

## 支链氨基酸与 2 型糖尿病的联系\*

王佳美 综述, 刘欣跃<sup>△</sup> 审校

(兰州大学第二医院检验中心, 甘肃兰州 730030)

**摘 要:** 维持葡萄糖稳态需要胰岛素, 尽管胰岛素敏感性对代谢健康很重要, 但导致胰岛素抵抗的机制仍不清楚。支链氨基酸(BCAA)是必需氨基酸, 是直接和间接的营养信号。尽管 BCAA 已被报道能改善代谢健康, 但 BCAA 血浆水平的升高与代谢紊乱和发生胰岛素抵抗以及 2 型糖尿病(T2DM)的高风险有关。BCAA 可激活雷帕霉素复合物(mTORC)1 的哺乳动物靶点引起胰岛素抵抗。此外, 肥胖患者可能会出现 BCAA 氧化代谢缺陷, 导致 BCAA 和有毒中间产物的进一步积累。本文就 BCAA 诱导 mTORC1 激活的机制, 雷帕霉素(mTOR)的激活在胰岛素敏感性方面的影响进行综述。

**关键词:** 支链氨基酸; 胰岛素抵抗; 雷帕霉素复合物 1; 2 型糖尿病

**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2019.05.021

**中图法分类号:** R587.1

**文章编号:** 1673-4130(2019)05-0590-04

**文献标识码:** A

## Branched-chain amino acid and type 2 diabetes: what's the link\*

WANG Jiamei, LIU Xinyue<sup>△</sup>

(Medical Laboratory Center, Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730030, China)

**Abstract:** Insulin is needed to maintain glucose homeostasis. Although insulin sensitivity is important for metabolic health, the mechanism of insulin resistance remains unclear. Branched-chain amino acid (BCAA) is a necessary amino acid and a direct and indirect nutritional signal. Although BCAA has been reported to improve metabolic health, elevated plasma levels of BCAA are associated with metabolic disorders, insulin resistance and high risk of type 2 diabetes mellitus (T2DM). BCAA can activate mammalian target of rapamycin complex 1 (mTORC 1) to induce insulin resistance. In addition, obese patients may have BCAA oxidative metabolic deficiencies, leading to further accumulation of BCAA and toxic intermediates. This article reviews the mechanism of BCAA induced mTORC 1 activation and the effect of rapamycin (mTOR) activation on insulin sensitivity.

**Key words:** branched-chain amino acids; insulin resistance; mammalian target of rapamycin complex 1; type 2 diabetes

支链氨基酸(BCAA)是必需氨基酸, 由亮氨酸、异亮氨酸和缬氨酸组成<sup>[1]</sup>, 是直接或间接影响代谢的重要营养信号。BCAA 在膳食蛋白质中相对丰富, 占蛋白质摄入量的 15%~20%, 而且在摄入含蛋白质的膳食后增加<sup>[2]</sup>。研究表明, BCAA 丰富饮食与代谢健康之间存在正相关关系, 包括体质量调节、肌肉蛋白质合成和葡萄糖稳态<sup>[2-3]</sup>。尽管 BCAA 对代谢健康有积极影响, 但 BCAA 水平的升高与人类和啮齿类动物发生胰岛素抵抗和 2 型糖尿病(T2DM)风险的增加有关<sup>[4]</sup>。

## 1 BCAA 与代谢

### 1.1 BCAA 的代谢过程 BCAA 是不能在生物体中

从头合成的必需氨基酸, 循环 BCAA 的水平可以通过饮食摄入和组织中蛋白质降解来生成, 饮食中这些氨基酸主要存在于肉、鸡、鱼、乳制品和鸡蛋中<sup>[1]</sup>。机体摄入蛋白质后, BCAA 在外周组织中代谢, 支链氨基酸转移酶(BCATm)的线粒体亚型催化代谢反应的第一步, 这一过程需要吡哆醛作为氨基载体, 通过该过程 BCAA 与 2-酮戊二酸产生支链酮酸和谷氨酸。BCAA 代谢途径的下一步由多酶线粒体支链  $\alpha$ -酮酸脱氢酶复合物(BCKDC)催化<sup>[2]</sup>。BCKDC 将亮氨酸、缬氨酸和异亮氨酸不可逆地氧化成它们各自的酮酸, 形成乙酰辅酶 A、丙酰辅酶 A 和 2-甲基丁酰辅酶 A, 进入三羧酸(Krebs)循环, 导致 ATP 形成<sup>[3-5]</sup>, 提供宿

\* 基金项目: 兰州大学第二医院 2015 年度第一批院内博士基金资助项目(ynbskyjj2015-1-03)。

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: liuxy@lzu.edu.cn。

本文引用格式: 王佳美, 刘欣跃. 支链氨基酸与 2 型糖尿病的联系[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(5): 590-593.

主进行生命活动所需能量,参与机体代谢健康。

另一方面,BCAA 可通过减少食物摄入量向能量平衡进行负反馈调节。雷帕霉素(mTOR)是氨基酸和胰岛素之间相互干扰的重要信号传递介质。下丘脑亮氨酸是一种能通过激活哺乳动物的 mTOR 靶点来减少摄食量的营养信号<sup>[6]</sup>,在快速进食过程中,mTOR 在下丘脑内侧弓状核(ARC)神经元内被强烈地、选择性地激活,下丘脑内侧基底部(MBH)中的亮氨酸水平参与前脑/后脑神经回路,通过减少食物摄入量负反馈调节能量平衡<sup>[7]</sup>。COTA 等<sup>[6]</sup>认为,机体通过这些下丘脑 BCAA 敏感反应可维持生物体的代谢平衡。

**1.2 BCAA 血浆水平升高的机制** BCAA 作为合成代谢信号可评估能量消耗组织如骨骼肌和脂肪组织的生长。BCAA 能通过刺激雷帕霉素复合物(mTORC)1 信号通路来调节 mRNA 的翻译,即亮氨酸激活的 mTOR 通过增加利用其下游效应蛋白真核起始因子 eIF4E 和磷酸化 eIF4G,加快 mRNA 翻译,从而加速蛋白质的合成<sup>[8]</sup>。但在肥胖和 T2DM 胰岛素抵抗患者的脂肪组织中,BCAA 代谢酶基因的表达通过一种不确定机制而显著降低,从而导致血浆 BCAA 水平升高<sup>[9]</sup>。如 BCKDC 作为催化 BCAA 代谢过程的一种多酶复合物,其表达和活性可以通过许多与肥胖、胰岛素抵抗和 T2DM 有关的代谢因子来改变。BCKDC 及其激活因子蛋白磷酸酶 1K(PPM1K)线粒体亚型的突变可导致 BCAA 和支链  $\alpha$ -酮酸(BC-KA)的积累<sup>[10-11]</sup>,通过急性运动<sup>[12]</sup>或调节 BCKA<sup>[13]</sup>改变的 BCKDC 活性也可以调节血浆 BCAA 水平,而 BCKDHA、PPM1K、IVD 和 KLF15 已被指定为人类肥胖和(或)T2DM 的候选基因。实际上,对胶质细胞、大脑皮层或大鼠肝细胞使用集中 BCKA 或用亮氨酸的  $\alpha$ -酮酸( $\alpha$ -KIC)治疗,都会使线粒体功能紊乱<sup>[14]</sup>,导致 BCAA 代谢障碍,诱导机体 BCAA 血浆水平升高。

## 2 BCAA 与 T2DM

**2.1 BCAA 诱导胰岛素抵抗的机制** 胰岛素抵抗是导致 T2DM 代谢失调的主要和最早发现的缺陷之一<sup>[15]</sup>。多项流行病学研究表明,循环 BCAA 的空腹水平增加与胰岛素抵抗增加有关<sup>[2]</sup>。最近的一项研究表明,BCAA 水平通过促进脂肪在肌肉中积累,跨血管内皮运输 3-羟基异丁酸(一种 BCAA 缬氨酸的分解代谢中间产物)而引起胰岛素抵抗<sup>[16]</sup>。然而,其他研究表明,循环 BCAA 水平增加可能是胰岛素作用受损的结果,并且仅是胰岛素抵抗增加的标志物<sup>[16]</sup>。因此,BCAA 与胰岛素抵抗的关系值得进一步探讨。

尽管目前尚不清楚 BCAA 是否是胰岛素抵抗的致病因素,或者是否是胰岛素作用受损的生物标志

物,但 BCAA 营养信号在胰岛素抵抗中的参与已经出现。高水平的 BCAA 持续激活 mTORC1,通过磷酸化胰岛素受体底物 1(IRS-1)导致胰岛素抵抗。mTOR 是一种丝氨酸/苏氨酸激酶,属于磷脂酰肌醇激酶(PIK)相关蛋白激酶家族。mTOR 信号可调节细胞的生长、分化、存活和代谢等关键的发育过程<sup>[17]</sup>。mTOR 至少存在于 2 个生化性质和功能不同的复合物中,即 MTORC1 和 MTORC2<sup>[18]</sup>。mTORC1 从多种细胞外和细胞内信号通路,如生长因子、细胞能量状态、细胞氧水平和氨基酸利用率来调节细胞生长。mTORC1 由 mTOR 的调节相关蛋白组成,其最著名的下游靶标是 4EBP1 和 S6K1,它们调节 mRNA 翻译起始和延伸,从而调节蛋白质合成<sup>[17]</sup>。胰岛素可激活 mTOR,然后激活 mTORC1 下游靶标核糖体 S6K1,通过磷酸化 S6 调节蛋白翻译的起始和延伸<sup>[19]</sup>。与 YU 等<sup>[20]</sup>的研究结果一致,激活的 mTOR 或激活的 S6K1 磷酸化 IRS-1,导致胰岛素信号传导受阻。另一方面,BCAAs 激活的 mTORC1 抑制 IRS-1 产生,导致胰岛素传导阻滞,产生胰岛素抵抗。

此外,蛋白激酶 B(PKB,又称 Akt)与 mTOR/S6K1 存在负反馈调节,抑制胰岛素反应,Akt 通过磷酸化结节性硬化复合体 1/2(TSC1/2)活化 mTOR/S6K1,而高活性 S6K1 和 mTOR 通过诱导 IRS-1 丝氨酸磷酸化负调节 Akt,破坏其与胰岛素受体的相互作用并导致降解。在胰岛素抵抗的受试者中,如肥胖和 T2DM 患者,长期高水平的氨基酸可以维持 mTOR/S6K1 的超活化,其共同作用以建立负反馈通路,如增加葡萄糖摄取和糖原合成,降低葡萄糖合成。BCAAs 和膳食蛋白质还可促进胰高血糖素样肽-1(GLP-1)的释放<sup>[21]</sup>,影响小鼠的胰岛素应答和胰岛素内分泌效应。

**2.2 BCAA 血浆水平升高与 T2DM 的相关性** 最近的代谢组学研究和综合代谢谱研究表明,在某些肥胖或 T2DM 动物模型以及在肥胖或 T2DM 患者中,存在正常氨基酸代谢紊乱和特定氨基酸(通常为 BCAA)水平增加<sup>[22-23]</sup>。伴随着持续的 mTORC1 的激活,BCAA 的代谢障碍与胰岛素抵抗和 T2DM 存在明显的相关性,因为血浆中可能存在毒性中间产物和 BCAA 水平的积累。

COTA 等<sup>[6]</sup>指出,BCAA、芳香族氨基酸和 BCAA 副产物与胰岛素敏感性和稳态模型评估胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)的相关性最强。此外,BCAA 与胰岛素抵抗的优先关联在正常体质量健康人群中也被证实。用质谱法测定 191 种代谢物的结果表明,BCAA 和甘油水平的下降对胰岛素敏感性有很强的预测作用<sup>[24]</sup>。CHEN 等<sup>[22]</sup>进行的一项病例对照研究表明,血浆 BCAA 水平与空腹胰岛素水平相关,并能

预测未来糖尿病的风险,特别是在肥胖者和空腹血糖水平升高的人群中。同时,HATTERSLEY 等<sup>[25]</sup>指出,在不改变体质量的前提下,少脂饮食可以调节氨基酸和 BCAA 代谢信号,提示氨基酸代谢信号可以用来评估糖尿病的风险。此外,FIEHN 等<sup>[26]</sup>的研究证实了 BCAA 信号与胰岛素抵抗之间的联系,在美国 T2DM 女性受试者中,>350 种代谢物中的亮氨酸和缬氨酸水平增加。而且,BCAA 水平的升高预示着将来可能出现胰岛素抵抗或 T2DM<sup>[27]</sup>。

因此,BCAA 虽然未确定为胰岛素抵抗或 T2DM 的致病因素,但其与胰岛素抵抗和 T2DM 的高度相关性可作为预测因子,检测 T2DM 的发生风险和发展进程。

### 3 治疗靶点

T2DM 是一种复杂多基因疾病,通常与肥胖有关。因此,T2DM 患者可从饮食方面改善病情。研究表明动物蛋白与发生 T2DM 有较高的相关性,而蔬菜蛋白则与较低的 T2DM 风险有关<sup>[28]</sup>。这些结果表明,蛋白质来源除了数量外,还可能与 T2DM 的发展有关。事实上,肉类,特别是红肉的摄入量增加,导致患 T2DM 的风险更高<sup>[29]</sup>。因此,对于易患糖尿病的人群或者 T2DM 患者而言,应注意饮食中总蛋白和动物蛋白的摄入,从饮食方面改善身体代谢健康,提高患者身体素质和预后。

另一方面,过氧化物酶体增殖物激活受体- $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) 配体有胰岛素致敏作用,其包括胰岛素敏化噻唑烷二酮类药物,可参与数百个基因的转录与调控。PPAR $\gamma$  配体已广泛用于研究影响胰岛素敏感性的生理和分子变化<sup>[30]</sup>,BCAA 途径的诱导程度与 PPAR $\gamma$  配体处理诱导的胰岛素敏感程度相关。PPAR $\gamma$  配体治疗特异性与胰岛素敏感程度和 BCAA 代谢途径的调节相关,数据表明 PPAR $\gamma$  配体可诱导脂肪组织中 BCAA 降解,可作为补偿性代谢转变,在肥胖的营养过剩状态下减轻 BCAA 水平,降低机体的胰岛素抵抗。因此,治疗 T2DM 可从降低患者体内 BCAA 水平着手,增强机体的胰岛素敏感程度,进一步改善病情。

### 4 结 论

尽管 BCAA 补充和富含 BCAA 的饮食有积极作用,由于循环 BCAA 水平,胰岛素抵抗性肥胖症和 T2DM 之间的关联,BCAA 水平作为未来胰岛素抵抗或 T2DM 的预测因子也将被考虑。升高的 BCAA 刺激 mTORC1 和 IRS-1 丝氨酸磷酸化后导致胰岛素抵抗和其他代谢紊乱。然而,最近的研究引发了关于由 BCAA 水平生理变化引起的 mTOR 激活是否足以或必需引起胰岛素抵抗和随后的代谢紊乱的问题。最近的研究发现,直至糖尿病发病后 6 个月,UCD-

T2DM 大鼠模型中 BCAA 水平未升高<sup>[31]</sup>。这些结果提示,BCAA 水平的增加不足以引起大鼠模型系统中的胰岛素抵抗和 T2DM,BCAA 代谢受损也会增加胰岛素抵抗患者的 BCAA 水平。另一方面,BCAA 的积累促进了与应激酶刺激和  $\beta$  细胞凋亡相关的线粒体功能障碍<sup>[2]</sup>,这些通常与胰岛素抵抗和 T2DM 有关。因此,高水平 BCAA 在代谢中所起的作用值得进一步研究。

总之,最近的研究提出了 BCAA 与胰岛素抵抗之间的密切关联,BCAA 增加可诱导胰岛素抵抗的机制。有关 BCAA 信号传导途径和 BCAA 代谢的新发现拓宽了对胰岛素抵抗的认识。然而,BCAA 是否仅仅是胰岛素抵抗的标志物,或者它们是否是胰岛素抵抗的直接促成因素仍不确定。此外,BCAA 的信号通路和代谢可能成为治疗胰岛素抵抗和 T2DM 的治疗靶点。因此,以降低机体 BCAA 水平的 PPAR $\gamma$  配体治疗可作为新的治疗靶点,进一步改善 T2DM 的治疗水平。

### 参考文献

- [1] KATSANOS C S, KOBAYASHI H, SHEFFIELD-MOORE M, et al. A high proportion of leucine is required for optimal stimulation of the rate of muscle protein synthesis by essential amino acids in the elderly[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2006, 291(2): E381-E387.
- [2] LYNCH C J, ADAMS S H. Branched-chain amino acids in metabolic signalling and insulin resistance[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2014, 10(12): 723-736.
- [3] ADEVA-ANDANY M M, LÓPEZ-MASIDE L, DONA-PETRY-GARCÍA C, et al. Enzymes involved in branched-chain amino acid metabolism in humans [J]. *Amino Acids*, 2017, 49(6): 1005-1028.
- [4] ZHANG S, ZENG X, REN M, et al. Novel metabolic and physiological functions of branched chain amino acids: a review[J]. *J Anim Sci Biotechnol*, 2017, 8(3): 501-512.
- [5] GAR C, ROTTENKOLBER M, PREHN C, et al. Serum and plasma amino acids as markers of prediabetes, insulin resistance, and incident diabetes[J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2018, 55(1): 21-32.
- [6] COTA D, PROULX K, SMITH K A, et al. Hypothalamic mTOR signaling regulates food intake[J]. *Science*, 2006, 312(5775): 927-930.
- [7] BLOUET C, JO Y H, LI X S, et al. Mediobasal hypothalamic leucine sensing regulates food intake through activation of a hypothalamus-brainstem circuit[J]. *J Neurosci*, 2009, 29(26): 8302-8311.
- [8] VARY T C, LYNCH C J. Nutrient signaling components controlling protein synthesis in striated muscle[J]. *J Nutr*, 2007, 137(8): 1835-1843.
- [9] LACKEY D E, LYNCH C J, OLSON K C, et al. Regula-

- tion of adipose branched-chain amino acid catabolism enzyme expression and cross-adipose amino acid flux in human obesity[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2013, 304(11):E1175-E1187.
- [10] ZIMMERMAN H A, OLSON K C, CHEN GANG, et al. Adipose transplant for inborn errors of branched chain amino acid metabolism in mice[J]. *Mol Genet Metab*, 2013, 109(4):345-353.
- [11] OYARZABAL A, MARTÍNEZ-PARDO M, MERINERO B, et al. A novel regulatory defect in the branched-chain  $\alpha$ -keto acid dehydrogenase complex due to a mutation in the PPM1K gene causes a mild variant phenotype of maple syrup urine disease[J]. *Hum Mutat*, 2013, 34(2):355-362.
- [12] XU M, NAGASAKI M, OBAYASHI M, et al. Mechanism of activation of branched-chain  $\alpha$ -keto acid dehydrogenase complex by exercise[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, 287(3):752-756.
- [13] PAXTON R, HARRIS R A. Regulation of branched-chain  $\alpha$ -ketoacid dehydrogenase kinase[J]. *Arch Biochem Biophys*, 1984, 231(1):48-57.
- [14] LU G, SUN H, SHE P, et al. Protein phosphatase 2Cm is a critical regulator of branched-chain amino acid catabolism in mice and cultured cells[J]. *J Clin Invest*, 2009, 119(6):1678-1687.
- [15] DEFRONZO R A, TRIPATHY D. Skeletal muscle insulin resistance is the primary defect in type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(Suppl 2):S157-S163.
- [16] CHOLSOON J, OH S F, SHOGO W, et al. A branched chain amino acid metabolite drives vascular transport of fat and causes insulin resistance;[J]. *Nat Med*, 2016, 22(4):421-426.
- [17] ZONCU R, EFEYAN A, SABATINI D M. mTOR: from growth signal integration to cancer, diabetes and ageing[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2011, 12(1):21-35.
- [18] BAR-PELED L, SABATINI D M. Regulation of mTORC1 by amino acids[J]. *Trends Cell Biol*, 2014, 24(7):400-406.
- [19] MA X M, BLENIS J. Molecular mechanisms of mTOR-mediated translational control[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2009, 10(5):307-318.
- [20] YU Y, YOON S O, POULOGIANNIS G, et al. Phosphoproteomic analysis identifies Grb10 as an mTORC1 substrate that negatively regulates insulin signaling[J]. *Science*, 2011, 332(635):1322-1326.
- [21] NILSSON M, HOLST J J, BJÖRCK I M. Metabolic effects of amino acid mixtures and whey protein in healthy subjects: studies using glucose-equivalent drinks[J]. *Am J Clin Nutr*, 2007, 85(4):996-1004.
- [22] CHEN T, NI Y, MA X, et al. Branched-chain and aromatic amino acid profiles and diabetes risk in Chinese populations[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:20594.
- [23] KNEBEL B, STRASSBURGER K, SZENDROEDI J, et al. Specific metabolic profiles and their relationship to insulin resistance in recent-onset type 1 and type 2 diabetes[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(5):2130-2140.
- [24] SHAHAM O, WEI R, WANG T J, et al. Metabolic profiling of the human response to a glucose challenge reveals distinct axes of insulin sensitivity[J]. 2008, 4:214.
- [25] HATTERSLEY J G, PFEIFFER A F, RODEN M, et al. Modulation of amino acid metabolic signatures by supplemented isoenergetic diets differing in protein and cereal fiber content[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(12):E2599-E2609.
- [26] FIEHN O, GARVEY W T, NEWMAN J W, et al. Plasma metabolomic profiles reflective of glucose homeostasis in non-diabetic and type 2 diabetic obese African-American women[J]. *PLoS One*, 2010, 5(12):e15234.
- [27] MCCORMACK S E, SHAHAM O, MCCARTHY M A, et al. Circulating branched-chain amino acid concentrations are associated with obesity and future insulin resistance in children and adolescents[J]. *Pediatr Obes*, 2013, 8(1):52-61.
- [28] MALIK V S, LI Y P, TOBIAS D K, et al. Dietary protein intake and risk of type 2 diabetes in US men and women[J]. *Am J Epidemiol*, 2016, 183(8):715-728.
- [29] PAN A N, SUN Q I, BERNSTEIN A M, et al. Red meat consumption and risk of type 2 diabetes: 3 cohorts of US adults and an updated meta-analysis[J]. *Am J Clin Nutr*, 2011, 94(4):1088-1096.
- [30] HSIAO G, CHAPMAN J, OFRECIO J M, et al. Multi-tissue, selective PPAR $\gamma$  modulation of insulin sensitivity and metabolic pathways in obese rats[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2011, 300(1):E164-E174.
- [31] PICCOLO B D, GRAHAM J L, STANHOPE K L, et al. Plasma amino acid and metabolite signatures tracking diabetes progression in the UCD-T2DM rat model[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2016, 310(11):E958-E969.

(收稿日期:2018-10-20 修回日期:2018-12-02)