. doi: 10.1111/jdi.12229
22. Takahashi H, Shibasaki T, Park JH, et al. Role of Epac2A/Rap1 signaling in interplay between incretin and sulfonylurea in insulin secretion. *Diabetes*. 2015;64(4):1262-1272. doi: 10.2337/db14-0576
23. Zhang CL, Katoh M, Shibasaki T, et al. The cAMP sensor Epac2 is a direct target of antidiabetic sulfonylurea drugs. *Science*. 2009;325(5940):607-10. doi: 10.1126/science.1172256
24. Seino Y, Yabe D. GIP and GLP-1: incretin actions beyond pancreas. *J Diabetes Investig*. 2013;4(2):108-130. doi: 10.1111/jdi.12065
25. Mukai E, Ishida H, Kato S, et al. Metabolic inhibition impairs ATP-sensitive K+ channel block by sulfonylurea in pancreatic beta-cells. *Am J Physiol*. 1998;274(1 Pt 1):E38-44.

Дедов Иван Иванович

академик РАН, директор ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва, Российская Федерация

Смирнова Ольга Михайловна

д.м.н., проф., гл.н.с. отделения программного обучения и лечения, ФГБУ Эндокринологический научный центр; проф. кафедры эндокринологии и диабетологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

Кононенко Ирина Владимировна

к.м.н., в.н.с. отделения программного обучения и лечения, ФГБУ Эндокринологический научный центр; доцент кафедры эндокринологии и диабетологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация  
E-mail: [shakhtarina@bk.ru](mailto:shakhtarina@bk.ru)