

Роль липотоксичности в патогенезе сахарного диабета 2 типа и ожирении

Абдулкадирова Ф.Р.*, Аметов А.С., Доскина Е.В., Покровская Р.А.

Кафедра эндокринологии и диабетологии
ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, Москва
(ректор – д.м.н., профессор, академик РАН Л.К. Мошетова)

Резюме. Ожирение является главным фактором риска развития сахарного диабета 2 типа (СД2), сердечно-сосудистых заболеваний и ассоциированных с ними коморбидных состояний. Традиционно считалось, что инсулинорезистентность определяется метаболизмом глюкозы. Однако в последние годы все больше и больше внимания уделяется обмену жирных кислот в организме, повышение уровня которых играет значительную роль в патофизиологических механизмах, связанных с инсулинорезистентностью. *Ключевые слова:* ожирение, инсулинорезистентность, жирные кислоты.

The role of the lipotoxicity in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus and obesity

Abdulkadirova F.R.*, Ametov A.S., Doskina E.V., Pokrovskaya R.A.

Russian Medical Academy for Postgraduate Education; Ulitsa Barrikadnaya dom 2/1, Moscow, Russia 123836

Abstract. Obesity is a major risk factor for diabetes mellitus type 2, cardiovascular diseases and associated comorbid conditions. It is traditionally considered that insulin resistance is dependent on glucose metabolism. However, in recent years more and more attention is devoted to the fatty acids metabolism, the increase in concentrations of which plays a significant role in the pathophysiological mechanisms associated with insulin resistance. *Keywords:* obesity, insulin resistance, fatty acids.

*Автор для переписки/Correspondence author – endo284@mail.ru

DOI: 10.14341/OMET201428-12

Сахарный диабет 2 типа и ожирение

Сахарный диабет 2 типа (СД2) является одной из основных проблем здравоохранения в XXI веке. По данным экспертов IDF в 2011 г. СД2 имели 366 млн человек, 183 млн оставались не диагностированными и 4,6 млн умерли от ассоциированных заболеваний [1]. Угроза здоровью населения и экономические затраты в данной сфере требуют быстрых и эффективных действий по предотвращению развития заболевания.

Общеизвестным является тот факт, что избыточный вес является фактором риска развития инсулинорезистентности и СД2. Описанные данные подтверждаются статистикой: около 80–85% больных СД2 имеют ожирение, и в большинстве случаев оно предшествует развитию нарушений углеводного обмена [2]. Показано, что на сегодняшний день в мире около 197 млн человек имеют нарушение толерантности к глюкозе, причиной которого является избыточный вес. По оценкам экспертов, данный показатель вырастет до 420 млн к 2025 г. [3].

Недавние исследования продемонстрировали наличие взаимосвязи между ожирением и СД2, которая вовлекает в процесс провоспалительные цитокины, метаболизм свободных жирных кислот и нарушение регуляции секреции адипокинов. Это открывает новые

возможности для разработки новых и усовершенствования существующих схем лечения СД, позволяющих влиять на важные звенья патогенеза инсулинорезистентности (ИР) [4]. Более того, на сегодняшний день уже достоверно известно, что снижение массы тела способствует стабилизации углеводного обмена и восстановлению чувствительности к инсулину [5, 6].

Ожирение является главным фактором риска развития СД2, сердечно-сосудистых заболеваний и ассоциированных с ними коморбидных состояний. Традиционно считалось, что ИР определяется метаболизмом глюкозы. Однако в последние годы все больше и больше внимания уделяется обмену жирных кислот в организме, повышение уровня которых играет значительную роль в патофизиологических механизмах, связанных с ИР [7]. Randle PJ в 1963 г. выдвинул гипотезу об объединении метаболизма глюкозы и липидов. Цикл «глюкоза–жирные кислоты» основывается на взаимосвязи патофизиологических процессов, в результате которых под влиянием свободных жирных кислот (СЖК) происходит ухудшение метаболизма глюкозы, что приводит к ИР [8].

Ожирение в большей степени характеризуют как хроническое состояние положительного энергетического баланса, при этом чрезмерное накопление неокисленных длинноцепочечных жирных кислот

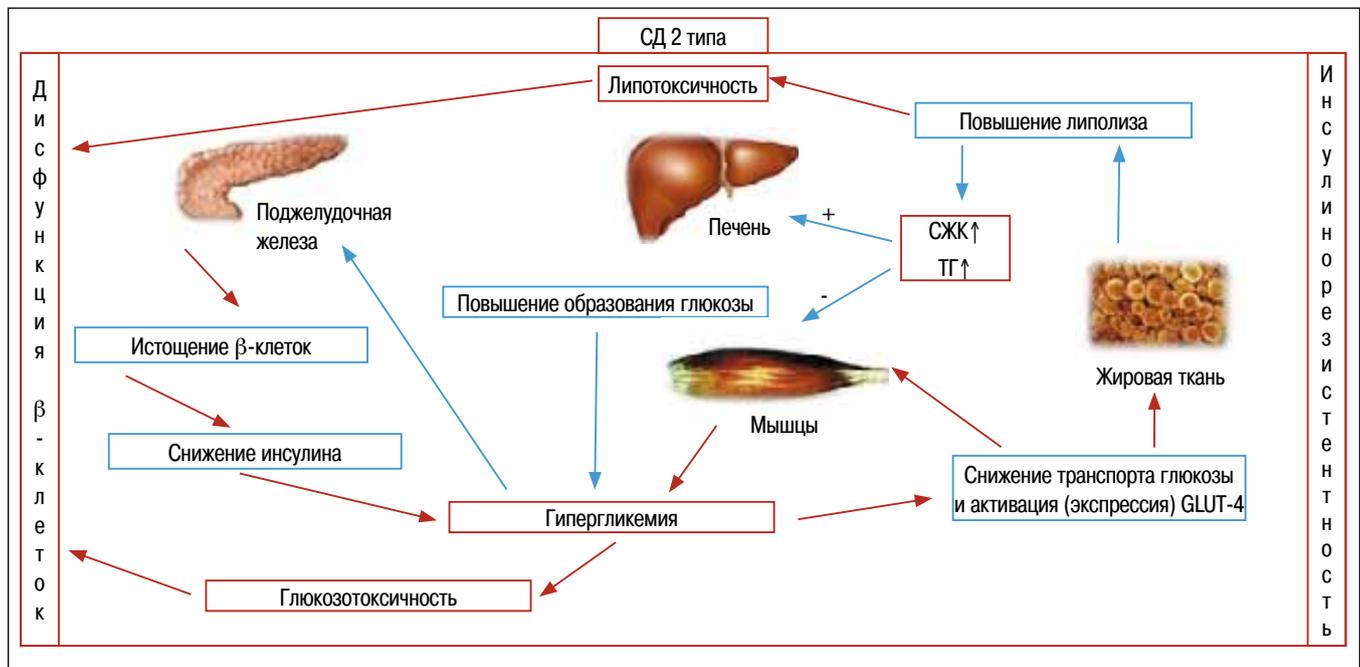


Рис. 1. Схематичное изображение процессов, лежащих в основе патогенеза СД2.

в какой-то момент может превысить вместимость жировой ткани, в результате чего липиды «перетекают» в нежировые ткани, такие как печень, мышцы, сердце и поджелудочная железа. Избыточное накопление жира запускает орган-специфические реакции, которые могут привести к клеточной дисрегуляции и ухудшению функционального потенциала ткани. Пагубное влияние феномена эктопической чрезмерной аккумуляции реактивных форм липидов в нежировой ткани в настоящее время относят к понятию «липотоксичность». Однако термин «липотоксичность» охватывает токсичность, которая осуществляется не только за счет перегрузки липидами, индуцированной в результате избытка неокисленных жирных кислот, но и благодаря синтезу эндогенных липидов в процессе липогенеза *de novo* [7].

Феномен липотоксичности

Впервые термин липотоксичность был предложен R.Unger в 2002 г. для описания негативного воздействия накопления СЖК в тканях на метаболизм глюкозы. Висцеральный жир обладает большой липолитической активностью и вырабатывает большое количество СЖК, которые значительно ограничивают действие инсулина и распределение глюкозы в тканях. В исследованиях *in vitro* хроническое повышение СЖК (преимущественно пальмитиновой, линоленовой и стеариновой кислот) приводило к подавлению глюкозостимулированной секреции инсулина, потере чувствительности β-клеток и последующему их апоптозу, а также развитию ИР в печени и мышцах [9] (рис. 1).

Как уже упоминалось, существует стойкая и сильная взаимосвязь между ожирением и СД2. Однако жировая ткань представляет собой не только хранилище для избытка калорий, но и метаболически активную ткань, которая секретирует большое количество биологически активных веществ, таких, как провоспалительные цитокины, острофазовые белки, ангиотензин II, лептин, резистин, адипонектин, PAI-1 и другие [10].

Однако для того чтобы установить физиологическую взаимосвязь между ожирением и ИР, вырабатываемые жировой тканью факторы должны удовлетворять следующим трем условиям: 1) концентрация данного вещества должны быть повышена при ожирении; 2) физиологическое повышение уровня данной субстанции в крови должно усугублять ИР; 3) снижение концентрации вещества в крови должно влечь за собой снижение ИР. Интересен тот факт, что из всех биологически активных веществ, вырабатываемых жировой тканью, только СЖК удовлетворяют всем трем условиям [11].

Чрезмерное повышение уровня СЖК ведет к ухудшению общего потенциала здоровья как следствие наличие ожирения у пациента. Однако необходимо привести некоторые разъяснения касательно метаболизма СЖК в организме [12]. Так, например, высвобождение жировой тканью СЖК значительно выше у женщин (приблизительно на 40%), чем у мужчин (относительно энергетических потребностей и окисления липидов) [13], однако в то же время у женщин концентрация СЖК лишь незначительно превышает норму, а метаболическое здоровье находится в лучшем состоянии. Таким образом, можно говорить о буферных свойствах жировой ткани у женщин, что обуславливает тот факт, что ее способность накапливать СЖК значительно выше у женщин, чем у мужчин [14].

Если проводить сравнение со стройными женщинами, то женщины с висцеральным типом ожирения имеют более низкий базальный уровень липолиза на килограмм жировой ткани, однако системное высвобождение СЖК при этом повышено из-за более высокой массы жировой ткани [15]. Высвобождение СЖК на килограмм жира у пациенток с менее выраженным ожирением значительно снижено, что, учитывая отношение данного показателя к массе свободного жира, делает их метаболизм похожим на таковой у пациенток без ожирения. Подкожный жир верхней части тела — основной источник СЖК, является главным виновником

избыточного высвобождения СЖК при таком типе ожирения [16].

Висцеральный тип ожирения связан с повышением высвобождения СЖК как в стадию после всасывания, так и сразу после приема пищи, однако некоторые авторы полагают, что отличительной чертой висцерального ожирения является нарушение процесса подавления высвобождения СЖК в ответ на инсулин и прием пищи в сравнении с пациентами без/с невыраженным ожирением [17, 12]. У больных с висцеральным типом ожирения и СД2 в подавляющем большинстве случаев избыточное высвобождение СЖК в состоянии гиперинсулинемии происходит из подкожного, а не висцерального жира [17]. Концентрация СЖК в постпрандиальной фазе у пациентов с висцеральным ожирением в 3 раза выше, что подчеркивает тот факт, что у данных пациентов адипоциты имеют повышенную резистентность к антилиполитическому эффекту инсулина [17, 18].

Однако колебания уровня СЖК возникают не только на фоне приема пищи; они имеют свои собственные циркадные ритмы. Так, наименьшая концентрация СЖК в организме определяется приблизительно в период с 24:00 до 8:00. Интересен тот факт, что, по данным Reaven GM с коллегами (1988), именно в 8:00 наблюдалась ощутимая разница между концентрацией СЖК у пациентов без СД и пациентов с тяжелым СД: в последней группе уровень СЖК превышал в 2 раза соответствующие значения в группе больных без СД [19].

Также в литературе широко обсуждается вопрос о концентрации СЖК, достаточной для развития ИР. Несмотря на то, что нормальным значением концентрации СЖК в плазме считается 0,1–0,9 мгэкв/л, исследования показали, что пациенты, имеющие сходные возраст, расовую принадлежность, уровень глюкозы и инсулина натощак имеют почти в 2 раза более высокую вероятность развития СД при уровне СЖК 0,3–0,67 мгэкв/л, чем в группе с концентрацией СЖК 0,04–0,15 мгэкв/л (группа контроля). Интересен тот факт, что больные с указанными показателями, имеющие концентрацию СЖК 0,16–0,20 или 0,21–0,29 мгэкв/л, также имеют в 1,5 раза больший риск развития СД, чем группа контроля [20].

Кроме того, опыт последних лет позволяет заключить, что у больных СД2 и ожирением происходит физиологическое повышение концентрации СЖК до уровня 0,5–0,8 мгэкв/л. Проведенные исследования показали, что четырехдневная экспозиция указанных концентраций СЖК на организм пациентов, предрасположенных к развитию СД, приводит к снижению секреции инсулина, что, тем самым, демонстрирует эффект воздействия липотоксичности на β -клетки поджелудочной железы [21]. Таким образом, можно сделать вывод о том, что даже незначительное повышение базального уровня СЖК является значительным фактором риска развития ИР и СД2.

Механизм липотоксичности

Физиологическое повышение СЖК в организме человека вызывает ИР посредством следующих метаболических эффектов: подавление

инсулин-стимулированного транспорта, фосфорилирования и окисления глюкозы, а также торможение синтеза гликогена [22].

Итак, острое повышение концентрации СЖК в плазме крови снижает стимулированный инсулином захват глюкозы. Такая индуцированная воздействием СЖК ИР развивается приблизительно через 2 ч после начала экспозиции и исчезает приблизительно через 4 ч после нормализации уровня СЖК в плазме. Примечательно, что данный эффект является дозозависимым и возникает в равной степени как у мужчин, так и у женщин, независимо от того, страдают ли они СД или нет. Вследствие того, что стимулированный инсулином захват глюкозы происходит в основном (более 80%) в скелетной мускулатуре, можно сделать вывод о том, что СЖК вызывают острую ИР в ткани скелетных мышц. Также острое повышение концентрации СЖК в плазме приводит к увеличению концентрации ацил-КоА и диацилглицерола в мышцах. Они активируют протеинкиназу С, что увеличивает фосфорилирование серина с последующим торможением фосфорилирования IRS-1. Прямой эффект длинноцепочечных жирных ацил-КоА на транспорт и фосфорилирование глюкозы также был продемонстрирован в мышцах: повышение их концентрации сопровождается ингибированием субстрата инсулинового рецептора-1 фосфоинозитол-3-киназы и ослаблением трансмембранного транспорта глюкозы. Таким образом, повышенные концентрации СЖК могут вызывать резистентность к инсулину в мышцах с помощью нескольких механизмов, связанных с изменениями в различных внутриклеточных сигнальных молекулах, которые оказывают ингибирующее действие на систему сигнализации инсулина, транспорт глюкозы, фосфорилирование глюкозы и гликогенсинтазы, пируватдегидрогеназы.

Кроме того, острое повышение концентрации СЖК до физиологического уровня, характерного для пациентов с ожирением, препятствует также влиянию инсулина на процесс образования глюкозы в печени. Описанная печеночная ИР происходит, главным образом, за счет подавления гликогенолиза и незначительного эффекта на процесс глюконеогенеза. Так, в исследованиях *in vitro* показано, что СЖК являются мощными регуляторами продукции глюкозы печенью и делают это за счет увеличения активности пируваткарбоксилазы и фосфоенолпируваткарбоксикиназы, которые ограничивают скорость ферментов глюконеогенеза. Увеличение уровня СЖК в плазме приводит к повышенному их поглощению гепатоцитами, где, в свою очередь, происходит ускоренное окисление липидов и накопление ацетил-КоА. Повышенная концентрация ацетил-КоА стимулирует активность пируваткарбоксилазы, которая тормозит скорость ферментов глюконеогенеза, а также глюкозо-6-фосфатазы, контролирующей скорость высвобождения глюкозы из гепатоцитов. Увеличение скорости окисления жирных кислот обеспечивает постоянный источник энергии (в виде АТФ) и снижает уровень нуклеотидов (NADH) для управления глюконеогенезом [23]. Повышение в плазме СЖК вызывает резистентность к инсулину в печени путем инги-

бирования трансдукции сигнала инсулина. Кроме того, СЖК активируют апоптоз гепатоцитов, что приводит к развитию стеатогепатоза. Возможными механизмами являются: активация TLR4 (регулирует продукцию ФНО- α и ИЛ-6), JNK, Вах (инициируют апоптоз гепатоцитов), увеличение проницаемости лизосом и оксидативный стресс в ЭР. Гибель гепатоцитов и насыщение печени липидами также способствуют развитию ИР.

Влияние СЖК на β -клетку опосредуется несколькими патофизиологическими механизмами. При воздействии высокого уровня СЖК на культуру β -клеток и изолированные островки нарушается первая фаза глюкозостимулированной секреции инсулина (ГССИ), при этом происходит повышение базального уровня инсулина. Данный эффект физиологически обоснован, так как увеличение концентрации СЖК в крови стимулирует секрецию инсулина, который необходим для подавления липолиза. Однако у лиц с ожирением, употребляющих в пищу избыточное количество жиров, это приводит к избыточной стимуляции β -клеток и хронической гиперинсулинемии. В то же время потеря первой фазы ГССИ приводит к отсутствию адекватной секреции инсулина в кровь во время приема пищи. По последним данным, длительное воздействие на островки глюкозы и СЖК подавляет секрецию инсулина на очень поздней стадии экзоцитоза, влияя на высвобождение инсулина при слиянии пор. Кроме того, пальмитиновая кислота ингибирует экспрессию гена SUR-1, что также может являться одним из молекулярных механизмов подавления глюкозостимулированной секреции инсулина.

По данным исследований *in vitro*, СЖК вызывают апоптоз β -клеток. При изучении островков выявлено увеличение уровня СЖК-индуцированного апоптоза, который был ассоциирован с высоким уровнем церамида [24]. Он может запускать гибель β -клеток путем активации NF κ B, который регулирует нитратоксидсинтазу. Таким образом, внутри клетки повышается уровень оксида нитрата и запускается апоптоз. Существуют данные об активации гибели клеток в результате оксидативного стресса в эндоплазматическом ретикулуме.

Еще одним интересным фактом является то, что повышение уровня СЖК уже само по себе независимо от наличия у пациента ожирения может вызывать

развитие ИР. Однако данный феномен был показан только на пациентах, имеющих испано-американские корни [25]. Тем не менее, описанный факт представляет значительный интерес и требует проведения дальнейших исследований.

В исследовании Hawks et al. (2003) изучалась роль СЖК в эффективности гликемического контроля. Уровень СЖК был выше у пациентов с декомпенсированным СД, в периоды нормогликемии и гипергликемии. В то же время у пациентов с адекватным контролем глюкозы наблюдалось снижение уровня СЖК после периода гипергликемии, а у пациентов с декомпенсацией СД концентрация СЖК оставалась повышенной в течение 6 ч. Кроме того, при повышении гликемии в 2 раза у пациентов с адекватным гликемическим контролем сохранялась способность к эффективному распределению глюкозы на периферии и подавлению ее эндогенной продукции. В то же время достижение оптимального уровня гликемии в течение 72 ч у пациентов с плохо контролируемым СД2 сопровождалось нормализацией ответа СЖК на гипергликемию и восстановлением эффективного гликемического контроля. Таким образом, у людей с неудовлетворительными показателями гликемии наблюдаются более высокие уровни СЖК, что играет важную роль в недостаточном эффективном гликемическом контроле [26].

Тот факт, что хроническое повышение концентрации СЖК, наблюдающееся у большинства пациентов с ожирением, является причиной развития ИР, был доказан на примере нормализации уровня СЖК у пациентов с ожирением, СД и без него. В результате проведенного исследования наблюдалось восстановление чувствительности к инсулину до уровня 25–50% от нормы у больных ожирением и СД2 [27]. Похожие результаты были продемонстрированы на пациентах, имеющих генетическую предрасположенность к развитию СД [28].

Таким образом, учитывая описанные выше данные, изучение взаимосвязи маркеров липотоксичности с процессами, регулирующими обмен глюкозы, представляет огромный практический интерес и позволит в дальнейшем осуществлять более эффективный контроль над ИР и СД, а также влиять на процессы, их вызывающие.

Литература

1. Diabetes Atlas, 2011.
2. Аметов А.С. Факторы риска сахарного диабета. Роль ожирения. Русский медицинский журнал. 2003;11(27):1477–1480.
3. Hossain P., Kaur B. et al. Obesity and Diabetes in the Developing World – A Growing Challenge. *NEnglJMed*. 2007;356:213–215.
4. Eckel RH, Kahn SE et al. Obesity and Type 2 Diabetes: What Can Be Unified and What Needs to Be Individualized? *Diabetes Care*. 2011;34:1424–1430.
5. Fujioka K, Seaton TB et al. Weight loss with sibutramine improves glycaemic control and other metabolic parameters in obese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2000;2:175–187.
6. Scheen AJ, Ernest P. New antiobesity agents in type 2 diabetes: overview of clinical trials with sibutramine and orlistat. *Diabetes Metab*. 2002;28:437–445.
7. Kusminski CM, Shetty S, Orci L, Unger RH, Scherer PE. Diabetes and apoptosis: lipotoxicity. *Apoptosis*. 2009;14:1484–1495.
8. Randle PJ, Garland PB, Hales CN et al. The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet*. 1963;1:785–789.
9. Unger R.H. Lipotoxic diseases. *Ann. Rev. Med*. 2002;53:319–336.
10. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:2548–2556.
11. Boden G. Obesity, Insulin Resistance and Free Fatty Acids. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2011;18:139–143.
12. Ebbert JO, Jensen MD. Fat Depots, Free Fatty Acids, and Dyslipidemia. *Nutrients*. 2013;5:498–508.
13. Nielsen S, Guo Z, Albu JB, Klein S, O'Brien PC, Jensen MD. Energy expenditure, sex, and endogenous fuel availability in humans. *J Clin Invest*. 2003;111:981–988.
14. Kissebah AH, Krakower GR. Regional adiposity and morbidity. *Physiol Rev*. 1994;74:761–811.
15. Horowitz JF, Coppack SW, Paramore D, Cryer PE, Zhao G, Klein S. Effect of short-term fasting on lipid kinetics in lean and obese women. *Am J Physiol*. 1999;276:E278–E284.
16. Campos G, Fernández V, Fernández E et al. Association of free fatty acids with the insulin-resistant state but not with central obesity in individuals from Venezuela. *Invest Clin*. 2010;51:115–126.

17. Guo Z, Hensrud DD, Johnson CM, Jensen MD Regional postprandial fatty acid metabolism in different obesity phenotypes. *Diabetes*. 1999;48:1586–1592.
18. Roust LR, Jensen MD Postprandial free fatty acid kinetics are abnormal in upper body obesity. *Diabetes*. 1993;42:1567–1573.
19. Reaven GM, Hollenbeck C, Jeng CY et al. Measurement of Plasma Glucose, Free Fatty Acid, Lactate, and Insulin for 24 h in Patients With NIDDM. *Diabetes*. 1988;37:1020–1024.
20. Pankow JS, Duncan BB, Schmidt MI Fasting Plasma Free Fatty Acids and Risk of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:77–82.
21. Kashyap S, Belfort R, Gastaldelli A et al. A Sustained Increase in Plasma Free Fatty Acids Impairs Insulin Secretion in Nondiabetic Subjects Genetically Predisposed to Develop Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2003;52:2461–2474.
22. Boden G, Shulman GI. Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and β -cell dysfunction. *Eur J Clin Invest*. 2002;32 Suppl 3:14-23.
23. Bruneau G, Vaisse C, Caraty A, Monget P: Leptin. A key for reproduction. *Med Sci*. 1999;15:191–196.
24. Shimabukuro M, Zhou YT, Levi M, Unger RH. Fatty acid-induced β -cell apoptosis: a link between obesity and diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998;95:2498–2502.
25. Miller MR, Pereira RI, Langefeld CD et al. Levels of Free Fatty Acids (FFA) Are Associated with Insulin Resistance But Do Not Explain the Relationship between Adiposity and Insulin Resistance in Hispanic Americans: The IRAS Family Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:3285–3291.
26. Hawkins M, Tonelli J, Kishore P, Stein D, Ragucci E, Gitig A, and Reddy K. Contribution of Elevated Free Fatty Acid Levels to the Lack of Glucose Effectiveness in Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2003;52:2748–58.
27. Santomauro ATMG, Boden G, Silva M, et al. Overnight lowering of free fatty acids with acipimox improves insulin resistance and glucose tolerance in obese diabetic and nondiabetic subjects. *Diabetes*. 1999;48:1836–1841.
28. Cusi K, Kashyap S, Gastaldelli A, et al. Effect on insulin secretion and insulin action of a 48h reduction of plasma free fatty acids with acipimox in nondiabetic subjects genetically predisposed to type 2 diabetes. *Am J Physiol Metab*. 2007;292:E1775–E1781.

Абдулкадирова Ф.Р.	аспирант кафедры эндокринологии и диабетологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России E-mail: endo284@mail.ru
Аметов А.С.	д.м.н., профессор кафедры эндокринологии и диабетологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России E-mail: alexander.ametov@gmail.com
Доскина Е.В.	к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и диабетологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России E-mail: elena-doskina@rambler.ru
Покровская Р.А.	аспирант кафедры эндокринологии и диабетологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России E-mail: sherrkat86@mail.ru
