

Потенциальные возможности применения альфа-липоевой кислоты (Берлитион®300) в лечении метаболического синдрома

Т.И. Романцова, И.С. Кузнецов

Кафедра эндокринологии ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова, зав. кафедрой – академик РАН и РАМН И.И. Дедов

Резюме. Существует много экспериментальных данных, подтверждающих влияние альфа-липоевой кислоты на активность фермента АМПК, рецепторов PPAR α/γ и белков-термогенинов, разобщающих окислительное фосфорилирование (UCP1). АМПК представляет собой фермент, влияющий на потребление пищи и энергетический обмен как на уровне гипоталамуса, так и в периферических тканях. PPAR γ является ключевым модулятором липидного гомеостаза и дифференциации адипоцитов. Белок UCP1 содержится в бурой жировой ткани и отвечает за термогенез. Посредством регуляции перечисленных биологических субстратов альфа-липоевая кислота (препарат Берлитион®300) нормализует инсулинорезистентность, что способствует снижению массы тела и улучшению липидного профиля крови. *Ключевые слова:* метаболический синдром, аденозинмонофосфат-активированная протеинкиназа, рецептор, активирующий пролиферацию пероксисом, белок, разобщающий окислительное фосфорилирование.

Resume. There are a lot of experimental data confirmed the influence of alpha-lipoic acid on activity of AMPK enzyme, receptors PPAR α/γ and uncoupling proteins that prevent oxidative phosphorylation (UCP1). AMPK is the enzyme responsible for food intake and energy expenditure in hypothalamus as well as in peripheral adipose tissue. PPAR γ is the key modulator of lipid homeostasis and adipocyte differentiation. UCP1 is located in the brown adipose tissue and provides thermogenesis. Via regulation of mentioned biological targets alpha-lipoic acid (Berlithion®300) lowers insulinresistance, favors weight losing process and improvement of blood lipid profile. *Key words:* metabolic syndrome, adenosine monophosphate - activated protein kinase, peroxisome proliferator activated receptor, uncoupling protein.

Метаболический синдром (МС) представляет собой кластер факторов риска сердечно-сосудистой патологии, включающий абдоминальное ожирение, дислипидемию, артериальную гипертензию (АГ) и нарушения углеводного обмена. Не являясь самостоятельной нозологической единицей, в последние годы, тем не менее, он рассматривается в качестве одной из наиболее значимых угроз здоровью человечества вследствие высокой распространенности. Так, по данным ГНИЦ профилактической медицины, среди пациентов, обратившихся в поликлинику или стационар с артериальной гипертензией, МС встречается в 64% случаев, среди пациентов, страдающих сахарным диабетом 2 типа, - в 78-84% случаев.

Абдоминальное ожирение является важнейшим диагностическим критерием метаболического синдрома, а инсулинорезистентность (ИР) — ключевым связующим звеном всех его компонентов. Даже в отсутствии явных нарушений углеводного обмена инсулинорезистентность ассоциируется с атерогенными изменениями липидного профиля, артериальной гипертензией, нарушениями фибринолитических свойств крови, возрастанием продукции провоспалительных цитокинов, что закономерно приводит к повышению риска сердечно-сосудистых заболеваний в 2-3 раза [1].

В настоящее время не существует унифицированного подхода к лечению метаболического синдрома, однако коррекция инсулинорезистентности как ве-

дущей патогенетической причины является основной задачей практикующего врача. Арсенал медикаментозных препаратов, используемых для лечения метаболического синдрома, на сегодняшний день не так велик.

Альфа-липоевая кислота (Берлитион®300, «Берлин-Хеми АГ/Менарини Групп», Германия) в течение многих лет успешно используется для лечения диабетической нейропатии [2, 3] с учетом результатов выполненных в последние годы исследований, препарат обладает целым рядом дополнительных эффектов, предопределяющих потенциальные возможности его применения как при других поздних осложнениях сахарного диабета, так и в качестве терапии метаболического синдрома [4].

В патогенезе ИР принимает участие множество факторов. Важнейшая роль принадлежит ожирению, распространенность которого в экономически развитых странах достигла масштабов эпидемии [5]. Результаты детального изучения механизмов регуляции энергообмена на молекулярном уровне позволяют разрабатывать новые эффективные подходы к лечению заболевания.

К числу ключевых ферментов, обеспечивающих нормальный метаболизм в тканях, относится аденозинмонофосфат-активированная протеинкиназа (АМПК) [6].

Изначально АМПК была идентифицирована лишь как фермент, участвующий в синтезе холестерина и свободных жирных кислот. Исследования послед-

них лет определили гораздо более широкий спектр действия АМПК. Основными функциями оказались оценка и поддержание достаточных резервов энергии в клетке [7, 8].

Активность фермента напрямую зависит от соотношения АМФ/АТФ. К состояниям, увеличивающим это соотношение (дефицит энергии), и, соответственно, повышающим уровень АМПК, относятся физическая нагрузка, голод, гипоксия, ишемия, окислительный стресс и тепловой шок. Активированная АМПК способствует подавлению катаболических процессов, связанных с расходом АТФ, и стимулирует анаболические виды обмена, обеспечивающие регенерацию АТФ. В конечном итоге запасы энергии в клетке восстанавливаются. Таким образом, АМПК является своеобразным топливным сенсором («измерителем горячего») в клетках организма [6, 7].

Возрастание активности АМПК в мышцах поддерживает нормальный биогенез в митохондриях в условиях депривации энергии, ускоряет окисление жирных кислот, а также, путем усиления транслокации ГЛЮТ4, повышает утилизацию глюкозы.

В печени активация фермента приводит к подавлению синтеза холестерина и триглицеридов, усилению липолиза и снижению продукции глюкозы.

В β -клетках поджелудочной железы АМПК подавляет глюкозозависимую секрецию инсулина и препятствует избыточному накоплению липидов.

Установлено, что АМПК является ключевым регулятором метаболизма гликогена в сердечной мышце.

В целом активация АМПК в периферических тканях способствует нормализации основных показателей углеводного и липидного обмена, снижению инсулинорезистентности [7, 8].

Помимо периферических тканей, АМПК осуществляет регуляцию энергообмена и массы тела в целом на уровне центральной нервной системы [9].

Главствующая роль в интеграции сигналов голода и насыщения, поступающих из жировой ткани и желудочно-кишечного тракта, принадлежит гипоталамусу. В его дугообразных ядрах содержится 2 пула нейронов. Один пул продуцирует нейропептид Y и агути-подобный белок, другой пул клеток — проопиомеланокортин и кокаин-амфетамин-регулируемый транскрипт (КАРТ). Учитывая, что именно эти группы клеток в первую очередь получают и преобразовывают поступающую с периферии информацию о состоянии энергетического баланса, их относят к нейронам первого порядка. Нейропептид Y и агути-подобный белок стимулируют прием пищи, т.е. в конечном итоге оказывают анаболическое воздействие, в то время как проопиомеланокортин и КАРТ подавляют процессы потребления пищи, т.е. обладают катаболическим эффектом [10]. Обе группы нейронов связаны с паравент-рисулярными ядрами, вентромедиальными ядрами, дорсомедиальной, латеральной и перифорникальной областью гипоталамуса, где содержатся нейроны второго порядка, также участвующие в регуляции питания и расхода энергии.

АМПК стимулирует анаболические и подавляет катаболические нейроны дугообразных ядер гипоталамуса, что в конечном итоге приводит к гиперфагии и ожирению. Анорексигенные гормоны лептин и инсулин реализуют свои эффекты на уровне гипоталамуса путем подавления активности АМПК, орексигенный эффект грелина осуществляется вследствие повышения активности фермента [8, 9].

К настоящему времени накопилось множество экспериментальных данных, подтверждающих взаимодействие альфа-липоевой кислоты и АМПК. В периферических тканях альфа-липоевая кислота повышает активность АМПК, на уровне центральной нервной системы — подавляет активность фермента.

Так, например, у тучных мышей линии OLETF, характеризующихся предрасположенностью к сахарному диабету, отмечается резкое снижение содержания АМПК в мышечной ткани. Введение альфа-липоевой кислоты этим животным повышает содержание АМПК в мышцах, что сопровождается увеличением инсулин-стимулированной утилизации глюкозы, усилением окисления жирных кислот, уменьшением массы тела, а также снижением риска диабета благодаря подавлению накопления триглицеридов в «тощих» тканях (мышцы, поджелудочная железа и др.) [4].

В то же время альфа-липоевая кислота отчетливо подавляет активность АМПК на уровне гипоталамуса, что приводит к подавлению аппетита и снижению массы тела у грызунов [11].

Необходимо отметить, что противоположные эффекты на уровень АМПК в различных тканях свойственны не только альфа-липоевой кислоте, но и важнейшему медиатору энергообмена лептину: в печени гормон повышает активность фермента, что сопровождается усилением окисления жирных кислот, в гипоталамусе лептин подавляет уровень АМПК, тем самым снижая аппетит и массу тела [12].

Масса тела зависит не только от количества потребляемой энергии, но и от уровня энергозатрат, в том числе, от состояния термогенеза. Бурая жировая ткань является одним из основных источников термогенеза. В митохондриях адипоцитов бурой жировой ткани окисление и фосфорилирование не являются сопряженными процессами. Таким образом, при окислении выделяется много тепла и лишь незначительная часть энергии запасается в виде АТФ. Разобщение окислительного фосфорилирования обеспечивается особыми белками-термогенинами (uncoupling proteins, UCPs), сосредоточенными на внутренней мембране митохондрий адипоцитов. Белок UCP-1 локализуется исключительно в бурой жировой ткани, UCP-2 — в бурой и белой жировой ткани, а также в ряде других тканей человека, UCP-3 — в скелетных мышцах. Посталиментарный термогенез у больных ожирением существенно ниже нормальных показателей.

В ряде экспериментальных работ отмечено, что альфа-липоевая кислота может уменьшать массу тела путем активации термогенеза. В частности, как было подтверждено с помощью непрямой кало-

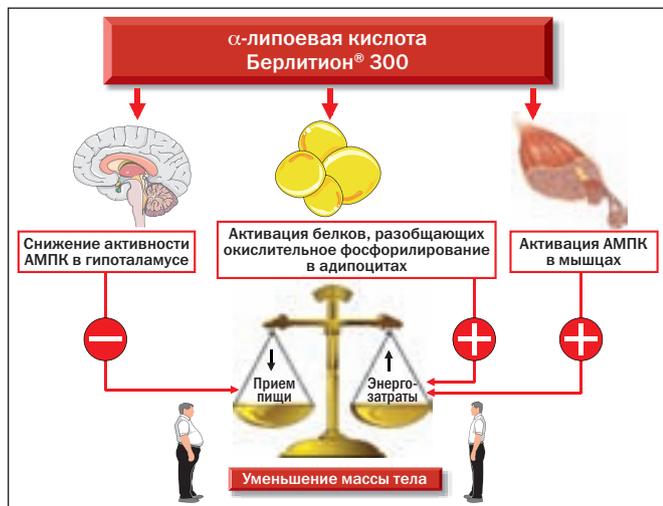


Рис. 1. Механизм действия α -липоевой кислоты на массу тела

риметрии, при назначении альфа-липоевой кислоты у мышей регистрируется более высокий уровень энергозатрат; при этом содержание UCP-1 в бурых адипоцитах существенно выше, чем в контрольной группе животных [4, 13]. Механизмы влияния альфа-липоевой кислоты на массу тела приведены на рисунке 1.

Одним из путей механизмов в инициации и развитии инсулинорезистентности при МС является окислительный стресс.

Окислительный стресс развивается вследствие нарушения баланса между прооксидантами и системой антиоксидантной защиты, включающей в себя ряд ферментов (супероксиддисмутаза, каталаза и др.) белки (ферритин, трансферрин, альбумин и др.), низкомолекулярные антиоксиданты (витамин Е, убихинол, каротиноиды, витамин С и др.) [14]. Ожирение, гипергликемия и дислипидемия способствуют снижению активности антиоксидантной системы с последующим чрезмерным образованием свободных радикалов (молекулярный кислород, перекись водорода и гидроксильный радикал). В липидном слое клеточных мембран свободные радикалы инициируют реакции цепного перекисного окисления липидов, что приводит к нарушению целостности мембран и гибели клетки [15]. Под действием свободных радикалов происходит активация специфических провоспалительных киназ, нарушающих фосфорилирование субстрата инсулинового рецептора - 1, что блокирует проведение сигналов инсулина [16].

Альфа-липоевая кислота (Берлитион®300) обладает двойным антиоксидантным действием: с одной стороны, она повышает внутриклеточный уровень антиоксидантов (глутатион, витамин Е, С), а с другой, сама является «ловушкой» свободных радикалов, нейтрализуя их непосредственно. Антиоксидантные свойства препарата способствуют уменьшению инсулинорезистентности и позволяют успешно его использовать для лечения сахарного диабета и метаболического синдрома [14].

Нормальная чувствительность тканей к инсулину во многом зависит от функциональной активности активируемых пролифератором пероксисом рецепторов α и γ (PPAR α/γ) [4].

Наибольшая экспрессия рецепторов PPAR отмечается в жировой ткани, в меньшей степени они присутствуют в кишечнике, макрофагах. Рецепторы PPAR преимущественно сосредоточены в печени и мышцах. Естественными, природными лигандами для рецепторов PPAR α/γ являются жирные кислоты и их метаболиты, синтетическими лигандами для PPAR α – фибраты, для PPAR γ – глитазоны.

Активация рецепторов PPAR α и PPAR γ под действием натуральных или синтетических лигандов сопровождается снижением инсулинорезистентности благодаря участию целого ряда механизмов, важнейшими из которых являются:

- повышение окисления свободных жирных кислот в печени, что приводит к снижению их содержания в кровяном русле, а также уменьшению содержания триглицеридов и липопротеинов очень низкой плотности;
- формирование адипоцитов малых размеров, способность которых накапливать свободные жирные кислоты превышает возможности крупных жировых клеток;
- снижение содержания свободных жирных кислот в кровяном русле путем активации их захвата и утилизации в адипоцитах;
- подавление эктопии жира в «тощие», безжировые ткани и органы: мышцы, сердце, печень, поджелудочную железу и др.;
- повышение уровня адипонектина, обладающего антидиабетогенным и антиатерогенным эффектами;
- снижение содержания макрофагов в жировой ткани;
- снижение концентрации диабетогенных провоспалительных цитокинов: С-реактивного белка, фактора некроза опухоли – α , интерлейкина-6, резистина;
- активация транспортеров глюкозы GLUT4 [15, 17].

В работе Pershadsingh H. и соавт. (2005) показано, что альфа-липоевая кислота является двойным агонистом рецепторов PPAR α и PPAR γ и способна активировать гены-мишени данных рецепторов. Альфа-липоевая кислота индуцирует дифференциацию и созревание преадипоцитов, что является кардинальным свойством агонистов PPAR γ [4].

Длительное кормление мышей богатой углеводами пищей приводит к развитию у них дислипидемии, инсулинорезистентности, гиперинсулинемии и артериальной гипертензии. Эти изменения ассоциируются с гиперпродукцией супероксида и уменьшением экспрессии рецепторов PPAR α/γ в гладкой мускулатуре аорты и миокарде. Применение α -липоевой кислоты восстанавливает экспрессию PPAR γ в указанных органах, а также препятствует возникновению артериальной гипертензии, инсулинорезистентности и повышению образования свободных радикалов [18, 19].

Как следствие избыточного накопления липидов в «тощих» тканях, классическими проявлениями метаболического синдрома является неалкогольный стеатогепатит, кардиомиопатия, стеатоз островковых клеток поджелудочной железы, гломерулосклероз.

Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) связан с высоким риском формирования выраженных фиброзных изменений в печени и печеночной недостаточности, именно эта нозологическая единица ответственна за 60-80% криптогенных циррозов печени. При этом наибольший риск развития цирроза печени на фоне НАСГ отмечен в группе больных, страдающих сахарным диабетом (СД) 2 типа, ожирением и дислипидемией [20].

Альфа-липоевая кислота, являясь мощным антиоксидантом, обладает целым рядом эффектов, способствующих нормализации метаболических процессов в печени:

- подавление перекисного окисления липидов;
- восстановление структур и функций мембран гепатоцитов;
- повышение окисления жирных кислот и ацетата (предупреждение развития стеатоза гепатоцитов);
- противовоспалительный эффект – снижение продукции провоспалительных цитокинов;
- антифибротический эффект;
- желчегонный эффект.

Применение альфа-липоевой кислоты у пациентов с НАСГ оправдано и в связи с ее благоприятным влиянием на жировой и углеводный виды обмена, что обусловлено торможением синтеза холестерина, подавлением высвобождения свободных жирных кислот из жировой ткани и ускорением их окисления, а также усилением захвата и утилизации глюкозы клеткой через активацию глюкозных транспортеров и внутриклеточный транспорт глюкозы, повышением чувствительности клеточных рецепторов к инсулину [21].

Мехтиев С.Н. и соавт. (2007) в течение 24 недель назначали альфа-липоевую кислоту больным с НАСГ либо в виде монотерапии, либо в комбинации с метформином. Результаты проведенного исследования свидетельствовали о высокой эффективности данного вида лечения. Назначение альфа-липоевой кислоты как в виде монотерапии, так и при комбинированном лечении сопровождалось уменьшением не только клинико-лабораторных проявлений заболевания, но и способствовало улучшению гистологической картины печени. В группе, получавшей одновременно и метформин, и альфа-липоевую кислоту, динамика показателей синдромов цитолиза, холестаза, а также жирового и углеводного обмена была более значимой. На фоне комбинированного лечения у больных НАСГ отмечалось обратное развитие жировой дистрофии, достоверное уменьшение выраженности воспалительных изменений и отсутствие прогрессирования стадии фиброза в печени. По мнению авторов, комбинированная терапия, включающая назначение альфа-липоевой кислоты и метформина, воздействует на основные этиопатогенетические механизмы формирования метаболических нарушений при НАСГ [18].

Накопление липидов в миокарде при МС приводит к апоптозу кардиомиоцитов [22, 23]. У мышей с кардиомиодистрофией, обусловленной избыточным накоплением триглицеридов в сердечной

мышце, на фоне применения альфа-липоевой кислоты отмечено снижение содержания липидов в миокарде и восстановление сердечной функции [24]. Кроме того, под влиянием альфа-липоевой кислоты наблюдалось снижение триглицеридов плазмы, увеличение активности АМПК в печени, и кофактора PPAR γ PGC-1 в сердце.

Заключение

Результаты эпидемиологических исследований в экономически развитых странах свидетельствуют о прогрессирующем увеличении количества пациентов с метаболическим синдромом. В свете этих данных особое значение приобретает разработка новых эффективных подходов к ведению больных с метаболическим синдромом. Безусловно, основой лечения МС является изменение рациона питания и образа жизни в целом. Однако подобные рекомендации в ряде случаев оказываются недостаточно эффективными. Новые сведения, полученные в последние годы при изучении патогенеза МС, привлекли внимание исследователей к альфа-липоевой кислоте (Берлитион®300, «Берлин-Хеми/Менарини Групп», Германия) – препарату, который может использоваться как для подавления аппетита, так и для уменьшения висцерального ожирения.

Препарат Берлитион®300 улучшает углеводный обмен за счет модуляции активности АМПК – фермента, являющегося важнейшим энергетическим сенсором клеток организма. Повышение активности АМПК под влиянием альфа-липоевой кислоты в периферических тканях приводит к усилению утилиза-

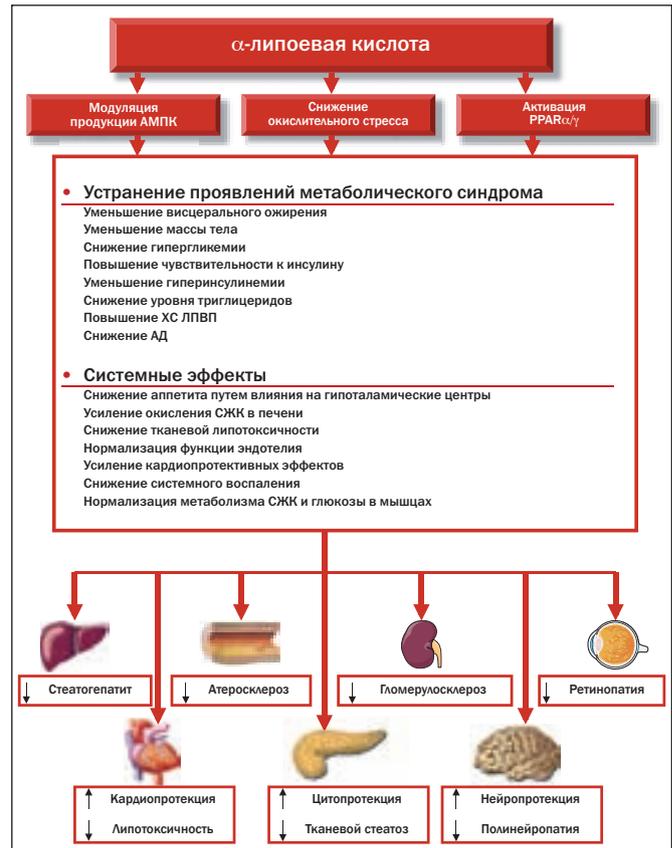


Рис. 2. Преимущества применения α-липоевой кислоты при метаболическом синдроме

ции глюкозы в мышцах и подавлению ее продукции в печени. На уровне гипоталаму са Берлитион®300 блокирует активность фермента, что сопровождается снижением массы тела у экспериментальных животных. Кроме того, альфа-липоевая кислота способствует усилению термогенеза, что ведет к уменьшению количества жировой ткани.

Механизм действия препарата Берлитион®300 многогранен и включает в себя активацию рецепторов PPAR α/γ , что ведет к снижению липотоксичности тканей и улучшению липидного профиля.

Берлитион®300, в отличие от большинства других препаратов для снижения веса, препятствует замыканию «порочного круга» метаболического синдрома

как на центральном (в гипоталамусе), так и на периферическом (жировая ткань, мышцы, печень, почки и т.д.) уровнях.

Являясь «ловушкой свободных радикалов», альфа-липоевая кислота (Берлитион®300) защищает все органы и ткани от окислительного стресса.

Таким образом, применение альфа-липоевой кислоты у пациентов с МС патогенетически обосновано (рис.2). (>2) для пациентов с метаболическим синдромом.

Для разработки наиболее оптимальных схем назначения препарата у больных МС целесообразно проведение новых долгосрочных контролируемых исследований.

Литература

- Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmet P.Z. The metabolic syndrome. *Lancet*, 2005, 365:1415-28.
- Ruhnau K.J. et al. Effects of 3-week oral treatment with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid) in symptomatic diabetic polyneuropathy. *Diab. Med.* 1999, 16:12:1040-43.
- Reljanovic M., Reichel G., Rett K. et al. Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid): a two year randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II) *Free Radic. Res.* - 1999, 31: 171-9.
- Pershad Singh H.A. Alpha-lipoic acid: physiologic mechanisms and indications for the treatment of metabolic syndrome. *Expert Opin. Investig. Drugs* -2007, 16 (3), 291-302.
- MMWR State-specific prevalence of obesity among adults - United States, 2005, 55:985-8.
- Kahn B.B., Alquier R.T., Carling D., Hardie D.G. AMP-activated protein kinase: ancient energy gauge provides clues to modern understanding of metabolism. *Cell Metab.* 2005, 1:15-25.
- Long Y.C., Zierath J.R. AMP-activated protein kinase signaling in metabolic regulation / *Clin. Invest.* 2006, 116:1776-83.
- Andersson U., Filipson K., Abbott C.R. et al. AMP-activated protein kinase plays a role in the control of food intake / *Biol. Chem.* 2004, 279(13):12005-8.
- Minokoshi Y., Alquier T., Furukawa N. et al. AMP-kinase regulates food intake by responding to hormonal and nutrient signals in the hypothalamus. *Nature*, 2004, 428:569-74.
- Casanueva F.F. Neuroendocrinology of leptin and ghrelin. // Abstracts of 11th Meeting of the European Neuroendocrine Association. Napoli, 2004, P. 78.
- Kim M.S., Park J.Y., Namikong C. et al. Anti-obesity effects of alpha-lipoic acid mediated by up-regulation of hypothalamic AMP-activated protein kinase. *Nat. Med.*, (2004) 10:727-33.
- Lee W.J., Koh E.H., Won J.C., Kim M.S., Park J.Y., Lee K.U. Obesity: the role of hypothalamic AMP-activated protein kinase in body weight regulation, *bit. J., Biochem. Cell. Biol.* 2005, 37:2254-9.
- Song K.H., Youn J.Y., Nam Koong C. et al. Anti-obesity effects of Alpha-Lipoic acid in OLETF rats. *Korean. Diabetes. Assoc.* 2002; 26 (6): 464-73.
- Hansel J.F., Giral P., Nobecourt E. et al. Metabolic syndrome is associated with elevated oxidative stress and dysfunctional dense high-density lipoprotein particles impaired antioxidative activity. *J Clin Endocrinology Metab.*, 2004, 89 4963 – 71.
- Walczak R., Tontonoz P. PPARadigms and PPARadoxes: expanding roles for PPARgamma in the control of lipid metabolism // *J. Lipid. Res.* – 2002; 43: 177 –86.
- Linnane A.W., Eastwood H. Cellular redox regulation and prooxidant signaling systems: a new perspective on the free radical theory of aging, *Ann. NY Acad. Sci.* 2006, 1067:47-55.
- Willson T.M., Lambert M.H., Kliewer S.A. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma and metabolic disease // *Annu. Rev. Biochem.* -2001; 70: 341-67.
- Paradise N.F., Pilati C.F., Payne W.R., Finkelstein J.A. Left ventricular function of the isolated, genetically obese rat's heart. *Am. J. Physiol.* (1985) 248:H438-H444.
- Chiu H.C., Kovacs S.A., Ford D.A. et al. A novel mouse model of lipotoxic cardiomyopathy / *Clin. Invest.* (2001) 107:813-22.
- Мехтиев С.Н., Гриневич В.Б., Бращенко А.В., Кравчук Ю.А. Современные подходы к лечению неалкогольного стеатогепатита. *Формирование стандарта терапии. Consilium Medicum* 2007, 9(9): 79-83.
- Bilska A., Wlodec L. Lipoic acid – the drug of the future? *Pharmacol. Rep.* (2005) 57:570-7.
- Unger R.H.: Lipotoxic diseases. *Ann. Rev. Med.* (2002) 53:319-336.
- McGavock J.M., Victor R.G., Unger R.H., Szczepaniak L.S. Adiposity of the heart, revisited. *Ann. Intern. Med.* (2006) 144:517-24.
- Lee Y., Naseem R.H., Duplomb L. et al. Hyperleptinemia prevents lipotoxic cardiomyopathy in acyl CoA synthase transgenic mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (2004) 101:13624-9.

Романцова Т.И.

д.м.н., профессор кафедры эндокринологии ММА им. И.М. Сеченова
romantsovatianna@rambler.ru