

Глобальная эпидемия сахарного диабета как следствие подострого воспаления, обусловленного образом жизни

The global diabetes epidemic as a consequence of lifestyle-induced low-grade inflammation

Kolb H., Mandrup-Poulsen T.

Diabetologia 2010; 53(1): 10–20

Наблюдаемое в последние десятилетия нарастание распространенности сахарного диабета 2 типа (СД2) обусловлено, в первую очередь, такими факторами окружающей среды, как избыточное потребление энергии, малоподвижный образ жизни, а также уменьшение продолжительности сна и депрессии. Указанные факторы могут индуцировать реакции локального или системного подострого воспаления, которые обычно незначительны или кратковременны у лиц с низким риском развития СД2. Напротив, у людей, предрасположенных к развитию СД2, провоспалительный ответ на факторы образа жизни более выражен и длителен, и, кроме того, может иметь место в островках Лангерганса поджелудочной железы. Хроническое подострое воспаление в органах-мишенях, в том числе, в поджелудочной железе и жировой ткани, является ключевым звеном в патогенезе развития СД2, который манифестирует в случае неспособности контррегуляторных механизмов организма эффективно нейтрализовать местную и/или системную воспалительную реакцию на внешние факторы.

Глюкоза/крахмал

Известно, что *in vitro* воздействие на эндотелиальные или мононуклеарные клетки высоких концентраций глюкозы (обычно ≥ 10 ммоль/л) вызывает повышение экспрессии таких провоспалительных генов, как гены интерлейкинов-6 и 8 (ИЛ-6, ИЛ-8), моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 и ряда молекул адгезии. В соответствии с этими наблюдениями *in vitro*, показано, что рацион питания, содержащий большое количество легкоусвояемых углеводов, ассоциирован с повышением плазменных концентраций провоспалительных маркеров, таких как С-реактивный белок (СРБ). Напротив, в ряде обсервационных и интервенционных исследований показано, что диета с низким содержанием простых сахаров и богатая клетчаткой овощей и фруктов приводит к снижению уровня СРБ ниже средних популяционных значений.

В ответ на прием пищи, содержащий глюкозу или хлеб, продемонстрировано повышение активации NFκB, а на фоне гипергликемического клэмпа отмечено повышение концентраций ИЛ-6 и фактора некроза опухоли-α (ФНО-α) в крови. Важно отметить, что у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе или СД2 отмечается более выраженный провоспалительный ответ на прием легкоусвояемых углеводов.

Все большее количество данных свидетельствует в пользу того, что важным компонентом глюкозоиндуцированного апоптоза бета-клеток поджелудочной железы является индукция иммунных медиаторов.

Так, высокое содержание глюкозы стимулирует экспрессию ИЛ-1, а антагонист рецептора ИЛ-1 (ИЛ-1RA) блокирует апоптоз бета-клеток. Важно отметить, что при наличии СД2 было показано снижение продукции ИЛ-1RA в островках поджелудочной железы, что обуславливает их недостаточную противовоспалительную реактивность при данном заболевании.

Насыщенные жирные кислоты

Показано, что употребление пищи, богатой насыщенными жирными кислотами, ассоциировано с такими провоспалительными сдвигами, как повышение уровней маркеров окислительного стресса, продукции супероксида, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, молекул адгезии и НАДФ-Н оксидазы, а также активацию NFκB. Более выраженные и длительные провоспалительные реакции после употребления жирной пищи отмечаются у лиц с ожирением, метаболическим синдромом и СД2, в то время как у здоровых людей без избыточного веса они зачастую вообще не выявляются.

Основным молекулярным механизмом, лежащим в основе взаимосвязи насыщенных жирных кислот и воспаления, является их взаимодействие с Toll-подобными рецепторами (TLR4), вызывающее активацию NFκB, и, как следствие, воспаление и инсулинорезистентность. Кроме того, постпрандиальная гиперлипидемия может оказывать прямое липотоксическое действие на бета-клетки поджелудочной железы, опосредованное ИЛ-1. Показано, что жирные кислоты значимо снижают экспрессию PPARγ рецепторов в клетках островков Лангерганса, тем самым уменьшая протективный противовоспалительный потенциал агонистов PPARγ.

Пищевые волокна

Имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют о том, что возможным протективным механизмом влияния пищевых волокон на риск развития СД2 является снижение выраженности системного воспаления при их употреблении. В исследовании the Finnish Diabetes Prevention Study потребление большого количества пищевых волокон оказалась независимым фактором снижения концентраций СРБ и ИЛ-6 в крови. В недавнем обзоре интервенционных исследований продемонстрировано, что ежедневное потребление 3–8 г волокон на 1 МДж энергии приводит к значимому снижению уровня СРБ в крови на 25–54%.

Избыточное потребление пищи и ожирение

Избыточное отложение жира, особенно висцерального, приводит к активации иммунной системы

и миграции иммунокомпетентных клеток в жировую ткань. Возникающее «воспаление» эктопических жировых депо сопровождается секрецией провоспалительных цитокинов, хемокинов и адипоцитокинов из иммунных и жировых клеток, что, в свою очередь, поддерживает и усугубляет иммунную воспалительную реакцию.

Молекулярные механизмы, обуславливающие взаимосвязь иммунного воспаления и инсулинорезистентности, можно разделить на прямые, связанные с непосредственным нарушением сигнала инсулина преимущественно за счет фосфорилирования субстрата инсулинового рецептора-1, и не прямые, опосредованные модуляцией секреции различных биологически активных молекул, влияющих на чувствительность к инсулину.

Ожирение приводит к повышению потребности в инсулине, что оказывает стрессорное влияние на бета-клетки поджелудочной железы и со временем приводит к их истощению. Однако клинически значимое повреждение бета-клеток при ожирении реализуется только при наличии у них генетически детерминированных нарушений функции или защитных механизмов.

Физическая активность

Сокращение скелетной мускулатуры сопровождается выделением в циркуляторное русло огромного количества иммунных медиаторов (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-15). Тем не менее, показано, что регулярная физическая активность оказывает противовоспалительное действие и защищает от развития инсулинорезистентности и СД2. Одним из возможных объяснений этого факта является секреция противовоспалительного цитокина ИЛ-10, следующая за активной физической деятельностью.

Психосоциальные факторы

Недостаток сна сопровождается активизацией системного воспаления, что подтверждается повышением концентрации СРБ в плазме и активацией NFκB в мононуклеарных клетках периферической крови. Показано, что сокращение периода ночного сна ассоциировано с развитием инсулинорезистентности.

В метаанализе 9 исследований продемонстрировано, что взрослые с депрессией имеют на 37% больший риск развития СД2. Кроме того, депрессия ассоциирована с повышением концентраций таких провоспалительных маркеров, как СРБ, ИЛ-1 и ИЛ-6, а терапия антидепрессантами приводит к снижению уровней ФНО-α и СРБ в крови.

Концепция воспалительной теории патогенеза СД2 дала основу для попыток приостановить прогрессирование этого заболевания путем проведения противовоспалительной терапии. В 13-недельном плацебо-контролируемом исследовании было показано, что ежедневные подкожные инъекции рекомбинантного антагониста рецептора ИЛ-1 (ИЛ-1RA)

приводят к значимому снижению уровня гликемии натощак и HbA_{1c} у больных с длительно существующим плохо компенсированным СД2. Кроме того, данная терапия сопровождалась улучшением функции бета-клеток и снижением концентраций провоспалительных маркеров в крови, причем данные позитивные изменения сохранялись на протяжении последующих 39 недель. Следует отметить, что наилучший ответ на терапию отмечался у больных с более низким исходным уровнем эндогенного ИЛ-1RA. Дальнейший анализ позволил выявить общий полиморфизм гена ИЛ-1RA (IL1RN), ответственный за его недостаточность.

Гипогликемический эффект салицилатов известен в течение последнего столетия и считается результатом их противовоспалительного действия, преимущественно за счет подавления IkB-киназы-β. Так, значимое снижение гликемии натощак наблюдалось в пилотном исследовании среди 9 пациентов с СД2, которым назначался аспирин в суточной дозе 7 г в течение 2 недель.

В исследованиях, где в качестве противовоспалительной терапии назначались ингибиторы ФНО-α, значимых улучшений со стороны функции бета-клеток и чувствительности к инсулину отмечено не было.

Положительное влияние на метаболический контроль, функцию бета-клеток и уровень провоспалительных маркеров отмечалось в исследованиях, направленных на снижение массы тела с помощью диетотерапии, расширения физической активности и бариатрических операций.

Таким образом, патогенное действие факторов образа жизни, способствующих развитию СД2, заключается в индукции хронического воспаления на системном уровне, а также в островках поджелудочной железы, жировой ткани при ожирении. Крайне важен тот факт, что лица с ожирением, метаболическим синдромом или уже имеющимся СД2 отвечают на воздействие этих факторов более выраженной и более длительной воспалительной реакцией, по сравнению с метаболически здоровыми людьми. По всей видимости, воспалительный ответ на продиабетические факторы образа жизни является самоограничивающимся. По мере усиления действия провоспалительных факторов механизм противовоспалительной обратной связи может постепенно истощаться, приводя к развернутому генетически детерминированному хроническому воспалению. В связи с этим авторы предполагают, что неблагоприятные факторы образа жизни приобретают реальный вредоносный эффект только при истощении внутренних противовоспалительных контррегуляторных механизмов. Данная предрасположенность может быть генетически детерминирована, однако конкретные гены, вовлеченные в эти регуляторные взаимосвязи, еще предстоит открыть. Также представляется интересным дальнейшее изучение конкретных механизмов противовоспалительной обратной связи и причин ее нарушения при развитии СД2.