

РОЛЬ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ И ЕЕ КОРРЕКЦИИ В ПРОЦЕССАХ СОСУДИСТОГО СТАРЕНИЯ

Е.Н. Дудинская*, О.Н. Ткачева, И.Д. Стражеско, Д.У. Акашева

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины.
101990, Москва, Петроверигский переулок, 10

Инсулинорезистентность играет основную роль не только в патогенезе сахарного диабета и его осложнений, но и является важнейшим фактором в формировании возраст-ассоциированной патологии, обуславливающей ускоренное старение организма. Представлены данные о роли инсулинорезистентности и её коррекции в процессах старения сосудов.

Ключевые слова: сосудистое старение, длина теломер, инсулинорезистентность.
Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013;9(2):163–170

Role of insulin resistance and its correction in the process of vascular aging

E.N. Dudinskaya*, O.N. Tkacheva, I.D. Strazhesko, D.U. Akasheva
State Research Centre for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

Insulin resistance plays the main role in the pathogenesis of diabetes mellitus and its complications. It is also a major factor of the pathology associated with age, which leads to accelerated aging. Data about the role of insulin resistance and its correction in vascular aging are presented.

Key words: vascular aging, telomere length, insulin resistance.
Ration Pharmacother Cardiol 2013;9(2):163–170

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): katarina.gin@gmail.com

Введение

В настоящее время не возникает сомнения в том, что в патогенезе сахарного диабета и его осложнений основное значение принадлежит инсулиновой резистентности (ИР), которая также является одним из ведущих факторов в развитии возраст-ассоциированных заболеваний и ускоренного старения организма [1].

Термин «инсулинорезистентность» не следует отождествлять с «синдромом инсулинорезистентности» или «метаболическим синдромом», описанным G. Reaven (1988) и включающим в себя нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) или сахарный диабет (СД) 2 типа, артериальную гипертензию (АГ), гиперурикемию, гиперкоагуляцию, микроальбуминурию и некоторые другие системные нарушения [2].

В целом, ИР — достаточно широкое понятие, определяющее снижение биологического ответа к одному или нескольким эффектам действия инсулина. Однако более часто ИР определяют как состояние, которое сопровождается сниженным поглощением глюкозы тканями организма под влиянием инсулина — резистентность клеток и тканей к сахароснижающему действию инсулина или недостаточный биологический

ответ клеток на действие инсулина при достаточной его концентрации в крови [1, 2].

Биологическая роль инсулина и инсулинорезистентность

Инсулин играет ведущую роль в образовании энергии в соответствии с законами термодинамики, регулируя обмен веществ и контролируя процессы синтеза и расходования АТФ. В этих преобразованиях ключевые позиции занимает гормон инсулин, регулируя накопление и утилизацию питательных веществ в организме. Его физиологические концентрации необходимы для поддержания нормального энергообмена, роста и развития, пролиферации клеток, восстановления тканей, заживления ран, функционирования организма как единого целого [3].

Инсулин увеличивает проницаемость плазматических мембран для глюкозы, активирует ключевые ферменты гликолиза, стимулирует образование в печени и мышцах из глюкозы гликогена, усиливает синтез жиров и белков. Кроме того, инсулин подавляет активность ферментов, расщепляющих гликоген, жиры и белки. То есть, помимо анаболического действия, инсулин обладает также и антикатаболическим эффектом.

По скорости действия биологические эффекты инсулина можно разделить на 4 группы [4].

1. Очень быстрые (секунды): гиперполяризация мембран клеток, изменение мембранного транспорта глюкозы и ионов.

2. Быстрые (минуты): активация или торможение ферментов, что приводит к преобладанию анаболи-

Сведения об авторах:

Дудинская Екатерина Наильевна — к.м.н., с.н.с. отдела комплексного снижения риска неинфекционных заболеваний ГНИЦ ПМ

Ткачева Ольга Николаевна — д.м.н., профессор, руководитель того же отдела

Стражеско Ирина Дмитриевна — к.м.н., в.н.с. того же отдела

Акашева Дарига Уайдинична — к.м.н., с.н.с. того же отдела

ческих процессов (гликогенеза, липогенеза и синтеза белка) и ингибированию катаболических процессов.

3. Медленные (от минут до часов): повышение поглощения аминокислот клетками, избирательная индукция или репрессия синтеза ферментов.

4. Очень медленные (от часов до суток): митогенез и размножение клеток, дифференцировка тканей (синтез ДНК, транскрипция генов) [2, 3].

В целом, жизнедеятельность организма строится по принципу изменения ИР. Можно предположить, что причиной существования ИР является постоянная потребность организма в пластических и энергетических веществах, которые организм получает, в основном, из собственных депо. В молодом здоровом организме, находящемся в состоянии покоя или обычной деятельности, она отсутствует, когда для его нужд используется пища, но ИР всегда имеется при расходовании собственных запасов питательных веществ [5].

Влияние инсулина на генетический аппарат клетки модулируется внутриклеточным метаболизмом глюкозы. Избирательность влияния гормона на отдельные гены обусловлена, вероятно, существованием специальных инсулинчувствительных элементов ДНК, трансактивирующих промоторы таких генов [6]. Митогенный эффект является самым медленным эффектом инсулина. Предполагают, что в ряде клеток этот эффект реализуется через взаимодействие гормона с рецепторами инсулиноподобных факторов, тогда как в других клетках (например, гепатоциты) митогенное действие инсулина опосредованно его собственными рецепторами. Митогенное действие инсулина заключается в активации пренил-трансфераз (фарнесилтрансферазы, геранилтрансферазы), в увеличении фарнесилированного белка p21RAS, экспрессирующего онкоген *ras*, RHO, Rab и, как следствие, – в увеличении клеточного ответа на ИФР-1, эпидермальный фактор роста, фактор роста тромбоцитов, способности мутированного белка p21RAS инициировать клеточную пролиферацию и превращать нормальные клетки в злокачественные и пр. [7]. Это приводит к накоплению молекулярных повреждений и развитию ожирения, атеросклероза, различных сосудистых событий, к увеличению риска развития раковых опухолей, старению организма в целом [8].

Существуют различные виды ИР.

1. Физиологическая ИР, обеспечивающая в определённые периоды снижение антикатаболического действия инсулина и увеличение анаболического действия: пубертатный период (ИР как следствие повышенной секреции соматотропного гормона), беременность, диета, богатая жиром, ночной сон, старение;

2. Метаболическая ИР: СД 2 типа, декомпенсация СД 1 типа, инфекция, стресс, голодание, гиперурикемия, кетоацидоз, ожирение, избыточный прием алкоголя, инсулинвызванная гипогликемия;

3. Эндокринная ИР: синдром Кушинга, акромегалия,

феохромоцитомы, глюкагонома, тиреотоксикоз, гипотиреоз, гиперпаратиреоз, синдром поликистозных яичников;

4. Неэндокринная ИР: цирроз печени, уремия, эссенциальная АГ, ревматоидный артрит, раковая кахексия, сердечная недостаточность, травма, ожоги, сепсис, хирургия, хроническая почечная недостаточность.

Таким образом, ИР встречается не только при СД 2 типа, но и при многих других заболеваниях и физиологических состояниях. ИР встречается более чем у 25% практически здоровых лиц без ожирения, при этом ее степень выраженности сопоставима с выраженностью ИР, наблюдаемой у больных СД 2 типа [2, 9, 10].

Механизмы развития инсулинорезистентности

Механизмы, лежащие в основе ИР, окончательно не установлены. В нормальных условиях инсулин, соединяясь со своим рецептором на поверхности клеток мышечной, жировой или печеночной ткани, регулирует следующие нижеперечисленные процессы.

После присоединения инсулина к своему рецептору происходит аутофосфорилиция этого рецептора при участии тирозинкиназы и последующее его соединение с субстратом инсулинового рецептора 1 или 2 (IRS 1 и 2) [11]. В свою очередь молекулы IRS активируют фосфатидилинозитол-3-киназу (PI 3K), стимулирующую транслокацию GLUT-4 – транспортера глюкозы через мембрану клетки [10]. Этот механизм обеспечивает активацию метаболических (транспорт глюкозы, синтез гликогена) и митогенных (синтез ДНК) эффектов инсулина.

Существуют три группы механизмов, ответственных за развитие ИР: до(пре-)рецепторный, рецепторный и пострецепторный. Резистентность по отношению к инсулину на дорецепторном уровне обуславливает патологические изменения гормона, взаимодействие инсулина в качестве носителя аутоантигенов с аутоантителами, выброс клетками поджелудочной железы в кровь проинсулина вместо инсулина, а также блокаду нормального взаимодействия гормона со своим рецептором на поверхности клеток (при хронической почечной недостаточности).

Рецепторный уровень ИР обусловлен уменьшением числа рецепторов на поверхности клетки и/или снижением их сродства к инсулину, что может быть как генетически обусловлено, так и быть проявлением влияния внешних факторов. Высокий уровень инсулина и уменьшение его связывания рецепторами отмечается при ожирении, высокоуглеводной диете и хронической гиперинсулинемии (в том числе экзогенной). Уменьшение количества инсулиновых рецепторов при хронически повышенном уровне инсулина (вероятно, за счет ускорения их внутриклеточного распада) называют «снижающей регуляцией» [10]. Вероятно, именно ре-

цепторный уровень ИР обусловлен изменением клеточных механизмов старения организма, таких как длина теломер и активность теломеразы.

Врожденный дефект инсулиновых рецепторов может быть результатом изменения последовательности пар нуклеотидов дезоксирибонуклеиновой кислоты, приводящим к потере рецептором домена тирозинкиназы, точечной мутации как причины отсутствия в рецепторе локуса связывания аденозинтрифосфата и др.

Мутации инсулиновых рецепторов в разных тканях при СД отмечаются довольно редко, и основное значение для ИР имеют пострецепторные дефекты передачи инсулинового сигнала, которые обусловлены структурно-функциональными нарушениями со стороны белков, участвующих в сигнальных процессах и фосфорилировании, хотя изучены данные механизмы недостаточно [9, 10].

Следствием повышения ИР является процесс снижения чувствительности тканей к инсулину. Однако сродство рецепторов к инсулину и чувствительность клеток к нему не всегда меняется однонаправленно. Так, при голодании сродство рецепторов возрастает, тогда как чувствительность к гормону (из-за пострецепторных изменений) снижается.

Наибольшее клиническое значение имеет потеря чувствительности к инсулину мышечной, жировой и печеночной тканями. Однако степень ИР данных тканей неодинакова, что было показано в экспериментальных исследованиях [2, 9, 10]. Так, например, в норме для подавления на 50% липолиза в жировой ткани требуется не больше 10 мкЕд/мл инсулина, для 50%-ного подавления продукции глюкозы печенью необходимо уже около 30 мкЕд/мл инсулина, а для увеличения на 50% захвата глюкозы мышечной тканью дозу инсулина необходимо увеличить до 100 мкЕд/мл. При СД 2 типа указанные значения смещаются вправо, т.е. в сторону увеличения ИР. Таким образом, жировая ткань и в норме, и при СД 2 типа обладает минимальной степенью ИР, ткань печени — промежуточной, а мышечная ткань — максимальной. Поэтому в процессе развития СД 2 типа при начинающемся истощении секреторной функции β -клеток и относительном уменьшении гиперинсулинемии сначала падает функция захвата глюкозы мышечной тканью, затем страдает гликогенсинтетическая функция печени, и в последнюю очередь — происходит снижение липолитической функции жировой ткани [6].

Генетическая предрасположенность к ИР может не реализоваться и не проявиться клинически (в виде метаболического синдрома и/или СД 2) при отсутствии соответствующих факторов внешней среды: избыточного калорийного питания и низкой физической активности. Эти факторы сами по себе способствуют увеличению абдоминального ожирения, накоплению СЖК и, следовательно, усилению имеющейся ИР.

Факторы, влияющие на развитие инсулинорезистентности

Чувствительность тканей к инсулину и, соответственно, развитие ИР находится под влиянием различных факторов [возраст, отягощенный семейный анамнез по СД, избыточный прием углеводов, наличие дислипидемии, гиперинсулинемия, накопление конечных продуктов гликирования, наличие избыточной массы тела, распределение жировой ткани, физическое состояние и тренированность организма, курение, дисбаланс адипоцитокинов (фактор некроза опухоли α , лептин, висфатин, грелин, адипонектин, интерлейкин-6, оментин), уровень ГПП-1 (глюкагон-подобный пептид 1 типа), уровень С-реактивного белка как маркер хронического воспаления, выраженность оксидативного стресса, повышение уровня альдостерона и снижение ИПФР-1, наличие АГ, ишемической болезни сердца, прием лекарственных препаратов (бета-адреноблокаторы, глюкокортикостероиды, диуретики тиазидового ряда)].

Вклад перечисленных факторов в развитие ИР различен и активно изучается в настоящее время. Таким образом, генетически запрограммированная физиологическая ИР в определенный период становится патологической, реализуется клинически в развитии различных составляющих метаболического синдрома, преимущественно при наличии малоподвижного образа жизни, употребления калорийной пищи, богатой углеводами, по мере увеличения возраста, увеличения веса тела [9, 10, 11]. Определим, насколько важен вклад возраста в развитие и усиление ИР.

Возраст и инсулинорезистентность

Старение является многофакторным процессом, связанным с падением защитных механизмов и экспоненциальным накоплением молекулярных повреждений, выливающихся в нарушениях функции на уровне клеток, отдельных органов и функциональных систем [12, 13]. В стареющих организмах снижен адаптивный потенциал, который не способен справляться с различными стрессорными и неблагоприятными факторами окружающей среды [13]. Таким образом, старение приводит к тем изменениям, которые лежат в основе повышенной уязвимости организма, и тем самым снижают его способность к выживанию.

Важным компонентом в развитии ИР и, как следствие, в развитии различных нарушений углеводного обмена является влияние возраста и старения организма [13]. Считается, что с возрастом уровень инсулина постепенно растет, что связано со снижением его клиренса. Одновременно возрастает степень ИР, что сопровождается неуклонным увеличением концентрации глюкозы (повышение на 1% каждую декаду жизни) [14].

По мере взросления усиление ИР наблюдается в период полового созревания, во время беременности (при

этом степень ИР растет с увеличением срока беременности).

Для изучения роста ИР в течение жизни человека проведено несколько когортных исследований. Так, еще более 40 лет назад выявлено, что распространенность нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ) повышается с возрастом [12]. Однако в данном исследовании не были учтены влияния различных возраст-зависимых состояний – снижение с возрастом физической активности, изменение характера питания, развитие абдоминального ожирения.

В работе Maneatis и др. [14] при изучении повышения глюкозы у здоровых пациентов в возрасте от 47 до 90 лет (после поправки на вес тела и физическую активность) в ответ на прием смешанной по составу пищи не обнаружили существенной корреляции между возрастом и увеличением концентрации глюкозы. И у мужчин, и у женщин данные колебания с возрастом были не более 6%.

В другом исследовании [13] после проведенного орального глюкозотолерантного теста было показано, что только 10% изменений в уровне глюкозы было связано с возрастом, и наиболее существенные изменения проявляются в возрасте старше 60 лет. Это, в первую очередь, связано с тем, что с возрастом уменьшается физическая активность, увеличивается вес, уменьшается мышечная масса (развивается «саркопеническое» ожирение).

Результаты исследования Seals и др. [15], доказывая влияние физических нагрузок на чувствительность к инсулину, показали, что толерантность к глюкозе была одинаковой у пожилых и молодых спортсменов. Исследование Rosenthal M и др. [16] показало, что инсулинопосредованное потребление глюкозы достоверно коррелировало с максимальными аэробными нагрузками независимо от индекса массы тела и толщины подкожножировой клетчатки.

Таким образом, с одной стороны, уровень инсулина в плазме в ответ на пероральный прием глюкозы у пожилых пациентов обычно выше, чем у молодых пациентов, и проявляющаяся с возрастом НТГ не связана с абсолютным снижением концентрации инсулина в плазме крови [14, 16]. Но, с другой стороны, существует мнение, что старение самостоятельно не влияет на чувствительность к инсулину и повышение ИР [17, 18].

Так, было установлено, что именно висцеральное ожирение, а не возраст влияет на снижение толерантности к глюкозе у пожилых людей [17]. Помимо висцерального ожирения свое влияние оказывают снижение концентрации белка GLUT-4 в скелетных мышцах и/или снижение в плазме ИПФР-1. Есть доказательства того, что с возрастом снижается базальная секреция инсулина независимо от уровня глюкозы, чувствительности к инсулину и окружности талии [19]. У пожилых людей организм не имеет возможности увеличивать секрецию инсулина

в ответ на дополнительное введение углеводов для предотвращения нарушения толерантности к глюкозе.

С возрастом секреция инсулина снижается на 0,7% в год [20], и, в первую очередь, снижается первая фаза секреции инсулина, что, вероятно, обуславливает повышение постпрандиальной гликемии на 0,5 ммоль/л каждые 10 лет после 50 лет. При внутривенном введении глюкозы кривая глюкозостимулированной секреции инсулина была сдвинута вправо, то есть секреция инсулина была снижена в ответ на любое повышение концентрации глюкозы в плазме крови [21]. В этом плане снижение функции β -клеток, ассоциированное со старением, напоминает процесс при MODY-диабете, когда также выявлена мутация в гене глюкокиназы, обеспечивающего чувствительность β -клеток поджелудочной железы к стимулирующему действию глюкозы [22].

Вероятнее всего, взаимоотношения двух процессов, ИР и возраста, имеют двунаправленный характер. Так, у людей, доживших до 90–100 лет, отмечено снижение уровня ИР и низкая степень окислительного стресса [23].

Несомненная взаимосвязь ИР и старения человека была показана в работе Paolisso G. и соавт., доказавших корреляцию периферической ИР, снижения функциональной активности β -клеток со старением у более пожилых людей с НТГ в сравнении с молодыми пациентами с НТГ [22].

Сосудистое старение и инсулинорезистентность

Несмотря на остающийся открытым вопрос о первопричине старения и ИР, факт, что пациенты с нарушением углеводного обмена оказываются более «старыми», чем люди того же возраста, но не имеющие ИР, не подвергается сомнению. Рассмотрим влияние ИР на примере механизмов развития сосудистого старения.

Структурные изменения, происходящие при старении сосудов, затрагивают, как правило, 3 уровня – клеточный, тканевый и органочувствительный. Изменения на органочувствительном уровне – это расширение диаметра аорты, утолщение стенки артерий, в первую очередь, за счет утолщения интимы и повышение жесткости артерий. На клеточном уровне снижение эластичности артерий является результатом таких инволютивных патобиологических изменений, как нарушение функции стволовых клеток, отложение кальция и конечных продуктов гликирования, эндотелиальная дисфункция [24]. На клеточном уровне старение происходит за счет наличия окислительного стресса, укорочения длины теломеры, изменения активности фермента теломеразы.

Клеточные маркеры старения

В последнее время большое внимание уделяется клеточным маркерам старения организма, к кото-

рым в числе прочих относится концевой участок хромосомы — теломера. Теломера — элемент эукариотической хромосомы, расположенный на ее конце и необходимый, как полагают, для стабильности хромосомы в ее митотическом цикле. Теломерная ДНК соматических клеток постепенно укорачивается при каждом делении клеток вследствие неполной репликации концевых участков (концевой недорепликации). Укорочение теломеры приводит к развитию репликативного старения, и ее длина служит индикатором нормального старения клетки [25]. Существуют аргументы в пользу гипотезы о теломере как о «молекулярных часах», определяющих время жизни клеток. Эти данные были получены в работе Bodnar и соавт. в 1998 г. ДНК гена теломеразы человека путем трансфекции была введена в культуру соматических клеток роговицы глаза и эпителия, которые в норме могут делиться ограниченное число раз (50 генераций для клеток роговицы). Продолжительность жизни этих клеток в культуре увеличилась на 20 поколений. Именно эта работа и вызвала сенсацию [26].

Сокращение длины теломер является признаком многих заболеваний. В настоящее время доказано, что для СД 2 типа и нарушенной толерантности к глюкозе характерно укорочение длины теломер [27–29]. Укорочение может быть связано как с нарушением секреции инсулина, так и с развитием ИР [30, 31].

Так, в большом популяционном перекрёстном исследовании была доказана обратная корреляция между длиной теломеры и ИР, уровнем сывороточного лептина и индексом массы тела [32]. По результатам Фрамингемского исследования установлено, что укорочение теломеры у пациентов с АГ в большей степени ассоциировано с ИР [33], которая неразрывно связана с хроническим воспалением и оксидативным стрессом, также влияющими на укорочение теломер.

В работе Al-Attas и соавт. показана достоверная взаимосвязь между наличием ИР, висцерального ожирения и длиной теломер у здоровых арабов среднего возраста [34].

Укорочение теломер приводит к гибели клетки и характеризует процесс старения. Ресинтез теломерной ДНК на концах хромосом осуществляется специальным ферментом — теломеразой. Основная функция теломеразы — синтез теломерной ДНК на концах хромосом с использованием своего РНК-компонента в качестве матрицы. Кроме элонгации хромосомных концов теломераза выполняет еще одну важную функцию. При спонтанных разрывах хромосом фермент может стабилизировать разорванные участки путем присоединения теломерной ДНК к месту разрыва [35].

Вклад ИР в изменение активности теломеразы был показан в исследовании Daubenmier и соавт. [35]. Активность теломеразы у 47 пациентов с ожирением и НТГ

была существенно ниже, чем у здоровых лиц без нарушений углеводного обмена.

Окислительный стресс, хроническое воспаление и инсулинорезистентность

Активные формы кислорода (АФК), оказывающие бактерицидное действие, генерируются фагоцитами в процесс борьбы с инфекциями и являются одним из важнейших компонентов врождённого иммунитета. Помимо этого, АФК запускают каскад иммунных процессов и воспалительных реакций, индуцируя синтез цитокинов, белков острой фазы и молекул адгезии, а также процесс апоптоза. В норме окислительно-восстановительный потенциал клетки уравнивается системой антиоксидантной защиты, включающей как низкомолекулярные антиоксиданты (токоферолы, аскорбиновая кислота, каротин и др.), так и антиоксидантные ферменты (супероксиддисмутаза, каталаза и др.). Однако при чрезмерном накоплении АФК — состоянии, называемом окислительным стрессом, развиваются такие патологические процессы, как оксидативная фиксация макромолекул, повреждение мембран и тканей, нарушение внутриклеточных путей проведения сигнала, что инициирует развитие хронического воспаления и ИР [36]. Такая последовательность событий не ограничивается только СД 2 типа, но и присутствует у пациентов, страдающих ожирением, метаболическим синдромом, при наличии ИР. Повышение концентрации активных молекул при окислительном стрессе является триггером для активации каскада серин/треонин-киназа, таких как С-Jun N-терминальной киназы, ядерного фактора- κ B, и других, участвующих в фосфорилировании рецепторов инсулина и субстрата инсулинового рецептор (СИР), что приводит к снижению его способности к фосфорилированию тирозина и может привести к ускорению деградации СИР-1. Данная модель составляет молекулярную основу ИР, вызванную окислительным стрессом [37].

Основная роль в этом процессе принадлежит митохондриям. Взаимосвязь между нарушением работы митохондрий и развитием СД 2 типа безусловная, однако, патогенетическая основа остается не до конца ясной [38]. Митохондрии являются главным источником АФК (супероксидных анионов) в клетках, образующихся в процессе клеточного дыхания, транспорта электронов и приводящих к деградации различных биологических систем, в том числе к повреждению митохондриальной ДНК и снижению синтеза АТФ [39]. Установлено, что у пациентов с ИР и СД 2 типа нарушается не только функциональная активность ферментов митохондрий, но и морфология, снижается количество и размер митохондрий, особенно, расположенных между фибриллами [38, 39]. Аналогичные изменения вызывает также уменьшение длины теломеры [39]. С

возрастом в связи с изменением образа жизни снижаются окислительные возможности митохондрий и, как следствие, снижается чувствительность к инсулину.

В исследовании, проведенном с участием молодых людей без избытка веса, но ведущих сидячий образ жизни и имеющих наследственность по СД 2 типа, было установлено, что количество митохондрий у них по сравнению с молодыми людьми без наследственной предрасположенности по СД 2 было уменьшено на 38% [40].

Недавно стало известно, что теломераза способна транслоцироваться в митохондрию и влиять на содержание АФК, высокий уровень которых характерен для стареющей клетки. Более того, установлено, что этот фермент может как повышать чувствительность клеток к апоптозу, так и снижать ее. Таким образом, полученные в различных исследованиях данные говорят о важной роли не только теломеразы, но и окислительного стресса в канцерогенезе, их непосредственной связи с процессами старения клеток [35].

ИР и ожирение сопровождаются хроническим вялотекущим воспалением [41, 42], что сопровождается повышением С-реактивного белка и других провоспалительных цитокинов (ФНО- α , интерлейкина-6, адипонектина и т.п.), повышением стероидной активности надпочечников. Активация выработки глюкокортикоидов происходит вследствие как ИР, так и повышения провоспалительных цитокинов.

Хроническое вялотекущее воспаление и повышение стероидной активности приводят к комплексу нарушений, аналогичных последствиям хронического стресса и характерных для людей пожилого и старческого возраста: снижению клеточного иммунитета, уменьшению количества наивных Т-клеток, инволюции вилочковой железы и др. В том же исследовании Rentoukas и соавт. показана достоверная корреляция между маркерами хронического воспаления и уменьшением длины теломера и активности теломеразы, что, по мнению авторов, способствовало развитию эндотелиальной дисфункции у пациентов с НТГ [43].

Конечные продукты гликирования и инсулинорезистентность

Гликирование — это основная причина спонтанного нарушения структуры внутриклеточных и внеклеточных белков различных физиологических систем, в основе которого лежит реакция Мейлорда. В 0,1–0,2% случаев гликирование проходит по остаткам лизина и аргинина. В некоторых зонах, где метаболизм белков лимитирован (например, в хрусталике глаза), степень их гликирования может повышаться в 10 раз. Наиболее ранним продуктом присоединения глюкозы к белку является Nε-фруктозил-лизин (ФЛ), при медленной деградации которого образуются различные конечные продукты гликирования (КПГ) [23]. На фоне сахарно-

го диабета гликирование белков усиливается, что связано с повышением уровня глюкозы и производных сахаридов как в плазме крови, так и в поврежденных сосудах. Молекулы глюкозы образуют поперечные связи с молекулами коллагена в срединной оболочке сосудистой стенки, приводя к повышению ригидности коллагена и жесткости сосудистой стенки. В результате люди, страдающие сахарным диабетом, имеют значительно более высокие показатели значений КПГ и процесс «старения» у них происходит быстрее и раньше за счет старения эндотелия сосудов [44]. В научной литературе последних лет встречаются данные об изменении и структуры эндотелия вследствие отложения КПГ уже на стадии «предиабета» — при ИР и НТГ [45, 46].

Эндотелиальная дисфункция, дислипидемия, атеросклероз, гиперкоагуляция и инсулинорезистентность

Гиперинсулинемия может оказывать нормальное (или даже супернормальное) влияние на митогенез. В определенных условиях (как правило, сопровождающихся гипоксией тканей) инсулин проявляет митогенные свойства, способствует высвобождению ИФР-1 и многих других факторов роста и цитокинов, стимулирует мобилизацию эндотелиальных прогениторных клеток (ЭПГ) из костного мозга или тканевых депо [47]. Именно ЭПГ обеспечивают восстановление поврежденных или старых сосудов за счет эндогенного механизма регенерации. Но в условиях длительной гиперинсулинемии вследствие ИР происходит снижение количества ЭПГ, что связано как с подавлением продукции и функциональной активности ЭПГ медиаторами воспаления, так и с чрезвычайно высокой в них потребностью, приводящей к быстрому истощению резервов. Нехватка ЭПГ является одной из причин того, что репаративные процессы при повреждении эндотелия протекают неполноценно, еще более усугубляя хронические дегенеративные состояния, каковым и является старение [47].

Влияние ИР на старение эндотелия и развитие эндотелиальной дисфункции происходит за счет влияния инсулина на митогенез. В определенных условиях (как правило, сопровождающихся гипоксией тканей) инсулин проявляет митогенные свойства, способствует высвобождению ИФР-1 и многих других факторов роста и цитокинов, стимулирующих мобилизацию прогениторных клеток из костного мозга или тканевых депо [47, 48]. Гиперинсулинемия может сенсibilизировать клетки гладкой мускулатуры сосудов или эндотелиальные клетки к митогенному влиянию различных ростовых факторов, приводя к патологическому сосудистому ремоделированию (гипертрофии гладкомышечных клеток, дисфункции эндотелия, утолщению комплекса интимамедия), развитию атеросклероза и ускоренному сосу-

дистому старению. А при уменьшении гиперинсулинемии отмечаются уменьшение жесткости сосудов и степени эндотелиальной дисфункции. Так, в исследовании SAVE в 2012 г. было показано снижение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) у пациентов без СД и наличием избыточной массы тела/ожирения на фоне снижения массы тела и гиперинсулинемии. При этом снижение СРПВ было наибольшим при одновременном уменьшении этих факторов, чем при снижении каждого из них по отдельности [49].

Снижение инсулинорезистентности

Наличие ИР у лиц, еще даже не имеющих нарушений обмена глюкозы и СД, уже запускает процессы раннего старения организма [49, 50]. Актуальным является внедрение методов и лекарственных препаратов, направленных на снижение инсулинорезистентности периферических тканей и, как следствие, на предотвращение ускоренного старения сосудов.

Многочисленными исследованиями уже давно доказано, что у большинства больных СД 2 снижение массы тела позволяет достичь устойчивой компенсации углеводного обмена, уменьшить ИР. Кроме ускорения снижения веса, уменьшение калорийности питания и физическая активность также улучшают чувствительность к инсулину и, как следствие этого — показатели состояния углеводного обмена.

Так, в большом популяционном исследовании в Финляндии с участием 522 лиц с НТГ была доказана взаимосвязь физической активности и длины теломер при разделении пациентов на 2 группы — с модификацией образа жизни и без. Пациенты 1 группы в течение 4 лет соблюдали диету с ограничением животных жиров и легкоусваиваемых углеводов, с добавлением в пищу клетчатки; увеличили физическую нагрузку и снизили массу тела. Через 4 года было показано существенное увеличение длины теломер у первой группы лиц в сравнении со 2 группой лиц, у которых образ жизни не менялся [51]. Положительное влияние аэробной физической нагрузки на длину теломер было доказано еще в нескольких исследованиях [52], и авторы связывают это явление с уменьшением ИР и снижением выраженности окислительного стресса.

Также в работе Rentoukas и соавт. показано снижение активности теломеразы у пациентов с высоким индексом НОМА-ИР в сравнении с лицами без ИР. В качестве профилактики развития СД 2 типа пациенты с НТГ изменили образ жизни, и было доказано, что активность теломеразы существенно возросла на фоне снижения калорийности питания, увеличения аэробной физической нагрузки и снижения массы тела [43].

Если правильное соблюдение диеты в сочетании с физическими нагрузками не приводит к компенсации углеводного обмена, то следующим этапом следует на-

значение пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП).

Роль медикаментозной коррекции ИР в профилактике старения организма была показана в работе Vogaska и соавт. [53]. Было установлено, что регулярная аэробная физическая нагрузка обеспечивает синтез новых митохондрий и, как следствие, профилактику СД 2 типа у лиц с НТГ. Регенерация митохондрий происходит также в ответ на ограничение калорийности питания [54] и прием некоторых лекарственных препаратов, снижающих ИР — метформина или тиазолидиндионов [55, 56].

Перспективным методом профилактики сосудистого старения у пациентов с СД 2 типа может быть снижение ИР и коррекция углеводного обмена с помощью препаратов нового поколения — ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), с повышением активности основных инкретинов организма человека: глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулиотропного полипептида (ГИП). Ингибитор ДПП-4 вилдаглиптин является наиболее хорошо изученным препаратом этой группы с доказанной высокой эффективностью, достоверным влиянием на ИР путем повышения концентрации эндогенных ГИП и ГПП-1 и продления периода их присутствия в плазме. Вилдаглиптин, таким образом, усиливает физиологические эффекты обоих инкретиновых гормонов, улучшая глюкозозависимую секрецию инсулина и снижая повышенную секрецию глюкагона, подавляя глюконеогенез в печени, что, таким образом, уменьшает инсулинорезистентность.

Заключение

Хотя процесс старения является многофакторным, все вышеперечисленное позволяет характеризовать ИР как одно из основных состояний, влияющих на возрастные сосудистые изменения в организме: повышение жесткости сосудистой стенки, укорочение длины теломеры, развитие хронического воспаления и окислительного стресса и др. Эти механизмы способствуют развитию возраст-ассоциированных заболеваний — атеросклероза и атеротромбоза. Это позволяет предположить, что наличие ИР и развитие метаболического синдрома является моделью преждевременного старения организма. Изменение образа жизни, снижение калорийности питания и увеличение физической нагрузки, применение медикаментозных методов, в том числе ингибиторов ДПП-4 у больных СД 2 типа позволяет не только снизить ИР и нормализовать углеводный обмен, но и предотвратить преждевременное старение сосудов и развитие возраст-ассоциированных заболеваний.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

1. Shestakova M.V., Breskina O.Ju. Insulin resistance: pathophysiology, clinical symptoms, treatment. *Saharnyj diabet* 2002; 4(10): 523–527. Russian (Шестакова М.В., Брескина О.Ю. Инсулинорезистентность: патофизиология, клинические проявления, подходы к лечению. *Сахарный диабет* 2002; 4(10): 523–527).
2. Kononenko I. V., Smirnova O. M. Insulin resistance and its correction in T2DM. *Lechashij vrach* 2006; 2: 18–22. Russian (Конonenko И.В., Смирнова О.М. Инсулинорезистентность и пути ее коррекции при сахарном диабете 2 типа. *Лечащий врач* 2006; 2: 18–22).
3. Hollenbeck CB, Haskell W, Rosenthal M, Reaven GM. Effect of habitual physical activity on regulation of insulin-stimulated glucose disposal in older males. *J Am Geriatr Soc* 1984; 33:273–277.
4. Matthaei S., Stumvoll M., Kellerer M. Pathophysiology and pharmacological treatment of insulin resistance. *Endocrine reviews* 2006; 21(6): 585–618.
5. Reaven G.M. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37:1595–1607.
6. Ametov A. S. Insulin secretion in normal and in T2DM. *Saharnyj diabet* 2007 (4): 11–16. Russian (Аметов А.С. Секреция инсулина в норме и при сахарном диабете 2 типа. *Сахарный диабет* 2007 (4): 11–16).
7. Borona E., Kiechl S., Willeit J. et al. Prevalence of Insulin resistance in metabolic disorders. The Bruneck Study. *Diabetes* 1998;47: 1643–1648.
8. Balabolkin M. I. Insulin resistance and its role in T2DM. *Saharnyj diabet* 2002; (1): 12–20. Russian (Балаболкин М.И. Инсулинорезистентность и ее значение в патогенезе нарушений углеводного обмена и сахарного диабета 2 типа. *Сахарный диабет* 2002; (1): 12–20).
9. Demidova T. Yu. Etiopathogenic role of insulin resistance in the development of metabolic and vascular disorders in T2DM. *Farmateka* 2010;16: 18–24. Russian (Демидова Т.Ю. Этиопатогенетическая роль инсулинорезистентности в развитии метаболических и сосудистых нарушений при сахарном диабете 2 типа. *Фарматека* 2010; 16: 18–24).
10. Gardner DG, Shobek D, eds., Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology, 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2007.
11. Nikonova T. V., Pekareva E. V., Dedov I. I. The functional activity of β -cells and peripheral insulin resistance in patients with different variants of the beginning of diabetes. *Saharnyj diabet* 2012;(3):24–26. Russian (Никонова Т.В., Пекарева Е.В., Дедов И.И. Функциональная активность β -клеток и периферическая инсулинорезистентность у пациентов с различными вариантами дебюта сахарного диабета. *Сахарный диабет* 2012;(3):24–26).
12. Andres R. Aging and diabetes. *Med Clin North Am* 1971; 55:835–846.
13. Shimokata H, Muller DC, Fleg JL, et al. Age as independent determinant of glucose tolerance. *Diabetes* 1991;40: 44–51.
14. Maneatis T, Condie R, Reaven GM. Effect of age on plasma glucose and insulin responses to a test mixed meal. *J Am Geriatr Soc* 1982;30:178–182.
15. Seals DR, Hagberg JM, Allen WK. Glucose tolerance in young and older athletes and sedentary men. *J Appl Physiol* 1984; 56:1521–1525.
16. Rosenthal M, Doberne L, Greenfield MS, et al. Effect of age on glucose tolerance, insulin secretion, and in vivo insulin action. *J Am Geriatr Soc* 1981; 30:562–576.
17. Szoke E, Shrayyef MZ, Messing S. Effect of aging on glucose homeostasis: accelerated deterioration of beta-cell function in individuals with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 2008; 31(3):539–43.
18. Imbeault P, Prins JB, Stolic M et al. Aging per se does not influence glucose homeostasis. *Diabetes Care* 2003; 26:480–4.
19. Iozzo P, Beck-Nielsen H, Laasko M, Smith U. Independent influence of age on basal insulin secretion in nondiabetic humans: European Group for the Study of Insulin Resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 863–868.
20. Chang AM, Halter JB. Aging and insulin secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 284(1): E7–E12.
21. Jones CNO, Pei D, Sturis J, et al. Identification of an age-related defect in glucose-stimulated insulin secretion in non-diabetic women. *Endocrinol & Metab* 1999; 4:193–200.
22. Paolisso G, Barbieri M, Rizzo MR et al. Low insulin resistance and preserved beta-cell function contribute to human longevity but are not associated with TH-INS genes. *Exp Gerontol* 2001; 37:149–156.
23. Barbieri M, Rizzo MR, Manzella D. Glucose regulation and oxidative stress in healthy centenarians. *Exp Gerontol* 2003; 38: 137–143.
24. Strazhesko I. D., Akasheva D. U., Dudinskaya E. N., Tkacheva O. N. Aging vessels: main features and mechanisms. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika* 2012; 11 (4): 93–100. Russian (Стражеско И. Д., Акашева Д. У., Дудинская Е. Н., Ткачева О.Н. Старение сосудов: основные признаки и механизмы. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2012; 11 (4): 93–100).
25. Allsopp R.C. Harley C.B. Evidence for a critical telomere length in senescent human fibroblasts. *Experimental Cell Research* 1995; 219:130–136.
26. Bodnar A.G., Ouellette M., Frolkis M., et al. Extension of life-span by introduction of telomerase into normal human cells. *Science* 1998; 279: 349–352.
27. LeRoith D, Taylor SI, Olefsky JM. *Diabetes Mellitus: A Fundamental and Clinical Text*. Philadelphia: Lipincott Williams & Wilkins; 2004.
28. Sampson M.J. Winterbone M.S. Hughes J.C. et al. Monocyte telomere shortening and oxidative DNA damage in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29:283–289.
29. Adaikalakoteswari A., Balasubramanyam M., Ravikumar R. et al. Association of telomere shortening with impaired glucose tolerance and diabetic macroangiopathy. *Atherosclerosis* 2007; 195:83–89.
30. Gardner JP, Li S, Srinivasan SR, et al. Rise in insulin resistance is associated with escalated telomere attrition. *Circulation* 2005; 111: 2171–2177.
31. Mulder H. Is shortening of telomeres the missing link between aging and the Type 2 Diabetes epidemic? *Aging* 2010; 2(10): 634–636.
32. Valdes AM, Andrew T, Gardner JP et al. Obesity, cigarette smoking, and telomere length in women. *Lancet* 2005; 366: 662–664.
33. 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: 325–330.
34. Al-Attas O., Al-Daghri N., Bamakhrumah A., et al. Telomere length in relation to insulin resistance, inflammation and obesity among Arab youth. *Acta Paediatr* 2010; 99:896–899.
35. Daubenmiera J., Linb J., Blackburnb E., Hechta F. Changes in stress, eating, and metabolic factors are related to changes in telomerase activity in a randomized mindfulness intervention pilot study. *Psychoneuroendocrinology* 2012; 37(7): 917–928.
36. Evans JL, Maddux BA, Goldfine ID. The molecular basis for oxidative stress-induced insulin resistance. *Antioxid Redox Signal* 2005;7 (7–8):1040–52.
37. Patti M. The Role of Mitochondria in the Pathogenesis of Type 2 Diabetes. *Endocr Rev* 2010; 31(3): 364–395.
38. Phielix E, Szendroedi J, Roden M. Mitochondrial function and insulin resistance during aging: a mini-review. *Gerontology* 2011; 57: 387–396.
39. Morino K, Petersen KF, Dufour S, et al. Reduced mitochondrial density and increased IRS-1 serine phosphorylation in muscle of insulin-resistant offspring of type 2 diabetic parents. *J Clin Invest* 2005;115(12):3587–93.
40. Lanza IR, Sreekumar Nair K. Regulation of skeletal muscle mitochondrial function: genes to proteins. *Acta Physiol (Oxf)* 2010;199(4):529–47.
41. Emanuela F, Grazia M, Marco de R et al. Inflammation as a Link between Obesity and Metabolic Syndrome. *J Nutr Metab* 2012;2012:476380.
42. De Luca C, Olefsky JM. Inflammation and insulin resistance. *FEBS Lett* 2008; 582 (1) : 97–105.
43. Ahmed N, Thornalley PJ. Advanced glycation endproducts: what is their relevance to diabetic complications? *Diabetes Obes Metab* 2007;9(3):233–45.
44. Sun S, Ji Y, Kersten S, Qi L. Mechanisms of Inflammatory Responses in Obese Adipose Tissue. *Annu Rev Nutr* 2012;32:261–86.
45. Kim J., Montagnani M., Koh K.K., Quon M.J. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation* 2006; 113: 888–904.
46. Kochegura T.N., Akopjan Zh.A., Sharonov G.V. The influence of diabetes mellitus type 2 by the number of circulating progenitor cells in patients with ischemic cardiomyopathy. *Saharnyj diabet* 2011; 3: 36–43 (Кочегура Т.Н., Акопян Ж.А., Шаронов Г.В. Влияние сопутствующего сахарного диабета 2 типа на количество циркулирующих прогениторных клеток у больных с ишемической кардиомиопатией. *Сахарный диабет* 2003; 3: 36–43).
47. Baron A.D. Insulin resistance and vascular function. *J Diabetes Complications* 2002; 16 (1): 92–102.
48. Hughes T. M., Althouse A.D., Niemczyk N. A. Effects of weight loss and insulin reduction on arterial stiffness in the save trial. *Cardiovascular Diabetology* 2012, 11:114.
49. Makino N, Sasaki M, Maeda T, Mimori K. Telomere biology in cardiovascular disease-role of insulin sensitivity in diabetic hearts. *Experimental and clinical cardiology* 2010; 15(4):e128–33.
50. Facchini F, Hua N, Abbasi F. Insulin resistance as a predictor of age-related diseases. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*; 86(8):3574–3578.
51. Hovatta I., de Mello V. D. F., Kananen L. Leukocyte Telomere Length in the Finnish Diabetes Prevention Study. *PLoS ONE* 2012; 7 (4): e34948.
52. Ryan A. S. Exercise in aging: its important role in mortality, obesity and insulin resistance. *Aging health* 2010; 6(5): 551–563.
53. Chowanadisai W, Bauerly KA, Tchapanian E, et al. Pyrroloquinoline quinone stimulates mitochondrial biogenesis through cAMP response element-binding protein phosphorylation and increased PGC-1alpha expression. *J Biol Chem* 2010;285(1):142–52.
54. Spindler SR. Caloric restriction: from soup to nuts. *Ageing Res Rev* 2010;9(3):324–53.
55. Suwa M, Egashira T, Nakano H, Sasaki H, Kumagai S. Metformin increases the PGC-1alpha protein and oxidative enzyme activities possibly via AMPK phosphorylation in skeletal muscle in vivo. *J Appl Physiol* 2006;101(6):1685–92.
56. Bogacka I, Xie H, Bray GA, Smith SR. Pioglitazone induces mitochondrial biogenesis in human subcutaneous adipose tissue in vivo. *Diabetes* 2005;54(5):1392–9.

Поступила: 13.02.2013

Принята в печать: 15.02.2013