

NAD⁺代谢与胰岛素抵抗

林思妮, 吴东颖*

(潍坊市抗衰老研究重点实验室, 山东荆卫生物科技有限公司, 潍坊 261000)

摘要: 在哺乳动物细胞中, 能量感应通路对维持能量生产和消耗之间的平衡非常重要, 这些途径失衡会导致胰岛素异常等各种紊乱。烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine denuclearize, NAD)是一种重要辅因子, 也是一种能量敏感代谢物, 介导各种生物过程。NAD分为氧化型NAD⁺(文中主要以NAD⁺进行阐述)和还原型NADH。随年龄增加和代谢异常, NAD⁺含量下降, 也伴随ATP降低, 影响胰岛素信号转导和合成过程。在糖尿病中, NAD⁺的代谢也发现了异常现象。本文从NAD⁺代谢对胰岛素抵抗产生的影响进行阐述。找寻增加NAD⁺合成和减少NAD⁺消耗的方法将是缓解糖尿病的有效方法。但目前缺乏相关的临床试验, 这或是今后的研究方向。

关键词: NAD⁺合成; NAD⁺消耗; 胰岛素抵抗; 胰岛素代谢异常

NAD⁺ metabolism and insulin resistance

LIN Sini, WU Dongying*

(Weifang Key Laboratory of Anti-Aging Research,

Shandong Jingsanitary Products Technology Co., LTD., Weifang 261000, China)

Abstract: Energy-sensing pathways in mammalian cells are critical for maintaining the balance between energy production and consumption, and imbalances in these pathways can lead to a variety of disorders, including insulin abnormalities. Nicotinamide adenine denuclearize (NAD) is a critical cofactor and an energy-sensitive metabolite that mediates a number of biological processes. NAD is further subdivided into NAD⁺ (mostly referred to as NAD⁺ in this paper) and NADH. The decrease in NAD⁺ content caused by aging and metabolic abnormalities is also accompanied by a decrease in ATP, which affects insulin resistance and synthesis processes. Anomalies in NAD⁺ metabolism have also been found in diabetes mellitus. The effect of NAD⁺ metabolism on insulin resistance is discussed in this paper, finding ways to increase NAD⁺ synthesis while decreasing NAD⁺ depletion would be an effective way to treat diabetes mellitus. However, there is a scarcity of relevant clinical trials, which could point the way for future research.

Key Words: NAD⁺ synthesis; NAD⁺ depletion; insulin resistance; abnormal insulin metabolism

随着生活质量的提高, 代谢综合疾病频发, 逐渐成为全球性的健康新问题, 成为心脑血管疾病、癌症在内的多种疾病的关键病因。代谢综合疾病的起因多是肥胖, 肥胖会导致血脂异常和高

血压^[1]。在哺乳动物细胞中, 能量感应通路对于维持能量生产和消耗的平衡非常重要, 失衡会导致各种代谢紊乱^[2], 糖尿病是最常见的代谢紊乱之一, 是复杂的多方面代谢紊乱性疾病, 在世界范

收稿日期: 2021-12-14

第一作者: E-mail: sini.lin@vigoent.com

*通信作者: E-mail: dongying.wu@vigoent.com

围内变得越来越普遍,它是心血管疾病最重要的危险因素之一。2型糖尿病(diabetes mellitus type 2, T2DM)是糖尿病患者中更主要的形式(本文主要以T2DM进行阐述),患者具有未来心血管发病率和死亡率的显著负担^[3]。

细胞的内源性代谢产物反映了细胞内的营养状态,通过其水平调节能量敏感分子的活性。烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine denuclearize, NAD)是重要的辅因子,也是能量敏感的代谢物,介导各种生物过程:基因表达、新陈代谢、衰老、细胞死亡以及DNA修复。它常以氧化型NAD⁺(文中主要以NAD⁺进行阐述)和还原型NADH的辅酶形式参与糖酵解、三羧酸循环(tricarboxylic acid cycle, TCA cycle)和脂肪酸氧化主要能量产生途径中的氧化还原反应。NAD⁺水平作为辅酶直接影响这些途径中代谢酶的活力,如聚ADP-核糖聚合酶(poly ADP-ribose polymerase, PARPs)的底物和依赖NAD的脱乙酰酶(sirtuins, SIRTs),调控包括DNA修复、细胞应激反应和能量代谢调节在内的多条信号通道的下游通路^[4]。

1 糖尿病

目前临床上将糖尿病分为1型糖尿病、T2DM和妊娠期糖尿病3种类型。1型糖尿病是由于β细胞自身免疫破坏导致的慢性代谢疾病;T2DM的病因为多肥胖引发胰岛素分泌异常,引起高胰岛素抵抗(或称为胰岛素不敏感);妊娠期糖尿病是妊娠期间检测到的短暂高血糖状态,会增加病人代谢综合征和T2DM的风险^[5]。

1.1 胰岛素

糖尿病是胰岛素产生和功能组合异常的结果,其发病原因是由于异常的胰岛素分泌导致葡萄糖稳态的破坏^[6]。胰岛素由胰岛β细胞分泌,是含有51个氨基酸的蛋白质小分子。正常情况下,胰腺分泌胰岛素与细胞表面胰岛素受体(insulin receptor, IR)结合,激活胰岛素信号转导通路,促进葡萄糖利用以及糖原合成,达到降低血糖的作用。胰腺β-细胞通过控制胰岛素的释放维持全身葡萄糖稳态,从而响应代谢需求的变化^[7]。

1.2 胰岛素的信号调节与异常

近些年,国内外学者通过多方向研究糖尿病

模型来分析胰岛素信号通路,以期对胰岛素信号通路受损导致的胰岛素抵抗提出可能的改善方法。胰岛素抵抗涉及的信号调节大致有以下三种情况,这三种情况与NAD⁺代谢也存在密切的联系。

胰岛素作为控制葡萄糖和脂类代谢等关键能量功能的主要激素,结合并激活IR,IR磷酸化并招募不同的底物结合位点,如IRS蛋白家族。其中,磷酸肌醇3-激酶K(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)主要通过激活丝/苏氨酸激酶(又称作蛋白激酶B、Akt或PKB)和蛋白激酶Cζ在胰岛素功能中起主要作用^[8]。PI3K激活Akt,抑制糖原合酶激酶-3(glycogen synthase kinase-3, GSK-3)的活性,调控糖原的合成并利用ATP柠檬酸裂解酶对脂肪酸合成产生影响。胰岛素-Akt信号通过促进葡萄糖利用、蛋白质合成和脂肪生成来调节脂肪组织的代谢^[8]。Akt磷酸化通过雷帕霉素(mTOR)和下游元件诱导蛋白质合成,直接抑制具有调节新陈代谢和自噬功能的叉头盒转录因子(forkhead box transcription factor, FoxO)进而诱导细胞存活。

胰岛素信号转导通路通过丝/苏氨酸激酶抑制自噬,主要由Akt和mTOR进行抑制,并由单磷酸腺苷激活的蛋白激酶(adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK)激活。AMPK可直接调节FoxO3并激活其转录活性。在1型糖尿病和T2DM的胰岛素信号通路中,Akt的一个下游调节因子发生异常,即磷酸核糖二磷酸受损,这是血浆硫胺素降低和转酮酶活性下降所导致的结果,进而影响胰岛素的信号转导。PI3K/Akt/GSK-3通路是保证细胞存活和线粒体呼吸稳定胰岛素信号正常传递的关键^[9]。

胰岛素信号转导通过抑制FoxO1/血红素加氧酶1并维持NAD⁺/NADH的比率来支持线粒体电子传递链的完整性和活性。相反,线粒体则通过蛋白质酪氨酸磷酸酶和IR的氧化还原调节产生适度的活性氧(reactive oxygen species, ROS)并增强胰岛素的敏感性^[10]。1型糖尿病模型和T2DM模型因不同原因引发的山梨醇、游离脂肪酸和乳酸的过量氧化会导致NADH过量产生,则NAD⁺水平均发生下降,促使胞质NAD⁺量发生异常^[11]。因此,如果线粒体基质中NAD⁺/NADH比值降低,胰岛β细

胞中线粒体ROS产生将会减少葡萄糖刺激的胰岛素分泌^[12], 即可能引发胰岛素信号异常。

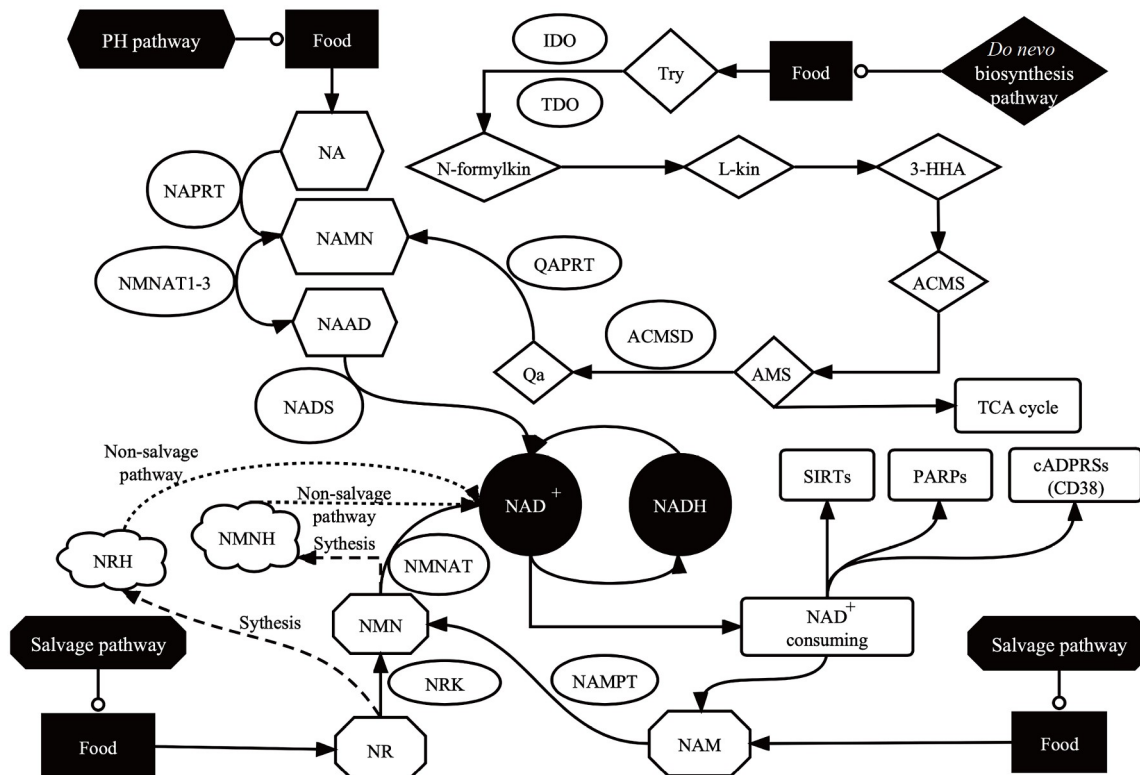
2 NAD⁺代谢

人体内NAD⁺含量稳定, 包括色氨酸(tryptophan, TRP)、烟酸(nicotinic acid, NA)、烟酰胺核苷(nicotinamide riboside, NR)、烟酰胺(nicotinamide, NAM)以及烟酰胺单核苷酸(nicotinamide mononucleotide, NMN)等含量各不相同的NAD⁺前体。这些物质处于一个动态平衡、互相制约的状态, 维持机体NAD⁺代谢平衡。各种细胞NAD⁺水平也不一, 胞内外NAD⁺含量十分接近, 胞内线粒体NAD⁺含量较多, 在高度进行生命活动的细胞中NAD⁺含量明显高于衰老型细胞^[13]。

体内NAD的合成途径共有三种: TRP从头合成、Preiss-Handler途径(简称PH途径)以及补救合成

途径。其中, 补救合成途径产生的NAD⁺占比高达85%^[14], 这也是补救途径研究近年来饱受关注的一大原因。除了目前研究较为成熟的多种前体可以提高NAD⁺的水平外, 2019年和2021年涌现出还原NAD⁺前体新家族的成员——新型合成前体类似物还原型NR^[15]和还原型NMN^[16], 也可通过不同于已知的三种途径进行代谢, 合成途径如图1所示。

NAD⁺利用线粒体将食物转化为身体需要的维持生命功能的能量, 用于代谢、构建新细胞、抵抗自由基和DNA损伤, 并在胞内、胞间发送信号。NAD⁺及其磷酸化和还原形式(即NADP⁺、NADH和NADPH)参与各种能量代谢途径, 同时也是翻译后修饰的必要辅因子。在人体中, NAD⁺既是SIRT6s、PARPs以及环状ADP核糖合成酶(cyclic ADP ribose synthase, cADPRs)的辅酶, 这三个酶也是NAD⁺的消耗者。NAD⁺消耗酶调节一系列对



从头合成途径(菱形框)。IDO: 吡啶胺2,3-双加氧酶; TDO: 色氨酸2,3-双加氧酶; N-formylkin: N-甲酸犬尿氨酸; L-kin: L-犬尿氨酸; 3-HAA: 3-羟基邻氨基苯甲酸; ACMS: 2-氨基-2-羧基半醛; AMS: 2-氨基; ACMSD: ACMS脱氢酶; Qa: 喹酸; QAPRT: 喹诺酸磷酸核糖转移酶; TCA cycle: 三羧酸循环。PH合成途径(六边形框)。NAPRT: 烟酸磷酸核糖甘转移酶; NAMN: 烟酸单核苷酸; NMNAT1-3: 烟酰胺转移酶1-3; NAAD: 烟酸腺嘌呤二核苷酸; NADS: NAD合成酶。补充合成途径(八边形框)。NRK: 烟酰胺核苷激酶; NMNAT: 烟酰胺转移酶; NAMPT: 烟酰胺磷酸核糖转移酶。合成前体类似物(云朵框)。NRH: 还原型NR; NMNH: 还原型NMN; PARPs: 聚ADP-核糖聚合酶; SIRT6s: 依赖NAD的脱乙酰酶; cADPRs: 环状ADP核糖合成酶

图1 NAD⁺代谢途径图^[15-17]

细胞健康至关重要的活动^[4],包括线粒体维持、DNA修复和干细胞再生,三种不同NAD⁺消耗酶对NAD⁺消耗的情况会影响人体内健康细胞的功能,三者相互竞争利用NAD⁺。

3 NAD⁺代谢对胰岛素信号的影响

胰岛素分泌由血液中的动态葡萄糖浓度调节,作为胰岛素信号的主要调节因子,胰岛素合成与分泌不及时引发的胰岛素不敏感即胰岛素抵抗异常。细胞内NAD⁺水平急剧下降会抑制胰岛素合成和分泌,影响细胞的存活。而且葡萄糖通过糖酵解和TCA代谢产生NADH和ATP,这两者的增加诱导ATP依赖的钾离子通道关闭,L型钙离子通道打开,细胞溶质中钙离子浓度升高,胰腺β细胞分泌胰岛素^[7]。因此,NAD⁺代谢对于胰岛素合成分泌、胰岛素敏感具有重要作用。

3.1 NAD⁺合成与胰岛素信号

NAD⁺各种合成途径的合成前体和限速酶均是具有氧化还原特性的中间代谢物,都可能是影响线粒体发挥功能的原因^[18],胰岛素信号通路紊乱的原因可能是葡萄糖稳态失衡、糖脂代谢异常或线粒体功能异常,且胰岛素信号通路的正常运行需要ATP。NAD⁺合成与ATP存在相互影响。

3.1.1 前体与胰岛素信号

在探索多种NAD⁺前体功能的研究中发现,胃肠微生物可以通过合成TRP来改善胰岛素分泌,肠道细菌利用膳食纤维发酵的琥珀酸激活肠糖异生,从而改善葡萄糖稳态^[19]。依托许多临床试验结果,NA长期以来被用作抗血脂异常的药物,NA对胰岛素抵抗、血糖异常和糖尿病病情控制的作用是非常有效和公认的,NA具有诱导β细胞分泌能力增加的作用,NA给药可能改变血浆浓度,并可能改善血糖控制来调控胰岛素信号^[20]。

随着科研和临床的不断深入,研究发现,NAM与NA相比可能具有优势,因为NAM不会导致潮红,并且被认为不太可能导致肝脏测试异常、高尿酸血症或发生胰岛素抵抗^[21]。对小鼠施用NMN能够缓解高脂饮食引起的组织NAD⁺水平下降,改善葡萄糖稳态和胰岛素作用^[22]。T2DM小鼠补充NR能改善糖尿病前期小鼠的糖耐量,减少体重增加,肝脏损害和肝脂肪变性发展,同时还可

预防感觉神经发生异常^[23]。因此,近几年关于补充途径三种前体对胰岛素信号及胰岛素抵抗的相关研究正在增多,深度也在增加。

3.1.2 限速酶与胰岛素信号

NAD⁺合成中三条途径均有限速酶。其中,需要关注的是占比最大的补充途径中的几种限速酶——烟酰胺单核苷酸腺苷转移酶(nicotinamide mononucleotide adenylyltransferase, NMNAT)、烟酰胺磷酸核糖转移酶(nicotinamide phosphoribosyltransferase, NAMPT)以及烟酰胺核糖激酶(nicotinamide riboside kinase, NRK)。

NAD⁺与ATP产量关系密切,虽然哺乳动物细胞中NMNAT3的线粒体发生存在一些争议^[24],但研究发现,老年NMNAT3过表达小鼠比老年正常小鼠保持了更多的ATP,增加NMNAT3表达可通过增加胰岛素敏感性来缓解与衰老相关的葡萄糖不耐症^[25]。

目前,NAMPT是唯一在临床中被靶向的NAD⁺生产酶^[26],且在脂肪组织中,NAMPT是NAD⁺生物合成的关键酶^[27],白色脂肪组织被认为是以甘油三酯的形式储存过量燃料的主要场所。有研究发现,白色脂肪组织中的NAD⁺是全身代谢柔韧性的调节剂,能及时响应胰岛素敏感性的变化^[28]。将脂肪细胞特定的NAMPT删除,会引起多个代谢器官发生严重胰岛素抵抗,而在其他细胞中,NAMPT介导的生物合成受损会导致胰岛素抵抗。肥胖会降低NAMPT的表达,通过减少游离脂肪酸的产生,减少NAMPT介导的脂肪细胞生物合成会严重影响胰岛素发挥作用^[29]。在胰岛素分泌异常的T2DM中,SIRT1-脱乙酰肝激酶B1-AMPK级联发生异常,降低了NAMPT的表达,减少了NAD⁺的合成。

另外,对小鼠过表达NRK1以及敲除NRK1进行的研究发现,NRK1过表达可改善饮食和年龄诱导的糖尿病模型中的肝脂肪变性、葡萄糖耐受不良和胰岛素抵抗^[30]。总体来说,在合成过程中,各个途径中的NAD⁺合成前体和限速酶表达情况会影响NAD⁺合成,引起ATP、SIRTs、葡萄糖稳态以及其他下游活动的调控,如胰岛素-PI3K/Akt/GSK通路、胰岛素-SIRT-AMPK通路,增强胰岛素抵抗或降低胰岛素敏感。

3.2 NAD⁺消耗与胰岛素信号

随着年龄增加和代谢异常, 体内NAD⁺含量逐渐下降, 抑制了NAD依赖性酶在氧化磷酸化、TCA和糖酵解中的活性, 导致ATP产量降低。在线粒体产生ATP过程中有许多氧化还原反应, 许多酶使用NAD⁺进行电子传递, ATP对NAD⁺的需求增加会推动如有氧糖酵解的生命活动^[31]。SIRT_s、PARP_s以及cADPR_s是NAD⁺的主要消耗者, 任意一方面发生异常都会对NAD⁺的消耗情况产生不同程度的变化。

3.2.1 SIRT_s与胰岛素信号

SIRT_s是NAD⁺研究较多和较广的消耗者, 也是一个可用来抵抗包括T2DM在内与年龄相关的疾病的潜在靶标。NAD⁺水平的调节对氧化代谢和线粒体功能具有深远的影响, 通过多种SIRT_s靶点发挥作用^[32], 其中如果提高NAD⁺调控SIRT1的含量, 升高的SIRT1与AMPK可以上调肝激酶B1和FoxO3, 而FoxO3激活可帮助细胞应对糖尿病的代谢应激^[33]。

胰岛素敏感作为胰岛素合成中葡萄糖刺激的一个指标, AMPK及其下游信号通路的激活可增加葡萄糖摄取并增强胰岛素合成, AMPK激活还会提高细胞内的NAD⁺浓度并激活SIRT1^[34]。有研究发现, AMPK-SIRT1网络协同激活可以对葡萄糖摄取和胰岛素敏感性产生正向影响^[35]。在葡萄糖代谢和肝脏NAD-SIRT_s通路中, 通过调控SIRT_s改善了线粒体的维持和功能, 即改善了SIRT_s调控的葡萄糖脂质代谢^[36], 如果运用于改善和预防糖尿病, 或能达到意想不到的疗效。

线粒体ROS是胰岛素分泌的一个必要刺激条件^[37]。线粒体SIRT3、SIRT4以及SIRT5响应养分可用性和氧化应激以调节细胞代谢稳态, 核沉默调节蛋白SIRT1、SIRT6和SIRT7在几乎所有组织中调节关键转录因子和辅助因子的活性, 并对能量需求做出细胞反应。在大多数情况下, SIRT1、SIRT2、SIRT3和SIRT6是胰岛素抵抗的正向调节因子, 且SIRT1和SIRT2的遗传多态性与糖DM的发展有关。相反, SIRT7则抑制胰岛素分泌和脂肪酸氧化^[38]。SIRT4的过表达对线粒体产生的影响目前具有争议, 但SIRT4也和SIRT3、SIRT5一样具有激活葡萄糖/脂质利用、增强胰岛素敏感性并减少氧化

应激和炎症的作用^[39]。

综上, 大部分SIRT_s及其下游或联合通路等NAD⁺消耗对胰岛素代谢的有益影响可由NAD⁺间接产生。究其可能的原因是: 细胞内ROS和游离脂肪酸水平升高引起的氧化应激会损害线粒体并降低氧化磷酸化的效率, 导致胰岛素分泌所需的ATP供应不足, 影响了包括线粒体呼吸、胰岛素分泌、葡萄糖代谢、脂肪酸 β -氧化和抗氧化防御等在内的细胞代谢。

3.2.2 PARP_s与胰岛素信号

T2DM的胰岛素抵抗可由高血糖和游离脂肪酸浓度升高共同引起。另外, T2DM患者中PARP的mRNA过表达^[40]。PARP抑制可以保护患有T2DM小鼠的细胞免于内皮功能障碍、葡萄糖刺激和细胞凋亡^[41]。PARP_s和SIRT_s相互竞争, 导致SIRT1和NAD⁺水平表达较低, 影响游离脂肪酸和葡萄糖水平对调节胰岛素敏感性的PARP-NAD-SIRT1通路。胰岛素合成需要葡萄糖刺激、葡萄糖转运体以及ATP。因此, 降低PARP_s活性, 会增加NAD⁺水平, 影响ATP合成, 从而可以降低血糖异常情况, 改善胰岛素敏感。

3.2.3 cADPR_s与胰岛素信号

CD38是一类cADPR糖蛋白, 存在于许多免疫细胞表面, 参与葡萄糖诱导的胰岛素释放。在过表达CD38的转基因小鼠中表现出增强的葡萄糖诱导的胰岛素释放。有研究将小鼠的CD38基因敲除, 表现出严重的 β 细胞功能受损^[42]。高浓度葡萄糖增强了CD38表达, CD38/cADPR介导的Ca²⁺信号转导导致线粒体损伤, 提高了糖尿病小鼠病情的严重程度^[43]。

CD38抑制剂类黄酮通过激活胰岛素敏感的PI3K/Akt信号转导和胰岛素非依赖性AMPK-SIRT1通路来调节葡萄糖稳态^[44]。CD38抑制剂还可以改善葡萄糖转运蛋白(Glut)表达和易位至质膜, 并通过改善脂肪氧化和减少脂质合成调节肥胖DM动物体内脂质稳态的相关基因。原因是, Glut组成性地定位于细胞膜, 胰岛素通过将Glut4囊泡移到质膜来刺激肌肉和脂肪细胞对葡萄糖的摄取。Glut4响应胰岛素刺激而转运葡萄糖, 转运葡萄糖过程涉及ATP的消耗和NAD⁺的利用。

胰岛素信号与PI3K/Akt/GSK-3通路、AMPK

通路以及线粒体ROS等联系紧密。三种消耗通路通过多方式交叉影响胰岛素敏感性和胰岛素合成，胰岛素信号与NAD⁺的关系如图2所示。

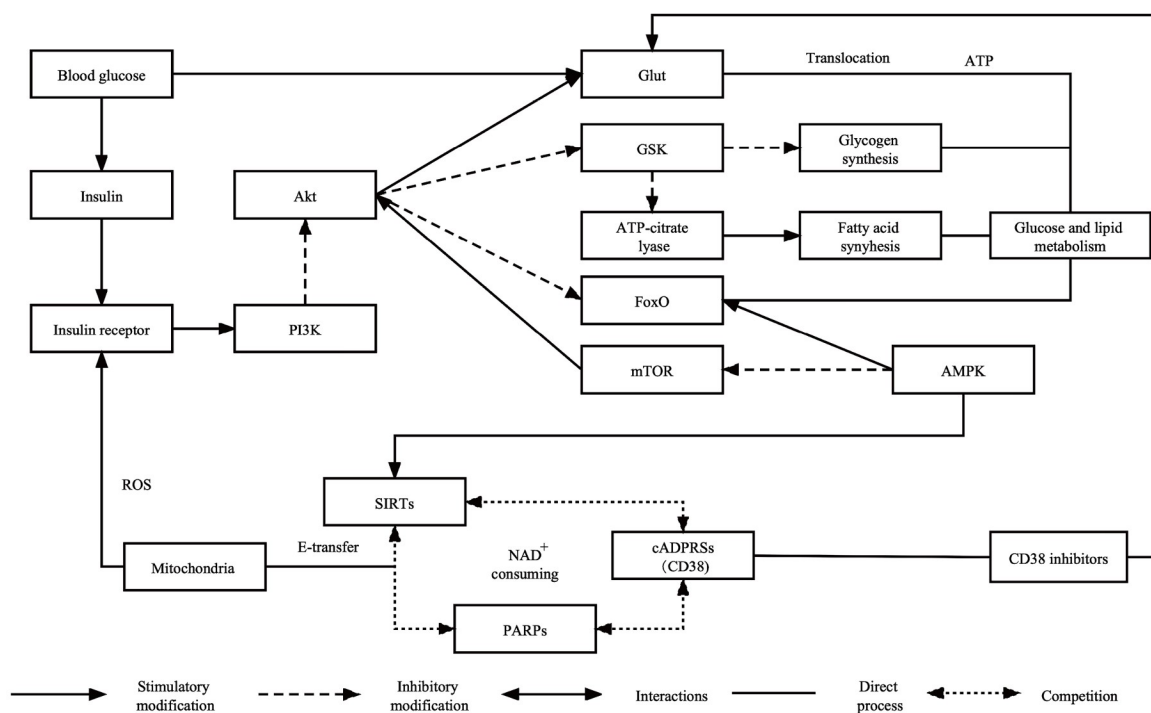
4 总结与展望

胰岛素代谢影响众多生命代谢通路，NAD⁺缺乏症可能是许多疾病和衰老的常见中央病理因素^[45]。NAD⁺的含量随年龄增加降低，作为贯穿生命活动过程的重要辅因子，持续一段时间适当补充NAD⁺，可以改善糖尿病病情，修正胰岛素信号转导异常^[46]，即正向调控NAD⁺池可以达到促进胰岛素代谢积极改善的目的，也许可以达到治疗和改善糖尿病的效果。

增强NAD⁺生物合成和抑制NAD⁺消耗的方法可以达到增加组织NAD⁺水平的目的，即可起到改善糖尿病的作用。但人体通过吸收食物中的NAD⁺前体，参与NAD⁺代谢，食物中可摄入的NAD⁺前体含量各不相同^[4]，因此可能无法提供足

够的NAD⁺。利用食药同源的饮食干预是提高NAD⁺的一种理想方法，或者直接服用NAD⁺前体也可以提高NAD⁺。但是NMN、NR进入细胞需要特定载体^[47]，摄入NAM过量或致异常，单一前体补充效果也可能不佳。另外，在不增加NAM及其分解代谢物的情况下，服用具有抑制CD38作用的物质如类黄酮^[44]，也可上调NAD⁺水平。将限速酶NAMPT激活剂转化成与饮食相关的物质以及研发化学合成新型还原性前体也均是提高NAD⁺的可行方法。

总体来说，增强NAD⁺生物合成相对容易，如通过增强NAM的量进行循环利用，以提高NAD⁺的水平证明可以抵抗糖尿病^[48]，并且最近在T2DM模型大鼠中已验证其具有治疗功效，但是由于SIRT的反馈抑制作用有可能耗尽甲基，单一前体给药不能算是理想的胰岛素异常治疗方法，所以应寻求更多的解决办法。增加NAD⁺的合成，打破NAD⁺代谢限速酶，或者降低NAD⁺消耗，调节好



Blood glucose: 血糖; Insulin: 胰岛素; Insulin receptor: 胰岛素受体; ROS: 活性氧; Mitochondria: 线粒体; E-transfer: 电子传递; PI3K: 磷酸肌醇3-激酶; Glut: 葡萄糖转运蛋白; CD38 inhibitors: CD38抑制剂; GSK: 糖原酶激酶; Glycogen synthesis: 葡萄糖合成; ATP-citrate lyase: ATP-柠檬酸酯酶; Fatty acid synthesis: 脂肪酸合成; Glucose and lipid metabolism: 葡萄糖脂质代谢; FoxO: 叉头盒转录因子; mTOR: 雷帕霉素; AMPK: 单磷酸腺苷激活的蛋白激酶; Stimulatory modification: 正向调节; Inhibitory modification: 负向调节; Interactions: 相互调节; Direct process: 直接关联; Competition: 相互竞争

图2 胰岛素信号与NAD⁺消耗的关系

SIRT6、PARPs、ROS等, 能逆转胰岛素异常, 从而达到改善糖尿病病情的目的。

纵观目前的NAD⁺市场, 随着国外对NMN的商业化推广, 将NAD⁺的相关研究重新拉回科学界的视野。根据目前国家保健品原料目录, NMN或NR等其他前体并未被收录, 也缺少关于各年龄段以改善糖尿病为目的的NAD⁺前体最适作用剂量的文献或临床方案, 这些或将是后续的重要研究方向。

参考文献

- [1] Saklayen MG. The global epidemic of the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep*, 2018, 20(2): 12
- [2] Okabe K, Yaku K, Tobe K, et al. Implications of altered NAD metabolism in metabolic disorders. *J Biomed Sci*, 2019, 26(1): 34
- [3] Menon V, Kumar A, Patel DR, et al. Impact of baseline glycemic control on residual cardiovascular risk in patients with diabetes mellitus and high-risk vascular disease treated with statin therapy. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(1): e014328
- [4] Covarrubias AJ, Perrone R, Grozio A, et al. NAD⁺ metabolism and its roles in cellular processes during ageing. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(2): 119-141
- [5] Hasain Z, Mokhtar NM, Kamaruddin NA, et al. Gut microbiota and gestational diabetes mellitus: a review of host-gut microbiota interactions and their therapeutic potential. *Front Cell Infect Microbiol*, 2020, 10: 188
- [6] Cardenas-Diaz FL, Osorio-Quintero C, Diaz-Miranda MA, et al. Modeling monogenic diabetes using human ESCs reveals developmental and metabolic deficiencies caused by mutations in HNF1A. *Cell Stem Cell*, 2019, 25(2): 273-289
- [7] Li H, Yang Y, Hong W, et al. Applications of genome editing technology in the targeted therapy of human diseases: mechanisms, advances and prospects. *Sig Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 1
- [8] Huang X, Liu G, Guo J, et al. The PI3K/AKT pathway in obesity and type 2 diabetes. *Int J Biol Sci*, 2018, 14(11): 1483-1496
- [9] Ren Z, Zhong H, Song C, et al. Insulin promotes mitochondrial respiration and survival through PI3K/AKT/GSK3 pathway in human embryonic stem cells. *Stem Cell Rep*, 2020, 15(6): 1362-1376
- [10] Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of insulin action and insulin resistance. *Physiol Rev*, 2018, 98(4): 2133-2223
- [11] Fan L, Cacicedo JM, Ido Y. Impaired nicotinamide adenine dinucleotide (NAD⁺) metabolism in diabetes and diabetic tissues: implications for nicotinamide-related compound treatment. *J Diabetes Investig*, 2020, 11(6): 1403-1419
- [12] Plecítá-Hlavatá L, Engstová H, Holendová B, et al. Mitochondrial superoxide production decreases on glucose-stimulated insulin secretion in pancreatic β cells due to decreasing mitochondrial matrix NADH/NAD⁺ ratio. *Antioxid Redox Signal*, 2020, 33(12): 789-815
- [13] Cantó C, Menzies KJ, Auwerx J. NAD⁺ metabolism and the control of energy homeostasis: a balancing act between mitochondria and the nucleus. *Cell Metab*, 2015, 22(1): 31-53
- [14] Frederick DW, Loro E, Liu L, et al. Loss of NAD homeostasis leads to progressive and reversible degeneration of skeletal muscle. *Cell Metab*, 2016, 24(2): 269-282
- [15] Giroud-Gerbetant J, Joffraud M, Giner MP, et al. A reduced form of nicotinamide riboside defines a new path for NAD⁺ biosynthesis and acts as an orally bioavailable NAD⁺ precursor. *Mol Metab*, 2019, 30: 192-202
- [16] Zapata-Pérez R, Tammara A, Schomakers BV, et al. Reduced nicotinamide mononucleotide is a new and potent NAD⁺ precursor in mammalian cells and mice. *FASEB J*, 2021, 35(4): e21456
- [17] Wu LE, Sinclair DA. The elusive NMN transporter is found. *Nat Metab*, 2019, 1(1): 8-9
- [18] Castro-Portuguez R, Sutphin GL. Kynurenine pathway, NAD⁺ synthesis, and mitochondrial function: targeting tryptophan metabolism to promote longevity and healthspan. *Exp Gerontol*, 2020, 132: 110841
- [19] Lee Y, Lee HY. Revisiting the bacterial phylum composition in metabolic diseases focused on host energy metabolism. *Diabetes Metab J*, 2020, 44(5): 658-667
- [20] Merino B, Fernández-Díaz CM, Cózar-Castellano I, et al. Intestinal fructose and glucose metabolism in health and disease. *Nutrients*, 2019, 12(1): 94
- [21] Sharma N, Sircar A, Anders HJ, et al. Crosstalk between kidney and liver in non-alcoholic fatty liver disease: mechanisms and therapeutic approaches. *Arch Physiol Biochem*, 2020, 3: 1-15
- [22] Poddar SK, Sifat AE, Haque S, et al. Nicotinamide mononucleotide: exploration of diverse therapeutic applications of a potential molecule. *Biomolecules*, 2019, 9(1): 34
- [23] Lee HJ, Yang SJ. Supplementation with nicotinamide riboside reduces brain inflammation and improves cognitive function in diabetic mice. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(17): 4196
- [24] Wang X, Zhang Z, Zhang N, et al. Subcellular NAMPT-mediated NAD⁺ salvage pathways and their roles in

- bioenergetics and neuronal protection after ischemic injury. *J Neurochem*, 2019, 151(6): 732-748
- [25] Gulshan M, Yaku K, Okabe K, et al. Overexpression of Nmnat3 efficiently increases NAD and NGD levels and ameliorates age-associated insulin resistance. *Aging Cell*, 2018, 17(4): e12798
- [26] Heske CM. Beyond energy metabolism: exploiting the additional roles of NAMPT for cancer therapy. *Front Oncol*, 2020, 9: 1514
- [27] Sociali G, Grozio A, Caffà I, et al. SIRT6 deacetylase activity regulates NAMPT activity and NAD(P)(H) pools in cancer cells. *FASEB J*, 2019, 33(3): 3704-3717
- [28] Franczyk MP, Qi N, Stromsdorfer KL, et al. Importance of adipose tissue NAD⁺ biology in regulating metabolic flexibility. *Endocrinology*, 2021, 162(3): bqab006
- [29] Wei X, Jia R, Wang G, et al. Depot-specific regulation of NAD⁺/SIRT6 metabolism identified in adipose tissue of mice in response to high-fat diet feeding or calorie restriction. *J Nutr Biochem*, 2020, 80: 108377
- [30] Fan R, Cui J, Ren F, et al. Overexpression of NRK1 ameliorates diet- and age-induced hepatic steatosis and insulin resistance. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 500(2): 476-483
- [31] Luengo A, Li Z, Gui DY, et al. Increased demand for NAD⁺ relative to ATP drives aerobic glycolysis. *Mol Cell*, 2021, 81(4): 691-707
- [32] Katsyuba E, Mottis A, Zietak M, et al. *De novo* NAD⁺ synthesis enhances mitochondrial function and improves health. *Nature*, 2018, 563(7731): 354-359
- [33] Chen Y, Wang Y, Jiang Y, et al. High-glucose treatment regulates biological functions of human umbilical vein endothelial cells via Sirt1/FOXO3 pathway. *Ann Transl Med*, 2019, 7(9): 199
- [34] Zhao D, Sun X, Lv S, et al. Salidroside attenuates oxidized low-density lipoprotein-induced endothelial cell injury via promotion of the AMPK/SIRT1 pathway. *Int J Mol Med*, 2019, 43(6): 2279
- [35] Abedimanesh N, Asghari S, Mohammadnejad K, et al. The anti-diabetic effects of betanin in streptozotocin-induced diabetic rats through modulating AMPK/SIRT1/NF-κB signaling pathway. *Nutr Metab (Lond)*, 2021, 18(1): 92
- [36] Chandrasekaran K, Anjaneyulu M, Choi J, et al. Role of mitochondria in diabetic peripheral neuropathy: Influencing the NAD⁺-dependent SIRT1-PGC-1α-TFAM pathway. *Int Rev Neurobiol*, 2019, 145: 177-209
- [37] Said E, Mousa S, Fawzi M, et al. Combined effect of high-dose vitamin A, vitamin E supplementation, and zinc on adult patients with diabetes: a randomized trial. *J Adv Res*, 2020, 28: 27-33
- [38] Song J, Yang B, Jia X, et al. Distinctive roles of sirtuins on diabetes, protective or detrimental? *Front Endocrinol*, 2018, 9: 724
- [39] Wang CH, Wei YH. Roles of Mitochondrial sirtuins in mitochondrial function, redox homeostasis, insulin resistance and type 2 diabetes. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(15): 5266
- [40] Kosgei VJ, Coelho D, Guéant-Rodriguez RM, et al. Sirt1-PPARS cross-talk in complex metabolic diseases and inherited disorders of the one carbon metabolism. *Cells*, 2020, 9(8): 1882
- [41] Li R, Sun X, Li P, et al. GLP-1-Induced AMPK activation inhibits PARP-1 and promotes LXR-Mediated ABCA1 expression to protect pancreatic β-cells against cholesterol-induced toxicity through cholesterol efflux. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 646113
- [42] Lee HC, Deng QW, Zhao YJ. The calcium signaling enzyme CD38-a paradigm for membrane topology defining distinct protein functions. *Cell Calcium*, 2022, 101: 102514
- [43] Li JP, Wei W, Li XX, et al. Regulation of NLRP3 inflammasome by CD38 through cADPR-mediated Ca²⁺ release in vascular smooth muscle cells in diabetic mice. *Life Sci*, 2020, 255: 117758
- [44] Ogura Y, Kitada M, Xu J, et al. CD38 inhibition by apigenin ameliorates mitochondrial oxidative stress through restoration of the intracellular NAD⁺/NADH ratio and Sirt3 activity in renal tubular cells in diabetic rats. *Aging*, 2020, 12(12): 11325-11336
- [45] Zhang M, Ying W. NAD⁺ Deficiency is a common central pathological factor of a number of diseases and aging: mechanisms and therapeutic implications. *Antioxid Redox Signal*, 2019, 30(6): 890-905
- [46] Rajman L, Chwalek K, Sinclair DA. Therapeutic potential of NAD-boosting molecules: the *in vivo* evidence. *Cell Metab*, 2018, 27(3): 529-547
- [47] Grozio A, Mills KF, Yoshino J, et al. Slc12a8 is a nicotinamide mononucleotide transporter. *Nat Metab*, 2019, 1(1): 47-57
- [48] Gasparrini M, Sorci L, Raffaelli N. Enzymology of extracellular NAD metabolism. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78(7): 3317-3331