

Исследование RUSS-AGE: маркеры углеводного обмена и их динамика в разных возрастных группах здоровой популяции РФ

А.К. Ильющенко^{✉1}, А.Е. Веряскина^{1,2}, Л.В. Мачехина¹, А.А. Мельницкая¹, О.Н. Ткачева¹, А.А. Тяжелников¹, В.С. Полуниин¹, А.В. Юмукян³, И.Д. Стражеско¹

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия;

³ГБУЗ «Городская поликлиника №220» Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Одной из важных задач современной науки является поиск ключевых биомаркеров старения различных систем организма. Параметры углеводного обмена играют важную роль в поддержании жизнедеятельности. С возрастом распространенность нарушений углеводного обмена увеличивается, однако динамика изменений отдельных маркеров остается недостаточно изученной. В связи с этим актуально исследовать закономерности изменений маркеров углеводного обмена в различных возрастных группах среди здоровых участников, что и является целью исследования RUSS-AGE.

Цель. Оценить изменения маркеров углеводного статуса (адипонектина, лептина, глюкозы, гликированного гемоглобина, инсулина и карбоксиметиллизина – КМЛ) в разных возрастных группах здоровой российской популяции.

Материалы и методы. Исследование выполнено на базе ОСП РГНКЦ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» совместно с ГБУЗ «Городская поликлиника №220» г. Москвы. В исследуемую группу включались лица от 18 лет, которые подписывали форму информированного согласия; критериями исключения послужили наличие острого заболевания, обострение хронического заболевания или хирургического вмешательства в течение последнего месяца, хронические возраст-ассоциированные заболевания умеренной и тяжелой степени выраженности. Совершен забор образцов крови с дальнейшей оценкой маркеров старения: глюкоза (ферментативный ультрафиолетовый метод), инсулин (хемилюминесцентный иммуноферментный анализ), гликированный гемоглобин (калориметрический метод), КМЛ, адипонектин, лептин – иммуноферментный анализ. Исследование одобрено локальным этическим комитетом (протокол №59 от 13.09.2022). Статистический анализ проводился с помощью языка программирования R версии 4.4.0. Порог значимости для приводимых в статье значений *p*-value равен 0,05.

Результаты. В исследование включены 711 участников, которые распределены на 8 возрастных групп. По данным межгруппового сравнения выявлена статистически значимая прямая связь возраста с адипонектином ($p < 0,001$), глюкозой ($p < 0,001$) и гликированным гемоглобином ($p < 0,001$). Значимая корреляция с возрастом не выявлена у лептина ($p = 0,116$), инсулина ($p = 0,078$) и КМЛ ($p = 0,506$). После проведения статистического анализа методом построения линейных регрессий для оценки зависимости переменных от возраста установлено, что только адипонектин, глюкоза и гликированный гемоглобин значительно повышаются с возрастом ($p < 0,001$).

Заключение. В ходе исследования удалось выявить значимое повышение адипонектина, глюкозы и гликированного гемоглобина, при этом у лептина, инсулина и КМЛ значимая корреляция с возрастом утеряна.

Ключевые слова: старение, углеводный обмен, глюкоза, инсулин, гликированный гемоглобин, карбоксиметиллизин, адипонектин, лептин
Для цитирования: Ильющенко А.К., Веряскина А.Е., Мачехина Л.В., Мельницкая А.А., Ткачева О.Н., Тяжелников А.А., Полуниин В.С., Юмукян А.В., Стражеско И.Д. Исследование RUSS-AGE: маркеры углеводного обмена и их динамика в разных возрастных группах здоровой популяции РФ. Consilium Medicum. 2024;26(12):820–826. DOI: 10.26442/20751753.2024.12.203010

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Ильющенко Анна Константиновна – мл. науч. сотр. лаб. биомаркеров старения, врач-гериатр лаб. биомаркеров старения ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: Ilyushchenko_ak@rgnkc.ru; SPIN-код: 5507-2852

Веряскина Арина Евгеньевна – стажер лаб. биомаркеров старения ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», студентка фак-та фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова»

Мачехина Любовь Викторовна – канд. мед. наук, зав. лаб. биомаркеров старения ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». SPIN-код: 6453-5835

Мельницкая Александра Андреевна – мл. науч. сотр. лаб. биомаркеров старения, врач-гериатр лаб. биомаркеров старения ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». SPIN-код: 7716-9894

Ткачева Ольга Николаевна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». SPIN-код: 6129-5809

Тяжелников Андрей Александрович – д-р мед. наук, проф. каф. общественного здоровья и здравоохранения им. Ю.П. Лисицина ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». SPIN-код: 4251-4544

✉ Anna K. Ilyushchenko – junior researcher, Pirogov Russian National Research Medical University.

E-mail: Ilyushchenko_ak@rgnkc.ru; ORCID: 0000-0002-3544-5347; Researcher ID: GXV-4937-2022; Scopus ID: 58304147800

Arina E. Veriaskina – trainee, Pirogov Russian National Research Medical University, Lomonosov Moscow State University. ORCID: 0009-0008-6926-2195

Lubov V. Matchekhina – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0002-2028-3939; Researcher ID: Y-4534-2019

Aleksandra A. Melnitskaia – junior researcher, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0009-0009-0858-2053

Olga N. Tkacheva – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Director of the Russian Gerontological Research and Clinical Center, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0002-4193-688X

Andrey A. Tyazhelnikov – D. Sci. (Med.), Russian National Research Medical University. Researcher ID: ACK-4489-2022; Scopus ID: 57200694228

RUSS-AGE study: Markers of carbohydrate metabolism and their time course in different age groups of a healthy population of the Russian Federation

Anna K. Ilyushchenko^{✉1}, Arina E. Veriaskina^{1,2}, Lubov V. Matchekhina¹, Aleksandra A. Melnitskaia¹, Olga N. Tkacheva¹, Andrey A. Tyazhelnikov¹, Valeriy S. Polunin¹, Alexander V. Iumukian³, Irina D. Strazhesko¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

³City Outpatient Clinic No. 220, Moscow, Russia

Abstract

Background. One of the important tasks of modern science is to search for key biomarkers of aging of various body systems. Parameters of carbohydrate metabolism play an essential role in maintaining vital activity. The prevalence of carbohydrate metabolism disorders increases with age, but the time course of changes in individual markers remains poorly understood. Therefore, it is important to investigate the patterns of changes in carbohydrate metabolism markers in different age groups among healthy participants, which is the objective of the RUSS-AGE study.

Aim. To evaluate changes in carbohydrate status markers (adiponectin, leptin, glucose, glycated hemoglobin, insulin, and carboxymethyllysine – CML) in different age groups of a healthy Russian population.

Materials and methods. The study was conducted at the Pirogov Russian National Research Medical University in collaboration with the Moscow City Outpatient Clinic No. 220. The study group included subjects 18 years of age and older who signed an informed consent form; the exclusion criteria were current acute disease, exacerbation of a chronic disease, surgical intervention within the last month, and moderate to severe chronic age-associated diseases. Blood samples were taken to measure aging markers: glucose (enzymatic ultraviolet method), insulin (chemiluminescent enzyme immunoassay), glycated hemoglobin (calorimetric method), CML, adiponectin, and leptin (enzyme immunoassay). The study was approved by the local ethics committee (Minutes No. 59 dated 13.09.2022). Statistical analysis was carried out using the R programming language version 4.4.0. The significance threshold for the *p*-value values given in the article is 0.05.

Results. The study included 711 participants, which were divided into eight age groups. According to the intergroup comparison, a statistically significant direct relationship of age with adiponectin ($p < 0.001$), glucose ($p < 0.001$), and glycated hemoglobin ($p < 0.001$) was found. No significant correlation with age was found for leptin ($p = 0.116$), insulin ($p = 0.078$), and CML ($p = 0.506$). After conducting a statistical analysis using linear regression to assess the dependence of variables on age, it was found that only adiponectin, glucose, and glycated hemoglobin significantly increase with age ($p < 0.001$).

Conclusion. The study showed a significant increase in adiponectin, glucose, and glycated hemoglobin, while leptin, insulin and CML had no significant correlation with age.

Keywords: aging, carbohydrate metabolism, glucose, insulin, glycated hemoglobin, carboxymethyllysine, adiponectin, leptin

For citation: Ilyushchenko AK, Veriaskina AE, Matchekhina LV, Melnitskaia AA, Tkacheva ON, Tyazhelnikov AA, Polunin VS, Iumukian AV, Strazhesko ID. RUSS-AGE study: Markers of carbohydrate metabolism and their time course in different age groups of a healthy population of the Russian Federation. *Consilium Medicum*. 2024;26(12):820–826. DOI: 10.26442/20751753.2024.12.203010

Введение

В настоящее время наблюдаются значительные изменения в структуре населения, обусловленные увеличением средней продолжительности жизни. Если в 2015 г. число людей старше 65 лет составило 617 млн (8,5% всего населения), то к 2050 г. ожидается, что оно возрастет до 1,6 млрд человек, что составит приблизительно 17% от общей численности населения [1]. По этой причине обеспечение здорового и активного долголетия для растущего числа пожилых людей становится критически важным вопросом современного общества.

Хотя с возрастом риск развития различных заболеваний достоверно повышается, состояние здоровья пожилых людей может существенно различаться. Это подтверждает, что хронологический возраст не всегда является точным показателем изменений, происходящих в организме, и не учитывает фактическое снижение его биологических функций. В связи с этим крайне важно определение биоло-

гического возраста, оценка которого основывается на анализе ряда биомаркеров, отражающих реальное состояние организма.

В процессе старения происходят изменения углеводного обмена, которые впоследствии повышают восприимчивость организма к развитию различных патологических состояний, включая сердечно-сосудистые заболевания и преждевременную смертность от них [1]. Кроме того, с нарушением метаболизма углеводов связаны такие нейродегенеративные заболевания, как болезни Альцгеймера и Паркинсона [2].

В связи с многофакторным влиянием углеводного обмена на состояние организма изучение его биомаркеров становится необходимым для прогнозирования темпов старения и риска развития возраст-ассоциированных заболеваний.

Изменения метаболизма глюкозы оказывают влияние на секрецию инсулина, повышенные концентрации которого

Полунин Валерий Сократович – д-р мед. наук, проф. каф. общественного здоровья и здравоохранения им. Ю.П. Лисицина ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». SPIN-код: 3491-4908

Иумукян Александр Викторович – врач-методист ГБУЗ «Городская поликлиника №220». SPIN-код: 6253-0419

Стражеско Ирина Дмитриевна – д-р мед. наук, проф., зам. дир. по трансляционной медицине ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». SPIN-код: 9049-7884

Valeriy S. Polunin – D. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0002-2681-8527; Researcher ID: AAB-7629-2021; Scopus ID: 54889951800

Alexander V. Iumukian – medical methodologist, City Outpatient Clinic No. 220. ORCID: 0000-0002-2529-8283

Irina D. Strazhesko – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0002-3657-0676

приводят к значительному клеточному стрессу, дисфункции митохондрий и повышенному образованию свободных радикалов [1, 2]. Также гиперинсулинемия и сопутствующая ей инсулинорезистентность являются важными факторами риска сахарного диабета 2-го типа (СД 2) и сердечно-сосудистых заболеваний. В работах на мышиных моделях и людях показано, что повышенные концентрации инсулина преобразуют фенотип гепатоцитов, адипоцитов и нейронов на характерный для стареющих клеток [2]. Таким образом, инсулин может играть существенную роль в развитии возрастных заболеваний и ускорении темпов старения. С учетом прямой связи гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) с уровнем глюкозы он также является предиктором многих возраст-ассоциированных заболеваний. Также некоторые пути формирования карбоксиметиллизина (КМЛ), относящегося к конечным продуктам гликирования, требуют участия глюкозы [3]. Роль КМЛ в процессах старения и развитии возраст-ассоциированных заболеваний является предметом научных дискуссий. Неоспорима связь углеводного обмена и жировой ткани, возрастные изменения клеточных процессов которой влияют на синтез и секрецию адипокинов. Одним из них является адипонектин, который обладает большим влиянием на процессы метаболизма и общее состояние организма [2]. Показано, что он повышает чувствительность к инсулину, предупреждая развитие СД 2, благоприятно влияет на липидный профиль и обладает антиатеросклеротическим эффектом [4, 5]. Все перечисленное свидетельствует о роли адипокина в процессе старения, поэтому изучение трендов его изменений имеет большое значение.

Другим адипокином является лептин, который помимо периферической активности способен проходить через гематоэнцефалический барьер и воздействовать на структуру центральной нервной системы. Таким образом, он модулирует пищевое поведение, расход энергии, обмен жиров и глюкозы, а также сердечно-сосудистый тонус, включая артериальное давление и активность симпатической нервной системы [6]. Поскольку многие из этих процессов крайне важны для организма, резистентность к нему может привести к повышенному риску развития метаболических заболеваний, включая ожирение, СД 2 и артериальную гипертензию [6].

Таким образом, нарушения углеводного обмена и жировой ткани приводят к ускоренным темпам старения и сокращению продолжительности жизни. При этом возраст является сильнейшим из известных на данный момент факторов риска нарушений метаболизма углеводов [1]. Именно поэтому анализ тенденций приведенных биомаркеров в процессе здорового старения позволит улучшить понимание механизмов, заложенных в возрастных изменениях.

Материалы и методы

Поперечное когортное исследование проведено в период с 2022 по 2024 г. в рамках совместной работы обособленного структурного подразделения ОСП РГНКЦ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» совместно с ГБУЗ «Городская поликлиника №220» г. Москвы.

Критерии включения:

- 1) подписанная форма информированного согласия;
- 2) возраст 18 лет и старше на момент включения в исследование.

Критерии невключения:

- 1) наличие острого заболевания, обострения хронического заболевания или хирургическое вмешательство в течение последнего месяца;
- 2) хронические возраст-ассоциированные заболевания умеренной и тяжелой степени выраженности.

Совершен забор образцов крови участников с дальнейшей оценкой маркеров старения: глюкоза (ферментативный УФ-метод), инсулин (хемилюминесцентный иммунофер-

ментный анализ), HbA_{1c} (калориметрический метод), КМЛ, адипонектин, лептин – иммуноферментный анализ.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом (протокол №59 от 13.09.2022).

Статистический анализ проводился с помощью языка программирования R версии 4.4.0. На первом этапе проведен анализ данных методами описательной статистики. Для проверки выборок на отклонения от нормального распределения использовался критерий Шапиро–Уилка. Числовые переменные оказались с распределением, отличным от нормального, описаны следующим образом: число непропущенных значений (N); медиана (Me); значения 1 и 3-го квартиля (Q1; Q3). Для сравнения групп использовались критерий Манна–Уитни в случае двух групп и критерий Краскелла–Уоллиса – если групп более чем две. Категориальные переменные описаны с помощью абсолютных и относительных чисел участников. Для сравнения использовались критерий χ^2 и точный критерий Фишера.

Порог значимости для приводимых в статье значений *p*-value равен 0,05.

Для оценки связи лабораторных маркеров с возрастом использовался метод графического представления результатов оценки линейных регрессий для построения кривой связи переменных. Если *p*-value < 0,05 для анализа биомаркера, то биомаркер меняется с возрастом. Направление линии вверх указывает на положительную ассоциацию маркера с возрастом, направление линии тренда вниз – на отрицательную ассоциацию.

Результаты

В исследование включены 711 участников, которые распределены в 8 возрастных групп, общая характеристика исследуемой группы представлена в табл. 1.

Для оценки динамики маркеров углеводного обмена проведено межгрупповое сравнение, результаты которого представлены в табл. 2.

По результатам межгруппового сравнения получены следующие результаты: медианные значения глюкозы, HbA_{1c} и инсулина во всех возрастных группах не выходят за пределы референсных значений. Для адипонектина, лептина и КМЛ референсные значения отсутствуют в связи с малой распространенностью в клинической практике. По данным межгруппового сравнения выявлена статистически значимая корреляция в разных возрастных группах с адипонектином (*p* < 0,001), глюкозой (*p* < 0,001), HbA_{1c} (*p* < 0,001).

В ходе исследования проведен анализ линейных регрессий для каждого маркера углеводного обмена. Показано, что концентрация адипонектина достоверно (*p* < 0,001) возрастает с увеличением возраста (результаты представлены на рис. 1). Результаты 1 и 3-го квартилей также имеют тенденцию к увеличению значений с возрастом, при этом разница между ними также растет, увеличиваясь в 2 раза в группе 89–99 лет по сравнению с группой 18–29 лет. Также, судя по оценке квартилей Q1 и Q3, имел место большой разброс данных (см. табл. 2).

Уровень глюкозы также значимо меняется с возрастом в сторону увеличения (*p* < 0,001); рис. 2. Q1 и Q3 тоже линейно растут с возрастом, при этом увеличивается и разница между ними (см. табл. 2).

При проведении анализа для HbA_{1c} получены данные о его достоверном повышении с возрастом в (*p* < 0,001) в группах здоровых добровольцев российской популяции (рис. 3). Значения Q1 и Q3 также повышаются с возрастом, разрыв между ними сохраняется примерно одинаковым (см. табл. 2).

В то же время концентрации лептина (*p* = 0,116), инсулина (*p* = 0,078), КМЛ (*p* = 0,506) с возрастом значимо не меняются (рис. 4–6). Данные Q1, Q3 лептина, инсулина и в особенности КМЛ свидетельствуют об очень большом разбросе данных (см. табл. 2).

Таблица 1. Общая характеристика исследуемой группы

| Переменная | Параметр | 18–29 лет (n=106) | 30–39 лет (n=107) | 40–49 лет (n=99) | 50–59 лет (n=106) | 60–69 лет (n=98) | 70–79 лет (n=92) | 80–89 лет (n=70) | 90–97 лет (n=33) | p-value (между группами скорректировано, FDR) |
|--|--|-------------------|-------------------|------------------|-------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|---|
| Возраст, лет | Median (Q1–Q3) | 25 (22–28) | 34 (32–37) | 44 (41–46,5) | 54 (52–56,75) | 64 (62–67) | 74,5 (72–77) | 84 (82–85) | 93 (91–94) | <0,001 |
| Пол (n=711), абс. (%) | Женщины | 66 (62,26) | 74 (69,16) | 77 (77,78) | 77 (72,64) | 84 (84,85) | 84 (91,3) | 55 (78,57) | 25 (78,12) | <0,001 |
| | Мужчины | 40 (37,74) | 33 (30,84) | 22 (22,22) | 29 (27,36) | 15 (15,15) | 8 (8,7) | 15 (21,43) | 7 (21,88) | |
| Тип населенного пункта (n=711), абс. (%) | Городской | 106 (100) | 106 (99,07) | 97 (97,98) | 102 (96,23) | 99 (100) | 92 (100) | 67 (95,71) | 32 (100) | 0,047 |
| | Сельский | 0 (0) | 1 (0,93) | 2 (2,02) | 4 (3,77) | 0 (0) | 0 (0) | 3 (4,29) | 0 (0) | |
| Проживание (n=710), абс. (%) | В семье | 65 (61,32) | 90 (84,11) | 87 (87,88) | 88 (83,02) | 69 (69,7) | 35 (38,04) | 29 (42,03) | 13 (40,62) | <0,001 |
| | Интернат/дом престарелых/инвалидов и пр. | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (1,45) | 0 (0) | |
| | Один/одна | 23 (21,7) | 13 (12,15) | 12 (12,12) | 17 (16,04) | 29 (29,29) | 57 (61,96) | 39 (56,52) | 18 (56,25) | |
| | Совместное проживание (общее/с друзьями) | 18 (16,98) | 4 (3,74) | 0 (0) | 1 (0,94) | 1 (1,01) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (3,12) | |
| Семейное положение (n=710), абс. (%) | Брак без регистрации | 10 (9,43) | 11 (10,28) | 9 (9,09) | 7 (6,6) | 4 (4,04) | 1 (1,09) | 1 (1,45) | 0 (0) | <0,001 |
| | Вдовец/вдова | 1 (0,94) | 0 (0) | 2 (2,02) | 5 (4,72) | 26 (26,26) | 48 (52,17) | 43 (62,32) | 27 (84,38) | |
| | Женат/замужем | 24 (22,64) | 63 (58,88) | 62 (62,63) | 64 (60,38) | 40 (40,4) | 14 (15,22) | 14 (20,29) | 3 (9,38) | |
| | Никогда не был женат/замужем | 69 (65,09) | 23 (21,5) | 8 (8,08) | 5 (4,72) | 3 (3,03) | 3 (3,26) | 3 (4,35) | 1 (3,12) | |
| | Разведен/разведена/живут раздельно | 2 (1,89) | 10 (9,35) | 18 (18,18) | 25 (23,58) | 26 (26,26) | 26 (28,26) | 8 (11,59) | 1 (3,12) | |
| Образование (n=710), абс. (%) | Высшее | 89 (83,96) | 92 (85,98) | 84 (84,85) | 84 (79,25) | 76 (76,77) | 54 (58,7) | 47 (68,12) | 20 (62,5) | <0,001 |
| | Начальное или ниже | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (1,09) | 1 (1,45) | 4 (12,5) | |
| | Среднее | 16 (15,09) | 6 (5,61) | 5 (5,05) | 14 (13,21) | 18 (18,18) | 30 (32,61) | 19 (27,54) | 4 (12,5) | |
| | Ученая степень | 1 (0,94) | 9 (8,41) | 10 (10,1) | 8 (7,55) | 5 (5,05) | 7 (7,61) | 2 (2,9) | 4 (12,5) | |
| Работа в настоящее время (n=710), абс. (%) | Да | 94 (88,68) | 102 (95,33) | 98 (98,99) | 83 (78,3) | 34 (34,34) | 8 (8,7) | 2 (2,9) | 1 (3,12) | <0,001 |
| | Нет | 12 (11,32) | 5 (4,67) | 1 (1,01) | 23 (21,7) | 65 (65,66) | 84 (91,3) | 67 (97,1) | 31 (96,88) | |

Обсуждение

Данное исследование направлено на изучение тенденций биомаркеров углеводного обмена в различных возрастных группах здоровых лиц. Предыдущие исследования не включали в себя анализ аналогичной комбинации показателей, особенно в российской популяции. Выбранное нами сочетание биомаркеров позволяет произвести комплексную оценку возрастных изменений углеводного обмена и жировой ткани. В результате установлено, что уровни глюкозы, HbA_{1c} и адипонектина достоверно увеличиваются с

возрастом, в то время как концентрации инсулина, КМЛ и лептина значимо не меняются.

Схожие по дизайну исследования уровня адипонектина проводились в Японии на выборке из 21 100 человек и в США при участии 182 добровольцев от 32 до 75 лет [5, 7]. Несмотря на колоссальную разницу в числе участников и более узкий возрастной диапазон во втором исследовании, в обеих работах выявлена значимая положительная корреляция между адипонектином и возрастом. Предполагаемый механизм этого повышения заключается в снижении

Таблица 2. Параметры углеводного обмена в разных возрастных группах исследования RUSS-AGE

| Маркер, Ме (Q1 – Q3) | 18–29 лет (n=106) | 30–39 лет (n=107) | 40–49 лет (n=99) | 50–59 лет (n=106) | 60–69 лет (n=98) | 70–79 лет (n=92) | 80–89 лет (n=70) | 90–97 лет (n=33) | p-value (между группами скорректировано, FDR) |
|-----------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------|---|
| Адипонектин, мкг/мл | 13,42 (9,17–23,33) | 13,52 (8,09–21,26) | 11,48 (6,7–25,27) | 12,32 (7,2–17,83) | 11,94 (9,58–19,58) | 23,16 (12,4–31,49) | 23,8 (12,33–35,03) | 31,49 (21,55–48,33) | <0,001 |
| Лептин, нг/мл | 14,58 (7,46–61,04) | 15,23 (6,33–37,11) | 19,54 (6,76–39,23) | 13,84 (5,39–30,76) | 13,41 (6,38–28,26) | 18,41 (10,7–36,47) | 25,18 (10,89–51,09) | 27,07 (11,23–92,8) | 0,116 |
| HbA _{1c} , % | 5,1 (4,9–5,3) | 5,1 (4,9–5,4) | 5,3 (5–5,6) | 5,5 (5,3–5,7) | 5,5 (5,4–5,8) | 5,7 (5,43–5,9) | 5,8 (5,57–6,2) | 5,9 (5,55–6,1) | <0,001 |
| Глюкоза, ммоль/л | 4,3 (4,06–4,56) | 4,32 (4,16–4,59) | 4,46 (4,26–4,89) | 4,55 (4,26–4,92) | 4,61 (4,34–5,02) | 4,88 (4,57–5,28) | 4,89 (4,56–5,6) | 4,75 (4,5–5,41) | <0,001 |
| Инсулин, мкЕд/мл | 9,04 (6,78–12,34) | 7,69 (6,12–10,37) | 8,26 (5,68–11,09) | 7,08 (5,31–10,45) | 8,48 (6,32–11,84) | 9,59 (6,67–12,25) | 8,71 (6,31–12,16) | 8,86 (6,04–12,95) | 0,078 |
| КМЛ, нг/мл | 216,35 (96,01–443,51) | 155,84 (94,18–499,03) | 181,02 (80,0–377,81) | 227,06 (93,84–445,98) | 199,16 (86,06–421,25) | 236,62 (124,18–387,21) | 281,74 (77,75–498,24) | 180,36 (46,22–588,26) | 0,506 |

Рис. 1. Изменение уровня адипонектина с возрастом.

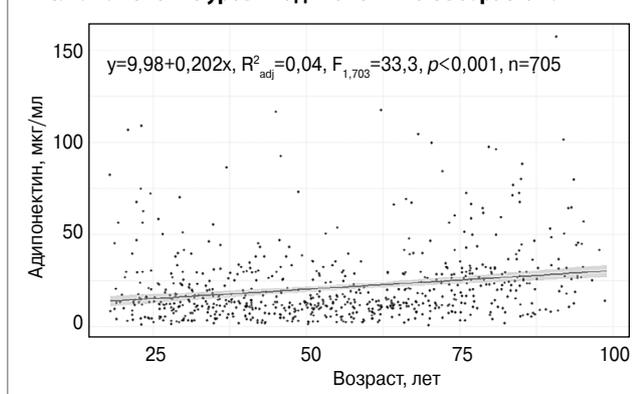
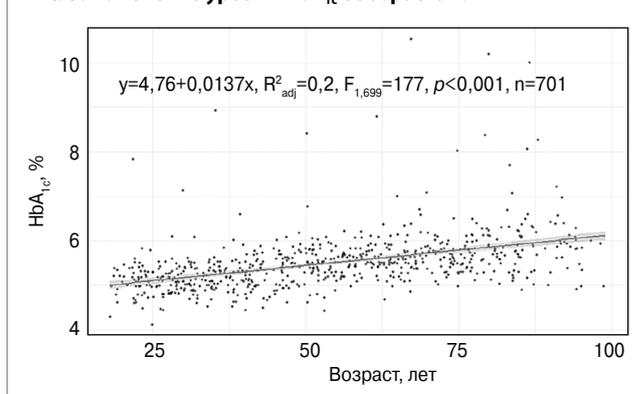
Рис. 3. Изменение уровня HbA_{1c} с возрастом.

Рис. 2. Изменение уровня глюкозы с возрастом.

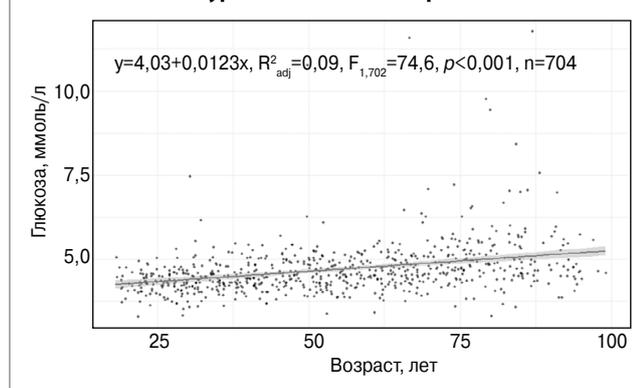
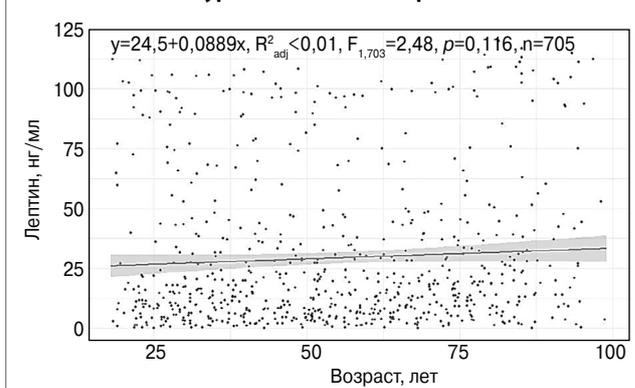


Рис. 4. Изменение уровня лептина с возрастом.

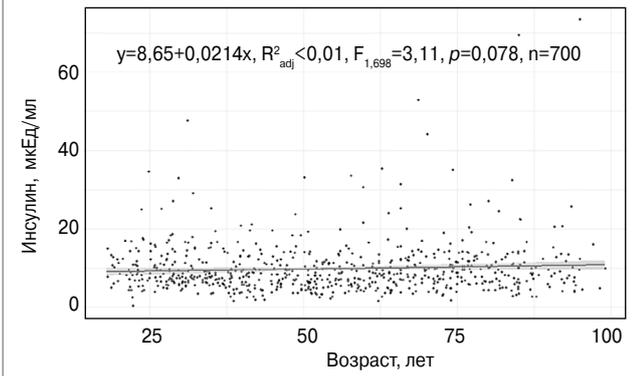


темпов биодegradации адипонектина с возрастом в ходе ухудшения работы почек. Этому соответствуют данные об обратной связи скорости клубочковой фильтрации с концентрацией адипонектина [8]. В польском исследовании на 125 добровольцах, разделенных на группы по возрасту и полу с учетом индекса массы тела, у женщин значимой корреляции между адипонектином и возрастом не выявлено ($p=0,5$), а у мужчин подъем концентрации наблюдался только в возрасте старше 70 лет [8]. По сравнению с исследованием RUSS-AGE выборка оказалась гораздо меньше, а распределение по возрасту – не таким равномерным, это могло сказаться на разнице результатов. Также повышение адипонектина у пожилых мужчин может быть обусловлено градуальным снижением концентрации тестостерона и дегидроэпиандростерон-сульфата, которые ингибируют секрецию адипокина [3, 5]. Учитывая рост распространенно-

сти метаболических заболеваний с возрастом, повышение адипонектина может иметь защитный характер [1]. Благодаря антиатеросклеротическому, противовоспалительному и кардиопротективному действию, а также способности повышать чувствительность к инсулину адипонектин обеспечивает более благоприятный профиль старения [9]. В то же время долгожители, в значительно меньшей степени подверженные развитию метаболических нарушений, имеют более высокие концентрации адипонектина [4].

Наше исследование не показало значимых изменений концентрации лептина с возрастом. Однако в аналогичной работе показано, что уровень в плазме крови у пациентов старше 60 лет снижен на 53% по сравнению с более молодой группой [10]. В двух других работах выявлены половые различия в тенденциях изменения лептина. Так, в американском исследовании показано возрастное повышение

Рис. 5. Изменение уровня инсулина с возрастом.



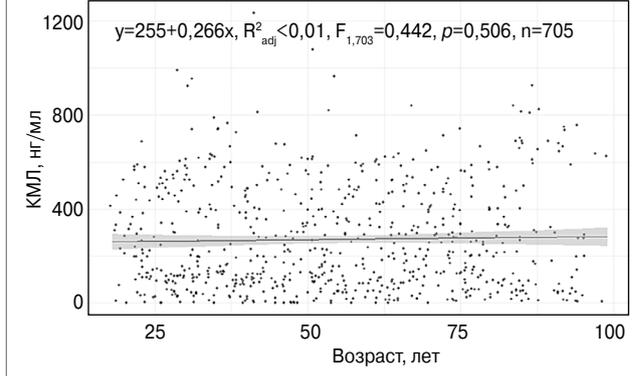
лептина у женщин, без его изменения у мужчин, а в польском исследовании, наоборот, он повышался у мужчин, у женщин же корреляция с возрастом не выявлена [11, 12]. По сравнению с RUSS-AGE оба исследования проведены на гораздо меньших выборках – 70 и 114 человек.

Результаты нашего исследования показали статистически значимое увеличение глюкозы, которое также выявлено в других аналогичных работах. Одно из исследований проводилось на 771 человеке, у которых измерялся уровень глюкозы натощак и после глюкозотолерантного теста [13]. В данной работе размер выборки и возрастной диапазон оказались близки к тем, что использовались в RUSS-AGE, вероятно, это обуславливает схожие результаты. Другое исследование, проводившееся на 67 пожилых и 21 молодом участнике, что значительно меньше, чем в RUSS-AGE, также выявило положительную корреляцию с возрастом ($p < 0,001$) [14]. Несмотря на разные размеры выборок и дизайны исследований, многие исследования подтверждают повышение уровня глюкозы с возрастом у здоровых людей. Предположительно, это происходит за счет снижения темпов ее утилизации, которое, с одной стороны, может быть связано с возрастным снижением скорости метаболической активности [15]. С другой стороны, причиной может быть снижение чувствительности тканей к инсулину, которое происходит как из-за процессов старения напрямую, так и из-за возрастного изменения состава тела. В частности, увеличение количества жировой ткани является серьезным фактором риска развития инсулинорезистентности [1]. Также с возрастом ухудшается работа β -клеток поджелудочной железы и уменьшается количество мышечной ткани, которая потребляет значительную часть глюкозы [16].

Помимо этого наши результаты показывают повышение HbA_{1c} с возрастом. Аналогичные результаты показаны в ходе анализа множественной линейной регрессии в исследовании на 4748 жителей Тайваня в возрасте от 30 до 70 лет [17]. В американском исследовании на 5743 участниках также получена положительная корреляция с возрастом, при этом увеличение уровня HbA_{1c} составило 0,010–0,014 единиц в год в зависимости от популяции [18]. В то же время в китайском исследовании в ходе линейного регрессионного анализа показано, что уровни HbA_{1c} увеличиваются в среднем на 0,020% за 10 лет. Эти данные получены на 18 265 пациентах, у которых ранее не диагностирован СД [18]. Таким образом, полученные нами результаты подтверждены во всех перечисленных исследованиях, а также при участии людей разных национальностей, что позволяет сделать вывод о достоверности полученного нами тренда. Это, вероятно, связано с возрастной гипергликемией, которая ведет к повышению уровня HbA_{1c} [1]. Также на повышение уровня HbA_{1c} может оказывать влияние увеличение скорости гликирования, связанное со старением [18].

Полученные результаты показали отсутствие значимых изменений инсулина с возрастом ($p = 0,078$). В исследовании D. Muller и соавт. на 771 добровольце от 20 до 96 лет так-

Рис. 6. Изменение уровня КМЛ с возрастом.



же не выявлено корреляции возраста с уровнем инсулина натощак [13]. Вероятно, схожие с нашими результаты получены вследствие анализа в похожих возрастных диапазонах с равномерным распределением лиц разных возрастов. Помимо этого два исследования проводились на изолированных группах молодых ($23,7 \pm 0,8$ года, 28 ± 1 год) и пожилых ($70,1 \pm 0,7$ года, 70 ± 1 год) людей общим числом 291 человек [14, 19]. В обоих случаях результаты показали, что ни концентрация инсулина натощак, ни пиковая концентрация не различались между группами. Таким образом, несмотря на различные дизайны исследований и размеры выборок, общая тенденция к отсутствию корреляции инсулина с возрастом прослеживается во многих работах и подтверждается в нашем исследовании. Показано, что поддержание стабильного низкого уровня инсулина и минимизация активности его сигнальных путей способствуют увеличению продолжительности жизни [2]. Так, долгожители имеют низкие уровни инсулина натощак и более высокую чувствительность к нему по сравнению с пожилыми людьми [4]. Высокие концентрации инсулина приводят к клеточному стрессу и преждевременному старению в ходе избыточного липогенеза, накопления нефункциональных полипептидов, нарушения аутофагии, дисфункции митохондрий и повышения уровня свободных радикалов [2].

По нашим данным, КМЛ не изменяется значимо в возрастных группах ($p = 0,506$), однако аналогичные по дизайну работы выявили его повышение. Одно из исследований проводилось в Китае на 1196 образцах плазмы крови доноров. В нем выявлена значимая положительная корреляция КМЛ с возрастом у мужчин ($p < 0,001$), но не у женщин ($p = 0,053$) [20]. В отличие от нашего исследования здесь отсутствовал отбор образцов исключительно от здоровых пациентов, что могло исказить результаты. Другие два исследования проводились в США на участниках от 18 до 45 и старше 60 лет, число составило 325 и 172 соответственно [21, 22]. Оба исследования в отличие от RUSS-AGE проводились на небольших выборках, а также изучали отдельные возрастные группы, что важно учитывать из-за большой вариабельности КМЛ, подтвержденной нашими данными. Также оба исследования проводились в Америке, где типичный рацион питания существенно отличается от российского, а на уровень КМЛ влияет его количество в потребляемой пище [23]. Накопление КМЛ негативно влияет на состояние организма из-за его способности повреждать ткани в ходе модификации структуры белка, его конформации, образования свободных радикалов и индукции воспаления хронического воспаления [3].

Закключение

В ходе исследования выявлены тенденции, характерные для здоровых людей от 18 до 97 лет. Отсутствие изменений лептина коррелирует с данными о здоровом старении долгожителей и может быть связано с сохранением нормального индекса массы тела и чувствительности к адипокину. Способность адипонектина противодействовать развитию за-

болеваний сердечно-сосудистой системы, воспаления и его увеличение с возрастом, предположительно, могут замедлять процессы старения, а его способность улучшать чувствительность к инсулину могла способствовать отсутствию изменений последнего. С возрастом уровни глюкозы и HbA_{1c} увеличиваются и у здоровых лиц. Но их медианные показатели должны оставаться в пределах референсных значений для предупреждения развития гипер- или гипoinsулинемии и накопления конечных продуктов гликирования. Однако для окончательных выводов о динамике маркеров углеводного обмена в здоровой популяции Российской Федерации необходимы проспективные исследования.

Ограничения исследования

Одним из ограничений является состав выборки, так как в исследовании приняли участие преимущественно жители Центральной России. РФ – государство с большим числом и неравномерным распределением людей разных национальностей, что также может оказывать влияние на характер изменения углеводного обмена с возрастом. Поэтому для создания репрезентативной выборки российского населения необходим сбор данных по всей стране с учетом этого фактора.

Другим ограничением исследования стало число участников в группе 89–99 лет, что значительно меньше по сравнению с другими группами. Этот факт обусловлен малым числом здоровых людей в преклонном возрасте. В связи с этим возникает вопрос о репрезентативности отобранных добровольцев в пожилом возрасте. Вероятно, начиная с определенного возраста, участники исследования обладают более благоприятными характеристиками здоровья, чем среднестатистический человек того же возраста.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (протокол №59 от 13.09.2022). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

Compliance with the principles of ethics. The study protocol was approved by the local ethics committee Pirogov Russian National Research Medical University (protocol No. 59, 13.09.2022). Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

Источник финансирования. Исследование выполнено при грантовой поддержке АНО «Московский центр инновационных технологий в здравоохранении» в рамках договора НИР 0903-13/23-НИР от 16.06.2023.

Funding source. The study was carried out with the grant support of the Moscow Center for Healthcare Innovations under the research agreement 0903-13/23-НИР dated 16.06.2023.

Литература/References

1. Chia CW, Egan JM, Ferrucci L. Age-Related Changes in Glucose Metabolism, Hyperglycemia, and Cardiovascular Risk. *Circ Res*. 2018;123(7):886-904. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.118.312806
2. Kolb H, Kempf K, Martin S. Insulin and aging – a disappointing relationship. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1261298. DOI:10.3389/fendo.2023.1261298
3. Delgado-Andrade C. Carboxymethyl-lysine: thirty years of investigation in the field of AGE formation. *Food Funct*. 2016;7(1):46-57. DOI:10.1039/c5fo00918a
4. Arai Y, Kamide K, Hirose N. Adipokines and Aging: Findings From Centenarians and the Very Old. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:142. DOI:10.3389/fendo.2019.00142
5. Cnop M, Havel PJ, Utzschneider KM, et al. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia*. 2003;46(4):459-69. DOI:10.1007/s00125-003-1074-z
6. Kim JG, Lee BJ, Jeong JK. Temporal Leptin to Determine Cardiovascular and Metabolic Fate throughout the Life. *Nutrients*. 2020;12(11):3256. DOI:10.3390/nu12113256
7. Obata Y, Yamada Y, Takahi Y, et al. Relationship between serum adiponectin levels and age in healthy subjects and patients with type 2 diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;79(2):204-10. DOI:10.1111/cen.12041
8. Adamczak M, Rzepka E, Chudek J, Wiecek A. Ageing and plasma adiponectin concentration in apparently healthy males and females. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;62(1):114-8. DOI:10.1111/j.1365-2265.2004.02182.x
9. Fang H, Judd RL. Adiponectin Regulation and Function. *Compr Physiol*. 2018;8(3):1031-63. DOI:10.1002/cphy.c170046
10. Ostlund RE Jr, Yang JW, Klein S, Gingerich R. Relation between plasma leptin concentration and body fat, gender, diet, age, and metabolic covariates. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(11):3909-13. DOI:10.1210/jcem.81.11.8923837
11. Moller N, O'Brien P, Nair KS. Disruption of the relationship between fat content and leptin levels with aging in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(3):931-4. DOI:10.1210/jcem.83.3.4620
12. Roszkowska-Gancarz M, Jonas M, Owczarzak M, et al. Age-related changes of leptin and leptin receptor variants in healthy elderly and long-lived adults. *Geriatr Gerontol Int*. 2015;15(3):365-71. DOI:10.1111/ggi.12267
13. Muller DC, Elahi D, Tobin JD, Andres R. Insulin response during the oral glucose tolerance test: the role of age, sex, body fat and the pattern of fat distribution. *Aging (Milano)*. 1996;8(1):13-21. DOI:10.1007/BF03340110
14. Basu R, Breda E, Oberg AL, et al. Mechanisms of the age-associated deterioration in glucose tolerance: contribution of alterations in insulin secretion, action, and clearance. *Diabetes*. 2003;52(7):1738-48. DOI:10.2337/diabetes.52.7.1738
15. Sakurai M, Motoike IN, Hishinuma E, et al. Identifying critical age and gender-based metabolic shifts in a Japanese population of the Tohoku Medical Megabank cohort. *Sci Rep*. 2024;14(1):15681. DOI:10.1038/s41598-024-66180-0
16. Ma Q, Liu H, Xiang G, et al. Association between glycated hemoglobin A1c levels with age and gender in Chinese adults with no prior diagnosis of diabetes mellitus. *Biomed Rep*. 2016;4(6):737-40. DOI:10.3892/br.2016.643
17. Huang SH, Huang PJ, Li JY, et al. Hemoglobin A1c Levels Associated with Age and Gender in Taiwanese Adults without Prior Diagnosis with Diabetes. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(7):3390. DOI:10.3390/ijerph18073390
18. Pani LN, Korenda L, Meigs JB, et al. Effect of aging on A1C levels in individuals without diabetes: evidence from the Framingham Offspring Study and the National Health and Nutrition Examination Survey 2001–2004. *Diabetes Care*. 2008;31(10):1991-6. DOI:10.2337/dc08-0577
19. Basu R, Dalla Man C, Campioni M, et al. Effects of age and sex on postprandial glucose metabolism: differences in glucose turnover, insulin secretion, insulin action, and hepatic insulin extraction. *Diabetes*. 2006;55(7):2001-14. DOI:10.2337/db05-1692
20. Wang D, Wang J, Liu X, et al. Quantifying carboxymethyl lysine and carboxyethyl lysine in human plasma: clinical insights into aging research using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *BMC Biotechnol*. 2024;24:12. DOI:10.1186/s12896-024-00838-5
21. Vlassara H, Cai W, Goodman S, et al. Protection against loss of innate defenses in adulthood by low advanced glycation end products (AGE) intake: role of the antiinflammatory AGE receptor-1. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(11):4483-91. DOI:10.1210/jc.2009-0089
22. Uribarri J, Cai W, Peppas M, et al. Circulating glycotoxins and dietary advanced glycation endproducts: two links to inflammatory response, oxidative stress, and aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007;62(4):427-33. DOI:10.1093/gerona/62.4.427
23. Poulsen MW, Hedegaard RV, Andersen JM, et al. Advanced glycation endproducts in food and their effects on health. *Food Chem Toxicol*. 2013;60:10-37. DOI:10.1016/j.fct.2013.06.052

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.10.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.12.2024