АПОПТОЗ ПАНКРЕАТИЧЕСКИХ БЕТА-КЛЕТОК КАК НОВАЯ МИШЕНЬ ДЛЯ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 И 2 ТИПА*

Полторак В. В., Красова Н. С., Горшунская М. Ю.[1]

ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины», г. Харьков; nkrasova@mail.ru;

[1] *Харьковская медицинская академия последипломного образования; г. Харьков, maryanagr@mail.ru*

Развитие сахарного диабета (СД) как 1, так и 2 типа связано с наличием неадекватного количества функционирующих панкреатических β-клеток. В первом случае масса β-клеток снижается вследствие аутоиммунной деструкции (80–99 % дефицит при манифестировавшем СД 1 типа [1]), тогда как во втором (65 % дефицит при манифестировавшем СД 2 типа [2]) — причиной повреждения является инсулинорезистентность, а именно, связанные с ней глюко- и липотоксичность [3, 4]. Однако, известно, что у большей части пациентов с инсулинорезистентностью различного генеза (ожирение, синдром Кушинга, акромегалия) СД 2 типа все же не развивается, т. к. поджелудочная железа способна успешно компенсировать относительную недостаточность инсулина, повышая его секрецию [5] либо увеличивая массу панкреатических β-клеток [6].

Масса β-клеток регулируется благодаря балансу четырех основных факторов: репликации имеющихся β-клеток, изменению размера β-клеток, неогенезу (образованию новых β-клеток из общего пула панкреатических дуктальных эпителиальных клеток [7]) и апоптозу (программируемая смерть) [8]. Соотношение вышеперечисленных компонентов на разных стадиях онтогенеза и их ответ на изменения метаболического окружения обеспечивает массу β-клеток пластичностью и адаптивностью. Так, непосредственно после рождения наблюдается «взрыв» репликации островковых клеток, а позднее, в период пубертата, отмечается временная активация неогенеза и интенсивная репликация островковых клеток, сопровождаемая минимальными проявлениями апоптотических процессов, необходимых для перестройки островков, что в итоге приводит к усиленному росту массы β-клеток [9]. После полового созревания уровень репликации, неогенеза и апоптоза резко снижается, что находит свое выражение в низком темпе обмена β-клеток с периодом жизни 60 суток [7]. Около 0,5 % взрослых β-клеток подвергаются репликации, что уравновешивается апоптозом такого же их количества [7, 9]. Кроме того, наблюдаются редкие проявления неогенеза и незначительные изменения размера β-клеток, что, в конечном итоге, способствует поддержанию постоянной в физиологических условиях массы β-клеток на протяжении жизни. Таким образом, наиболее активный период репликации и неоге-

*Авторы гарантируют коллективную ответственность за все, что опубликовано в статье.

Рукопись поступила в редакцию 4.02.2015.

неза, приходящийся на ранний этап жизни, определяет базальный уровень массы панкреатических β-клеток, который и обеспечивает устойчивость к развитию СД 2 типа. В настоящий момент считается общепризнанным, что главной причиной потери массы панкреатических β-клеток при СД является усиленный апоптоз [10–12]. В зависимости от типа диабета отличаются только пусковые механизмы его инициации.

Апоптоз, или специфическая программируемая смерть клеток, является жизненно необходимым процессом для нормального роста и развития многоклеточных организмов. Отличительные морфологические изменения, характерные для процесса апоптоза, это сморщивание клеток, гиперконденсация хроматина, расщепление хромосом на нуклеосомальные фрагменты, интенсивное образование мембранных пузырьков без нарушения целостности плазматической мембраны и формирование апоптотических телец — окруженных мембраной везикул с плотно упакованными клеточными органеллами. Апоптотические тельца впоследствии поглощаются путем фагоцитоза окружающими клетками, что является иммунологически инертным процессом в отличие от некроза, который сопровождается мощной воспалительной реакцией.

Непосредственными «исполнителями» апоптоза, обеспечивающими активацию процесса разборки клетки, являются **каспазы** — семейство высококонсервативных цистеиновых аспартат-специфичных протеиназ, родственных интерлейкин-1β-превращающему ферменту. Ключевое значение каспаз для апоптоза было впервые задокументировано в 1993 году при исследовании программируемой клеточной смерти у нематоды Caenorhabditis elegans [13]. С тех пор аналогичный механизм апоптоза идентифицирован у большого числа видов животных, включая млекопитающих.

Каспазы, участвующие в апоптозе, классифицированы на 2 группы — инициаторные каспазы (например, у млекопитающих — каспаза-2, -8, -9, -10) и эффекторные каспазы (например, у млекопитающих — каспаза-3, -6, -7), которые имеют существенные структурные различия, обуславливающие их функции. Все каспазы синтезируются в клетке в каталитически неактивной форме проферментов и нуждаются в активации. Следует отметить, что активация эффекторных каспаз обеспечивается инициаторными, которые для своей работы должны аутоактивироваться при участии многокомпонентных белковых комплексов (например, апоптосома для каспазы-9), образованных после поступления в клетку специфических проапоптотических сигналов [14].

Известно, что апоптоз панкреатических β-клеток может инициироваться под воздействием целого ряда факторов. Несмотря на стремительное развитие в данной области науки, многие вопросы остаются до конца не выясненными и дискуссионными [10, 12, 15].

В настоящее время выделяют такие механизмы запуска программы смерти панкреатических β-клеток, как:

1) взаимодействие Fas-рецептора (Fas), экспрессированного на поверхности β-клеток, с Fas-лигандом (Fas-L) на активированном CD8+ Т-лимфоците (Т-киллере) [16–18];

2) выброс перфорина и гранзима активированными CD8+ Т-лимфоцитами [15, 16];

3) взаимодействие цитокинов (интерлейкин-1β (ИЛ-1β), фактор некроза опухолей-α (ФНО-α), интерферон-γ (ИФН-γ)), синтезированных различными клетками, со специфическими рецепторами на поверхности β-клеток [19–22];

4) воздействие активных форм кислорода и азота, выделяемых макрофагами, дендритными клетками и собственно β-клетками [23–25];

5) стресс эндоплазматического ретикулума (ЭР-стресс) [26–29];

6) митохондриальный путь активации каспаз (рис. 1).

Необходимо отметить, что при СД в β-клетке могут одновременно или последовательно активироваться сразу несколько проапоптотических путей.

Поскольку **глюкоза** является ключевым регулятором инсулиновой секреции, логичным было бы предположить ее активную роль в обеспечении долгосрочной адаптации инсулиновой продукции через изменение интенсивности функционирования

и продолжительности жизни панкреатических β-клеток. В связи с этим необходимо подчеркнуть имеющиеся экспериментальные данные о том, что уже физиологические концентрации глюкозы от 5,6 ммоль/л до 11,2 ммоль/л и выше индуцировали апоптоз в человеческих β-клетках *in vitro*, в то время, как в крысиных островках эти концентрации глюкозы вызывали торможение апоптоза, что свидетельствует о видовой специфичности регуляции глюкозой выживания панкреатических β-клеток [28]. Однако специфичность подобного глюкотоксического эффекта наблюдается именно по отношению к β-клеткам, которые чрезвычайно чувствительны к малейшим изменениям концентрации глюкозы. Известно, что кратковременные колебания уровня глюкозы в физиологических рамках стимулируют секрецию инсулина, тогда как более длительное и интенсивное повышение гликемии генерирует проапоптотические сигналы [30]. И одним из таких сигналов является ЭР-стресс, обусловленный долговременным усилением процессов биосинтеза инсулина (накопление проинсулина) и хроническим увеличением цитозольного Ca^{2+} (в отличие от наблюдающегося в норме кратковременного его повышения, связанного с индуцированным глюкозой закрытием АТФ-зависимых калиевых каналов) [29]. Причем стимуляция синтеза инсулина обусловлена как самой гипергликемией, так и связанной с ней индукцией активных форм кислорода, в первую очередь гидроксильного радикала, способного взаимодействовать с транскрипционным фактором PDX-1 (pancreatic/duodenal homeobox-1, панкреатический/дуоденальный гомеобокс-1), регулирующим экспрессию гена инсулина [31].

В экспериментах *in vitro*, проведенных на человеческих β-клетках, было показано, что длительное воздействие терапевтических доз **неглюкозных инсулиновых секретагогов** (препараты сульфонилмочевины с большим периодом полураспада — толбутамид, глибенкламид) также стимулирует развитие Ca^{2+}-зависимого ЭР-стресса и апоптоза через закрытие АТФ-зависимых калиевых каналов и стимуляцию Ca^{2+}-зависимого экзоцитоза [32].

СД 2 типа тесно связан с дислипидемией, характеризующейся повышением в циркуляции уровня **свободных жирных кислот** (СЖК) и изменением липопротеинового профиля. Известно, что кратковремен-

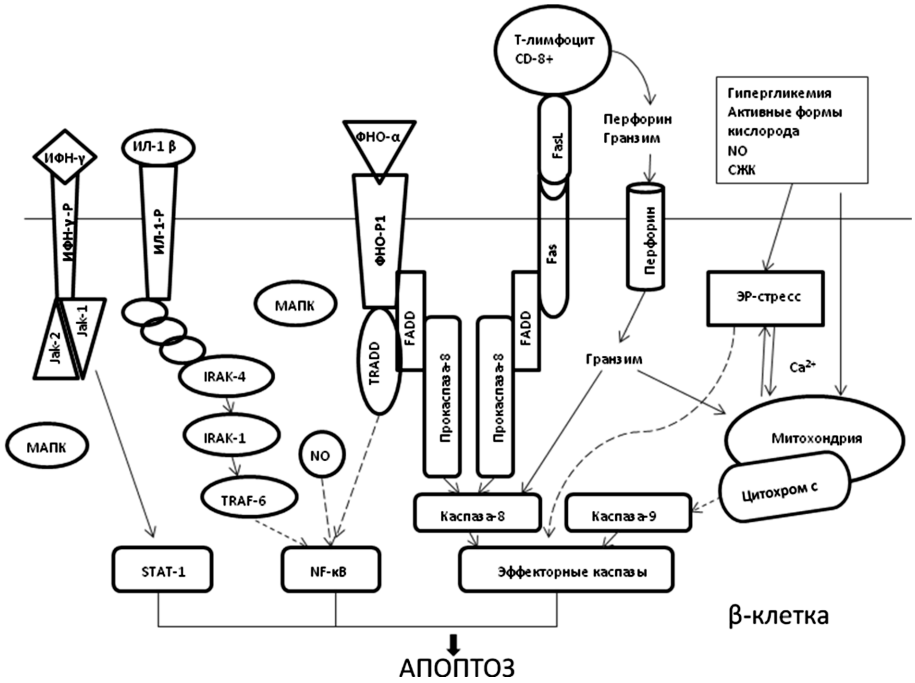

Рис. 1. Предполагаемые механизмы активации апоптоза панкреатических β-клеток при сахарном диабете (с изменениями по [10, 15]).

ное повышение СЖК стимулирует инсулиновую секрецию, однако длительное воздействие высоких концентраций, в первую очередь, насыщенных СЖК, тормозит глюкозостимулируемую инсулиновую секрецию как *in vitro*, так и *in vivo*, особенно у лиц, генетически предрасположенных к развитию СД 2 типа [33]. Основное токсическое влияние на β-клетки СЖК оказывают на уровне эндоплазматического ретикулума, где их интенсивная этерификация приводит к нарушению процессов «созревания» и секреции вновь синтезированных белков, активируя клеточный ответ на ЭР-стресс. Важным является тот факт, что токсический эффект высоких концентраций СЖК проявляется только в условиях гипергликемии, когда затруднено β-окисление жирных кислот в митохондриях, что и приводит к внутриклеточному накоплению их метаболитов — длинноцепочечных ацил-КоА, нарушающих нормальные биохимические процессы [34, 35], при этом сохраненная способность β-клетки синтезировать триглицериды играет существенную протективную роль в отношении липотоксического воздействия СЖК [36].

Следует подчеркнуть, что в экспериментах *in vitro* проапоптотическим эффектом обладали насыщенные СЖК (например, пальмитиновая), тогда как мононенасыщенные СЖК (олеиновая) оказывали протективный эффект в отношении пальмитат- или глюкозоиндуцированного апоптоза и усиливали пролиферацию β-клеток. При этом повреждающий эффект пальмитиновой кислоты был опосредован увеличением синтеза **церамида** — центральной молекулы сфингомиелинового сигнального каскада, и дальнейшей активацией митохондриального апоптотического пути [37, 38]. Любопытно, что подобный апоптотический механизм гибели β-клеток отмечен и при воздействии **липопротеинов** низкой и очень низкой плотности, увеличение содержания которых в циркуляции характерно для диабетической дислипидемии, тогда как антиатерогенные липопротеины высокой плотности оказывают протективный эффект, ингибируя ауторасщепление каспазы-3 и активируя протеинкиназу B/Akt, ответственную за выживание β-клеток [39, 40]. Кроме того, в качестве одного из механизмов реализации липотоксичности рассматривают генерацию активных форм кислорода [41].

Многие годы дискуссионным является вопрос об участии **островкового амилоидного полипептида** (ОАПП), также известного как амилин, в патогенезе дисфункции панкреатических β-клеток. ОАПП, состоящий из 37 аминокислот, синтезируется и секретируется параллельно с инсулином в ответ на воздействие секретагогов. В норме он обнаруживается в циркуляции в концентрации около 5–15 пмоль/л и выделяется подобно С-пептиду почками [42]. У некоторых видов млекопитающих (у человека, мартышки, кошки) ОАПП способен спонтанно образовывать фибриллы в водном окружении. Накапливаясь, такие олигопептиды являются токсичными для β-клеток, вызывая ЭР-стресс и, через активацию транскрипционного фактора CHOP (C/EBP гомологичный белок), каспаз 12 и 3 — апоптоз [43, 44]. Подобный механизм гибели панкреатических β-клеток отмечен у части пациентов с СД 2 типа и совсем не наблюдается при СД 1 типа [2, 45].

Митохондрии рассматриваются в качестве главных внутриклеточных органелл, объединяющих большинство апоптотических путей в клетках млекопитающих [46–48]. Они задействованы в так называемом *внутреннем* каскаде клеточной смерти (в отличие от *внешнего*, обусловленного сигналами на рецепторы клеточной поверхности, например, рецепторы цитокинов), который инициируется широким кругом стресс-стимулов, включая ультрафиолетовое излучение, γ-излучение, высокую температуру, повреждения ДНК, вирусы, онкобелки, большинство химиотерапевтических агентов, сигналы от других апоптотических путей (например, от каспазы-8 или посредников ЭР-стресса). Эти разнообразные по своей природе сигналы принимаются клеткой и передаются на митохондрию с помощью большого количества цитозольных или внутриорганельных молекул, примером которых являются белки семейства BCL-2. В это семейство, открытое при изучении B-клеточной лимфомы, входят как про-, так и антиапоптотические молекулы, соот-

ношение между которыми и определяет характер передаваемого сигнала [49]. Важной характеристикой этих молекул, влияющей на их функции, является способность образовывать гомо- и гетеродимеры, а также возможность становиться интегральными мембранными белками. Именно нарушение внешней митохондриальной мембраны с выходом специфических митохондриальных белков в цитоплазму запускает *внутренний* каскад апоптоза в клетке. Главный, и на настоящий момент наиболее изученный, проапоптотический митохондриальный белок цитохром *c* при выходе в цитоплазму активирует протеин APAF1 (apoptotic-protease-activating factor-1, апоптотическую протеазу активирующий фактор-1), формирующий после конформационных изменений апоптосому, которая, в свою очередь, способствует саморасщеплению и активации инициаторной каспазы-9 и дальнейшего каскада эффекторных каспаз. При СД 2 типа митохондриальный путь гибели панкреатических β-клеток инициируется, главным образом, под влиянием гипергликемии, дислипидемии, оксидативного стресса и цитокинов, секретирующихся, в том числе, адипоцитами и β-клетками [10, 37, 50, 51].

Следует отметить, что несмотря на различия в конкретных пусковых механизмах программируемой гибели панкреатических β-клеток при СД 1 и 2 типа, именно гипергликемия и связанный с ней оксидативный стресс являются тем общим патогенетическим звеном, на которое в первую очередь должна быть направлена терапевтическая атака.

В настоящее время ведутся активные поиски и апробация широкого спектра пероральных сахароснижающих фармакологических средств, способных влиять на процессы неогенеза и апоптоза панкреатических β-клеток, однако до сих пор не получено достоверных клинических сведений об их эффективности [12, 28, 30]. В таких условиях инсулинотерапия является реальной стратегией комплексного терапевтического влияния при СД как 1, так и 2 типа.

Протективная возможность инсулинотерапии относительно апоптотической гибели β-клеток при СД связана с:

— иммуномодулирующими свойствами инсулина (антивоспалительный эффект, в частности, снижение индуктора апоптоза ФНО-α),

— способностью обеспечивать «покой» β-клеткам, что приводит к уменьшению экспрессии аутоантигенов и ЭР-стресса,

— антиапоптотическим действием инсулина за счет его свойств, подобных свойствам фактора роста,

— оптимизацией метаболического контроля (снижение глюко- и липотоксичности, а именно, индукторов апоптоза — гипер- и гипогликемии, повышенного уровня СЖК, как и вызываемой гипергликемией продукции β-клетками ИЛ-1β — ключевого медиатора их ухудшенной функции и деструкции).

Так, *in vivo* ИЛ-1β-продуцирующие β-клетки обнаружены в панкреатических срезах больных СД 2 типа (в условиях их отсутствия у контрольных лиц без диабета). *In vitro* высокие концентрации глюкозы (4-дневная инкубация) стимулировали ассоциированную с апоптозом экспрессию и секрецию ИЛ-1β β-клетками лиц без диабета [52].

Несмотря на то, что при СД 1 типа прогрессирующая потеря β-клеток является следствием аутоиммунной агрессии Т-лимфоцитов и макрофагов, деструкция β-клеток, подобно тому, как это происходит при СД 2 типа, предшествует собственно манифестации заболевания, и нарушенная секреция инсулина отмечается за несколько лет до развития гипергликемии [53]. При только что выявленном СД 1 типа масса β-клеток снижена на 80-90 %, причем оставшиеся клетки демонстрируют выраженную дисфункцию, зависящую от длительности манифестации заболевания [1, 11], однако сохранившийся С-пептидный ответ отмечается даже через несколько лет после развития СД 1 типа [54]. Более того, есть свидетельства регенерационных процессов в β-клетках у пациентов с длительно существующим СД 1 типа [1, 55]. Таким образом, даже при манифестировавшем СД 1 типа остаются β-клетки, деструкцию ко-

торых можно замедлить, поддерживая нормальный гликемический контроль с помощью интенсивной базис-болюсной инсулинотерапии.

В то же время следует подчеркнуть имеющиеся свидетельства того, что не только гипер-, но и гипогликемия способна вызывать апоптоз панкреатических β-клеток [56, 57], в свете чего предпочтение при выборе инсулина должно отдаваться тем препаратам, которые доказали свою клиническую эффективность и безопасность в отношении развития гипогликемических состояний [58–67].

Очевидно, что как долгосрочный, так и краткосрочный гликемический контроль зависят от фармакокинетических и фармакодинамических особенностей применяемого базального инсулина. Данный тезис подтверждается результатами ряда многоцентровых исследований, в которых изучалась эффективность базального инсулина — аналога инсулина длительного действия гларгин (Лантус®, Sanofi) [58, 61–66]. Было показано, что при назначении инсулина Лантус® 1 раз в сутки при СД 1 типа (по схеме базал-болюс) и СД 2 типа (Лантус® + пероральные сахароснижающие средства или схема базал-болюс) удавалось достичь целевого значения $HbA_{1c} \leqslant 7\,\%$. Что касается риска тяжелых гипогликемий, то он был в несколько раз ниже в группе больных, получавших Лантус®, по сравнению с НПХ инсулином.

В проспективном рандомизированном двойном слепом перекрестном исследовании, инициированном без участия и поддержки фармацевтических компаний [67], сравнивалась эффективность аналогов инсулина длительного действия детемира (Левемир) и гларгина (Лантус®). В исследование были включены 24 пациента с СД 1 типа, которые длительно находились на интенсивной инсулинотерапии (НПХ + аналог короткого действия лизпро) и были переведены на Лантус® или детемир (средний возраст 38 ± 10 лет, длительность заболевания 18 ± 7 лет, ИМТ $22{,}4 \pm 1{,}6$ кг/м^2, HbA_{1C} — $7{,}2 \pm 0{,}7\,\%$). Пациенты были рандомизированы в группы подкожного введения инсулина Лантус® или инсулина детемир, продолжая введение лизпро перед каждым приемом пищи. Исследование было проведено с использованием корректного дизайна (перекрестное исследование; эугликемический зажим) и на адекватной выборке — больные СД 1 типа (отсутствие гетерогенности эндогенной секреции инсулина, характерной для СД 2 типа, исключает возможность ее существенного модулирующего влияния на фармакокинетический паттерн экзогенно введенного инсулина). Было показано, что Лантус® является беспиковым инсулином, обладает более высокой биологической активностью и большей продолжительностью действия в сравнении с детемиром. Продолжительность действия инсулина гларгин превышала 24 часа у большинства пациентов с СД 1 типа, поэтому данный препарат назначается 1 раз в сутки, чтобы предупредить развитие наложения профилей действия. В то же время инсулин детемир у большинства пациентов с СД 1 типа необходимо назначать 2 раза в сутки, а его продолжительность действия и пики концентрации существенно зависят от дозы.

Следует также отметить более выраженное (на 30 %) антилиполитическое действие (снижение уровня СЖК и их метаболита β-гидроксибутирата) инсулина гларгин по сравнению с детемиром в течение 12 часов после однократной подкожной инъекции аналогов в дозе 0,35 Ед/кг массы тела при сопоставимом сахароснижающем эффекте [68]. В последующие 12–24 часа проведения эугликемического «зажима» менее выраженное влияние детемира на глюкозный метаболизм, объясняемое более ранним прекращением действия детемира, было ассоциировано с большим увеличением концентрации β-гидроксибутирата к концу исследования.

Результаты исследования пациентов с СД 2 типа (n=582) также позволяют говорить об определенных преимуществах гларгина перед детемиром (аналоги инсулина добавлялись к пероральным сахароснижающим препаратам) [69]. Целью исследования было достичь сравнимой эффективности и было показано, что HbA_{1c} уменьшался на 1,5 % на фоне применения обоих инсулинов и был подобен через 52 недели (соответ-

ственно, 7,2 % (n = 268) и 7,1 % (n = 275) для детемира и гларгина. При этом в обеих группах 52 % пациентов достигали HbA_{1C} ⩽ 7,0 % (у 33 % на детемире и 35 % — на гларгине в отсутствие гипогликемии). Следует, однако, отметить, что в этом исследовании гларгин назначался только один раз в день, в то время как в группе инсулина детемир 45 % больных вводили препарат один раз в сутки, а 55 % — дважды, что было необходимо для достижения целевых значений гликозилированного гемоглобина. Кроме того, подобная степень гликемического контроля с низкой частотой гипогликемий достигалась при более высоких дозах детемира (0,78 Ед/кг против 0,44 Ед/кг для гларгина).

Особенно следует подчеркнуть тот факт, что в настоящее время получены доказательства сохранения терапевтических преимуществ инсулина гларгин в условиях реальной жизни (практической медицины), а не только в рандомизированных клинических исследованиях [70]. Представлены данные (the British THIN database), которые показали, что инсулин гларгин обеспечивает лучший контроль HbA_{1c}, чем НПХ-инсулин, у больных СД 2 типа, не принимавших до этого препараты инсулина [71], и что уровни HbA_{1c} улучшались у пациентов, переведенных с НПХ-инсулина на инсулин гларгин, по сравнению с теми, кто продолжал принимать терапию НПХ-инсулином [72]. Существенное снижение HbA_{1c} и глюкозы крови натощак наблюдалось также в клинической практике, когда пациенты переводились с комбинированного инсулина на инсулин гларгин [73]. Так, улучшение гликемии натощак и HbA_{1c}, после добавления инсулина гларгин к пероральной антидиабетической терапии поддерживалось на протяжении 32-месячного амбулаторного наблюдения и было ассоциировано со статистически достоверным снижением веса (–0,8 кг) [74]. Очень существенными являются и экономические аспекты выбора терапии для системы здравоохранения в целом, так, фармакоэкономическое сравнение инсулина гларгин с НПХ-инсулином у больных СД 2 типа свидетельствует о том, что терапия инсулином гларгин была связана с более низким уровнем заявленных врачами гипогликемий, госпитализаций и с меньшими общими расходами на медицинскую помощь [75, 76]. Более того, инсулин гларгин плюс инсулин глюлизин по сравнению с комбинированными аналогами инсулина улучшали гликемический контроль в условиях более низкой общей стоимости медицинской помощи [77].

Необходимо отметить, что дополнительным преимуществом инсулинотерапии также является подтвержденный недавно прямой противовоспалительный эффект гормона, не зависящий от снижения глюкозы крови, на развитие Т-клеток, снижающий интенсивность иммунного процесса, являющегося важным патогенетическим звеном патологии и причиной апоптоза панкреатических β-клеток при СД не только 1, но и 2 типа [78].

Оптимальный метаболический контроль, особенно ранний интенсивный гликемический контроль, играет важную роль в предупреждении прогрессирования дисфункции и дальнейшей гибели β-клеток и при манифестации СД 2 типа. Большое количество сообщений свидетельствует о том, что поддержание нормогликемии с использованием экзогенного инсулина у больных СД 2 типа снижает инсулинорезистентность, восстанавливает функцию β-клеток, нормализуя секрецию инсулина, и повышает их выживаемость [см. работы в обзоре 28, 79]. Следует отметить, что в отсутствие надежных методов определения массы β-клеток у людей *in vivo*, подходящей альтернативой могут быть функциональные тесты инсулиновой секреции [12]. Поэтому улучшение секреции инсулина или С-пептида во время нагрузочных тестов с глюкозой или глюкагоном, как и увеличение частоты «ремиссий» и их длительности после интенсивной кратковременной [79-82] или долгосрочной [83] инсулинотерапии (в сочетании с улучшенным гликемическим контролем) по сравнению с наблюдаемыми при пероральной терапии препаратами сульфонилмочевины 1-й и 2-й генерации, включая гликлазид, у больных с впервые диагностированным СД 2 типа является убедительным доказательством благоприятного действия экзогенного инсулина на

сохранение массы и функциональной активности β-клеток.

Последний тезис был подтвержден в недавно завершенном исследовании **ORIGIN — Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention**, где наряду с изучением влияния гларгина на частоту сердечно-сосудистых событий и смертности у пациентов с СД 2 типа оценивались эффекты гларгина на стадии предиабета (группы с нарушенной толерантностью к глюкозе и нарушенной гликемией натощак), в том числе, его способность замедлять развитие клинически выраженного СД 2 типа [84, 85]. Исследование ORIGIN — это уникальное исследование в широком смысле этого слова. Кроме того, что оно самое крупное по количеству включенных пациентов (12 500), по количеству центров и стран-участниц (40 стран), оно уникально тем, что подняло вопросы, ответы на которые до натоящего времени не были получены, а именно, влияние применения инсулина гларгин у пациентов с предиабетом, при котором на сегодня инсулинотерапия не является обязательной.

Все участники были рандомизированы на две группы: стандартной терапии и группу инсулина гларгин, дозу которого титровали до достижения целевого показателя глюкозы плазмы натощак менее 5,3 ммоль/л. Назначаемая доза инсулина гларгин была стабильной на протяжении всего исследования и колебалась в пределах от 0,31 до 0,41 ЕД/кг. Уже через год в группе инсулина гларгин удалось достичь целевого уровня гликемии натощак $< 5{,}3$ ммоль/л с сохранением постоянного гликемического контроля в течение всего 7-летнего периода. У пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе или повышенной гликемией натощак, т. е. без манифестного СД 2 типа, назначение инсулина гларгин обеспечивало стабильное поддержание нормогликемии в течение всего периода исследования.

Особое внимание среди вторичных конечных точек исследования привлекает влияние ранней инсулинотерапии с помощью инсулина гларгин на спонтанную эволюцию относительной инсулиновой недостаточности у пациентов с предиабетом. Так, среди 1456 участников без диабета на момент рандомизации в ORIGIN (737 были привлечены к введению инсулина гларгин и 719 — к стандартной терапии) в группе, получавшей гларгин, был определен на 28 % меньший риск развития диабета по сравнению с участниками на стандартной терапии, а именно, 25 % против 31 % с диабетом по данным первого перорального теста толерантности к глюкозе, который был проведен, соответственно, у 64 % и 65 % подходящих пациентов, отношение шансов составило 0,72 (95 % доверительный интервал от 0,58 до 0,91, $p = 0{,}006$).

Когда пациенты без диабета по данным первого теста были подвергнуты второму тесту с медианой по времени его проведения 100 дней (межквартильные колебания от 95 до 112 дней) после остановки введения инсулина, то было обнаружено появление новых случаев диабета в обеих группах, а именно, у 30 % и 35 % лиц был верифицирован диабет по результатам перорального теста толерантности к глюкозе, проведенного у 44 % и 47 % подходящих участников, соответственно, отношение шансов составило 0,80 (95 % доверительный интервал от 0,64 до 1,00, $p = 0{,}05$). Кроме того, когда случаи диабета, которые не могли бы быть подтверждены по предварительно определенным критериям верификации (а именно, сомнительный диабет), были добавлены к тем, которые соответствовали критериям верификации после обоих тестов толерантности к глюкозе, то частота диабета уменьшилась на 31 % (а именно, 33 % против 43 %, отношение шансов 0,69, 95 % доверительный интервал от 0,56 до 0,86, $p = 0{,}001$). Темпы реверсии (возврата) как к отсутствию ухудшенной глюкозы натощак, так и к отсутствию нарушенной толерантности к глюкозе не отличались между группами.

Следует отметить, что уменьшение частоты развития диабета при применении инсулина гларгин, а именно торможение перехода доклинической дисгликемией (нарушенная гликемия натощак, нарушенный тест толерантности) в манифестную, доказано в ORIGIN на фоне умеренного увеличения веса, которое представляет собой известный фактор риска диабета. Учитывая то, что в обеих группах в исходном состоянии

была определена умеренная дисгликемия (соответственно, для групп гларгина и стандартной терапии медиана HbA_{1c} составила 6,4 % и 6,4 %, а межквартильные колебания 5,8–7,2 % и 5,8–7,2 %), а достигнутая значимая разница гликемического контроля в пользу инсулина гларгин была умеренной (соответственно, для группы гларгин и стандартной терапии медиана HbA_{1c} составила 6,2 % и 6,5 %, а межквартильные колебания 5,8–6,8 и 6,0–7,1 % по темпу 7-летнего наблюдения), то благоприятный эффект инсулина гларгин на панкреатические β-клетки с большой вероятностью может быть экстраполирован на его прямое действие за пределами гликемического контроля. Важно подчеркнуть, что близкие к нормальному уровни глюкозы плазмы натощак и уровни гликозилированного гемоглобина достигались и поддерживались в течение более чем 6 лет однократной инъекцией базального инсулина в сутки с наличием или без пероральных антидиабетических средств при использовании самоконтроля для титрования дозы инсулина гларгин пациентами высокого риска.

Уменьшение частоты манифестации диабета в группе пациентов, получавших инсулин гларгин, по мнению исследователей ORIGIN, маловероятно могло быть связано с маскировкой гипергликемии остаточным действием инсулина гларгин, поскольку средняя продолжительность его действия составляет примерно сутки [86]. Также маловероятно, что уменьшение частоты спонтанной эволюции диабета связано с метформином, поскольку метформин реже использовался в группе инсулина гларгин по сравнению с группой на стандартной терапии. С большой долей вероятности можно говорить о том, что замедление трансформации дисгликемии в СД было связано с непосредственными, в том числе, антиапоптотическими свойствами именно инсулина гларгин.

С другой стороны, исследование ORIGIN позволило получить убедительные данные о безопасности длительного применения инсулина гларгин относительно риска канцерогенеза. В группах инсулина гларгин и стандартной терапии отсутствовали достоверные различия в плане риска развития как всех видов злокачественных новообразований, так и таких органоспецифичных видов злокачественных новообразований, как рак легких, молочной железы, кожи, простаты. Так, при анализе всех участников ORIGIN было определено отсутствие значимых различий между обеими группами, диагностированными в течение 7-летнего наблюдения по частоте рака (отношение риска составило 1,00, 95 % доверительный интервал от 0,88 до 1,13, $p = 0{,}97$), смерти от рака (отношение риска составило 0,94, 95 % доверительный интервал от 0,77 до 1,15, $p = 0{,}52$) или рака специфической локализации.

Таким образом, одним из важных выводов для клинической диабетологии является то, что применение инсулина гларгин замедляет трансформацию предиабета в манифестный СД 2 типа на 28 %, и при этом инсулин гларгин (Лантус®) в используемых дозах не повышает риск развития злокачественных новообразований.

Известно, что для достижения оптимального уровня глюкозы в крови необходимо, чтобы инсулинотерапия имитировала физиологический профиль секреции инсулина у здоровых лиц, обеспечивающий постоянную 24-часовую доставку базального инсулина и добавочных постпрандиальных пиков для поддержания нормогликемического контроля. Решение этой задачи облегчается с помощью аналогов инсулина, улучшающих контроль постпрандиальной гипергликемии, среди которых особый интерес вызывает аналог инсулина короткого действия глюлизин (Apidra®, Эпайдра®, Sanofi-Aventis). Следует отметить, что хотя фармакокинетический и фармакодинамический профили инсулина глюлизин подобны другим быстродействующим аналогам инсулина, глюлизин отличается от них тем, что профиль его активности достигается с использованием свободной от цинка лекарственной формы, стабилизированной полисорбатом 20 [87], обеспечивающей более быстрое его всасывание и начало действия по сравнению с человеческим инсулином регуляр и инсулином лизпро [88].

В последнее время внимание исследователей сконцентрировано на изучении

механизмов, способствующих выживанию β-клеток. Обнаружено, что один из таких механизмов опосредован инсулин-рецепторной субстанцией-2 (ИРС-2) и сигналингом, который она обеспечивает (в первую очередь, через протеинкиназу B/Akt, ингибирующую проапоптотический белок BAD (BCL-XL/BCL-2-associated death promoter, BCL-XL/BCL-2-ассоциированный промотер смерти) семейства BCL-2), более того, было доказано решающее значение нормального функционирования ИРС-2 для процессов роста и выживания панкреатических β-клеток [8, 89–91]. В связи с выше изложенным следует отметить, что инсулин глюлизин (Эпайдра®) как и человеческий инсулин регуляр активирует инсулиновые рецепторы и ИРС [92], однако в экспериментах *in vitro* на кардиомиоцитах крыс и миоцитах скелетных мышц человека верифицированы уникальные свойства инсулина Эпайдра®, а именно, выраженная активация (большая по сравнению с человеческим инсулином регуляр) ИРС-2 при наличии минимальной активации ИРС-1 (человеческий инсулин регуляр существенно, но не в подобной мере повышал фосфорилирование тирозина как в ИРС-1, так и в ИРС-2) [93]. Кроме того, доказано, что инсулин глюлизин (Эпайдра®) может повышать защитные свойства панкреатических β-клеток за счет этого свойственного ему селективного действия на фосфорилирование ИРС-2 [94]. Так, на клетках инсуломы крыс линии INS обнаружена выраженная активация глюлизином ИРС-2 в отсутствие существенно значимой активации ИРС-1. При этом глюлизин вызывал снижение индуцированного цитокинами (ИЛ-1β+ИФН-γ) или жирными кислотами (пальмитиновой кислотой) апоптоза β-клеток, определенного по активности каспазы-3 (соответственно, патогенетические модели апоптоза панкреатических β-клеток при СД 1 и 2 типа). Следует отметить, что человеческий инсулин регуляр, аспарт B10 и лизпро в значительной мере уступали инсулину глюлизин (Эпайдра®) в отношении β-цитопротекторного действия. При этом активация ИРС-2 инсулином глюлизин не опосредует сигналинг митоген-активированной протеинкиназы, а митогенные и метаболические свойства этого аналога сопоставимы с человеческим инсулином регуляр, что свидетельствует о его эффективности и безопасности [92, 95].

Таким образом, выраженная антиапоптотическая активность глюлизина (Эпайдра®) в условиях сопоставимого с человеческим инсулином регуляр метаболического действия и высокой по сравнению с другими аналогами быстрого действия эффективностью [96, 97], создает основу для разработки новой терапевтической стратегии предотвращения / торможения манифестации диабета на предиабетической стадии, более длительного сохранения остаточной функции β-клеток при СД 1 типа и замедления спонтанной эволюции СД 2 типа.

В заключение необходимо подчеркнуть, что антиапоптотические физиологические эффекты инсулина создают предпосылки для современных режимов эффективной инсулинотерапии больных СД 1 и 2 типов. При этом аналоги инсулина (прежде всего, длительного действия), обеспечивающие имитацию физиологического ритма секреции гормона, являются препаратами первого выбора (достижение целевых уровней гликемического контроля с резким уменьшением частоты гипогликемий). Кроме того, в добавление к снижению метаболических индукторов апоптоза (гипер- и гипогликемии, повышенный уровень СЖК), а также реализации прямого, не связанного с глюкозой, антиапоптотического эффекта инсулина, усиленного у аналогов ультракороткого действия (Эпайдра®), положительное значение при их использовании имеет большая комплайентность больных в связи с реальным улучшением качества их жизни, а также меньшими расходами на медицинскую реабилитацию (по крайней мере, доказано для инсулина гларгин по сравнению с НПХ).

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Meier JJ, Bhushan A, Butler AE, et al. *Diabetologia* 2005; 48:2221-2228.
2. Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, et al. *Diabetes* 2003; 52:102-110.
3. Bernard-Kargar C, Ktorza A. *Diabetes* 2001; 50(1):S30-S35.
4. Robertson PR, Harmon J, Tran PO, Poitout V. *Diabetes* 2004; 53(1):S119-S124.
5. Polonsky KS. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24(2):S29-S31.
6. Bonner-Weir S. *J Mol Endocrinol* 2000; 24:297-302.
7. Bonner-Weir S. *Trends Endocrinol Metab* 2000; 11:375-378.
8. Dickson LM, Rhodes J. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 287:E192-E198.
9. Bonner-Weir S. *Endocrinology* 2000; 141:1926-1929.
10. Cnop M, Welsh N, Jonas JC, et al. *Diabetes* 2005; 54(2):97-107.
11. Butler AE, Galasso R, Meier JJ, et al. *Diabetologia* 2007; 50:2323-2331.
12. Meier JJ. *Diabetologia* 2008; 51:703-713.
13. Yuan J, Shaham S, Ledoux S, et al. *Cell* 1993; 75:641-652.
14. Shi Y. *Protein Science* 2004; 13:1979-1987.
15. Pirot P, Cardozo AK, Eizirik DL. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2008; 52(2):156-165.
16. Pearl-Yafe M, Kaminitz A, Yolcu ES, et al. *Curr Pharm Des* 2007; 13:749-760.
17. Kawasaki E, Abiru N, Eguchi K. *Diabetes Res Clin* 2004; 66(1):S27-S32.
18. Savinov AY, Tcherepanov A, Green EA, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100:628-632.
19. Maedler K, Storling J, Sturis J, et al. *Diabetes* 2004; 53:1706-1713.
20. Ortis F, Pirot P, Naamane N, et al. *Diabetologia* 2008; 51:1213-1225.
21. Melloul D. *Biochem Soc Trans* 2008; 36(3):334-339.
22. Cardozo AK, Ortis F, Storling J, et al. *Diabetes* 2005; 54:452-461.
23. Pacher P, Beckman JS, Liaudet L. *Physiol Rev* 2007; 87:315-424.
24. Azevedo-Martins AK, Lortz S, Lenzen S, et al. *Diabetes* 2003; 52:93-101.
25. Song P, Wu Y, Xu J, et al. *Circulation* 2007; 116:1585-1595.
26. Chaudhari N, Talwar P, Parimisetty A, et al. *Front Cell Neurosci* 2014; 8(213):1-15.
27. Araki E, Oyadomari S, Mori M. *Exp Biol Med* 2003; 228:1213-1217.
28. Wajchenberg BL. *Endocr Rev* 2007; 28:187-218.
29. Grill V, Bjorklund A. *Diabetes* 2001; 50(1):S122-S124.
30. Donath MY, Halban PA. *Diabetologia* 2004; 47:581-589.
31. Robertson R, Zhou H, Zhang T, Harmon JS. *Cell Biochem Biophys* 2007; 48:139-146.
32. Maedler K, Carr RD, Bosco D, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:501-506.
33. Kashyap S, Belfort R, Gastaldelli A, et al. *Diabetes* 2003; 52:2461-2474.
34. Yaney GC, Corkey BE. *Diabetologia* 2003; 46:1297-1312.
35. Poitout V, Robertson RP. *Endocrinology* 2002; 143:339-342.
36. Cnop M, Hannaert JC, Hoorens A, et al. *Diabetes* 2001; 50:1771-1777.
37. Lupi R, Dotta F, Marselli L, et al. *Diabetes* 2002; 51:1437-1442.
38. Maedler K, Oberholzer J, Bucher P, et al. *Diabetes* 2003; 52:726-733.
39. Roehrich ME, Mooser V, Lenain V, et al. *J Biol Chem* 2003; 278:18368-18375.
40. Wrede CE, Dickson LM, Lingohr MK, et al. *J Biol Chem* 2002; 277: 49676-49684.
41. DeFronzo RA. *Diabetologia* 2010; 53:1270-1287.
42. Westermark P, Andersson A, Westermark GT. *Physiol Rev* 2011; 91(3):795-826.
43. Hull RL, Westermark GT, Westermark P, Kahn SE. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:3629-3643.
44. Höppener JW, Lips CJ. *Int J Biochem Cell Biol* 2006; 38:726-736.
45. Tomita T. *Islets* 2011; 3(4):166-174.
46. Newmeyer DD, Ferguson-Miller S. *Cell* 2003; 112:481-490.
47. Kroemer G. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 304:433-435.
48. Green DR, Kroemer G. *Science* 2004; 305:626-629.
49. Peinado JR, Diaz-Ruiz A, Frühbeck G, Malagon MM. *Proteomics* 2014; 14(4-5):452-466.
50. Martin SD, McGee SL. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1840(4):1303-1312.
51. Maedler K. *Diab Obes Metab* 2008; 10:408-420.

52. Maedler K, Sergeev P, Ris F, et al. *J Clin Invest* 2002; 110:851-860.

53. Tsai EB, Sherry NA, Palmer JP, Herold KC. *Diabetologia* 2006; 49:261-270.

54. The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group. *Ann Intern Med* 1998; 128:517-523.

55. Meier JJ, Lin JC, Butler AE, et al. *Diabetologia* 2006; 49:1838-1844.

56. Martens GA, Van de Casteele M. *Antioxid Redox Signal* 2007; 9:309-317.

57. Ricci C, Pastukh V, Mozaffari M, Schaffer SW. *Can J Physiol Pharmacol* 2007; 85:455-464.

58. DeFronzo RA. *Ann Inter Med* 1999; 131:281-303.

59. Rayman G, Souhami E. *Diabetologia* 2005; 48(1):Abstr. A4.

60. Garg SK, Rosenstock J, Ways K. *Endocr Pract* 2005; 11(1):11-17.

61. Porcellati F, Rossetti P, Pampanelli S, et al. *Diab Med* 2004; 21:1213-1220.

62. Yki-Järvinen H, Juurinen L, Alvarsson M, et al. *Diabetes Care* 2007; 30:1364-1369.

63. Herwig J, Scholl-Schilling G, Bohles H. *Diabetologia* 2002; 45(2):A872.

64. Chase HP, Dixon B, Pearson J, et al. *J Pediatr* 2003; 143:737-740.

65. Deiss D, Kordonouri O, Hartmann R, et al. *Pediatr Diabetes* 2007; 8:157-162.

66. Brunton SA. *Med Gen Med* 2007; 9:38.

67. Porcellati F, Rossetti P, Busciantella RN, et al. *Diabetes Care* 2007; 30:2447-2452.

68. Porcellati F, Rossetti P, Busciantella RN, et al. *Diabetologia* 2007; 50(1):S25.

69. Rosenstock J, Davies M, Home PD, et al. *Diabetologia* 2008; 51:408-416.

70. Foody J. Unlocking potential: new advances in diabetes mellitus management: Program & abstracts a Sanofi-Aventis supported satellite symposium at EASD 2008, *Rome*, 2008: 32 p.

71. Sharplin P, Mehin N, McEwan P, et al. *ADA* 2007:2599.

72. Sharplin P, Mehin N, McEwan P, et al. *ADA* 2007:2593.

73. Hammer H, Klinge A. *Int J Clin Practice* 2007; 61:2009-2018.

74. Schreiber SA, Ferlinz K, Haak T, et al. *Diab Technol Ther* 2008; 10:121-127.

75. Leahy J, Dain MP, Rhoads GG, et al. *ISPOR* 2007:14.

76. Leahy J, Dain MP, Rhoads GG, et al. *ISPOR* 2007:15.

77. Levin P, Zhand Q, Mersey J, et al. *ISPOR* 2007:16.

78. Viardot A, Grey ST, Mackay F, Chisholm D. *Endocrinology* 2007; 148:346-353.

79. Owens DR. *Diab Technol Ther* 2013; 15(9):1-10.

80. Ryan EA, Imes S, Wallace C. *Diabetes Care* 2004; 27:1028-1032.

81. Sellers EA, Dean HJ. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004; 17:1561-1564.

82. Hu Y, Li L, Xu Y, et al. *Diabetes Care* 2011; 34(8):1848-1853.

83. Alvarsson M, Sundkvist G, Lager I, et al. *Diabetes Care* 2003; 26:2231-2237.

84. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, et al. *N Engl J Med* 2012; 367(4):319-328.

85. Tron'ko MD, Poltorak VV, Sokolova LK. *Mizhnar Endokrynol Zhurn* 2013; 1(49):15-22.

86. Lepore M, Pampanelli S, Fanelli C, et al. *Diabetes* 2000; 49(12): 2142-2148.

87. Becker RH. *Diab Technol Ther* 2007; 9:109-121.

88. Bolli GB, Songini M, Trovati M, et al. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009; 19(8):571-579.

89. White MF. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 283:E413-E422.

90. Niessen M. *Arch Physiol Biochem* 2006; 112:65-73.

91. Rhodes CJ. *Science* 2005; 307:380-384.

92. Cox SL. *Drugs Today* 2005; 11(1):433-440.

93. Rakatzi I, Ramrath S, Ledwig D, et al. *Diabetes* 2003; 52(9):2227-2238.

94. Stammberger I, Seipke G. *Diabetologia* 2005; 48(1):A592.

95. Rakatzi I, Seipke G, Eckel J. *Biochem Biohpys Res Commun* 2003; 310:852-859.

96. Poltorak VV, Karachencev JuI, Gorshunskaja MJu. *Probl Endokryn Patologii'* 2006; 1:1-8.

97. Ulrich H, Snyder B, Garg SK. *Vasc Health Risk Manag* 2007; 3:245-254.

АПОПТОЗ ПАНКРЕАТИЧНИХ БЕТА-КЛІТИН ЯК НОВА МІШЕНЬ ДЛЯ ІИНСУЛІНОТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 1 ТА 2 ТИПУ

Полторак В. В., Красова Н. С., Горшунська М. Ю.[1]

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», м. Харків; nkrasova@mail.ru

[1] *Харківська медична академія післядипломної освіти; м. Харків; maryanagr@mail.ru*

У роботі представлено огляд механізмів програмованої загибелі панкреатичних бета-клітин шляхом апоптозу за умов цукрового діабету 1 та 2 типу. У зв'язку з виявленими антиапоптотичними фізіологічними ефектами інсулину обумовлено необхідність нової терапевтичної стратегії, яка базується на максимальному збереженні функції та маси бета-клітин у діабетичних пацієнтів з використанням сучасних режимів ефективної інсулінотерапії. Аргументовано переваги аналогів інсулину як тривалої, так і короткої дії (в першу чергу Лантус® та Епайдра®) для забезпечення ранньої агресивної та безпечної цукрознижуючої терапії, спрямованої на захист бета-клітин.

К л ю ч о в і с л о в а: апоптоз, панкреатичні бета-клітини, цукровий діабет, аналоги інсуліну.

АПОПТОЗ ПАНКРЕАТИЧЕСКИХ БЕТА-КЛЕТОК КАК НОВАЯ МИШЕНЬ ДЛЯ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 И 2 ТИПА

Полторак В. В., Красова Н. С., Горшунская М. Ю.[1]

ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины», г. Харьков; nkrasova@mail.ru

[2] *Харьковская медицинская академия последипломного образования; г. Харьков; maryanagr@mail.ru*

В работе представлен обзор механизмов программируемой гибели панкреатических бета-клеток путем апоптоза при сахарном диабете 1 и 2 типа. В связи с обнаруженными антиапоптотическими физиологическими эффектами инсулина обоснована необходимость новой терапевтической стратегии, базирующейся на максимальном сохранении функции и массы бета-клеток у диабетических пациентов с применением современных режимов эффективной инсулинотерапии. Аргументированы преимущества аналогов инсулина как длительного, так и короткого действия (в первую очередь, Лантус® и Эпайдра®) для обеспечения ранней агрессивной и безопасной сахароснижающей терапии, направленной на защиту бета-клеток.

К л ю ч е в ы е с л о в а: апоптоз, панкреатические бета-клетки, сахарный диабет, аналоги инсулина.

APOPTOSIS OF PANCREATIC BETA-CELLS AS A NEW TARGET FOR INSULIN THERAPY OF PATIENTS WITH TYPE 1 AND 2 DIABETES MELLITUS

Poltorak V. V., Krasova N. S., Gorshunska M. Y.[1]

SI «V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine», Kharkiv; nkrasova@mail.ru

[1] *Kharkiv Postgraduate Medical Academy; Kharkiv; maryanagr@mail.ru*

There is a review of the mechanisms of pancreatic beta-cell programmed death (apoptosis) in type 1 and 2 diabetes mellitus. Based on the evidence of anti-apoptotic physiological effects of insulin the necessity of new therapeutic strategy focused on maximal beta-cell function and mass preserving in diabetic patients using modern effective insulin therapy regimen is ground. The advantages of the both long- and short-acting insulin analogues (Lantus® and Apidra®) for early aggressive and safe glucose lowering therapy warranted to beta-cell preservation are argued.

K e y w o r d s: apoptosis, pancreatic beta-cells, diabetes mellitus, insulin analogues.