

Сахарный диабет 2 типа: новые стороны патогенеза заболевания

Мухамеджанов Э.К., Есырев О.В.

РГП Научный центр противинфекционных заболеваний, Алматы, Казахстан
(директор – д.х.н. А.И. Ильин)

Представлена модель взаимосвязи между обменом белков, жиров и углеводов в зависимости от путей транспорта углеродного скелета и процессов образования и утилизации энергии. Модель позволяет понять роль белкового обмена в нарушении толерантности к глюкозе в абсорбтивный период. Обсуждается значение цитокинов в регуляции энергетического гомеостаза на уровне mTOR (mammalian target of rapamycin) – ключевого звена инсулинового каскада, рассматриваются причины развития инсулинорезистентности.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа; патогенез; белковый обмен; цитокины; инсулинорезистентность

Novel approach to pathophysiology of type 2 diabetes mellitus

Mukhamedzhanov E.K., Esyrev O.V.

Anti-infective Drugs Research Centre, Almaty, Kazakhstan

In this paper, we present a model of interplay between protein, lipid and carbohydrate metabolic pathways with regard to the carbon chain transporting systems, as well as generation and consumption of energy. This model elucidates the role of protein metabolism in the impairment of glucose tolerance during the absorption period. We also discuss the effects on energy homeostasis exercised by cytokines via mTOR pathway (the key factor of insulin signalling) considering the phenomenon of insulin resistance.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; pathogenesis; protein metabolism; cytokines; insulin resistance

DOI: 10.14341/DM2013449-51

В патогенезе обменных нарушений при сахарном диабете 2 типа (СД2) ключевая роль отводится гипергликемии. В связи с этим все мероприятия в отношении профилактики и лечения СД2 в настоящее время направлены на снижение гликемии. Хотя гомеостаз может поддерживаться за счет авторегуляции активности ферментов утилизации и синтеза глюкозы [1], возможности такой регуляции ограничены, поэтому при значительных колебаниях поступления углеводов с пищей, а также при определенных физиологических и патологических состояниях организма включаются более мощные системы поддержания гомеостаза глюкозы. Однако функционирование таких систем еще недостаточно понятно. Для представления функционирования одной из таких систем нами разработана концептуальная модель поддержания гомеостаза глюкозы в абсорбтивный (прием пищи) и в постабсорбтивный период перед следующим приемом пищи (рис. 1).

Вверху рисунка поставлена глюкоза в связи с ее ключевой ролью в обеспечении процессов жизнедеятельности: головной мозг и клетки крови в качестве источника энергии используют исключительно глюкозу.

Ранее предложенные модели рециклизации глюкозы через лактат или аланин [2] не учитывают колебательный характер поступления пищи (представляют собой стационарные модели), и в них не учтено сопряжение процессов на уровне образования и утилизации энергии АТФ.

В центре нашего рисунка находятся белки, которые выступают в качестве координатора обмена углеводов и жиров при использовании экзогенных пищевых потоков (ЭКПП) или эндогенных пищевых потоков (ЭНПП).

Внизу рисунка располагаются жиры, которые являются буферной системой в поддержании энергетического гомеостаза.

Согласно представленной модели, при утилизации ЭКПП избыточный поток углеродного скелета глюкозы будет «сбрасываться» в жиры, что отмечено во всех метаболических схемах [3].

Следует акцентировать внимание на нашем представлении о том, что образующаяся при катаболизме глюкозы энергия АТФ расходуется на процесс синтеза белка. Данное положение интересно тем, что на уровне образования и утилизации АТФ проявляется зависимость между обменом глюкозы и аминокислот. Данная зависимость проявляется в том, что при снижении содержания в рационе углеводов происходит понижение скорости синтеза белка из-за недостаточного обеспечения анаболического процесса энергией [4]. В этом случае уменьшается величина включения аминокислот в белки и происходит их накопление в крови – развивается гиперраминоацидемия.

Напротив, при малобелковом питании или при его качественном несоответствии отмечается снижение скорости синтеза белка вследствие недостаточного субстратного обеспечения. В этих случаях уменьшается

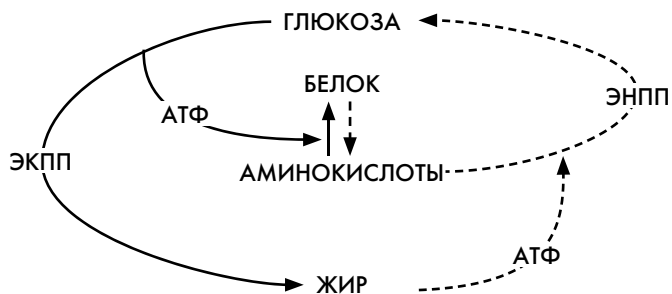


Рис. 1. Модель гомеостаза глюкозы, учитывающая взаимосвязь между обменом белков, жиров и углеводов, транспорта углеродного скелета и процессов образования и утилизации энергии АТФ при использовании экзогенных пищевых потоков (ЭКПП) или эндогенных пищевых потоков (ЭНПП).

потребление АТФ на синтез белка, вследствие чего снижается скорость образования АТФ в системе гликолиза [4]. Торможение усвоения глюкозы ведет к накоплению ее в крови (гипергликемия) и увеличению секреции инсулина (гиперинсулинемия), а значит, к ускорению «сброса» углеродного скелета глюкозы в жиры — развивается гиперлипидемия.

Таким образом, несоответствие в рационе питания соотношения между макронутриентами приводит к развитию метаболических нарушений, которые могут быть скорректированы посредством изменения в рационе количества белков, жиров и углеводов.

При заболеваниях, связанных с нарушением энергетического гомеостаза, в частности, при ожирении и диабете, отмечается дисбаланс в использовании ЭКПП и ЭНПП. Например, в случае ожирения отмечается активация метаболических конвейеров, участвующих в утилизации ЭКПП, о чем свидетельствует повышение в крови концентрации инсулина [5] и снижение глюкозагона [6], тогда как при диабете, напротив, преобладает активность ферментов, участвующих в утилизации ЭНПП, т.е. наблюдается понижение инсулина [5] и повышение глюкозагона [6].

В отличие от ранее предложенных моделей, характеризующихся замкнутой системой транспорта углеродного скелета [2], наша модель представляет собой перекрестную систему транспорта углеродного скелета и энергии АТФ.

Согласно нашей модели, белковый обмен является регулятором утилизации энергии глюкозы на анаболический процесс в абсорбтивном периоде. Поэтому снижение синтеза белка представляется важной причиной развития гипергликемии. Напротив, ускорение синтеза белка путем увеличения белка в диете [7] или введении в рацион лейцина [8], т.е. аминокислоты анаболического действия, приводит к повышению толерантности к глюкозе и снижению уровня гликемии. На высокобелковой диете отмечается усиление секреции инсулина [7] и повышение термогенеза [9].

Показано, что разветвленные аминокислоты (РАК), особенно лейцин, активируют mTOR и увеличивают фосфорилирование субстрата инсулинового рецептора-1 (IRS-1) [10]. С другой стороны, лейцин приводит к вос-

становлению инсулинового сигнала в жировой ткани у db/db — мышей [7]. Увеличение в диете дозы лейцина способствовало повышению толерантности к глюкозе, предотвращению стеатоза печени и снижению воспаления в жировой ткани у мышей на высокожировой диете [12]. В связи с этим лейцин должен быть охарактеризован как значимый фактор окружающей среды (он содержится [13] во всех продуктах питания), играющий важную физиологическую роль в регуляции mTOR киназы [14–15].

Однако избыточное количество РАК, стимулируя анаболический процесс, приводит к усилению включения аминокислот в белки и тем самым к развитию дефицита аминокислот и, как следствие, к снижению величины синтеза белка и скорости утилизации глюкозы, т.е. к развитию инсулинорезистентности (ИР) [7].

Предложенная модель объясняет причины развития ИР как в случае понижения синтеза белка при дефиците его субстрата или снижении анаболического стимула (например, при понижении с возрастом уровня половых гормонов), так и в случае активации синтеза белка различными агентами (анаболики, гормон роста, РАК) на фоне недостатка субстрата.

Обратимся к жировой ткани. Как выясняется, она является не только буферной системой в поддержании энергетического гомеостаза, но и активно участвует в его регуляции. При низком уровне жировой массы отмечается секреция адипоцитами адипонектина, который приводит к активации mTOR [17] и, следовательно, улучшению окисления глюкозы. При высоком содержании жира идет его инфильтрация макрофагами, которые секретируют цитокины (TNF- α , IL-1, IL-6), являющиеся ингибиторами mTOR [17], и в этом случае отмечается снижение окисления глюкозы. Это приводит к накоплению глюкозы в клетке и, соответственно, развивается ИР. Поэтому такие цитокины являются информационным сигналом избыточного накопления жировой массы. ИР в этом случае, мы полагаем, развивается как адаптивная реакция против накопления жира.

При увеличении траты энергии, например, при физической нагрузке, мышечная ткань секретирует цитокин IGF-1, который оказывает активирующее влияние на mTOR [18], улучшая процесс окисления глюкозы, тогда как при низкой физической активности секретируются TNF- α , IL-1 и IL-6, тормозящие активность mTOR. В этом случае снижается величина окисления глюкозы и развивается ИР.

Таким образом, процессы поставки и расходования энергии в клетке находятся под контролем киназы mTOR, которая активируется адипонектином и IGF-1 и ингибируется TNF- α , IL-1, IL-6. При этом или улучшается усвоение глюкозы, или, напротив, тормозится ее окисление и развивается ИР. Следовательно, в патогенезе развития ИР или СД2 большая роль принадлежит нарушению взаимосвязи между процессами поставки и утилизации энергии глюкозы, которые находятся под прямым контролем mTOR. Поэтому факторы, оказывающие активирующее влияние на эту киназу, будут

способствовать улучшению утилизации глюкозы и, соответственно, профилактике и лечению СД2.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с рукописью.

Список литературы

- Nurdie RC. Fine tuning of glucose concentrations. Trends in Biochemical Sciences. 1985; 10(2): 70–75. DOI: 10.1016/0968-0004(85)90236-1
- Северин ЕС, Алейникова ТЛ, Осипов ЕВ. Биохимия. М: Медицина; 2000. 164 с. [Severin ES, Aleynikova TL, Osipov EV. Biokhimiya. Moscow: Meditsina; 2000. 164 p.]
- Марра Р, Греннер Д, Мейес П, Родуэлл В. Биохимия человека. Том 1. М: Мир; 1993. 381 с. [Marra R, Grenner D, Meyes P, Roduell V. Biokhimiya cheloveka. Vol 1. Moscow: Mir; 1993. 381 p.]
- Мухамеджанов ЭК. Взаимосвязь между обменом нутриентов на уровне аланинового цикла в зависимости от действия факторов окружающей среды. Автореферат диссертации д.м.н. по специальности 03.00.04 – биологическая химия. Алма-Ата; 1990. 42 с. [Mukhamedzhanov EK. Vzaimosvyaz' mezhdru obmenom nutrientov na urovne alaninovogo tsikla v zavisimosti ot deystviya faktorov okruzhayushchey sredy [Dissertation]. Alma-Ata; 1990.]
- Rabinowits D, Zierler KI. Forearm metabolism in obesity and its response to intraarterial insulin. The Journal of Clinical Investigation. 1962;41(12):2173–2181. DOI: 10.1172/JCI104676
- Wise JK, Hendler R, Felig P. Evaluation of Alpha-Cell Function by Infusion of Alanine in Normal, Diabetic and Obese Subjects. New England Journal of Medicine. 1973;288(10):487–490. DOI: 10.1056/NEJM197303082881003
- Linn T, Geyer R, Prassek S, Laube H. Effect of dietary protein intake on insulin secretion and glucose metabolism in insulin-dependent diabetes mellitus. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 1996;81(11):3938–3943. DOI: 10.1210/jc.81.11.3938
- Kalogeropoulos D, LaFave L, Schweim K, Gannon MC, Nuttall FQ. Leucine, when ingested with glucose, synergistically stimulates insulin secretion and lowers blood glucose. Metabolism: Clinical and Experimental. 2008;57(12):1747-1752. DOI: 10.1016/j.metabol.2008.09.001
- Halton TL, Hu FB. The effects of high protein diets on thermogenesis, satiety and weight loss: a critical review. J Am Coll Nutr. 2004;23: 373–385 2004;23(5):373–385.
- Patti ME, Brambilla E, Luzi L, Landaker EJ, Kahn CR. Bidirectional modulation of insulin action by amino acids. J Clin Invest 1998;101(7):1519–1529. DOI: 10.1172/JCI1326
- Hinault C, Mothe-Satney I, Gautier N, Lawrence JC, Van_Oberghen E. Amino acids and leucine allow insulin activation of the PKB/mTOR pathway in normal adipocytes treated with wortmannin and in adipocytes from db/db mice. FASEB J. 2004.18.1894–1896 2004 Oct;18(15):1894–1896. DOI: 10.1096/fj.03-1409fje
- Macotela Y, Emanuelli B, Bang AM, Espinoza DO, Boucher J, Beebe K, et al. Dietary leucine an environmental modifier of insulin resistance acting on multiple levels of metabolism. PLoS One 2011;6(6). DOI: 10.1371/journal.pone.0021187
- Layman DK. The Role of Leucine in Weight Loss Diets and Glucose Homeostasis. The Journal of Nutrition. 2003;133(1):261S–267S.
- Kimball SR, Shantz LM, Horetsky RL, Jefferson LS. Leucine Regulates Translation of Specific mRNAs in L6 Myoblasts through mTOR-mediated Changes in Availability of eIF4E and Phosphorylation of Ribosomal Protein S6. Journal of Biological Chemistry. 1999;274(17):11647–11652. DOI: 10.1074/jbc.274.17.11647
- Lynch CJ, Fox HL, Vary TC, Jefferson LS, Kimball SR. Regulation of amino acid-sensitive TOR signaling by leucine analogues in adipocytes. Journal of Cellular Biochemistry. 2000;77(2):234–251. DOI: 10.1002/(SICI)1097-4644(20000501)77:2<234::AID-JCB7>3.0.CO;2-I
- Adeva M, Calviño J, Souto G, Donapetry C. Insulin resistance and the metabolism of branched-chain amino acids in humans. Amino Acids. 2012;43(1):171–181. DOI: 10.1007/s00726-011-1088-7
- Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H, et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. Eur. Cytokine Netw 2006;17(17):4–12.
- Apró W, Blomstrand E. Influence of supplementation with branched-chain amino acids in combination with resistance exercise on p70S6 kinase phosphorylation in resting and exercising human skeletal muscle. Acta Physiol (Oxf) 2010;200(3):237–248. DOI: 10.1111/j.1748-1708.2010.02151.x
- Bolster DR, Kubica N, Crozier SJ, Williamson DL, Farrell PA, Kimball SR, et al. Immediate response of mammalian target of rapamycin (mTOR)-mediated signalling following acute resistance exercise in rat skeletal muscle. J Physiol 2003 Aug;553(Pt 1):213–220. DOI: 10.1113/jphysiol.2003.047019

Мухамеджанов Эмиль Копеевич

д.м.н., проф., гл.н.с. лаборатории фармакологии и токсикологии, РГП Научный центр противинфекционных препаратов, Алматы

E-mail: labpharma@mail.ru

Есырев Олег Викторович

д.б.н., проф., гл.н.с. лаборатории фармакологии и токсикологии, РГП Научный центр противинфекционных препаратов, Алматы