

Инсулинорезистентность как модель преждевременного сосудистого старения

Е.Н. Дудинская, О.Н. Ткачева

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр», Москва, Россия
katharina.gin@gmail.com

Аннотация

Несмотря на рост продолжительности жизни, длительность активного долголетия не стремится к увеличению. Одной из причин и важнейшей проблемой современного мира, помимо старения населения, является увеличение возраст-ассоциированных заболеваний, таких как сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и сахарный диабет 2-го типа, которые неизбежно рано или поздно приводят к развитию изменений сосудистой стенки и к связанным с ними микро- и макрососудистым осложнениям. Результаты экспериментальных и клинических исследований показывают, что нарушения углеводного обмена способствуют ускоренным изменениям сосудистой стенки, но скорость и степень выраженности этих изменений зависит не только от средовых и генетических факторов, но и от индивидуальных особенностей метаболизма. Не исключено, что ключевую роль в изменениях стенки артерий играет не только хроническая гипергликемия, но и инсулинорезистентность, которая индуцирует ускоренные изменения сосудистой стенки, формируя основу для развития ССЗ.

Ключевые слова: старение, инсулинорезистентность, сахарный диабет, возраст-ассоциированные заболевания.

Для цитирования: Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н. Инсулинорезистентность как модель преждевременного сосудистого старения. FOCUS Эндокринология. 2021; 2: 38–44. DOI: 10.47407/ef2021.2.2.0023

Insulin resistance as a model of early vascular aging

Ekaterina N. Dudinskaya, Olga N. Tkacheva

Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Gerontology Clinical Centre, Moscow, Russia
katharina.gin@gmail.com

Abstract

Despite increasing life expectancy, the active aging period duration does not tend to increase. Apart from the population aging, one of the reasons and the major challenges facing the world today is the increasing prevalence of aging-associated diseases, such as cardiovascular diseases (CVDs), and type 2 diabetes mellitus (T2D), which inevitably results in changed vessel wall structure, sooner or later, as well as in related micro- and macrovascular complications. T2D worsens the course and prognosis of CVDs, it ranks high among the causes of death. The results of clinical trials and experimental studies demonstrate that carbohydrate metabolism disorders contribute to accelerated changes in vessel wall structure. However, such changes' rate and degree depend not only on environmental and genetic factors, but also on individual differences in metabolism. It is not impossible that the vital part in arterial wall structural changes is played not only by chronic hyperglycemia, but also by insulin resistance (IR), which induces accelerated changes in vessel wall structure, forming the basis of CVD.

Key words: aging, insulin resistance; diabetes-mellitus; aging-associated diseases.

For citation: Dudinskaya E.N., Tkacheva O.N. Insulin resistance as a model of early vascular aging. FOCUS Endocrinology. 2021; 2: 38–44. DOI: 10.47407/ef2021.2.2.0023

Введение

В современном мире благодаря глобализации человечество в изобилии обеспечивает себя всем необходимым для комфортного существования, в том числе широким ассортиментом продуктов питания. Сегодняшняя пищевая индустрия сделала легкодоступными среди прочего и наиболее высококалорийные продукты. Однако обратной стороной достатка и избыточного питания стало увеличение распространенности заболеваний, связанных с повышенной массой тела, таких как ожирение, сахарный диабет 2-го типа (СД 2) и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [1–4]. С точки зрения физиологии, этим заболеваниям часто предшествуют группа патофизиологических нарушений, основой которых является инсулинорезистентность (ИР) [5, 6]. В настоящее время не возникает сомнения в том, что ИР является одним из ведущих факторов в патогенезе возраст-ассоциирован-

ных нарушений, обуславливающих ускоренное старение организма [7].

Старение определяется как ряд морфологических и функциональных изменений, которые происходят с течением времени. Термин также относится к ухудшению биологических функций после того, как организм достиг своего максимального репродуктивного потенциала. Мы еще не знаем, начинает ли организм стареть с момента зачатия или после достижения зрелости, или же старение представляет собой процесс эволюции или инволюции. Генетически регулируемые процессы определяют количество энергии, направленной на защиту клеток, поддержание их функционирования и продолжительность их жизни.

Адаптивный потенциал в стареющих клетках снижен и это приводит к неспособности организма справляться с различными стрессорными и неблагоприятными факто-

рами окружающей среды и снижает его способность к выживанию [8].

Процессы старения изменяются или ускоряются при наличии метаболических нарушений и ССЗ, а риск заболеваний увеличивается с возрастом. Многие предрасполагающие состояния, которые увеличивают скорость старения, такие как ожирение, ИР, хроническое воспаление, изменения активности оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники, стресс и артериальная гипертензия, также способствуют увеличению распространенности метаболического синдрома [9, 10].

Принято считать, что ИР способствует преждевременному старению, хотя механизмы, объясняющие это, не до конца известны. Становится ясно, что могут быть вовлечены гены долголетия. Эксперименты с чрезмерной активацией или нарушением ключевых путей, определяющих продолжительность жизни, таких как регуляция сиртуинов, p66Shc и mTOR, приводят к развитию метаболического синдрома у мышей. Изменения передачи сигнала инсулина также участвуют в связывании доступности питательных субстратов и приводят к сокращению продолжительности жизни [11–13].

Изменения инсулинорезистентности с возрастом

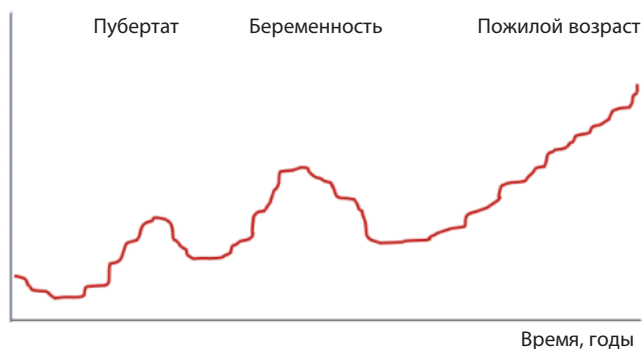
Считается, что с возрастом уровень инсулина постепенно растет, и это связано со снижением его клиренса. Параллельно возрастает и степень выраженности ИР, что сопровождается постепенным увеличением концентрации глюкозы (повышение на 1% каждую декаду жизни после 45–50 лет) [14].

Усиление ИР наблюдается в пубертатный период, во время беременности и в пожилом и старческом возрасте (рис. 1).

Изменения инсулиночувствительности на протяжении жизни человека изучались в нескольких когортных исследованиях. Так, еще более 40 лет назад было установлено, что рост выявления нарушенной толерантности к углеводам увеличивается по мере увеличения возраста [15]. Однако в данном исследовании не учитывались различные возраст-ассоциированные состояния, такие как снижение с возрастом физической активности, изменение питания, развитие ожирения.

Рис. 1. Изменение ИР при различных физиологических состояниях на протяжении жизни.

Fig. 1. Changes in IR with various physiological conditions throughout life.



В последующие годы были опубликованы результаты нескольких исследований с учетом влияния внешних факторов риска развития ИР. Так, в исследовании T. Maneatis и соавт. [16] изучалось повышение глюкозы у здоровых лиц (в возрасте от 47 до 90 лет) в ответ на прием смешанной по составу пищи. Проводились поправки на массу тела и уровень физической активности. В итоге авторы не обнаружили существенной связи между возрастом и повышением глюкозы. И у мужчин, и у женщин колебания глюкозы были не более 6%.

В другом исследовании [17] было выявлено, что не более 10% изменений концентрации глюкозы после проведенного перорального глюкозотолерантного теста было связано с возрастом (при этом наиболее существенные повышения выявляются после 60 лет). Авторы связали изменения углеводного обмена со снижением физической активности и снижением мышечной массы по мере старения.

В работе D. Seals и соавт. [18] показано, что толерантность к глюкозе у пожилых и молодых спортсменов не различалась, и это еще раз доказывает важность влияния физических нагрузок на чувствительность к инсулину, а не возраста.

Таким образом, уровень инсулина в плазме в ответ на стимуляцию глюкозой у пожилых пациентов хоть и выше, чем у молодых людей, но старение самостоятельно не влияет на чувствительность к инсулину и повышение ИР [19, 20], и именно наличие висцерального ожирения, а не возраст влияет на снижение чувствительности к инсулину.

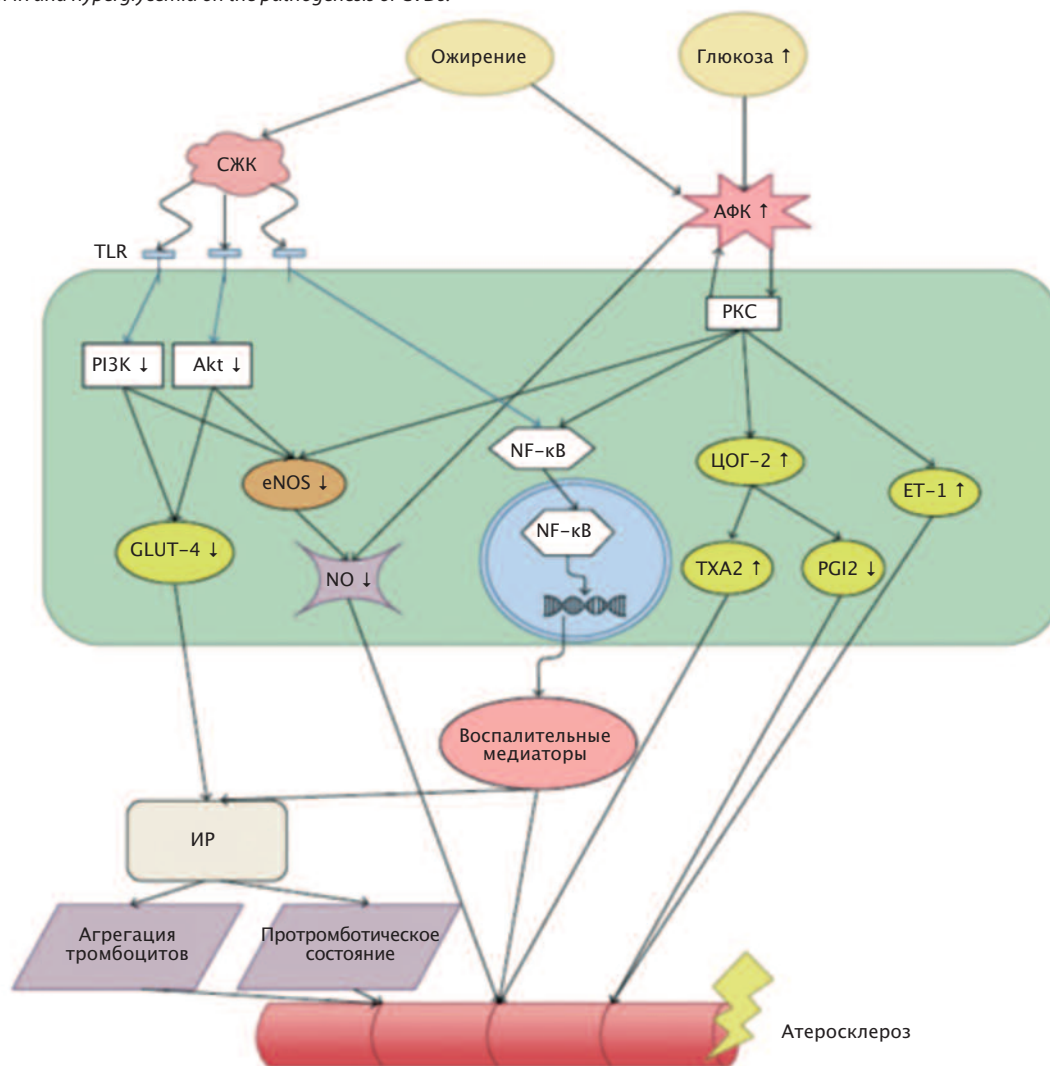
С другой стороны, существуют доказательства, что с возрастом снижается базальная секреция инсулина вне зависимости от концентрации глюкозы, инсулиночувствительности и наличия абдоминального ожирения [21]. Это объясняется тем, что организм пожилых людей не способен адекватно усиливать секрецию инсулина в ответ на дополнительное введение глюкозы.

Подтверждают эти данные и последующие исследования, в которых большинство исследователей выявили существенное снижение первой фазы секреции инсулина у лиц пожилого возраста без избыточной массы тела [22]. Возможно, именно с этим связано столь выраженное повышение постпрандиальной гликемии (на 0,5 ммоль/л) каждое десятилетие после 50-летнего возраста [23]. В этом отношении возраст-ассоциированное снижение функции β -клеток напоминает развитие диабета по типу MODY-диабета с наличием мутации гена глюкокиназы, обеспечивающего чувствительность β -клеток к стимулирующему действию глюкозы [24].

Вероятнее всего взаимоотношения двух процессов – ИР и возраста имеют двунаправленный характер. Этой теорией можно объяснить снижение степени ИР у долгожителей (лица, дожившие до 90–100 лет) [25]. Исследования на долгожителях продемонстрировали, что возрастная ИР не является обязательной находкой у пожилых людей, и что здоровые долгожители обладают сохраненным действием инсулина по сравнению с пожилыми лицами. Почему такое метаболически «успешное

Рис. 2. Влияние ИР и гипергликемии на патогенез ССЗ.

Fig. 2. The impact of IR and hyperglycemia on the pathogenesis of CVDs.



ИР тесно связана с ожирением, которое способствует повышению СЖК и АФК, что приводит к атеросклеротическим изменениям и развитию макрососудистых осложнений. Повышенный уровень глюкозы в плазме также способствует увеличению продукции АФК, которая активирует протеинкиназу и приводит к воспалительным изменениям и атеросклерозу.

Примечание. СЖК – свободные жирные кислоты, TLR – Toll-подобный рецептор, PI3K – PI3-киназа, PKC – протеинкиназа-C, eNOS – эндотелиальная синтаза оксида азота, NO – оксид азота, ЦОГ-2 – циклооксигеназа-2 TXA2 – тромбоксан A2, PGI2 – простагландин, ET-1 – эндотелин-1, NF-κB – нуклеарный фактор κB.

старение» выявляется у долгожителей – до сих пор не известно. Согласно теории ремоделирования возраста, сохраняющееся действие инсулина у долгожителей может быть конечным результатом непрерывной адаптации организма к патологическим изменениям, которые происходят с течением времени [26].

Инсулинорезистентность и процессы сосудистого старения

Неоспоримым является тот факт, что у лиц с нарушениями углеводного обмена вследствие ИР сосуды являются более «старыми», чем у лиц того же возраста без ИР. Рассмотрим влияние ИР на стенку артерий в рамках развития ускоренного сосудистого старения.

Структурные морфофункциональные изменения сосудистой стенки, связанные с процессами старения, происходят на трех уровнях – клеточном, тканевом и органном.

Изменения на органном уровне включают увеличение диаметра аорты, утолщение стенки магистральных сосудов (преимущественно за счет утолщения интимы) и увеличение жесткости сосудистой стенки, проявляющееся в увеличении скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) [27].

Изменения тканевого уровня характеризуются снижением эластичности сосудистой стенки вследствие отложения кальция и конечных продуктов гликирования (КПГ), развития эндотелиальной дисфункции, изменения функциональной активности стволовых клеток и пр. [27].

Клеточные изменения происходят вследствие нарушения функции митохондрий и активации окислительного стресса, усиления выраженности хронического воспаления, укорочения длины теломер и снижения активности теломеразы, что приводит к укорочению жизни клетки.

Не подвергается сомнению влияние ИР на процессы патологического ремоделирования сосудистой стенки. ИР самостоятельно независимо от других факторов риска ССЗ увеличивает риск развития атеросклероза как путем прямого воздействия на метаболизм глюкозы и гипергликемию, так и опосредованно через действие гиперинсулинемии.

Известно, что гипергликемия усиливает выраженность хронического воспаления, увеличивает образование КПГ, пролиферацию гладкомышечных клеток в стенке сосудов. Кроме того, гипергликемия способствует активации матриксных металлопротеиназ 2 и 9, разрушающих эластин [28], и усилению образования ангиотензина II в стенке сосудов [29].

Гипергликемия также увеличивает выработку активных форм кислорода (АФК), которые инактивируют оксид азота (NO) [30]. При этом известно, что повышенная продукция АФК способствует развитию ССЗ, вызывая активацию протеинкиназы-С. Действуя как группа ферментов, которые могут влиять на функцию других клеточных белков, было показано, что протеинкиназа-С влияет на рост и апоптоз сосудистых клеток, проницаемость, синтез внеклеточного матрикса и продукцию цитокинов [31]. Активация протеинкиназы-С приводит к изменению сосудистого гомеостаза и предрасположенности к сосудистым осложнениям. Протеинкиназа-С, в свою очередь, индуцирует выработку АФК в клетках сосудов [32], замыкая этот «порочный круг», и впоследствии приводит к эндотелиальной дисфункции (рис. 2).

Кроме этого, протеинкиназа-С влияет и на эндотелиальные клетки путем инактивации NO и перепроизводства вазоконстрикторов. Как упоминалось выше, протеинкиназа-С увеличивает выработку АФК, что снижает доступность NO. В то же время протеинкиназа-С напрямую снижает активность эндотелиальной синтазы NO (eNOS), ингибируя экспрессию гена eNOS [33]. Протеинкиназа-С также индуцирует синтез вазоконстрикторов: продуцирование эндотелина-1 (молекулы, участвующей в агрегации и вазоконстрикции тромбоцитов, которая активируется посредством активации протеинкиназы С) [34]; усиливает активность экспрессии циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), которая увеличивает тромбоксан A2 и снижает выработку простаглицлина. Сочетание пониженной биодоступности NO и увеличения выработки вазоконстрикторов способствует развитию атеросклеротических изменений сосудов.

Роль хронической гипергликемии в развитии атеросклероза и других макрососудистых осложнений остается дискуссионной. Несмотря на бесспорные доказательства влияния повышения уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) на 1% у лиц с СД 2 на увеличение риска развития ССЗ, ишемической болезни сердца, инсульта, атеросклеротического поражения периферических артерий на 17%, 15%, 11% и 29% соответственно [35], результаты таких масштабных исследований как ACCORD и ADVANCE продемонстрировали минимальную важность гипергликемии в развитии макрососудистых осложнений диабета [36]. Кроме того, в результате крупного эпи-

демиологического исследования выявлена большая роль приема статинов, чем нормализация уровня глюкозы у лиц с СД 2, что вероятнее всего обусловлено противовоспалительным эффектом гиполипидемической терапии [37].

В отличие от сравнительно скромной роли гипергликемии в процессах сосудистого старения, гиперинсулинемия на фоне ИР демонстрирует гораздо более существенное влияние.

Так известно, что гиперинсулинемия стимулирует синтез липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), ускоряет перенос холестерина в гладкомышечные клетки сосудов, усиливает их пролиферацию и синтез коллагена. Важнейшее ее действие заключается в активации генов, участвующих в воспалении [38].

Физиологическая кратковременная гиперинсулинемия ассоциирована с активацией фосфатидилинозитол-3-киназы в клетках эндотелия. Это приводит к процессу, уже описанному выше (связанному с гипергликемией), – стимуляции экспрессии eNOS и высвобождению эндотелием местного вазодилатора NO, что, в свою очередь, обеспечивает инсулинообусловленную вазодилатацию. Этот процесс лежит в основе сосудистого протективного эффекта инсулина [39]. Именно этот положительный эффект инсулина снижается у больных с хронической гиперинсулинемией вследствие ИР, что приводит к развитию сердечно-сосудистых осложнений посредством снижения нормального ингибиторного влияния оксида азота на пролиферацию гладкомышечных клеток эндотелия, адгезию тромбоцитов и вазоконстрикцию. Кроме того, снижение синтеза оксида азота способствует развитию протромбогенного состояния вследствие активации естественных механизмов системы свертывания, подавления фибринолитической активности, нарушения функции тромбоцитов путем снижения синтеза простаглицлина и повышения образования тромбомодулина [40].

Также снижение синтеза оксида азота сопровождается усилением образования АФК (стимуляция окислительного стресса) и повышенным высвобождением свободных жирных кислот из адипоцитов, что индуцирует хроническое воспаление и нарушает эндотелиальную функцию [41]. Избыточное количество высвобожденных свободных жирных кислот блокирует транспорт глюкозы, снижает чувствительность к инсулину клеток печени и мышц, а также усиливает продукцию в печени ЛПОНП с последующим повышением содержания в крови триглицеридов, аполипопротеина-В и снижением содержания антиатерогенных липопротеинов высокой плотности. Вследствие этого формируется достаточно типичная дислипидемия (дислипидемия IV типа по классификации Фредриксона), характерная для лиц с ИР даже в отсутствие СД 2 [42]. Данная дислипидемия является высокоатерогенной, приводя к повышению риска ССЗ.

В норме невыраженная гиперинсулинемия оказывает стимулирующее воздействие на митогенез, особенно в условиях гипоксии тканей, стимулируя высвобождения инсулиноподобного фактора роста 1 и других факторов роста и цитокинов, обеспечивающих мобилизацию эндо-

телиальных прогениторных клеток (ЭПК) из костного мозга или тканевых депо [43]. Именно эти клетки обеспечивают репарацию поврежденных или постаревших сосудов за счет эндогенного механизма регенерации.

Однако в условиях продолжительной хронической гиперинсулинемии на фоне ИР количество ЭПК уменьшается в связи с быстрым истощением их резервов. Недостаток ЭПК приводит к неполной репарации поврежденного эндотелия, усугубляя структурные дегенеративные изменения, что и является собственно процессом старения [44].

Митогенное действие инсулина при длительной гиперинсулинемии повышает сенсibilизацию гладкомышечных клеток эндотелия к стимулирующему влиянию различных ростовых факторов, приводя к патологическому ремоделированию сосудистой стенки (гипертрофии гладкомышечных клеток, дисфункции эндотелия, утолщение комплекса интима-медиа) и, как следствие, к развитию артерио- и атеросклероза и ускоренному сосудистому старению [45]. Однако снижение гиперинсулинемии сопровождается уменьшением жесткости сосудов и степени выраженности эндотелиальной дисфункции. Так, в исследовании SAVE (2012 г.) продемонстрировано уменьшение СРПВ у лиц без СД 2, но с избыточной массой тела на фоне снижения веса и/или концентрации инсулина. Примечательно, что уменьшение СРПВ было максимальным при коррекции этих двух факторов одновременно, чем при снижении каждого из них по отдельности [46].

Медикаментозная коррекция инсулинорезистентности

На сегодняшний день основными группами препаратов, позволяющими корректировать ИР, являются бигуаниды и тиазолидиндионы. Представитель бигуанидов – метформин преимущественно влияет на глюконеогенез, устраняя ИР ткани печени [47, 48].

Классическими инсулиносенситайзерами выступают препараты класса тиазолидиндионов. Под влиянием активации PPAR γ -рецепторов изменяется регуляция углеводного обмена, повышается чувствительность к инсулину жировой, мышечной и печеночной тканей [49]. Тем не менее использование тиазолидиндионов ограничено в связи с нежелательными реакциями, которые были доказаны в

результате исследования RECORD, проявляющиеся задержкой жидкости и усилением хронической сердечной недостаточности [50]. Лекарственный препарат Субетта может рассматриваться в качестве препарата увеличивающего чувствительность тканей к инсулину [51]. Субетта активирует рецептор инсулина [52], увеличивает инсулинзависимый метаболизм глюкозы, повышая захват глюкозы миоцитами на 43% [53]. Второй компонент препарата позволяет корректировать эндотелиальную дисфункцию за счет стимулирования синтеза оксида азота [54], что приводит к снижению реактивности сосудов, уменьшению сосудистого спазма, нормализации уровня артериального давления и улучшению периферической микроциркуляции [55]. Сосудистые эффекты препарата позволяют профилактировать развитие осложнений СД.

В наблюдательной программе «ВИТА», включившей данные 2826 пациентов, было показано, что добавление препарата Субетта в комплексную терапию СД 2 способствует достоверному снижению HbA_{1c} на 0,6% у пациентов с недостаточным гликемическим контролем вне зависимости от возраста, пола, наличия или отсутствия макрососудистых осложнений. Вместе с тем следует отметить значимое снижение уровня креатинина и микроальбуминурии в течение 3 мес лечения Субеттой, что, вероятно, связано с позитивным эффектом препарата на эндотелий [56].

Заключение

Подводя итог, следует отметить, что дальнейшее изучение патогенеза ИР, механизмов ее взаимосвязи с процессами старения клеток и тканей не только будут способствовать пониманию патофизиологии ИР, но и откроют новые перспективы предупреждения и лечения возраст-ассоциированных метаболических и ССЗ. При этом нужно помнить, что ИР – лишь одно из последствий метаболических нарушений. Изолированное снижение ИР вряд ли существенно повлияет на другие метаболические заболевания, и лишь комплексный взгляд на проблему позволит, если не остановить эпидемию ожирения и СД 2, то хотя бы предупредить их разрушительные последствия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Humphreys MH. The brain splits obesity and hypertension. *Nat Med* 2011; 17: 782–3.
- Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature* 2006; 444: 840–6.
- Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature* 2006; 444: 875–80.
- Semenkovich CF. Insulin resistance and atherosclerosis. *J Clin Invest* 2006; 116: 1813–22.
- Duvnjak L, Duvnjak M. The metabolic syndrome – an ongoing story. *J Physiol Pharmacol* 2009; 60 (Suppl. 7): 19–24.
- Gaddam KK, Ventura HO, Lavie CJ. Metabolic syndrome and heart failure – the risk, paradox, and treatment. *Curr Hypertens Rep* 2011; 13: 142–8.
- Brunner EJ, Shipley MJ, Ahmadi-Abhari S et al. Adiposity, obesity, and arterial aging: longitudinal study of aortic stiffness in the Whitehall II cohort. *Hypertension* 2015; 66 (2): 294–300.
- 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. [Strazhesko I.D., Akasheva D.U., Dudinskaya E.N., Tkacheva O.N. Starenie sodudov: osnovnye priznaki i mekhanizmy. *Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika*. 2012; 11 (4): 93–100 (in Russian).]
- Baños G, El Hafidi M, Pérez-Torres I, Guarner V. Insulin resistance and the metabolic syndrome. In: Yao EB, editor. *Insulin Resistance: New Research*. USA: Nova Biomedical Books Publishers 2009; pp. 49–97.

10. Guarner V, Rubio-Ruiz ME, Perez-Torres I, Baños de McCarthy. Relation of aging and sex hormones to metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Exp Gerontol* 2011; 46: 517–23.
11. Fadini GP, Ceolotto G, Pagnin E et al. At the crossroads of longevity and metabolism: the metabolic syndrome and lifespan determinant pathways. *Aging Cell* 2011; 10: 10–7.
12. Ren J, Pulakat L, Whaley-Connell A, Sowers JR. Mitochondrial biogenesis in the metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Mol Med* 2010; 88: 993–1001.
13. Szosland K, Lewinski A. Insulin resistance – “the good or the bad and ugly”. *Neuro Endocrinol Lett* 2018; 39 (5): 355–62.
14. Ахундова Х.Р., Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н. Гериатрические аспекты сахарного диабета. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2020; 3: 250–9. DOI: 10.37586/2686-8636-3-2020-250-259 [Akhundova Kh.R., Dudinskaia E.N., Tkacheva O.N. Geriatricheskie aspekty sakharnogo diabeta. *Rossiiskii zhurnal geriatricheskoi meditsiny*. 2020; 3: 250–9. DOI: 10.37586/2686-8636-3-2020-250-259 (in Russian).]
15. Andres R. Aging and diabetes. *Med Clin North Am* 1971; 55: 835–46.
16. 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; 30:178–82.
17. Shimokata H, Muller DC, Fleg JL et al. Age as independent determinant of glucose tolerance. *Diabetes* 1991; 40: 44–51.
18. Seals DR, Hagberg JM, Allen WK. Glucose tolerance in young and older athletes and sedentary men. *J Appl Physiol* 1984; 56: 1521–5.
19. Szoke 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.
20. Imbeault P, Prins JB, Stolic M et al. Aging per se does not influence glucose homeostasis. *Diabetes Care* 2003; 26: 480–4.
21. 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: 863–8.
22. *Diabetes in old age*. Ed. by A.J. Sinclair and P. Finucane. 2nd ed. J. Wiley & Sons Ltd, 2001.
23. Шестакова М.В. Сахарный диабет в пожилом возрасте: особенности клиники, диагностики и лечения. *Consilium Medicum*. 2002; 4 (10). [Shestakova M.V. Sakharnyi diabet v pozhilom vozraste: osobennosti kliniki, diagnostiki i lecheniia. *Consilium Medicum*. 2002; 4 (10) (in Russian).]
24. Paolisso G, Barbieri M, Rizzo MR. Low insulin resistance and preserved beta-cell function contribute to human longevity but are not associated with TH-INS genes. *Exp Gerontol* 2001; 37 (1): 149–56.
25. Ерусланова К.А., Мачехина Л.В., Дудинская Е.Н. и др. Состояние липидного и углеводного обмена у столетних пациентов: фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний и синдрома старческой астении. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2020; 4: 294–304. DOI: 10.37586/2686-8636-4-2020-294-304 [Eruslanova K.A., Machekhina L.V., Dudinskaia E.N. et al. Sostoianie lipidnogo i uglevodnogo obmena u stoletnikh patsientov: faktor riska serdечно-sosudistykh zabolevaniy i sindroma starcheskoj astenii. *Rossiiskii zhurnal geriatricheskoi meditsiny*. 2020; 4: 294–304. DOI: 10.37586/2686-8636-4-2020-294-304 (in Russian).]
26. Barbieri M, Rizzo MR, Manzella D, Paolisso G. Age-related insulin resistance: is it an obligatory finding? The lesson from healthy centenarians. *Diabetes Metab Res Rev* 2001; 17 (1): 19–26.
27. Strazhesko ID, Tkacheva ON, Akasheva DU et al. Atorvastatin Therapy Modulates Telomerase Activity in Patients Free of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases. *Front Pharmacol* 2016; 7: 347. DOI: 10.3389/fphar.2016.00347
28. Death AK, Fisher EJ, McGrath KC, Yue DK. High glucose alters matrix metalloproteinase expression in two key vascular cells: potential impact on atherosclerosis in diabetes. *Atherosclerosis* 2003; 168: 263–9.
29. Deen WM. What determines glomerular permeability? *J Clin Invest* 2004; 114: 1412–4.
30. Paneni F, Beckman JA, Creager MA, Cosentino F. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I. *Eur Heart J* 2013; 34 (31): 2436–43.
31. Geraldine P, King GL. Activation of protein kinase C isoforms and its impact on diabetic complications. *Circulation Research* 2010; 106 (8): 1319–31.
32. Du XL, Edelstein D, Dimmeler S et al. Hyperglycemia inhibits endothelial nitric oxide synthase activity by posttranslational modification at the Akt site. *J Clin Investigation* 2001; 108 (9): 1341–8.
33. De Fronzo RA. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. *Diabetologia* 2010; 53: 1270–87.
34. Бойцов С.А., Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н. Инсулинорезистентность: благо или зло? Механизмы развития и связь с возраст-ассоциированными изменениями сосудов. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2013; 12 (4): 91–7. DOI: 10.15829/1728-8800-2013-4-91-97 [Boitsov S.A., Dudinskaia E.N., Tkacheva O.N. Insulinorezistentnost': blago ili zlo? Mekhanizmy razvitiia i svyaz' s vozrast-assotsirovannymi izmeneniyami sosudov. *Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika*. 2013; 12 (4): 91–7. DOI: 10.15829/1728-8800-2013-4-91-97 (in Russian).]
35. Zhang Y, Hu G, Yuan Z, Chen L. Glycosylated hemoglobin in relationship to cardiovascular outcomes and death in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2012; 7: 42551.
36. Dluhy RG, McHannon GT. Intensive glycemic control in the ACCORD and ADVANCE trials. *N Engl J Med* 2008; 358: 2630–3.
37. Yudkin JS, Richter B. Intensive glucose control and cardiovascular outcomes. *Lancet* 2009; 374: 522–6.
38. Coletta D, Balas B, Chavez AO et al. Effect of acute physiological hyperinsulinemia on gene expression in human skeletal muscle in vivo. *Am J Physiol Endo Metab* 2008; 294: 910–7.
39. Kim J, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation* 2006; 113: 888–904.
40. Аметов А.С. Нарушения в системе гемостаза при сахарном диабете и пути их коррекции при назначении комбинированной терапии Диабетоном МВ и метформинном. *Сахарный диабет*. 2007; 33–9. [Ametov A.C. Narusheniia v sisteme gemostaza pri sakharnom diabete i puti ikh korrektsii pri naznachenii kombinirovannoi terapii Diabetonom MB i metforminom. *Sakharnyi diabet*. 2007; 33–9 (in Russian).]
41. Barazzoni R, Zanetti M, Gortan Cappellari G et al. Fatty acids acutely enhance insulin-induced oxidative stress and cause insulin resistance by increasing mitochondrial reactive oxygen species (ROS) generation and nuclear factor-kappaB inhibitor (IkappaB)-nuclear factor-kappaB (NFkappaB) activation in rat muscle, in the absence of mitochondrial dysfunction. *Diabetologia* 2012; 55: 773–82.
42. Cersosimo E, DeFronzo RA. Insulin resistance and endothelial dysfunction: the road map to cardiovascular diseases. *Diabetes Metab Res Rev* 2006; 22: 423–36.
43. Кочегура Т.Н., Акоюн Ж.А., Шаронов Г.В. Влияние сопутствующего сахарного диабета 2-го типа на количество циркулирующих прогениторных клеток у больных с ишемической кардиомиопатией. *Сахарный диабет*. 2011; 3: 36–43. [Kochegura T.N., Akopian Zh.A., Sharonov G.V. Vliianie soputstvuiushchego sakharnogo diabeta 2-go tipa na kolichestvo tsirkuliruiushchikh progenitornykh kletok u bol'nykh s ishemicheskoi kardiomiopatiei. *Sakharnyi diabet*. 2011; 3: 36–43 (in Russian).]
44. Fadini GP, Sartore S, Agostini C, Avogaro A. Significance of endothelial progenitor cells in subjects with diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 1305–13.
45. Дудинская Е.Н., Браилова Н.В., Стражеско И.Д. и др. Роль инсулинорезистентности в процессах сосудистого старения (обзор литературы). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2013; 9 (2): 163–70. [Dudinskaia E.N., Brailova N.V., Strazhesko I.D. et al. Rol' insulinorezistentnosti v protsessakh sosudistogo stareniiia (obzor literatury). *Ratsional'naia farmakoterapiia v kardiologii*. 2013; 9 (2): 163–70 (in Russian).]
46. Hughes TM, Althouse AD, Niemczyk NA et al. Effects of weight loss and insulin reduction on arterial stiffness in the SAVE trial. *Cardiovasc Diabetol* 2012; 11: 114. DOI: 10.1186/1475-2840-11-114
47. Scianimanico S, Grimaldi F, Vescini F et al. Metformin: Up to Date. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2020; 20 (2): 172–81.
48. Zhang HJ, Tan X, Wang NJ. National trends in insulin resistance and β -cell dysfunction among adults with prediabetes: NHANES 2001–2016. *Chronic Dis Transl Med* 2021; 7 (2): 125–34.
49. Greenfield JR, Chisholm DJ, Endocrinology DO. Thiazolidinediones – mechanisms of action. *Aust Prescr* 2004; 27: 67–70.
50. Home PD, Jones NP, Pocock SJ et al.; RECORD Study Group. Rosiglitazone RECORD study: glucose control outcomes at 18 months. *Diabet Med* 2007; 24 (6): 626–34.
51. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Субетта ЛП-Н (000028)-(РГ-РУ)-181219. [Instruktsiia po meditsinskomu primeneniiu lekarstvennogo preparata Subetta LP-N (000028)-(RG-RU)-181219 (in Russian).]

52. Gorbunov EA, Nicoll J, Kachaeva EV et al. Subetta increases phosphorylation of insulin receptor β -subunit alone and in the presence of insulin. *Nutr Diabetes* 2015; 5 (7): e169.
53. Горбунов Е.А., Nicoll J., Мысливец А.А. и др. Субетта повышает чувствительность мышечных клеток человека к инсулину. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2015; 159 (4): 454–6. [Gorbunov E.A., Nicoll J., Myslivets A.A. et al. Subetta povyshayet chuvstvitel'nost' myshechnykh kletok cheloveka k insulinu. *Biulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny*. 2015; 159 (4): 454–6 (in Russian)].
54. Мартюшев-Поклад А.В., Эпштейн О.И. Импаза – новое лекарственное средство для лечения эректильной дисфункции. *Поликлиника*. 2003; 1: 8–9. [Martushev-Poklad A.V., Epshtein O.I. Impaza – novoe lekarstvennoe sredstvo dlia lecheniia erektil'noi disfunktsii. *Poliklinika*. 2003; 1: 8–9 (in Russian).]
55. Арустамова А.А. Противоишемическое и эндотелиопротективное действие потенцированных антител к эндотелиальному фактору роста сосудов. Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Белгород, 2011. 21 с. [Arustamova A.A. Protivoishemicheskoe i endotelioprotektivnoe deistvie potentsirovannykh antitel k endotelial'nomu faktoru rosta sosudov. *Avtoref. diss. ... kand. biol. nauk. Belgorod*, 2011. 21 p. (in Russian)].
56. Мкртумян А.М. Результаты всероссийской неинтервенционной наблюдательной программы эффективности и безопасности препарата Субетта в составе комплексной терапии СД 2 у амбулаторных пациентов (ВИТА). *Эффективная фармакотерапия. Эндокринология*. 2020; 16 (2): 12–7. [Mkrumian A.M. Rezul'taty vserossiiskoi neinterventsionnoi nabliudatel'noi programmy effektivnosti i bezopasnosti preparata Subetta v sostave kompleksnoi terapii SD 2 u ambulatornykh patsientov (VITA). *Effektivnaia farmakoterapiia. Endokrinologiya*. 2020; 16 (2): 12–7 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / Information about the authors

Дудинская Екатерина Наильевна – канд. мед. наук, ОСП РГНКЦ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: katarina.gin@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7891-6850; eLibrary SPIN: 4985-6315

Ekaterina N. Dudinskaya – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Gerontology Clinical Center. E-mail: katarina.gin@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7891-6850; eLibrary SPIN: 4985-6315

Ткачева Ольга Николаевна – д-р мед. наук, проф., дир. ОСП РГНКЦ, зав каф. болезней старения ФДПО ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: tkacheva@rgnkc.ru; ORCID: 0000-0002-4193-688X; eLibrary SPIN: 677476

Olga N. Tkacheva – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Gerontology Clinical Center. E-mail: tkacheva@rgnkc.ru; ORCID: 0000-0002-4193-688X; eLibrary SPIN: 677476

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.06.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 01.07.2021

ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ



В терапии сахарного диабета с **Субеттой** возможно больше!

Добавление Субетты в комбинированную терапию
сахарного диабета 2 типа способствует:

- повышению чувствительности тканей к инсулину
(активирует рецептор инсулина, увеличивает захват глюкозы миоцитами) [1]
- дополнительному снижению HbA1c от 0,4% до 1,1 % в зависимости
от исходного уровня гликемии [2]
- улучшению контроля гликемии: доля пациентов достигших ответа на терапию
по международным критериям составляет 71,37%* [2]

**Субетта – комбинированный лекарственный препарат
гипогликемического действия с эндотелиопротективными свойствами [1]**

1. Инструкция по медицинскому применению препарата – ЛП-Н (000028) – (РГ – RU) – 181219

2. Мкртумян А.М. Наблюдательная программа ВИТА: оценка эффективности и безопасности препарата Субетта в комплексной терапии сахарного диабета 2 типа у амбулаторных пациентов // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. No 2. С. 12–17. DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-2-12-17

*Доля пациентов, у которых уровень HbA1c снизился на 0,3% и более через три месяца комплексной терапии (с добавлением препарата Субетта), составила 71,37%. Согласно международным данным, снижение HbA1c на 0,3% и более свидетельствует о положительном ответе на терапию. Исследования: 1)Kim H.J., Jung T.S., Jung J.H. et al. Improvement of glycemic control after re-emphasis of lifestyle modification in type 2 diabetic patients reluctant to additional medication // Yonsei Med. J. 2013. Vol. 54. No 2. P. 345–351. 2)Bloomgarden Z. Beyond HbA1c // J. Diabetes. 2017. Vol. 9. No 12. P. 1052–1053. 3)Chehregosha H., Khamseh M.E., Malek M. et al. A view beyond HbA1c: role of continuous glucose monitoring // Diabetes Ther. 2019. Vol. 10. No 3. P. 853–863

ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ»
127473, Россия, Москва, 3-й Самотечный пер., д. 9 | Тел./факс: 8 (495) 684 43 33
Информация для специалистов здравоохранения



www.materiamedica.ru