

ГЛЮКОЗО- И ЛИПОТОКСИЧНОСТЬ – ВЗАИМООТЯГОЩАЮЩИЕ ФАКТОРЫ ПРИ СОЧЕТАНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА ТИПА 2 И ОЖИРЕНИЯ

А. Аметов¹, доктор медицинских наук, профессор,

Л. Камынина¹, кандидат медицинских наук,

З. Ахмедова², кандидат медицинских наук

¹РМАПО, Москва

²Азербайджанский государственный институт

усовершенствования врачей им. А. Алиева, Баку

E-mail: petrology@yandex.ru

Рассмотрены негативные последствия глюкозо-, липо- и глюкозолипотоксичности у пациентов, страдающих сахарным диабетом типа 2 на фоне висцерального ожирения; очерчены пути преодоления данных метаболических нарушений.

Ключевые слова: сахарный диабет типа 2, глюкозотоксичность, липотоксичность, глюкозолипотоксичность, инкретины.

Сахарный диабет типа 2 (СД2) у 90% пациентов развивается на фоне висцерального ожирения или избыточной массы тела. В большинстве случаев нарушения углеводного обмена сочетаются с дислипидемией, которая при СД2 получила название диабетической триады, включающей гипертриглицеридемию, повышение уровня проатерогенных липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), а также снижение содержания антиатерогенных липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Установлено, что риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД2 в 3–5 раз превышает соответствующий показатель в недиабетической популяции и обусловлен сочетанным нарушением углеводного и липидного обмена.

Установлено, что отрицательные последствия глюкозолипотоксичности (ГЛТ) превышают сумму последствий изолированных глюкозо- и липотоксичности. В связи с этим целесообразно последовательно рассмотреть характерные проявления глюкозо-, липотоксичности и ГЛТ.

ГЛЮКОЗО- И ЛИПОТОКСИЧНОСТЬ *per se*

Данные градации довольно условны, так как глюкозотоксичность всегда обуславливает изменение липидного спектра, а липотоксичность, в свою очередь, сопровождается какими-либо нарушениями метаболизма глюкозы. Тем не менее если один из повреждающих факторов является превалирующим, глюкозо- и липотоксичность могут быть рассмотрены изолированно.

Нарушения углеводного обмена прежде всего проявляются гипергликемией натощак и высокой постпрандиальной гипергликемией, количественно отражаемыми повышением уровня гликированного гемоглобина (HbA1c). Кроме того, нарушение метаболизма глюкозы может сопровождаться высокой вариабельностью гликемии, характеризующейся

размахом показателей глюкозы между ее экстремальными значениями и стремительным темпом нарастания или снижения гликемии.

В условиях высокой гипергликемии снижается функциональная активность β -клеток поджелудочной железы и уменьшается секреция инсулина. Колебания гликемии отрицательно влияют на мелкие сосуды, кровоснабжающие нервные структуры, ткань почек, сетчатку глаза, вызывая их ишемию. При кратковременном воздействии высокой гипергликемии в условиях нормогликемии отмечается восстановление функциональной активности подвергшихся ишемическому воздействию тканей; данные изменения характеризуются как преходящие (например, возвратная нейропатия, устранение эректильной дисфункции и т.д.).

Глюкозотоксичность способствует образованию избыточного количества метаболически активных свободных радикалов кислорода, вступающих в лавинообразную цепную реакцию и обуславливающих негативные последствия окислительного стресса. Известно, что в норме в митохондриях («энергетической фабрике» клетки) свободные радикалы кислорода образуются в физиологическом количестве, необходимом для окисления лишь токсических веществ. Однако в условиях гипергликемии избыточное количество свободнорадикальных частиц оказывает воздействие и на структуры, которые в нормальных условиях не подвергаются окислению. Так, окислительному стрессу подвергается эндоплазматическая сеть, при этом нарушаются процессы образования белков, синтеза гормонов (в том числе инсулина), преобразования углеводов, изменяется баланс кальция в клетке. Однако такие нежелательные последствия, как правило, сочетаются с выраженным нарушением обмена липидов, и их следует рассматривать как проявление ГЛТ. Тем не менее при отсутствии выраженных нарушений липидного спектра и перекисного окисления липидов (ПОЛ) избыток глюкозы для клетки не опасен, так как токсическое воздействие глюкозы устраняется при ее окислении (рис. 1).

Процесс липотоксичности ассоциируется с висцеральным ожирением и отражает липидиндуцированную дисфункцию β -клеток при повышении уровня свободных жирных кислот (СЖК). Клиническим маркером липотоксичности является «гипертриглицеридемическая талия». Однако при отсутствии выраженных нарушений углеводного обмена избыток СЖК для клетки не критичен, так как их токсическое действие устраняется в процессе β -окисления (см. рис. 1).

В настоящее время предложен термин «липотоксичность миокарда», отражающий неблагоприятную статистику кардиологической заболеваемости и смертности при висцеральном ожирении. Слабым утешением служит тот факт, что при развитии острого инфаркта миокарда (ОИМ) и кратковременном подъеме уровня триглицеридов и СЖК пациент с СД2, ранее уже адаптированный к условиям липотоксичности, меньше страдает от последней, чем пациент с ОИМ без предшествующей дислипидемии [2].

В норме основным источником аденозинтрифосфата (АТФ) для миокарда является аэробное окисление СЖК. В анаэробных условиях АТФ образуется в процессе гликолиза, и захват глюкозы увеличивается. Гликолиз в условиях ишемии — более выгодный метаболический процесс, так как требует на 17% меньше кислорода, чем окисление СЖК. В аэробных условиях конечным продуктом гликолиза является пируват, в анаэробных — лактат. Таким образом, при

ишемии миокарда снижается скорость доставки кислорода и субстратов для окисления. При этом отмечается неполное окисление СЖК с образованием их активированных форм (ацилкоэнзима А и ацилкарнитина), блокирующих кальциевые, натриевые, калиевые АТФ-насосы, а также разрушающих мембраны кардиомиоцитов. Регистрируется электрическая нестабильность миокарда, возможны нарушения сердечного ритма, систолическая и диастолическая дисфункция миокарда. Установлено, что интенсивность ПОЛ усиливается при реперфузии и реоксигенации миокарда. Таким образом, липотоксичность миокарда метаболически предопределяется висцеральным ожирением.

Следует отметить, что даже у здоровых тучных людей (метаболически здоровое ожирение), продемонстрировавших нормальные результаты перорального глюкозотолерантного теста, на фоне дислипидемии выявляются нарушенный инкретиновый ответ и тошачковая гиперглюкагонемия. Нарушение инкретинового ответа в этом случае может быть обусловлено как дизрегуляцией инкретиновых гормонов (глюкагоноподобного пептида-1, глюкозоинсулинотропного пептида), так и снижением их инсулинотропного действия.

ГЛТ

Сочетание выраженных глюкозо- и липотоксичности является нерациональным и опасным. Термин «глюкозолитоксичность» был предложен в 2002 г. М. Prentki как отражение большего повреждающего влияния липотоксичности на снижение функции β -клеток в условиях гипергликемии по сравнению с нормогликемией [3]. Не случайно при СД2 международными и российскими стандартами предписывается раннее назначение гиполлипидемической терапии (статинов, фибратов) прежде всего с целью устранения негативного действия ГЛТ.

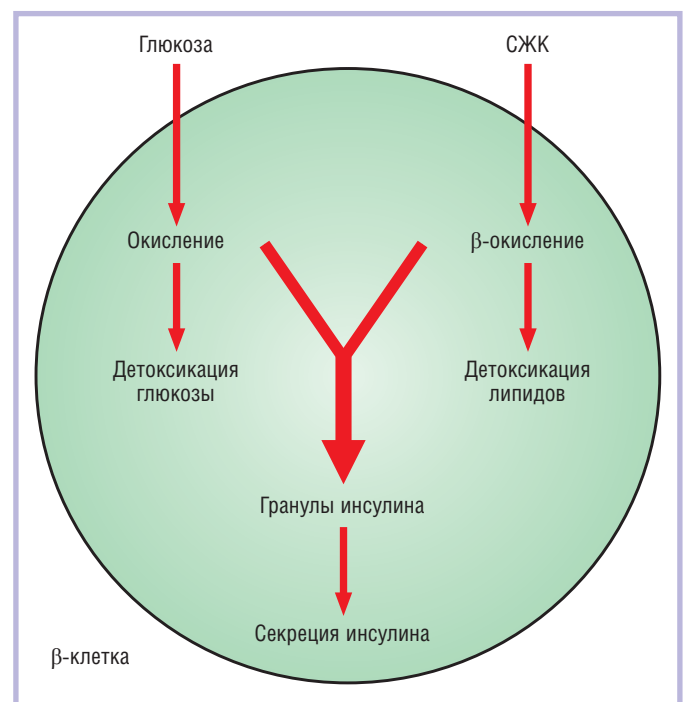


Рис. 1. Изолированная глюкозотоксичность (слева) и липотоксичность (справа) β -клеток поджелудочной железы [по 1]

Все патогенетические связи, опосредованные процессом ГЛТ, к настоящему времени не раскрыты. Тем не менее установлен ряд важных молекулярных сигнальных путей, опосредующих развитие ГЛТ в миокарде и β -клетках поджелудочной

железы [4–6]. Большое значение придается обусловленному липотоксичностью стрессу эндоплазматической сети, приводящему к снижению синтеза инсулина [7, 8].

В условиях гипергликемии процесс липолиза превалирует над процессом липогенеза, что сопровождается дальнейшим повышением концентрации СЖК, триглицеридов и усилением инсулинорезистентности. Высокая гипергликемия вызывает прекращение β -окисления СЖК, и в условиях ишемии клетка переходит на анаэробной гликолиз. Имеет место ПОЛ, сопровождающееся образованием малонового диальдегида, конъюгированных диенов, диенкетоннов. В β -клетках поджелудочной железы церамиды и диацилглицерол (побочные продукты метаболизма СЖК) активируют протеинкиназу С, что сопровождается избыточным фосфорилированием субстрата инсулинового рецептора по сериновым остаткам и нарушением транспорта глюкозы внутрь клетки.

СЖК можно рассматривать в качестве триггера развития некроза клеток, обусловленного накоплением вырабатываемых митохондриями свободных радикалов кислорода. Установлено, что на интенсивность процесса некроза заметное влияние оказывает пищевое поведение индивидуума [9].

В условиях ГЛТ отмечается выраженное нарушение инкретинового эффекта. Так, еще до клинической манифестации ранних нарушений углеводного обмена сочетание инсулинорезистентности и липотоксичности определяет развитие нарушенной толерантности к глюкозе и ее последующую трансформацию в СД2. При этом гипергликемия, в свою очередь, способствует дальнейшему прогрессирующему снижению функциональной активности β -клеток и нарушению инкретинового эффекта вследствие присоединения глюкозо- и ГЛТ (рис. 2).

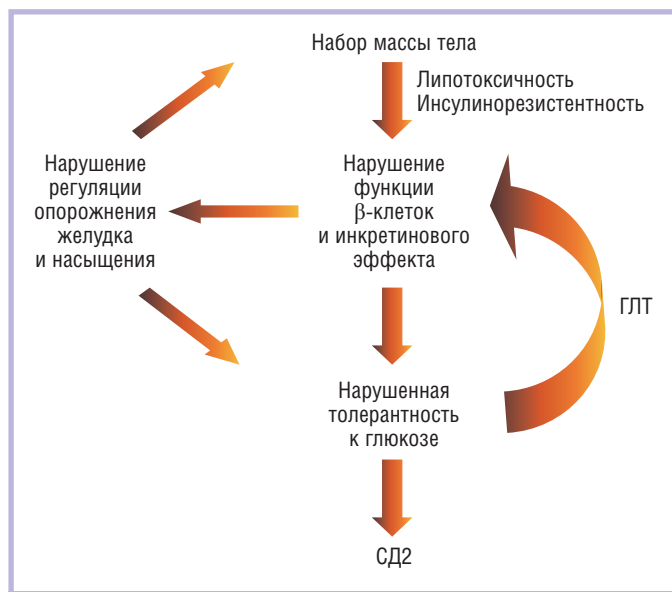


Рис. 2. Патофизиологический мост между висцеральным ожирением и СД2 [по 10]

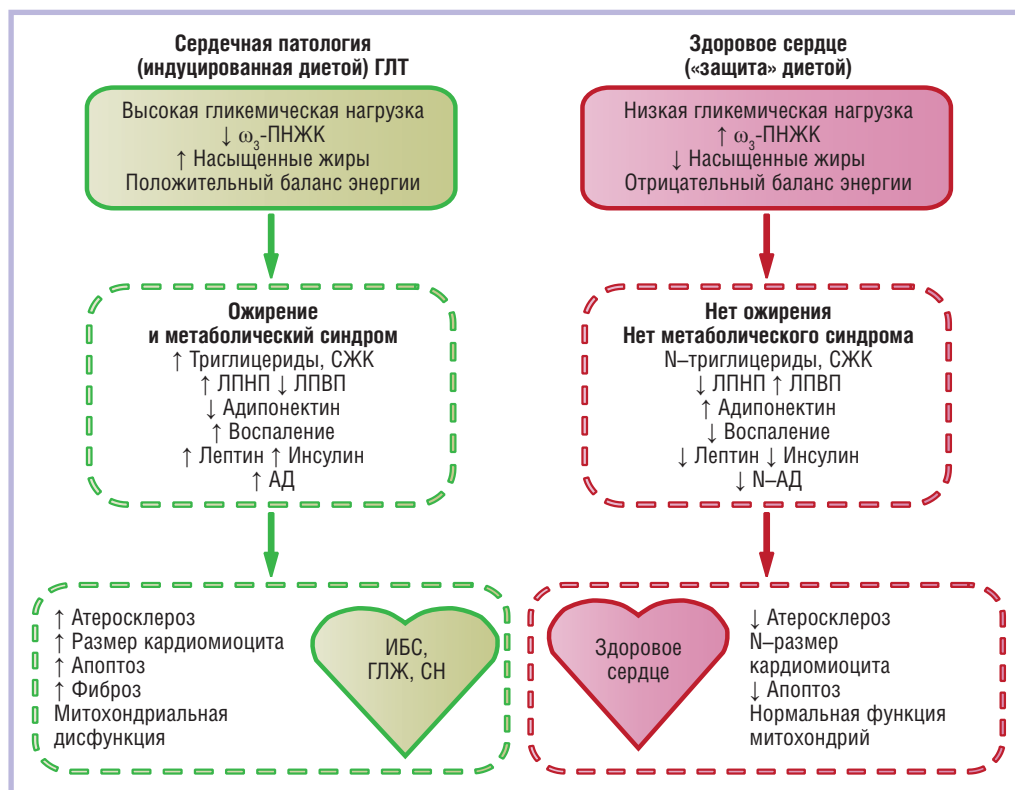


Рис. 3. Влияние хронической индуцированной диетой ГЛТ на развитие сердечной патологии (слева) и протективный эффект сбалансированной диеты на сердце (справа) [по 11]

Примечание. ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка; СН – сердечная недостаточность.

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ГЛТ

Четкое представление о феномене ГЛТ и необходимости ее устранения позволяет клиницисту своевременно назначить соответствующую терапию и провести терапевтическое обучение пациента с СД2 и висцеральным ожирением.

Пациентам с нарушениями углеводного обмена наряду с его коррекцией незамедлительно (при 1-м обращении в клинику) должна быть назначена соответствующая терапия – гиполипидемическая диета в сочетании с препаратами 1-го выбора (статинами и/или фибратами).

Терапия СД2 как коморбидного заболевания не должна ограничиваться лишь сахароснижающей терапией, а предполагает мультитаргетный подход к фармакотерапии. Предпочтение следует отдавать

сахароснижающим препаратам с положительными негликемическими эффектами, прежде всего направленными на устранение нарушений липидного обмена.

Необходимо устранить все модифицируемые факторы, способствующие развитию ГЛТ, – низкую физическую активность, гиперкалорийное питание, высокую углеводную и (или) жировую нагрузку, курение, стрессовые факторы, недостаточное терапевтическое обучение пациентов.

В настоящее время выявлены гены и их полиморфизмы, способствующие развитию висцерального ожирения, СД2, артериальной гипертензии, сердечно-сосудистой патологии. Установлено, что пенетрантность (проявляемость) данных генов зависит от пищевого поведения их носителей. Так, высокая гликемическая нагрузка в сочетании с гиперкалорийным питанием, следование гиперхолестеринемическим диетам с низким содержанием ω_3 -жирных кислот и большим количеством насыщенных жиров закономерно обуславливает развитие индуцированной диетой ГЛТ и присоединение сердечно-сосудистых осложнений СД2 (рис. 3). Данная ситуация относится к модифицируемым факторам развития ГЛТ и должна быть незамедлительно устранена.

Литература

1. Kim J., Yoon K. Glucolipotoxicity in Pancreatic β -Cells // *Diabetes Metab. J.* – 2011; 35 (5): 444–50.
2. Nielsen R., Nørrelund H., Kampmann U. et al. Failing heart of patients with type 2 diabetes mellitus can adapt to extreme short-term increases in circulating lipids and does not display features of acute myocardial lipotoxicity // *Circ. Heart Fail.* – 2013; 6 (4): 845–52.
3. Prentki M., Joly E., El-Assaad W. et al. Malonyl-CoA signaling, lipid partitioning, and glucolipotoxicity: role in beta-cell adaptation and failure in the etiology of diabetes // *Diabetes.* – 2002; 51 (3): 405–13.
4. Shao S., Yang Y., Yuan G. et al. Signaling molecules involved in lipid-induced pancreatic beta-cell dysfunction // *DNA Cell. Biol.* – 2013; 32 (2): 41–9.
5. Erdogan O., Eriksson L., Xu H. et al. Exendin-4 protects endothelial cells from lipoapoptosis by PKA, PI3K, eNOS, p38 MAPK, and JNK pathways // *J. Mol. Endocrinol.* – 2013; 50 (2): 229–41.
6. Maris M., Ferreira G., D'Hertog W. et al. High glucose induces dysfunction in insulin secretory cells by different pathways: a proteomic approach // *J. Proteome Res.* – 2010; 9 (12): 6274–87.
7. Karunakaran U., Kim H., Kim J. et al. Guards and culprits in the endoplasmic reticulum: glucolipotoxicity and β -cell failure in type II diabetes // *Exp. Diabetes Res.* – 2012; 2012: 639762.
8. Kim M., Kim H., Lee I. et al. Endoplasmic reticulum stress and insulin biosynthesis: a review // *Exp. Diabetes Res.* – 2012; 2012: 509437.
9. Rockenfeller P., Ring J., Muschett V. et al. Fatty acids trigger mitochondrion-dependent necrosis // *Cell. Cycle.* – 2010; 9 (14): 2836–42.
10. Madsbad S. The role of glucagon-like peptide-1 impairment in obesity and potential therapeutic implications // *Diabetes Obes. Metab.* – 2013; 15: 11. DOI: 10.1111/dom.12119
11. Taegtmeier H., Stanley W. Too much or not enough of a good thing? Cardiac glucolipotoxicity versus lipoprotection // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2011; 50 (1): 2–5.

GLUCOSOTOXICITY AND LIPOTOXICITY ARE MUTUALLY AGGRAVATING FACTORS IN CONCOMITANCE OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND OBESITY

Professor **A. Ametov**¹, MD; **L. Kamynina**¹, Candidate of Medical Sciences;

Z. Akhmedova², Candidate of Medical Sciences

¹Russian Academy of Postgraduate Education, Moscow

²Azerbaijan State Institute for Postgraduate Training of Physicians, Baku

The paper considers the negative sequels of glucosotoxicity, lipotoxicity, and glucolipotoxicity in patients with type 2 diabetes mellitus in the presence of visceral obesity and outlines the ways of correcting these metabolic disturbances.

Key words: type 2 diabetes mellitus, glucotoxicity, lipotoxicity, glucolipotoxicity, incretins.