

Метаболические нарушения у лиц пожилого и старческого возраста

Е.В.Терёшина, О.П.Плетенёва, Т.М.Юрина

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова,
Научно-клинический центр геронтологии, Москва
(директор — акад. РАМН, проф. В.Н.Шабалин)

Исследовалось состояние липидного и углеводного обмена по частоте встречаемости трех типов дислипидемий, гиперинсулинемии и сахарного диабета 2 типа в возрастной группе 45–100 лет. Показано, что наибольшие шансы дожития до возраста долгожителей (старше 90 лет) имеют лица с гиперхолестеринемией (женщины) и нормальными показателями липидного обмена. Нарушения метаболизма триглицеридов сокращают продолжительность жизни у мужчин. Выявлены гендерные различия в развитии нарушений углеводного обмена при различных типах дислипидемий. Предложено считать содержание в крови свободных жирных кислот основным фактором развития возрастных нарушений метаболизма.

Ключевые слова: старение, дислипидемии, углеводный обмен, гендерные различия

Metabolic Disorders in Elderly and Senile Patients

E.V.Tereshina, O.P.Pleteneva, T.M.Yurina

Pirogov Russian National Research Medical University,
Scientific Clinical Center of Gerontology, Moscow
(Director — Acad. of RAMS, Prof. V.N.Shabalin)

Investigations of lipid and glucose metabolism in the frequency of the three types of dislipidemia, hyperinsulinemia and type 2 diabetes were held in the people aged 45–100 years. It was shown that the best prognosis for long living up to 90 years had those with normal lipid indices and women with hypercholesterolemia. Triglycerides metabolism disturbances in the aged men strikingly influence their longevity. The gender differences in the development of glucose metabolism disorders in various types of dislipidemias were revealed. It was proposed free fatty acids blood level to be a metabolic marker of aging.

Key words: aging, dislipidemias, glucose metabolism, gender differences

В 2011 г. на сайте Всемирной организации здравоохранения была опубликована подготовленная экспертами справка, в которой утверждалось, что в последние десятилетия произошел качественный переход в структуре летальности населения мира. Главными причинами большинства смертей в мире стали неинфекционные заболевания: рак, диабет, болезни сердца и легких. В 2008 г. в мире от неинфекционных заболеваний скончались 36 млн человек, что составило 63% от общего числа смертей. 27 млн человек, умерших от системных заболеваний, — люди старше 60 лет. Одной из причин этого явления эксперты считают постарение населения. Старение организма человека сопровождается нарушением системных процессов, в том числе метаболизма основных субстратов энергии — глюкозы и жирных кислот.

Такие патологии, как атеросклероз и сахарный диабет 2 типа (СД 2), можно отнести к системным заболеваниям, так как в их основе лежат нарушения метаболических путей липидов и глюкозы, а также холестерина, играющего важ-

ную роль в реализации репродуктивного потенциала. СД 2 страдают, как правило, пожилые люди. Более чем у 90% лиц пожилого возраста СД 2 характеризуется резистентностью к инсулину и относительным дефицитом инсулина [1]. Более 80% людей, которым поставлен диагноз СД 2, умирают от сердечно-сосудистой патологии [2]. Таким образом, нарушения липидного и углеводного обмена при старении тесно связаны.

Исследования последних лет однозначно показали, что наиболее тесная связь между диабетом и атеросклерозом прослеживается, когда нарушается метаболизм триглицеридов (ТГ) [3]. Сегодня первым и основным диагностическим критерием метаболического синдрома является значение концентрации ТГ в крови, превышающее 1,7 ммоль/л. Основным переносчиком ТГ в крови является апобелок В-100, который формирует с ними частицы липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП). ЛПОНП секретируются в кровь печенью. В состав ТГ, синтезируемых в печени, входят жирные кислоты, которые поставляет, главным образом, абдоминальная висцеральная жировая ткань, соединенная с печенью портальной веной. В крови ТГ гидролизуются ферментом липопротеинлипазой, который секретируется жировой тканью. Высвободившиеся жирные кислоты потребляются всеми клетками, но в большей степени кардиомиоцитами [4]. Жировая ткань контролирует не только распределение потоков жирных кислот, но и, как выясняется в настоящее время, участвует в поддержании стационарного уровня глюкозы в крови. В жировой ткани инсулин супрессирует гор-

Для корреспонденции:

Терёшина Елена Владимировна, доктор биологических наук, заведующая лабораторией липидного обмена Научно-клинического центра геронтологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Адрес: 129226, Москва, ул. Леонова, 16

Телефон: (499) 187-8652

E-mail: winterel@mail.ru

Статья поступила 02.07.2012, принята к печати 19.12.2012

мончувствительную липазу, снижая внутриклеточный гидролиз ТГ. Приток глюкозы стимулирует липогенез [5]. Было выяснено, что существует два отдела жировой ткани, подкожный и висцеральный, различающиеся противоположным характером действия. Так, в подкожной ткани преобладает липогенез, в висцеральной — липолиз.

В концепции патогенеза метаболического синдрома (МС) важная роль отводится разрастанию абдоминальной висцеральной ткани. В процессе развития этой концепции происходило уточнение «границ» лидирующего фактора. Первоначально этиологию синдрома усматривали в увеличении общей массы тела и был введен показатель «индекс массы тела», референсное значение которого составляет 25 кг/м². Затем в качестве фактора риска был предложен другой показатель — отношение объема талии к объему бедер, и введено понятие «яблокоподобной» фигуры у мужчин как патологического фенотипа. Но оба эти показателя не являлись абсолютными диагностическими критериями, так как, во-первых, масса тела не всегда эквивалентна массе жировой ткани, во-вторых, общее ожирение не имеет отношения к МС и, в-третьих, абдоминальная жировая ткань состоит из трех «прослоек»: подкожной, промежуточной и собственно висцеральной. В результате эксперты остановились на таком критерии, как «объем талии», с оговоркой, что он имеет этнические различия. Безусловно, объем талии до известной степени коррелирует с общей массой тела, но для развития патологического процесса важен не общий объем жировой ткани («общее ожирение»), а соотношение между подкожным и абдоминальным висцеральным отделами жировой ткани, которое весьма трудно определить, особенно у людей пожилого возраста.

По этой причине МС долгое время считался патологическим комплексом, развивающимся у людей среднего возраста [6]. Основными этиологическими факторами МС называют чрезмерное потребление калорий при низкой физической нагрузке. Однако статистический анализ частоты встречаемости симптомокомплекса МС в возрастной когорте 18–74 года показывает, что чем старше группа, тем чаще люди имеют МС [4]. Причем эта зависимость одинакова и у мужчин, и у женщин. Следовательно, МС является следствием не только образа жизни, но и функцией возраста.

Измерение массы тела, роста и объема талии, т.е. так называемых антропометрических показателей, возможно, имеет значение для людей среднего возраста, особенно для мужчин, у которых МС при определенных условиях манифестирует довольно рано, но для старшей возрастной группы существуют характерные отличия. Изменение соотношения между двумя отделами жировой ткани (висцеральная ткань/подкожная ткань) в пожилом возрасте может происходить не за счет разрастания висцеральной жировой ткани, а как следствие снижения массы подкожного жира или мышечной ткани. У женщин накопление жира в подкожной жировой ткани находится под контролем эстрадиола, у мужчин тестостерон регулирует синтез белка в миоцитах. Для синтеза жира потребляются глюкоза и жирные кислоты, для синтеза белка — глюкоза, которая является исходным субстратом для получения аминокислот. Снижение уровня половых гормонов с возрастом приводит к дисрегуляции потоков жирных кислот и глюкозы в крови. Исходным субстратом для синтеза половых гормонов является холестерин (ХС).

С возрастом изменяется транспорт ХС в крови. Транспорт ХС связан с транспортом ТГ через систему липопропротеидов крови. Основным узел, соединяющий пути транспорта ТГ и ХС, — липопротеиды высокой плотности (ЛПВП). Они несут адсорбированный с клеточных мембран ХС в стероидогенные ткани. У лиц старшей возрастной группы наблюдается снижение содержания ЛПВП в крови. Уровень холестерина ЛПВП является вторым диагностическим критерием МС после уровня ТГ.

Пациенты и методы

Исследования проводились на базе стационара Научно-клинического центра геронтологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова. Обследованные лица в возрасте от 45 до 100 лет были разделены на возрастные группы: 45–59 лет (1-я группа); 60–74 года (2-я группа); 75–89 лет (3-я группа); 90–100 лет (4-я группа). У всех одновременно проводили анализ содержания в крови глюкозы натощак, инсулина, общего холестерина (ОХС), ТГ и свободных жирных кислот (СЖК) в сыворотке крови. Определение типа дислипидемии проводили на основе показаний содержания ОХС и ТГ на биохимическом анализаторе SCREEN MASTER фирмы HOSPITEX. Нарушения липидного обмена характеризуются изменениями стационарного уровня в крови ОХС и ТГ в соответствии с тремя основными типами дислипидемий: гиперхолестеринемия (ОХС >5,1 ммоль/л и ТГ ≤1,5 ммоль/л), гипертриглицеридемия (ОХС ≤5,1 ммоль/л и ТГ >1,5 ммоль/л), сочетанная дислипидемия (ОХС >5,1 ммоль/л и ТГ >1,5 ммоль/л). Референсные значения, соответствующие норме: ОХС ≤5,1 ммоль/л и ТГ ≤1,5 ммоль/л. Содержание СЖК оценивали методом хроматографии в тонком слое силикагеля на пластинках фирмы MERCK. Уровень инсулина определяли иммуноферментным методом фирмы MERCODIA. Содержание глюкозы в сыворотке крови определяли на биохимическом анализаторе CLIMA-15 фирмы RAL. Диагноз СД 2 устанавливался при уровне глюкозы выше 6 ммоль/л и гликозилированного гемоглобина выше 6,1%. Гиперинсулинемия (ГИ) устанавливалась при уровне инсулина выше 12,1 ммоль/л. По результатам исследования составляли базу данных, которая анализировалась с использованием компьютерной программы Microsoft Excel. Статистическую обработку материала проводили по *t*-критерию Стьюдента согласно общепринятым методам (репрезентативность при изучении качественных признаков).

Результаты исследования и их обсуждение

В общей когорте ($n = 1739$) лица с нормальными показателями липидного обмена составили 26,0%. Наибольшее количество людей с нарушениями липидного обмена встречается в 1-й группе ($n = 584$) — 81,0% и во 2-й группе ($n = 658$) — 81,8%. После 75 лет начинается резкое повышение числа лиц с нормальными показателями липидного обмена: в 3-й группе ($n = 323$) норма составляла 29,5%; у долгожителей 4-й группы ($n = 174$) — 63,6%. Незначительно, но достоверно снижается частота встречаемости гиперхолестеринемии: с 32,9% (1-я группа) до 21,8% (4-я группа), $p < 0,001$. В то же время, в 2 раза снижается частота встречаемости гипертриглицеридемии: с 15,1% (1-я группа)

до 6,3% (4-я группа), $p < 0,001$; и более чем в 2 раза — сочетанной дислипидемии: с 33,1% (1-я группа) до 8,6% (4-я группа), $p < 0,001$.

Таким образом, в возрастной когорте 45–100 лет выявляются три типа нарушений липидного обмена. К первому типу принадлежат лица с нормальными показателями липидного обмена, они составляют большинство в 4-й группе. Люди, у которых отсутствуют нарушения липидного обмена имеют шансы дожития до возраста долгожителей. Ко второму типу нарушений относится гиперхолестеринемия. Это состояние не является фактором летальности в старшей возрастной группе: частота встречаемости людей с гиперхолестеринемией снижается незначительно. Третий тип — люди с нарушениями обмена ТГ, что является диагностическим показателем МС. МС в старшей возрастной группе характеризуется высокой степенью летальности и снижает вероятность дожития до возраста долгожителей.

Были выявлены гендерные различия в частоте встречаемости дислипидемий в разных возрастных группах. У женщин ($n = 1167$) частота встречаемости гиперхолестеринемии снижается с возрастом незначительно: 1-я группа — 37,1%, 4-я группа — 27,3%, $p < 0,001$; у мужчин ($n = 341$) она практически не изменяется: 1-я группа — 18,6%, 4-я группа — 21% ($p > 0,05$).

Повышенный уровень ТГ характерен для гипертриглицеридемии и сочетанной дислипидемии. К 45 годам нарушения метаболизма ТГ имеют 45,2% женщин и 62,8% мужчин. Частота встречаемости повышенного уровня ТГ в крови у женщин скачкообразно снижается после 90 лет с 54,5% (3-я группа) до 19,4% (4-я группа), $p < 0,001$; у мужчин — после 75 лет с 55,2% (2-я группа) до 22% (3-я группа), $p < 0,001$. После 90 лет сочетанная дислипидемия у мужчин не встречается, а частота триглицеридемии составляет всего 2,6%.

Гендерные различия выявляются также в показателях нормы. Так, среди женщин доля лиц с нормальными липидными показателями возрастает с 17,8% (1-я группа) до 59,3% (4-я группа), $p < 0,001$, а среди мужчин с 18,0% (1-я группа) до 76,3% (4-я группа), $p < 0,001$.

При более дробном делении на возрастные группы было выявлено, что у мужчин после 80 лет практически не встречаются нарушения метаболизма ТГ (13,3% — 81–85 лет; 0% — 86–100 лет), тогда как у женщин после 90 лет происходит резкое снижение встречаемости гиперхолестеринемии (37,5% — 90 лет; 15,8% — 91–94 года; 0% — 95–100 лет). Нарушения метаболизма ТГ наиболее агрессивно проявляются у мужчин, ограничивая период их жизни 75–80 годами. Таким образом, у мужчин манифестация МС наблюдается раньше, чем у женщин. Частота встречаемости МС в старшей возрастной группе у мужчин снижается уже после 75 лет, а у женщин только после 90 лет. В старшей возрастной группе наименьшие шансы дожития до возраста долгожителей имеют мужчины с нарушенным метаболизмом ТГ, который проявляется как в виде гипертриглицеридемии, так и сочетанной дислипидемии.

В концепции МС различают три стадии развития нарушений углеводного обмена — ГИ, нарушение толерантности к глюкозе и СД 2. ГИ соответствует состоянию инсулинорезистентности, вызванной образованием внутриклеточных скоплений жирных кислот в нежировых тканях, прежде всего, в миоцитах. Аккумуляция жирных кислот в нежировых клетках является механизмом адаптации организма к изменению стационарного уровня СЖК в крови. Нами было проведено исследование частоты встречаемости лиц с повышенным содержанием СЖК в крови в возрастной когорте 45–100 лет. В этом возрастном диапазоне число таких людей увеличивается и после 75 лет составляет более 45% (рис. 1).

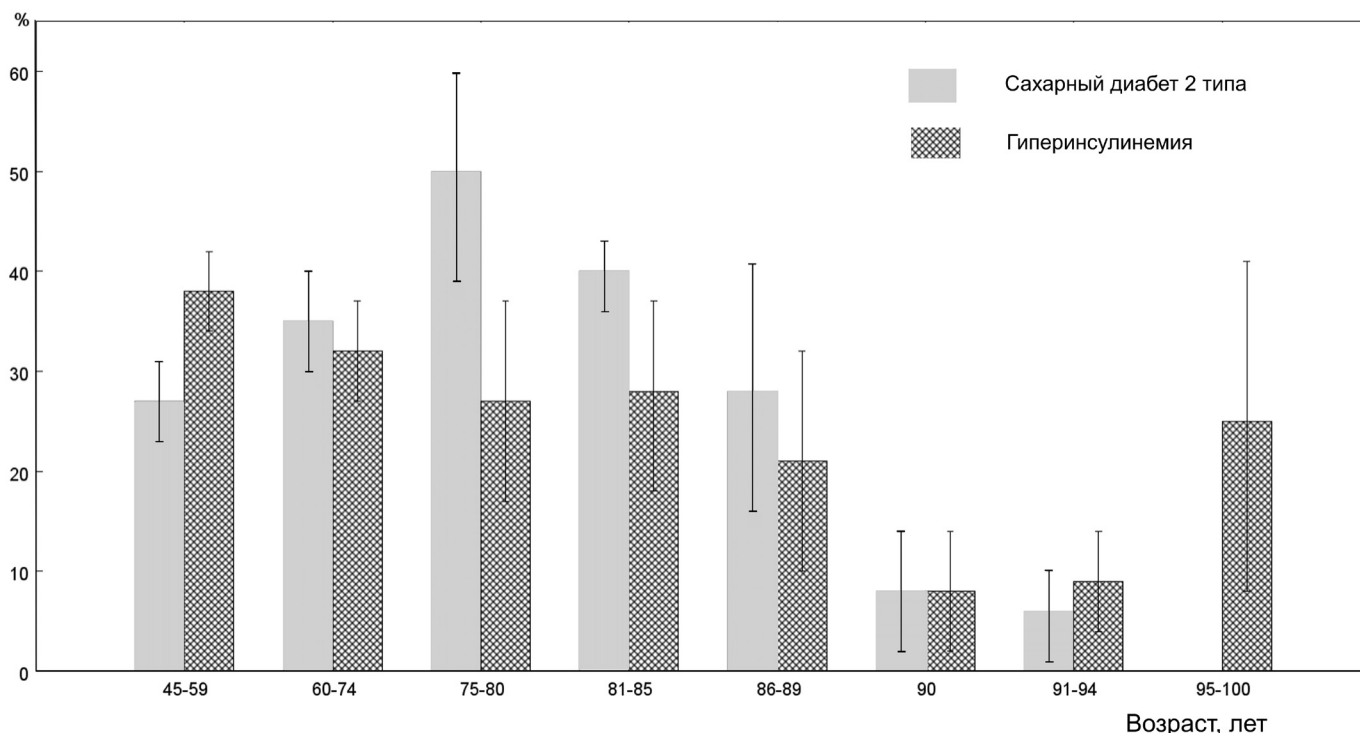


Рис. 1. Частота встречаемости гиперинсулинемии и сахарного диабета 2 типа у женщин в старшей возрастной группе и у долгожителей. Указаны границы 95% доверительного интервала.

Число лиц с повышенным содержанием СЖК возрастает как при гиперхолестеринемии с 36,4% (1-я группа) до 58,3% (4-я группа), $p < 0,001$, так и при сочетанной дислипидемии с 27,8% (1-я группа) до 50% (4-я группа), $p < 0,001$, и снижается при гипертриглицеридемии с 42,9% (1-я группа) до 28,6% (4-я группа), $p < 0,001$. При нормальных показателях липидного обмена частота встречаемости повышенного уровня СЖК в крови составляет 39,5–50% во всей старшей возрастной группе. Таким образом, изменение стационарного уровня СЖК в крови является общим признаком изменения внутренней среды организма в старшей возрастной группе и показателем возраста. При триглицеридемии процесс аккумуляции жирных кислот в тканях выражен более отчетливо, что приводит к нормализации этого показателя в крови, а триглицеридемия может быть вызвана компенсаторным снижением степени гидролиза ТГ. Однако это явление требует дальнейшего изучения. Можно предположить, что возрастание уровня СЖК в крови является ведущим фактором, сопровождающим старение организма человека, а различные способы адаптации к изменению внутренней среды обуславливают развитие дислипидемий и нарушений углеводного обмена.

Частота встречаемости ГИ в возрастном диапазоне 45–90 лет постепенно снижается как у мужчин, так и у женщин (рис. 1, 2). Инсулинорезистентность обусловлена накоплением жирных кислот в нежировых тканях. Можно предположить, что чем больше СЖК задерживается в крови, тем менее выражена инсулинорезистентность. После 60 лет ГИ развивается как нарушение метаболизма ТГ.

Частота встречаемости СД 2 достигает максимума у женщин в возрасте 75–80 лет, у мужчин — в возрасте 81–85 лет (рис. 2). У женщин СД 2 встречается до 95 лет, а у мужчин после 85 лет СД 2 отсутствует. В то же время у мужчин после 75

лет и у женщин после 90 лет диагностируют СД 2 при нормальных показателях липидного обмена. У мужчин одновременное наличие ГИ и СД 2 ассоциируется с повышенным уровнем ТГ в крови (рис. 3). Лица с такими метаболическими нарушениями не доживают до 75 лет. У женщин одновременно ГИ и СД 2 встречаются при разных типах дислипидемий, а также при нормальных показателях липидного обмена (рис. 4). После 90 лет у 50% женщин с такими нарушениями углеводного обмена липидные показатели соответствуют норме, а у другой половины диагностируется гиперхолестеринемия.

Заключение

В процессе старения организма человека происходит нарушение стационарного уровня СЖК в крови как следствие изменения гомеостаза субстратов энергии, прежде всего жирных кислот. Адаптация к нарушению уровня СЖК первична в этиологии возрастных нарушений липидного и углеводного обмена в старшей возрастной группе. Она проявляется как аккумуляция жирных кислот в клетках нежировых тканей. Этот процесс, по-видимому, имеет разные механизмы, что может приводить к различным типам нарушений обмена липидов, а также к нормализации уровней ТГ и ОХС в крови. Наиболее неблагоприятным с точки зрения развития патологического процесса в виде симптомокомплекса МС с последующей манифестацией ГИ и СД 2 является возрастание уровня ТГ в крови, что может быть обусловлено как повышенной аккумуляцией жирных кислот в мышечной ткани, так и функциональной недостаточностью жировой ткани. Различия в характере распределения энергетических субстратов глюкозы и жирных кислот между мужчинами и женщинами определяет гендерные особенности старения и развития

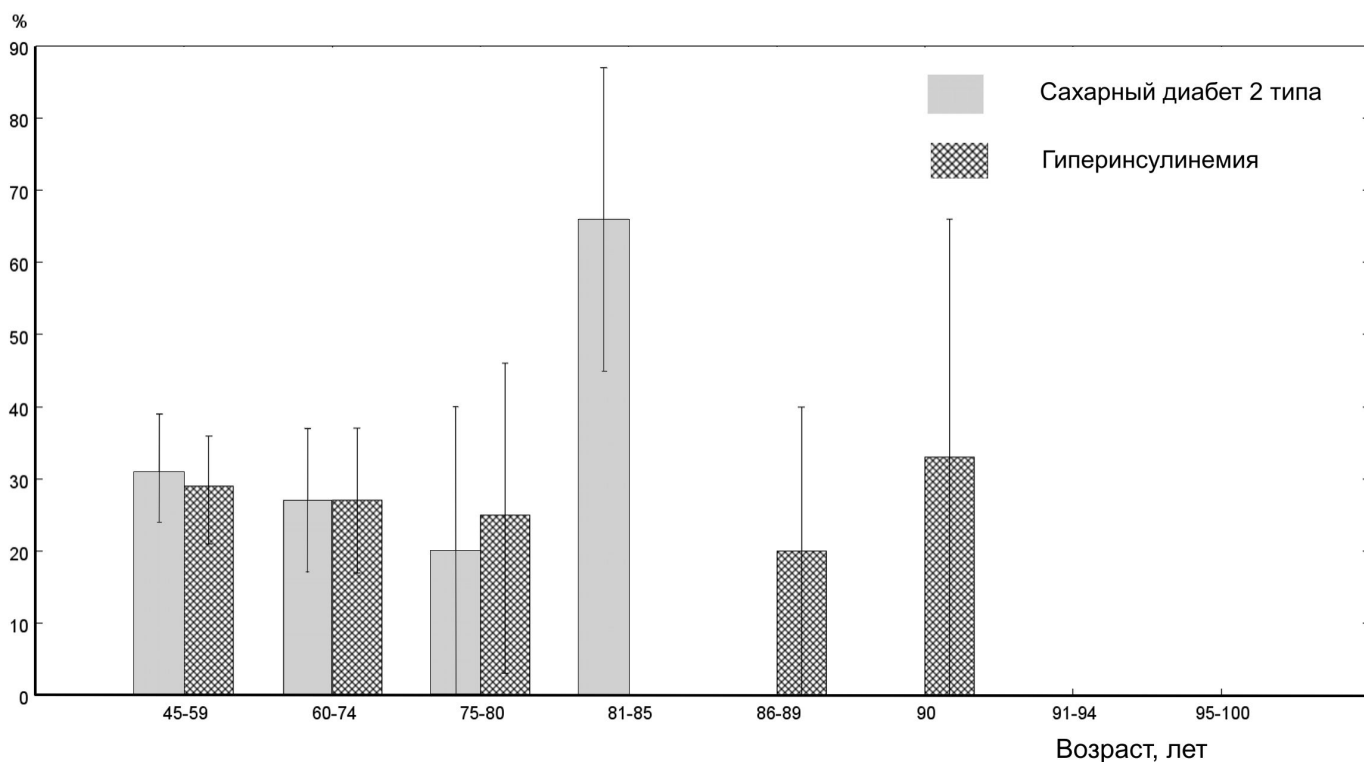


Рис. 2. Частота встречаемости гиперинсулинемии и сахарного диабета 2 типа у мужчин в старшей возрастной группе и у долгожителей. Указаны границы 95% доверительного интервала.

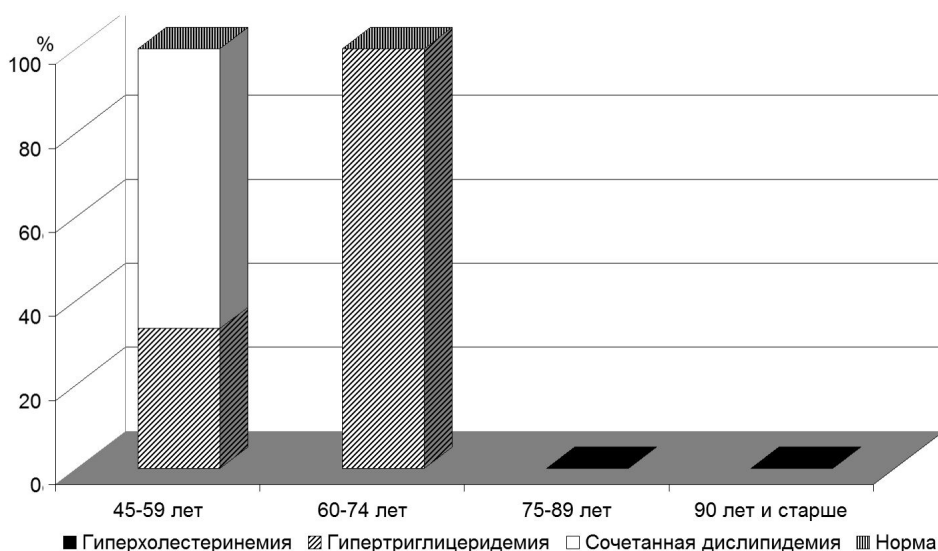


Рис. 3. Типы дислипидемий при одновременном наличии гиперинсулинемии и сахарного диабета 2 типа у мужчин в старшей возрастной группе и у долгожителей.

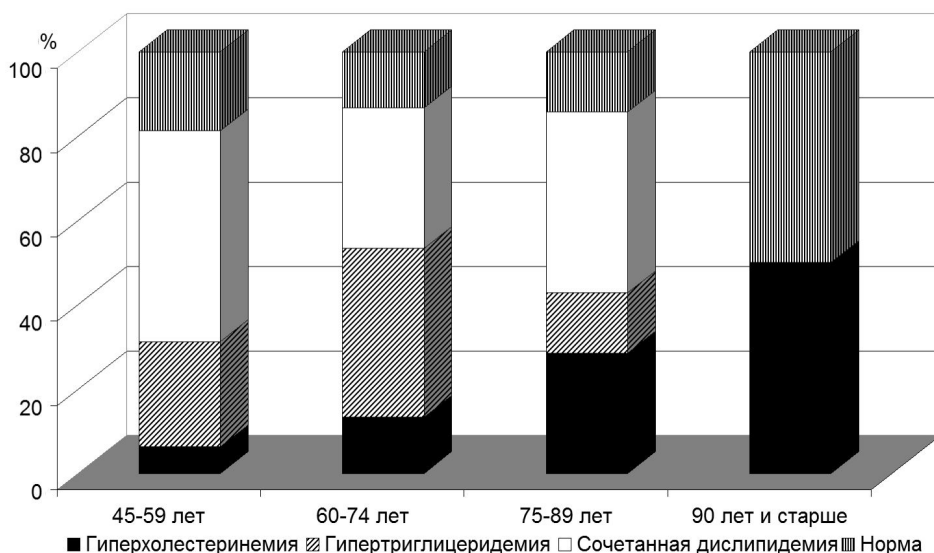


Рис. 4. Типы дислипидемий при одновременном наличии гиперинсулинемии и сахарного диабета 2 типа у женщин в старшей возрастной группе и у долгожителей.

возраст-ассоциированных патологий. Мужчины более склонны к нарушениям в метаболизме ТГ, ранней манифестации ГИ и СД 2 и демонстрируют более высокую летальность при таких нарушениях метаболизма. У женщин возрастные изменения в большей степени ассоциированы с метаболизмом ХС, что делает проявления МС менее агрессивными.

Литература

- DeFronzo R.A. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus // *Med Clin N Amer.* 2004. V.88. P.787–835.
- Gambert S.R., Pinkstaf S. Emerging epidemic: diabetes in older adults: demography, economic impact, and pathophysiology // *Diabetes Spectrum.* 2006. V.19. P.221–228.
- Castelli W.P. Cholesterol and lipids in the risk of coronary artery disease // *Can J Cardiol.* 1988. V.4 (suppl. A). P. 5A–10A.
- Samuel V.T., Shulman G.I. Mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links // *Cell.* 2012. V.148. P.852–871.

- Seino S., Shibasaki T., Minami K. Dynamics of insulin secretion and the clinical implications for obesity and diabetes // *J Clin Invest.* 2011. V.121. №6. P.2118–2125.
- Ford E.S., Giles W.H., Dietz W.H. Prevalence of metabolic syndrome among US adults: finding from the Third National Health and Nutrition Examination Survey // *J.A.M.A.* 2002. V.287. P.356–359.

Информация об авторах:

Плетенёва Ольга Павловна, кандидат химических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории липидного обмена Научно-клинического центра геронтологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 129226, Москва, ул. Леонова, 16
Телефон: (499) 187-8652

Юрина Тамара Михайловна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории возрастной иммунологии и аллергологии Научно-клинического центра геронтологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 129226, Москва, ул. Леонова, 16
Телефон: (499) 187-8652