

糖尿病と α リポ酸

① α リポ酸は、グルコースを細胞内に取り込む働きを助ける。

α リポ酸はAMPKを介してGLUT4を活発にさせ、細胞内の小胞から細胞膜へトランスポートさせて血液中のグルコースを細胞内に取り込むのを促進させる。

S体 α リポ酸ではかえってGLUT4の膜への移行を阻害し、細胞中のGLUT4も減少させるので、 α リポ酸の経口剤を使うときは注意しなければならない。

② α リポ酸はグルコースを燃焼させて、血糖値を低下させる。

(HbA1Cについては低下させる。という文献と低下させないという文献がある。)
ただし、長期に α リポ酸を点滴した症例はない。

グルコースは解糖系で分解されてピルビン酸になり、ミトコンドリアでピルビン酸脱水素酵素においてアセチルCoAになってTCA回路で代謝されるが、 α リポ酸はこのピルビン酸脱水素酵素活性化を高める。

(ただし経口剤に含まれているS体の α リポ酸はむしろ阻害する。)

α リポ酸はまた、TCA回路内の α ケトグルタル酸からサクシニルCoAの反応も促進する。

③ α リポ酸はAMPKを介して、脂肪酸を β 酸化して燃焼させ、肝細胞での脂肪酸合成とコレステロール合成を阻害する。(「 α リポ酸と β 酸化」の項 参照)

④ α リポ酸はインスリン抵抗性を改善する。

1、脂肪細胞から遊離されるFFAやTNF α はGLUT4を膜に移送できなくさせてインスリン抵抗性を示すが、 α リポ酸はAMPKを介してインスリンとは別の経路でGLUT4を貯蔵小胞から、細胞膜へのGLUT4の移送を促進して、筋肉細胞内へのグルコース取り込みを増加させる。

2、 α リポ酸はAMPKを介してFFAの β 酸化を亢進させて、エネルギー消費を促進し、脂肪蓄積を減少させる。また脂肪酸合成も抑制して肥満を改善させる。脂肪細胞が小型化するとアディポネクチンを増加させ、かつTNF α 、FFA、レジスチン、PAI-1を低下させて、インスリン抵抗性を改善する。

3、 α リポ酸は強い抗酸化作用によってNF κ Bの活性を低下させる。脂肪細胞とマクロファージの相互作用や好中球、リンパ球、マクロファージの脂肪細胞への浸潤によって生じた脂肪組織炎症に対し α リポ酸はNF κ Bの活動性を低下させて、アデポサイトカイン産生調節の異常を抑制することが予想される。

⑤ α リポ酸は血管内皮細胞をグルコースやFFAによる障害から守り、毛細血管を拡張させて糖尿病性神経障害などの糖尿病合併症を改善させる。

グルコースおよびFFAの増加は血管内皮細胞のミトコンドリア膜の過分極を引き起こし、ミトコンドリアROS産生を増加させ、ミトコンドリアDNAを障害してミトコンドリアのエネルギー産生を低下させる。

過剰なROSにより、eNOSの発現や活性は低下し、内皮細胞から放出されるNOが阻害され、内皮依存性血管拡張反応が低下する。

NOが失われると、新たなミトコンドリア形成が低下しさらに基質利用能が低下する。

この悪循環において、ミトコンドリアをターゲットとする抗酸化物質である α リポ酸は血管内皮細胞のミトコンドリアのグルコースやFFAを低下させて、ROSによる障害から守ることにより、血管内皮細胞機能障害を改善させる。