

Е. В. Терёшина

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ — ОСНОВА ЗАВИСИМЫХ ОТ ВОЗРАСТА ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СТАРЕНИЯ ОРГАНИЗМА? СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Российский геронтологический научно-клинический центр МЗ СР РФ, 129226 Москва, ул. 1-я Леонова, 16;
e-mail: winterel@mail.ru

Метаболический синдром (МС) представляет собой симптомокомплекс, объединяющий нарушения липидного и углеводного обмена и их патологические проявления. Концепция МС была разработана в последние годы, подводя итоги исследований причин высокой частоты сердечно-сосудистых осложнений и атеросклеротических проявлений при диабете II типа. На исходе XX в. наметилось взаимодействие между специалистами, исследующими проблему атеросклероза, и диabetологами. Было привлечено внимание к такому фактору риска, как уровень триглицеридов в крови, и к таким объектам исследования, как жирные кислоты и жировая ткань. Исследования в этой области были инициированы также эпидемией ожирения, охватившей США. В результате, была определена роль висцеральной жировой ткани в развитии инсулинорезистентности. Данные эпидемиологических исследований показали, что частота встречаемости МС, висцерального ожирения и инсулинорезистентности зависит от этнической принадлежности, образа жизни и возраста: она увеличивается постепенно по мере старения организма, резко возрастая у лиц после 50 лет. Возраст рассматривается сегодня как независимый фактор риска диабета II типа. Феномен инсулинорезистентности в настоящее время изучен недостаточно, не выяснены причины разрастания висцеральной ткани, не выявлены факторы развития патологического процесса. Тем не менее, становится все более очевидным, что метаболические нарушения, лежащие в основе атеросклероза и диабета II типа, можно рассматривать как предмет геронтологии. В связи с этим нами была разработана и представлена программа научных исследований по изучению причин и последствий нарушений метаболизма глюкозы, жирных кислот и холестерина и их связи со старением.

Ключевые слова: инсулинорезистентность, жировая ткань, метаболические нарушения, возраст

Атеросклероз — заболевание, характерной особенностью которого является отложение липидов, главным образом холестерина и его эфиров, в интимах кровеносных сосудов. Экспериментально этиология атеросклероза была определена сначала при кормлении кроликов мясом (Игнатовский А. И., 1908), затем яичными желтками (Стуккей Н. В., 1910), и, наконец, непосредственно холестерином (Аничков Н. Н. и Халатов С. С., 1912). Так, впервые было показано, что: 1) атеросклероз может развиваться в ответ на

потребление пищи определенного состава; 2) «виновником» атеросклероза является холестерин; 3) атеросклероз — это не обязательно фенотипическое проявление старения организма. Выводы, следовавшие из наблюдений петербургских ученых, легли в основу холестериновой теории атеросклероза, разработанной впоследствии Н. Аничковым, а мясо и яйца на долгие годы были отнесены к разряду атерогенных продуктов питания. В 1947 г. Н. Аничков утверждал, что «атеросклероз не есть выражение естественного старческого изнашивания артерий, а особое заболевание их, лишь достигающее в старости резкого развития, но начинающегося уже в гораздо более раннем возрасте». В этой фразе заключены две мысли, имеющие отношение к геронтологии: первая — при старении организма его ткани «изнашиваются»; вторая — старение сопровождается непрерывным (в течение всего онтогенеза) накоплением в организме некоторых метаболических продуктов (например, холестерина) или нарушений, приводящих к сосудистой патологии в старости.

Холестериновая теория Н. Аничкова становится основной рабочей гипотезой, объясняющей этиологию атеросклероза, которая в 2014 г. будет отмечать свое столетие. Как бы ни критиковали эту теорию сегодня и как бы ни замалчивали приоритет русских ученых в ее создании, но она дала мощный толчок исследованиям в области метаболизма липидов и холестерина.

За прошедшие годы было выяснено, что в крови существует система переноса гидрофобных липидов в водной среде, состоящая из комплекса липидов с определенными белками (липопротеиды). Эти белки (апопротеиды) осуществляют не только пассивный транспорт, но и участвуют в синтезе новых липидов (эфиров холестерина), в гидролизе жиров крови (триглицеридов), в распределении потоков определенных классов липидов в те органы и ткани, где они являются основными субстратами. Так, холестерин

транспортируется липопротеидами в печень, где из него синтезируется желчь, и в стероидогенные ткани, где происходит синтез половых гормонов. Система распределения потоков холестерина в печень и стероидогенные ткани имеет гендерные различия, что обуславливает разную подверженность развитию атеросклероза у мужчин и женщин молодого и среднего возраста. Была найдена причина наследственной (семейной) гиперхолестеринемии, приводящей к ранним инфарктам миокарда. Она кроется в генетической модификации специфического рецептора липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), экспрессируемого в гепатоцитах. Сниженная чувствительность рецептора перекрывает поток холестерина в печень. ЛПНП «застревают» в крови, модифицируются специфическими ферментами, распознаются макрофагами как «чужеродные элементы» и захватываются ими в большом количестве. В последнее время выдвигается гипотеза, что макрофаги интимы сосудов являются частью ретикулоэндотелиальной системы. На этих макрофагах экспрессируется неспецифический белок CD36, который по своим свойствам является рецептором-«мусорщиком». После выяснения в общих чертах системы транспорта холестерина в кровотоке на роль главного «виновника» атеросклероза стали претендовать ЛПНП, а их повышенный уровень в крови считается и поныне диагностическим признаком этого заболевания.

ЛПНП переносят в крови этерифицированный холестерин, который синтезируется в липопротеидах высокой плотности (ЛПВП). Увеличение количества частиц ЛПНП приводит к компенсаторному снижению содержания частиц ЛПВП. Свой холестерин последние получают частично от макрофагов, освобождая их от его отложений. Это свойство (обратный транспорт холестерина) позволило назвать их «антиатерогенными». Снижение концентрации холестерина ЛПВП в крови считается вторым по важности диагностическим критерием развития атеросклероза. Оказалось, что у женщин содержание ЛПВП выше, чем у мужчин. Этим объясняют, почему женщины болеют атеросклерозом реже, чем мужчины. У ЛПВП есть еще одна функция, которая была открыта после обнаружения новых рецепторов-«мусорщиков» класса B (scavenger receptors B1 — SRB1). Эти рецепторы располагаются в стероидогенных тканях и специфичны к ЛПВП. От активности SRB1, степени их экспрессии, а также от количества ЛПВП зависит репродуктивная функция. Становится понятным, как система распределения холестерина в крови связана с репродукцией, что помогает хотя бы отчасти понять, почему частота развития атеросклероза у пожилых

мужчин и у женщин в постменопаузальном периоде выравнивается. Можно высказать предположение, что возрастной атеросклероз является следствием угасания репродуктивной функции, то есть инволюции репродуктивной системы. Однако остается открытой для обсуждения причинно-следственная связь: что является первичным — «изнашивание» тканей (печени и стероидогенных тканей), приводящее к снижению экспрессии рецепторов, или изменения в системе распределения холестерина, обусловленные другими причинами.

Подход к решению этой проблемы, возможно, будет разработан, когда окончательно сформируется другое направление поисков этиологии атеросклероза, возникшее на исходе XX в., то есть всего каких-нибудь 20 лет назад. Казалось бы, довольно неожиданно искать истоки атеросклероза в нарушениях углеводного обмена. Тем не менее, результаты проспективных исследований показывают, что при диабете риск развития кардио- и цереброваскулярных осложнений повышается в 3–5 раз [35]. Диабет — очень давно известная медицинская проблема. Несмотря на то, что это заболевание может встречаться и в молодом возрасте, все же основная группа населения, которую он поражает, — это люди пожилого возраста. В начале XX в. была популярна теория старения, согласно которой каждый человек в той или иной степени болеет диабетом в скрытой форме, а проявляется он, как заболевание, к концу жизни. Отсюда следовал вывод, что метаболические нарушения, лежащие в основе диабета, — либо причина старения организма человека, либо тесная ассоциация со старением. Действительно, диабет становится важной социальной проблемой по мере постарения населения мира. Почти половина людей, у которых зарегистрирован диабет, имеет возраст старше 60 лет, но наибольшая частота встречаемости диабета в такой стране, как США, наблюдается в возрастной группе старше 80 лет. К 2050 г. ожидается возрастание числа лиц с диабетом в США до 40 млн [15]. Каждый год регистрируется до 1,3 млн новых случаев диабета в США, причем только 5–10 % из них — это диабет I типа, тогда как 90–95 % приходится на диабет II типа. Более чем у 90 % лиц пожилого возраста диабет II типа характеризуется резистентностью к инсулину и относительным дефицитом инсулина [9]. Более 80 % людей, которым поставлен диагноз диабета II типа, умирает от сердечно-сосудистой патологии [15].

Толчком к объединению исследований в области этиологии атеросклероза и диабета послужило прогрессирующее увеличение числа лиц с избыточной массой тела в США [12, 13]. Если в 1960–1962 гг.

частота встречаемости людей с ожирением в США составляла 10,7 % (мужчины) и 15,8 % (женщины), то к 2000 г. эти цифры возросли до 27,7 % (мужчины) и 34 % (женщины). Ожирение сопровождается высоким риском развития диабета II типа и сердечно-сосудистых заболеваний [18] и является независимым фактором риска сосудистой патологии [22]. Таким образом, нарушения углеводного обмена оказались связанными с обменом жиров [5].

Ожирение сопровождается увеличением содержания в крови триглицеридов, которые находятся в связанной форме с апобелком В-100, — липопротеидами очень низкой плотности. Последние секретируются в кровь печенью, а содержащиеся в них триглицериды гидролизуются в крови ферментом липопротеид-липазой, который секретируется жировой тканью. Освободившийся от триглицеридов апобелок В-100 нагружается эфирами холестерина, которые поступают из ЛПВП, и преобразуется в ЛПНП. Жирные кислоты, высвобожденные при гидролизе триглицеридов, поступают в клетки. На плазматической мембране клеток отсутствуют специфические белки-переносчики жирных кислот, так как жирные кислоты свободно преодолевают липидный бислой. Инсулин способствует более быстрому проникновению жирных кислот в клетку, особенно в жировой ткани, где он стимулирует липогенез, супрессируя гормончувствительную липазу. Триглицериды становятся предметом внимания специалистов, занимающихся проблемой атеросклероза. Их называют «забытым фактором риска».

Впервые связь между гипертриглицеридемией и атеросклерозом была описана в 1959 г., а первое проспективное исследование, изучившее связь содержания триглицеридов в крови с риском сердечно-сосудистых заболеваний, было проведено в 1971 г. в рамках Framingham Heart Study [1]. В 1991 г. фонд Джованни Лоренцини создал Международный комитет по оценке гипертриглицеридемии как фактора риска сосудистых осложнений, который впервые собрался в Хьюстоне. Фонд был основан в 1970 г. как некоммерческая организация, целью которой являлось распространение научного, в частности биомедицинского, знания как в Италии, так и за ее пределами. В 1984 г. отделение Фонда было открыто в Хьюстоне. С 1991 г. Фонд проводит регулярные мероприятия (семинары, коллоквиумы, встречи, симпозиумы), посвященные проблемам этиологии и терапии атеросклероза. В 2003 г. в Нью-Йорке под эгидой Фонда был проведен первый Международный симпозиум «Триглицериды, метаболические нарушения и сердечно-сосудистые заболевания», а в 2005 г. — вто-

рой Международный симпозиум «Триглицериды и ЛПВП: роль в сердечно-сосудистых заболеваниях и метаболическом синдроме». Больше по этой проблеме не проводилось ни совещаний, ни симпозиумов, так как повышенное содержание триглицеридов в крови (гипертриглицеридемия), ассоциированное со сниженным уровнем ЛПВП, было признано экспертами диагностическим критерием новой нозологической формы — метаболического синдрома.

Метаболический синдром представляет собой комплекс факторов риска сердечно-сосудистой патологии и предшествует развитию инсулиннезависимого диабета (диабета II типа). Еще в 1921 г. Эскил Килин (Eskil Kylin) понял, что такие патологические проявления, как артериальная гипертензия, гипергликемия, ожирение и гиперуридемия, тесно взаимосвязаны, а в 1947 г. Жан Ваг [40] описал ассоциацию между абдоминальным ожирением и риском сердечно-сосудистых заболеваний. В 1977 г. Галлер наблюдал атерогенную дислипидемию у больных диабетом II типа [20]. В 1988 г. Ривен [34] предложил для этого симптомокомплекса название «синдром X», или «синдром инсулинорезистентности». Однако в «синдром X» не было включено ожирение. В 1991 г. Фернанди предположил, что причиной метаболических нарушений, лежащих в основе «синдрома X», является резистентность к инсулину и атерогенная дислипидемия, которые сопутствуют как диабету II типа, так и ожирению, и появился термин «метаболический синдром» [11]. Метаболический синдром диагностируется у людей, не имеющих проявлений диабета, и характеризуется гиперинсулинемией, дислипидемией определенного типа, гипертензией и нарушением толерантности к глюкозе, он является стадией, предшествующей сердечно-сосудистой патологии и диабету (предиабет). Часто гиперинсулинемия предшествует проявлениям нарушений углеводного обмена и рассматривается как первая стадия развития метаболического синдрома. Метаболический синдром получил признание как новая нозологическая форма после того, как ВОЗ опубликовала рабочий перечень его дефиниций, где эксперты использовали в качестве отправного критерия нарушение толерантности к глюкозе или резистентность к инсулину, подтверждая, тем самым, его определение как «синдрома инсулинорезистентности» [41]. В дополнительных критериях значились гипертензия, дислипидемия; ожирение занимало четвертую позицию. В 2001 г. была опубликована экспертная панель Национальной образовательной программы по холестерину (National Cholesterol Education Program — NCEP), в которой предлагались новые критерии диагностики метаболического синдрома,

где первую позицию занимало центральное ожирение (объем талии), не упоминалась резистентность к инсулину, а на месте пятого дополнительного критерия значилось нарушение толерантности к глюкозе [10]. В 2005 г. Международная диабетическая федерация (International Diabetic Federation — IDF) предложила первым и основным критерием метаболического синдрома считать центральное ожирение. Все остальные — лишь добавления к нему [23]. Критерии метаболического синдрома, принятые IDF, были одобрены Американской ассоциацией кардиологов (American Heart Association — АНА) [19].

Итак, что же произошло за период с 1999 до 2005 г.? Прошло обсуждение и признание того факта, что метаболические нарушения являются следствием не столько ожирения как такового, то есть возрастания массы общей жировой ткани, которая измеряется как индекс массы тела, сколько абдоминального ожирения, которое оценивается по такому показателю, как объем талии. Было убедительно доказано большим количеством исследований, что резистентность к инсулину, которая обнаруживается у 90 % больных диабетом II типа, является следствием абдоминального ожирения [4]. Это означает, что изначальным патогенетическим звеном в развитии диабета II типа является жировая ткань, располагающаяся в абдоминальной области. После публикации окончательного списка критериев метаболического синдрома, принятого как согласительный документ между IDF и АНА, начались широкие исследования его распространенности в американском обществе и в мире и среди разных социальных слоев. Надо отметить, что результаты первого проспективного исследования были опубликованы еще на стадии подготовки окончательных документов IDF и АНА [14] как рекомендации по здоровью и питанию (Third National Health and Nutrition Examination Survey — NHANES III), которые послужили статистической базой для дальнейшего анализа. Так, согласно NHANES III, частота встречаемости метаболического синдрома повышается с возрастом, значительно возрастая у лиц старше 50 лет, причем у женщин метаболический синдром встречается в этом возрасте чаще, чем у мужчин [37]. У этих людей также самая высокая частота встречаемости диабета и болезни сердца [2]. В старшей возрастной группе ожирение встречается реже, но изменяется структура тела: снижается нежировая масса тела, увеличивается относительное содержание висцеральной и внутримышечной жировой ткани [30].

Связь ожирения с развитием метаболического синдрома становится очевидной после целого ряда проспективных исследований. Однако были выяв-

лены и другие факторы: генетически обусловленная резистентность к инсулину, дефицит жировой ткани (липодистрофия), расовые и этнические факторы, недостаточная физическая активность (сниженная функция мышечной ткани), возраст, дисфункция эндокринной системы, полигенная предрасположенность («чувствительный генотип»). Анализ результатов проспективных исследований позволил выявить удивительный факт: объем талии, который сопровождается метаболическими нарушениями известного типа, имеет гендерные и этнические особенности: у мужчин он выше, чем у женщин, на 10–14 см, у европейцев выше, чем у жителей азиатского континента [33]. Кроме того, оказалось, что абдоминальное ожирение имеет выраженную зависимость от образа жизни и возраста. К параметрам образа жизни относятся гиперфагия (измененное пищевое поведение) и гиподинамия (сидячий образ жизни). Исследование этого феномена дало основание для появления гипотез о двух генотипах — «экономичном» (thrifty) и «чувствительном» (susceptible) [32]. «Экономичный» генотип свойствен людям, живущим в условиях недостаточности питания и высокой степени подвижности. К ним относятся, в частности, аборигены Америки и доисторические племена охотников и собирателей. «Чувствительный» генотип — достояние жителей экономически развитых стран. Однако эти генотипы условны, так как они могут сменять друг друга при смене образа жизни [21]. Так, среди индейцев пима, живущих в «естественных» условиях, практически не обнаруживаются случаи диабета II типа, тогда как в условиях американского общества частота встречаемости ожирения возрастает до 75 %, а диабета II типа — до 50 %, причем проявляется он на 10 лет раньше, чем в среднем у американцев [24]. Возрастная специфика проявляется как возрастание частоты встречаемости метаболического синдрома, диабета II типа и сердечно-сосудистых заболеваний по мере увеличения календарного возраста. Однако отмечено, что объем талии имеет возрастную специфику только у женщин: абдоминальное ожирение регистрируется у них преимущественно в постменопаузальном периоде [36]. Тем не менее, частота встречаемости метаболического синдрома увеличивается с возрастом непрерывно как у мужчин, так и у женщин, достигая максимального значения в возрастной группе 60–69 лет [28]. Этой закономерности подчиняются все изученные этнические группы, поэтому возраст рассматривается как независимый фактор снижения чувствительности к инсулину [38].

Следующими по важности критериями метаболического синдрома после абдоминального (центральной

ного) ожирения являются дислипидемия, характеризующаяся повышением уровня триглицеридов и снижением содержания холестерина ЛПВП в крови, повышение артериального давления и нарушение толерантности к глюкозе. Увеличение массы жировой ткани в абдоминальном отделе сопровождается нарушениями, в первую очередь, жирового, а затем и углеводного обмена. При этом основным звеном изменений липидного обмена является не столько нарушение метаболизма холестерина, сколько изменения в распределении триглицеридов, в конечном счете — жирных кислот. Снова возникает проблема причинно-следственной связи: что является первичным — возникновение резистентности к инсулину в органах, где экспрессируются рецепторы к гормону, или разрастание висцерального отдела жировой ткани, то есть нарушение метаболизма жира — триглицеридов, которые являются запасной и, отчасти, транспортной формой другого энергетического субстрата — жирных кислот.

Повышенный уровень триглицеридов в крови — один из факторов развития атеросклероза и диабета II типа. Триглицериды крови являются транспортной формой жирных кислот. Посредством кровотока жирные кислоты (как энергетический субстрат) распределяются по органам-потребителям и жировой ткани, где происходит ресинтез триглицеридов, выступающих здесь уже как запасная форма жирных кислот. Жировая ткань контролирует как гидролиз триглицеридов крови, секретирова фермент липопротеидлипазу, так и потребление жирных кислот нежировыми тканями, которое регулируется гормоном лептином, который также секретирова жировой тканью. С появлением метода компьютерной томографии было выяснено, что при диабете II типа аккумуляция жира происходит не только в жировой, но и в мышечной ткани и печени [3, 16, 31]. Более того, оказалось, что жировая ткань подразделяется на отделы, различающиеся своими функциональными особенностями. В абдоминальной области были выделены два отдела — интраабдоминальный (перитонеальный, или висцеральный) и подкожный. У больных диабетом II типа, имеющих абдоминальное ожирение, триглицериды аккумулируются преимущественно в висцеральной жировой ткани [25]. Масса висцерального жира коррелирует со степенью выраженности резистентности к инсулину как у мужчин, так и у женщин. Второе место локализации белой жировой ткани — бедренно-ягодичное. Увеличение массы тела может происходить как за счет аккумуляции жира в абдоминальной области, так и за счет разрастания бедренно-ягодичного отдела. Люди, имеющие второй тип ожирения, не болеют диабетом II

типа. Среди этой популяции большинство составляют женщины в пременопаузальном периоде [40]. В постменопаузальном периоде начинается разрастание абдоминальной (висцеральной) жировой ткани, что повышает риск развития у них диабета II типа [17].

Висцеральная жировая ткань посредством портальной вены соединена с печенью, поэтому практически все жирные кислоты, высвобождаемые в процессе липолиза, поступают из висцеральной жировой ткани в печень. В печени происходит ресинтез триглицеридов, которые связываются с белком-переносчиком апоВ-100 и секретируются в кровь. Такой не прямой путь транспорта жирных кислот «жировая ткань—печень—кровь» был создан эволюционно для осуществления смычки метаболизма жирных кислот как энергетических субстратов и метаболизма холестерина как субстрата для синтеза половых гормонов и желчи. Последняя необходима для осуществления потока экзогенного жира, который проникает из просвета кишечника в энтероциты в эмульгированном виде. Эмульгатором является желчь, состоящая из свободного холестерина, фосфолипидов и желчных кислот. Свободный холестерин желчи — это холестерин ЛПВП, а желчные кислоты синтезируются из холестерина ЛПНП. Возрастные изменения метаболизма холестерина, таким образом, проявляются не только как снижение выработки половых гормонов, но и как изменения в структуре желчи, что является этиологическим фактором развития холестерозов желчного пузыря. Жирные кислоты, высвобождающиеся из подкожной жировой ткани, поступают непосредственно в кровь в связанной с альбумином форме. Бедренно-ягодичный отдел жировой ткани служит у женщин, по-видимому, для питания плода и создания для него комфортных температурных условий, то есть своеобразным «термостатом». Подкожная жировая ткань и ягодично-бедренный отдел жировой ткани не связаны с метаболизмом холестерина. Тем не менее, масса ягодично-бедренной жировой ткани контролируется женскими половыми гормонами [7] и ее снижение в постменопаузальном периоде может приводить к относительному увеличению массы висцерального жира [8].

Общий пул жирных кислот в кровотоке формируется из двух источников: из триглицеридов, секретироваемых печенью, и из жирных кислот, мобилизованных из подкожной жировой ткани. Женские половые гормоны регулируют массу подкожной жировой ткани, которые переносятся в кровотоке в связанном с альбумином виде. Снижение количества эстрадиола сопровождается увеличением содержания в крови триглицеридов и холестерина ЛПВП, к снижению

содержания альбумина [26], что указывает на диспропорцию между функциями висцеральной и подкожной жировой ткани.

Возможно, что печеночный вклад в общий пул жирных кислот увеличивается, когда вклад подкожной жировой ткани снижается, то есть относительная дистрофия (или снижение функций) подкожной жировой ткани является причиной разрастания висцерального жира. На такой сценарий косвенно указывает наличие метаболического синдрома у людей с наследственной липодистрофией и инфицированных ВИЧ (приобретенная липодистрофия) [39]. Гендерные различия в частоте встречаемости метаболического синдрома можно объяснить разным влиянием половых гормонов на метаболизм жира. Если у женщин половые гормоны контролируют массу подкожной жировой ткани, то у мужчин — мышечной ткани.

Мышечная ткань является основным потребителем энергии, где химическая энергия жирных кислот и глюкозы преобразуется в механическую. Интересно отметить, что рецепторы к инсулину экспрессируются, главным образом, в трех типах клеток — в адипоцитах, гепатоцитах и миоцитах, что позволяет нам предположить существование так называемого «метаболического узла», в котором происходит основное распределение потоков энергетических субстратов — глюкозы и жирных кислот. Помимо трех основных компонентов — жировой ткани, печени и мышечной ткани, в метаболическом узле задействован также кишечник, через который энергетические субстраты поступают в организм. В этом узле регулируются потоки энергии — поступление, расходование и аккумуляция. Основными регуляторами являются инсулин, гормон роста и лептин. Инсулин регулирует поступление в клетки глюкозы и, отчасти, жирных кислот. В жировой ткани он определяет липогенез, то есть аккумуляцию жирных кислот в виде триглицеридов. Инсулин регулирует потребление пищи, снижая аппетит. В жировой ткани инсулину противостоит гормон роста, который стимулирует липолиз, то есть высвобождение жирных кислот и их мобилизацию из жировой ткани. Мишенью действия этих двух гормонов является гормончувствительная липаза: инсулин суппрессирует, а гормон роста, напротив, активизирует фермент. В период роста организма (увеличение числа соматических клеток) жирные кислоты потребляются не только как энергетический субстрат, но и как пластический материал, из которого собираются клеточные мембраны. Инсулин, фактически, регулирует отношения между глюкозой и жирными кислотами, отдавая предпочтение глюкозе как энергетическому субстрату. Он способствует прохождению глюкозы как жиронераство-

римого соединения сквозь липидные мембраны. В то же время инсулин обеспечивает гомеостаз глюкозы и жирных кислот за счет аккумуляции их излишков в жировой ткани в виде триглицеридов. Гомеостаз глюкозы поддерживается, среди прочего, ее участием в синтезе триглицеридов печени: образующийся при гидролизе триглицеридов глицерол циркулирует между жировой тканью и печенью. Внутриклеточный антагонизм жирных кислот и глюкозы, которые конкурируют за проникновение в митохондрию, регулируется лептином — гормоном, секретлируемым жировой тканью. Лептин контролирует связывание жирной кислоты с карнитином, который протаскивает ее сквозь двойную мембрану митохондрий. Окончание периода роста организма отмечается резистентностью к лептину, что означает начало стационарного периода в расходе энергии.

Жировая ткань, аккумулирующая избыток жирных кислот и глюкозы, мобилизующая жирные кислоты, которые поступают в кровь и печень, секретирующая липопротеидлипазу и лептин, выступает как центральный компонент триады метаболического узла, обеспечивающего стационарность потоков энергетических субстратов. Разрастание массы жировой ткани может быть следствием ее функции как аккумулятора избытка энергетических субстратов, когда их поступление превышает расходование (например, при гиперфагии), в том числе и при недостаточной функциональной нагруженности мышечной ткани (при гиподинамией). Таким образом, увеличение массы жировой ткани является физиологически обоснованным явлением. Но именно свойство жировой ткани увеличивать свои размеры является триггером, запускающим патологический процесс. Следствием разрастания жировой ткани является повышение содержания жирных кислот в крови и развитие воспаления. Повышенная концентрация циркулирующих жирных кислот является причиной инсулинорезистентности, а гипертрофия адипоцита — воспалительного процесса в почках и сосудистой стенке. Вазкулярная патология имеет острые состояния — инфаркт миокарда и инсульт, которые завершаются летальным исходом. На этом основании можно сделать предположение, что разрастание жировой ткани приводит к коллапсу системы. Резистентность к инсулину приводит к компенсаторной гиперинсулинемии, к повышению концентрации глюкозы в крови, дисфункции поджелудочной железы. Даже небольшое, но хроническое повышение концентрации глюкозы в крови запускает нейродегенеративный процесс, а глюкоза и жирные кислоты вместе являются факторами развития окис-

лительного стресса [44]. Возможно, глюкоза провоцирует опухолевый рост [42].

Несмотря на множество исследований, посвященных роли жировой ткани в развитии диабета II типа и атеросклероза, остается ряд нерешенных вопросов. Поиск ответов на эти вопросы определяет направления исследований на ближайшее будущее. Первое направление — выяснение характера разрастания жировой ткани: за счет гиперплазии или гипертрофии адипоцита. Второе направление — выяснение причин увеличения массы висцерального отдела жировой ткани, основная функция которого состоит не в липогенезе, а в липолизе, так как он определяет поток жирных кислот в печень, который должен быть стационарным. Третье направление — исследование роли жирных кислот в феномене резистентности к инсулину. Четвертое направление — выяснение роли триглицеридов крови и липопротеидов очень низкой плотности в патогенезе атеросклероза. Наиболее интересные открытия были сделаны при разработке первого направления. Все больше свидетельств собирается в пользу того факта, что масса жировой ткани, по крайней мере ее абдоминального отдела, увеличивается благодаря гипертрофии адипоцита. «Сбрасывание» излишков аккумулированного жира является адаптивной реакцией клетки на увеличение ее размеров. С другой стороны, увеличение размеров ткани приводит к тканевой гипоксии. При ожирении наблюдается аккумуляция в жировой ткани макрофагов, которой предшествует появление там Т лимфоцитов. Увеличивающаяся размеры жировая ткань продуцирует широкий диапазон хемоаттрактантов в количестве, пропорциональном ее объему [6]. Жировая ткань получила статус эндокринного органа благодаря множеству разных факторов, которые она секретирует. Среди этих факторов (адипокинов) — резистин, лептин, ФНО- α (фактор некроза опухолей), адипонектин, фибриноген, интерлейкин 6, ингибитор активатора плазминогена 1, ангиотензиноген и др. Основные тканевые мишени действия адипокинов — печень, скелетная и сердечная мышцы, сосудистая мускулатура, включая эндотелиальные клетки, гладкомышечные клетки, моноциты-макрофаги. Некоторые адипокины, такие как ФНО- α , интерлейкин 6, ингибитор активатора плазминогена 1, активируют воспаление и тромбообразование. Ангиотензиноген (предшественник ангиотензина II) и лептин провоцируют артериальную гипертензию. Увеличение относительной массы висцеральной ткани, которая секретирует большую часть провоспалительных адипокинов и вазоактивных соединений, сопровождается снижением вазодилатации, повышенным взаимодействием лейкоцитов и эндоте-

лиальных клеток, повышением свертываемости крови. Таким образом, в результате разрастания висцеральной жировой ткани создаются условия для развития сосудистого поражения и симптомокомплекса атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний. Для метаболического синдрома характерно как отложение холестерина в интимае сосудов, так и кальцификация сосудистой стенки, то есть при висцеральном ожирении наблюдается нарушение гомеостаза кальция.

Самым трудным для понимания остается вопрос: почему начинается увеличение массы висцерального жира, какие существуют механизмы регуляции распределения жира между разными отделами жировой ткани? Основным потребителем жирных кислот является миоцит. Резистентность к инсулину в миоците развивается в ответ на избыточное содержание жирных кислот в околоклеточном пространстве, в конечном счете — на увеличение содержания жирных кислот в крови [43]. У мужчин недостаточное развитие мышечной ткани приводит к относительной дистрофии подкожной жировой ткани, увеличению печеночной секреции жирных кислот в кровь и, как следствие, — к гипертрофии адипоцита висцеральной жировой ткани.

Если этнические различия в частоте встречаемости метаболического синдрома можно объяснить разным генотипом, социальные различия — образом жизни, половые различия — разным действием половых гормонов, то какие механизмы лежат в основе увеличения частоты встречаемости метаболического синдрома и его патологических проявлений — атеросклероза, кардио- и цереброваскулярных заболеваний, диабета II типа в старших возрастных группах [29]? При этом тенденция к непрерывному возрастанию числа лиц с метаболическим синдромом, наблюдаемая в пожилом и старческом возрасте, как бы «замирает» на отметке «74 года». Впервые вопрос об ассоциации метаболического синдрома с возрастом был введен в повестку дня на XIV Международном симпозиуме по атеросклерозу, который проводил Фонд Лоренцини в Риме в 2006 г. На секции «Aging» было представлено семь докладов, четыре из которых были посвящены факторам, влияющим на поражение сосудистой стенки, один — связи холестерина и смертности в старшей возрастной группе, один — воспалению, которое регистрировалось по уровню С-реактивного белка, один — продукции желчи у лиц пожилого возраста. Таким образом, в представленных докладах рассматривались, в основном, проблемы возрастного изменения метаболизма холестерина, воспаления и его связи с метаболическим синдромом и возрастного изменения сосудистой стенки. Несмотря на то,

что в программу симпозиума было включено немало докладов, посвященных разным аспектам метаболического синдрома, основная тематика на этом симпозиуме была выдержана в традиционном стиле, то есть в рамках холестериновой модели атеросклероза. Инсулинорезистентность и метаболический синдром были как бы «выдавлены» в область интересов диабетологов. Это можно объяснить тем, что в старшей возрастной группе наблюдается большая степень ассоциации смертности с повышенным уровнем глюкозы и артериальным давлением, нежели с повышенным уровнем общего холестерина или холестерина ЛПНП. В старшей возрастной группе более отчетливо проявляется симптоматика атеросклероза как воспалительного процесса, который является (как показано выше) одним из следствий дисфункции жировой ткани. Каждый год 30 % населения умирает от сердечно-сосудистых заболеваний, из них 85 % — это люди старше 65 лет. Основная причина смерти — изменение эндотелия, которое, на наш взгляд, является следствием дисфункции жировой ткани. В общем случае, возрастная дисфункция жировой ткани может лежать в основе метаболических нарушений, которые имеют летальный исход. Тем не менее, сегодня исследователи еще далеки от понимания причин, приводящих к увеличению с возрастом частоты встречаемости атеросклероза, диабета II типа и их осложнений — инфаркта миокарда и инсульта. Сегодня по-прежнему жива точка зрения, что возраст — это временной фактор, позволяющий медленно развивающимся метаболическим нарушениям полностью проявиться, то есть подтверждается высказанное Н. Аничковым предположение, что атеросклероз — это «особое заболевание, лишь достигающее в старости резкого развития, но начинающееся уже в гораздо более раннем возрасте». Однако если метаболические нарушения — это случайное явление, обусловленное рядом независимых факторов, например генетической предрасположенностью, образом жизни и тому подобным, почему атеросклероз и/или диабет II типа диагностируют практически у всех людей, достигших определенного возраста? Может ли это быть следствием случайного явления или здесь угадывается некая закономерность?

Холестериновая модель атеросклероза, предложенная Н. Аничковым, может вполне достойно встретить свой столетний юбилей. За эти годы были проведены исследования, которые позволили понять, что метаболические пути глюкозы, жирных кислот и холестерина тесно переплетены и составляют единый комплекс, обеспечивающий энергетические потребности организма и выполнение им репродуктивной

функции. В. М. Дильман указывал на то, что репродуктивный цикл у женщин зависит от уровня жирных кислот в крови, то есть от метаболизма энергетического субстрата. Но эта система метаболических связей не способна функционировать вечно, она существует благодаря свойству адипоцита увеличивать свой размер. Жировая ткань аккумулирует излишки энергетических субстратов, тем самым обеспечивая поддержание гомеостаза глюкозы, жирных кислот и холестерина.

Атеросклероз, диабет II типа, кардио- и цереброваскулярные заболевания, проявляющиеся в старшей возрастной группе, являются предметом геронтологии. В геронтологии же исторически сложилась ситуация, когда метаболические процессы, лежащие в основе функционирования многоклеточного организма как системы, оказались вне сферы ее интересов. Исследования в геронтологии традиционно посвящены выявлению генов старения, клеточному старению и смерти, сбоям в центральной регулирующей системе (эпифиз, гипоталамус), окислительному стрессу, опухолевому росту, ограничению энергетической ценности питания и так далее, то есть, фактически, отдельным компонентам функционирования организма как системы [27]. Из приведенного перечня к метаболическим процессам имеет, казалось бы, отношение только ограничение энергетической ценности питания. Между тем, гены, так или иначе связанные со старением, регуляторные системы клеток и организма, окислительный стресс и малигнизация тканей могут быть объединены в рамках системного процесса функционирования организма как целого, в котором энергетические потоки играют не последнюю роль. По нашему мнению, настало время сделать предметом геронтологии еще один аспект существования живого организма — системный энергетический метаболизм, то есть достижения в области этиологии атеросклероза и диабета II типа объединить с тем знанием, которое наработала геронтология. Понимание этого выразилось в предварительном наброске программы исследований «Метаболические аспекты старения и долголетия», опубликованной в брошюре «Наука против старения» (М., 2008. С. 21–23).

В основе этой программы лежит представление о функционировании метаболического узла. Именно через этот узел проходит поток энергии, а его роль состоит в поддержании стационарности этого потока с целью создания гомеостатических условий, или постоянства внутренней среды. Внутренняя среда организма является внешней по отношению к отдельной клетке. Клетка может выполнять свои функции в оптимальных условиях внешней среды,

одним из факторов которой является стационарный поток энергетических субстратов. В метаболическом узле гомеостаз глюкозы и жирных кислот обеспечивается за счет сброса избытка субстратов в жировую ткань. Тот факт, что масса жировой ткани непрерывно возрастает после окончания периода роста многоклеточного организма, свидетельствует о том, что поток энергии в организм превышает ее расходование. Разрастание жировой ткани имеет свои физиологические пределы, которые определяются размерами адипоцита. Однако по-прежнему открытым остается вопрос, является ли увеличение массы жировой ткани следствием гипертрофии эритроцита или гиперплазии. Также необходимо выяснить, почему разрастается, преимущественно, висцеральная жировая ткань, которой не свойственно накапливать жир. Жирные кислоты из висцеральной жировой ткани поступают в печень, то есть она, фактически, контролирует уровень триглицеридов в крови. В свою очередь, триглицериды крови через систему липопротеидов тесно связаны с метаболизмом холестерина, с продукцией желчи и половых гормонов. Таким образом, функция висцеральной жировой ткани состоит в регуляции потока энергии в организм (посредством желчи через кишечник) и репродуктивной функции. Если принять во внимание, что половые гормоны регулируют пролиферацию подкожной жировой ткани и мышечной ткани, то роль висцеральной жировой ткани значительно расширится.

Разрастание именно висцеральной жировой ткани является триггером, запускающим патологический процесс. Патология развивается как в ответ на увеличение массы самой ткани, так и на возрастание содержания циркулирующих жирных кислот. Увеличение массы жировой ткани инициирует воспаление, а увеличение концентрации жирных кислот приводит к аккумуляции жира в нежировых тканях, которая имеет такие следствия, как инсулинорезистентность, апоптоз, окислительный стресс, дифференциацию клеток по адипоцитоподобному фенотипу и целый ряд других явлений, среди которых можно назвать и структурно-функциональную перестройку митохондрий. Инсулинорезистентность, вызываемая накоплением в клетке жирных кислот, индуцирует увеличение концентрации глюкозы в клетке. Избыток жирных кислот и глюкозы в крови и околоклеточном пространстве делают возможным проявление глюкозо- и липотоксичности. Предлагаемая программа научных исследований нацелена на изучение этих явлений и выяснение их связи со старением организма.

Литература

1. Ahrens E. H. Jr. Carbohydrates, plasma triglycerides, and coronary heart disease // *Nutr. Rev.* 1986. Vol. 44. P. 60–64.
2. Alexander C. M., Landsman P. B., Teutsch S. M., Haffner S. M. NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older // *Diabetes.* 2003. Vol. 52. P. 1210–1214.
3. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease // *New Engl. J. Med.* 2002. Vol. 346. P. 1221–1231.
4. Banerji M. A., Lebowitz J., Chaiken R. L. et al. Relationship of visceral adipose tissue and glucose disposal is independent of sex in black NIDDM subjects // *Amer. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 1997. Vol. 273. P. E425–E432.
5. Bloomgarden Z. T. Fat metabolism and diabetes: 2003 American Diabetes Association postgraduate course // *Diabetes Care.* 2003. Vol. 26. P. 2198–2203.
6. Boulomieu A., Castella L., Lafontan M. Adipose tissue lymphocytes and macrophages in obesity and insulin resistance: markers or markers, and which comes first? // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008. Vol. 28. P. 1211–1213.
7. D'Eon T. M., Souza S. C., Aronovitz M. et al. Estrogen regulation of adiposity and fuel partitioning. Evidence of genomic and non-genomic regulation on lipogenic and oxidative pathways // *J. Biol. Chem.* 2005. Vol. 280. P. 35983–35991.
8. De Nino W. F., Tchernoff A., Dionna I. J. et al. Contribution of abdominal adiposity to age-related differences in insulin sensitivity and plasma lipids in healthy non-obese women // *Diabetes.* 2001. Vol. 24. P. 925–932.
9. DeFronzo R. A. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. // *Med. Clin. N. Amer.* 2004. Vol. 88. P. 787–835.
10. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of high level of high blood cholesterol in adults: executive summary of the Third Report of the national Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of high level of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) // *J.A.M.A.* 2001. Vol. 285. P. 2486–2497.
11. Ferranini E., Haffner S. H., Mitchell B. D., Stern M. P. Hyperinsulinemia: the key feature of cardiovascular metabolic syndrome // *Diabetologia.* 1991. Vol. 34. P. 416–422.
12. Flegal K. M., Carrol M. D., Ogden C. L., Johnson C. L. Overweight and obesity in the United States: prevalence and trends. 1960–1994 // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Desord.* 1998. Vol. 22. P. 39–47.
13. Flegal K. M., Carrol M. D., Ogden C. L., Johnson C. L. Prevalence and trends in obesity among US adults. 1999–2000 // *J.A.M.A.* 2002. Vol. 288. P. 1723–1727.
14. 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. Vol. 287. P. 356–359.
15. Gambert S. R., Pinkstaf S. Emerging epidemic: diabetes in older adults: demography, economic impact, and pathophysiology // *Diabetes Spectrum.* 2006. Vol. 19. P. 221–228.
16. Goodpaster B. H., Kelley D. E., Thaete F. L. et al. Skeletal muscle attenuation determined by computed tomography is associated with skeletal muscle lipid content // *J. appl. Physiol.* 2000. Vol. 89. P. 104–110.
17. Goodpaster B. H., Krishnaswami S., Harris T. B. et al. Obesity, regional fat distribution and the metabolic syndrome in older men and women // *Arch. intern. Med.* 2005. Vol. 165. P. 777–783.
18. Gregg E. W., Cheng Y. J., Cadwell B. L. et al. Secular trends in cardiovascular disease risk factors according to body mass index in US adults // *J.A.M.A.* 2005. Vol. 293. P. 1868–1874.
19. Grundy S. M., Cleeman J. I., Daniels S. R. et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association /National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement: executive summary // *Circulation.* 2005. Vol. 112. P. e285–e290.
20. Haller H. Epidemiologie und assoziierte Risikofactoren der Hyperlipoproteinemia // *Z. ges. inn. Med.* 1977. Vol. 32. P. 124–128.

21. *Hegel R. A.* Genes and environment in type 2 diabetes and atherosclerosis in Aboriginal Canadians // *Curr. Atheroscl. Rep.* 2001. Vol. 3. P. 216–221.
22. *Hubert H. B., Feinleib M., McNamara P. M., Castelli W. P.* Obesity as independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study // *Circulation.* 1983. Vol. 67. P. 968–977.
23. *K. George M.M., Alberti, Zimmet P., Shaw J.* The IDF epidemiology task force consensus group: Metabolic syndrome: a new worldwide definition // *Lancet.* 2005. Vol. 366. P. 1059–1062.
24. *Knowler W. C., Pettitt D. J., Saad M. F. et al.* Obesity in the Pima Indians: its magnitude and relationship with diabetes // *Amer. J. clin. Nutr.* 1991. Vol. 53. P. 1543S–1551S.
25. *Lewis G. F., Carpentier A., Adeli Kh., Giacca A.* Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes // *Endocr. Rev.* 2002. Vol. 23. P. 201–229.
26. *Maggio M., Lauretani F., Ceda G. P. et al.* Association of gormon desregulation with metabolic syndrome in older women: data from the In CHIATI study // *Amer. J. Physiol. Endocr. Metab.* 2007. Vol. 292. P. E353–E358.
27. *McLean A. S., Le Couteur D. G.* Aging biology and geriatric clinical pharmacology // *Pharmacol. Rev.* 2004. Vol. 56. P. 163–184.
28. *Meneilly G. S.* Pathophysiology of diabetes in the elderly // In: *Diabetes in old age.* 2nd ed. Sinclair A.J., Finnucan P. eds. Chichester U.K., John Wiley & sons. 2001. P. 155–164.
29. *Mozzafarian D., Kamineni A., Prineas R. J., Siscovick D. S.* Metabolic syndrome and mortality in older adults // *Arch. Intern. Med.* 2008. Vol. 168. P. 969–978.
30. *Obisesan T. O., Aliyu M. H., Bond V. A. et al.* Ethnic and age-related fat free mass loss in older Americans: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) // *BMC Publ. Hlth.* 2005. Vol. 5. P. 41–49.
31. *Pan D., Lillioja S., Kriketos A. et al.* Skeletal muscle triglyceride levels are inversely related to insulin action // *Diabetes.* 1997. P. 983–988.
32. *Prentice A. M., Hennig B. J., Fulford A. J.* Evolutionary origin of the obesity epidemic: natural selection of thrifty genes or genetic drift following predation release? // *Int. J. Obesity.* 2008. Vol. 32. P. 1607–1610.
33. *Razak F., Anand S., Vuksak V. et al.* Ethnic differences in the relationship between obesity and glucose-metabolic abnormalities: a cross-sectional population-based study // *Int. J. Obesity.* 2005. Vol. 29. P. 656–667.
34. *Reaven G. H.* Role of insulin resistance in human disease // *Diabetes.* 1988. Vol. 37. P. 124–128.
35. *Reznick H. E., Harris M. I., Brock D. B.* American Diabetes Association: diabetes diagnostic criteria, advancing age and cardiovascular disease risk profiles: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey // *Diabetes Care.* 2000. Vol. 23. P. 176–180.
36. *Ross R., Freeman J., Hudson R., Janssen I.* Abdominal obesity, muscle composition, and insulin resistance in premenopausal women // *J. clin. Endocr.* 2002. Vol. 87. P. 5044–5051.
37. *Scuteri A., Najjar S. S., Morrell C. H., Lakatta E. G.* Cardiovascular Heart Study. The metabolic syndrome in older individuals: prevalence and prediction of cardiovascular events: the Cardiovascular Heart Study // *Diabetes Care.* 2005. Vol. 28. P. 882–887.
38. *Shimokata H., Muller D. C., Fley J. L. et al.* Age as independent determinant of glucose tolerance // *Diabetes.* 1991. Vol. 40. P. 44–51.
39. *Unger R. H., Orce L.* Diseases of liporegulation: new perspective on obesity and related disorders // *The FASEB J.* 2001. Vol. 15. P. 312–321.
40. *Vague J.* Sexual differentiation, a factor affecting the forms of obesity // *Presse med.* 1947. Vol. 30. P. 339–340.
41. WHO. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultations. Geneva: WHO, 1999.
42. *Xue F., Michels K. B.* Diabetes, metabolic syndrome, and breast cancer: a review of the current evidence // *Amer. J. clin. Nutr.* 2007. Vol. 86. P. 8238–8358.
43. *Yu C., Chen Y., Cline G.W. et al.* Mechanisms by which fatty acids inhibit insulin activation of insulin receptor substrate 1 (IRS 1)-associated phosphatidylinositol 3 kinase activity in muscle // *J. biol. Chem.* 2002. Vol. 277. P. 50230–50236.
44. *Zhou Y. T., Gayburn P., Karim A. et al.* Lipotoxic heart disease in obese rats: implications for human obesity // *PNAS.* 2000. Vol. 97. P. 1784–1789.

Adv. gerontol. 2009. Vol. 22, № 1. P. 129–138

E. V. Tereshina

METABOLIC ABNORMALITIES AS A BASIS FOR AGE-DEPENDENT DISEASES AND AGING? UNSOLVED PROBLEMS

Russian Research Center of Gerontology, 16, 1st Leonova str., Moscow 129226; e-mail: winterel@mail.ru

Metabolic syndrome (MS) is a number of certain criteria reflecting abnormalities in lipid and glucose metabolism. These abnormalities are considered to be a reason for atherosclerosis, cardiovascular diseases (CVD) and diabetes mellitus type 2. The prevalence of CVD among those with diabetes is 3–5 folds higher than without diabetes. MS demonstrates ethnic and gender variants, its frequency depends on the lifestyle and age. Attention to MS has been attracted in the last decades induced by the obesity epidemic in US. The adipose tissue and high triglyceride blood levels have been regarded as hallmark of MS. It has appeared that metabolic ways of cholesterol, fat and glucose were tightly connected and united in a system of energy expenditure and reproduction. The high prevalence of MS, heart attacks and diabetes in the elderly population makes the evidence of age to be an independent risk factor of the development of metabolic abnormalities. But this problem is still out of the field of interest in gerontology. There exist a number of unsolved questions concerning the function of visceral adipose tissue, the role of free fatty acids in the insulin resistance, mechanisms of inflammation in the old age and so on that can be an object of gerontology. So, a program of advanced researches in this field is discussed.

Key words: *insulin resistance, adipose tissue, metabolic abnormalities, age*