

Инсулинорезистентность: благо или зло? Механизмы развития и связь с возраст-ассоциированными изменениями сосудов

Бойцов С. А., Стражеско И. Д., Акашева Д. У., Дудинская Е. Н., Кругликова А. С., Ткачева О. Н.

ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России. Москва, Россия

Обсуждаются механизмы возникновения инсулинорезистентности (ИР), ее роль в развитии основных возраст-ассоциированных изменений сосудов, трансформации старения сосудов в болезнь, вклад ИР в продолжительность жизни.

Ключевые слова: инсулинорезистентность, жировая ткань, окислительный стресс, хроническое воспаление, сосудистое старение, длина теломер, активность теломеразы.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (4): 91-97

Поступила 22/04-2013

Принята к печати 29/04-2013

Insulin resistance: good or bad? Development mechanisms and the association with age-related vascular changes

Boytsov S. A., Strazhesko I. D., Akasheva D. U., Dudinskaya E. N., Kruglikova A. S., Tkacheva O. N.
State Research Centre for Preventive Medicine. Moscow, Russia

The authors discuss the mechanisms of insulin resistance (IR) development; the IR role in the development and progression of the major age-related vascular changes; IR and the transformation of vascular ageing into disease; and IR impact on life expectancy.

Key words: insulin resistance, adipose tissue, oxidative stress, chronic inflammation, vascular ageing, telomere length, telomerase activity.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (4): 91-97

Эпидемия ожирения

Современная демографическая ситуация в мире, в т. ч. в России, характеризуется стремительным ростом популяции пожилых людей. Предполагается, что к концу нынешнего века 1/3 населения будет >60 лет [1]). Значительное увеличение продолжительности жизни людей наблюдается с середины 19 века. Это связано, в первую очередь, с улучшением обеспечения продуктами питания, профилактики и лечения болезней [2]. Если до середины 19 века увеличение продолжительности жизни в основном было связано со снижением смертности в молодом возрасте, то в последнее время наблюдается снижение смертности среди пожилых [3]. К сожалению, увеличение продолжительности жизни не означает увеличение продолжительности активного долголетия. Даже в самых благополучных странах мира увеличение продолжительности жизни сопряжено с ростом заболеваемости и инвалидности. Одной из главных проблем современного мира, помимо старения населения, можно считать увеличение количества людей с избыточной массой тела (ИзМТ), ожирением (Ож) и связанными с ними заболеваниями [4]. В настоящее время ИзМТ и Ож страдает ~ 30% жителей планеты (n=1,7 млрд.). И хотя причины эпидемии Ож еще не до конца понятны, последствия уже стали очевидными. Ож вызывает целый ряд заболеваний и синдромов,

в т. ч. сердечно-сосудистые (ССЗ), сахарный диабет 2 типа (СД-2), злокачественные новообразования (ЗН), обструктивное апноэ сна, недержание мочи [5]. Эти состояния приводят не только к ухудшению качества жизни (КЖ), но и ложатся тяжелым грузом на систему здравоохранения.

Связь Ож с повышенным риском развития СД-2 и ССЗ опосредована в значительной степени развитием инсулинорезистентности (ИР) [6] и метаболического синдрома (МС) [7]. В целом риск развития сердечно-сосудистых событий (ССС) при МС увеличивается в 2 раза, при СД-2 в 5 раз [8]. МС приводит к значительному росту общей (ОС) и сердечно-сосудистой смертности даже у пациентов без СД-2 [9].

Согласно классическому определению Reaven GM, 1988 [10] компонентами МС считают абдоминальное Ож (АО), ИР, гиперинсулинемию (ГИ), нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), дислипидемию (ДЛП) и артериальную гипертензию (АГ).

Протромботическое и провоспалительное состояния, жировой гепатоз и обструктивное апноэ сна считаются симптомами МС [8]. О наличии МС можно говорить, если имеются ≥ 3 критерия: АО, гипертриглицеридемия (ГТГ), низкий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), АГ или прием антигипертензивных препаратов, гипергликемия натощак или при-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author)

Тел.: +7 (985) 210-73-27

e-mail: istrzhesko@gmail.com

[Бойцов С. А. – д. м.н., профессор, директор, Стражеско И. Д.* – в. н.с. отдела комплексного снижения риска неинфекционных заболеваний, Акашева Д. У. – с. н.с. отдела, Дудинская Е. Н. – с. н.с. отдела, Кругликова А. С. – н. с. отдела, Ткачева О. Н. – руководитель отдела].

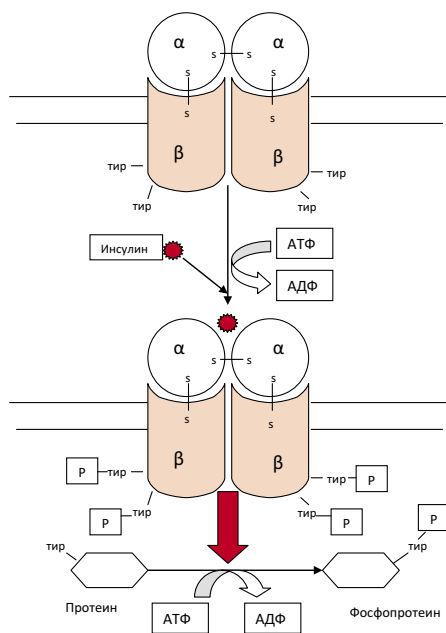


Рис. 1 Активация рецептора инсулина — тирозиновой протеинкиназы.

Примечание: АТФ — аденозинтрифосфат; АДФ — аденозиндифосфат.

ем сахароснижающих препаратов. При этом ключевую роль в патогенезе МС принадлежит ИР.

Патофизиология ИР

Инсулинорезистентность — снижение реакции инсулин-чувствительных тканей: жировой ткани, печеночной и поперечно-полосатых мышц, на инсулин при его достаточной концентрации.

Инсулин — гормон пептидной природы, образуется в β -клетках островков Лангерганса поджелудочной железы. Оказывает многогранное влияние на обмен практически во всех тканях. Основная задача инсулина — обеспечить запасы калорий. Основное действие инсулина заключается в захвате клетками глюкозы и поддержании в крови оптимальной концентрации жирных кислот (ЖК), выведении их избытка из кровотока. Инсулин увеличивает проницаемость клеточных мембран для глюкозы, активирует ключевые ферменты гликолиза, стимулирует образование в печени и мышцах из глюкозы гликогена, усиливает синтез жиров и белков. Инсулин подавляет активность ферментов, расщепляющих гликоген (останавливает гликогенолиз), и ингибирует синтез глюкозы из жиров и белков (глюконеогенез). Помимо метаболических эффектов инсулин обладает митогенной функцией, стимулирует рост и пролиферацию клеток.

ИР соответственно приводит к уменьшению синтеза триглицеридов (ТГ) в печени и усилению липолиза, что сопровождается выбросом в кровоток свободных ЖК (СЖК) и эктопическому накоплению жира в печени, мышцах, поджелудочной железе. Это в свою очередь нарушает захват глюкозы в мышцах и печени, увеличивает продукцию глюкозы в печени, что приводит к гипергликемии (ГГ). ГГ стимулирует выработку инсулина. Развивается ГИ. ГИ наряду с гипергликемией и гиперлипидемией (ГЛП) вызывает целую серию метаболических нарушений, приводящих, в конечном счете, к развитию МС и СД-2.

Прежде чем перейти к рассмотрению основных гипотез развития ИР, обратим внимание на строение и принципы функционирования рецептора инсулина.

Инсулин сам по себе в изолированном виде внутрь клеток проникать не может. Он воздействует на инсулиновые рецепторы клеток. Инсулиновые рецепторы имеются на мембранах клеток инсулинозависимых тканей. Их концентрация достигает 20 тыс. на клетку. Инсулиновый рецептор — это крупный белок, который состоит из двух α - и двух β -субъединиц. По механизму действия рецептор инсулина является тирозиновой протеинкиназой, фосфорилирующей белки по ОН-группам тирозина (рисунок 1).

В отсутствии гормона инсулиновые рецепторы не проявляют тирозинкиназной активности. Присоединение инсулина к центру связывания на α -субъединицах активирует β -субъединицу, после чего она способна фосфорилировать другие внутриклеточные белки. Ключевой белок, фосфорилируемый тирозиновой протеинкиназой — субстрат инсулинового рецептора-1 (СИР-1). Его активация и дезактивация обусловлены тем, фосфорилирование каких остатков происходит — тирозина или серина. Инсулин фосфорилирует тирозин в СИР-1 и тем самым активирует ферменты и белки, участвующие в регуляции клеточных процессов. В отличие от этого фосфорилирование серина в СИР-1 под действием сериновых киназ (наблюдается при воспалении) дезактивирует и тем самым блокирует сигнальный путь инсулина [11].

В клетке можно выделить два основных сигнальных пути инсулина (рисунок 2).

Путь фосфатидилинозитол-3-киназы (PI 3 K-AKT) в наибольшей степени ответственен за метаболическое действие инсулина (захват глюкозы и подавление глюконеогенеза). Также он участвует в регуляции работы генов, связанных с долголетием (более подробно об этом будет сказано ниже). Путь митоген-активирующих протеинкиназ (МАРК) регулирует экспрессию генов, контролирующих рост и дифференциацию клетки. Существенным отличием между этими путями является их чувствительность к трансформационным изменениям СИР-1 и возникающей в результате этого ИР. Если первый из них блокируется в условиях ИР, то второй не зависит от чувствительности рецептора к инсулину и продолжает функционировать в условиях ИР, стимулируя пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток (ГМК) и вызывая протромботическое состояние. Компенсаторная ГИ, сопровождающая ИР, сдвигает равновесие сигнальных путей в сторону митогенного действия, что способствует ускоренному развитию атеросклероза.

Единого мнения о первопрочине развития ИР и МС до настоящего времени не существует. Известны несколько теорий, каждая из которых описывает отдельные звенья процесса, и лишь в совокупности они представляют более или менее целостную картину. Среди теорий развития ИР выделяют “портальную”, “эндокринную” и теорию “эктопического накопления жира”.

“Портальная” теория

“Портальная” теория связывает ИР с АО и повышением уровня СЖК в крови [12]. Применение компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) позволили изучить топографию жировой ткани в области живота и разделить ее на висцеральную (интраабдоминальную) и подкожную [13]. Удалось подтвердить и взаи-

мосьвязь между висцеральной жировой тканью (ВЖТ), ИР и нарушениями метаболизма [14]. Исследования показали, что именно значительное увеличение массы ВЖТ, как правило, сочетается с метаболическими нарушениями. ВЖТ хорошо иннервирована, имеет более широкую сеть капилляров и непосредственно сообщается с портальной системой.

Интенсивный липолиз в висцеральных адипоцитах приводит к высвобождению большого количества СЖК непосредственно в портальную систему. Важный путь утилизации СЖК, массивно поступающих в печень при липолизе абдоминального жира — их превращение в глюкозу через процессы глюконеогенеза. Избыточное поступление и окисление СЖК в печени подавляет тормозящее действие инсулина на глюконеогенез. Как результат этого — секреция печенью в кровоток избыточного количества глюкозы. В ответ на ГГ увеличивается синтез инсулина β -клетками поджелудочной железы. ГИ способствует и нарушение связывания и деградации инсулина в гепатоцитах на фоне накопления в них СЖК. Несмотря на то, что обычно ИР связывают с накоплением висцерального жира [15], в ряде исследований была показана взаимосвязь между количеством подкожного жира и ИР как у лиц без СД-2 и ИзМТ [16], так и при СД-2 [17]. Таким образом, было показано, что подкожный жир, который не дренируется в портальную систему, может вызвать ИР другим “непортальным” путем. Эти наблюдения вместе с результатами экспериментальных исследований пошатнули портальную теорию [18] и вызвали к жизни новые научные гипотезы — гипотезу об эктопическом накоплении жира и представление об адипоците как об эндокринном органе.

Теория “эктопического накопления жира”

Основная функция жировой ткани — накопление энергии в адипоцитах в виде ТГ. ТГ могут образовываться из нелипидных предшественников или в результате этерификации СЖК, захваченных из кровотока. Эти внутриклеточные ТГ могут быстро подвергнуться гидролизу липазой с образованием глицерина и СЖК, которые транспортируются в другие ткани для последующего окисления в митохондриях. Внутриклеточное накопление жира происходит в тех случаях, когда окисление жиров в тканях не в состоянии компенсировать их чрезмерное поступление. Это может быть связано с низкой аэробной нагрузкой или низким тонусом симпатической нервной системы (СНС) [19], недостаточным количеством и функциональным состоянием митохондрий в миоцитах (МЦ) — нарушением их окислительной и фосфорилирующей активности [20]. У лиц с более высокой активностью митохондрий, которая поддерживается достаточной физической активностью (ФА), несмотря на ИзМТ, сохраняется чувствительность к инсулину.

Чрезмерное накопление жира в адипоцитах вызывает в последующем его избыточное поступление в кровоток и накопление в других органах: печени, скелетной мускулатуре, поджелудочной железе, что приводит к нарушению их функции. Цитотоксический эффект СЖК называют липотоксичностью [21]. Избыток жира в печени и мышцах активирует сериновое фосфорилирование инсулинового рецептора и тем самым снижает его активность в этих органах. Снижение активности инсулинового сигнального пути нарушает функционирование внутриклеточных транспортеров глюкозы GLUT и синтез

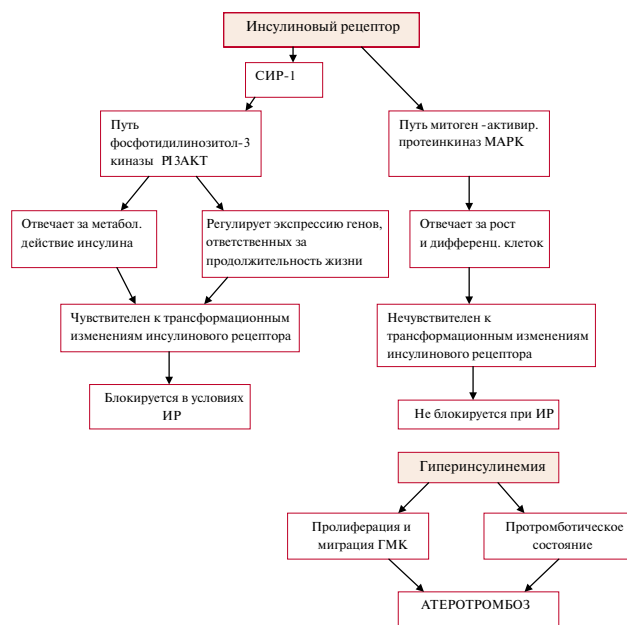


Рис. 2 Сигнальные пути инсулина.

гликогена в мышцах [22], подавляет ингибирующее действие инсулина на глюконеогенез и способствует образованию глюкозы в печени [23].

Внутримышечное накопление СЖК приводит также к дальнейшему нарушению окислительной и фосфорилирующей функций митохондрий. Еще одним примером эктопического накопления жира можно считать липодистрофию — врожденный или приобретенный синдром, при котором в организме отмечается недостаточное количество жировой ткани, эктопическое накопление липидов в печени, скелетной мускулатуре и поджелудочной железе, развитие ИР и СД-2 [24]. Другими словами, недостаток жира в подкожной клетчатке может быть столь же губительным, как и избыток и иметь поразительно схожие метаболические последствия. Связь липодистрофии с нарушением дифференциации преадипоцитов в зрелые адипоциты была продемонстрирована у трансгенных крыс с мутацией в гене ламина А/С (приводит к развитию синдрома преждевременного старения Гатчинсона-Гилфорда) [25].

“Эндокринная” гипотеза

Жировая ткань — эндокринный орган, экспрессирующий и секретирующий множество эндокринных, аутокринных и паракринных факторов [21]. Жировая ткань регулирует целый ряд процессов, определяющих метаболическую функцию, включая адипогенез, метаболизм глюкозы, выработку гормонов и ферментов, ангиогенез, иммунный ответ и гемостаз. Она выделяет цитокины и хемокины, которые могут приводить к метаболическим нарушениям, привлекать провоспалительные Т-лимфоциты, тучные клетки и макрофаги. Провоспалительные цитокины, определяющие развитие хронического вялотекущего воспаления, синтезируются преимущественно в гипертрофированных адипоцитах, преадипоцитах и макрофагах [26] (рисунок 3).

Адипоциты происходят из плюрипотентных стволовых клеток-предшественников. Вначале происходит пролиферация мезенхимальных предшественников, затем остановка их роста и дифференциация в хондроциты,

остеоциты, теноциты, миоциты или адипоциты в зависимости от паракринных, эндокринных и метаболических влияний [27]. Когда потребление энергии соответствует ее расходу (окислению) и процесс адипогенеза не нарушен, образуются маленькие инсулин-чувствительные адипоциты. Когда же потребление энергии превышает расход и/или адипогенез несовершенен, происходит образование гипертрофированных адипоцитов, имеющих существенно более высокую гормональную и провоспалительную активности. Ключевую и до последнего времени недооцененную роль в патогенезе воспаления играют преадипоциты. По мере увеличения степени дифференциации преадипоцитов экспрессия медиаторов воспаления в них падает. Преадипоциты могут вызывать ИР в соседних адипоцитах, передавая им паракринные сигналы [26]. Существенную роль в синтезе патологического спектра провоспалительных цитокинов играют и макрофаги, накапливающиеся в жировой ткани при Ож [28]. Мобилизация макрофагов в жировую ткань происходит вследствие того, что, во-первых, они участвуют в уничтожении избытка некротизированных адипоцитов [29], во-вторых, макрофаги активируются благодаря действию избытка СЖК на их рецепторы к липополисахаридам TLR 4. TLR 4 на адипоцитах и макрофагах являются сенсорами повышенного содержания СЖК. Активированные макрофаги усиливают провоспалительное состояние. Помимо этого секретируемые макрофагами вещества индуцируют выделение СЖК из адипоцитов, что, в свою очередь, нарушает дифференциацию преадипоцитов в зрелые клетки и вызывает дисдифференциацию мезенхимальных прогениторных клеток, еще больше усугубляя развитие провоспалительного фенотипа [21]. Активатором TLR4 являются эндотоксины — циркулирующие липополисахариды (ЛПС), которые продуцируются грамотрицательными микроорганизмами в кишечнике и поступают в кровь в составе хиломикронов. В эксперименте на мышцах и в клинических исследованиях было показано, что этот механизм усиливается на фоне диеты богатой жирами [30]. Эндотоксемия, способствуя воспалению в жировой ткани, может служить триггером развития ИР. Это в наибольшей степени касается пожилых людей, в связи с усилением воспалительного ответа на эндотоксемию [31]. Еще одним последствием избыточного потребления животных жиров можно считать структурные изменения фосфолипидов (ФЛП) мембран клеток и нарушение экспрессии генов, контролирующих проведение инсулинового сигнала внутрь клетки, что в итоге приводит к развитию ИР.

Ключевая роль воспаления в развитии ИР заключается в активации сериновых киназ, вызывающей фосфорилирование СИР-1 по серину и ингибирующей сигнальный путь инсулина на молекулярном уровне.

ИР и репликативное старение

ИР вступает в сложные двусторонние отношения с процессами клеточного старения, являясь, с одной стороны, их отражением, с другой — фактором влияния. В первую очередь речь идет о взаимосвязи ИР с одними из важнейших маркеров биологического старения и риска развития ССЗ — длиной теломер и активностью теломеразы.

Теломерами называют концевые участки линейной хромосомной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), состоящие из многократно повторяющихся нуклеотидных последовательностей TTAGGG. Теломеры, защищая

линейные концы хромосом от деградации и слияния, поддерживают стабильность генома. Каждый раунд репликации хромосом приводит к укорочению теломер. Это происходит потому, что аппарат репликации клетки не в состоянии обеспечить полную репликацию концов хромосом. После того, как длина теломерной ДНК становится угрожающе низкой, наступает старение клетки, т. е. ее неспособность к дальнейшему делению и репарации повреждений (при сохранении метаболической активности). По мере увеличения в тканях с возрастом популяции старых (сенесцентных) клеток, функциональная способность этих тканей снижается и начинает формироваться фенотип старения. Поддерживает длину теломер фермент теломераза, которая достраивает теломерные повторы ДНК. Теломераза представляет собой рибонуклеопротеидный комплекс и относится к классу рибонуклеиновой кислоты (РНК) -зависимых ДНК-полимераз или обратных транскриптаз. Она включает в себя теломеразную обратную транскриптазу (TERT) и теломеразную РНК (TERC), используемую для синтеза теломерной ДНК в качестве матрицы. Высокая теломеразная активность наблюдается в эмбриональных, стволовых и раковых клетках, половых клетках человека в течение всей его жизни. В клетках, дифференцировка которых завершена, активность теломеразы падает, и их теломеры начинают укорачиваться с каждым делением, т. е. с каждым делением такие клетки приближаются к состоянию старения.

Основной причиной укорочения теломер в течение жизни является окислительный стресс (ОС) и все состояния, с ним связанные: курение, Ож, ИР, хронический стресс. Воспаление связано с усиленной пролиферацией клеток, приводящей к быстрому укорочению теломер, а ОС вызывает одноцепочечные разрывы ДНК в теломерных повторах, что способствует ускоренному укорочению теломер при повторных делениях. В клинической практике длина теломер определяется в лейкоцитах, и по существу она отражает длину теломер в стволовых прогениторных клетках. Поэтому укорочение теломер отражает не только репликативную историю лейкоцитов, но и кумулятивный ОС в прогениторных клетках. Именно длина теломер и активность теломеразы являются показателями функционального состояния стволовых прогениторных клеток [32]. Несмотря на относительно высокую теломеразную активность в стволовых клетках, их теломеры все-таки могут подвергаться эрозии. Это было показано у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) [33] и на фоне даже незначительной активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [34]. Все больше доказательств тому, что низкая теломеразная активность и укорочение теломер являются ключевыми компонентами уменьшения резервов стволовых клеток и возраст-ассоциированной дегенерации тканей. ИР, будучи связана с хроническим воспалением, может способствовать укорочению теломер в стволовых клетках и последующему снижению их функциональной способности. Об этом свидетельствуют некоторые клинические работы, демонстрирующие высокую корреляцию скорости укорочения теломер и ИР [35]. При этом сама ИР может быть результатом нарушения процессов дифференциации мезенхимальных прогениторных клеток в зрелые адипоциты при врожденной невысокой длине теломер в стволовых клетках.

Стволовые и прогениторные клетки, участвуя в репарации повреждения и процессах дифференциации тка-

ней, играют важную роль в поддержании тканевого гомеостаза, в т. ч. в стенке сосуда [36]. Сохранная эндотелиальная функция — залог благополучия сосудистой стенки. Ответственность за восстановление эндотелия после повреждений лежит в основном на эндотелиальных прогениторных клетках (ЭПГ). ЭПГ происходят из клеток-предшественников, гемангиобластов, которые дают начало как гемопоэтическим, так и эндотелиальным клеткам. Нехватка ЭПГ при хронических воспалительных заболеваниях является одной из причин того, что репаративные процессы протекают неполноценно, еще более усугубляя ход болезни. Снижение количества ЭПГ связывают как с подавлением продукции и функциональной активности ЭПГ медиаторами воспаления, так и с чрезвычайно высокой в них потребностью, приводящей к быстрому истощению резервов.

ИР и кардиоваскулярная патология

Возможно, именно ускоренное укорочение теломер в стволовых и прогениторных клетках, является объяснением того, что хроническое воспаление и ОС являются общей патологической платформой большинства ССЗ и возрастных изменений сосудов. Но разрушительное воздействие ИР простирается шире и затрагивает различные звенья сердечно-сосудистого континуума. Установлено, что ИР и компенсаторная ГИ затрагивают ряд механизмов регуляции артериального давления (АД). ГИ способствует увеличению реабсорбции натрия и воды почками, стимулирует центры СНС и активацию Na^+/H^+ — обмена в ГМК сосудов, что вызывает накоплению в них ионов Na^+ и Ca^{2+} и повышение чувствительности к прессорным влияниям катехоламинов и ангиотензина II (АТ II). Фактором стабилизации повышенного уровня АД считают повышение жесткости артерий на фоне ИР. Известно, что повышение артериальной жесткости связано с утолщением комплекса интима-медиа (КИМ), увеличением диаметра центральных артерий, эндотелиальной дисфункцией (ЭД), гиперплазией ГМК, увеличением содержания коллагена, деградацией эластина [37]. Провоспалительные цитокины стимулируют локальную продукцию С-реактивного белка (СРБ) в ГМК сосудов, который играет непосредственную роль в развитии ЭД [38]. ЭД сопровождается усилением секреции вазоконстрикторов — эндотелина, тромбоспандина, и снижением секреции вазодилаторов — оксида азота (NO) и простациклина. Стимуляция инсулином локальной РАС сосудов вызывает повышение NADPH-оксидазной активности, снижение биодоступности NO и усиление продукции активных форм кислорода (АФК) [39]. АТ II, ОС, ЭД, провоспалительные цитокины и молекулы адгезии активируют матриксные металлопротеиназы (ММП), которые вызывают фрагментацию молекул эластина и повышение жесткости коллагена [40]. Активированные ММП способствуют деградации базальной мембраны, усиливают миграцию ГМК и пролиферацию интимы [41]. В условиях ИР за счет активации сигнального пути MAPK усиливается митогенное действие инсулина, также способствующее пролиферации ГМК. ИР и ГИ могут приводить к повышению жесткости артерий еще до развития НТГ и СД, что было показано в группе пожилых пациентов с АГ [42]. Это свидетельствует о существовании других, не связанных с накоплением КПП механизмов повышения артериальной жесткости на фоне ИР. ИР может вносить свой вклад в течение АГ и на более поздних этапах ее

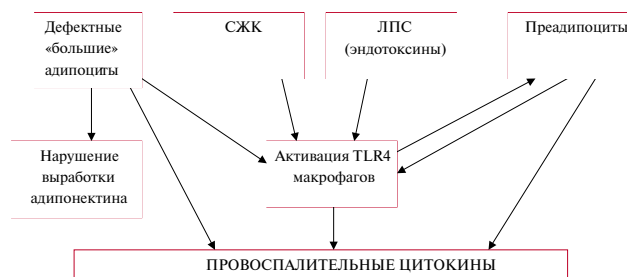


Рис. 3 Роль макрофагов и преадипоцитов в развитии воспаления.

развития. Активация симпато-адреналовой системы (САС) под действием ГИ и повышенного уровня СЖК приводит к нарушению суточного ритма АД с недостаточным его снижением в ночные часы, т. е. к развитию ночной гипертензии.

МС характеризуется развитием ДЛП — повышением в сыворотке крови уровня ТГ и снижением ЛВП. В результате увеличения поступления в печень СЖК, активируется синтез липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП), богатых ТГ, и поступление их в кровотоки [43]. Удаление ЛОНП из крови происходит под контролем липопротеинлипазы, активность которой зависит от инсулина. В условиях ИР липопротеинлипазы (печеночная и жировой ткани) устойчивы к действию инсулина. Сочетание повышенного синтеза и замедления распада ЛОНП приводит к увеличению концентрации ЛОНП и ТГ. ГТГ вызывает снижение уровня ЛВП и повышение уровня липопротеидов низкой плотности (ЛНП) [44]. ЛНП представлены в основном субфракцией высокоатерогенных мелких плотных частиц. Их способность соединяться с рецепторами ЛНП снижена, поэтому они длительно циркулируют в кровотоке, окисляются, активно захватываются макрофагами. Макрофаги, секретируя ростовые факторы и цитокины, вызывают утолщение стенки сосудов и способствуют развитию атеросклеротических бляшек (АБ) и их дестабилизации.

Показано, что ГИ приводит к гиперфибриногенемии и повышению активности ингибитора тканевого активатора плазминогена I типа, что снижает фибринолиз. Нарушения в системе фибринолиза способствует прогрессированию атеротромбоза [45].

ИР и продолжительность жизни

ИР имеет большое значение в развитии неблагоприятных фенотипов старения и возраст-ассоциированных заболеваний. Отрицательное влияние ее на продолжительность жизни не столь однозначно. Известно, что нарушение генетической регуляции инсулинового сигнального пути у беспозвоночных приводит к увеличению продолжительности жизни [46]. Но у млекопитающих ситуация более сложная, т. к. инсулиновый путь играет определяющую роль в обмене углеводов и жиров. Тем не менее, ослабление сигнального пути инсулина продлевает жизнь у мыши, что демонстрирует консервацию механизмов регуляции продолжительности жизни в ходе эволюции [47]. Исследования механизмов влияния ИР на продолжительность жизни, проведенные в последнее десятилетие, считаются одними из самых интересных и продуктивных в изучении биологии старения. Обнаружено существование белков FOXO (FOXO1, FOXO3, FOXO4, FOXO6), являющихся антагонистами инсулина по воздействию на продолжительность жизни [48]. Их

функционирование регулируется АКТ-сигнальным путем. Инсулин вызывает их транслокацию из ядра в цитоплазму, а ингибирование инсулинового пути позволяет белкам FOXO усиливать экспрессию антивозрастных генов и ослаблять экспрессию провозрастных генов [49]. До сих пор, однако, неизвестно, играют ли они роль в продлении жизни млекопитающих.

Особенности метаболизма при старении

Старение характеризуется перераспределением жировой ткани, увеличением количества висцерального жира и относительным уменьшением подкожного жира, особенно на периферии [50]. В 70-летнем возрасте по сравнению с 20-летним объем мышц снижается на 40%, объем жировой ткани увеличивается в основном за счет абдоминального жира [51]. Нарушенная с возрастом способность жировой ткани накапливать липиды приводит к усиленному выбросу их в кровоток, эктопическому накоплению, липотоксичности и метаболическим расстройствам. Этому способствует и наблюдающееся с возрастом ослабление окислительной функции митохондрий [52]. С возрастом нарушается и функция преадипоцитов [53]. Они отличаются пониженными способностями к пролиферации и дифференциации и повышенной чувствительностью к содержанию СЖК [53], которые усиливают секрецию цитокинов преадипоцитами и макрофагами. Даже подкожный жир, выполняющий защитную функцию в молодом возрасте, может становиться дисфункциональным в пожилом возрасте. С возрастом растет и число случаев развития МС. Если в целом в популяции большинства промышленно развитых стран МС регистрируется у 20%, то в возрастной категории 60–69 лет его частота возрастает до 44%, >70 лет составляет 42% [44]. При этом роль МС с возрастом несколько меняется. В Итальянском лонгитудинальном исследовании старения МС не был связан с риском развития инфаркта миокарда (ИМ) и мозгового инсульта (МИ) у пожилых [54], и по другим данным увеличение у лиц старшей возрастной категории ИМТ до 27,0 кг/м² не приводило к росту числа ССС и смертности от всех причин [55]. Объяснений может быть несколько. Во-первых, используемое в настоящее время определение МС не учитывает влияния возраста на некоторые диагностические критерии МС. С возрастом взаимоотношение между количеством жировой ткани и ИМТ нарушено вследствие возраст-ассоциированной компрессии тел позвонков, уменьшения мышечной массы и увеличения жировой

ткани [56]. Во-вторых, ИР у пожилых может выполнять адаптивную функцию, обеспечивая первичные защитные механизмы поддержания гомеостаза и выполняя в условиях избыточного питания защитную антиокислительную роль, ограничивая поступление топлива в митохондрии мышц и предупреждая их перегрузку и усиленное образование активных форм кислорода [57]. О защитной роли ИР могут свидетельствовать результаты применения тиаглитазонов, когда на фоне этих препаратов отмечалось снижение ГГ с одной стороны, но увеличение количества ССЗ с другой [58].

Заключение

ИР — благо или зло? Можно ли ответить на этот вопрос однозначно? Всегда считалось, что ИР — это враг, с которым нужно бороться всеми известными способами. Переоценка роли ИР в продлении жизни заставляет взглянуть на эту проблему по-новому. Ведь ИР, с одной стороны, способствует развитию метаболических нарушений и связанных с ними заболеваний (атеросклероз, СД), но с другой стороны, обеспечивает реализацию некоторых защитных механизмов, направленных на более экономный путь энергетического обмена, способствующий долголетию. Дальнейшего изучения требует целый ряд вопросов. Одними из самых важных можно считать: роль клеточного старения в развитии воспалительных изменений жировой ткани, ее дисфункции, перераспределения, различных “возрастных” траекторий метаболических нарушений, изучение факторов, привлекающих макрофаги в жировую ткань и влияющих на их про- и противовоспалительный фенотип у лиц с Ож и без него, вклад врожденных характеристик преадипоцитов (их способности к пролиферации и дифференциации) в нарушение функции жировой ткани с возрастом.

Подводя итог, следует отметить, что дальнейшее изучение патогенеза ИР, механизмов взаимосвязи Ож с воспалением и ИР не только будут способствовать пониманию патофизиологии Ож, но и откроют новые перспективы предупреждения и лечения Ож и возраст-ассоциированных метаболических и ССЗ. При этом нужно помнить, что ИР — лишь одно из последствий Ож наряду с АГ, ГЛП и другими элементами МС. Изолированное снижение ИР вряд ли существенно повлияет на другие признаки МС, и лишь комплексный взгляд на проблему позволит если не остановить эпидемию Ож, то хотя бы предупредить ее разрушительные последствия.

Литература

- Lutz W, Sanderson W, Scherbov S. The coming acceleration of global population ageing. *Nature* 2008; 451: 716–9.
- Oeppen J, Vaupel JW. Demography. Broken limits to life expectancy. *Science* 2002; 296: 1029–31.
- Wilmoth JR, Deegan LJ, Lundstrom H, et al. Increase of maximum life-span in Sweden. *Science* 2000; 289:1861–999, 2366–8.
- R ssner S. Obesity in the elderly – a future matter of concern? *Obes Rev* 2001; 2: 183–8.
- Villareal DT, Apovian CM, Kushner RF, et al. Obesity in older adults: technical review and position statement of the American Society for Nutrition and NAASO, The Obesity Society. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 923–34.
- Lillioja S, Mott DM, Spraul M, et al. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulindependent diabetes mellitus. Prospective studies of Pima Indians. *N Engl J Med* 1993; 329: 1988–92.
- Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365: 1415–28.
- Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 629–32.
- Hu G, Qiao Q, Tuomilhto J, et al. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in non-diabetic European men and women. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1066–76.
- Reaven GM. Banting Lecture 1988. The role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595–607.
- Lechleitner M. Obesity and the metabolic syndrome in the elderly – a mini-review. *Gerontology* 2008; 54: 253–9.
- Bjorntorp P. “Portal” adipose tissue as a generator of risk factors for cardiovascular disease and diabetes. *Arteriosclerosis* 1990; 10: 493–6.

13. Albu JB, Kovera AJ, Johnson JA. Fat distribution and health in obesity. *Ann NY Acad Sci* 2000; 904: 491–501.
14. Tiengo A, Avogaro P, Del Prato S. Pathogenesis and therapy of plurimetabolic syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1996; 6: 187–92.
15. Kissebah AH, Krakower GR. Regional adiposity and morbidity. *Physiol Rev* 1994; 74: 761–811.
16. Goodpaster BH, Thaete FL, Simoneau JA, et al. Subcutaneous abdominal fat and thigh muscle composition predict insulin sensitivity independently of visceral fat. *Diabetes* 1997; 46: 1579–85.
17. Abate N, Garg A, Peshock RM, et al. Relationship of generalized and regional adiposity to insulin sensitivity in men with NIDDM. *Diabetes* 1996; 45: 1684–93.
18. Kuhn TF. The structure of scientific revolutions, 2nd edn. The University of Chicago Press: Chicago; 1962.
19. Snitker S, Tataranni PA, Ravussin E. Respiratory quotient is inversely associated with muscle sympathetic nerve activity. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3977–9.
20. Petersen KF, Befroy D, Dufour S, et al. Mitochondrial dysfunction in the elderly: possible role in insulin resistance. *Science* 2003; 300: 1140–2.
21. Tchekonia T, Corkey BE, Kirkland JL. Current views of the fat cell as an endocrine cell: lipotoxicity. *Endocrine Updates* 2006; 26: 105–18.
22. Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest* 2000; 106: 171–6.
23. Seppala-Lindroos A, Vehkavaara S, Hakkinen AM, et al. Fat accumulation in the liver is associated with defects in insulin suppression of glucose production and serum free fatty acids independent of obesity in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3023–8.
24. Robbins DC, Horton ES, Tulp O, et al. Familial partial lipodystrophy: complications of obesity in the non-obese. *Metabolism* 1982; 31: 445–52.
25. Wojtanik KM, Edgemon K, Viswanadha S, et al. The role of LMNA in adipose: a novel mouse model of lipodystrophy based on the Dunnigan-type familial partial lipodystrophy mutation. *J Lipid Res* 2009; 50: 1068–79.
26. Chung S, Lapoint K, Martinez K, et al. Preadipocytes mediate lipopolysaccharide-induced inflammation and insulin resistance in primary cultures of newly differentiated human. *Endocrinology* 2006; 147 (11): 5340–51.
27. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* 1999; 284: 143–7.
28. Jerschow E, Anwar S, Barzilay N, et al. Macrophages accumulation in visceral and subcutaneous adipose tissue correlates with age. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119 (Suppl 1): S179.
29. Cinti S, Mitchell G, Barbatelli G, et al. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *J Lipid Res* 2005; 46: 2347–55.
30. Erridge C, Attina T, Spickett CM, et al. A high-fat meal induces low-grade endotoxemia: evidence of a novel mechanism of postprandial inflammation. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 1286–92.
31. Saito H, Sherwood ER, Varma TK, et al. Effects of aging on mortality, hypothermia, and cytokine induction in mice with endotoxemia or sepsis. *Mech Ageing Dev* 2003; 124: 1047–58.
32. Oeseburg H, Westenbrink BD, de Boer RA, et al. Can critically short telomeres cause functional exhaustion of progenitor cells in postinfarction heart failure. *JACC* 2007; 50: 1911–2.
33. Spyridopoulos I, Erben Y, Brummendorf TH, et al. Telomere gap between granulocytes and lymphocytes is a determinant for hematopoietic progenitor cell impairment in patients with previous myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 968–74.
34. Demissie S, Levy D, Benjamin EJ, et al. Insulin resistance, oxidative stress, hypertension, and leukocyte telomere length in men from the Framingham Heart Study. *Aging Cell* 2006; 5: 325–30.
35. Vasan RS, Demissie S, Kimura M, et al. Association of leukocyte telomere length with circulating biomarkers of the renin-angiotensin-aldosterone system: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008; 117: 1138–44.
36. Sharpless NE, DePinho RA. How stem cells age and why this makes us grow old. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007; 8: 703–13.
37. Virmani R, Avolio AP, Mergner WJ, et al. Effect of aging on aortic morphology in populations with high and low prevalence of hypertension and atherosclerosis. Comparison between occidental and Chinese communities. *Am J Pathol* 1991; 139: 1119–29.
38. Venugopal SK, Devaraj S, Yuhanna I, et al. Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells. *Circulation* 2002; 106: 1439–41.
39. Wang M, Zhang J, Jiang LQ, et al. Proinflammatory profile within the grossly normal aged human aortic wall. *Hypertension* 2007; 50: 219–27.
40. Jacob MP. Extracellular matrix remodeling and matrix metalloproteinases in the vascular wall during aging and in pathological conditions. *Biomed Pharmacother* 2003; 57: 195–202.
41. Wang M, Lakatta EG. Altered regulation of matrix metalloproteinase-2 in aortic remodeling during aging. *Hypertension* 2002; 39: 865–73.
42. Sengstock DM, Vaitkevicius PV, Supiano MA. Arterial Stiffness Is Related to Insulin Resistance in Nondiabetic Hypertensive Older Adults; The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2005; 90 (5): 2823–7.
43. Tobey TA, Greenfield M, Kraemer F, et al. Relationship between insulin resistance, insulin secretion, VLDL kinetics and plasma triglycerides levels in normotriglyceridemic men. *Metabolism* 1981; 30: 165–71.
44. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Med Assoc* 2002; 287 (3): 356–9.
45. Hyon K, Earl C, Ford S, et al. Prevalence of the Metabolic Syndrome in Patients With Gout: The Third National Health and Nutrition Examination Survey Arthritis & Rheumatism 2007; 57: 1:109–15.
46. Tatar M, Bartke A, Antebi A. The endocrine regulation of aging by insulin-like signals. *Science* 2003; 299 (5611): 1346–51.
47. Liang H, Masoro EJ, Nelson JF, et al. Genetic mouse models of extended lifespan. *Exp Gerontol* 2003; 38: 1353–64.
48. Wijchers PJ, Burbach JP, Smidt MP. In control of biology: of mice, men and Foxes. *Biochem J* 2006; 397: 233–46.
49. Oh SW, Mukhopadhyay A, Dixit BL, et al. Identification of direct DAF-16 targets controlling longevity, metabolism and diapause by chromatin immunoprecipitation. *Nature Genet* 2006; 38: 251–7.
50. Martin BC, Warram JH, Krolewski AS, et al. Role of glucose and insulin resistance in development of type 2 diabetes mellitus: results of a 25-year follow-up study. *Lancet* 1992; 340: 925–9.
51. Visser M, Langlois J, Guralnik JM, et al. High body fatness, but not low fat-free mass, predicts disability in older men and women: the Cardiovascular Health Study. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 584–90.
52. Kim J, Wei Y, Sowers JR. Role of mitochondrial dysfunction in insulin resistance. *Circ Res* 2008; 102: 401–14.
53. Guo W, Pirtskhalava T, Tchekonia T, et al. Aging results in paradoxical susceptibility of fat cell progenitors to lipotoxicity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 292: E1041–51.
54. Motta M, Bennati E, Cardillo E, et al. The metabolic syndrome in the elderly: considerations on the diagnostic criteria of the International Diabetes Federation and some proposed modifications. *Arch Gerontol Geriatr* 2008; 54: 253–9.
55. Heiat A, Vaccaro V, Krumholz HM. An evidence-based assessment of federal guidelines for overweight and obesity as they apply to elderly persons. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1194–203.
56. Volkert D, Berner YN, Berry E, et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: geriatrics. *Clin Nutr* 2006; 25: 330–60.
57. Mak HY, Ruvkun G. Intercellular signaling of reproductive development by the *C. elegans* DAF-9 cytochrome P450. *Development* 2004; 131: 1777–86 (2004).
58. Nissen SE, Wolski K. Rosiglitazone revisited: an updated meta-analysis of risk for myocardial infarction and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med* 2010; 170 (14): 1191–201.