

УДК 577.1;616\_056.7

## МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ АЛЬТЕРНАТИВНОЙ ЛИПОГЕННОЙ ФУНКЦИИ ИНСУЛИНА

© 2013 г. Ю. А. Панков\*

Эндокринологический научный центр Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва 115478

Поступила в редакцию 03.04.2013 г.

Принята к печати 17.05.2013 г.

Обсуждается гипотеза, согласно которой “основной функцией инсулина является стимуляция накопления энергии в форме триглицеридов в жировых депо и гликогена в мышцах и печени”. Снижение эффективности действия инсулина замедляет отложение жировых запасов, а чрезвычайная активация индуцирует ожирение. В обоих случаях содержание низкомолекулярных продуктов липидного обмена — окси-, кетобутиратов, кетоновых тел и др., возрастает в периферических тканях, где они становятся предпочтительными субстратами для выработки энергии и снижают потребление глюкозы клетками. Лептин тормозит липогенную функцию инсулина и препятствует увеличению жировых запасов, тогда как дефицит лептина или снижение его активности увеличивают продукцию липидов и индуцируют развитие ожирения. При липодистрофии снижается секреция лептина адипоцитами и активируется липогенное действие инсулина, который не стимулирует отложение триглицеридов в жировых депо в отсутствие подкожной жировой клетчатки. Продукты липидного обмена накапливаются в периферических органах и индуцируют развитие липоатрофического сахарного диабета. Гипотеза об альтернативных механизмах функционирования инсулина подтверждается результатами, полученными на мышах с направленным нокаутом гена рецептора инсулина в отдельных органах: мышцах, жировой ткани и др., и восстановлением его экспрессии в трансгенных животных.

**Ключевые слова:** ожирение, лептин, рецептор, липодистрофия, кетоацидоз.

MOLECULAR MECHANISMS OF THE ALTERNATIVE LIPOGENIC FUNCTION OF INSULIN, by Y. A. Pankov (Endocrinology Research Center, Moscow, 115478; e-mail: yurpankov@yandex.ru). The proposed hypothesis suggests that major function of insulin is stimulation of triglyceride accumulation in adipose tissue and glycogen synthesis in liver and muscles. The impairment of insulin functioning diminishes triglyceride storage in adipose tissue, elevates the level of its metabolite in periphery and suppresses glucose intake by cells. Leptin disturbs direct insulin action on adipocytes, and prevents fat accumulation. Leptin deficiency or impairment of its functioning facilitate lipogenic effect of insulin, and induce obesity. Lipodystrophy decreases leptin secretion and enhances triglyceride production activated by insulin. Triglycerides are not accumulated in adipose tissue because of its deficiency, and overwhelm peripheral tissues. Lipid metabolites decrease glucose consumption and induce lipoatrophic diabetes. The hypothesis on the lipogenic insulin functioning is confirmed by specific knockout of *Insr* gene in only tissue: muscles, adipose tissue and other, and by the restoration of its expression in transgenic mice.

**Keywords:** leptin, obesity, receptor, lipodystrophy, ketoacidosis.

DOI: 10.7868/S0026898413060116

### ВВЕДЕНИЕ

Проблема сахарного диабета (СД) привлекает особое внимание, поскольку затрагивает здоровье значительной части населения. Ежегодно проводятся десятки съездов, симпозиумов, конференций, семинаров и совещаний, посвященных различным аспектам СД. Значительные успехи достигнуты в изучении патологии обмена ве-

ществ и нарушений физиологических функций при различных формах СД. На основе накопленных данных разработаны эффективные подходы к симптоматическому лечению, созданы препараты инсулина с различными характеристиками, функционально сходные с эндогенным инсулином, но они не полностью воспроизводят эффекты гормона, секретлируемого  $\beta$ -клетками подже-

Принятые сокращения: СД — сахарный диабет.

\* Эл. почта: yurpankov@yandex.ru

лудочной железы. Практически отсутствуют работы, нацеленные на предотвращение и снижение распространенности СД. Все более очевидным становится, что СД — это генетическая патология, совершенствование методов симптоматического лечения при которой увеличивает число больных [1]. Достижения науки превращаются в своеобразные средства “культивирования” СД в популяции.

Настоящая статья не предлагает разумного решения сложной проблемы СД, а лишь указывает на существование такой опасности и необходимость учитывать ее при проведении научных исследований. В изучении СД накопилось много противоречий, которые обсуждаются на конференциях, посвященных этой проблеме (*Controversies to Consensus in Diabetes, Obesity and Hypertension — CODHy*). Удивительно, но, несмотря на интенсивное изучение, большинство ученых признают, что патогенез СД до сих пор остается непонятным. Трудная ситуация, складывающаяся с СД, ожирением и другими генетическими патологиями, обусловлена, возможно, неверными исходными постулатами, с самого начала заложенными в основу изучения этих заболеваний. Они предполагают, например, что ожирение развивается в результате резкого снижения чувства сытости и усиления чувства голода, которые приводят к избыточному потреблению пищи.

В представленной работе основное внимание уделено анализу спорных и не очевидных аспектов нарушений обмена веществ, которые не согласуются с общепринятыми представлениями о закономерностях развития СД. У большинства специалистов и рядовых граждан давно сложилось убеждение, что главная функция инсулина — регуляция углеводного обмена и поддержание сахара крови на стабильно нормальном уровне. В соответствии с этим убеждением предполагается, что именно гипергликемия индуцирует возникновение таких патологий, как кетоацидоз, нефропатия, ретинопатия, сердечно-сосудистые осложнения, диабетическая стопа и др. Поэтому врачи принимают все меры, чтобы снизить уровень глюкозы в крови и задержать таким образом развитие тяжелых осложнений. Доступность и простота существующих методов определения уровня сахара и гликированного гемоглобина позволили добиться ощутимых успехов в совершенствовании подходов к лечению СД, а также в снижении уровня гипергликемии, задержке развития диабетических нарушений и продлении жизни больных.

Однако изучение механизмов, с помощью которых инсулин регулирует углеводный обмен и поддерживает сахар крови на нормальном уровне, пока отстает от практических достижений в разработке терапевтических методов. Накопленные данные позволяют считать, что инсулин выполняет свою функцию, активируя поступление глюкозы в тка-

ни и ее использование в энергетическом обмене. В соответствии с таким представлением инсулин снижает гипергликемию путем активации формирования и встраивания в мембрану клеток транспортера глюкозы GLUT4, который увеличивает проникновение сахаров в цитоплазму и повышает их потребление митохондриями для выработки АТФ. Поскольку объем мышечной ткани большой, то основным потребителем глюкозы считают мышцы, где глюкоза сгорает при выполнении физической работы. Кроме того, при СД в мышцах в 2 раза уменьшается синтез гликогена, а, учитывая значительный объем мышечной ткани, полагают, что потеря способности превращать глюкозу в гликоген вносит значительный вклад в развитие гипергликемии [2]. Мишенями инсулина являются не только мышцы, но также печень и жировая ткань. Инсулин, кроме того, снижает скорость глюконеогенеза, что также препятствует повышению уровня сахара крови.

При этом на второй план отступают другие известные эффекты инсулина — стимуляция накопления триглицеридов в жировых депо, снижение потребления жирных кислот тканями, превращение глюкозы в липиды, торможение липолиза путем уменьшения активности липазы и др. [3]. Однако такие процессы могут существенно влиять на метаболизм углеводов и их потребление тканями. Конкуренция жирных кислот и глюкозы как субстратов выработки энергии митохондриями изучена давно и получила широкое признание [3–5].

Убеждение, что инсулин регулирует, в первую очередь, углеводный обмен, могло быть обусловлено легкостью определения содержания глюкозы по сравнению с более сложной задачей — оценкой изменения уровня триглицеридов, жирных кислот и кетоновых тел в тканях после введения инсулина животным или человеку. Возможно, именно поэтому все внимание сосредоточилось на изучении влияния инсулина на уровень сахара крови. Однако наряду с метаболизмом углеводов инсулин регулирует жировой обмен, поэтому продукты липидного обмена — короткие жирные кислоты, кетоновые тела и другие метаболиты — могут активно использоваться тканями для выработки энергии и влиять на потребление глюкозы клетками. Концентрации низкомолекулярных источников энергии в крови по-разному изменяются в зависимости от физических нагрузок, особенностей питания (голодание, пища с высоким и низким содержанием жиров, белков или углеводов) и общего состояния организма. В зависимости от интенсивности обмена уровень глюкозы изменяется в 3 раза; лактата, пирувата, аланина и триглицеридов — в 10 раз; свободных жирных кислот — в 15, а кетоновых тел — в 100 раз [3]. При таких широких колебаниях уровня субстратов вклад глюкозы в поддержание энергетического баланса в здоровом организме может быть ограничен узкими пределами измене-

ний ее концентрации в крови. Более значительным может быть влияние низкомолекулярных продуктов обмена липидов и белков.

### РЕГУЛЯЦИЯ ИНСУЛИНОМ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА

Механизмы нарушения липидного обмена при СД анализируются в многочисленных публикациях. Интересные результаты получены с использованием ЯМР-спектроскопии группой Шульмана (Schulman G.I.) на больных, у которых СД2 сочетается с нарушениями липидного обмена [2]. Основной вывод, сделанный в этом и в большинстве аналогичных исследований, заключается в следующем: **повышение содержания свободных жирных кислот в клетках и перераспределение липидов с увеличением их уровня в мышцах и печени снижает чувствительность тканей к инсулину и индуцирует СД2 [2].** Однако накопленные результаты допускают и другую интерпретацию. **Не нарушения липидного обмена индуцируют резистентность к инсулину, а неспособность инсулина эффективно регулировать жировой обмен, стимулировать правильное отложение триглицеридов в жировых депо, удалять триглицериды и жирные кислоты из периферических органов вызывает перераспределение липидов в организме.**

В дебюте СД1 обычно наблюдается сильное истощение, слабость, уменьшение жировых запасов и снижение веса тела, что часто предшествует постановке диагноза. Поэтому при возникновении резкого дефицита инсулина, в первую очередь, развивается истощение, и тормозится отложение триглицеридов в жировых депо, в результате чего они задерживаются и накапливаются в периферических органах. Под действием липазы, активность которой возрастает при дефиците инсулина, триглицериды расщепляются с высвобождением жирных кислот. После  $\beta$ -окисления они превращаются в низкомолекулярные метаболиты, которые становятся предпочтительными субстратами для выработки энергии. Накапливаясь в тканях, такие метаболиты вытесняют глюкозу из энергетического обмена. При СД1, особенно в раннем возрасте, часто повышается уровень кетоновых тел и развивается кетоацидоз, который можно рассматривать как нарушение липидного, а не углеводного обмена.

В дальнейшем будут рассмотрены и проанализированы результаты клинических и экспериментальных исследований, которые согласуются с предложенной гипотезой.

### ИНСУЛИН, ЛЕПТИН И ЛИПОДИСТРОФИЯ

О важной роли инсулина в стимуляции накопления жировых запасов говорят результаты обследования больных с мутациями в гене рецептора инсулина (*INSR*). Инсулин у таких больных те-

ряет способность выполнять свою функцию, и при полном отсутствии экспрессии гена *INSR* возникают многочисленные нарушения метаболизма, уменьшаются жировые запасы и развивается липоатрофия при сохранении нормальной структуры жировой ткани. Гомозиготные мутации в гене *INSR* встречаются при синдроме Донуэ — лепречаунизме (Donahue syndrome — “Leprechaunism”), который характеризуется задержкой роста в эмбриональном и постнатальном периоде, нарушением последующего плодотворного развития, **снижением жировых запасов**, изменениями фенотипа, потемнением кожи (acanthosis nigricans) и смертью в раннем возрасте [6–8] (обычно в течение первых недель или месяцев жизни).

Снижение жировых запасов происходит не только при снижении функции инсулина, обусловленной мутациями в гене *INSR*. Липодистрофия с серьезными нарушениями структуры жировой ткани развивается у носителей мутаций в других генах. Например, при липодистрофии типа 1 обнаружены аутомно-рецессивные мутации в генах, картированных на хромосоме 9q34 [9, 10]. Часть таких мутаций локализована в гене рецептора  $\alpha$  ретиноидов X (the retinoid X receptor  $\alpha$  — *RXR $\alpha$* ), вовлеченном в регуляцию дифференцировки адипоцитов [9], часть — в гене *AGPAT2*, кодирующем 1-ацилглицерол-3-фосфат-О-ацилтрансферазу 2, фермент, который активирует продукцию ключевых метаболитов биосинтеза триглицеридов и фосфолипидов [10]. Липодистрофия типа 2 обусловлена мутациями в гене *BSCL2* (Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy 2), который локализован на хромосоме 11q13 и кодирует белок сейпин (seipin) [11]. Общее проявление липодистрофии — резкое снижение жировых запасов и повышение уровня триглицеридов, свободных жирных кислот и их метаболитов в крови и периферических органах, поскольку они не откладываются в подкожной жировой клетчатке.

Объем жировых запасов в организме контролируется гормоном лептином, который секретируется адипоцитами и тормозит накопление жировых отложений. Нарушения липидного обмена при липодистрофии могут быть обусловлены значительным снижением продукции лептина, при дефиците которого повышается аппетит и увеличивается потребление пищи. В результате формируется некий порочный замкнутый круг, когда количество поглощаемых продуктов превышает потребности организма, и их избыток не расходуется в энергетическом обмене, а превращается в триглицериды и другие липиды. При липодистрофии триглицериды и другие липиды теряют возможность откладываться в жировых депо и поэтому накапливаются в крови и периферических органах. После  $\beta$ -окисления они превращаются в короткие жирные кислоты, окси-, кетобутираты и кетоновые тела, которые вытесняют глюкозу из

энергетического обмена и индуцируют гипергликемию. Повышенный уровень сахара стимулирует секрецию  $\beta$ -клетками инсулина, неспособного активировать отложение триглицеридов в отсутствие жировой ткани, но при сохраненном липогенном действии увеличивает продукцию триглицеридов и их накопление в других органах. Образующиеся низкомолекулярные продукты липидного обмена повышают уровень сахара, который стимулирует секрецию инсулина, и усиливают липогенное действие гормона.

В отличие от вызываемого дефицитом инсулина СД1, при котором снижение отложения жировых запасов и гипергликемия развиваются практически одновременно, нарушения липидного обмена при СД2 – ожирение или липодистрофия – обычно появляются значительно раньше, чем возрастает уровень сахара в крови, поскольку повышенный уровень инсулина способен длительное время поддерживать гликемию в пределах нормы, и только после истощения способности  $\beta$ -клеток повышать секрецию инсулина развивается СД.

В связи с этим, часто рассматривается вопрос о возможности применения гормона жировой ткани – лептина – при липодистрофии и липоатрофическом СД [12]. Инъекции рекомбинантного лептина (*metreleptin*) уменьшают потребление пищи, тормозят липогенную функцию инсулина, заметно снижают концентрацию триглицеридов и свободных жирных кислот в крови и нормализуют жировой и углеводный обмен [13–17]. Под действием экзогенного лептина уровни глюкозы, гликированного гемоглобина и инсулина в плазме уменьшаются, больные прекращают принимать сахароснижающие препараты, и у них тормозится накопление липидов в мышцах и печени [14]. Можно допустить, что под действием лептина продукты липидного обмена перестают вытеснять глюкозу из энергетического обмена, и ее уровень снижается, что создает видимость повышения чувствительности тканей к гормону и большей эффективности регуляции инсулином углеводного обмена.

При липодистрофии у женщин обычно нарушаются менструации (гипогонадотропная аменорея), развиваются гиперандрогения (повышение уровня продуцируемых яичниками мужских половых гормонов) и поликистоз яичников. После нескольких месяцев приема лептина возобновляются и поддерживаются нормальные менструации, снижается уровень андрогенов [14, 15, 18].

Следует отметить отдельные расхождения в эффективности лептина при липодистрофии, ассоциированной с мутациями в гене *BSCL2*. В одних случаях носители нонсенс-мутации R275X в гене сейпина хорошо отвечали на лептин [15], в других – проявляли к нему высокую резистентность [19]. Сегодня вряд ли можно прогноиро-

вать возможность эффективного и длительного лечения лептином при липоатрофическом СД, поскольку этот гормон препятствует накоплению жировых запасов, практически отсутствующих при липодистрофии

Рассмотренные результаты показывают, что лептин и инсулин оказывают противоположные эффекты на обмен липидов. Лептин тормозит накопление жировых запасов, а инсулин активирует отложение триглицеридов в жировых депо. Инсулин – один из немногих факторов, которые проявляют липогенную функцию, тогда как гормоны, обладающих жиромобилизирующим действием, много. В комплексе они способны эффективно регулировать жировой обмен и контролировать рациональное использование накопленных жировых запасов для выработки энергии в зависимости от изменяющихся потребностей организма.

Основное предположение, которое можно сформулировать на основании сказанного, заключается в следующем: **Под действием инъекций лептина снижается липогенное действие инсулина, тормозится накопление продуктов жирового обмена в периферических органах, падает уровень глюкозы и нормализуется липоатрофический СД2.** В здоровом организме при дефиците лептина или снижении эффективности его действия растормаживается липогенное действие инсулина, и запасание энергии в форме триглицеридов в жировых депо возрастает независимо от количества потребляемой пищи.

### КЕТОАЦИДОЗ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Повышение уровня кетонов в крови и моче (кетоацидоз) часто встречается при СД1 и считается ранним и наиболее опасным осложнением этого заболевания, обусловленным дефицитом инсулина. Именно кетоацидоз, а не гипергликемия – главная причина morbидности и смертности при СД [20–22]. Тяжелый кетоацидоз значительно чаще развивается у детей раннего возраста, вскоре после рождения, чем при начале СД1 в 5–9 лет и позже [20, 23]. Любопытно, что, несмотря на регулярные компании по обучению больных СД, направленные на предотвращение осложнений, частота кетоацидоза в последние годы не изменилась по сравнению с более ранними периодами [20, 23]. В качестве возможной причины кетоацидоза сегодня рассматривают голодание тканей вследствие снижения поступления глюкозы в клетки. Недостаточное питание тканей активирует секрецию “диабетических” гормонов – глюкагона, катехоламинов, кортикостероидов и гормона роста [22], которые только повышают уровень глюкозы в циркуляции, а ее избыток превращается в кетоновые тела. Однако представление о том, что дефицит глюкозы в клетках и увеличение ее концентрации в крови приводит к усилению продукции

кетоновых тел и индукции кетоацидоза, пока не находит убедительных подтверждений.

В результате непрерывного введения двум большим группам больных СД с кетоацидозом растворов инсулина низкой и высокой концентрации удалось добиться нормализации кетоацидоза и гипергликемии в обоих случаях, но с разной скоростью. Однако любопытно, что как при низкой, так и при высокой дозе инсулина “осложнение СД – ацидоз” приходит в норму вдвое быстрее, чем снижается уровень сахара в крови [21], т.е. инсулин в первую очередь тормозит продукцию кетонных тел, в результате чего возрастает потребление глюкозы, и падает ее уровень. Поэтому кетоацидоз вряд ли правомочно считать осложнением СД1, поскольку введение инсулина нормализует кетоацидоз раньше гипергликемии. Поэтому не диабетический кетоацидоз является осложнением СД, а, скорее, гипергликемия вызывается нарушениями липидного обмена, которые при дефиците инсулина у детей с еще не окрепшим организмом развиваются быстро и предшествуют появлению симптомов СД1 и диабетического кетоацидоза.

### ПРЯМОЕ ДЕЙСТВИЕ ИНСУЛИНА И ЛЕПТИНА НА АДИПОЦИТЫ ЖИРОВОЙ ТКАНИ

Рассмотренные выше представления о взаимосвязи регуляции инсулином и лептином жирового и углеводного обмена находят подтверждение в более ранних работах, выполненных на культуре адипоцитов *in vitro*. Мюллер и соавт. (Müller G. et al.) [24] показали, что в адипоцитах мышей проявляются все известные эффекты инсулина – стимуляция транспорта глюкозы в клетки, увеличение включения меченой глюкозы в липиды, гликоген и белки, торможение липолиза. Лептин, в отличие от инсулина, в аналогичных опытах не влияет непосредственно на поступление глюкозы в клетки, синтез липидов, гликогена и белков. Однако предварительная инкубация адипоцитов с физиологическими концентрациями лептина приводила к снижению эффектов инсулина *in vitro*, а при высокой концентрации лептина эффекты инсулина полностью исчезали. Примечательно, что предварительная инкубация культуры адипоцитов с лептином, задерживает стимулированное инсулином включение глюкозы в липиды и их накопление в клетках. Полученные ранее результаты [24] могут служить важным дополнением к представлениям о механизмах регуляции жирового обмена инсулином и стимуляции накопления триглицеридов в жировых депо.

Согласно сложившимся представлениями, лептин регулирует обмен липидов и сдерживает накопление жировых запасов, воздействуя на центральную нервную систему, где экспрессируется

ген рецептора лептина. Связываясь с рецептором в нейронах гипоталамуса, лептин снижает потребление пищи, активизирует основной обмен и тормозит отложение жировых запасов. Полученные Мюллером и соавт. [24] результаты позволяют полагать, что лептин препятствует развитию ожирения не только снижая потребление пищи, но и снижая прямое липогенное действие инсулина непосредственно на адипоциты. Поскольку продукция лептина определяется общим объемом жировых запасов, то повышенный уровень лептина при ожирении способен, действуя непосредственно на жировую ткань, снижать как липогенное действие инсулина, так и индуцируемое им накопление триглицеридов. Таким образом, совместное действие инсулина и лептина позволяет поддерживать оптимальный объем жировых запасов, необходимый для нормального функционирования здорового организма.

Следовательно, не нарушение липидного обмена (липодистрофия или ожирение) вызывает резистентность к инсулину, а чрезмерное возрастание липогенной функции инсулина при дефиците лептина или снижении его активности приводит к повышению продукции липидов, которые в зависимости от состояния организма откладываются в жировых депо или накапливаются в других органах. В результате, при нарушении функции лептина, которое приводит к чрезмерной активации синтеза триглицеридов и других липидов инсулином, потребление глюкозы клетками уменьшается и развивается гипергликемия. Возрастание уровней глюкозы и инсулина создает видимость снижения эффективности регуляции углеводного обмена и развития инсулинорезистентности, которую можно корректировать пероральными препаратами или инъекциями инсулина. Любопытно, что в обоих случаях усиливается накопление жировых запасов, что согласуется с гипотезой о стимуляции инсулином отложения триглицеридов в жировых депо.

Поэтому настоящая резистентность к инсулину, так же как и к лептину, развивается только при дефиците рецепторов этих гормонов или замедлении проведения их сигналов в клетках. Инсулинорезистентность не связана с перераспределением липидов в организме, при котором их содержание возрастает в мышцах, печени и других органах.

### НОКАУТ ГЕНА РЕЦЕПТОРА ИНСУЛИНА В ОТДЕЛЬНЫХ ОРГАНАХ

Многие особенности функционирования инсулина раскрываются в исследованиях на животных с избирательным нокаутом гена рецептора инсулина. К результатам таких опытов следует относиться с осторожностью, поскольку нарушение экспрессии генов в отдельных органах вряд ли часто встречается в естественных условиях. А нока-

ут генов с использованием технологии Cre/LoxP может индуцировать компенсаторные изменения функции других органов и экспрессию в них разных генов, что довольно трудно проконтролировать. Однако игнорировать подобные исследования нельзя. Любопытно, что многие давно сложившиеся и общепринятые представления о закономерностях регуляции инсулином углеводного обмена и развития СД плохо согласуются с результатами изучения мышцей, в отдельных органах которых отсутствует ген рецептора инсулина (*Insr*).

Мыши с нокаутом гена *Insr* нормально развиваются в эмбриогенезе, однако сразу после рождения, несмотря на эффективное питание, у них возникает кетоацидоз, наблюдается резкая задержка роста, атрофия мышц, жировая инфильтрация печени и различные нарушения обмена веществ — многократное повышение уровней инсулина, глюкозы и триглицеридов крови, значительное снижение концентрации гликогена в печени [25, 26]. Патология, наблюдаемая у мышцей *Insr*<sup>-/-</sup>, сходна с проявлениями при синдроме Доноу (Donahue syndrome — “Leprechaunism”) у человека [1]. Как и дети с лепречаунизмом, такие мыши умирают в течение первых дней жизни.

Как отмечено выше, общепринятая точка зрения на механизмы развития СД исходит из того, что основным потребителем глюкозы и одной из главных мишеней инсулина являются мышцы. Поскольку около 80% вводимой глюкозы захватывается мышцами и потребляется при выполнении физической работы, то дефицит инсулина или снижение его эффективности замедляет потребление глюкозы мышцами, ослабляет организм и индуцирует развитие гипергликемии [1, 27]. Однако ведущая роль мышечной ткани в развитии СД не подтверждается опытами на мышцах MIRKO, в мышцах которых инактивирован ген рецептора инсулина [28]. В миоцитах таких животных почти полностью блокируется фосфорилирование одного из первых медиаторов инсулина — субстрата рецептора инсулина 1 (IRS-1), поэтому гормон теряет способность стимулировать потребление глюкозы мышцами. Однако, несмотря на высокую резистентность мышечной ткани к инсулину и потерю ею способности метаболизировать углеводы, уровни глюкозы и инсулина у таких животных остаются практически нормальными, что может быть обусловлено повышенным потреблением глюкозы другими органами. Метаболические изменения у мышцей MIRKO проявляются лишь увеличенным накоплением триглицеридов в жировых депо, где сохраняется рецептор инсулина, и гормон продолжает оказывать свое липогенное действие. Уровень триглицеридов в крови повышается при менее заметном повышении концентрации свободных жирных кислот [28]. Можно полагать, что умеренное уси-

ление липогенного действия инсулина (превращение глюкозы в жиры) способно поддерживать нормогликемию у мышцей, в мышцах которых полностью отсутствует рецептор инсулина. Энергетические потребности мышечной ткани у них могут удовлетворяться повышенным поступлением в клетки низкомолекулярных метаболитов белков и липидов.

Таким образом, при потере мышцами чувствительности к инсулину не развивается гипергликемия, но при сохраненном действии инсулина на другие органы, включая жировую ткань, увеличиваются жировые запасы и содержание триглицеридов в крови [28]. Активация липогенной функции инсулина при снижении его действия на мышцу приводит лишь к изменению жирового, а не углеводного обмена. Исследования на животных снова подчеркивают — инсулин снижает уровень сахара крови не путем активации потребления глюкозы мышцами, а стимуляцией отложения триглицеридов в жировых депо.

Интересные результаты получены в опытах на мышцах с нокаутом гена *Insr* в жировой ткани (мышцы FIRKO) [29]. У этих мышцей снижаются вес, масса жировых запасов и уровень триглицеридов, что указывает на прекращение липогенного действия инсулина. Потребление глюкозы адипоцитами и включение меченой глюкозы в триглицериды, лактат и CO<sub>2</sub> почти не возрастают под действием инсулина в отсутствие экспрессии гена *Insr* в жировой ткани. По аналогии с липодистрофией можно было ожидать повышения уровней глюкозы, инсулина и триглицеридов, однако у мышцей FIRKO не происходит ничего подобного. Содержание глюкозы натощак и после приема пищи остается на нормальном уровне, как и постпрандиального инсулина, а до еды даже уменьшается, что может служить косвенным указанием на повышение чувствительности тканей к инсулину. У мышцей FIRKO в отличие от обычных животных под действием стимулов и с возрастом ожирение не развивается, что может свидетельствовать о снижении липогенной функции инсулина. Неожиданно оказалось, что, несмотря на уменьшение жировых запасов, уровень лептина у них не уменьшается, а возрастает и многократно — в расчете на единицу массы жировой ткани [29]. Повышение уровня циркулирующего в крови лептина при снижении жировых запасов могло препятствовать чрезмерной активации потребления пищи и предотвращать осложнения липидного обмена, обычно развивающиеся при липодистрофии.

Таким образом, отсутствие рецептора инсулина в жировой ткани защищает животных от ожирения и подчеркивает существование прямого липогенного действия инсулина на адипоциты [29], которое прекращается при дефиците рецептора инсулина и приводит к снижению стимуляции инсули-

ном отложения триглицеридов в жировых депо. Сохранение нормальной функции жировой ткани и повышение секреции лептина у мышей FIRKO может быть обусловлено повышением синтеза триглицеридов в крупных адипоцитах — основных продуцентах лептина, относительное количество которых у мышей FIRKO выше, чем у мышей дикого типа.

Изучение животных с нокаутом гена рецептора инсулина в отдельных органах показывает, что инсулин перестает стимулировать поступление глюкозы в этот орган и ее потребление тканями. Однако ни в одном случае не развивается стойкая гипергликемия и СД, хотя мышцы и жировая ткань — самые крупные потребители глюкозы и основные мишени инсулина. Более того, нокаут гена *Insr* одновременно в мышцах и жировой ткани, но не в других органах, приводит лишь к резистентности к инсулину и легким нарушениям функции  $\beta$ -клеток без развития гипергликемии [30]. Печень также не может быть главной мишенью инсулина, поскольку восстановление экспрессии *Insr* в печени при отсутствии рецептора в других органах (трансгенные животные) не предотвращает появления глюкозурии, хотя задерживает развитие диабетического кетоацидоза и на несколько дней продлевает жизнь мышей *Insr<sup>-/-</sup>* [31].

Восстановление экспрессии гена *Insr* в головном мозге, печени и  $\beta$ -клетках снижает неонатальную смертность мышей *Insr<sup>-/-</sup>*, предотвращает развитие СД и нормализует репродуктивную функцию, однако не препятствует истощению и полному исчезновению подкожной жировой ткани, в которой отсутствует рецептор инсулина. Избирательное восстановление экспрессии *Insr* только в головном мозге или только в печени и  $\beta$ -клетках, при отсутствии в жировых депо, снижает смертность, продлевает жизнь, но не предотвращает развитие истощения и липоатрофического СД [32]. Показано, что дефицит рецептора инсулина в адипоцитах таких мышей блокирует стимулированное инсулином накопление энергии в форме триглицеридов в жировых депо.

Любопытные результаты получены при изучении мышей с нокаутом гена *Insr* в головном мозге [33]. При дефиците рецептора инсулина в мозге и нормальном его уровне в других органах у мышей возрастает потребление пищи, увеличиваются жировые запасы, и повышается уровень триглицеридов. При этом отмечено лишь слабое повышение содержания инсулина крови и легкая резистентность к гормону. Нокаут гена *Insr* в головном мозге приводит также к нарушению репродуктивной функции мышей, вызванной ухудшением регуляции гипоталамусом секреции лютеинизирующего гормона гипофизом [33].

Результаты этих исследований позволяют полагать, что, связываясь с рецепторами в головном мозге, инсулин, как и лептин, снижает потребление пищи и препятствует ожирению. Однако каждый из этих гормонов оказывает противоположные прямые эффекты на жировую ткань — инсулин стимулирует отложение триглицеридов, а лептин тормозит липогенную функцию инсулина и препятствует накоплению жировых запасов.

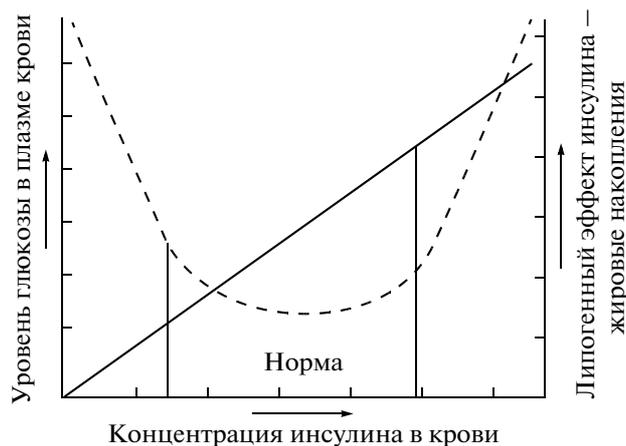
В качестве возможного органа-мишени изучены также  $\beta$ -клетки поджелудочной железы, нокаут гена *Insr* в которых предположительно должен задерживать поступление глюкозы в  $\beta$ -клетки и снижать индуцируемое ею повышение секреции гормона [34]. Однако содержание глюкозы в крови мышей остается нормальным при слегка повышенном уровне инсулина и сниженной толерантности к глюкозе.

Накопленные результаты убедительно показывают, что не существует специфических органов-мишеней, нарушение действия инсулина на которые и потеря ими способности потреблять глюкозу могло бы приводить к гипергликемии и СД. Мишенью инсулина является весь организм человека и животных. Поэтому патология, развивающаяся при разных формах СД, определяется нарушениями основной функции инсулина — регуляции жирового обмена и стимуляции запасания энергии в форме триглицеридов в жировых депо. При самой разной патологии низкомолекулярные продукты липидного обмена накапливаются в периферических органах и вытесняют глюкозу в качестве источника энергии. Нарушение регуляции инсулином липидного обмена может приобретать такие размеры, что стимуляция транспорта глюкозы в клетки не способна поддерживать нормальный уровень сахара крови. Кетонные тела и другие продукты липидного обмена так изменяют общий метаболизм, что глюкоза перестает использоваться митохондриями в качестве энергетического субстрата.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основная функция инсулина — запасание энергии, необходимой для выполнения продолжительной физической работы. Эту функцию инсулин выполняет, активируя синтез гликогена в мышцах и печени и стимулируя превращение низкомолекулярных продуктов обмена веществ в триглицериды, которые откладываются в жировых депо. Активация накопления энергии в форме гликогена ограничивается возможностями гипертрофии мышц и печени, тогда как увеличивать запасание триглицеридов в жировых депо инсулин может практически безгранично.

Взаимосвязь между эффективностью активации инсулином продукции и отложения тригли-



Связь между концентрацией циркулирующего в крови инсулина и интенсивностью накопления жировых отложений, определяющих эффективность потребления глюкозы тканями и ее уровень в плазме крови. (Пунктир — концентрация сахара в крови, сплошная линия — интенсивность липогенного действия инсулина).

церидов в жировой ткани и других органах и уровнем глюкозы в крови схематически показана на рисунке.

В соответствии с предложенной гипотезой, накопление энергии в виде жировых отложений прямо зависит от концентрации инсулина в крови. Чем больше возрастает уровень инсулина у здоровых индивидов без другой патологии, тем больше усиливается продукция липидов и их отложение в жировых депо. При крайнем снижении уровня инсулина синтезируемые или поступающие с пищей липиды не превращаются в триглицериды и не откладываются в адипоцитах. При чрезвычайной активации функции инсулина продукция триглицеридов возрастает до такой степени, что они переполняют жировые депо и проникают в другие органы, индуцируя развитие различной патологии.

Поэтому крайние проявления естественной функции инсулина — активации накопления энергии, необходимой для выполнения продолжительной физической работы, индуцируют сходное повышение уровня низкомолекулярных продуктов липидного обмена, которые вытесняют глюкозу из энергетического обмена и индуцируют СД.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Панков Ю.А. 2013. Мутации в ключевых генах, контролирующих развитие ожирения и сахарного диабета. *Молекуляр. биология*, **47**, 38–49.
2. Shulman G.I. 2000. Cellular mechanism of insulin resistance. *J. Clin. Invest.* **106**, 171–176. doi: 10.1172/JCI10583.
3. Randle P.J. 1995. Metabolic fuel selection: general integration at the whole-body level. *Proc. Nutritional Soc.* **54**, 317–327.
4. Randle P.J., Priestman D.A., Mistry S., Halsall A. 1994. Mechanisms modifying glucose oxidation in diabetes. *Diabetologia*. **37**, Suppl. 2. 155–161.
5. Randle P.J. 1998. Regulatory interaction between lipids and carbohydrates: the glucose fatty acid cycle after 35 years. *Diabetes Metab. Rev.* **14**, 263–283.
6. Коллер Э.А., Аксиди Д., Тейлор С.И. 2003. Мутации в гене рецептора инсулина у пациентов с инсулинорезистентностью. В кн. *Молекулярная эндокринология. Фундаментальные исследования и их отражение в клинике*. Ред. Вайнтрауб Б.Д. М.: Медицина, 277–290.
7. Atabek M.E., Pirgon O. 2006. Some effect of metformin on insulin resistance in an infant with leprechaunism. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* **19**, 1257–1261.
8. Thiel C.T., Knebel B., Knerr I., Sticht H., Muller-Wieland D., Zenker M., Reis A., Drr H.G., Rauch A. 2008. Two novel mutations in the insulin binding subunit of the insulin receptor gene without insulin binding impairment in a patient with Robson-Mendenhall syndrome. *Mol. Genet. Metab.* **94**, 356–362.
9. Garg A., Wilson R., Barnes R., Arioglu E., Zaidi Z., Gurakan F., Kocak N., O’Rahilly S., Taylor S.L., Patel S.B., Bowcock A.M. 1999. A gene for congenital generalized lipodystrophy maps to human chromosome 9q34. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **84**, 3390–3394. doi: 10.1210/jc.84.9.3390.
10. Agarwal A.K., Arioglu E., De Almeida S., Akkoc N., Taylor S.I., Bowcock A.M., Barnes R.I., Garg A. 2002. *AGPAT2* is mutated in congenital generalized lipodystrophy linked to chromosome 9q34. *Nat. Genet.* **31**, 21–23. doi: 10.1038/ng880.
11. Magré J., Delépine M., Khallouf E., Gedde-Dahl T. Jr, Van Maldergem L., Sobel E., Papp J., Meier M., Mégerandé A., Bachy A., Verloes A., d’Abronso F.H., Seemanová E., Assan R., Baudic N., Boueuf C., Czernichow P., Huet F., Grigorescu F., de Kerdanet M., Lacombe D., Labrune D., Lanza M., Loret H., Matsuda F., Navarro J., Nivelon-Chevalier A., Polak M., Rpbert J.J., Tric P., Tubiana-Rufi N., Vigoroux C., Weissenbach J., Savasta S., Maassen J.A., Trygstad O., Bogolho P., Ere-

- itas P., Medina J.L., Bonnicci F., Loyson G., Panz V.R., Raal F.J., O'Rahilly S., Stephenson T., Kahn C.R., Lathrop M., Capeau J. 2001. Identification of the gene altered in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy on chromosome 11q13. *Nat. Genet.* **28**, 365–370. doi: 10.1038/ng585.
12. Friedman J.M. 2011. Leptin and the regulation of body weight. *Keio J. Med.* **60**, 1–9.
13. Oral E.A., Simha V., Ruiz E., Andewelt A., Premkumar A., Snell P., Wagner A.J., DePaoli A.M., Reitman M., Taylor S.I., Gordon P., Garg A.M. 2002. Leptin-replacement therapy for lipodystrophy. *N. Engl. J. Med.* **346**, 570–578.
14. Petersen K.F., Oral E.A., Dufour S., Befroy D., Ariyan C., Yu C., Cline G.W., DePaoli A.M., Taylor S.I., Gordon P., Shulman G.I. 2002. Leptin reverses insulin resistance and hepatic steatosis in patients with severe lipodystrophy. *J. Clin. Invest.* **109**, 1345–1350. doi: 10.1172/JCI200215001.
15. Ebihara K., Kusakabe T., Hirata M., Masuzaki H., Miyazawa T., Hayashi T., Hosoda K., Ogawa Y., DePaoli A.M., Fukushima M., Nakao K. 2007. Efficacy and safety of leptin-replacement therapy and possible mechanisms of leptin actions in patients with generalized lipodystrophy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **92**, 532–541. doi: 10.1210/jc.2006-1546.
16. Javor E.D., Cochran E.K., Musso C., Young J.R., DePaoli A.M., Gordon P. 2005. Long-term efficacy of leptin replacement in patients with generalized lipodystrophy. *Diabetes.* **54**, 1994–2002.
17. Chan J.L., Lutz K., Cochran E., Huang W., Peters Y., Weyer C., Gordon P. 2011. Clinical effects of long-term metreleptin treatment in patients with lipodystrophy. *Endocr. Pract.* **17**, 922–932. doi: 10.4158/EP11229.OR.
18. Lungu A.O., Zedah E., Goodling A., Cochran E., Gordon P. 2012. Insulin resistance is a sufficient basis for hyperandrogenism in lipodystrophic women with polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **97**, 563–567. doi: 10.1210/jc.2011-1896.
19. Bertrand J., Lahlou N., Charpentier T.L., Sebag G., Leka S., Polak M., Tubiana-Rufi N., Lacombe D., de Kerdanet M., Huet F., Robert J.-J., Chevenne D., Gressens P., Lévy-Machal C. 2010. Resistance to leptin-replacement therapy in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy: an immunological origin. *Eur. J. Endocrinol.* **162**, 1083–1091. doi:10.1530/EJE-09-1027.
20. Irigoyen O., Cuartero G.B., Castellanos B.R., Locruz T.M., Gila G.A.L., Casado G.I., López H.F., Tomás L.C., Etxebarrial R.I., Garcia L.M.J., Rigual R.M. 2012. Ketoacidosis at onset of type 1 diabetes mellitus in pediatric age in Spain and review of the literature. *Pediatr. Endocrinol. Rev.* **9**, 669–671
21. Kapellen T., Vogel C., Telleis D., Siekmeyer M., Kiess W. 2012. Treatment of diabetic ketoacidosis (DKA) with 2 different regimens regarding fluid substitution and insulin dosage (0.025 vs. 0.1 units/kg/h). *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* **120**, 273–276. doi: 10.1055/s-0031-1299706.
22. Stojanovic V., Ihle S. 2011. Role of beta-hydroxybutyric acid in diabetes ketoacidosis. *Can. Vet. J.* **52**, 426–430.
23. Landsdown A.J., Barton J., Lowes L., Warner J., Williams D., Gregory J.W., Harvey J.W. 2012. Prevalence of ketoacidosis at diagnosis of childhood onset type 1 diabetes in Wales from 1991 to 2009 and effect of a publicity campaign. *Diabet. Med.* **29**, 1506–1509.
24. Müller G., Ertl J., Gerl M., Preibisch G. 1997. Leptin impairs metabolic actions of insulin in isolated rat adipocytes. *J. Biol. Chem.* **272**, 10585–10593. doi: 10.1074/jbc.272.16.10585.
25. Accili D., Drago J., Lee E.J., Johnson M.D., Cool M.H., Salvatore P., Asico L.D., José P.A., Taylor S.I., Westphal H. 1996. Early neonatal death in mice homozygous for null allele of the insulin receptor gene. *Nat. Genet.* **12**, 106–109. doi: 10.1038/ng0196-106.
26. Joshi R.L., Lamothe B., Cardonier N., Mesbah K., Monthieux E., Jami J., Bucchini D. 1996. Targeted disruption of the insulin receptor gene in mouse results in neonatal lethality. *EMBO J.* **15**, 1542–1547.
27. Pagel-Langenickel I., Bao J., Pang L., Sack M.N. 2010. The role of mitochondria in the pathophysiology of skeletal muscle insulin resistance. *Endocrine Review*, **31**, 25–51. doi: 10.1210/er.2009-0003.
28. Brüning J.C., Michael M.D., Winnay J.N., Hayashi T., Hörsch D., Accili D., Goodyear L.J., Kahn C.R. 1998. A muscle-specific insulin receptor knockout exhibits feature of the metabolic syndrome of NIDDM without altered glucose tolerance. *Mol. Cell.* **2**, 559–569. doi: 10.1016/S1097-2765(00)80155-0.
29. Blüher M., Michael M.D., Peroni O.D., Ueki K., Carter N., Khan B.B., Khan C.R. 2002. Adipose tissue selective insulin receptor knockout protects against obesity and obesity-related glucose intolerance. *Dev. Cell.* **3**, 25–38. doi: 10.1016/S1534-5807(02)00199-5.
30. Lauro D., Kido Y., Castle A.L., Zarnowski M.J., Hayashi H., Ebina Y., Accili D. 1998. Impaired glucose tolerance in mice with targeted impairment of insulin action in muscle and adipose tissue. *Nat. Genet.* **20**, 294–298. doi: 10.1038/3112.
31. Baudry A., Jackerott M., Lamothe B., Kozyrev S.V., Leroux L., Durel B., Saint-Just S., Joshi R.L. 2002. *Gene.* **299**, 219–225. doi:10.1016/S0378-1119(02)01075-2.
32. Okamoto H., Nakae J., Kitamura N., Park B.-C., Dragatsis I., Accili D. 2004. Transgenic rescue of insulin receptor-deficient mice. *J. Clin. Invest.* **114**, 214–223. doi: 10.1172/JCI200421645.
33. Brüning J.C., Gautam D., Burks D.J., Gillette J., Schubert M., Orban P.C., Klein R., Krone W., Müller-Wieland D., Kahn C.R. 2000. Role of brain insulin receptor in control of body weight and reproduction. *Science.* **289**, 2122–2125. doi: 10.1126/science.289.5487.2122.
34. Kulkarni R., Brüning J.C., Winnay J.N., Postic C., Magnuson M.A., Khan C.R. 1999. Tissue-specific knockout of the insulin receptor in pancreatic  $\beta$  cells creates an insulin secretory defect similar to that in type 2 diabetes. *Cell.* **96**, 329–339. doi: 10.1016/S0092-8674(00)80546-2.